

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕКУРСОРОВ МЕКЛОКВАЛОНА

## MATHEMATICAL MODELING OF THE CHEMICAL STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE MECLOQUALONE PRECURSORS

*E. Larionova  
Yu. Golodkov*

*Summary.* In this article, using the theory of the density functional at the B3LYP/6–31+G\* level, we estimated the geometric structure and thermodynamic stability of mecloqualone and its procurers. It is shown that for this spectrum of compounds in the reaction mixture of 3-(p-chlorophenyl)-2-methylquinoxalin-4(3H)-one and p-chloro-2-methyl-3-phenylquinoxalin-4(3H)-one, the highest concentration is predicted for four isomeric forms. Two forms are not isomers of mecloqualone. Their biological activity was studied using the PASS program. It is shown that the positions of the substituent do not fundamentally affect the indicators of biological activity and, therefore, will not lead to changes in the biological properties of these chemical compounds.

*Keywords:* mathematical modeling, computational chemistry, density functional method, psychoactive substances, precursors, mecloqualone, quinazoline.

*Ларионова Елена Юрьевна*

*Доктор химических наук, Восточно-Сибирский институт МВД России (г. Иркутск)  
lari555@mail.ru*

*Голодков Юрий Эдуардович*

*Кандидат технических наук, Иркутский национальный исследовательский технический университет (г. Иркутск)  
yrg27@mail.ru*

*Аннотация.* В статье с применением метода B3LYP/6–31+G\* исследованы термодинамическая устойчивость меклоквалона и его брутто-аналогов. Показано, что для данного спектра соединений в реакционной смеси 3-(п-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-она и п-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-она наибольшая концентрация прогнозируется для четырех изомерных форм, две из которых не являются изомерами меклоквалона. С использованием программы PASS исследована их биологическая активность. Показано, что изменение положения заместителя принципиально не влияет на показатели биологической активности и не будет приводить к изменениям биологических свойств исследуемых химических соединений.

*Ключевые слова:* математическое моделирование, вычислительная химия, метод функционала плотности, психоактивные вещества, прекурсоры, меклоквалон, хинозалин.

## Введение

Одной из актуальных проблем современности является злоупотребление в обществе наркотическими веществами и новыми психоактивными веществами или прекурсорами. Прекурсоры психотропных веществ или предшественники — это вещества, участвующие в химических реакциях, приводящие к образованию конечного целевого продукта. Основными нормативными документами, которые фундаментально закрепили данные химические понятия в юриспруденции, являются Федеральный закон от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [1] и Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» [2]. В законе содержится перечень растений, наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, организационные основы деятельности

в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, а также в области противодействия их незаконному обороту, особенности деятельности, связанной с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и внесенных в Список I прекурсоров. Данный список периодически совершенствуется. Так в редакции от 31 декабря 2021 года раздел «Психотропные вещества» дополнен списком из 19 химических соединений, относящихся к синтетическим, таких как *N*-(1-бензилпиперидин-4-ил)-*N*-фенилпропанамид (бензилфентанил), *N*-[1-(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-пропан-2-ил]-*N*-метилгидроксиламин (FLEA) и его производные, дифенил(пирролидин-2-ил)метанол (D2PM), *N*-енил-1-пентил-1*H*-индол-3-карбоксамид и его производные. В том числе в список прекурсоров был внесены метаквалон и меклоквалон [3].

Таким образом, нормативные документы содержат списки названия конкретных химических соединений. Так в чем же заключается физический смысл прекурсора? Эти вещества способны оказывать психоактивное

