

DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-1-3-8  
© Коллектив авторов, 2020

Н. Д. Бунятян<sup>1, 4\*</sup>, А. И. Северина<sup>2</sup>, Ель Кайал Вассим Мохамед<sup>2</sup>,  
С. В. Залевский<sup>2</sup>, С. Ю. Штрыголь<sup>2</sup>, Амжад Абу Шарк<sup>2</sup>, В. В. Цывунин<sup>2</sup>,  
Д. В. Компанцев<sup>5</sup>, А. М. Шевченко<sup>5</sup>, С. Н. Коваленко<sup>1, 3</sup>, В. А. Георгиянц<sup>2</sup>,  
М. А. Огай<sup>5</sup>, З. Д. Хаджиева<sup>5</sup>

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 2-(4-ОКСО-2-ТИОКСО-1Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)АЦЕТАМИДОВ

<sup>1</sup> ФГАОУ “Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации”, Россия, 119991, Москва.

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина, 61002, Харьков.

<sup>3</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина, 61077, Харьков.

<sup>4</sup> ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва.

<sup>5</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ, Россия, 357500, Пятигорск.

\* e-mail: ndbun@mail.ru

С целью поиска новых противосудорожных субстанций синтезирован ряд 2-(4-оксо-2-тиоксо-1Н-хиназолин-3-ил)ацетамидов взаимодействием 4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2Н)-ил)уксусной кислоты с соответствующими аминами в присутствии *N,N'*-карбонилдимидазола. На модели пентилентетразоловых судорог у мышей исследуемые вещества показали слабый и умеренный противосудорожный эффект. Обсуждены некоторые закономерности “структура — активность”.

**Ключевые слова:** синтез; хиназолин; ацетамиды; антиконвульсанты.

Ранее нами были синтезированы перспективные антиконвульсанты в ряду пиримидин-4-она [1] как аналоги барбитуратов, а также его конденсированных производных [2]. Продолжая эксперименты по модификации структур уже известных антиконвульсантов и основываясь на принципах современной фармакофорной модели создания противосудорожных препаратов [3], в частности, учитывая наличие минимум одного гидрофобного кольца, в данном исследовании базовой структурой (скаффолдом) был выбран бензаннелированный пиримидин-4(3Н)-он, а именно — хиназолин-4(3Н)-он (рис. 1). Анализ литературных данных подтверждает высокий противосудорожный потенциал данного гетероцикла [4, 5]. Еще со времен создания метаквалона, как снотворного и противосудорожного препарата [6], существовали попытки модифицировать его структуру с целью создания более эффективного и менее токсичного препарата [7, 8].

Целью настоящего исследования является синтез новых *N*-замещенных 2-(4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2Н)-ил)ацетамидов и исследование их противосудорожного действия.

### Экспериментальная химическая часть

В работе использовали реактивы производства фирмы Sigma-Aldrich, США. Контроль за реакциями проводили с помощью метода ТСХ (элюент: этилацетат — гексан, 1:2) на пластинках “SorbfilUV-254”. Прояв-

ление хроматограмм проводили в УФ-излучении прибора “Облучатель хроматографический УФС 254/365” (режим 254 нм). Температуры плавления (°С) определяли в капилляре на электротермическом цифровом приборе IA9100X1 (Bibby Scientific Limited, Staffordshire, Великобритания). Элементный анализ проводили на микроанализаторе Euro Vector EA-3000 (Eurovector SPA, Redavalle, Италия). Результаты элементного анализа находились в пределах  $\pm 0,4\%$  от теоретических значений. <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектры регистрировали на спектрометрах Varian Mercury-400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, США) (400 МГц и 100 МГц, соответственно). Растворитель — диметилсульфоксид (DMCO-d<sub>6</sub>), внутренний стандарт — тетраметилсилан. Спектры LC/MS регистрировали с помощью хромато-масс-спектрометра AP ESCIEXAPI 150E X.

**4-Оксо-2-тиоксо-1Н-хиназолин-3-илуксусная кислота (III).** Растворяют 7,5 г (0,1 моль) глицина (II) в смеси 150 мл воды и 14 мл (0,1 моль) триэтиламина. Полученный раствор при перемешивании прибавляют к теплomu раствору 19,2 г (0,1 моль) метилового эфира 2-изотиоцианатобензойной кислоты (I) в 200 мл изопропанола. Раствор кипятят в течение 30 мин и подкисляют соляной кислотой (10 – 12,5 мл) до pH = 2 и оставляют на 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кипятят при перемешивании в 200 мл ацетона. После охлаждения осадок отфильтровывают и промывают дважды 20 мл ацетона.

