

УДК 547.85



Синтез 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она, обладающих анальгезирующей активностью

И.П. Кодониди¹, А.В. Бичеров², Э.А. Манвелян³, А.А. Колодина², А.А. Бичеров², М.М. Манвелян⁴, А.В. Ивченко¹, Н.Н. Вдовенко-Мартынова¹, А.Т. Навалиева, М.М. Манвелян⁴

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

357732, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

² Научно-исследовательский институт физической и органической химии

федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Южный федеральный университет»,

344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/2

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Кавказский федеральный университет»,

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

E-mail: kodonidiip@mail.ru

Получена 21.06.2022

После рецензирования 12.12.2022

Принята к печати 20.01.2023

Известно, что производные хиназолин-4(3H)-она обладают широким спектром фармакологических свойств, среди которых наиболее значимым является выраженное влияние на центральную нервную систему. В связи с этим нами выполнено молекулярное конструирование биологически активных соединений, обладающих анальгезирующей активностью за счет образования лиганд-рецепторных комплексов с ноцицептивными и дофаминовыми рецепторами. **Цель.** Молекулярное конструирование и последующий целенаправленный синтез 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она, обладающих анальгезирующей активностью, а также создание математической модели с целью выявления значимых молекулярных дескрипторов.

Материалы и методы. Молекулярное конструирование проводилось с помощью логико-структурного подхода посредством программы PASS с выявлением биологической активности прогнозируемых структур, а также расчетом энергии лиганд-рецепторного взаимодействия. Синтез 2-фенилпроизводных хиназолин-4(3H)-она осуществляли взаимодействием 2-аминобензамида с ароматическими альдегидами в полифосфорной кислоте при нагревании, а 2-бензилпроизводных – сплавлением амидов антралиновой и гомовератровой кислот с последующим сульфированием серной кислотой. Анальгезирующую активность синтезированных соединений изучали на моделях ноцицептивных реакций, вызванных химическими стимулами (формалиновый тест и «укусные корчи»).

Результаты. Молекулярное конструирование позволило выявить перспективные структуры в ряду производных хиназолин-4(3H)-она, влияющие на ноцицептивные и дофаминовые рецепторы и обладающие анальгезирующей активностью. Осуществлена модификация синтеза 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она с целью повышения выхода целевых продуктов посредством более простого и экономически выгодного способа. Прогнозируемые соединения синтезированы циклоконденсацией амида антралиновой кислоты с ароматическими альдегидами или с амидом гомовератровой кислоты. Из результатов первичных фармакологических исследований следует, что синтезированные вещества перспективны с точки зрения создания на их основе обезболивающих средств. Выявлена взаимосвязь структура-активность между молекулярными дескрипторами, в значительной степени отвечающими за анальгезирующую активность, и результатами биологических тестов.

Для цитирования: И.П. Кодониди, А.В. Бичеров, Э.А. Манвелян, А.А. Колодина, А.А. Бичеров, М.М. Манвелян, А.В. Ивченко, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, А.Т. Навалиева, М.М. Манвелян. Синтез 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она, обладающих анальгезирующей активностью. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):89-100. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-89-100

© И.П. Кодониди, А.В. Бичеров, Э.А. Манвелян, А.А. Колодина, А.А. Бичеров, М.М. Манвелян, А.В. Ивченко, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, А.Т. Навалиева, М.М. Манвелян, 2023

For citation: I.P. Kodonidi, A.V. Bicherov, E.A. Manvelyan, A.A. Kolodina, A.A. Bicherov, M.M. Manvelyan, A.V. Ivchenko, N.N. Vdovenko-Martynova, A.T. Navalieva, M.M. Manvelyan. Synthesis of 2-phenyl- and 2-benzyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone with analgesic activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(1):89-100. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-89-100

Заключение. Использование компьютерного моделирования позволило выявить аминокислотные остатки, участвующие в образовании лиганд-рецепторного комплекса с ноцицептивным рецептором и построить математическую модель, позволяющую объяснить обезболивающую активность 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она. Предлагаются модифицированные методики синтеза целевых соединений. Полученные коэффициенты аппроксимации между теоретическими значениями и данными фармакологического эксперимента позволяют констатировать достаточную достоверность проведенных исследований.

Ключевые слова: молекулярное конструирование; производные хиназолин-4(3H)-она; дофаминергические соединения; ноцицептивные рецепторы; анальгезирующая активность; реакция циклоконденсации; антранилиамид; ароматические альдегиды; амид гомовератровой кислоты; молекулярные дескрипторы

Список сокращений: ЦНС – центральная нервная система; БАС – биологически активные соединения; ПФК – полифосфорная кислота; НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь; ДМСО – диметилсульфоксид.

Synthesis of 2-phenyl- and 2-benzyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone with analgesic activity

I.P. Kodonidi¹, A.V. Bicherov², E.A. Manvelyan³, A.A. Kolodina², A.A. Bicherov², M.M. Manvelyan⁴, A.V. Ivchenko¹, N.N. Vdovenko-Martynova¹, A.T. Navalieva, M.M. Manvelyan⁴

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

² Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Bld. 2, 192, Stachki Ave., Rostov-on-Don, Russia, 344090

³ North Caucasian Federal University, 1, Pushkin Str., Stavropol, Russia, 355017

⁴ Stavropol State Medical University, 310, Mira Str., Stavropol, Russia, 355017

E-mail: kodonidiip@mail.ru

Received 21 June 2022

After peer review 12 Dec 2022

Accepted 20 Jan 2023

Quinazolin-4(3H)-one derivatives are characterized by a wide range of pharmacological properties, among which the most significant one is a pronounced effect on the central nervous system. In this regard, a molecular design of biologically active compounds that have an analgesic activity due to the formation of ligand-receptor complexes with nociceptive and dopamine receptors, has been performed.

The aim of the study was a molecular design and a subsequent targeted synthesis of 2-phenyl- and 2-benzyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone with an analgesic activity, as well as the creation of a mathematical model in order to identify significant molecular descriptors.

Materials and methods. A molecular design was carried out by a logical-structural approach using the PASS program with the identification of the biological activity of the predicted structures, as well as the energy calculation of the ligand-receptor interaction. The synthesis of 2-phenyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone was carried out by the reaction of 2-aminobenzamide with aromatic aldehydes in polyphosphoric acid when heated, while the 2-benzyl derivatives were synthesized by fusing amides of anthranilic and homoveratric acids followed by sulfonation with sulfuric acid. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied in the models of nociceptive reactions induced by chemical stimuli (a formalin test and “acetic acid writhings”).

Results. A molecular design made it possible to identify promising structures in the series of 4(3H)-quinazolinone derivatives that affect nociceptive and dopamine receptors and have an analgesic activity. A modification was made to the synthesis of 2-phenyl- and 2-benzyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone in order to increase the yield of the target products by a simpler and more cost-effective method. The predicted compounds were synthesized by cyclocondensation of anthranilic acid amide with aromatic aldehydes or with homoveratric acid amide. It follows from the primary pharmacological studies results that the synthesized substances are promising from the point of view of creating painkillers based on them. A structure-activity relationship between the molecular descriptors, which are largely responsible for the analgesic activity, and the results of biological tests, has been revealed.

