

**1-ՊԻՊԵՐԱԶԻՆՈ-2,7-ՆԱՖԹԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՀՈԳԵՄԵՏ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

ՍԱՄՎԵԼ ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ, առաջատար գիտաշխատող,
քիմիական գիտությունների դոկտոր
shnnr@mail.ru

ՏԱԹԵՎԻԿ ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
կրտսեր գիտաշխատող,
tatev160396@mail.ru

ԷԼՄԻՐԱ ՀԱԿՈԲՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
կրտսեր գիտաշխատող
hakobyan.elmira@mail.ru

ՀԱՍՄԻԿ ԵԳՈՐՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
կրտսեր գիտաշխատող
hasmik.yegoryan@mail.ru

ԼԻԼԻԹ ԵՐՄԱՆՈՎՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
կրտսեր գիտաշխատող
lilit.yermalovyan@edu.isec.am

ԱՆՈՒՇ ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
ավագ գիտաշխատող,
քիմիական գիտությունների թեկնածու
aaa.h.87@mail.ru

ՌՈՒԶԱՆՆԱ ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

ՀՀ գիտությունների ազգային ակադեմիա,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ,
առաջատար գիտաշխատող,
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, դոցենտ
paronikyan.ruzanna@mail.ru

Համառոտագիր

Ինֆորմացիոն ու հաղորդակցական տեխնոլոգիաների լայն կիրառումը ամբողջ աշխարհում բնակչության համար ստեղծում է առողջական բազմապիսի խնդիրներ հոգեկան ոլորտում: Նոր հակացնցումային դեղանյութերի ստեղծումը, որոնք ունեն նաև փոխկապակցված հոգեմետ հատկություններ, լայն պահանջարկ ունի և արդիական է: Հոգեմետ հատկություններով զուգորդված հակացնցումային պրեպարատների ստեղծման համար կարևոր է էքսպերիմենտալ մոտեցումների մշակումը՝ հիմնված կենդանիների մոտ պաթոլոգիայի առանձին դրսևորումների դիֆերենցված մոդելավորման վրա: Խոսքը վերաբերում է կենդանիների մոտ հետազոտական ակտիվականության «բաց դաշտ», «խաչաձև բարձրացված լաբիրինթոսի» և այլ մոդելների մասին:

Աշխատանքում իրականացված է 1-պիպերազինո-2,7-նաֆթիրիդինների նոր ածանցյալների հոգեմետ հատկությունների ուսումնասիրություն: 2,7-Նաֆթիրիդինների հիման վրա իրականացվել են դրանց ինչպես նոր ֆունկցիոնալ ածանցյալների, այնպես էլ համակցված եռացիկ և քառացիկ հետերոցիկլիկ համակարգերի սինթեզներ:

Հետազոտված միացությունների մեծ մասը ցուցաբերում են հակացնցումային ազդեցություն կորազոլի հետ անտագոնիզմի թեստով: Միացություններից ամենաբարձր հակակորազոլային ազդեցություն ցուցաբերել են

4b,c և **5a-d** միացությունները, որոնք 50 մգ/կգ դեղաչափում դրսևորում են 60% և 80% էֆեկտիվություն, համապատասխանաբար: Միացությունների 50% էֆեկտիվ դոզաները գտնվում են 25-58 մգ/կգ սահմաններում: Բոլոր միացությունները իրենց հակակորազոլային ակտիվությամբ զիջում են դիազեպամին, սակայն ավելի քիչ թունավոր են: «Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս»-ի մոդելով **4b,c** և **5a-d** միացությունները 50 մգ/կգ դեղաչափում մկների մոտ ավելացնում են բաց թևերում գտնվելու ժամանակը, ինչպես դիազեպամը, համեմատած ստուգիչի տվյալների հետ: Դա վկայում է այս միացությունների անքսիոլիտիկ հատկությունների մասին:

«Բաց դաշտ» մոդելով ակտիվ **4b,c** և **5a-d** միացությունների մոտ 50 մգ/կգ դեղաչափում բացահայտված է առնետների մոտ վարքագիծը ակտիվացնող հատկություն, ընդ որում այդպիսի հատկություն ունի նաև դիազեպամը (2 մգ/կգ դեղաչափում):

Հայտնաբերվել է որոշակի կապ սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև, մասնավորապես, ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ.