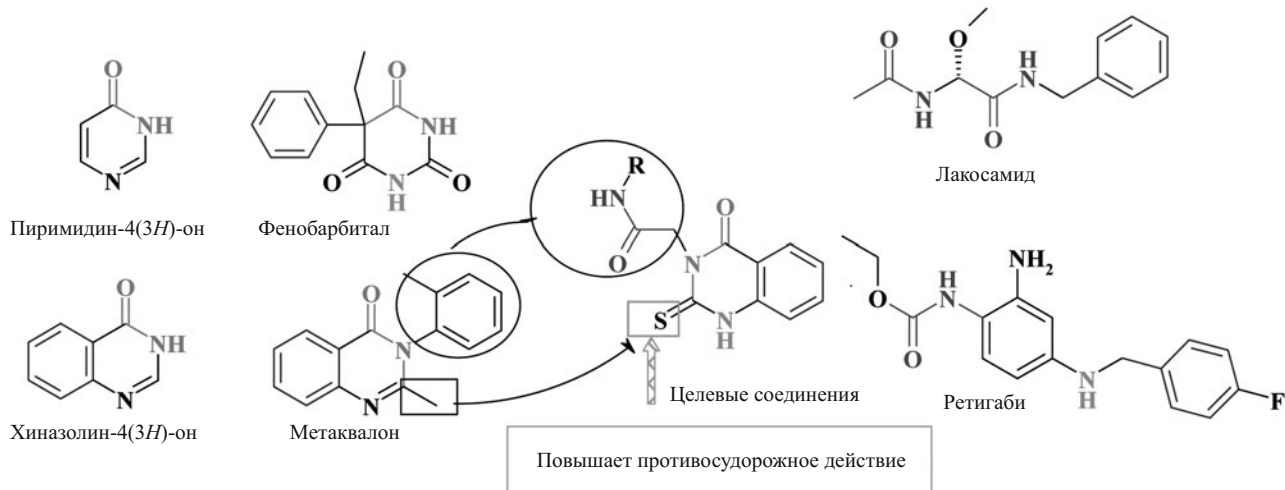


Рис. 1. Направление модификации и основные фармакофорные фрагменты целевых производных хиназолина.

***N*-R-2-(4-оксо-2-тиоксо-1*H*-хиназолин-3-ил)ацетамиды (VII) (общая методика).** К суспензии (0,1 моль) 4-оксо-2-тиоксо-1*H*-хиназолин-3-илуксусной кислоты (III) в 200 мл безводного диоксана добавляют (0,12 моль) карбонилдиимидазола (IV). Смесь кипятят в течение 2–4 ч, контролируя прохождение реакции методом ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси прибавляют соответствующий амин (0,12 моль) и кипятят еще 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 500 мл воды и оставляют на 12 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 50 мл изопропанола и перекристаллизовывают (при необходимости) из смеси 50 мл ДМФА и 200 мл изопропанола.

#### Экспериментальная биологическая часть

Скрининг 10 синтезированных соединений на противосудорожную активность проводили на базовой модели пентилентетразоловых судорог у мышей [9, 10]. Использованы 73 белые половозрелые нелинейные мыши обоих полов массой 19–24 г. Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

Мышей разделили методом случайного выбора на 12 групп, каждую из которых составляли животные обоих полов: 1) контроль ( $n = 8$ ) — модель судорог, индуцированных пентилентетразолом (“Sigma”,

США) в дозе 90 мг/кг подкожно в виде водного раствора; 2) группа референс-препарата ( $n = 5$ ) — вальпроат натрия (“Депакин”, Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 300 мг/кг через зонд в желудок за 30 мин до введения пентилентетразола; 3–12) группы подопытных животных ( $n = 6$ ), которым вводили исследуемые соединения в дозе 100 мг/кг через зонд в желудок в виде суспензии в твине-80 за 30 мин перед инъекцией пентилентетразола.