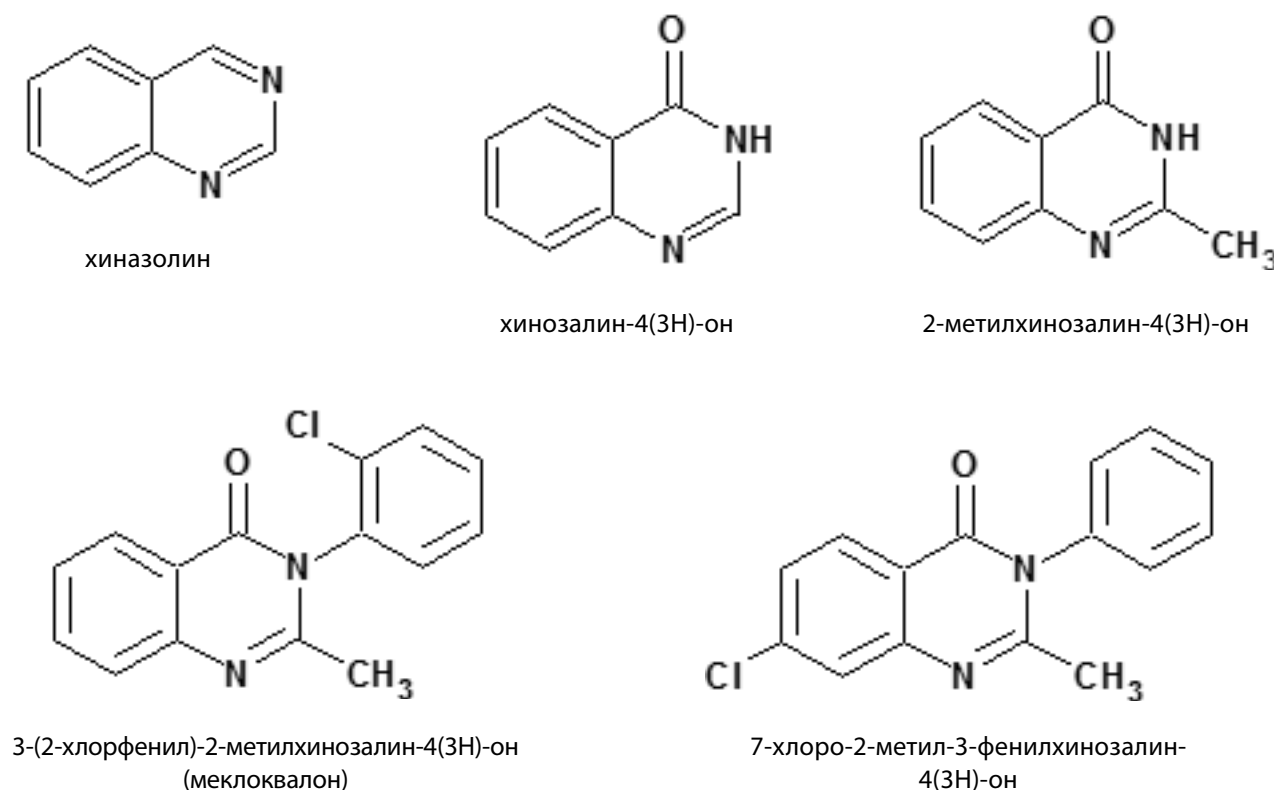


Рис. 1. Структурные формулы хинозаолина и его производных

действие, то есть вызывать психическую и физическую зависимость, а их химическая структура и свойства могут быть сходны с химической структурой и свойствами наркотических средств и психотропных веществ только в определенных пределах. То есть данные вещества могут не входить в установленный нормативными документами перечень.

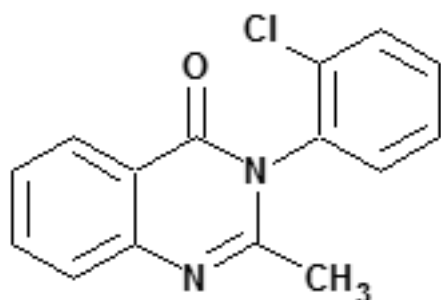
Еще один список препаратов, которые разрабатываются с целью обхода действующего законодательства — это дизайнерские наркотики. Эти химические соединения являются либо синтетическими заменителями натурального вещества и полностью воспроизводят наркотические свойства последнего, либо близкие, но не идентичные по строению вещества, как обладающие, так и не обладающие сходной фармакологической активностью [4].

#### Методы и подходы исследования биологически активных соединений

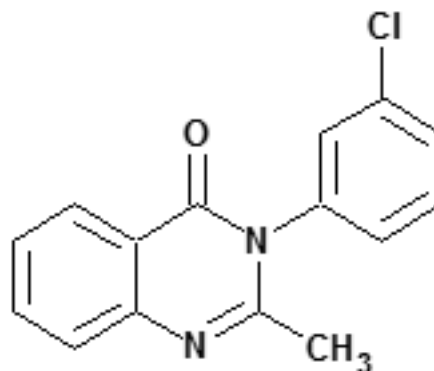
Сегодня установление геометрического строения, сходства химической структуры и свойств веществ прекурсорами наркотических и психотропных веществ является актуальной задачей для целого комплекса наук, начиная с теоретической и фармакологической химии

[5, с. 119] и заканчивая развитием антинаркотического законодательства [6, с. 4].