Conclusion. The use of computer modelling made it possible to identify the amino acid residues involved in the formation of the ligand-receptor complex with the nociceptive receptor, and to construct a mathematical model to explain the analgesic activity of 2-phenyl- and 2-benzyl derivatives of 4(3H)-quinazolinone. Modified procedures for the synthesis of target compounds have been proposed. The obtained coefficients of the approximation between the theoretical values and the data of the pharmacological experiment make it possible to state a sufficient reliability of the carried out studies.

Keywords: molecular design; quinazolin-4(3H)-one derivatives; dopaminergic compounds; nociceptive receptors; analgesic activity; cyclocondensation; anthranilamide; aromatic aldehydes; homoveratric acid amide; molecular descriptors

Abbreviations: CNS – central nervous system; BACs – biologically active compounds; PPA – polyphosphoric acid; LUMO – lowest unoccupied molecular orbital; DMSO – dimethyl sulfoxide.

ВВЕДЕНИЕ

Целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных субстанций лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС, является актуальной задачей фармации [1–3]. Эмпирический подход, применяемый при синтетическом получении новых соединений с биологической активностью, недостаточно продуктивен и эффективен [4–7]. Существенно повысить результативность изыскания биологически активных соединений (БАС) возможно при молекулярном моделировании, направленном на поиск структур с заданным фармакологическим действием [8–11]. При конструировании веществ, оказывающих влияние на ЦНС, особое внимание уделяется прогнозированию лиганд-рецепторных взаимодействий, что позволяет не только целенаправленно синтезировать новые фармакологически активные соединения, но и эффективно спланировать фармакологический эксперимент.

Показано нейротропное действие ряда производных хиназолин-4(3*H*)-она; вызывает значительный интерес поиск среди данной группы веществ БАС, проявляющих анальгезирующую активность [12, 13]. Модифицированная методика синтеза, приведенная в статье, позволяет расширить границы препаративных возможностей получения 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3*H*)-она, что приводит к синтезу целевых продуктов заданными фармакологическими свойствами. Введение заместителей в положение 2 пиримидинового ядра, содержащих гидрокси- и метоксигруппы, приводит к моделированию и достройке дополнительных циклов в создании значительных по объему рядов полигетероциклических и координационных соединений. Выявленные взаимосвязи структура-активность и молекулярные дескрипторы, отвечающие за действие на ЦНС, в дальнейшем позволят более эффективно осуществлять поиск БАС, обладающих обезболивающим действием, содержащим классические фармакофорные фрагменты, присущие анестетикам.

Выбор гидроксильных и метоксильных заместителей в синтезированных нами 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3*H*)-она в фенильном и бензильном фрагментах обусловлен близостью их по электронным эффектам, что позволило выявить корреляционную зависимость между значениями, полученными в ходе молекулярного конструирования и результатами фармакологического эксперимента. Кроме того, поскольку гидроксильные и метоксильные заместители являются электронодонорными, это обеспечит возможность варьировать строение полученных хиназолинов в достаточно широких пределах за счет электрофильного замещения в фенильных и бензильных фрагментах в положении 2, в том числе, и с последующей гетероциклизацией

на один из атомов азота [14–17]. Примечательно, что в одной из последних работ, в которой *in silico* оценивалась перспективность использования ряда азотсодержащих гетероциклов, в качестве лидера был выявлен 2-(4-метоксифенил)-3-амино(3,4,5-тригидроксибензилиден)-хиназолин-4(3*H*)-он, обладающий именно такими заместителями [18].

Неослабевающий интерес к производным хиназолинона вызван широким спектром их биологической активности, который начался с фармакогностического изучения экстрактов растений, содержащих алкалоиды, структурной основой которых служит ядро этого гетероцикла. Одним из первых таких алкалоидов, который был выделен в чистом виде из экстракта *Glycosmis arborea* (Roxb.) DC. и других растений этого рода [19], является арборин, представляющий собой 2-бензилхиназолинон.

Также интенсивно исследуется возможность использования хиналиновых и хиназолиновых алкалоидов в борьбе с COVID-19 [20], в том числе на базе теоретического изучения структура-активность.

В последние годы интерес к производным хиназолинона был значительно стимулирован поиском и изучением их люминесцентных свойств [21]. Новым трендом в этой области является синтез лигандных систем и получение на их основе многофункциональных координационных соединений, обладающих рядом практически значимых свойств [22, 23].

ЦЕЛЬ. Молекулярное конструирование с последующим синтезом 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3*H*)-она, обладающих анальгезирующей активностью, а также построение математической модели на основе выявленных молекулярных дескрипторов, обуславливающих биологическую активность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прогностическая часть

Предварительный прогноз биологической активности осуществлен посредством веб-сервиса программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, Россия; Protected Online PASS Application) [24].

Оптимизация геометрии, расчет энтальпии и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) исследуемых структур осуществлялись полупериодическими методом AM1 и методом Монте-Карло посредством программы HyperChem 6.0.9. (в свободном доступе). Для моделирования лиганд-рецепторного взаимодействия с дофаминовыми и ноцицептивными рецепторами методом молекулярного докинга применялась программа Molegro Virtual Docker 6.0.1 (демонстрационная версия), расчеты которой основаны на алгоритме молекулярных вычислений – MolDockScore. Посредством этой

программы осуществлено моделирование 50 наиболее стабильных конформаций исследуемых веществ в активном центре дофаминового и ноцицептивного рецептора. Полученные результаты оптимизировали в соответствии с опубликованными экспериментальными данными рентгеноструктурного анализа белок-лигандного комплекса [25]. Для изучения энергетических составляющих пространственно-конформационных взаимодействий 2-фенил- и 2-бензилпроизводных 4 хиназолин-4(3H)-она с сайтом связывания дофаминового рецептора применялась 3D-структура комплекса белок-лиганд с идентификационным кодом 5WIU и ноцицептивным рецептором 4EA3. Данные белок-лигандные комплексы представлены в базе данных RCSB Protein Data Bank.

Синтетическая часть

Общая методика синтеза соединений

III–VII. Раствор, состоящий из смеси 0,01 моль 2-аминобензамида (I) и 0,01 моль соответствующего ароматического альдегида (II) в 50 г полифосфорной кислоты нагревали 30 мин при температуре 80–90°C. Образовавшийся после гидролиз реакционной смеси осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выходы продуктов реакций составили 75–82%.

Синтез 2-(3,4-диметоксибензил)-4(3H)хиназолинона

VIII. Расплав смеси 19,5 г (0,1 моль) амида гомовератровой (3,4-диметоксифенилуксусной) кислоты и 15,2 г (0,11 моль) 2-аминобензамида (I) нагревали в открытом сосуде при 110–120°C до прекращения выделения паров воды (~40–60 мин). Расплав охлаждали до 90–70°C и разбавляли 100 мл уксусной кислоты, нагретой до той же температуры. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали, дважды промывали холодным изопропиловым спиртом и высушивали при комнатной температуре. Выход 79–82%, $T_{пл.} = 225–226^\circ\text{C}$ (бесцветные кристаллы).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д., ДМСО- d_6 : 3,70 (с, 3H, OCH₃), 3,74 (с, 3H, OCH₃), 3,00 (с, 2H, CH₂), 6,91 (д, 1H, Ar), 6,93 (д, 1H, Ar), 7,07 (с, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,67 (д, 1H, Ar), 7,88 (т, 1H, Ar), 8,11 (д, 1H, Ar).

