

НООТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ ХИНАЗОЛИНОВОГО РЯДА

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Ацетанилидные производные хиназолина синтезированы прямым алкилированием хи-назолин-4(3H)-она аниламидами α -хлоркарбоновых кислот. Изучены ноотропные свойства 10 производных α -[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]карбоновых кислот. Установлено выра-женное ноотропное действие у веществ III, IV, VI и X, далее планируется их углубленное изучение.

Ключевые слова: производные хиназолина; ноотропная активность.

Заболевания головного мозга возрастного и дегене-ративного характера ограничивают социальную актив-ность человека в силу развития когнитивного дефици-та, снижая способность индивидуума к мышлению, обучению, адекватному восприятию информации и принятию решений. Исходя из этого, очевидна меди-цинская и социальная значимость деменции и неде-ментных когнитивных нарушений [1]. Для терапии и профилактики когнитивно-мнестических дисфункций в клинической практике применяются ноотропные препараты, влияющие на различные биосинтетиче-ские и обменные процессы мозга [2], улучшающие мозговое кровообращение и, в итоге, интеллектуаль-ные способности, синаптическую передачу между нейронами и др.

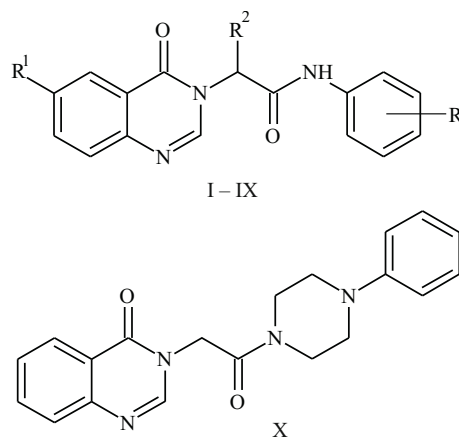
Основными недостатками широко используемых в настоящее время ноотропных средств являются их от-носительно невысокая эффективность при монотера-пии, высокий уровень терапевтических доз, медлен-ное развитие эффекта, побочные эффекты, ограничи-вающие их длительное применение [3]. В связи с этим особый интерес представляют бензанеллированные производные пиримидиновых оснований — соедине-ния хиназолиновой природы. В настоящее время из-вестны вещества, содержащие ядро хиназолина [4, 5], проявляющие ноотропные, актопротекторные, нейро-протекторные, антигипоксические и антиоксидантные свойства. Этот факт позволяет судить о перспективно-сти данного класса соединений для поиска высокоэф-фективных ноотропных препаратов.

Экспериментальная химическая часть

Синтез новых амидов хиназолинового ряда осуще-ствлен алкилированием хиназолин-4(3H)-она и его 6-бромпроизводного амидами α -хлоркарбоновых ки-слот, как это было описано нами ранее [6]. Строение и физико-химические свойства веществ представлены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Исследования были выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 250 г. Животные содержа-



$R^1 = \text{H, Br}$; $R^2 = \text{H, CH}_3$; $R^3 = \text{H, } o\text{-CH}_3, n\text{-CH}_3, n\text{-OCH}_3, n\text{-NO}_2, 2,3\text{-фенилен}$

Рис. 1. Общая структура синтезированных соединений.

Таблица 1

Физико-химические свойства новых амидов хиназолинового ряда

Соединение	R^1	R^2	R^3	Брутто-формула	Т.пл., °С	Выход, %
I	H	H	H	$C_{16}H_{13}N_3O_2$	251 – 254	54
II	H	CH_3	H	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	220 – 221	50
III	H	H	$o\text{-CH}_3$	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	266 – 268	59
IV	H	H	$n\text{-CH}_3$	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	256 – 258	57
V	H	CH_3	$n\text{-CH}_3$	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	226 – 228	68
VI	H	H	2,3-фенилен	$C_{20}H_{15}N_3O_2$	319 – 322	65
VII	Br	H	2,3-фенилен	$C_{20}H_{14}BrN_3O_2$	276 – 279	65
VIII	H	H	$n\text{-OCH}_3$	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	228 – 229	83
IX	H	H	$o\text{-CH}_3, n\text{-NO}_2$	$C_{17}H_{14}N_4O_4$	277 – 279	57
X	H	H	-	$C_{20}H_{20}N_4O_2$	222 – 224	66

лись в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Для оценки памятного следа и когнитивных функций использованы тест “условной реакции пассивного избегания” (УРПИ) и “тест экстраполяционного избегания” (ТЭИ) [7].