- 1-պիպերազինո-3-ամինո-2,7-նաֆթիրիդինների շարքում անկախ 3-րդ դիրքի ամինի բնույթից, բարձր ակտիվություն ցուցաբերել են 4-էթիլպիպերազին ֆրագմենտ պարունակող միացությունները,
- ամենաբարձր նեյրոտրոպ ակտիվություն դիտվել է պիրազոլ[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինների մոտ, ընդ որում անկախ պիպերազինային օղակի տեղակալիչից,
- վերջիններիս ցիկլման արդյունքում՝ պիրիմիդո[1',2':1,5]պիրազոլ[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինների դեպքում, տեղի է ունենում ակտիվության կտրուկ նվազում:

Բանալի բառեր և բառակապակցություններ. 1-պիպերազինո-2, 7-նաֆթիրիդիններ, կորազոլային ցնցումներ, նեյրոտրոպ ակտիվություն, անքսիոլիտիկ ազդեցություն:

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1- ПИПЕРАЗИНО-2,7-НАФТИРИДИНА

САМВЕЛ СИРАКАНЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
ведущий исследователь
доктор химических наук
shnnr@mail.ru

ТАТЕВИК АРАКЕЛЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
младший научный сотрудник
tatev160396@mail.ru

ЭЛЬМИРА АКОПЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
младший научный сотрудник
hakobyan.elmira@mail.ru

АСМИК ЕГОРЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
младший научный сотрудник
hasmik.yegoryan@mail.ru

ЛИЛИТ ЕРМАЛОВЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
младший научный сотрудник
lilit.yermalovyan@edu.isec.am

АНУШ ОВАКИМЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

Институт тонкой органической химии
старший научный сотрудник
кандидат химических наук
aaa.h.87@mail.ru

РУЗАННА ПАРОНИКЯН

Национальная академия наук Республики Армения
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Институт тонкой органической химии
ведущий исследователь
доктор биологических наук, доцент
paronikyan.ruzanna@mail.ru

Аннотация

Широкое использование информационных и коммуникационных технологий создает множество проблем с психическим здоровьем населения во всем мире. Разработка новых противосудорожных препаратов, обладающих также сопутствующими психотропными свойствами, широко востребована и своевременна. Для разработки противосудорожных препаратов, сочетающихся с психоактивными свойствами, важна разработка экспериментальных подходов, основанных на дифференцированном моделировании отдельных проявлений патологии у животных. Речь идет о модели исследовательской активности «открытое поле», «крестообразном приподнятом лабиринте» и других моделях у животных.

В работе проведено изучение психотропных свойств новых производных пиперазинонафтиридинов. На основе 2,7-нафтиридинов синтезированы как их новые функциональные производные, так и комбинированные трициклические и тетрациклические гетероциклические системы.

Большинство исследованных соединений проявляют противосудорожное действие в тесте по антагонизму с коразолом. Среди исследованных соединений соединения **4b,c** и **5a-d** показали самый высокий антикоразольный эффект, проявляя эффективность 60% и 80% в дозе 50 мг/кг, соответственно. 50% эффективные дозы соединений находятся в диапазоне 25-58 мг/кг. Все соединения уступают диазепаму по антикоразольной активности, но менее токсичны. В модели приподнятого крестообразного лабиринта соединения **4b,c** и **5a-d** в дозе 50 мг/кг увеличивали время пребывания в открытых рукавах у мышей аналогично диазепаму по сравнению с контрольными данными. Это указывает на анксиолитические свойства этих соединений.

Показано, что активные соединения **4b,c** и **5a-d** в дозе 50 мг/кг в модели «открытое поле» активируют поведение крыс, таким свойством обладает и диазепам (в дозе 2 мг/кг).

