

УДК 615.31:547.583.5]012.1.015:543.544.943.3

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3-ДИГИДРО-1Н-ХИНАЗОЛИН-4-ОНА

Бандура А.Ф.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ
Минздрава России, Пятигорск, e-mail: Alex_paris@mail.ru*

С использованием логико-структурного подхода и прогностической компьютерной программы биологической активности PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) осуществлен отбор 7 наиболее перспективных соединений. Для исследуемых структур спрогнозированы такие виды фармакологической активности, как анксиолитическая, нейропротекторная, ноотропная, противовоспалительная, противоаллергенная, обезболивающая, антидепрессантная, противопаркинсонная. Осуществлен целенаправленный синтез указанных соединений. При помощи тонкослойной хроматографии установлено образование новых веществ, строение которых доказано УФ-, ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопией. Изучены закономерности и выявлена взаимосвязь между практическим выходом целевого продукта и частичным отрицательным зарядом на атоме кислорода альдегидной группы. Обоснованы значительные выходы целевых соединений 1–4 и объяснены более низкие значения для структур 5–7. Дана наглядная информация полученных результатов в виде таблиц и графиков.

Ключевые слова: прогнозирование, моделирование, хиназолин-4-оны, УФ-, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопия

NEW HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF 2,3-DIHYDRO-1H-QUINAZOLIN-4-ONE

Bandura A.F.

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk, e-mail: Alex_paris@mail.ru*

Using the logical framework approach and virtual prediction of biological activity PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) selected a number of the most 7 promising compounds. For the investigated structures predicted following pharmacological activity: anxiolytic, neuroprotective, nootropic, anti-inflammatory, anti-allergy, analgesic, antidepressant, antiparkinsonian. Purposeful synthesis of compounds 7, TLC identified the availability of new substances, the structure of which determined UV, IR and ¹H NMR spectroscopy. The laws and revealed the relationship between practical output of the desired product and a partial negative charge on the oxygen atom of the aldehyde group. Justified significant yields of compounds 1–4 and explained the lower values for the structures of 5–7. A visual information of the results obtained in the form of tables and graphs.

Keywords: predicting, simulation, quinazolin-4-ones, UV, IR, ¹H NMR spectroscopy

Поиск новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов всегда остается приоритетной задачей для фармацевтической науки. Данная проблема решается либо на базе природных соединений, либо с помощью целенаправленного синтеза структур с заданной активностью. Возможности тонкого органического синтеза практически безграничны.

Многообразие и репрезентативность соединений дает возможность осуществлять целенаправленный отбор тех структур, которые обладают необходимым фармакологическим эффектом с минимальным побочным действием. Вместе с тем использование современных компьютерных технологий позволяет осуществлять прогноз как целевых структур, так и их вероятный фармакологический эффект и тем самым снизить затраты исследований.

Известно, что молекулярное моделирование с успехом используется, например, для поиска ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, аминотиазольных ингиби-

торов циклинзависимой киназы (CDK2), поиска улучшенных аналогов антибиотика пираницидина, а также выяснения механизма антималярийной активности артемизина [5–7].

Что касается лекарственных препаратов, то для молекулярного моделирования наиболее рационально использовать соединения, близкие по структуре к эндогенным веществам и которые ранее уже прошли фармакологическую апробацию. Накоплен значительный опыт по разнообразным путям синтеза производных хиназолин-4-онов. Целесообразность исследований в этой области, очевидно, является логическим продолжением ранее выполненных химических и фармакологических работ, поскольку этот класс соединений характеризуется широким спектром биологической активности [1–4].

Целью нашего исследования является обоснование и целенаправленный поиск гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-онов.