Наблюдение длилось 60 мин. Регистрировали продолжительность латентного периода судорог, количество клинических и тонических пароксизмов, рассчитывали % животных с клоническими и тоническими судорогами, определяли продолжительность судорожного периода (от первого до последнего приступа) и время жизни животных до гибели (у мышей с летальным исходом). Тяжесть судорог оценивали в баллах по следующей шкале: 1 — вздрагивания, 2 — манежный бег, 3 — клонические припадки, 4 — клонико-тонические судороги с боковым положением, 5 — тоническая экстензия, 6 — тоническая экстензия с гибелью. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы “Statistica 8.0” Windows. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента при нормальном распределении и непараметрическому *U*-критерию Манна — Уитни при его отсутствии. Количественные данные приведены как среднее и его стандартная ошибка, а в случае учета результатов в альтернативной форме (летальность) — как процент наблюдаемого эффекта в группе. В последнем случае

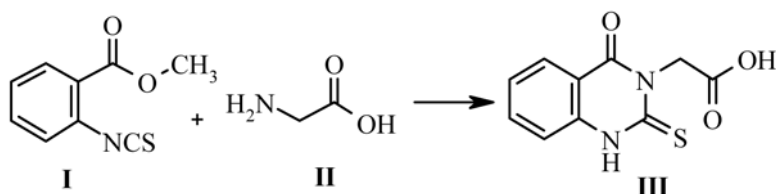
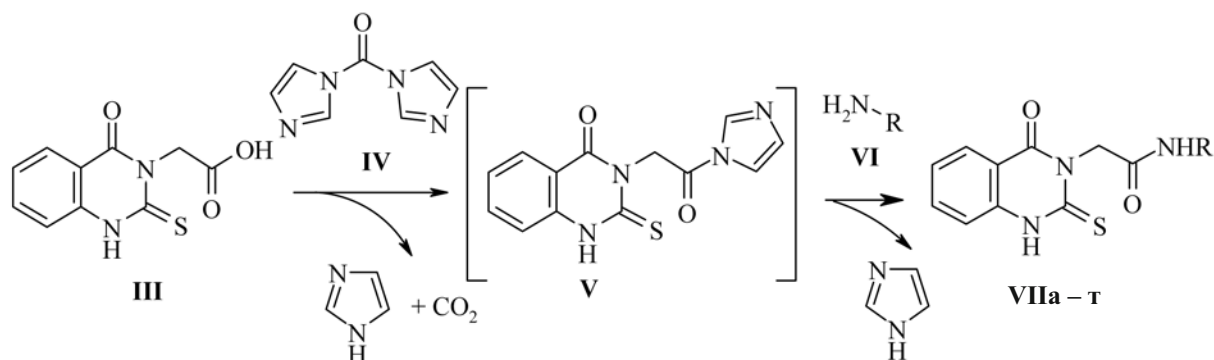


Схема 1. Синтез (4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)уксусной кислоты (III).



**VI, VII:** R= (а) CH<sub>3</sub>; (б) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (в) C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; (г) C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; (д) CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (е) CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; (ж) цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; (з) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (и) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Cl)-4; (к) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(Cl)<sub>2</sub>-2,4; (л) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)-2; (м) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)-4; (н) (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (о) (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Cl)-4; (п) (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (р) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (с) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)-2; (т) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)-4.

**Схема 2.** Синтез *N*-замещенных 2-(4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)ацетамидов (**VIIa – т**).

для определения статистической значимости использовали угловое преобразование Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Для наработки ключевого билдинг-блока — (4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)уксусной кислоты **III** — использовали предложенный нами метод синтеза 4-оксо-2-тиоксохиназолинов [11], который основан на взаимодействии эфиров 2-изотиоцианобензойной кислоты **I** с первичными аминами, в качестве которых могут выступать и аминокислоты, в частности глицин (**II**). Реакцию проводили при кипячении в среде пропанола-2 в течение 30 мин в присутствии триэтиламина (схема 1).

Наш выбор в пользу применения *N,N'*-карбонилдиимдазола **IV** для последующего амидирования был

обусловлен не только его относительной доступностью, отсутствием побочных химических процессов, удовлетворительными выходами конечных продуктов (табл. 1), но и образованием безопасных побочных продуктов — диоксида углерода и имидазола, что делает этот метод получения амидов наиболее приемлемым и целесообразным в синтезе активных фармацевтических ингредиентов [12] и согласуется с принципами “зеленой химии”.

Синтез целевых карбоксамидов **VII** был осуществлен однореакторным (“one-pot”) методом без выделения промежуточных имидазолидов **V** взаимодействием (4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)уксусной кислоты (**III**) с *N,N'*-карбонилдиимдазолом (**IV**) и последующим добавлением соответствующих аминов **VI** при кипячении в диоксане (схема 2).