Обнаружена определенная связь между структурой синтезированных соединений и биологической активностью, в частности, исследования показали, что:

- среди 1-пиперазино-3-амино-2,7-нафтиридинов, независимо от природы амина в 3-м положении, высокой активностью обладают соединения, содержащие 4-этилпиперазиновый фрагмент.
- наибольшая нейротропная активность наблюдалась у пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридинов независимо от заместителя в пиперазиновом кольце,
- в результате циклизации последних в случае пиримидо[1',2':1,5]пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридинов происходит резкое снижение активности.

Ключевые слова и словосочетания: 1-пиперазино-2,7-нафтиридины, коразоловые судороги, нейротропная активность, анксиолитический эффект.

THE STUDY OF PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF NEW 1-PIPERAZINE-2,7-NAPHTHIRIDINE DERIVATIVES

SAMVEL SIRAKANIAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Institute of Fine Organic Chemistry
Leading Researcher
Doctor of Chemical Sciences
shnnr@mail.ru

TATEVIK ARAKELYAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Junior Researcher
tatev160396@mail.ru

ELMIRA HAKOBYAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Junior Researcher
hakobyan.elmira@mail.ru

HASMIK YEGORYAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Junior Researcher
hasmik.yegoryan@mail.ru

LILIT YERMALOVIAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Junior Researcher
lilit.yermalovyan@edu.isec.am

ANUSH HOVAKIMYAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Senior Researcher
PhD In Chemistry
aaa.h.87@mail.ru

RUZANNA PARONIKIAN

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Institute of Fine Organic Chemistry
Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Leading Researcher
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor
paronikyan.ruzanna@mail.ru

Abstract

The widespread use of information and communication technologies creates various mental health problems for the population worldwide. The development of new anticonvulsant drugs that also have associated psychotropic properties is widely demanded and timely. For developing anticonvulsant drugs combined with psychoactive properties, it is essential to develop experimental approaches based on differentiated modelling of individual manifestations of pathology in animals. We are talking about the "open field", "cross-shaped elevated maze", and other models of research activity in animals.

The study of the psychotropic properties of new derivatives of 1-piperazine-2,7-naphthyridines is carried out in the work. Based on 2,7-naphthyridines, both their new

functional derivatives and combined tricyclic and tetracyclic heterocyclic systems were synthesized.

Most investigated compounds show anticonvulsant effects in test by the antagonism with corazol. Among the compounds, compounds **4b,c** and **5a-d** showed the highest anticorazol effect, showing 60 and 80% efficacy at a dose of 50 mg/kg, respectively. The 50% effective doses of the compounds are in the range of 25-58 mg/kg. All compounds are inferior to diazepam in their anticorazol activity but are less toxic. In the elevated plus-maze model (ESP test), compounds **4b,c** and **5a-d** at a dose of 50 mg/kg increased the time spent in the open arms in mice similar to diazepam compared to control data. It indicates the anxiolytic properties of these compounds.

Active compounds **4b,c** and **5a-d** at a dose of 50 mg/kg in the "open field" model have been shown to activate behaviour in rats, and diazepam (at a dose of 2 mg/kg) also has such a property.

A certain relationship between the structure of the synthesized compounds and the biological activity was found; in particular, the studies showed that:

- Among 1-piperazino-3-amino-2,7-naphthyridines, regardless of the nature of the amine in the third position, the compounds containing the 4-ethyl piperazine fragment showed high activity.
- the highest neurotropic activity was observed for pyrazolo[3,4-c]-2,7-naphthyridines, regardless of the substituent on the piperazine ring,
- as a result of cyclization of the latter, in the case of pyrimido [1',2':1,5] pyrazolo [3,4-c]-2,7-naphthyridines, a sharp decrease in activity occurs.

Keywords and phrases: 1-piperazine-2,7-naphthyridines, corazol convulsions, neurotropic activity, anxiolytic effect.