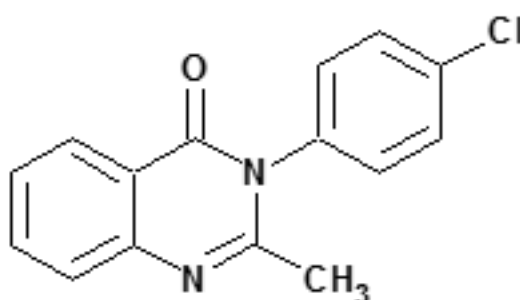
В настоящее время все более пристальное внимание мировой науки привлекают биологически активные формы химических соединений. Этот интерес связан с тем, что такие системы в возбужденных и ионных состояниях участвуют в ключевых для жизни на Земле фотофизических и фотохимических процессах, протекающих в этих соединениях при их возбуждении и ионизации. Химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него биологической активности. Ее уровень может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов. Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей растворимостью в воде, так как они переносятся в организме с кровью, что благоприятствует созданию концентрации, достаточной для проявления фармакологического действия. Многие лекарственные вещества должны иметь хорошую липофильность и обладать способностью проникать через клеточные полупроницаемые мембраны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма. Препараты, действующие на центральную нервную систему, должны свободно переходить из крови в спинномозговую жидкость и мозг, преодолевать гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг от проникновения в него



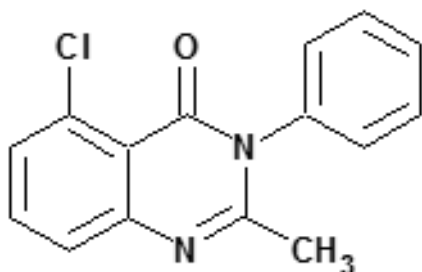
3-(2-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-он (1)



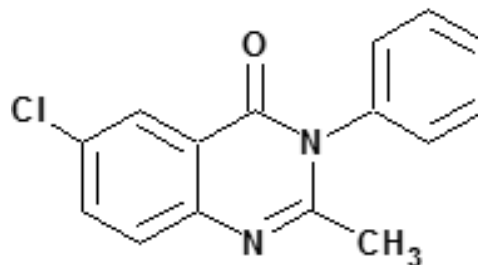
3-(3-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-он (2)



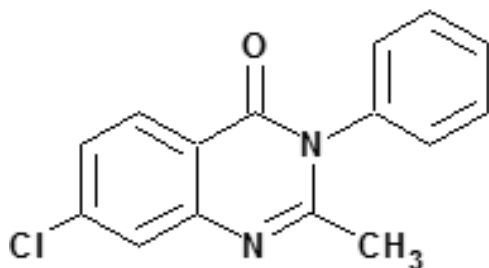
3-(4-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-он (3)



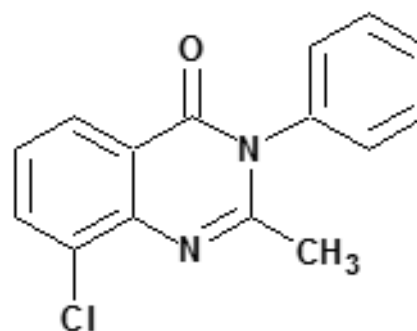
5-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он (4)



7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он (5)



7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он (6)



8-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-он (7)

Рис. 2. Изомерные формы 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3H)-онов (меклоквалона) и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3H)-онов

Таблица 1. Расчетные значения свободой энергии Гиббса ( $\Delta G$ , ккал/моль), ожидаемое соотношение изомерных форм меклоквалона и его брутто-аналога (X %) в реакционной смеси при 298°K

Номер изомера	Меклоквалон		Брутто-аналог		$C_{15}H_{17}ClN_2O$	
	$\Delta$	X	$\Delta$	X	$\Delta$	X
1	0,0	3,1	–	–	0,0	1,1
2	–1,6	42,9	–	–	–1,6	15,6
3	–1,7	54,0	–	–	–1,7	19,6
4	–	–	6,6	0,0	0,4	0,6
5	–	–	0,5	30,5	–2,2	43,6
6	–	–	0,0	68,6	–1,7	19,4
7	–	–	2,6	0,9	4,4	0,0

чужеродных веществ, растворенных в крови. Другим барьером для проникновения лекарственных веществ из крови к тканям органа-мишени являются стенки капилляров [7, с. 18].

