Հայաստանի Գիտությունների Ազգային Ակադեմիա
Национальная Академия Наук Армении
National Academy of Sciences of Armenia

Հայաստանի Կենսաբանական Հանդես
Биологический Журнал Армении
Biological Journal of Armenia

•Փորձարարական և տեսական հոդվածներ •Экспериментальные и теоретические статьи• •Experimental and theoretical articles•

Биолог. журн. Армении, 1 (68), 2016

МАО-ИНГИБИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

А.А. АРУТЮНЯН*, Р.С. СУКАСЯН, А.С. ГРИГОРЯН

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, *Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, НАН РА harutyunyan.arthur@yahoo.com*

Изучено влияние некоторых новых замещенных пиримидинов, а также три-, тетра-, пента- и гексациклических азагетероциклов на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс *in vitro*. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат. Активность МАО определяли в 50%-ном гомогенате мозга. Установлено, что некоторые изученные замещенные пиримидины и конденсированные пиримидины обнаруживают анти-МАО-азные свойства, причем в группе замещенных бензоими-дазохиназолинов предварительно установлены корреляции между строением и антиМАО-азной активностью.

Бензимидазолилпиримидины – пиримидинилдиарилметаны – конденсированные азагетероциклы – моноаминооксидаза – антимоноаминооксидазная активность

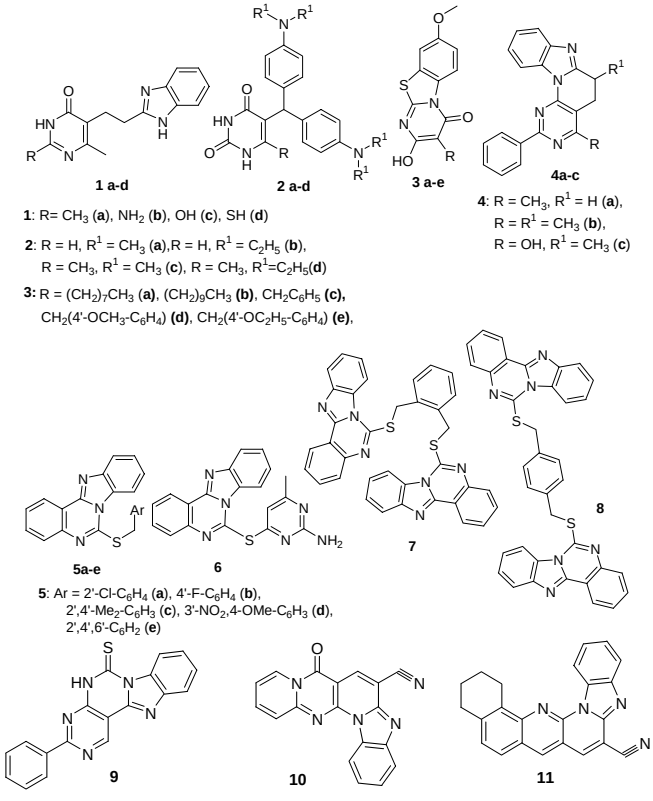
Ուսումնասիրվել է որոշ նոր պիրիմիդինների և տրի-, տետրա-, պենտա- և հեքսացիկլիկ կոնդենսացված ազահետերոցիկլների ազդեցությունը ՄԱՕ-ի ակտիվության վրա առնետների ուղեղում *in vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ օգտագործվել է սերոտոնին (5-ՕՏ) կրեատինին սուլֆատ: ՄԱՕ-ի ակտիվությունը հետազոտվել է 50 %-ոց հոմոգենատում: Պարզվել է, որ ուսումնասիրված որոշ փոխարկված և կոնդենսացված պիրիմիդիններ օժտված են հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվությամբ, ի դեպ, փոխարկված բենզոիմիդազոխինա-զոլինների խմբում նախնական ապացուցվել է միացության կառուցվածքի և հակաՄԱՕ-ազային ակտի-վության կապը:

