СИНТЕЗ И NHE-1-ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

Н.В. Овсянкина, Д.В. Мережкина, Г.С. Лызо

Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, 400131,
Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-335

E-mail: ovsyankina99@mail.ru

Перспективным направлением цитопротекции является поиск и изучение ингибиторов NHE-1 – обменника, активно представленного в клетках крови, миокарде и тканях мозга. Производные гуанидина и хиназолина обладают широким спектром биологической активности, поэтому представляют интерес для создания на их основе методами медицинской химии комбинаторных библиотек новых молекул.

Взаимодействие сложноэфирных производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона с гуанидина гидрохлоридом и аминогуанидина карбонатом в спиртовой среде в присутствии едкого кали приводит к новым гуанидиновым и аминогуанидиновым производным хиназолин-2,4(1H,3H)-диона, при этом последние способны циклизоваться при повышенной температуре с образованием триазиольных фрагментов в составе боковой цепи R¹ и R²:

где: R¹, R² = CH₃, CH₂-CH=CH₂, CH₂-Ph, CH₂-C(O)-O-CH₂-Ph, CH₂-C(O)-NH-C(NH)-NH₂,
CH₂-C(O)-NH-C(NH)-NH-NH₂, CH₂-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)

R³ = H, Br

В исследованиях *in vitro* на тромбоцитах кролика по методу Roszkopf (1991) и Kusumoto (2002) изучена NHE-1-ингибирующая активность новых производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в концентрации 1x10⁻⁸ М в сравнении с римепоридом, известным ингибитором данного обменника. Показано, что наиболее выраженную активность, подобную препарату сравнения, проявляют соединения с триазиольными фрагментами в составе боковой цепи R¹ и R².

Синтез и изучение биологической активности новых производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона выполнены за счет Соглашения № 075-15-2020-777 от «1» октября 2020 г. о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации, г. Москва.