

УДК 54.02:547.831.6:43.541.28

СИНТЕЗ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИНАЗОЛИН-2-ТИОНОВ

А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, А.Г.Друшляк, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua*Ключевые слова:* 2-изотиоцианобензонитрил; 4-аминохиназолин-2-тион; хиназолин-2-тион

Взаимодействием 2-изотиоцианатобензонитрила с первичными аминами получены 4-аминохиназолин-2-тионы. По программе PASS проведен прогноз биологической активности синтезированных соединений. Показано, что в ряду производных 4-аминохиназолин-2-тионов можно ожидать проявления ингибирования фосфодиэстеразы V и циклинзависимой киназы 2.

THE SYNTHESIS AND THE VIRTUAL SCREENING OF 4-AMINOQUINAZOLIN-2-TIONE DERIVATIVES

A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, A.G.Drushlyak, V.P.Chernykh

4-Aminoquinazolin-2-thione derivatives have been obtained by the interaction of 2-isothiocyanatobenzonitrile with the primary amines. A possible biological activity of the compounds synthesized has been predicted using the PASS software. It has been shown that 4-aminoquinazolin-2-thione derivatives could inhibit phosphodiesterase V and cyclin-dependent kinase 2.

СИНТЕЗ І ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ПОХІДНИХ 4-АМІНОХІНАЗОЛІН-2-ТІОНІВ

О.В.Колесніков, С.М.Коваленко, О.Г.Друшляк, В.П.Черних

Взаємодією 2-ізоціанатобензонітрилу з первинними амінами одержані 4-амінохіназолін-2-тіони. За програмою PASS проведений прогноз біологічної активності синтезованих сполук. Показано, що у ряді похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів можна чекати прояву інгібування синтезованими сполуками фосфодіестерази V та циклінзалежної кінрази 2.

Гетероциклические соединения, содержащие хиназолиновое ядро, широко используются как лекарственные препараты (метаквалон — снотворное средство, празозин — адrenomитическое средство и др.), как зооциды и гербициды [1-3].

Продолжая исследования в области химии хиназолин-2-тионов, мы осуществили синтез производных 4-аминохиназолин-2-тионов и с целью выяснения фармакологического потенциала синтезированных соединений провели виртуальный биологический скрининг соединений данного класса по программе PASS [4, 5].

Наиболее удобным способом синтеза хиназолин-2-тионов является взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрилов с аминами. Так, в работе [6] показано, что при взаимодействии 2-изотиоцианатобензонитрила с аминами первоначально образуются соответствующие тиомочевинны, которые в дальнейшем циклизуются в 3-замещенные 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионы (2).

Скорость циклизации зависит от природы заместителя в амине, и при проведении реакции со стерически затрудненными аминами, например, изопропиламино, циклогексиламино или третбутиламино при низких температурах были выделены тиомочевинны [7].

Позднее, изучая циклизацию тиомочевин, содержащих объемные заместители R при повышен-

ных температурах, авторы пришли к выводу, что продукты реакции имеют строение 4-аминохиназолин-2-тионов (3) [7], предположив, что циклизация сопровождается перегруппировкой Димрота [8, 9].

Однако перегруппировка Димрота включает в себя стадию гидролитического раскрытия цикла [10, 11], а циклизация происходила при нагревании тиомочевин без растворителя или при кипячении в безводном диметилформамиде (т.е. в условиях, исключающих гидролиз).

Исследуя взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрила (1) с аминами, мы установили, что первичные амины общей формулы RCH_2NH_2 , например, бензиламин, быстро образуют хиназолин-2-тионы (4а-д). Реакция в растворе $CHCl_3$ происходит за несколько минут при комнатной температуре. Стерически затрудненные амины, например, циклогексиламин, в мягких условиях (в растворе $CHCl_3$ при температуре $-20^\circ C$) образуют хиназолин-2-тион (4в). При проведении реакции в кипящем $CHCl_3$ в течение 1 образуется хиназолин-2-тион (4в). Этот же продукт образуется и при кипячении в $CHCl_3$ смеси тиомочевинны и хиназолин-2-тиона (4в), полученной при проведении реакции при низкой температуре. Ароматические амины образуют смесь тиомочевинны и соответствующих хиназолин-2-тионов (4г,д) даже

