



Биолог. журн. Армении, 4 (70), 2018

АНТИМОНОАМИНООКСИДАЗНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПИРИМИДИНОВ И ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИНОВ

А.С. ГРИГОРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
anna.js@mail.ru

Исследовано влияние некоторых новых замещенных пиримидинов и пиридо[1,2-а]-пиримидинов на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс *in vitro*. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат. Установлено, что в ряду пиримидинов - 5-амилзамещенные пиримидины, замещенный 5-оксиметил-6-стирил-урацил и производное пиримидинил-5-пропановой кислоты, а в ряду пиридо[1,2-а]пиримидинов - 2-фторфенилпроизводное обнаруживают умеренное антиМАО-азное действие, в то время как остальные исследованные соединения оказались малоактивными.

2,3,5,6-тетразамещенные пиримидины – 2-(2-арил-1-этенилпиридо-[1,2-а] пиримидины –
моноаминоксидаза – антимоноаминоксидазная активность

Ուսումնասիրվել է մի քանի, նոր տեղակալված պիրիմիդինների և պիրիդո[1,2-а] պիրիմիդինների ազդեցությունը մոնոամինօքսիդազի ակտիվության վրա առնետի ուղեղում՝ *in vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ օգտագործվել է սերոտոնին (5-ՕՏ) կրեատինսուլֆատը: Ցույց է տրվել, որ մի շարք պիրիմիդիններ՝ 5-ամիլտեղակալված պիրիմիդինները, տեղակալված 5-օքսիմեթիլ-6-ստիրիլուրացիլը, պիրիմիդինիլ-5-պրոպանաթթվի ածանցյալները, ինչպես նաև պիրիդո [1,2-ա] պիրիմիդինների շարքից 2-ֆտոր ածանցյալը ցուցաբերում են զգալի հակամաժժացային ակտիվություն, մինչդեռ ուսումնասիրված մյուս միացությունները եղել են քիչ ակտիվ:

2,3,5,6-տետրատեղակալված – պիրիմիդիններ – 2-(2-արիլ-1-էթենիլպիրիդո[1,2-ա] պիրիմիդիններ
– մոնոամինօքսիդազա – հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվություն

The effect of some new substituted pyrimidines and pyrido [1,2-a] pyrimidines on the activity of monoamine oxidase (MAO) in rat brain was studied *in vitro*. Serotonin (5-OT) creatinine sulfate was used as a substrate. It was found, that in the pyrimidines series, 5-amyl substituted pyrimidines, substituted by 5-hydroxymethyl-6-styryluracil, pyrimidinyl-5-propanoic acid derivative, and in the pyrido [1,2-a] pyrimidines series the 2-fluorophenyl derivative exhibit a moderate anti-MAO action, while the other studied compounds were inactive.

2,3,5,6-Tetrasubstituted pyrimidines – 2-(2-Aryl-1-ethenylpyrido[1,2-a]pyrimidines –
monoamine oxidase – anti-monoamine oxidase activity

Среди современных заболеваний человечества депрессия является одним из распространенных, охватывая 3-6% населения, причем около 1% депрессий ежегодно диагностируют первично. Более того, смертность среди лиц с депрессией мало уступает смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По существующим прогнозам к 2020 г. депрессия займет второе место среди причин нетрудоспособности, уступая место лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [4-6, 8].

Несмотря на значительную роль психоэмоциональных факторов в патогенезе депрессий и связанную с этим терапевтическую эффективность психотерапии, основным методом лечения депрессий на современном этапе является лекарственная терапия.

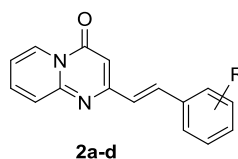
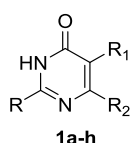
Введенные в клиническую практику более 50 лет назад трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) положили начало активному лечению депрессий и явились предпосылкой для создания новых групп препаратов. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а ТЦА – их обратный захват пресинаптической мембраной, результатом чего является повышение содержания свободных нейромедиаторов. Вместе с тем, с мощным влиянием ТЦА и ингибиторов МАО на мускариновые, α -адренергические, гистаминовые рецепторы связаны многочисленные побочные эффекты, часто ограничивающие возможность применения этих препаратов. В связи с этим перспективны исследования по изысканию новых более активных и менее токсичных антидепрессивных препаратов с минимальными побочными эффектами [7].

Ранее нами была изучена антиМАО-активность новых три- и тетразамещенных пиримидинов и производных три-, тетра-, пента- и гексациклических азаетероциклов, результатом чего стало выявление ряда активных производных [2, 3].

Продолжая ранее начатые исследования, в настоящей работе изучались антимоноаминоксидазные свойства новых пиримидинов и этенилпиридо [1,2-а] пиримидинов.

Материал и методика. Источником моноаминоксидазы (МАО) служил 50 %-ный гомогенат мозга крыс, который получали путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5 %-ного раствора “аркопал”. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатининсульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30-минутной преинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре. Методика изучения антимоноаминоксидазной активности соединений сообщалась нами ранее [3]. В полученном 50 %-ном гомогенате определяли активность МАО. Каждое соединение испытано в 4 опытах, из которых выведены средние данные, приведенные в табл. 1.