Таблица 1

### Физико-химические характеристики соединений VIIa – т

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}$ , °C	Брутто-формула	LC/MS $m/z$ , %
<b>VIIa</b>	68	272 – 4	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	248,2 [MH] <sup>-</sup> (96)*
<b>VIIб</b>	80	292 – 4	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	264,0 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIв</b>	74	260 – 2	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	278,0 [MH] <sup>+</sup> (95)
<b>VIIг</b>	79	302 – 4	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	292,0 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIд</b>	75	308 – 10	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	292,0 [MH] <sup>+</sup> (96)
<b>VIIе</b>	78	298 – 300	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	274,2 [MH] <sup>-</sup> (97)*
<b>VIIж</b>	81	318 – 20	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	318,2 [MH] <sup>+</sup> (95)
<b>VIIз</b>	84	285 – 7	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	326,0 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIи</b>	63	310 – 2	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	360,0 [MH] <sup>+</sup> (95)
<b>VIIк</b>	68	310 – 2	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	394,0; 396,0 [MH] <sup>+</sup> (98)
<b>VIIл</b>	72	308 – 10	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	356,2 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIм</b>	88	312 – 4	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	356,2 [MH] <sup>+</sup> (96)
<b>VIIн</b>	86	308 – 10	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	340,2 [MH] <sup>+</sup> (95)
<b>VIIо</b>	82	309 – 11	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	373,1 [MH] <sup>+</sup> (96)
<b>VIIп</b>	82	310 – 2	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	354,0 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIр</b>	78	292 – 4	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	312,1 [MH] <sup>+</sup> (99)
<b>VIIс</b>	82	292 – 4	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	342,0 [MH] <sup>+</sup> (97)
<b>VIIт</b>	65	308 – 10	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	342,0 [MH] <sup>+</sup> (99)

\* Режим регистрации отрицательных ионов.

Синтезированные соединения **VIIa** – **т** — белые или слегка желтоватые кристаллические вещества с четкими температурами плавления, легко растворимы

в пропаноле-2, диоксане, диметилформамиде, не растворимы в воде (табл. 1).

Структура и молекулярные массы полученных соединений подтверждены методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спек-

Т а б л и ц а 2

$^1\text{H}$  ЯМР спектры синтезированных соединений **VIIa** – **т** ( $\delta$ , м.д.)

