

Прогноз и целенаправленный синтез N-гетероциклических производных хиназолинона-4

Среди лекарственных препаратов синтетического происхождения выделяются производные хиназолинона-4, так как структурно они близки с эндогенными пиримидиновыми основаниями и являются их бензаннелированными аналогами.

Сочетание широкого спектра фармакологических свойств, влияние на многие биохимические процессы, а также практическое отсутствие токсического воздействия на организм открывают широкие возможности для дальнейших исследований производных хиназолинона-4.

Вероятность получения целевых структур, обладающих заданной биологической активностью и малой токсичностью можно увеличить с помощью компьютерного прогнозирования.

Используя систему PASS, мы осуществили предварительный прогноз возможных видов биологической активности N-гетерилпроизводных хиназолинона-4, содержащих фрагменты антипирина и тиазола в положении 3. Результаты прогноза соответствующих структур представлены в таблице 1, где QPhAnp и QPhTz лабораторные шифры синтезированных соединений.

Таблица 1

Прогноз биологической активности предлагаемых соединений компьютерной программой PASS

Прогнозируемый вид биологической активности	Активность синтезированных соединений, в %	
	QPhAnp	QPhTz
Гиполипидемическая	-	52
Анксиолитическая	67	50
ГАМК-ергический стимулятор	65	45
Фибринолитическая	-	56
Психотропная	56	45
Антагонист-ПГ _{E2}	-	45
Ингибитор-ЦОГ	-	40
Противосудорожная	74	42
Противоподагрическая	39	36
Антиаллергическая	38	56
Антивирусная (ОРВИ)	35	38
Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов	41	27
Снотворная	47	30
Седативная	63	35
Нейролептическая	36	36
Противопаркинсоническая	-	28
Психостимулирующая	-	34
Жаропонижающая	90	-
Анальгетическая	85	-
Антиастматическая	64	-
Ингибитор лейкопоза	53	-
Кардиотоническая	52	-
Антиэпилептическая	43	-

Согласно компьютерному прогнозу для обоих N-гетерилпроизводных хиназолинона-4 QPhAnp и QPhTz наблюдается высокая вероятность проявления седативной (63% и 35%) и анксиолитической активностей (67% и 50%). Этот факт можно объяснить, в первую очередь, наличием самого гетероциклического ядра хиназолинона-4, которое является основным фармакофором, обуславливающим данные виды биологической активности.

Для вещества QphAnp (содержит остаток антипирина) вероятность проявления жаропонижающего действия составила 90%, а анальгетического 85%, что, по видимому, связано с вкладом остатка антипирина в положении 3.

Замена остатка антипирина на тиазольный (QPhTz) достаточно сильно меняет картину компьютерного прогноза, вероятность обнаружения противовоспалительной и антиаллергической активности снижена до 45% и 56% соответственно.

Противосудорожная активность (74% и 42%), предполагаемая для всех прогнозируемых нами соединений, возможно, объясняется сходством строения с барбитуратами.

Программой PASS предсказана низкая вероятность проявления мочегонного действия.

Экспериментальное изучение влияния производных хиназолинона-4 на некоторые показатели деятельности ЦНС проводили методом "открытого поля".

Вещества QPhAnp и QPhTz увеличивают время нахождения в центре поля крыс на 245,5% и 236,4%, а феназепам, как препарат сравнения, на 309,1%. По числу пересеченных секторов наименьшая двигательная активность наблюдалась при введении веществ QPhAnp и QPhTz, что на 48,7% и 45,5% ниже, чем у контрольной группы животных, но на 25,4 и 28,6% больше, чем при введении феназепама.

Вещества QPhAnp и QPhTz достоверно увеличивают число болюсов относительно контроля. Соединение QPhAnp повышает частоту умываний, что свидетельствует о повышении эмоционального статуса животных.

Представляло интерес определить влияние изучаемых соединений на устойчивость головного мозга к гипоксии. Антигипоксическую активность производных хиназолинона-4 определяли путем перевязки обеих сонных артерий. Выявлено достоверное увеличение числа выживших животных в течение 24 часов после окклюзии на фоне QPhAnp и QPhTz на 68% по сравнению с контролем и на 33% относительно феназепама. Через 72 часа процент выживаемости крыс на фоне исследуемых веществ и феназепама составил 65%, в контрольной группе животных - 25%.

Таким образом, вещества QPhAnp и QPhTz в 2 раза увеличивают процент выживаемости животных, что может свидетельствовать об антигипоксической активности. Исследуемые вещества угнетают ЦНС.

Диуретическая активность у производных хиназолинона-4 не выявлена.

Результаты биологических исследований новых N-гетерилпроизводных хиназолинона-4 с достаточной долей вероятности подтверждают обоснованность компьютерного прогноза.