Ներածություն

Ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ միացությունները մեծ դեր են խաղում կենդանի բջիջների կենսաքիմիական գործընթացներում: Ազոտ պարունակող հետերոցիկլերի բնական ներկայացուցիչները հանդիսանում են որպես ֆիտոքիմիական դեղամիջոցներ, ինչպես նաև հայտնի են հետևյալ դեղամիջոցները՝ խինին, էլիպտիցին, թեոֆիլին, էմետին, պապավերին, պրոկաին, կոդեին, մորֆին և այլն: Ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ միացությունների սինթետիկ ածանցյալները դեղամիջոցներում հանդիսանում են նաև որպես հիմնական կառուցվածքային միավոր, ինչպիսիք են՝ դիազեպամը, իզոնիազոլը, քլորպրոմազինը, մետրոնիդազոլը, բարբիտուրաթթուն, կապրոպրիլը, քլորխինինը, ազիդոպրիմիդինը, անտիպիրինը և այլն:

Հարկ է նշել, որ ԱՄՆ «FDA»-ի (պարենի և դեղերի վարչություն) կողմից հաստատված փոքր մոլեկուլային կառուցվածքով դեղամիջոցների մոտ 60%-ը ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգեր են [1]: Ավելին, 200

ամենավաճառվող փոքր մոլեկուլային կառուցվածքով դեղամիջոցներից 13-ը, ըստ 2012 թվականի տվյալների, պարունակում են պիպերազինի օղակ [2]:

Ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգերի շարքում պիպերազինը ունի իր ուրույն տեղը շնորհիվ իր լայն կիրառության տարբեր բնագավառներում՝ բժշկություն, արտադրություն, գյուղատնտեսություն, կոորդինացիոն քիմիայում, սոսինժներում, հեղուկ բյուրեղներում, արևային մարտկոցներում, էլեկտրոնային սարքերում և այլն:

Ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգերից 2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալները համեմատաբար քիչ են ուսումնասիրված և, ունենալով կենսաբանական ակտիվության լայն շրջանակ և ունիվերսալ լուծելիություն (որն, իհարկե, մեծ առավելություն է կենսաբանական տեսանկյունից), հանդիսանում են հետազոտությունների համար հեռանկարային ու յուրահատուկ ուղիություն: Մասնավորապես, հայտնի է, որ 2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալները ցուցաբերում են հակաբորբոքային, ցավազրկող, հակաքաղցկեղային, հակացնցումային հատկություններ, ինչպես նաև շատ կինազաների սելեկտիվ ու հզոր ինհիբիտորներ են: 2,7-Նաֆթիրիդինային օղակ պարունակող միացություններ՝ ալկալոիդներ, հայտնաբերվել են նաև տարբեր կենդանի օրգանիզմներում, օրինակ՝ բույսերում և ծովային օրգանիզմներում: Այս ալկալոիդները սովորաբար ցուցադրում են կենսաբանական ակտիվություն: Այդ պատճառով այս համակարգերում նոր ֆունկցիոնալ խմբերի ներմուծումը, կամ արդեն առկա խմբերի վերափոխումը, ինչպես նաև վերջիններիս հիման վրա նոր համակցված հետերոցիկլիկ համակարգերի ստացումը հանդիսանում է հեռանկարային և արդիական խնդիր:

Հաշվի առնելով վերոհիշյալը՝ այս աշխատանքում խնդիր է դրվել ստանալ միացություններ, որոնք իրենց կառուցվածքում միաժամանակ կպարունակեն 2,7-նաֆթիրիդինի և պիպերազինի օղակներ, և ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների ներդրող ակտիվությունը: Մասնավորապես, 2,7-նաֆթիրիդինի առաջին դիրքում սինթեզվել են տեղակալված պիպերազիններ, իսկ այնուհետև վերջիններիս հիման վրա իրականացվել են փոխարկումներ: Աշխատանքը հանդիսանում է նախկինում իրականացված հետազոտությունների շարունակությունը [3,4,5,6]:

Հետազոտությունների մեթոդները

1. Հակացնցումային ազդեցության սպեկտրը հետազոտվել է 18-22գ երկսեռ սպիտակ մկների վրա պենտիլենտետրազոլով (կորազոլ, ՊՏՁ) և մաքսիմալ էլեկտրոշոկով (ՄԷՇ) առաջացրած ցնցումներով [7]:

Հետազոտվել են նաև պրեպարատների կողմնակի էֆեկտները՝ շարժումների կոորդինացիայի խախտում, միոռելաքսացիա, ատաքսիա՝ «պտտվող առանցքի թեստով» [5]: Ստուգվել է պրեպարատների սուր օրական տոքսիկականությունը: Փորձերի արդյունքները ենթարկվել են ստատիստիկ մշակման՝ հաշվարկելով դրանց էֆեկտիվ 50% (E_{50}), մահացու 50% (L_{50}) և նեյրոտոքսիկ 50% (S_{50}) դեղաչափերը՝ կիրառելով Լիտչվիլդի և Ուիլկոկսոնի պրոբիտ անալիզի մեթոդը [8]:

2. Հոգեմետ ազդեցության հետազոտման համար իրականացվել են հետազոտական ակտիվության «բաց դաշտ», « բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս» մեթոդները:

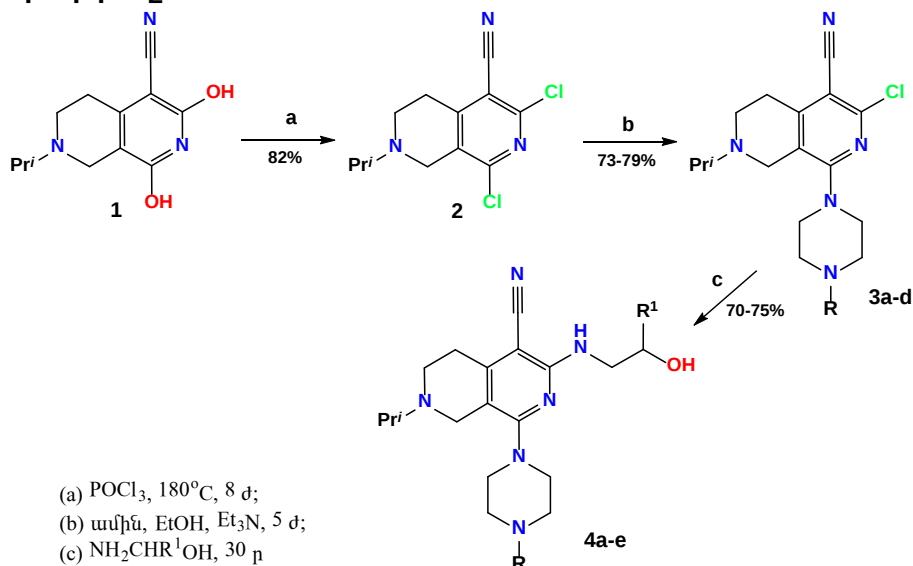
- Միացությունների սեդատիվ, ակտիվացնող և անքսիոլիտիկ հատկությունները հետազոտվել են առնետների մոտ վարքագծի «բաց դաշտ» մոդիֆիկացված մոդելով [9]: Էքսպերիմենտի 5 րոպեի ընթացքում որոշվել է հորիզոնական տեղաշարժերի քանակը, անցքերի հոտոտումը և ուղղահայաց տեղաշարժերը, ինչպես փորձնական, այնպես էլ՝ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ:
- Վերջին ժամանակներին էքսպերիմենտալ ֆարմակոլոգիայում հաճախ օգտագործվում է «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս»-ի (ԽԲԼ) մեթոդիկան, որը առաջարկված է Pellow և համահեղինակների կողմից 1985թ [10]:
Իրականացվել է մկների մոտ, որոնց տեղադրում են լաբիրինթոսի բաց և փակ թևերի հատման հատվածում և ֆիքսվում է կենտրոնում, փակ և բաց թևերում կենդանու գտնվելու ժամանակը և մուտքերի քանակը:

Հետազոտությունների արդյունքները

Հետազոտությունները իրականացվել են 1-պիպերազինո-2,7-նաֆթիրիդինների նոր 23 ածանցյալների ուսումնասիրմամբ:

Նշված միացությունների սինթեզը, փոխարկումները և կառուցվածքը ներկայացված են ստորև՝ երեք սխեմաներով (**սխեմա 1,2,3**):