Соединение	NH, с, 1H	CONH <sub>2</sub>	Ar-H	NCH <sub>2</sub> с, 2H	R
<b>VIIa*</b>	12,99	7,95 кв, 1H, J 5,4 Гц	7,99 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7,2 Гц, H-7 7,44 д, 2H, J 8,4 Гц, H-8 7,35 т, 1H, J 7,6 Гц, H-6	4,98	2,53 с, 3H, CH <sub>3</sub>
<b>VIIб</b>	12,95	8,03 т, 1H, J 5,4 Гц	7,95 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7,2 Гц, H-7 7,4 д, 2H, J 8 Гц, H-8 7,3 т, 1H, J 7,6 Гц, H-6	4,95	0,98 т, 3H, J 5,2 Гц -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 3,05 квин, 2H, -NH-CH <sub>2</sub> -
<b>VIIв*</b>	12,95 уш.	7,98 т, 1H, J 5,4 Гц	7,92 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7 Гц, H-7 7,4 д, 2H, J 8 Гц, H-8 7,35 т, 1H, J 7 Гц, H-6	5,01	2,98 кв, 2H, J 2,2 Гц, -NH-CH <sub>2</sub> – 1,35, 2H, сек, J 2,2 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , 0,9 т, 3H, J 2 Гц, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>VIIг</b>	12,95		8,02 – 7,9 м, 2H, H-5, CONH 7,65 т, 1H, J 6,4 Гц, H-7 7,45 – 7,25, м, 2H	4,95	3,0 кв, 2H, J 2,4 Гц, -NH-CH <sub>2</sub> – 1,05 – 1,55 м, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 0,8 т, 3H, J 2,4 Гц, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
<b>VIIд</b>	12,8, уш.	8,05 т, 1H, J 5,7 Гц	7,95 д, 1H, J 6,2 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7 Гц, H-7 7,42 – 7,29 м, 2H, H-6, 8	5,0	2,9 т, 2H, J 2,4 Гц, -NHCH <sub>2</sub> – 1,7 – 1,6 м, 1H, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 0,85 д, 6H, J 6,4 Гц, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>VIIе</b>	12,95	8,2 т, 1H, J 6,2 Гц	7,95 д, 1H, J 6,8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 8,4 Гц, H-7 7,45 д, 2H, J 8,4 Гц, H-8 7,35 т, 1H, J 8 Гц, H-6	4,95	5,75 – 5,85 м, 1H, -CH= 5,19, 5,06 дд, 2H, J 12,0 Гц, =CH <sub>2</sub> , 3,6 т, 2H, -NHCH <sub>2</sub> -
<b>VIIж</b>	12,95 уш.		7,9 – 7,81 м, 2H, H-5, CONH 7,72 т, 1H, J 6,4 Гц, H-7 7,39 д, 1H, J 8 Гц, H-8 7,32 д, 1H, J 8 Гц, H-6	5,0	Циклогексил: 3,5 м, 1H, -CH- 1,7 т, 4H, J 20,0 Гц 1,52 д, 1H, J 13,3 Гц 1,25 – 1,0 м, 5H
<b>VIIз</b>	13,00	8,55 т, 1H, J 6,2 Гц	7,92 д, 1H, J 8,4 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 8,4 Гц, H-7 7,41 д, 1H, J 6,4 Гц, H-8	5,05	7,25 – 7,17 м, 6H, H-6, Ph 4,25 -NHCH <sub>2</sub> -, д, 2H.
<b>VIIи*</b>	13,02 уш.	8,64 т, 1H, J 5 Гц	7,99 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,77 т, 1H, J 7,2 Гц, H-7 7,44 д, 2H, J 8 Гц, H-8 7,33 т, 1H, J 7,6 Гц, H-6	5,09	7,33 д, 2H, J 8,4 Гц, H-3',5' 7,29, д, 2H, J 8,4 Гц, H-2',6' 4,25, д, 2H, J 6,4 Гц, -NHCH <sub>2</sub> -
<b>VIIк</b>	13,05	8,65 т, 1H, J 4,8 Гц	7,95 д, 1H, J 10 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 8 Гц, H-7 7,45 – 38 м, 3H, H-8, H-5',6' 7,33 т, 1H, J 8,4 Гц, H-6	5,1	7,58 с, 1H, H-3', 4,35 д, 2H, J 6,4 Гц, -NHCH <sub>2</sub> -
<b>VIIл</b>	12,95 уш.	8,50 т, 1H, J 6 Гц	7,95 д, 1H, J 8,4 Гц, H-5 7,74 т, 1H, J 8 Гц, H-7 7,40 д, 2H, J 8,4 Гц, H-8 7,34 т, 1H, J 8 Гц, H-6	5,05	7,15 – 6,98 м, 4H, Ar 4,2 д, 2H, J 6,4 Гц, -NHCH <sub>2</sub> -
<b>VIIм</b>	12,95 уш.	8,45 т, 1H, J 6 Гц	7,95 д, 1H, J 8,4 Гц, H-5 7,77 т, 1H, J 8 Гц, H-7 7,44 д, 2H, J 8,4 Гц, H-8 7,33 т, 1H, J 8 Гц, H-6	5,1	7,25 д, 2H, J 8 Гц, H-2',6' 6,8 д, 2H, J 8 Гц, H-3',5' 4,25 д, 2H, J 5 Гц, -NHCH <sub>2</sub> -, 3,75 с, 3H, OCH <sub>3</sub>
<b>VIIн</b>	12,98	8,18 т, 1H, J 5,3 Гц	7,98 д, 1H, J 8,4 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 8 Гц, H-7 7,45 – 7,35 м, 2H, H-6, 8	5,0	7,28 – 7,15 м, 5H, Ph 2,7 т, 2H, J 8 Гц, -CH <sub>2</sub> Ph 3,25 кв, 2H, J 4,2 Гц, -NH-CH <sub>2</sub> -
<b>VIIо</b>	13,02	8,19 т, 1H, J 5 Гц	7,96 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7,2 Гц, H-7 7,43 д, 1H, J 8,4 Гц, H-8 7,37 т, 1H, J 7,6 Гц, H-6	5,01	7,34 д, 2H, J 8,4 Гц, H-2',6' 7,25, д, 2H, J 8,4 Гц, H-3',5' 3,33 кв, 2H, J 5 Гц, -NH-CH <sub>2</sub> – 2,70 т, 2H, J 8 Гц -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
<b>VIIп</b>	12,95	8,10 т, 1H, J 5 Гц	7,94 д, 1H, J 9 Гц, H-5 7,70 т, 1H, J 7 Гц, H-7 7,39 д, 1H, J 9 Гц, H-8 7,30 т, 1H, J 7,2 Гц, H-6	5,00	7,28 – 7,15 м, 5H, Ph 3,05 кв, 2H, J 5 Гц, -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -2,65 т, 2H, J 4,2 Гц, -CH <sub>2</sub> Ph 1,65 квин, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
<b>VIIр*</b>	13,01	10,5 с, 1H	7,98 д, 1H, J 9 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7 Гц, H-7 7,41 д, 1H, J 9 Гц, H-8 7,30 т, 1H, J 7,2 Гц, H-6	5,25	7,5 д, 2H, H-2',6' 7,28 т, 2H, H-3',5' 7,0 т, 1H, H-4'Ar
<b>VIIс*</b>	13,01, уш.	9,6 с, 1H	7,98 д, 1H, J 8 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7,2 Гц, H-7 7,44 д, 1H, J 8,4 Гц, H-8 7,37 т, 1H, J 7,6 Гц, H-6	5,36	7,85 д, 1H, J 8 Гц, H-6' 7,11 – 7,06, м, 2H, H-3',5' 6,88 – 6,93, м, 1H, H-4' 3,84, с, 3H, OCH <sub>3</sub>
<b>VIIт</b>	13,05	10,05 с, 1H	7,95 д, 1H, J 8,4 Гц, H-5 7,75 т, 1H, J 7 Гц, H-7 7,45 – 7,35 м, 3 H, H-8, H-4',6' 7,30 т, 1H, J 7 Гц, H-6	5,25	6,86 с, 2H, H-3',5' 3,75 с, 3H, OCH <sub>3</sub>

