

УДК 547.856.1:615.214

**СПЕКТР ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ [4-ОКСОХИНАЗОЛИН-3(4Н)-ИЛ]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

<sup>1</sup>Арчакова Ю.В., <sup>2</sup>Глухова Е.Г., <sup>2</sup>Шматова Е.Н., <sup>2</sup>Солодунова Е.А.,  
<sup>1</sup>Тюренков И.Н., <sup>2</sup>Новиков М.С., <sup>2</sup>Озеров А.А.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru;

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

Осуществлена комплексная оценка психофармакологических свойств девяти новых производных хиназолин-4(3Н)-она, относящихся к функциональным рядам алифатических и ароматических кетонов, сложных эфиров и замещенных амидов 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты. На моделях «Условная реакция пассивного избегания» и «Экстраполяционное избавление» в дозе 10 мг/кг при однократном пероральном введении выявлена выраженная ноотропная активность у 3-(2-оксопропил) хиназолин-4(3Н)-она и бензилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты. Ариламида 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты продемонстрировали отчетливую психостимулирующую и анксиолитическую активность в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Психоседативные свойства обнаружены у гидразида 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты. Наибольший интерес для дальнейшей структурной модификации в положениях 2 и 6 гетероциклической хиназолиновой системы представляют собой алифатические кетоны, ариалифатические сложные эфиры и ариламида 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты, обладающие ценными психотропными свойствами.

**Ключевые слова:** хиназолин, психотропная активность, соотношение структура – активность

**SPECTRUM OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NOVEL [4-OXOQUINAZOLIN-3(4H)-YL]ACETIC ACID DERIVATIVES**

<sup>1</sup>Archakova Y.V., <sup>2</sup>Glukhova E.G., <sup>2</sup>Shmatova E.N., <sup>2</sup>Solodunova E.A.,  
<sup>1</sup>Tyurenkov I.N., <sup>2</sup>Novikov M.S., <sup>2</sup>Ozerov A.A.

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru;

<sup>2</sup>Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com

The integrated evaluation of psychopharmacological properties of 9 new quinazolin-4(3H)-one derivative series relating to functional aliphatic and aromatic ketones, esters and substituted amides of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl] acetic acid was carried out. On the models of «Passive avoidance» and «Extrapolatory deliverance» at a single dose of 10 mg/kg after oral administration the pronounced nootropic activity of 3-(2-oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one and benzyl ester of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid was revealed. Arylamides of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid showed a clear anxiolytic and psychostimulant activity in the «Open field» and «Elevated crosswise labyrinth» tests. Psychosedative properties were detected in the hydrazide of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid. The greatest interest for further structural modifications at position 2 and 6 of the quinazoline heterocyclic system represent the aliphatic ketones, arylaliphatic esters and arylamides of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid derivatives that have valuable psychotropic properties.

**Keywords:** quinazoline, psychotropic activity, structure-activity relationship

Высокая реакционная способность хиназолин-4(3Н)-она в процессах N-алкилирования, селективно протекающих в положении N<sup>3</sup> хиназолиновой системы, обеспечивает широкие возможности получения разнообразных функциональных производных с ценными фармакологическими свойствами. Недавно в ряду N<sup>3</sup>-замещенных производных хиназолин-4(3Н)-она были обнаружены вещества, обладающие выраженными антидепрессантными [3], ноотропными [4], иммуно-тропными [5] свойствами, а также высокой противосудорожной [6] и антибактериальной [7] активностью. Дополнительные возможности расширения ряда веществ хиназолиновой природы возникают при замещении в положения С<sup>2</sup> и С<sup>6</sup> хиназолиновой системы, а также при введении

дополнительных функциональных групп в заместители при атоме азота N<sup>3</sup>. В связи с этим предварительная оценка целевых фармакологических, в частности психотропных, свойств базовых структур, не имеющих таких дополнительных заместителей, может послужить основой рационального синтеза новых высокоактивных веществ на основе хиназолин-4(3Н)-она.

**Цель исследования.** Синтез и экспериментальное изучение *in vivo* спектра психофармакологических свойств производных 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты, относящихся к различным функциональным производным – кетонам, сложным эфирам и амидам, с целью выявления наиболее перспективных рядов соединений для дальнейшей направленной структурной модификации.

### Материалы и методы исследования

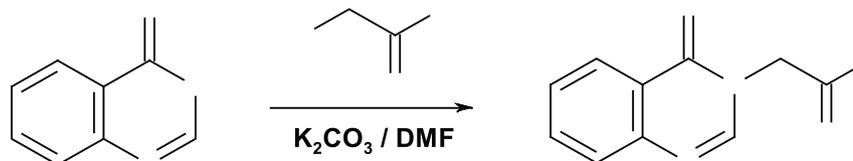
Синтез производных 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты был осуществлен путем N<sup>3</sup>-алкилирования хиनाзолин-4(3Н)-она α-галогенметилкетонами, эфирами и амидами галогенуксусных кислот в среде безводного диметилформамида в интервале температур 80–120 °С в присутствии избытка карбоната калия, как это описано нами ранее [1, 3–5].

При изучении спектра психофармакологических свойств были использованы стандартные тесты психофармакологического скрининга: тест «Открытое поле» (с регистрацией следующих наиболее значимых параметров поведения животных: КПК – количество пересеченных квадратов, КЗО – количество заглядываний в отверстия), тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (КВОР – количество выходов в открытые рукава, КППР – количество переходов между рукавами, ВНОР – время нахождения в открытых рукавах), тест «Условная реакция пассивного избегания» (ЛПЗТО – латентный период захода в темный отсек, КЗТО – количество заходов в темный отсек), тест «Экстраполяционное избежание» (ВИ – время иммобилизации, КП – количество прыжков, ЛПП – латентный период подныривания).