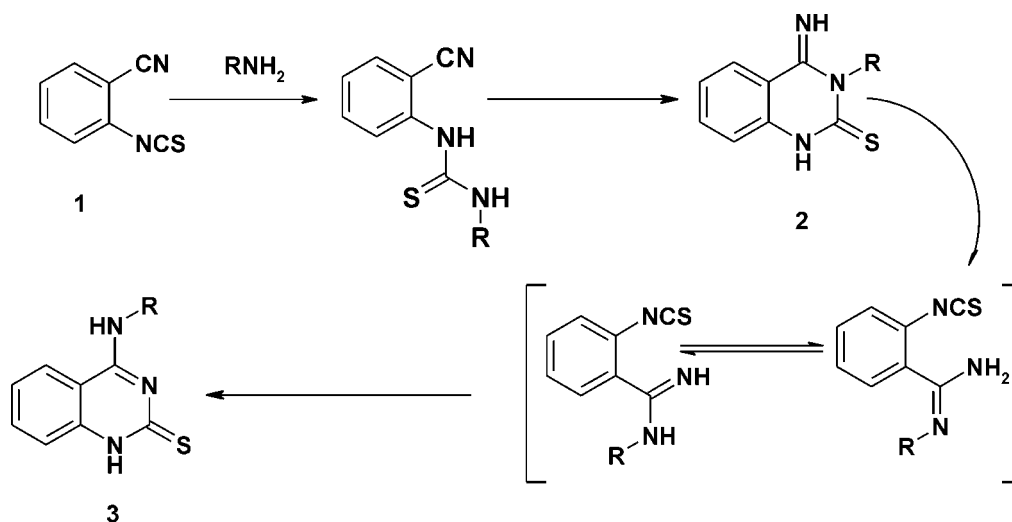


Схема 1

при проведении реакции в кипящем CHCl_3 . Циклизация в хиназолин-2-тионы (4г,д) происходит только при кипячении в ДМФА в течение 1-2 ч.

Положение 4-NH протона в спектрах ПМР полученных хиназолин-2-тионов (4а-д) зависит от природы заместителя R. Так, в циклогексиламинохиназолин-2-тионе (4в) этот сигнал расположен при 8.20 м.д, в бензиламинохиназолин-2-тионах (4а и 4б — при 9,4 м.д., а в фенилхиназолин-2-тионах (4г и 4д)) — при 9,8-10,0 м.д. Столь существенная зависимость положения сигнала NH протона от природы заместителя плохо согласуется со структурой 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионов (3), но должна проявляться в спектрах 4-аминохиназолин-2-тионов (4). Кроме того, сигнал NH протона в циклогексиламинохиназолин-2-тионе (4в) проявляется в виде дублета, а не синглета, что является доказательством структуры 4-циклогексиламинохиназолин-2-тиона.

Поскольку 4-аминохиназолин-2-тионы (4) получают при циклизации тиомочевин в безводных условиях, исключающих перегруппировку Димрота, мы предполагаем, что образование 4-амино-

хиназолин-2-тионов (4) происходит в результате перегруппировки нестабильных промежуточных 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионов по следующей схеме (см. схему).

Программа PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) [12] позволяет прогнозировать фармакологические эффекты, механизмы действия и специфическую токсичность соединения. По результатам прогноза биологической активности, проведенного по этой программе для базовой гетероциклической структуры — 4-амино-1Н-хиназолин-2-тиона, можно ожидать проявления противовоспалительных свойств (ингибитор циклин-зависимой киназы 2). Исходя из результатов прогноза, можно предположить наличие данного вида активности у 4-амино-1Н-хиназолин-2-тионов. Наличие циклогексильного или арильного заместителя у аминогруппы в 4-ом положении хиназолин-2-тиона приводит к появлению способности ингибировать фосфодиэстеразу V, (соединения 4а-д) подобно принципу действия такого известного лекарственного препарата, как “Виагра”. Исходя из предсказанной биологической

Таблица 1

Физико-химические данные синтезированных 4-R-аминохиназолин-2-тионов

№	R	Молекулярная формула	Т _{пл.} , °С	Спектрофотометрические характеристики	
				ИК-спектр	УФ-спектр
					λ _{макс} , нм
4а	Бензил	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	218-20	3217 (NH) 1615-1583 (C=C, C=N)	295 330
4б	4-Хлор-бензил	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$	215-17	3218 (NH) 1611-1567 (C=C, C=N)	292 323
4в	Циклогексил	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$	>250	3222 (NH) 1610-15773 (C=C, C=N)	236 289 339
4г	4-Фторфенил	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{S}$	>250	3220 (NH) 1615-1588 (C=C, C=N)	291 337
4д	3,5-Диметоксифенил	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	221-23	3221 (NH) 1618-1580 (C=C, C=N)	238 294

Таблица 2

Химический сдвиг протонов δ , м.д. 4-R-аминохиназолин-2-тионов (4 а-д)