\*  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.:

**VIIa:** 175,6 (C=S); 166,4 (C=O); 159,4 (C=O); 139,2; 135,5; 127,3; 124,5; 115,6; 115,6; 48,3 (NCH<sub>2</sub>); 25,6 (NHCH<sub>3</sub>).

**VIIв:** 176,7 (C=S); 170,7 (C=O); 161,6 (C=O); 139,1; 132,4; 127,8; 124,8; 119,8; 115,5; 55,3 (NCH<sub>2</sub>); 42,2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,1 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 11,2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**VIIи:** 176,8 (C=S); 171,0 (C=O); 160,7 (C=O); 140,2; 136,9; 134,6; 132,5; 132,3; 128,6; 124,9; 127,8; 119,9; 115,4; 55,2 (NCH<sub>2</sub>); 43,3 (NHCH<sub>2</sub>).

**VIIр:** 175,5 (C=S); 164,8 (C=O); 159,3 (C=O); 139,1; 138,8; 135,6; 128,8; 127,4; 124,6; 123,4; 119,2; 115,8; 115,3; 48,73 (NCH<sub>2</sub>).

**VIIс:** 175,6 (C=S); 165,0 (C=O); 159,3 (C=O); 149,3; 139,1; 135,7; 127,4; 127,2; 124,7; 124,3; 121,4; 120,3; 115,8; 115,3; 111,3; 55,8 (OCH<sub>3</sub>); 48,9 (NCH<sub>2</sub>).

троскопии и хроматомасс-спектрометрии соответственно, состав — элементным анализом, индивидуальность — методами ТСХ и хроматомасс-спектрометрии (табл. 1, 2).

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдаются все необходимые сигналы протонов, которые по значению интеграла полос и мультиплетности соответствуют структуре соединений. Протон гетероциклической NH-группы проявляется в слабом поле (13,05 – 12,80 м.д.), как правило, в виде уширенного синглета. Ароматические протоны хиазолинового цикла проявляются в виде 2 дублетов (H-5, H-8) и 2 триплетов (H-6, H-7), характерных для ABCD-систем. Следует отметить, что у соединений VIIг и VIIж сигнал амидного протона NH накладывается на мультиплет ароматических протонов в области 8,02 – 7,9 м.д. В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР характерным является сигнал углеродного атома группы C=S, который дает резонансный сигнал в слабом поле (175,5 – 176,8 м.д.). Кроме того, в спектрах наблюдаются 2 сигнала атомов углерода гетероциклической и амидной карбонильных групп C=O (159,3 – 170,0 м.д.), ароматических фрагментов (115,3 – 149,3 м.д.) и алифатических групп (11,2 – 55,8 м.д.), положение и количество которых полностью соответствует структуре соединений.

Первичный скрининг был осуществлен на модели пентилентетразоловых судорог у мышей (табл. 3), поскольку эта модель является “золотым стандартом” скрининговых тестов поиска новых противоэпилептических препаратов [13]. Ни одно из исследуемых соединений не оказало статистически значимого противосудорожного действия по критерию интегрального защитного эффекта — уменьшению летальности в сравнении с контролем. Два соединения (VIIж, н) продемонстрировали слабое противосудорожное действие, уменьшая летальность до 66,7 – 83,3 % против 87,5 % в контроле и статистически значимо улучшали по 1 показателю тяжести судорожного синдрома. В частности, соединение VIIж с циклогексановым заместителем достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивало время жизни животных до гибели, а соединение VIIн с этилфенильным радикалом уменьшало количество клонико-тонических судорог на 1 животное ( $p < 0,05$ ).