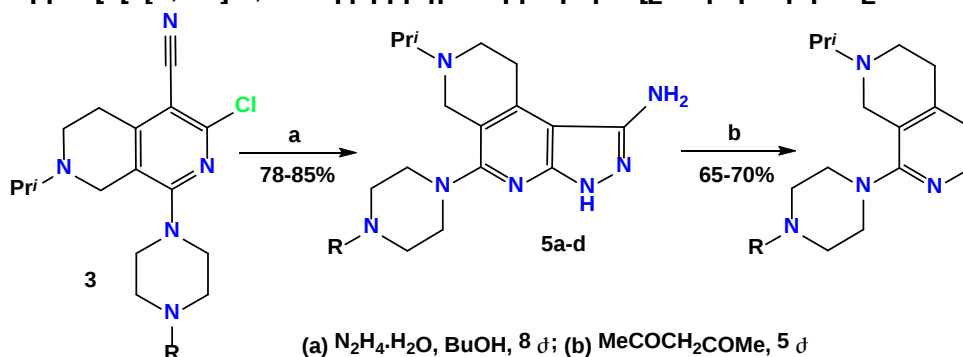
1-Պիպերազին-3-քլոր-2,7-նաֆթիրիդինների 3 սինթեզը և փոխարկումը



3. **a:** $\text{R} = \text{Me}$; **b:** $\text{R} = \text{Et}$; **c:** $\text{R} = \text{Ph}$; **d:** $\text{R} = \text{CH}(\text{Ph})_2$; **4.a:** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$;
b: $\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{H}$; **c:** $\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$; **d:** $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}$; **e:** $\text{R} = \text{CH}(\text{Ph})_2$, $\text{R}^1 = \text{H}$.

Սխեմա 1. 1-Ամինո-3-քլոր-2,7-նաֆթիրիդինների 3 սինթեզը և փոխարկումը:

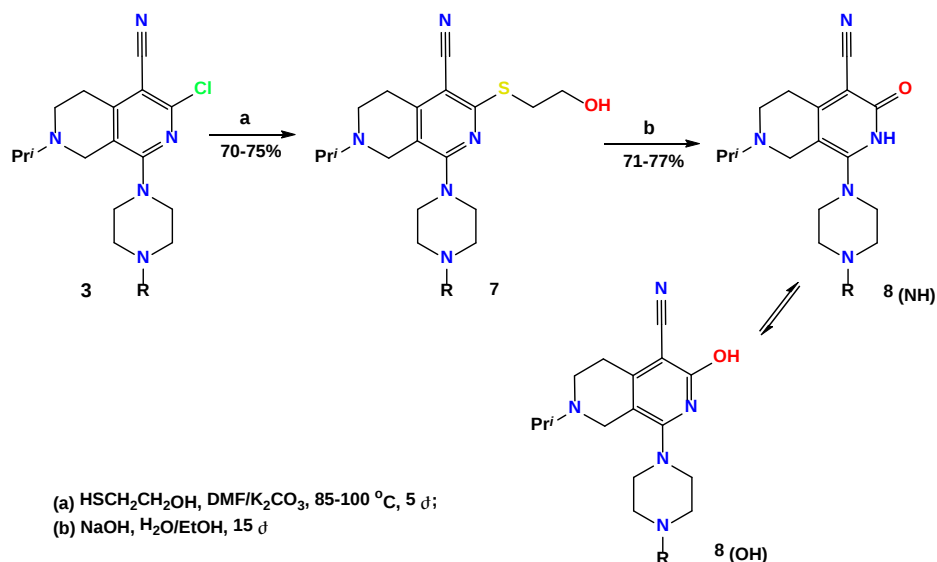
Պիրազոլո[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզը և փոխարկումը



5, 6. **a:** $\text{R} = \text{Me}$; **b:** $\text{R} = \text{Et}$; **c:** $\text{R} = \text{Ph}$; **d:** $\text{R} = \text{CH}(\text{Ph})_2$.

Սխեմա 2. Պիրազոլո[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինների 5 սինթեզը և փոխարկումը:

1-Պիպերազին-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների 8 սինթեզը



7, 8. **a:** $\text{R} = \text{Me}$; **b:** $\text{R} = \text{Ph}$; **c:** $\text{R} = \text{CH}(\text{Ph})_2$.

