



Биолог. журн. Армении, 3 (70), 2018

## СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНОВ И ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИНОВ

Գ.Տ. ԳՍԿԱՅԱՆ<sup>1</sup>, Ա.Ա. ԱՐՄԵՆՅԱՆ<sup>1,2</sup>, Ա.Տ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ<sup>2</sup>,  
Ա.Տ. ԾԱՏԻՆՅԱՆ<sup>2</sup>, Գ.Վ. ԳԱՏՔԱՐՅԱՆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российско-Армянский (Славянский) университет, Ереван  
gdanag@email.com

<sup>2</sup>Научно-технологический центр органической и фармацевтической  
химии Национальной академии наук РА  
harutyunyan.arthur@yahoo.com

Исследованы симпатолитические свойства новых производных пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов, в том числе двух, проявляющих сильные антимоноаминоксидазные (МАО) свойства. Показано, что наиболее активное в качестве ингибитора МАО 3-изобутилтиопроизводное проявляет также некоторые симпатолитические свойства. Полученные данные указывают на возможность создания антидепрессантов на основе ингибиторов МАО, которые, благодаря одновременно проявляемой симпатолитической активности, будут значительно менее безопасны, ввиду снижения риска артериальной гипертензии, вызываемой указанными препаратами.

*Пиримидины – антимоноаминоксидазная активность – гипертензивное действие ингибиторов – симпатолитическая активность ингибиторов МАО*

Ուսումնասիրվել են պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդինի երկու ածանցյալների սիմպաթոլիտիկ հատկությունները, որոնք ցուցաբերում են ուժեղ հակամոնոամինօքսիդազային (ՄԱՕ) հատկություններ: Ցույց էտրվել, որ ՄԱՕ-առավել ակտիվ արգելակիչներ հանդես են գալիս 3-իզոբուտիլ ածանցյալը՝ ցուցաբերելով նաև որոշակի սիմպաթոլիտիկ հատկություն: Ստացված տվյալները վկայում են հակադեպրեսսանտային դեդորայթի ստեղծման սկզբունքային հնարավորության մասին, ՄԱՕ-ի արգելակիչների հիման վրա, որոնք միաժամանակ դրսևորում են սիմպաթոլիտիկ ակտիվություն, և զգալիորեն պակաս անվտանգ կլինեն նշված միացությունների կողմից հարուցված արտերիալ հիպերտենզիայի վտանգի նվազեցման նկատմամբ:

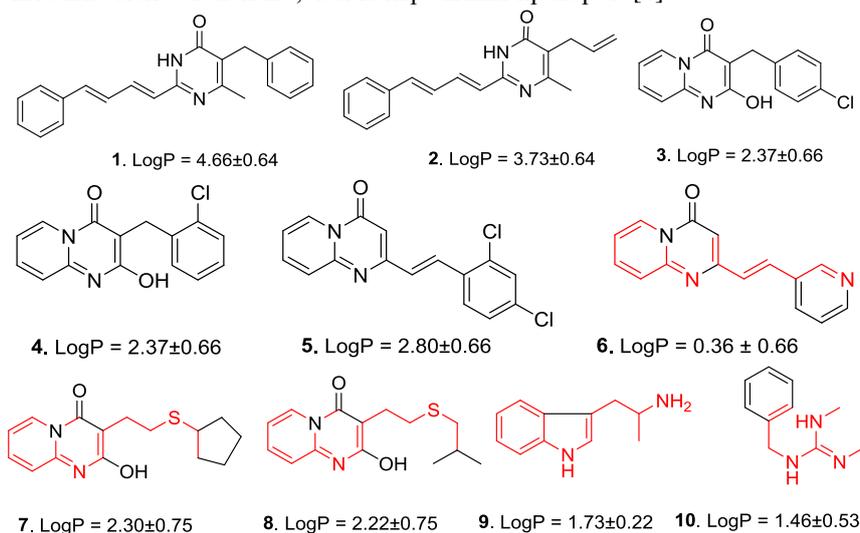
*Պիրիմիդին – հակա-մոնոամինօքսիդազային ակտիվություն – արգելակիչների հիպերտենզիանային ազդեցություն – սիմպաթոլիտիկ ակտիվություն*

The sympatholytic properties of pyrimidines and pyrido[1,2-a]pyrimidine derivatives, involving two, that exhibit strong antimonamine oxidase (MAO) properties, are investigated. It was shown that the 3-isobutylthio derivative is most active as an MAO inhibitor and exhibits some sympatholytic properties. The obtained data point to the possibility of creating antidepressant medications on the basis of MAO inhibitors, which, due to simultaneous manifestation of sympatholytic activity, will be significantly less safe due to reduction of the risk of arterial hypertension caused by these drugs.