Все исследования были проведены на белых беспородных половозрелых крысах-самках в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [2]. Соединения вводились однократно перорально в виде суспензии в крахмальном геле в дозе 10 мг/кг за 1 ч до тестирования. Животные контрольных групп получали эквивалентный объем крахмального геля. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США) с использованием метода рангового однофакторного анализа Крускала – Уоллиса, критерия Ньюмена – Кейлса для множественных сравнений. Статистически значимыми расценивали эффекты при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Ряд синтезированных и исследованных производных хиназолин-4(3Н)-она включал в себя алифатические (I) и ароматические (II–IV) кетоны, сложные эфиры (V) и замещенные амиды (VI–IX) 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты (табл. 1):



где X = Cl или Br; значения R представлены в табл. 1.

Таблица 1

Выход и физико-химические свойства новых производных 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты

Соединение	R	Брутто-формула	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °С
I	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	62	166–168
II	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	83	156–158
III	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	58	174–175
IV	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	56	199–201
V	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	82	116–117
VI	NHNH <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	83	252–255
VII	NHC(NH)NH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	87	240–242
VIII	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	72	251–254
IX	NH(1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> )	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	66	319–322

В результате проведенных исследований установлено, что в тесте «Открытое поле» только сложный эфир **V** и ариламиды **VIII** и **IX** повышают спонтанную двигательную активность животных, статистически значимо увеличивая количество пересеченных квадратов (табл. 2), но не влияют на ориентировочно-исследовательскую активность крыс.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ароматические кетоны **II** и **IV** достоверно снижают количество выходов в открытые рукава и количество переходов между открытыми и закрытыми рукавами, что в сочетании с отсутствием их влияния на спонтанную двигательную активность в тесте «Открытое поле» может быть интерпретировано как повышение тревожности животных под влиянием этих веществ. В противоположность этому ариламид **VIII** и в меньшей мере **IX** увеличивали количество выходов в открытые рукава, количество переходов между рукавами и время нахождения в открытых рукавах, что свидетельствует об их анксиолитических свойствах.

Соединения **I** и **V**, которые можно условно отнести соответственно к группе али-

фатических кетонов и сложных эфиров – производных 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты в тесте «Условная реакция пассивного избегания» достоверно увеличивали латентный период захода в темный отсек и уменьшали количество заходов в него при воспроизведении теста через 7 и 14 дней после обучения. В тесте «Экстраполяционное избавление» была подтверждена ноотропная активность соединений **I** и **V**, под их влиянием экспериментальные животные статистически значимо быстрее решали задачу избегания аверсивной среды (сокращение латентного периода подныривания), сокращали время иммобилизации, увеличивали количество прыжков и значительно уменьшали время решения поставленной задачи.

Практическое отсутствие каких-либо психотропных свойств у гуанидинового производного 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты **VII** может рассматриваться скорее как положительное свойство этого вещества в свете недавно полученных нами предварительных данных о его высокой нейро- и кардиопротекторной активности.

Таблица 2

Спектр психотропной активности новых производных 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты

Соединение	Психофармакологические тесты									
	Открытое поле		Приподнятый крестообразный лабиринт			Условная реакция пассивного избегания		Экстраполяционное избавление		
	КПК	КЗО	КВОР	КПМР	ВНОР	ЛПЗТО	КЗТО	ВИ	КП	ЛПП
I	0	–	0	0	+	↑	↓	↓	↑	↓
II	0	0	↓	↓	0	+	–	–	0	–
III	0	0	0	0	↑	0	0	↓	0	–
IV	0	–	↓	↓	–	+	↓	↓	0	↓
V	↑	0	–	–	+	↑	↓	↓	+	↓
VI	0	–	–	↓	↑	+	↓	–	0	–
VII	0	–	–	0	+	0	–	–	0	–
VIII	↑	+	↑	↑	↑	–	–	+	+	↓
IX	↑	–	↑	↑	–	↑	↓	–	–	↓

Примечание. «0» – отсутствие изменения; «+» или «–» – выраженное, превышающее по модулю 20%, но статистически недостоверное увеличение или уменьшение ( $p > 0,05$ ); «↑» или «↓» – статистически достоверное увеличение или уменьшение показателя по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что наибольший интерес для дальнейшего направленного поиска ноотропных лекарственных средств хиназолинового ряда представляют собой базовые структуры алифатических кетонов и арилатифатических сложных эфиров – производных 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты. На основе ариламидов этой кислоты целесообразен поиск соединений с выраженными анксиолитическими свойствами.

### Список литературы

1. Глухова Е.Г. Синтез алифатических и ароматических кетонов хиназолинового ряда // Волгоградск. научно-мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 23–25.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
3. Тюренков И.Н. Синтез и анксиоседативные, антидепрессивные свойства анилидов  $\alpha$ -[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]карбоновых кислот // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47. – № 5. – С. 7–10.
4. Тюренков И.Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49. – № 2. – С. 18–20.
5. Цибизова А.А. Оценка иммунотропных свойств нового производного пиримидина // Междунар. журн. прикл. фундамент. исслед. – 2013. – № 11. – С. 71–72.
6. Nerkar A.G. In silico design, synthesis and pharmacological screening of novel mono and di-bromoquinazolinone derivatives as NMDA receptor antagonists for anticonvulsant activity // Int. J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 331–335.
7. Shah D.R. Novel quinazolinone-thiazolidinone hybrid: design, synthesis and in vitro antimicrobial and antituberculosis studies // Ind. J. Chem. – 2014. – Vol. 53B. – P. 1169–1177.