Наиболее важный эффект введения хлора в молекулу алифатических соединений заключается в усилении их наркотического влияния, способствующего повышению угнетающего воздействия на сердце и кровеносные сосуды. Наркотическое действие и понижение кровяного давления — это главные эффекты хлорсодержащих соединений [8, с. 1615].

Базовой биологически активной структурой меклоквалона является молекула хиназолина. Хиназолин — ароматический гетероцикл с бициклической структурой, состоящий из двух слитых шестичленных ароматических колец, бензольного кольца и пиридинового кольца (рис. 1).

Большинство этих соединений и их производных проявляют значительную биологическую активность, такую как противоопухолевое, противомаларийное, противопаразитарное и инсектицидное, антибактериальное и противогрибковое, кардиопротекторное, противовирусное, противовоспалительное, антиоксидантное и другие эффекты [9, с. 12].

Одним из ключевых моментов описания таких соединений является оценка их биологической активности. В настоящее время большим вниманием среди исследователей пользуется программа PASS [10, с. 75, 11, с. 67, 68, 12]. Авторы программы PASS определяют биологическую активность вещества в виде списка вероятных видов активности с двумя оценками вероятностей:  $P_a$  — принадлежности к классу «активных» и  $P_i$  — принадлежности к классу «неактивных» [14, с. 76].

Как представляют авторы программы [10, с. 76] перечень прогнозируемых PASS видов биологической

активности, включает как фармакотерапевтические эффекты, так и механизмы действия, что позволяет использовать PASS для решения различных задач при поиске и создании новых лекарственных препаратов:

- ◆ идентифицировать, какие соединения следует синтезировать в первую очередь, или отобрать наиболее перспективные соединения среди доступных образцов, как потенциально обладающие требуемым видом биологической активности;
- ◆ определить, какие тесты являются наиболее релевантными для выборки соединений из конкретного химического класса;
- ◆ найти новые соединения с требуемым набором видов биологической активности среди доступных образцов из собственных или коммерчески доступных баз данных;
- ◆ выявить новые эффекты и/или механизмы действия для известных фармакологических веществ [10, с. 76].

В работе методами математического моделирования в рамках метода функционала плотности B3LYP/6-31+G\* [13] исследованы геометрическое строение и термодинамическая устойчивость серии изомерных форм меклоквалонов: 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3*H*)-она (меклоквалона) и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-она, объединенных единой брутто формулой  $C_{15}H_{17}ClN_2O$  (рис. 1). Оценка фармакологической активности данных химических соединений выполнена с помощью программы PASS [12].

### Обсуждение результатов

Изомерные формы 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3*H*)-онов (меклоквалона) и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-онов, могут отличаться расположением атома хлора, который может замещать атом водорода либо в хлоробензеновом радикале (1–3), либо в бензольном кольце (4–7) (рис. 2).

Таблица 2. Значение  $P_a$  для структурных изомеров меклоквилона (1–3)

Принцип действия препарата (неврологические нарушения)	Значение $P_a$		
	1	2	3
Противосудорожное	0,770	0,801	0,767
Антинейротик	0,698	0,664	0,712
Миорелаксант	0,604	0,773	0,668
Лечение фобических расстройств	0,661	0,687	0,726
Лечение острых неврологических расстройств	0,565	0,560	0,511
Психомоторные нарушения	0,671	0,829	0,805
Нарушение дыхания	0,636	0,706	0,690
Седативные свойства	0,610	0,665	0,662
Эйфория	0,530	0,558	0,629
Паника	0,432	0,534	0,498
Гипнотический эффект	0,616	0,674	0,669
Бред	–	–	0,612

Таблица 3. Значение  $P_a$  для брутто-аналогов меклоквилона (4–7)

Принцип действия препарата (неврологические нарушения)	Значение $P_a$			
	4	5	6	7
Противосудорожное	0,802	0,800	0,801	0,684
Антинейротик	–	0,736	–	0,616
Миорелаксант	0,645	0,738	0,773	0,585
Лечение фобических расстройств	0,667	–	0,687	0,661
Лечение острых неврологических расстройств	–	0,519	–	0,541
Психомоторные нарушения	0,808	0,886	0,829	0,670
Нарушение дыхания	0,689	0,714	0,706	0,636
Седативные свойства	0,576	0,697	0,665	0,586
Эйфория	0,532	0,671	0,558	0,484
Паника	0,429	0,526	0,534	0,432
Гипнотический эффект	0,581	0,703	0,674	0,630
Бред	0,578	0,697	0,658	0,490

Возникает вопрос, а будут ли отличаться термодинамическая устойчивость этих соединений и сохраниться ли биологическая активность *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-онов. На данном этапе исследования кинетические характеристики образования изомерных форм мы не обсуждаем.