Синтез 6-сульфо-2-(3,4-диметоксибензил)-хиназолин-4(3H)-она IX. При комнатной температуре и помешивании растворяли 3,0 г (0,01 моль) 2-(3,4-диметоксибензил)хиназолин-4(3H)-она (VIII) в 15 мл концентрированной серной кислоты. Гомогенную реакционную смесь выдерживали 10–12 ч при комнатной температуре и вводили в 150 г смеси воды со льдом. Образовавшийся бесцветный осадок отфильтровывали и тщательно промывали водой и изопропиловым спиртом. Выход 80%, $T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (600 МГц), δ , м.д., ДМСО- d_6 : 3,55 (с, 6H, 2OCH₃), 4,70 (с, 2H, CH₂), 6,94 (с, 1H, Ar), 7,38 (с, 1H, Ar), 7,20–7,55 (d+t, 2H, Ar), 7,83 (т, 1H, Ar), 8,25 (д, 2H, Ar). Высушенный на воздухе продукт дальше использовали без дополнительной очистки.

Исследования *in vivo*

Исследуемые животные

Первичный фармакологический скрининг выполнен на белых половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 200–220 г (178 животных по 9–10 в группе, сформированных случайным образом). Животные содержались в свободном доступе к воде и пище в стандартных условиях вивария. Требования к уходу за животными осуществлялись согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для научных экспериментов.

Эксперименты были выполнены в соответствии со стандартами законодательства Российской Федерации (ГОСТ Р 33044-2014, ГОСТ Р 33647-2015), Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (ICH GCP). Исследования проведены с соблюдением биоэтических норм, одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (Протокол № 89 от 18 марта 2020 г.).

Изучение специфической активности

Оценку периферического уровня болевой чувствительности и, следовательно, величину анальгезирующей активности синтезированных соединений определяли на моделях ноцицептивных реакций¹, вызванных химическими стимулами (формалиновый тест и «уксусные корчи») [26].

Для оценки соматической боли использовали формалиновый тест. В данном тесте гипералгезию моделировали субплантарным введением инсулиновым шприцем («Елец МПК», Россия) 50 мкл 2% водного раствора формалина (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия) в тыльную поверхность правой задней лапки. Фазы ноцицептивного ответа регистрировали по количеству болевых реакций («flinches»: поднятие лапки, облизывание, покусывание места инъекции) с момента введения формалина и на протяжении всего времени наблюдения – 60 мин. Величину обезболивающей активности исследуемых веществ оценивали суммарно, а также отдельно для I (первые 10 мин) и II (с 10-й по 60-ю мин) фаз ноцицептивного ответа по уменьшению числа болевых реакций в сравнении с показателями у контрольных животных, принятых за 100%.

С помощью теста «уксусные корчи» оценивали перитовисцеральную боль, вызванную альгогенами. Этот тест является моделью висцеральной ноцицепции и используется для изучения периферической анальгетической активности новых веществ посредством метода химического раздражения ноцицепторов брюшины и соответствующих двигательных ответов². Такую болевую реакцию вызывали внутрибрюшинным

¹ Воронина Т.А., Гузевых Л.С. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под общей редакцией А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 197–218.

² Там же.

введением 1% раствора уксусной кислоты («Лаверна», Россия). Анальгетическую активность оценивали по уменьшению количества «корчей» («корчи» – сокращения абдоминальных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей, прогибом спины, напоминая боль при перитоните) за 15-минутный период наблюдения после введения раствора уксусной кислоты в % по отношению к показателям контрольной группы животных, принятым за 100%.

Исследуемые соединения (лабораторные шифры: III, IV, V, VI, VII, VIII, IX) изучали в дозе 2/10 от молекулярной массы в мг/кг (III – 47,6 мг/кг; IV – 53,6 мг/кг; V – 53,6 мг/кг; VI – 53,6 мг/кг; VII – 56,4 мг/кг; VIII – 59,2 мг/кг; IX – 75,2 мг/кг). В качестве референтного препарата применяли лидокаин (раствор для инъекций 20 мг/мл, 2 мл, «Дальхимфарм», Россия) в дозе 1 мг/кг. Все соединения исследуемого ряда, референтный препарат, физиологический раствор (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь) контрольным животным (0,4 мл) вводились внутривенно однократно за 40 мин до химических раздражителей. Дозы изучаемых веществ и препарата сравнения подбирались с учетом данных литературы [27, 28] и методом титрования доз.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проведен с применением пакетов компьютерных программ: «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Office, США), «Statistica 10» (Statsoft, США), «BIOSTAT» (Glantz, McGraw Hill, США). Определяли нормальность распределения полученных данных с применением критерия Шапиро-Уилка. При сравнении независимых нормально распределенных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ с тестом Даннета (множественное сравнение с контрольной группой). При распределении данных исследования, отличных от нормального, применяли критерий Краскела-Уоллиса с постобработкой тестом Данна. Статистически значимыми приняты отличия при $p < 0,05$.

Прогностический эксперимент *in silico*

Молекулярные дескрипторы рассчитывались посредством программы T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool. EPA, США), которая содержит информацию о 794 дескрипторах, связанных с 2D-структурой соединений. Корреляционный анализ осуществлялся между зависимыми переменными, представляющими данные биологической активности и независимыми переменными, включающими энергию взаимодействия с аминокислотными остатками, величины энергии (Total Energy), а также молекулярные дескрипторы. В построении математической модели использовали методы линейной регрессии и наименьших квадратов, а также скользящий контроль по отдельным объектам (Leave-One-Outcross-Validation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании логико-структурного подхода была сформирована группа виртуальных производных хиназолин-4(3H)-она. На первом этапе компьютерного моделирования структур осуществлялся прогноз биологической активности посредством программы PASS, результаты которого для наиболее перспективных соединений приведены в таблице 1.

Исходя из данных таблицы 1 видно, что практически все выделенные из общего массива гидроксифенильные производные могут характеризоваться влиянием на ЦНС, обладать бронхолитическим, противовоспалительным и антиишемическим действием. Структуры, содержащие гидроксиметоксифенильные остатки (IV, V, VI) и диметоксибензильный фрагмент, кроме структуры 2-диметоксифенильного замещенного VII, могут влиять на высвобождение дофамина. Все прогнозируемые соединения, кроме вещества VII, возможно, обладают противовирусной активностью и кардиопротекторным действием. Введение в ароматическое ядро 2-диметоксибензильного фрагмента сульфогруппы может привести к усилению противовоспалительной активности и потере стимулирующего влияния на высвобождение нейромедиаторов – дофамина и серотонина.

Результаты молекулярного докинга в ряду производных хиназолин-4(3H)-она с ноцицептивным и дофаминовым рецепторами представлены в таблице 2.