Соединения VIIа, з, м, н, р оказались индифферентными к пентилентетразоловым судорогам, не оказывая статистически значимого влияния ни на один показатель их течения при гибели 50 – 100 % и достоверно уступали по этому показателю препарату сравнения — вальпроату натрия. Соединения VIIк, с, т продемонстрировали умеренные проконвульсивные свойства: гибель составила 100 %, у всех животных

Таблица 3  
Результаты фармакологического скрининга синтезированных субстанций VII на модели пентилентетразоловых судорог у мышей

Группа животных, соединение	n	Доза, мг/кг	Латентный период, мин	Количество клонико-тонических судорог на 1 мышшь	% мышей с судорогами		Тяжесть судорог, баллы	Длительность судорожного периода, мин	Время жизни животных до гибели, мин	Летальность, %
					клоническими	тоническими				
Контроль (PTZ)	8	90	6,32 ± 0,46	3,38 ± 0,38	100	100	5,75 ± 0,25	11,48 ± 1,24	17,28 ± 1,60	87,5
Вальпроат натрия	5	300	29,30 ± 12,58*	2,20 ± 0,97	60**	60**	2,80 ± 1,20*	9,15 ± 4,03	20,90	20,0**
VIIа	6	100	5,21 ± 0,96	3,67 ± 0,71	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	6,00 ± 0,00 <sup>#</sup>	9,12 ± 2,04	14,32 ± 1,74	100 <sup>###</sup>
VIIж	6	100	5,77 ± 0,40	4,00 ± 0,86	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	5,33 ± 0,42	14,73 ± 3,14	23,56 ± 1,88*	66,7
VIIз	6	100	5,67 ± 0,58	4,83 ± 1,08	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	5,33 ± 0,33	16,65 ± 3,85	16,93 ± 1,56	50,0
VIIи	6	100	15,33 ± 9,00	3,00 ± 0,63	83,3	83,3	5,00 ± 1,00	10,83 ± 3,74	18,38 ± 3,51	83,3 <sup>#</sup>
VIIк	6	100	4,08 ± 0,66*	2,00 ± 0,37*	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	6,00 ± 0,00 <sup>#</sup>	4,57 ± 1,50*	8,64 ± 2,06*	100 <sup>###</sup>
VIIм	6	100	5,89 ± 1,36	2,50 ± 0,34	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	5,67 ± 0,33 <sup>#</sup>	12,27 ± 3,26	18,33 ± 5,05	83,3 <sup>#</sup>
VIIн	6	100	8,41 ± 2,07	2,17 ± 0,48*	100 <sup>#</sup>	83,3	5,50 ± 0,50	8,35 ± 4,42	19,13 ± 4,49	83,3 <sup>#</sup>
VIIр	6	100	7,42 ± 1,16	3,33 ± 0,42	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	5,67 ± 0,33 <sup>#</sup>	13,13 ± 3,23	20,10 ± 3,58	83,3 <sup>#</sup>
VIIс	6	100	3,76 ± 0,47*	3,00 ± 0,37	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	6,00 ± 0,00 <sup>#</sup>	13,27 ± 1,72	17,03 ± 2,16	100 <sup>###</sup>
VIIт	6	100	5,63 ± 2,09	2,17 ± 0,31*	100 <sup>#</sup>	100 <sup>#</sup>	6,00 ± 0,00 <sup>#</sup>	7,01 ± 2,21	12,64 ± 4,08	100 <sup>###</sup>

Сравнение с контрольной группой: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; с показателем группы вальпроата натрия: <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,01$ .



была тоническая экстензия, которая приводила к остановке дыхания, тяжесть судорог ( $6,00 \pm 0,00$ ) баллов.

Соединение **VIIк** с 2,4-дихлорбензильным заместителем сокращало время жизни животных до гибели в 2 раза в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что соединение **VIIк** достоверно уменьшало латентный период судорог в 1,5 раза и снижало количество клонико-тонических приступов в 1,7 раза, но на фоне сокращения времени жизни до гибели эти результаты являются неблагоприятными, поскольку свидетельствуют о том, что уже первые приступы были смертельными; об этом же говорит и достоверное уменьшение продолжительности судорожного периода в 2,5 раза. Есть много сообщений о том, что атомы хлора в арильном радикале повышают противосудорожный эффект соединений [14, 15]. Кроме того, в структуре противоэпилептического препарата ламотриджина содержится 2,3-дихлорарильный заместитель. В то же время полученные в данном исследовании результаты влияния соединений на увеличение гибели животных абсолютно коррелируют с ранее полученными нами результатами на примере ацетамидных производных пиримидин-4-она [16]: с увеличением количества атомов хлора в арильном фрагменте молекулы увеличивается гибель и уменьшается противосудорожный эффект соединений.