*Pyrimidines – antimonaminoxidase activity – hypertensive action of MAO inhibitors – the way deferens the rat – sympatholytic activity of MAO inhibitors*

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одна из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, проявляющаяся повышением артериального давления и, как следствие, приводящая к поражению органов-мишеней: сердца, почек, головного мозга, глаз. Наблюдающееся в последние десятилетия усиление различных стрессогенных воздействий на человека привело к увеличению не только психических заболеваний, но и ГБ, поскольку психоэмоциональные стрессовые ситуации являются, наряду с другими, важнейшими этиологическими причинами возникновения артериальной гипертензии [7]. Для лечения депрессивных состояний в медицинской практике широко применяются различные антидепрессанты, в том числе ингибиторы фермента моноаминоксидазы (МАО) (ипрониазид, ниаламид, пиразидол, индопан и др.). Фармакологический эффект последних заключается в торможении метаболизма симпатомиметических аминов и 5-гидрокситриптофана посредством ингибирования МАО. Вместе с тем, препараты указанной группы повышают в постганглионарных симпатических нейронах уровень нейромедиатора норадреналина, оказывающего сильное сосудосуживающее и прессорное действие [1, 4, 6]. Именно этим объясняется наиболее серьезный побочный эффект препаратов – ингибиторов МАО, которые при приеме могут привести к гипертоническому кризу, особенно при приеме с пищей экзогенных симпатомиметических аминов. Исходя из этого, представляется обоснованным поиск антидепрессантов нового типа, которые одновременно с антимоноаминоксидазным действием обладали бы также и симпатолитическими свойствами, то есть нивелировали симпатомиметический эффект, действуя по типу “двухствольного ружья”.

В связи с этим нами изучены симпатолитические свойства двух замещенных 2-(4-фе-нилбутаденилпиримидинов **1,2** и замещенных производных пиридо[1,2-а]пиримидинов **3-8** [5]. Особый интерес представляет изучение упомянутых свойств среди *S*-циклопентил- и *S*-изобутилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина **7** и **8**, поскольку ранее было обнаружено, что указанные соединения проявляют сильные антимоноаминоксидазные свойства, аналогичные по силе действия известному контрольному препарату индопану **9**, причем соединение **8** значительно менее токсично, чем контрольный препарат [3].



**Материал и методика.** В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы изучено действие соединений на постганглионарные симпатические нервные волокна и на адренорецепторы по описанному методу [2]. О симпатолитической активности соединений судили по уменьшению амплитуды сокращений органа, вызванных трансмуральным электрическим раздражением (0,1 мсек, 80 имп/сек, супрамаксимальное напряжение в течение 3 сек через каждые 1,5 мин). Об адренолитической активности – по уменьшению сокращений протока, вызванных норадреналином в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл. Соединения испытывались в концентрации 0,05 мкмоль/мл. Препаратом сравнения служил гипотензивный препарат бетанидин **10**, действие которого связано с блокадой симпатических нервов, снабжающих кровеносные сосуды. В исследовании использовано 16 крыс самцов массой 180-200 г. Всего проведено 28 опытов.

Коэффициенты липофильности (logP) соединений **1-10**, являющихся одними из важных молекулярных дескрипторов при изучении взаимосвязей между строением и биологической активностью, получены в компьютерной программе ACD logP (пакет ACD/Labs).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что изученные соединения, за исключением производного пириимидина **2**, обладают некоторым симпатолитическим действием и почти не влияют на адренорецепторы.

Как уже отмечалось, 3-(2-алкилсульфанил)-2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пириимидин-4-оны **7,8** проявляют сильные антимоноаминоксидазные свойства (ингибирование моноаминоксидазы из мозга крыс в дозе 1 мкмоль/мл на 87% (**7**), 94% (**8**), контрольный препарат индопан **9** - 86% ) [3].

Изучение симпатолитических свойств соединений **7, 8** (контрольный препарат бетанидин **10**) показало, что они обладают слабым и кратковременным симпатолитическим действием, несколько большим у соединения **8**, и не действуют на адренорецепторы (табл.1).