Значения минимальных и средних энергий взаимодействия с ноцицептивным и дофаминовым рецепторами для 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она позволяют предположить, что наибольшую дофаминергическую активность проявляет соединение IX, так как его лиганд-рецепторный комплекс с дофаминовым рецептором характеризуется наибольшей устойчивостью. Это соединение, возможно, превосходит остальные прогнозируемые 2-фенилпроизводные, а соединение VIII образует менее устойчивые лиганд-рецепторные комплексы в сравнении с веществом IX.

Для синтеза 2-фенилпроизводных III–VII была разработана модифицированная методика, не требующая использования окислителя.

Описаны синтезы 2-фенилзамещенных производных хиназолин-4(3H)-онов, реализованные циклоконденсацией азометанов антралиновой кислоты, которые легко образуются взаимодействием альдегидов и ее N-ацилированными амидами. Однако сам процесс циклизации протекает достаточно трудно в присутствии сильных окислителей диацетатаиодозобензола или перманганата калия [29, 30].

Предлагаемая оптимизированная методика синтеза гидрокси- и метоксифенилпроизводных хиназолин-4(3H)-она основана на взаимодействии эквивалентных количеств амида антралиновой кислоты и соответствующих ароматических альдегидов в среде полифосфорной кислоты (ПФК).

Необходимый эффект достигается благодаря тому, что в отличие от ароматических карбоновых кислот, соответствующие им альдегиды хорошо растворимы в ПФК.

Схема получения целевых соединений (III–VII) приведена ниже (Рис. 1).

С целью увеличения выхода целевых 2-фенилпроизводных хиназолин-4(3H)-она используется метод синтеза с применением полифосфорной кислоты. Этот метод более простой и позволяет получать целевые продукты с выходами, варьирующимися от 79 до 82%.

Синтез 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она осуществлялся путем сплавления амидов антралиновой и гомовератровой кислот и приводил к формированию соединения VIII с последующим сульфированием серной кислотой и образованием вещества IX (Рис. 2).

Для подтверждения достоверности молекулярного конструирования проведено исследование фармакологических свойств синтезированных веществ. Ранее экспериментально было показано антикаталептическое действие прогнозируемых 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она, а также влияние на свертываемость крови [12, 31].

В продолжение данных исследований мы сочли целесообразным изучить их анальгезирующую активность. Под влиянием изучаемых соединений у самок животных наблюдалось статистически значимое уменьшение числа болевых ответов при применении вещества VIII на протяжении всех этапов тестирования с формалином (табл. 3).

В тесте «уксусные корчи» производные хиназолин-4(3H)-она – III, VIII и IX статистически значимо ограничивали частоту болевых ответных реакций у самок крыс. При этом эффект вещества III был наиболее выражен, а соединения VIII и IX превосходили по действию препарат сравнения лидокаин.

На основании данных фармакологических исследований следует, что соединения III, VIII, IX уменьшают частоту ноцицептивных ответов у самок крыс, проявляя анальгезирующее действие.

Далее нами осуществлено изучение количественных соотношений структура-активность в ряду 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она, позволяющее выявить молекулярные дескрипторы, характеризующие обезболивающую активность.

Оценку достоверности результатов молекулярного конструирования следует подтвердить корреляционным анализом. Данный анализ проводился между теоретически вычисленными энергиями образования лиганд-рецепторного комплекса и молекулярными дескрипторами с экспериментально полученными результатами анальгетической активности. В качестве экспериментальных значений для указанных расчетов использовали значения болевых ответных реакций у самок крыс.

Коэффициент аппроксимации (R^2) между минимальными энергиями связывания исследуемых молекул с ноцицептивным рецептором и результатами формалинового теста составил 93,9%, а средними значениями энергий образования лиганд-рецепторного комплекса – 82,3%. Коэффициент аппроксимации между минимальной энергией связывания прогнозируемых структур с дофаминовым рецептором и результатами формалинового теста многократно меньше, поэтому они не приводятся. Этот факт позволяет предположить большой вклад взаимодействия исследуемых веществ с ноцицептивным рецептором, проявляющийся в обезболивающей активности 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она. Наиболее устойчивые лиганд-рецепторные комплексы соединения-лидера (VIII) в участке связывания с дофаминовым и ноцицептивным рецепторами представлены на рисунке 3.

Коэффициент аппроксимации между минимальной энергией связывания исследуемых молекул с ноцицептивным рецептором и значениями теста «уксусных корчей» составлял 75,48%. Вместе с тем, коэффициент аппроксимации между энергиями связывания исследуемых молекул с дофаминовым рецептором и результатами теста был незначителен, т.е. корреляция отсутствовала.

В дальнейшем для выявления корреляционной зависимости между квантово-химическими и топологическими дескрипторами с результатами обезболивающей активности использовались программы HyperChem (расчет энергии) и Т.Е.С.Т. (Toxicity Estimation Software Tool) [32] (табл. 4).

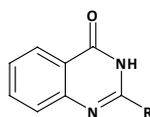
В таблице 5 приведены значения энергии наиболее устойчивых конформаций с выделенными аминокислотными остатками в центре связывания БАС и ноцицептивного рецептора.

Для выбора наиболее значимых аминокислотных остатков при построении математической модели в программе Molegro Data Modeller рассчитывали матрицу корреляций для результатов проведенных тестов. Матрица приводится ниже в таблице 6.

Исходя из количества веществ в выборке и данных матрицы корреляций формалинового теста, для построения математической модели выбраны следующие аминокислотные остатки: **Gln 280, Ile 219, Met 134, Phe 215**; для теста «уксусные корчи» – **Asp 130, Phe 215, Met 134, Val 202**. Кроме указанных энергий взаимодействия наиболее актуальными при построении прогностической модели оказались две независимые переменные Total Energy и SdO (табл. 7).

Предлагаемая прогностическая модель может использоваться для молекулярного конструирования высокоэффективных и безопасных БАС, так как она характеризуется достаточно высокими коэффициентами аппроксимации и позволяет судить о значительной достоверности осуществленных исследований.

Таблица 1 – Прогнозируемые виды биологической активности гидрокси- и метоксибензильных, а также диметоксибензильных производных хиназолин-4(3H)-она



Заместитель R	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	Биологическая активность						
	Pa, %						
Бронхолитическая	86,3	81,2	75,1	75,1	80,7	55,7	40,5
Психотропная (стимулятор высвобождения дофамина)	39,8	57,4	64,2	64,2	–	60,5	35,9
Психотропная (стимулятор высвобождения серотонина)	54,6	50,3	56,5	56,5	61,2	44,7	–
Противовирусная	89,4	84,2	73,4	73,4	–	64,8	52,4
Антиишемическая	61,2	65,4	70,3	70,3	67,4	59,7	64,8
Ингибитор гистамина	54,1	50,3	51,2	51,2	–	50,1	46,5
Нейропротекторная	51,6	52,7	56,8	56,8	63,5	57,3	32,7
Противоязвенная	47,3	61,4	62,6	62,6	62,1	–	85,7
Кардиопротекторная	54,6	58,9	65,7	65,7	–	57,6	51,9

Примечание: Pa (%) характеризует вероятность проявления фармакологической активности.