Материалы и методы исследования

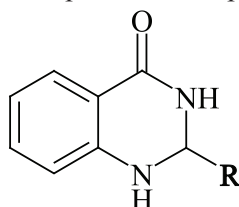
Для целенаправленного синтеза гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-онов по разработанной нами методике предварительно использован логико-структурный подход, в сочетании комплексом компьютерных программ направленных на выявление возможной биологической активности, а также нами разработана методика синтеза данного класса соединений. В качестве исходных реагентов использовали амид антралиновой кислоты и различные гетероциклические альдегиды. Полученные новые целевые соединения анализировали методом ТСХ и определяли температуру плавления, а структуры полученных соединений устанавливали при помощи УФ-, ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Результаты исследования и их обсуждение

С использованием синтетической базы данных Reaxys и на основании логико-структурного подхода из массива 200 соединений нами были отобраны 7 наиболее перспективных гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она. Фармакологическая активность данных виртуальных структур была проанализирована с помощью программы PASS, что позволило выявить возможные виды активности (табл. 1).

Таблица 1

Данные по прогнозу биологической активности гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она компьютерной программой PASS, значения Pa в % характеризуют проявление вероятной активности



Виды биологической активности	№ п/п	1	2	3	4	5	6	7
	R							
Процент вероятной активности (Pa в %)								
Анксиолитическая		36,4	30,6	48,2	24,7	55,2	41,1	41,1
Нейропротекторная		38,9	37,6	37,6	54,4	35,3	41,2	35,1
Ноотропная		79,9	56,2	71,9	73,6	81,4	88,8	64,0
Противовоспалительная		76,7	—	83,3	73,3	43,6	84,8	91,8
Противоаллергенная		65,8	18,3	83,3	73,3	91,6	84,8	84,2
Обезболивающая		57,7	37,6	42,3	48,2	84,8	43,9	58,3
Антидепрессантная		76,7	63,0	83,3	73,3	91,6	84,8	69,9
Противопаркинсонная		66,2	—	53,3	66,1	55,2	42,1	48,6

Как видно из представленных данных, анализируемые соединения в целом характеризуются низкой анксиолитической и нейропротекторной активностью. Соединение 5 является лидером возможного анксиолитического эффекта. Высокими значениями ноотропной, антидепрессантной, противопаркинсонной активности характеризуются все прогнозируемые соединения представленного ряда. Большинство из них характеризуется выраженной противовос-

палительной, что наиболее выражено у 1, 3, 4, 6 и 7, противоаллергенной (наибольшая степень вероятности для веществ 3–7) и обезболивающей (высокие значения у 5) активностью.

Следует отметить, что данные, полученные по программе PASS, могут служить лишь ориентировочной характеристикой при отборе перспективных молекул и помогают провести первичную выборку вероятных лидеров.

Осуществляя синтез прогнозируемых структур, мы в качестве растворителя и катализатора реакции использовали ледяную уксусную кислоту. Как известно, ядро фурана характеризуется ацидофобностью, в связи с чем реакционную смесь не следует подвергать чрезмерному нагреванию. Общая методика получения гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она заключалась во взаимодействии исходного амида антраниловой кислоты (0,01 моль)

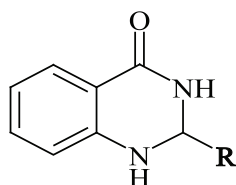
и соответствующего альдегида (0,01 моль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты с кратковременным нагреванием при 100°C в течение 2–10 мин, в зависимости от структуры альдегида.

Целевой продукт осаждали водой, отделяли и кристаллизовали из этанола.

В табл. 3 представлены некоторые физико-химические параметры синтезированных нами гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она.

Таблица 2

Некоторые физико-химические свойства С-гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она



