

ЗД-49

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДРАГ-ДИЗАЙН НОВЫХ 1,4-ДИТИЕПИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ

Н. С. Ахмадиев¹, А. С. Музафарова²

¹Институт нефтехимии и катализа, УФИЦ РАН, 450075, Россия,
г. Уфа, пр. Октября, 141;

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 450008,
Россия, г. Уфа, ул. Октябрьской революции, 3а.

E-mail: nail-ahmadiev@mail.ru

Широкий спектр биологической активности соединений с хинолиновым каркасом стимулирует устойчивый интерес к конструированию их аналогов (drug design) на основе мультикомпонентных реакций, позволяющих получать в одну препаративную стадию (*one-pot*) комбинаторные библиотеки молекул с заданной структурой¹. Следует добавить, что возможность получения ценных фармакологически активных гетероциклов в режиме *one-pot* является одним из трендов «зеленой химии»².

В современной медицине остается актуальным использование лекарственных препаратов при нейродегенеративных заболеваниях, зачастую являясь единственным способом терапии прогрессирования различного рода когнитивных расстройств. Установлено, что в основе причинно-следственных связей этих процессов лежит нарушение ацетилхолинергической передачи. Медикаментозная терапия, направленная на коррекцию ацетилхолинергической и глутаматергической передачи, базируется на использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы и обратимых антагонистов NMDA-рецепторов к глутамату³. Между тем имеется пример синтеза ингибиторов смешанного типа на основе производных пиридин-3,5-дикарбонитрилов⁴.

В этой связи актуальными являются исследования, направленные на получение новых типов S-хинолинаминов, структурных аналогов лекарственных препаратов Валнакрин и Ипидакрин, представляющие интерес в качестве потенциальных ингибиторов по отношению к ферменту ацетилхолинэстеразы.

Целью работы является разработка простых препаративных методов получения производных хинолинаминов, а также их циклических аналогов. В настоящей работе разработана методология синтеза новых синтонов циан- и аминифункционализированных 1,4-дитиепинов каталитической гетероциклизацией малонодинитрила с альдегидами (фенил-, 4-фтор-, 4-хлор-, 4-нитро-, 4-метокси-, 3-метокси-4-гидрокси-, 4-гидроксibenзальдегиды, бензол-1,4-дикарбонсальдегид) и 1,2-этандитиолом в среде метанола при температуре 70°C с выходом целевых продуктов более 60%. Функционализация полученных нами гетероциклических соединений открывает путь к получению ранее неизвестных дитиациклоалкен[b]хинолинаминов.

Библиографический список

1. Zarganes-Tzitzikas T. Modern multicomponent reactions for better drug syntheses / T. ZarganesTzitzikas, A. Dömling // Organic Chemistry Frontiers. – 2014. – Vol. 1. – P. 834 – 837.
2. Cioc R. C. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis / R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru // Green Chemistry. – 2014. – Vol. 16. – P. 2958–2975.
3. Бачурин С. О. Препараты для лечения болезни Альцгеймера по данным клинических испытаний и основные тенденции в подходах к поиску новых лекарственных средств / С. О. Бачурин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2016. – № 8. – С. 77–87.
4. Multipotent cholinesterase/monoamine oxidase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: design, synthesis, biochemical evaluation, ADMET, molecular modeling, and QSAR analysis of novel donepezil-pyridyl hybrids / O. M. Bautista-Aguilera, G. Esteban, M. Chioua [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2014. – № 8. – P. 4665-4668.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 19-73-00070.