Բենզիմիդազոլիլպիրիմիդիններ – պիրիմիդինիլդիարիլմեթաններ – պոլիկոնդենսացված պիրիմիդիններ – մոնոամինօքսիդազ – հակամոնոամինաօքսիդազային ակտիվություն

The antimonoaminoxidase (antiMAO) properties of newly synthesized pyrimidines and condenced azaheterocycles on the rats brain have been investigated. Serotonine (5-OT) creatinine sulfate serves as a substrate. MAO-activity was estimated at 50% brain homogenates. It is now shown that some of the substituted pyrimidines and condenced pyrimidines posess antiMAO activity and activity correlations have been established with respect to benzoimidazoquinazoline derivatives the preliminary structure.

Benzimidazopyrimidines – pyrimidinyldiarylmethanes – polycondenced pyrimidines – monoaminooxidase – antimonoaminoxidase activity

Известно, что одним из следствий процесса глобализации, приведшего к резкому увеличению стрессогенных воздействий на человека, является рост заболеваемости психическими расстройствами, включая различные формы депрессий [6]. Современная медицина располагает большим арсеналом антидепрессивных препаратов различного строения, в том числе в группе ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) [7,8], которые, однако, не всегда эффективны и обладают рядом побочных эффектов, в связи с чем поиск новых соединений с указанной активностью представляется обоснованным. Необходимо отметить, что замещенные пиримидины и конденсированные азагетероциклы, являясь структурными аналогами природных пиримидинов и проявляя широкий спектр биологической активности, включая антиаллергическую, противовоспалительную, нейротропную и ряд других, рассматриваются как перспективные классы в поиске новых соединений биомедицинского применения [9]. Целью настоящей работы является исследование влияния на активность моноаминоксидазы (МАО) новых три- и тетразамещенных пиримидинов**1a-d, 2 a-d** [1-3] и производных малоизученных три-, тетра-, пента- и гексациклических азагетероциклов: бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидина (соединения **3a-e**), бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**4a-c**), бензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолина (**5a-e-8**) [5,6],бензо[4,5]имидазо[1,2-c]пиримидо[5,4-e]пиримидина (**9**), бензо[4',5']имидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-d]пиридо[1,2-a]пиримидина**10** и бензо[4,5]имидазо[1,2-a]нафто[2,1-g][1,8]нафтиридина **11** [3,4]:



Материал и методика. Источником моноаминооксидазы (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 полученном 50 %-ном гомогенате определяли активность МАО [5]. Опытные пробы содержали 0,2 мл гомогената, 0,18 мл раствора исследуемого соединения и 0,18 мл раствора субстрата. Объем пробы доводили до 1,8 мл 0,1 М К-Na-фосфатным буфером до pH 7,4. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30-минутной преинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре. Содержание серотонина в пробе – 10 мкмоль/проба. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37 ^{o}C и далее пробы инкубировали в течение 45 мин при 37 ^{o}C в атмосфере кислорода. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 50 %-ной трихлоруксусной кислоты. Белок осаждали центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой надосадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч с последующей несслеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Активность МАО выражена в процентах к контролю. Каждое соединение испытано в 3-4 опытах (средние данные 4-х опытов), которые приведены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro* *

Соединение	Ингибирование активности МАО в % к контролю	P
1a	33±3	<0.05
1b	16±5	_ **
1c	59±3	<0.05
1d	19±6	_
2a	20	_
2b	45±1	<0.05
2c	57±8	<0.05
2d	0	_
3a	12	_
3b	19	_
3c	30	<0.05
3d	12	_
3e	15	_
4a	7	_
4b	7	_
4c	36	<0.05
5a	28±3	<0.05
5b	37±4	<0.05
5d	54±3	<0.05
5e	0	_
6	21±7	_
7	0	_
8	40±3	<0.05
9	32±4	<0.05
10	52±4	<0.05
11	20±5	_