Таблица 2 – Минимальные и средние значения энергии взаимодействия с ноцицептивными и дофаминовыми рецепторами 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она

Вещества	Минимальная энергия (ноцицептивный рецептор), ккал/моль	Средняя энергия (ноцицептивный рецептор), ккал/моль	Минимальная энергия (дофаминовый рецептор), ккал/моль	Средняя энергия (дофаминовый рецептор), ккал/моль
III	-98,443	-75,808	-94,905	-83,205
IV	-99,098	-74,455	-110,399	-93,380
V	-106,250	-78,909	-108,822	-93,935
VI	-99,595	-73,997	-108,96	-92,002
VII	-105,502	-81,574	-106,676	-94,181
VIII	-111,212	-87,347	-110,732	-99,709
IX	-115,508	-91,058	-126,920	-111,839
Лидокаин	-88,152	-68,476	-87,250	-70,356

Таблица 3 – Влияние 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она на показатели формалинового теста и число «уксусных корчей» у самок крыс (в % к данным контрольной группы)

Вещества	Формалиновый тест			Уксусные корчи
	Весь период	1 фаза (10 мин)	2 фаза (50 мин)	
III	68,0	65,9	69,3	11,7*
IV	71,3	64,5	75,2	45,6
V	111,0	42,9	150,7	63,6
VI	96,7	71,9	111,1	75,6
VII	96,2	71,0	110,8	82,0
VIII	17,0*	29,1*	10,0*	19,5*
IX	43,5	49,2	40,2	32,0*
Лидокаин	50,3	61,4	43,8	39,4*

Примечание: достоверно относительно контрольной группы самок крыс: * – $p < 0,05$ (критерий Краскелла-Уоллиса с посттестом Данна).

Таблица 4 – Тотальная энергия образования, вычисленная методом Монте-Карло и молекулярные электротопологические индексы для 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она

Вещества	Энергия, ккал/моль	SdO	SHssNH	Формалиновые корчи	Уксусные корчи
III	-3216,51	11,907	2,0492	68,0	11,7
IV	-3582,71	11,9981	2,0621	71,3	45,6
V	-3582,87	12,0181	2,0631	111,0	63,6
VI	-3836,77	12,0989	2,0662	96,7	75,6
VII	-3574,60	12,0302	2,0866	96,2	82,0
VIII	-4115,67	12,073	2,0158	17,0	19,5
IX	-4471,47	35,7029	2,1112	43,5	32,0
Лидокаин	-3232,35	11,8923	1,8784	50,3	39,4

Таблица 5 – Энергии взаимодействия 2-фенильных и 2-бензильных производных 4(3H)-хиназолинона с аминокислотными остатками ноцицептивного рецептора

Вещества	Аминокислотные остатки								
	Ala216	Gln280	Ile219	Leu284	Met134	Phe215	Phe220	Ser223	Val202
III	-0,655	-7,449	-20,062	-9,307	-6,349	-3,098	-9,962	-4,889	0
IV	-13,857	-9,791	-17,865	-1,903	-1,694	-19,934	-3,943	-0,903	-0,3986
V	-11,549	-10,136	-19,453	-8,007	-0,311	-22,050	-9,408	-0,661	-1,7388
VI	-11,974	-5,023	-13,882	-10,253	0	-23,701	-6,637	-0,811	-3,7199
VII	-8,713	-4,146	-19,999	-8,621	0	-22,635	-9,043	-0,581	-3,9376
VIII	-7,605	-22,105	-8,656	-9,932	-12,806	-4,417	-8,089	-2,506	0
IX	-8,843	-13,104	-13,042	-5,753	-6,222	-10,783	-5,317	-1,357	0
Лидокаин	-9,059	-19,582	-14,256	-9,166	-2,763	-3,876	-8,039	-1,298	0

Таблица 6 – Результаты математической модели по значимым аминокислотным остаткам 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она

Биологическая активность	Аминокислотные остатки								
	Ala216	Asp130	Gln280	Ile219	Met134	Phe135	Phe215	Ser223	Val202
Формалиновый тест	0,099	0,421	0,670	0,570	0,780	0,039	0,648	0,162	0,553
Уксусные корчи	0,390	0,583	0,356	0,115	0,682	0,453	0,801	0,633	0,834

Таблица 7 – Результаты построения прогностической модели обезболивающей активности для 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она

Биологическая активность	R ²	R ² для скользящего контроля	Модель
Формалиновый тест	0,915	0,877	Активность = 0,00398328×Total Energy–0,271986×SdO+1,24195×Gln280–1,58577×Ile219+2,06023×Met134–1,04422×Phe215+70,3678
«Уксусные корчи»	0,954	0,886	Активность=–0,00667588×Total Energy–0,158964×SdO+1,72064×Asp130+1,14011×Met134–0,852054×Phe215–5,75385×Val202+12,5588

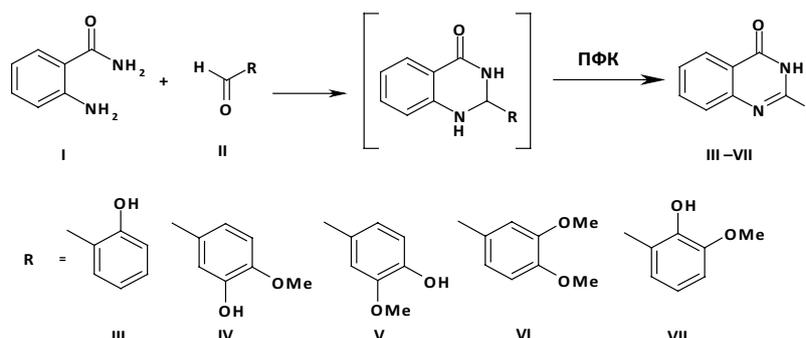


Рисунок 1 – Схема синтеза 2-фенилпроизводных хиназолин-4(3H)-она III-VII

Примечание: ПФК – полифосфорная кислота.

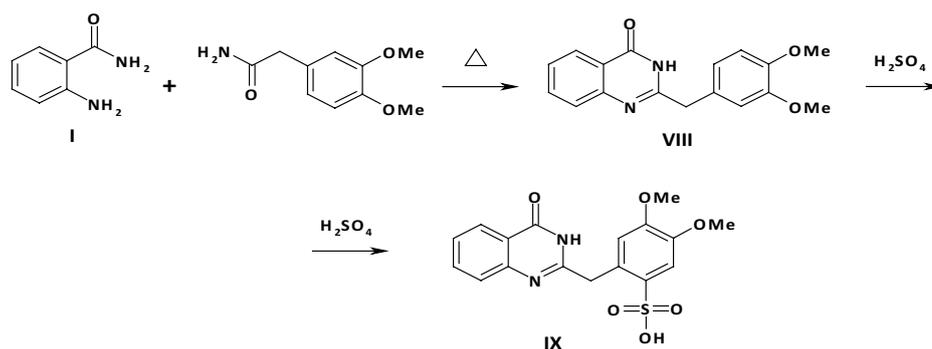


Рисунок 2 – Схема синтеза 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она VIII и IX