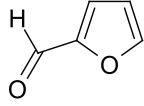
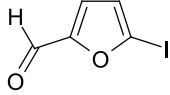
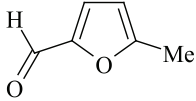
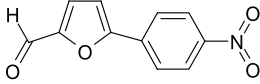
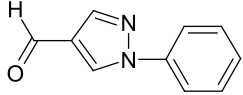
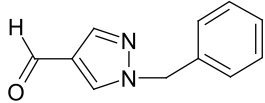
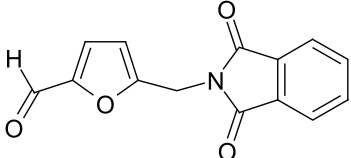
Номер лабораторного шифра	R	Выход, %	Тпл., °C (EtOH)	ИК-спектры, см ⁻¹		УФ λ _{max} , нм
				C=O	N–H и C=C	
1 QFur		92	152–153	1643	3249 3182 1608	221 337
2 QFurI		88	155–156	1655	3287 3163 1612	221 333
3 QFurMe		90	159–161	1647	3283 3179 1608	222 315
4 QFurBenzNO ₂		79	363–365	1674	3271 3128 1608	203 223 308 355
5 QDzPh		67	303–305	1666	3163 3132 1597	208 298
6 QDzBenz		62	308–310	1678	3175 3121 1604	207 335 290
7 QFurIsoInd		61	239–240	1701 1678	3175 3113 1604	218 307

Как известно, на протекание реакции циклоконденсации существенное влияние оказывает частичный отрицательный заряд на атоме кислорода, а частичный положительный заряд на атоме азота неизменен. Чем больше δ⁻ на атоме кислорода альде-

гидной группы и больше δ⁺ на атоме азота, тем легче протекает реакция. Исходя из этого был осуществлен расчет распределения зарядов на альдегидной группе полуэмпирическим методом (AM1) при помощи программы HyperChem версия 8.0, табл. 3.

Таблица 3

Заряды на альдегидной группе

№ п/п	Альдегид	Заряд на альдегидной группе		
		С	О	Н
1		0,253	-0,279	0,113
2		0,251	-0,270	0,119
3		0,253	-0,282	0,112
4		0,250	-0,267	0,117
5		0,257	-0,294	0,085
6		0,257	-0,297	0,084
7		0,254	-0,280	0,112

Мы сочли целесообразным изучить эти закономерности и выявить взаимосвязь между практическим выходом целевого продукта и частичным отрицательным зарядом на атоме кислорода альдегидной группы. Рис. 1 и 2 наглядно отражают данную зависимость.

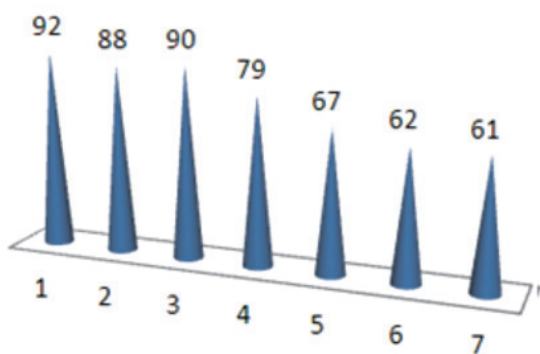


Рис. 1. Выходы целевых соединений в %

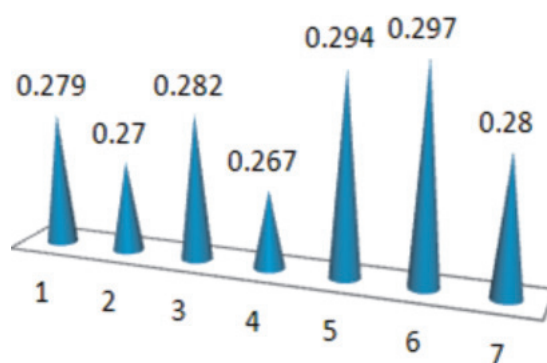


Рис. 2. Частичный отрицательный заряд на атоме кислорода альдегидной группы исходных альдегидов

Сопоставляя между собой данные двух графиков и проводя корреляцию между ними, можно сделать вывод о том, что имеет место зависимость между частичным отрицательным зарядом на атоме кислорода

и выходом целевых соединений и это подтверждается для соединений 1, 2, 3, 4. Снижение выходов для соединений 5–7 можно объяснить вызванными из-за присутствия в молекулах исходных альдегидов, фенильных, бензильных заместителей.