**Таблица 1.** Симпатолитическое и адренолитическое действия производных пириимидина **1,2**, пиридо[1,2-а]пириимидинов **3-8** и бетанидина **10**

Соединение № /logP	Симпатолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных электрическим раздражением, в % к контролю)		Адренолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных норадреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл в % к контролю).	
	через 10 мин	через 60 мин	через 10 мин	через 60 мин
<b>1</b> / 4.66±0.64	1	1	1	42
<b>2</b> / 3.73±0.64	1	1	1	1
<b>3</b> / 2.37±0.75	1	1	1	+36
<b>4</b> / 2.37±0.75	14	12	+43	1
<b>5</b> / 2.80±0.66	35±40,7	51±24	+38±41,3	17±29,5
<b>6</b> / 0.36±0.66	51±46	17±30	43±30,5	+20±27,6
<b>7</b> / 2.30±0.75	20±22.3	38±27.3	1	1
<b>8</b> / 2.22±0.75	54±31.8	40±41.5	15±37.7	16±28.6
<b>10</b> / 1.46±0.53	82 ± 8.9	93 ± 6.1	+36± 183.6	+272 ± 183.0

+ – увеличение амплитуды сокращений органа, вызванных норадреналином, в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл. , в % к контролю.

Сравнение строения изучаемых соединений и контрольных препаратов показало, что оба производных пиридо[1,2-а]пириимидина (с циклопентильным радикалом (соединение **7**) и изобутильным радикалом (соединение **8**)), индопан **9** и бетанидин **10** обнаруживают определенное структурное сходство.

Для соединений **7-9** – это ароматическое кольцо и два гетероатома, связанные между собой цепочкой бутена-1, а для соединений **7, 8** и **10** – это фрагменты циклического амидина и фенильного кольца. Такое структурное сходство подтверждается также наименьшими коэффициентами липофильности в изученном ряду соединений **7-10**, имеющими близкие значения. Как следует из табл.1, в указанном ряду симпатолитические свойства проявляют соединения с рассчитанным значением  $\log P$  меньше  $2.80 \pm 0.66$ , в то время как у неактивных пиримидинов **1,2** коэффициент существенно выше (4.66 и 3.73). Та же закономерность отмечена также в отношении контрольных препаратов: индопана **9** ( $\log P$   $1.73 \pm 0.22$ ) и бетанидина **10** ( $\log P$   $1.46 \pm 0.53$ ). По-видимому, в некоторой степени структурно сходные боковые цепи и фенильная группа в соединениях **7-9** определяют антимоноаминоксидазное действие соединений, в то время как амидиновый фрагмент в соединениях **7, 8** и гуанидиновый фрагмент в соединении **10** определяют симпатолитические свойства соединений. Можно отметить, что фрагмент гуанидина содержит и другие симпатолитические препараты – гуанетидин, гуаноксан, дебризохин, гуаназодин. Таким образом, среди изученных соединений, производные пиридо[1,2-а]пиримидинов **7, 8**, ввиду определенного структурного сходства как с препаратами – ингибиторами MAO, так и с симпатолитическими препаратами, а также имеющие близкие рассчитанные коэффициенты липофильности ( $\log P$ ) и проявляющие, благодаря этому, двойственную антимоноаминоксидазную и симпатолитическую активность, могут рассматриваться как перспективные соединения для изыскания новых активных и малотоксичных антидепрессантов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян О.М. Семьяносящий проток крысы как тест-объект для отбора симпатолитических соединений. Биолог. журн. Армении, 21, 6, с. 8-17, 1968.
2. Авакян О.М. Симпатоадренальная система. Наука, Л., с. 95, 1977.
3. Артериальная гипертония. Руководство для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова, ВНОК, Гос. НИЦ профилактик. мед. Росмедтехнологий. М., ГЭОТАР Медиа, 192 с., 2008.
4. Арутюнян А.А., Гаспарян Г.В., Сукасян Р.С., Григорян А.С. Новые сильные ингибиторы моноаминоксидазы – 3-(2-циклопентил- и изобутилсульфанилэтил)пиридо-[1,2-а]пиримидины. Хим. ж. Армении, 69, 3, с. 362-365, 2016.
5. Гукасян Г.Т. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина. Хим. ж. Армении, 70, 3, с. 412-416, 2017.
6. Малин И., Медведев В. М. Побочное действие антидепрессантов. Психиатрия и психофармакотерапия, 4, 5, с. 10-19.
7. Терапия антидепрессантами и прочие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Редакторы Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус. Пер. на русский, М., 216 с., 2008.

Поступила 04.07.2018