Таким образом, слабый противосудорожный эффект синтезированных веществ **VIIа – г** свидетельствует о необходимости дальнейшей модификации их структуры для достижения необходимого фармакологического профиля. В частности, введение дополнительных арильных фрагментов в хиναзолиновый цикл и алкилирование NH-группы приведет к увеличению липофильности и к возможному увеличению противосудорожного эффекта. Кроме того, в соответствии с современными подходами к поиску новых антиэпилептических препаратов [17] перспективность дальнейших исследований данной группы соединений на модели максимального электрошока у грызунов и на

модели психомоторных (6 Гц) приступов у мышей не оставляет сомнений, так как данные методики характеризуют различные механизмы противосудорожного действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Северина, О. О. Скупая, В. А. Георгиянц и др., *Мед. и образ.* в Сибири, № 3, (2013); [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy\\_full.php?id=1034](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1034).
2. A. I. Severina, V. A. Georgiyants, S. Yu. Shtrygol, et al., *Der Pharma Chemica*, **7**(11), 43 – 48 (2015).
3. H. N. Khana, S. Kulsoomb, H. Rashid, *Epilepsy Res.*, **98**(1), 62 – 71 (2012).
4. H. Georgey, N. Abdel-Gawad, S. Abbas, *Molecules*, **13**, 2557 – 2569 (2008).
5. H. A. Abuelizz, R. El Dib, M. Marzouk, et al., *Molecules*, **22**, 1094 – 1107 (2017).
6. G. McCarthy, B. Myers, N. Siegfried, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2**, No.: CD004146. (2005).
7. M. F. Zayed, S. K. Ihmaid, H. E. A. Ahmed, et al., *Molecules*, **22**, 188 – 198 (2017).
8. V. Jatav, P. Mishra, S. Kashaw, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1945 – 1954 (2008).
9. H. G. Vogel, *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. Chapter E: Psychotropic and neurotropic activity*, Berlin (2008), pp. 459 – 493.
10. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), с. 944.
11. A. V. Ivachtchenko, S. M. Kovalenko, O. G. Drushlyak, *J. Comb. Chem.*, **5**(6), 775 – 788 (2003).
12. J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2337 – 2347 (2006).
13. R. L. Krall, J. K. Penry, B. G. White, et al., *Epilepsia*, **19**(4), 409 – 428 (1978).
14. M. M. W. Habib, M. A. O. Abdelfattah, A. H. Abadi, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **348**, 868 – 874 (2015).
15. M. Z. Hassan, S. A. Khan, M. Amir, *Eur. J. Med. Chem.*, **58**, 206 – 213 (2012).
16. H. Severina, O. Skupa, A. Khairulin, et al., *J. App. Pharm. Sci.*, **9**(02), 012 – 0199 (2019).
17. W. Loscher, *Seizure*, **20**, 359 – 368 (2011).

Поступила 21.06.19

## SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 2-(4-OXO-2-THIOXO-1,4-DIHYDROQUINAZOLIN-3(2H)-YL)ACETAMIDE

N. D. Bunyatyan<sup>1,4,\*</sup>, H. I. Severina<sup>2</sup>, El Kayal Wassim Mokhamad<sup>2</sup>, S. V. Zalevsky<sup>2</sup>, S. Yu. Shtrygol<sup>2</sup>, Amjad Abu Shark<sup>2</sup>, V. V. Tsyvunin<sup>2</sup>, D. V. Kompantsev<sup>5</sup>, A. M. Shevchenko<sup>5</sup>, S. M. Kovalenko<sup>1,3</sup>, V. A. Georgiyants<sup>2</sup>, M. A. Ogay<sup>5</sup>, and Z. J. Khadzheva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> National University of Pharmacy, 61000 Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, 61077 Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup> Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

<sup>5</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, 357500, Russia

\* e-mail: ndbun@mail.ru

In search for new anticonvulsant substances, a series of 2-(4-oxo-2-thioxo-1H-quinazolin-3-yl)acetamides were synthesized via interaction of 4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetic acid with the corresponding amines in the presence of *N,N'*-carbonyldiimidazole. The obtained substances showed weak or medium anticonvulsant effect on pentylenetetrazole induced seizures in mice. Some features of structure – activity relationship are discussed.

**Keywords:** synthesis; quinazoline; acetamide; anticonvulsant.