**Концентрация соединений – 1 мкмоль/мл пробы, субстрат – серотонин (5-ОТ). За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.*

***В случае неактивных соединений данные не усреднены.*

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, среди замещен-ных 5-(бензимидазол-2-ил) пиримидинов **1a-d** и пиримидиновых аналогов три-арилметанов **2a-d** только производное 6-метилурацила **1c** и урацила **2b** проявля-ют антиМАО-азную активность, угнетая дезаминирование 5-ОТ на 59 и 45% соответственно (см.табл.1). Производные три- и тетрациклических гетероциклов

(соединения **3a-f, 4a-c**) в концентрации 1 мкмоль/мл обладают слабой (7-36%) антиМАО-азной активностью. Следует отметить, что в ряду S-арилметилсульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолинов 5a-e, 7, 8 выявлена зависимость между строением и антиМАО-азной активностью.

Так, производные с электроноотрицательными заместителями в бензильной группе указанной гетероциклической системы проявляют определенные антимоноаминооксидазные свойства, причем параллельно с ростом электроотрицательности заместителей антимоноаминоксидазная активность соединений возрастает от 28% у 2-Cl-производного **5a** до 37% у 4-F-производного **5b** и достигает 54% торможения у соединения с 3-NO_2-4-OCH_3-бензильной группой **5d**. В то же время присутствие в бензильной группе двух и трех электронодонорных CH_3-групп, проявляющих +I-эффект, резко ослабляет ингибирующие свойства соединений **5c** и **5e** вплоть до исчезновения антиМАО-азной активности.

Еще более резкое различие антимоноаминоксидазной активности отмечено у двух S-замещенных позиционных изомеров 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолин-6-тионов **7**,**8**: от 0% у орто-замещенного димера **7** до 44% у пара-замещенного димера **8**. В заключение отметим, что представители трех новых тетра-, пента- и гексациклических гетероциклических систем (соединения **9, 10, 11**) также обнаруживают некоторые антимоноаминооксидазные свойства (торможение активности фермента на 32, 52 и 20% соответственно).

Таким образом, в результате проведенной работы среди новых замещенных 5-(2-бензимидазолил)пиримидинов и пиримидинил-5-диарилметанов впервые обнаружены соединения с антимоноаминоксидазной активностью. Такая же активность отмечена в ряду новых конденсированных пиримидинов, которая более выражена у S-арилметилсульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолинов, содержащих электроноотрицательные группы в бензильном остатке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А.А.Арутюнян.* Синтез производных новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4’,5’]имидазо[2’,1’:6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. Хим.ж.Армении, *65,* 2, с. 257-260, 2012.
2. *Арутюнян А.А.* Синтез бисарилметильных производных пиримидинов и хинолинов. ЖОрХ., *50*, 1, с. 66-68, 2014.
3. *Арутюнян А.А.* Синтез тетра- и пентагетероциклических систем и производных бензимидазо[1,2-c]хиназолина. 0ЖОрХ., *50*, 1, с. 100-105, 2014.
4. *Арутюнян А.А.* Синтез новых пе0нта- и гексациклических полиазотистых конденсированных гетероциклических систем из 2-(цианометил)бензимидазола ЖОрХ., *50*, 1, с. 152-153, 2014.
5. *Маркосян А.Н., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б.Т.* Синтез, противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства 2,4,4-тризамещенных триазолобензо[h]хиназолинов. Хим. фарм.ж, *44*, 3, pp. 3-5, 2010.
6. *Bruce T.J., Saeed S.A.* Social anxiety disorder: a common, underrecognized mental disorder . Am. Fam. Physician, *60*, 8, pp. 2311-2320, 1999.
7. *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.
8. *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.
9. *Singh R., Chouhan A*. An overview of biological importance of pyrimidines. World J. Pharmacy Pharm Sci., *3*, 12, pp. 574-597, 2014.

Поступила 18.11.2015