Результаты и обсуждение. Изучена антимоноаминоксидазная активность новых 2,4,5,6-тетразамещенных пиримидинов **1a-h** и 2-(2-арил-1-этилипиридо[1,2-а]пиримидинов **2a-d** [2].



1a-h. R,R¹,R² =: Me, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), Me (**a**); OH, CHO, CH=CHPh (**b**); OH, CH₂OH, CH=CHPh (**c**); 4-NMe₂C₆H₄, Pr, Me (**d**); 4-BrC₆H₄, (CH₂)₄Me, Me (**e**); 4-NO₂C₆H₄, (CH₂)₄Me, Me (**f**); 4-NO₂C₆H₄, CH₂(2-ClC₆H₄), Me (**g**); 4-NO₂C₆H₄, CH₂CH₂COOH, Me (**h**). **2a-d.** R =: 2-Cl (**a**); 2-F (**b**); 4-Br (**c**); 4-NO₂ (**d**).

Исследованные новые соединения содержат преимущественно электроноотрицательные группы в фенильном остатке молекул, поскольку ранее было показано, что введение в арильный остаток электроноотрицательных групп усиливает антиМАО-свойства S-арил-метилсульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов [3]. Согласно литературным данным, некоторые 2-арил-1-этилипиридо-

[1,2-а]пиримидины проявляют антиаллергические свойства [9], а среди производных пиридо[1,2-а]пиримидинов недавно были обнаружены соединения с выраженными антимонаминоксидазными свойствами [1].

Данные по антимонаминоксидазной активности исследованных соединений представлены в табл.1.

Таблица 1. Влияние соединений **1a-h, 2a-d** на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro*, контроль - индопан *

Соединение	Ингибирование активности МАО в % к контролю *	P
1a	48±2	<0.05
1b	36±2.6	<0.05
1c	51±1.08	<0.05
1d	24±1.7	<0.05
1e	69±2.8	<0.05
1f	74±1.3	<0.05
1g	30±2.7	<0.05
1h	56±15	<0.05
2a	15	-
2b	41±2	<0.05
2c	27±1.5	<0.05
2d	28±1.8	<0.05
индопан	86	<0.05

*Концентрация соединений – 1 мкмоль/мл пробы, субстрат – серотонин (5-ОТ).

За 100 % принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах. Установлено, что исследованные производные пиримидинов проявляют умеренные антиМАО-свойства, сравнительно мало зависящие от функционального заместителя в арильном остатке. В указанном ряду относительно активным оказались соединения с 5-амильным радикалом **1e, 1f** (ингибирование на 69 % и 74 %, соответственно) и с 4-ОН-фенильной группой **1h** (ингибирование на 41 %), а наименее активным – соединение с 4-NMe₂-фенильной группой **1d** (ингибирование на 24 %). Интересно отметить, что восстановление 5-формильной группы в оксиметильную (соединения **1b** и **1c**) также приводит к некоторому усилению ингибирующей активности соединений (от 36 % у **1b** до 51 % у **1c**).

В отличие от ранее изученных тетрациклических азатетрациклов, среди которых был обнаружен ряд активных соединений, исследованные стирил производные пиридо[1,2-а]пиримидинов слабо угнетают дезаминирование серотонина моноаминоксидазой. Кроме того, в данном ряду не замечено усиление активности, связанное с электроотрицательностью заместителей в фенильной группе.

Таким образом, изучение антимонаминоксидазной активности некоторых новых замещенных пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов показало, что исследованные соединения проявляют слабое ингибирующее действие в отношении моноаминоксидазы из мозга крыс *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Галстян М. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Сукасян Р.С., Григорян А.С. Синтез новых пиримидинов и поликонденсированных азаетероциклов. Сб. трудов “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”. Ереван, НАН РА, вып. 2, с. 299-310, 2015.
3. Арутюнян А.А., Сукасян Р.С., Григорян А.С. MAO-ингибирующие свойства некоторых новых замещенных пиримидинов и конденсированных азаетероциклов. Биолог. журн. Армении, 68, 1, с. 60-63, 2016.
4. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. проф. С.Н. Мосолова. М., ЗАО “Издательство Бином”, 624 с., 2002.
5. Bruce T.J., Saeed S.A. Social anxiety disorder: a common, underrecognized mental disorder. Am. Fam. Physician, 60, 8, pp. 2311-2320, 1999.
6. Fiedorowicz J. G., Swartz K. L. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. J. Psychiatr. Pract., 10, 4, pp. 239-248, 2004.
7. Geldenhuys W. J., Darvesh A. S., Funk M. O., Van der Schyf C. J., Carroll R. T. Identification of novel monoamine oxidase B inhibitors by structure-based virtual screening. Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 17, pp. 5295-5298, 2010.
8. Livingston M. G., Livingston H. M. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. Drug Safety, 14, 4, pp. 219-227, 1996.
9. Passarotti C., Resnati G., Doria G. Synthesis of new 2-(2-phenylethenyl)-4-oxo-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidine-7-carboxylic acids. Farmaco Ed. Sci., 39, 10, pp. 837-845, 1984.

Поступила 04.07.2018