Соединения вводились *per os* в 2 % крахмальном геле в дозе 1/30 от молекулярной массы на 1 кг массы животного за 60 мин до проведения теста. Контрольной группе животных вводили крахмальный гель в эквивалентном объеме.

Тестируемых животных помещали в установку УРПИ. Продолжительность наблюдения составляла 3 мин. Метод состоял из нескольких этапов: формирование навыка пассивного избегания и воспроизведение его сохранности через 24 ч, 7 и 14 дней. Регистрировали показатели латентного периода (ЛП) первого захода в темный отсек и количество зашедших животных.

Аналогично выполнялся тест активного избегания (ТЭИ). Продолжительность наблюдения в тесте ТЭИ составляло 3 мин. Метод состоял из 2 этапов: обучение навыку активного избегания и воспроизведение через 24 ч. Регистрировали ЛП подныривания (решение поставленной задачи в данном испытании заключалось в подныривании под края внутреннего цилиндра), количество прыжков и время иммобилизации животного.

Изучение влияния на когнитивную функцию наиболее активных соединений производных хиназолина осуществляли на модели амнезии, вызванной введением скополамина в тесте УРПИ. Эксперимент проводили в 2 этапа: обучение и воспроизведение навыка через 24 ч. Исследуемые соединения вводили в дозе 1/30 от молекулярной массы на 1 кг массы животного *per*

os в 2 % крахмальном геле за 60 мин до обучения. Скополамин вводили до обучения в дозе 2 мг/кг (доза, вызывающая амнезию у 100 % животных контрольной группы, подобрана экспериментально) за 30 мин до проведения обучения внутрибрюшинно. Затем через 24 ч проводили процедуру воспроизведения в тесте УРПИ. В качестве препарата сравнения использовали фенотропил в дозе 25 мг/кг, который вводили аналогично препарату исследования.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) и BioStat 2008 Professional 5.1.3.1. Использовали метод рангового однофакторного анализа Крускала – Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений.

Результаты и их обсуждение

В тесте УРПИ на этапе воспроизведения через 24 ч все животные не заходили в темный отсек, что свидетельствует о сформированном навыке пассивного избегания. На 7 и 14 сут у животных, получавших только соединение III, латентный период захода в темный отсек был статистически значимо больше, по сравнению с контрольной группой. При этом у них же отмечалось достоверное уменьшение количества заходов в темный отсек. Это может свидетельствовать о положительном влиянии исследуемого соединения на сохранение памятного следа. Вещества IV, VI и X в том же тесте незначительно, статистически незначимо улучшали память животных, что позволяет говорить лишь о тенденции (табл. 2).

В тесте активного избегания аверсивной среды животные, получавшие соединения III, IV, VI и X, стати-

Таблица 2
Влияние производных амидов хиназолина на параметры теста “Условная реакция пассивного избегания” (УРПИ), *n* = 8

Время воспроизведения теста УРПИ	Контроль	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Латентный период первого захода в темный отсек, с											
24 ч	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0	180,0 ± 0,0
7 дней	117,7 ± 22,08	53,7 ± 27,75	99,0 ± 36,33	170,0 ± 10,0*	136,3 ± 24,16	117,3 ± 29,07	125,2 ± 27,25	122,8 ± 36,16	123,3 ± 35,85	85,2 ± 32,09	127,0 ± 16,94
14 дней	57,7 ± 27,36	39,3 ± 28,18	69,5 ± 25,49	142,3 ± 25,48*	122,7 ± 28,44	41,5 ± 27,91	111,3 ± 34,4	41,0 ± 27,9	61,8 ± 27,03	66,5 ± 29,84	118,5 ± 31,23
Количество заходов в темный отсек											
24 ч	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
7 дней	0,8 ± 0,31	1,2 ± 0,17	1,0 ± 0,00	0,3 ± 0,21	1,0 ± 0,00	0,5 ± 0,22	0,3 ± 0,21	0,8 ± 0,31	1,0 ± 0,37	1,2 ± 0,17	1,0 ± 0,00
14 дней	1,5 ± 0,22	1,3 ± 0,21	1,0 ± 0,00	0,8 ± 0,17*	0,8 ± 0,17*	1,0 ± 0,00	0,5 ± 0,22**	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00	1,2 ± 0,17	1,0 ± 0,00
Количество животных, зашедших в темный отсек, %											
24 ч	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
7 дней	5/8	6/8	4/4	2/8*	4/8	4/8	4/8	3/8	3/8	5/8	3/8
14 дней	6/8	6/8	6/8	4/8*	4/8	6/8	4/8	6/8	6/8	6/8	4/8

Здесь и в табл. 3, 4: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,005$ — достоверность различий по сравнению с контролем (ранговый однофакторный анализ Крускала – Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений, критерий χ^2).