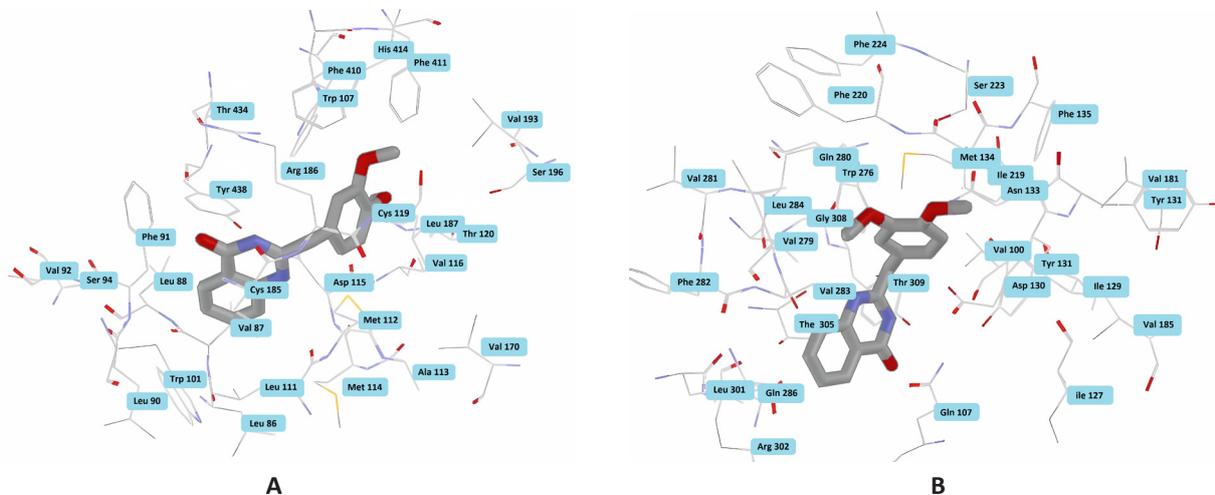


Рисунок 3 – Лиганд-рецепторные комплексы соединения-лидера (VIII), обладающих наибольшей устойчивостью, с дофаминовым (А) и ноцицептивным (В) рецепторами

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейропротекторная активность может проявляться в стимулирующем влиянии на нейромедиаторные системы, что стало основанием для молекулярного докинга прогнозируемых веществ с ноцицептивным и дофаминовым рецепторами.

Формалин, в первую очередь, оказывает свое фармакологическое действие через активацию каналов переменного рецепторного потенциала анкирина 1 – TRPA1, которые в нормальном состоянии реагируют на холод и стимулируют развитие воспаления [33–35]. Согласно экспериментальным исследованиям в механизме формалинового теста можно выделить две фазы. Препараты, относящиеся к местным анестетикам, влияют на первую фазу ноцицептивного ответа, а нестероидным противовоспалительным средствам присуще подавление в основном второй фазы формалинового теста [26, 36–38].

Изучаемые соединения, предположительно, обладают дофаминергической активностью, которая выражается в антикаталептическом действии, выявленном для 2-фенильных и 2-бензилных производных хиназолин-4(3H)-она в предыдущих исследованиях [12]. Известны две группы дофаминовых рецепторов: группа D₁-типа (D₁ и D₅) и группа D₂-типа (D₂, D₃ и D₄), которые

являются противоположными по механизму действия и по-разному воздействуют на клеточные процессы. Дофаминовые рецепторы связаны с G-белками. Группа рецепторов D₂-типа обладают активирующим действием на аденилатциклазу, в тоже время рецепторы, относящиеся к D₂-типу, угнетают её активность, что приводит к снижению концентрации цАМФ в клетках и активации калиевых каналов [39, 40].

По отношению к ноцицептивному рецептору все прогнозируемые структуры характеризуются большей энергией связывания с рецептором, чем препарат сравнения – лидокаин. Сопоставляя результаты молекулярного докинга 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она, можно сделать предположение о выраженной обезболивающей активности последних. Величины минимальных и средних энергий формирования лиганд-рецепторного комплекса с ноцицептивным рецептором соизмеримы для структур VIII и IX.

Модификация препаративных исследований заключается в проведении реакции в среде полифосфорной кислоты, что позволяет без дополнительной стадии окисления образующийся промежуточный дигидрохиназолинонон превращать в целевой гетероцикл хиназолин-4(3H)-она. Нами показано, что при проведении реакции в среде

ПФК дополнительный процесс окисления отпадает. Тот факт, что выходы реакции превышают 50% при эквимолярном соотношении реагентов, позволяет исключить возможность протекания реакции через диспропорционирование. Возможно, роль окислителя выполняет атмосферный кислород, либо пентавалентный фосфор ПФК.

Важным требованием, предъявляемым к кандидатам в лекарственные препараты, является их водорастворимость, повышение которой заключается, в том числе, и во введении в состав молекулы высоко полярных группировок. Исходя из этого, для повышения растворимости субстанции в воде получены структуры, образующие внутренние соли. Наиболее простой путь к этой цели заключается в сульфировании активированного ароматического ядра азотсодержащего гетероцикла, гетероциклический фрагмент которого играет роль акцептора протона. Хиназолины, содержащие два атома азота, в этом плане представляются достаточно хорошей моделью.

Из данных таблицы 3 следует, что обезболивающая активность наблюдается у 2-фенильных и 2-бензильных производных хиназолин-4(3H)-она в формалиновом тесте и в тесте «уксусные корчи». Следует отметить, что обезболивающий эффект вещества VIII был стабилен и выражен в обеих использованных методиках тестирования, по сравнению с активностью других исследованных соединений и референтного препарата. В тесте «уксусные корчи» наибольшее анальгезирующее влияние отмечалось у вещества III, причем эффект здесь более выражен, чем у лидокаина.

Поскольку соединение VIII активно в первую фазу формалинового теста, то можно предположить, что оно проявляет антиноцицептивное действие, оказывая местноанестезирующее влияние. Соединение VIII блокирует и вторую фазу теста

у животных, что позволяет предположить в механизме обезболивающего действия данного вещества сочетание местноанестезирующей и противовоспалительной активности. Возможно, анальгетическая активность исследуемого соединения реализуется путем воздействия на С-полимодалные ноцицепторы, чувствительные к химическим стимулам, в частности, к формалину.

Корреляционный анализ квантово-химических параметров структур и результатов фармакологических тестов показал, что наибольший коэффициент аппроксимации наблюдался для 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она и препарата сравнения лидокаина при использовании в расчетах тотальной энергии и результатов формалинового теста (96,08%), однако для теста «уксусные корчи» коэффициент значительно меньше (69,58%). Соответственно, эти данные позволяют выявить различия тестов формалиновых и «уксусных корчей» для оценки анальгезирующей активности и перспективность их использования в прогнозировании обезболивающей активности для 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посредством молекулярного конструирования осуществлен целенаправленный синтез 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она, обладающих анальгезирующей активностью. Результаты корреляционных исследований позволили выявить молекулярные дескрипторы и создать прогностическую модель для поиска новых обезболивающих соединений в ряду производных хиназолин-4(3H)-она. Достоверность молекулярного конструирования виртуальных молекул с заданными фармакологическими свойствами в определенной мере доказана экспериментально.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в области научной деятельности Южного федерального университета на 2020 год, проект № FENW-2020-0031 (0852-2020-0031)).