Во втором сообщении нами будут приведены данные расчетов сродства лигандов к исследуемым рецепторам и представлены данные скрининговых фармакологических исследований прогнозируемых видов фармакологической активности.

Выводы

1. Осуществлен компьютерный прогноз гетерилпроизводных 2,3-дигидро-1H-хиназолин-4-онов.

2. Получены 6 новых соединений, структуры которых доказаны современными физико-химическими методами.

3. Выявлена взаимосвязь между частичным отрицательным зарядом на атоме кислорода альдегидной группы исходных альдегидов и выходами целевых соединений.

Список литературы

1. Бородина Ю.В. Предсказание активности препаратов с помощью компьютерной системы PASS / Ю.В. Бородина, Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // Хим.-фармац. журн. – 1996. – Т.30, № 12. – С. 39–42.
2. Оганесян Э.Т. Целенаправленный синтез производных 1,4-дигидро-4-оксопиримидина, обладающих актопротекторной активностью / Э.Т. Оганесян, И.П. Кодониди, А.Ф. Бандура // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 3. – С. 21–27.
3. Филимонов Д.А. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков, Е.И. Караичева // Эксп. клин. фармакол. – 1985. – Т. 58. – № 2. – С. 56–62.
4. Филимонов Д.А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
5. Safaei, Hamid Reza Glycerol based ionic liquid with a boron core: A new highly efficient and reusable promoting medium for the synthesis of quinazolinones / Safaei Hamid Reza; Shekouhy Mohsen; Shafiee Vahid. et al. // Journal of Molecular Liquids. – 2013. – Vol. 180. – P. 139–144.

6. Stahl M. A validation study on the practical use of de novo design / Stahl M.; Todorov N. P.; James T. et al. // J. Comput.-Aided Mol. Des. – 2002. – Vol. 16, 1 7. – P. 459.

7. Chen Jiuxi Gallium(III) triflate-catalyzed one-pot selective synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and quinazolin-4(3H)-ones / Chen Jiuxi; Wu Dengze; He Fei; et al. // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49, № 23. – P. 3814–3818.

References

1. Borodina Y.V. Predicting the activity of prodrugs by a computer system PASS / Y.V. Borodin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Chem. Pharmacy. journal. 1996.–V.30, no. 12. pp. 39–42.
2. Oganessian E.T. Directed synthesis of 1,4-dihydro-4-oxopyrimidine having actoprotective activity / Oganessian E.T., Kodonidi I.P., Bandura A.F. // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2013. no. 3. pp. 21–27.
3. Filimonov D.A. Computer prediction spectrum of biological activity of chemical compounds by their structural formula: System PASS / Filimonov D.A., Poroikov V.V., Karaicheva E.I // Exper. and clin. farmakol. 1995. Vol. 58, no. 2. pp. 56.
4. Filimonov D.A. Forecast range of biologically active organic compounds / Filimonov D.A., Poroikov V.V. // Rus. Chem. journal. 2006. Vol. 50, no. 2. p. 66–75.
5. Safaei, Hamid Reza Glycerol based ionic liquid with a boron core: A new highly efficient and reusable promoting medium for the synthesis of quinazolinones / Safaei Hamid Reza; Shekouhy Mohsen; Shafiee Vahid; et al. // Journal of Molecular Liquids, 2013, Vol. 180, pp. 139–144.
6. Stahl M. A validation study on the practical use of de novo design / Stahl M., Todorov N. P., James T. et al. // J. Comput. Aided Mol. Des. 2002. Vol. 16, 1 7. pp. 459.

7. Chen Jiuxi Gallium(III) triflate-catalyzed one-pot selective synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and quinazolin-4(3H)-ones / Chen Jiuxi; Wu Dengze; He Fei; et al. // Tetrahedron Letters, 2008, Vol. 49, no. 23 pp. 3814–3818.

Рецензенты:

Оганесян Э.Т., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Кодониди И.П., д.фарм.н., доцент кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.