Влияние производных амидов хиназолина на когнитивную функцию крыс с помощью тест “экстраполяционного избавления” (ТЭИ), $n = 8$

Время воспроизведения теста ТЭИ	Латентный период подныривания животных, с										
	Контроль	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
24 ч	27,7 ± 1,99	23,3 ± 3,91	21,0 ± 5,43	17,0 ± 2,07***	17,2 ± 2,83**	20,0 ± 3,67	16,5 ± 2,59**	17,3 ± 4,29	19,2 ± 4,74	28,7 ± 1,93	16,3 ± 2,59**
7 дней	23,0 ± 1,37	16,5 ± 1,61**	16,8 ± 1,72**	13,3 ± 0,84***	15,5 ± 0,76***	18,3 ± 1,89	14,8 ± 1,78***	16,7 ± 2,97	18,2 ± 2,50	20,5 ± 2,17	15,2 ± 0,95***
14 дней	20,8 ± 1,85	14,8 ± 0,60*	16,5 ± 1,59	11,3 ± 0,95***	15,2 ± 1,40**	18,0 ± 1,34	14,0 ± 1,69**	17,7 ± 2,28	17,5 ± 2,46	19,5 ± 2,49	13,3 ± 1,93**

Влияние производных амидов хиназолина на когнитивную функцию крыс в условиях индуцированной скополамином амнезии с помощью теста УРПИ, $n = 8$

Показатель	Контроль	Фенотропил	III	IV	VI	X
Латентный период захода в темный отсек при воспроизведении, с	52,0 ± 8,15	167,0 ± 13,0***	178,5 ± 1,5***	155,4 ± 17,46***	160,4 ± 17,32*	139,9 ± 26,28**
Количество зашедших животных в темный отсек при воспроизведении навыка	8/8	1/8	1/8	2/8	2/8	2/8

стически значимо быстрее выполняли задачу экстраполяционного избавления, т.е. уменьшали ЛП подныривания на этапе воспроизведения через 24 ч, 7 и 14 дней, по сравнению с контрольной группой животных. Это также свидетельствует о лучшей обучаемости и лучшем сохранении памятного следа избегания аверсивной среды (табл. 3).

Для подтверждения положительного действия на когнитивную функцию отмеченных веществ нами дополнительно изучено их влияние на сохранение памяти в условиях хемоиндуцированной амнезии, вызванной введением скополамина.

В тесте УРПИ при введении скополамина на этапе воспроизведения памятный след сохранился у животных, получавших соединение III, а также у животных, получавших фенотропил (препарат сравнения), IV, VI, и X (табл. 4).

Таким образом, среди ряда исследуемых производных хиназолина выявлены вещества с выраженным ноотропным действием — III, IV, VI и X, которые луч-

ше других исследуемых соединений сохраняли памятный след пассивного и активного избегания в тестах УРПИ и ТЭИ, в том числе и при хемоиндуцированной скополаминовой амнезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pamela Y. Collins, Vikram Pate, Sarah S. Joest., *Nature*, **475**, 27 – 30 (2011).
2. В. В. Косарев, *Медицина неотложных состояний*, № 5, 64 – 68 (2011).
3. И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. Р. Стец, И. В. Сидорова, *Новости медицины и фармации*, **14** (155), 10 (2004).
4. Г. И. Степанюк, А. В. Саенко, О. К. Шевчук, *Фармакологія та лікарська токсикологія*, № 4(17), 60 – 63 (2010).
5. N. N. Karkishchenko, Iu. S. Makliakov, B. V. Stradomski, *Farmakol. i Toksikol.*, **53**(4), 67 – 72 (1990).
6. И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. А. Солодунова, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(5), 7 – 10 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(5), 239 – 242 (2013).
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).

Поступила 07.04.14

STUDY OF NOOTROPIC ACTIVITY OF SOME QUINAZOLINE AMIDES

I. N. Tyurenkov, A. A. Ozerov, E. N. Shmatova, and Yu. V. Archakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

A series of acetanilide derivatives of quinazoline have been synthesized by direct alkylation of quinazolin-4(3H)-one by anilides of α -chlorocarboxylic acids. The nootropic properties of derivatives of 10 derivatives of [4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]carboxylic acids have been studied. Pronounced nootropic effects of several substances (compounds III, IV, VI and X) have been revealed, for which further detailed studies have to be conducted.

Keywords: quinazoline derivatives; nootropic activity.