ВКЛАД АВТОРОВ

И.П. Кодониди – идея исследования и методология молекулярного конструирования биологически активных веществ и расчеты QSAR молекулярных дескрипторов; А.В. Бичеров – разработка методов синтеза 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она; Э.А. Манвелян – построение стратегии фармакологических исследований, интерпретация результатов, редактирование и утверждение фармакологической части рукописи; А.А. Колодина – интерпретация ЯМР-спектров, очистка производных хиназолин-4(3H)-она; А.А. Бичеров – синтез 2-фенил- и 2-бензилпроизводных хиназолин-4(3H)-она; М.М. Манвелян – проведение фармакологических исследований, статистический анализ и интерпретация результатов, написание фармакологической части рукописи; А.В. Ивченко – анализ взаимосвязи структура-анальгетическая активность; Н.Н. Вдовенко-Мартынова – интерпретация результатов расчета молекулярных дескрипторов; А.Т. Навалиева – анализ прогностических моделей; М.М. Манвелян – проведение фармакологических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Amrutkar R.D., Ranawat M.S. Microwave Assisted Synthesis and Molecular Docking Studies of Some 4-(3H)-quinazolinone Derivatives as Inhibitors of Human Gamma-Aminobutyric Acid Receptor, the GABA (A)R-BETA3 Homopentamer // *Med. Chem.* – 2021. – Vol. 17, No. 5. – P. 453–461. DOI: 10.2174/1573406416666191216121442
- Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I. Synthesis and evaluation of cerebroprotective activity of novel 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one derivatives containing residues of amino acids and dipeptides // *Chimica Techno Acta.* – 2022. – Vol. 9, No. 2. – Art. ID: 20229212. DOI: 10.15826/chimtech.2022.9.2.12
- El-Badry Y.A., El-Hashash M.A., Al-Ali K. Synthesis of bioactive quinazolin-4(3H)-one derivatives via microwave activation tailored by phase-transfer catalysis // *Acta Pharm.* – 2020. – Vol. 70, No. 2. – P. 161–178. DOI: 10.2478/acph-2020-0001
- He J., Wang X., Zhao X., Liang Y., He H., Fu L. Synthesis and antitumor activity of novel quinazolinone derivatives containing thiosemicarbazide moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 925–930. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.06.003
- Haffner C.D., Becherer J.D., Boros E.E., Cadilla R., Carpenter T., Cowan D., Deaton D.N., Guo Y., Harrington W., Henke B.R., Jeune M.R., Kaldor I., Milliken N., Petrov K.G., Preugschat F., Schulte C., Shearer B.G., Shearer T., Smalley T.L. Jr., Stewart E.L., Stuart J.D., Ulrich J.C. Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of Thiazoloquinazolinones as Potent CD38 Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, No. 8. – P. 3548–3571. DOI: 10.1021/jm502009h
- Sheorey R.V., Thangathiruppathy A., Alagarsamy V. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-propyl-2-substitutedamino-3h-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents // *J. Heterocyclic Chem.* 2016. – Vol. 53, No. 5. – P. 1371–1377. DOI: 10.1002/jhet.1973
- Hrast M., Rožman K., Jukič M., Patin D., Gobec S., Sovà M. Synthesis and structure-activity relationship study of novel quinazolinone-based inhibitors of MurA // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27, No. 15. – P. 3529–3533. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.05.064
- Obafemi G.A., Fadare O.A., Jasinski J.P., Millikan S.P., Obuotor E.M., Iwalewa E.O., Famuyiwa S.O., Sanusi K., Yilmaz Y., Ceylan U. Microwave-assisted synthesis, structural characterization, DFT studies, antibacterial and antioxidant activity of 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-carboxylic acid // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol. 1155. – P. 610–622. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.11.018
- Hieu D.T., Anh D.T., Tuan N.M., Hai P.T., Huong L.T., Kim J., Kang J.S., Vu T.K., Dung P.T.P., Han S.B., Nam N.H., Hoa N.D. Design, synthesis and evaluation of novel N-hydroxybenzamidic/N-hydroxypropanamides incorporating quinazolin-4(3H)-ones as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents // *Bioorg. Chem.* – 2018. – Vol. 76. – P. 258–267. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.12.007
- El-Badry Y.A., Anter N.A., El-Sheshtawy H.S. Synthesis and evaluation of new polysubstituted quinazolinone derivatives as potential antimicrobial agents // *DetPharmaChemica.* – 2012. – Vol. 4, No. 3. – P. 1361–1370.
- Ma J., Li P., Shi X., Shi Q., Wan Z., Hu D., Jin L., Song B. Synthesis and antiviral bioactivity of novel 3-((2-((1E,4E)-3-oxo-5-arylpenta-1,4-dien-1-yl)phenoxy)methyl)-4(3H)-quinazolinone derivatives // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62, No. 36. – P. 8928–8934. DOI: 10.1021/jf502162y
- Овакиян А.Г. Бичеров А.А., Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Манвелян Э.А., Бичеров А.В., Зайченко С.Б., Тюрин Р.В., Манвелян М.М. Прогноз, синтез и изучение дофаминергической активности гидроксидных и метоксифенильных производных 4-(3-хинозолинона // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 2–2.
- Sarfraz M., Sultana N., Rashid U., Akram M.S., Sadiq A., Tariq M.I. Synthesis, biological evaluation and docking studies of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as inhibitors of cholinesterases // *Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 70. – P. 237–244. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.01.004
- Chiriapkin A., Kodonidi I., Pozdnyakov D. Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo[4,5]Thieno[2,3-d]Pyrimidine-4(3H)-One // *Iran J. Pharm. Res.* – 2022. – Vol. 21, No. 1. – Art. ID: e126557. DOI: 10.5812/ijpr-126557
- Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Zolotych D.S. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Pharmacologyonline.* – 2021. – Vol 3. – P. 563–584.
- Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Ларский М.В. Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 19–25. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-00-00.
- Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Glushko A.A. Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Chimica Techno Acta.* – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 20229204. DOI: 10.15826/chimtech.2022.9.2.04
- Mansour M.A., AboulMagd A.M., Abdel-Rahman H.M. Quinazolinone-Schiff base conjugates: in silico study and ADMET predictions as multi-target inhibitors of coronavirus (SARS-CoV-2) proteins // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10. – P. 34033–34045. DOI: 10.1039/d0ra06424f
- Dutta T., Chowdhury S.K., Ghosh N.N., Das M., Chattopadhyay A.P., Mandal V. Green synthesis of antimicrobial silver nanoparticles using fruit extract of *Glycosmis pentaphylla* and its theoretical explanations // *Journal of Molecular Structure.* – 2022. – Vol. 1247. – Art. ID: 131361. P. 131361. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131361
- Ismail E.M.O.A., Shantier S.W., Mohammed M.S., Musa H.H., Osman W., Mothana R.A. Quinoline and Quinazolinone Alkaloids against COVID-19: An In Silico Multitarget Approach // *Journal of Chemistry.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 3613268. DOI: 10.1155/2021/3613268
- Xing Z., Wu W., Miao Y., Tang Y., Zhou Y., Zheng L., Fu Y., Song Z., Peng Y. Recent advances in quinazolinones as an emerging molecular platform for luminescent materials and bioimaging // *Organic Chemistry Frontiers.* – 2021. – Vol. 8. – P. 1867–1889. DOI: 10.1039/D0QO01425G
- Tabrizi L., Yang W. S., Chintcha C., Morrison L., Samali A., Ramos J. W., Erxleben A. Gold (I) Complexes with a Quinazolinone Carboxamide Alkynyl Ligand: Synthesis, Cytotoxicity, and Mechanistic Studies // *European Journal of Inorganic Chemistry.* – 2021. – Vol. 20. – P. 1921–1928. DOI: 10.1002/ejic.202100120
- Kazemnejadi M., Nasser M.A., Sheikh S., Rezazadeh Z., Gol S.A.A. Fe₃O₄@Sap/Cu(II): an efficient magnetically recoverable green nanocatalyst for the preparation of acridine and quinazolinone derivatives in aqueous media at room temperature // *RSC Adv.* – 2021. – Vol. 11, No. 26. – P. 15989–16003. DOI: 10.1039/d1ra01373d
- Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // *Рос. хим. журн.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
- Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Рябухин Ю.И., Смирнова Л.П., Лысенко Т.А., Кулешова С.А., Жогло Е.Н., Ивашев М.Н. Синтез и биологическая активность N-гетероциклических производных 1,4-дигидро-4-оксопиримидина // *Вопросы*

- биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 4. – С. 19–27.
26. Hunskaar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain // *Pain*. – 1987. – Vol. 30, No. 1. – P. 103–114. DOI: 10.1016/0304-3959(87)90088-1
 27. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглазов Е.С., Александрова С.М., Тюренков И.Н., Меркушенкова О.В., Багметова В.В. Синтез и нейрорепродуктивная активность индолсодержащих производных γ -аминомасляной кислоты // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 10–14. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-10-14.
 28. Галенко-Ярошевский А.П., Анисимова В.А., Минкин В.И., Толпыгин И.Е., Варлашкина И.А., Футорянская Т.Н., Подтынных Е.В., Алферова Г.А. Средство, обладающее местноанестезирующим действием. Патент № 2313341 С1, А61К 31/4188 2006140600/15. Заявл. 16.11.2006; Опубли. 27.12.2007.
 29. Connolly D.J., Cusack D., O'Sullivan T.P., Guiry P.J. Synthesis of quinazolinones and quinazolines // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – P. 10153–10202. DOI: 10.1002/CHIN.200603235
 30. Martin T.M., Harten P., Venkatapathy R., Das S., Young D.M. A hierarchical clustering methodology for the estimation of toxicology // *Toxic. Mech. Methods*. – 2008. – Vol. 18, No. 2. – P. 251–266. DOI: 10.1080/15376510701857353
 31. Манвелян М.М., Призова Е.Ю., Семенова И.А., Шевцова Ю.А., Стоногина Т.А., Манвелян Э.А. Влияние производных хиनाзолинона-4 на свертывающую способность крови // *Материалы I научно-практической конференции с международным участием «Деадаптация различного генеза и пути ее фармакологической коррекции» (2–3 ноября 2015 г., г. Пятигорск). Фармация и фармакология*. – 2015. – Т. 3, № 5s. – С. 70–71. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-5s-1-128
 32. Melnikov F., Kostal J., Voutchkova-Kostal A., Zimmerman J.B., Anastas P.T. Assessment of predictive models for estimating the acute aquatic toxicity of organic chemicals // *Green Chem*. – 2016. – Vol. 18. – P. 4432–4445. DOI: 10.1039/C6GC00720A
 33. McNamara C.R., Mandel-Brehm J., Bautista D.M., Siemens J., Deranian K.L., Zhao M., Hayward N.J., Chong J.A., Julius D., Moran M.M., Fanger C.M. TRPA1 mediates formalin-induced pain // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104, No. 33. – P. 13525–13530. DOI: 10.1073/pnas.0705924104
 34. Yao K., Dou B., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Fan Z., Ma Y., Du S., Wang J., Xu Z., Liu Y., Lin X., Wang S., Guo Y. Inflammation: the role of TRPA1 channel // *Front Physiol*. 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1093925. DOI: 10.3389/fphys.2023.1093925
 35. Li J., Zhang H., Du Q., Gu J., Wu J., Liu Q., Li Z., Zhang T., Xu J., Xie R. Research Progress on TRPA1 in Diseases // *J. Membr. Biol.* – 2023. DOI: 10.1007/s00232-023-00277-x
 36. Nilius B., Owsianik G., Voets T., Peters J.A. Transient receptor potential cation channels in disease // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, No. 1. – P. 165–217. DOI: 10.1152/physrev.00021.2006
 37. Hunskaar S., Berge O.G., Hole K. Dissociation between antinociceptive and anti-inflammatory effects of acetylsalicylic acid and indomethacin in the formalin test // *Pain*. – 1986. – Vol. 25, No. 1. – P. 125–132. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90014-X
 38. Jølsen A., Berge O. G., Hunskaar S., Rosland J. H., Hole K. The formalin test: an evaluation of the method // *Pain*. – 1992. – Vol. 51, No. 1. – P. 5–17. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90003-T
 39. Катунина Е.А., Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Шиккеримов Р.К., Гасанов М.Г., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Бойко А.Н. Агонисты дофаминовых рецепторов: новые формы и новые возможности в лечении болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 34–40. DOI: 10.17116/jnevro20151155134-40
 40. Колотилова О.И., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Черетаев И.В. Дофаминергическая система мозга // *Вестник Брянского государственного университета*. – 2014. – № 4. – С. 97–106.

АВТОРЫ

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Бичеров Александр Викторович – кандидат химических наук, научный сотрудник НИИ ФОХ ФГАОУ ВО ЮФУ. ORCID ID: 0000-0003-2034-409X. E-mail: avbicherov@yandex.ru

Манвелян Элеонора Аслибековна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств ФГАОУ ВО СКФУ. ORCID ID: 0000-0001-6936-0192. E-mail: e_manveljan@mail.ru

Колодина Александра Александровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фитохимии НИИ ФОХ ФГАОУ ВО ЮФУ. ORCID ID: 0000-0003-0485-7223. E-mail: akolodina@sfedu.ru

Бичеров Александр Александрович – младший научный сотрудник НИИ ФОХ ФГАОУ ВО ЮФУ. ORCID ID: 0000-0001-8058-5149. E-mail: aabicherov@yandex.ru

Манвелян Микаэль Михайлович – аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. E-mail: mik.manvelyan@mail.ru

Ивченко Александр Владимирович – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9339-498X. E-mail: a.v.ivchenko@pmedpharm.ru

Вдовенко-Мартынова Наталия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6425-4315. E-mail: martynovann@yandex.ru

Навалиева Аида Тимуровна – независимый исследователь. ORCID ID: 0000-0001-8011-4849. E-mail: navalievaaida@mail.ru

Манвелян Мария Михайловна – студентка 2-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-9864-0765. E-mail: manvelyn_masha@mail.ru