№	R	1-NH (1H, с)	4-NH (1H, т)	CH ₂ (2H, д)	Ароматические протоны	R
4а	Бензил	12.20 (уш.)	9.41	5.85	7.18-7.30 (H ₈ , т), (H ₉ , д); 7.56 (H ₇ , т); 8.17 (H ₆ , д)	7.30-7.35 (H ₁ +H ₅ , д); (H ₄ +H ₅ , т) (H ₃ , т)
4б	4-Хлор-бензил	12.20 (уш.)	9.40	5.80	7.31 (H ₈ , д); 7.23 (H ₇ , т); 7.56 (H ₆ , т); 8.40 (H ₅ , д)	7.25-7.38 (H ₁ +H ₄ , д); (H ₂ +H ₃ , д);
4в	Циклогексил	12.25 (уш.)	8.20	-	7.83-7.85 (H ₈ , д); 7.66-7.78 (H ₇ , т); 7.8-7.82(H ₆ , т); 8.40 (H ₅ , д)	Циклогексил 1.10-1.45 (м, 5H, CH ₃ (CH ₂) ₂); 1.60-1.87 (м, 5H); 4.20 (м, 1H)
4г	4-Фторфенил	12.65 (уш.)	10.01	-	7.82-7.86 (H ₈ , д); 7.6-7.7 (H ₇ , т); 7.78-7.82(H ₆ , т); 8.30 (H ₅ , д)	7.18-7.21 (H ₁ +H ₄ , т); 7.28-7.41 (H ₂ +H ₃ , т); -
4д	3,5-Диметоксифенил	12.70 (уш.)	9.80	-	8.37-8.4 (H ₄ , д); 7.71 (H ₅ , т); 7.38-7.42 (H ₆ , т); 7.33-7.38 (H ₅ , д)	7.18-7.22 (H ₁ +H ₂ +H ₃ т); 3.75 (6H, с, OCH ₃)

активности, целесообразно будет продолжить биологические исследования синтезированных соединений более детально на живых объектах.

Экспериментальная часть

Получение 4-бензиламиноаминахиназолин-2-тионов (4а, б, г, д)

Способ А. К раствору 50 ммоль соответствующего амина в 50 мл хлороформа добавляют при -20°C при перемешивании охлажденный раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 100 мл хлороформа. Смесь выдерживают при -20°C в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром.

Способ Б. К кипящему раствору 50 ммоль соответствующего амина в 50 мл хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 50 мл хлороформа. Смесь кипятят в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход продуктов и физико-химические характеристики приведены в табл. 1. Образцы, полученные по способам А и Б, идентичны по температурам плавления и спектрам ПМР.

Получение 4-циклогексиламиноаминахиназолин-2-тиона (4в)

К кипящему раствору 4,95 г (50 ммоль) циклогексиламина в 50 мл хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 50 мл хлоро-

форма. Смесь кипятят в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход продуктов и физико-химические характеристики приведены в табл. 1.

Общая методика получения 4-аминохиназолин-2-тионов (4а-д)

К раствору 50 ммоль соответствующего амина в 20 мл изопропанола добавляют при 40-50°C при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 100 мл изопропанола. Смесь кипятят в течение 10-30 минут до образования осадка. После охлаждения осадок отфильтровывают, растворяют при нагревании в 50 мл диметилформамида и кипятят в течение 1-2 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и промывают эфиром.

Выводы

1. Изучено взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрила с аминами и разработана препаративная методика синтеза производных 4-аминохиназолин-2-тионов.

2. Предложен механизм реакции образования 4-аминохиназолин-2-тионов.

3. Прогноз биологической активности по программе PASS показал, что соединения данного класса могут проявлять активность в отношении ингибирования циклинзависимой киназы 2 и ингибирования фосфодиэстеразы V с вероятностью обнаружения $P_a > 50$.

Литература

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 27.
2. El-Meligie S., El-Ansary A.K., Said M.M. et al. // *Ind. J. Chem. B*. — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 62-69.
3. Bedi M.S., Kumar V., Mahajan M.P. // *Bioorganic & Med. Chemistry Lett*. — 2004. — Vol. 14, №20. — P. 5211-5213.

4. Poroikov V., Filimonov D. *Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D.Holtje, W.Sipl. Prous Science. — Barcelona, 2001. — P. 403-407.*
5. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40, №6. — P. 1349-1355.
6. Pazdera P., Ondracek D., Novacek E. // *Czech. Chem. Pap.* — 1989. — Vol. 43, №6. — P. 771-781.
7. Pazdera P., Meindl J., Novacek E. // *Czech. Chem. Pap.* — 1992. — Vol. 46, №5. — P. 322-328.
8. Pazdera P., Novacek E., Ondracek D. // *Chem. Papers.* — 1989. — Vol. 43. — P. 465.
9. Ivashchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O. and Parkhomenko O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №11. — P. 573-583.
10. Джилкрисст Т. *Химия гетероциклических соединений.* — М., Мир, 1996. — С. 315.
11. Ghorab M.M., Abdel-Hamide S.G., El-Sayed S.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1998. — №142. — P. 57-68.
12. Пороиков В.В. // *Химия в России.* — №2. — С. 8-12.

Надійшла до редакції 15.06.2006 р.