В таблице 1 представлены результаты расчетов относительных значений свободой энергии Гиббса ( $G$ , ккал/моль), ожидаемое соотношение изомерных форм ( $X$ ,  $Y$ ,%) 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3*H*)-она и *n*-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-она в реакционной смеси при 298°.

Согласно расчетам, среди изомерной серии меклоквилонов наиболее термодинамически предпочтительным являются мета- (2) и пара- изомеры (3) 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3*H*)-она, их энергии отличаются не более чем на 0,1 ккал/моль, в пользу последнего. При 298°.

## Заключение

Полученные результаты исследования позволяют оценить термодинамическую устойчивость меклоквилона и его брутто-аналогов с целью определения возможности отнесения данных соединений к классу прекурсоров наркотических и психотропных веществ.

Для исследованных структур:

- ♦ наибольшая концентрация прогнозируется для четырех структур, термодинамическая устойчивость которых уменьшается в ряду 7-хлоро-2-метил-3-фенилхинозалин-4(3*H*)-он (5) > два изомера не относятся к группе меклоквилонов;
- ♦ биологическая активность 3-(*n*-хлорфенил)-2-метилхинозалин-4(3*H*)-она оказывается сравнимой с прогнозируемой биологической активностью его брутто-аналогов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ (ред. от 08.12.2020) «О наркотических средствах и психотропных веществах».
2. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
3. Постановление Правительства России от 20 декабря 2021 г. № 2367.
4. Дизайнерские наркотики. [Электронный ресурс] URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D0%B9%D0%BD%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5\\_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D0%B9%D0%BD%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8) (дата обращения: 05.09.2022)
5. Ларионова Е.Ю. Прогнозирование термодинамической устойчивости наркотических веществ и их прекурсоров методами математического моделирования на примере некоторых производных хиназолина / Е.Ю. Ларионова, Ю.Э. Голодков // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки. — 2019, № 10. С. 118–124.
6. Федоров А.В. Правовая составляющая определения аналогов наркотических средств и психотропных веществ для целей уголовного законодательства / А.В. Федоров // Наркоконтроль. — М.: Юрист, 2012, № 3. — С. 3–18.
7. Солдатенков А.Т. Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М: Мир. — 2007. — 190 с.
8. Biologically active quinoline and quinoxaline alkaloids part II / Xiao-Fei Shang, Susan L. Morris-Natschke et al. / Medicinal Research Reviews. — Vol. 38 (5). — P. 1614–1660.
9. Синтез и иммунотропная активность карбонильных производных хиназолин-4(3H)-она / И.Н. Тюренков, А.А. Цибизова, М.А. Самотруева, С.А. Лужнова, А.А. Озеров, Е.Г. Глухова // Хим.-фарм. журн. — 2016. — Т. 50. — № 6. — С. 12–14.
10. Поройков В.В. Поиск новых фармакологических веществ на основе компьютерного прогнозирования спектров биологической активности / В.В. Поройков // Лаборатория и производство. — 2021, № 1(16). — С. 72–80.
11. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. Хим. ж. (Ж. рос. Хим. общ-ва им. Д.М. Менделеева). — 2006, т. L, № 2. — С. 66–75.
12. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, D.S. Druzhilovskiy, A.V. Rudik, L.A. Stolbov, A.V. Dmitriev, O.A. Tarasova, S.M. Ivanov, P.V. Pogodina // Russian Chemical Bulletin, International Edition. — 2019. — Vol. 68, No. 12, P. 2143–2154.
13. GAMESS program package / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S.J. Su, T.L. Windus, M. Dupius, J.A. Montgomery // J. Comput. Chem. — 1993. — Vol. 14. — P. 1347–1363.

© Ларионова Елена Юрьевна ( lari555@mail.ru ), Голодков Юрий Эдуардович ( yrg27@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»