Սխեմա 3. 1-Պիպերազին-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների 8 սինթեզը:

Սինթեզված 1-պիպերազին-3-ամինո-2,7-նաֆթիրիդինները **4a-e**, պիրազոլ[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինները **5a-d** և պիրիմիդո [1',2':1,5]պիրազոլ- [3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինները **6a-d** հետազոտվել են ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ ՆՕՔԻ հոգեմետ հատկությունների ուսումնասիրման խմբում, որտեղ իրականացվել է վերջիններիս ներդրող հատկությունների ուսումնասիրություն:

Վերոնշյալ միացությունների **4a-e**, **5a-d** և **6a-d** ներդրող ակտիվության ուսումնասիրությունները իրականացվել են աութբոդ մկների (18–24 գ կշռով) և առնետների (120–140 գ կշռով) վրա: Միացությունները ներարկվել են միջկանային՝ էլեկտրաշոկի իրականացումից և կորագոլի ներմուծումից 45 րոպե առաջ: Միացությունները ներմուծվել են տվին 80-ի և կարբոքսիմեթիլցելյուլոզի հետ կոլոիդային խառնուրդի տեսքով: Կենդանիների մոտ ստուգիչ է հանդիսացել կոլոիդային լուծույթը:

Յուրաքանչյուր միացության համար հակացնցումային ակտիվությունը փորձարկվել է երկու դեղաչափերով (25 և 50 մգ/կգ) հինգ կենդանու վրա: Կորագոլային ցնցումները ստացվել են վերջինիս ենթամաշկային ներարկմամբ 85 մգ/կգ դեղաչափով, իսկ մաքսիմալ էլեկտրաշոկով

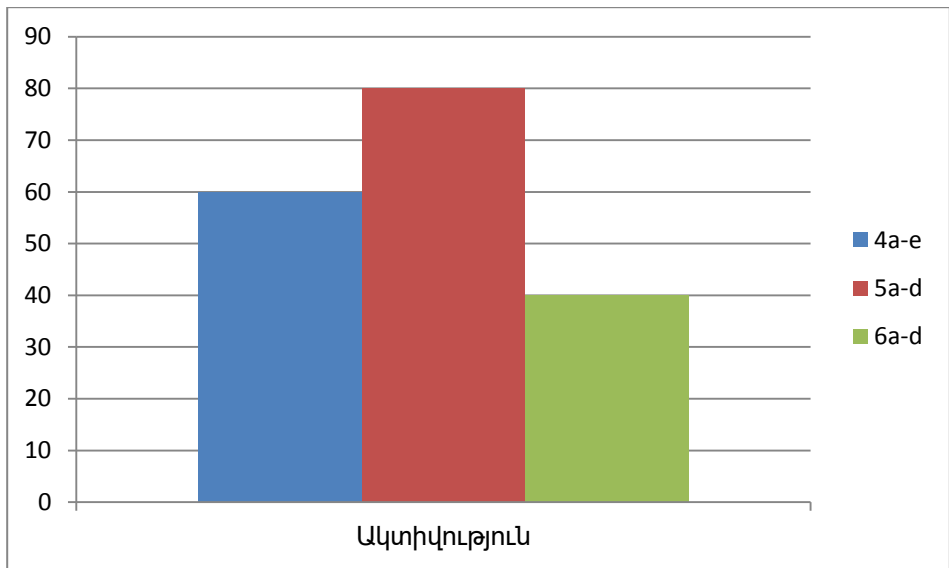
առաջացրած ցնցումները ստացվել են 140 վոլտ հոսանքի անցկացմամբ աչքերի եղջերաթաղանթի միջով: Կորագուլային ցնցումները հանդիսանում են կլոնիկ ցնցումների մոդել, ինչպես նաև անքսիոլիտիկ հատկությունների դրսևորման կանխագուշակիչ թեստ, իսկ էլեկտրաշոկով առաջացրած ցնցումները՝ տոնիկո-կլոնիկ գեներալիզացված ցնցումների մոդել:

Պրակտիկ տեսակետից հակացնցումային ակտիվություն ունեցող միացությունների մեծամասնությունը հետաքրքրություն է ներկայացնում միայն թունաբանական ցուցանիշների հետ համադրումից հետո: Այդ իսկ պատճառով ակտիվ միացությունների համար իրականացվել է օրական սուր թունականության հետազոտություն: Հաշվի առնելով, որ հակացնցումային միացությունները, ինչպես և բոլոր դեղապրեպարատները, առաջացնում են անցանկալի կողմնակի նեյրոտոքսիկ ազդեցություն, միացությունների հետազոտման համար ուսումնասիրվել են նաև սեդատիվ, միոռելաքսանտ, նեյրոտոքսիկ ազդեցությունները (շարժումների կոորդինացիայի խանգարում), որի համար կիրառվել է «պտտվող առանցքի» թեստը:

Հետազոտված ակտիվ միացությունների համար իրականացվել է նաև հոգեմետ հետազոտության՝ «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս»-ի մոդելի, և հետազոտական ակտիվության ուսումնասիրման «բաց դաշտ» մոդելի կիրառմամբ: Համեմատությունը իրականացվել է հայտնի տրանկվիլիզատոր դիազեպամի հետ [11]:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված միացությունները **4a-e**, **5a-d** և **6a-d** չունեն հակաէլեկտրոշոկային ազդեցություն, սակայն այս կամ այն չափով դրսևորում են անտագոնիզմ կորագուլի հանդեպ:

Միացություններից ամենաբարձր հակակորագուլային ազդեցություն ցուցաբերել են **4b,c** և **5a-d** միացությունները, որոնք 50 մգ/կգ դեղաչափում դրսևորում են 60% և 80 % էֆեկտիվություն, համապատասխանաբար: Միացությունների 50% էֆեկտիվ դոզաները գտնվում են 25-58 մգ/կգ սահմաններում: Մնացած մյուս միացությունների **4a,d,e** և **6a-d** մոտ նույն դեղաչափում եղել է 20–40 % էֆեկտիվություն (նկար 1):



Նկար 1. Միացությունների հակակորազոլային ակտիվության գրաֆիկը:

Բոլոր հետազոտված միացությունները քիչ թունավոր են և ունեն նաև ցածր մկանաթուլություն առաջացնելու հատկություն (միոտելակսացիա), որն ի հայտ է գալիս միացությունների 300 մգ/կգ-ից բարձր դեղաչափերում, իսկ սուր օրական թունականությունը՝ 500 մգ/կգ-ից բարձր դեղաչափերում:

Նշված բոլոր միացությունները իրենց հակակորազոլային ակտիվությամբ զիջում են դիազեպամին, սակայն ավելի քիչ թունավոր են:

«Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս»-ի մոդելով (ԲԽԼ թեստով) **4b,c** և **5a-d** միացությունները 50 մգ/կգ դեղաչափում մկների մոտ ավելացնում են բաց թևերում գտնվելու ժամանակը, ինչպես դիազեպամը, համեմատած ստուգիչի տվյալների հետ: Դա վկայում է այս միացությունների անքսիոլիտիկ հատկությունների մասին:

«Բաց դաշտ» մոդելով ակտիվ **4b,c** և **5a-d** միացությունների մոտ 50 մգ/կգ դեղաչափում բացահայտված է առնետների մոտ վարքագիծը ակտիվացնող հատկություն, ընդ որում այդպիսի հատկություն ունի նաև դիազեպամը (2 մգ/կգ դեղաչափում):

Բացահայտված են ուսումնասիրված միացությունների **4a-e**, **5a-d** և **6a-d** քիմիական կառուցվածքի և դրանց դեղաբանական ակտիվության միջև կապը: Այսպես 1-պիպերազինո-3-ամինո-2,7-նաֆթիրիդինների շարքում **4a-e**, անկախ 3-րդ դիրքի ամինի բնույթից, բարձր ակտիվություն

դիտվել է 4-էթիլպիպերազին ֆրագմենտ պարունակող միացությունների մոտ **4b,c**: Պիրիմիդոլ[1',2':1,5]պիրազոլո[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինները **6a-d**անկախ հինգերորդ դիրքի ամինի բնույթից (տեղակալված պիպերազին) ցուցաբերում են միանման թույլ հակացնցումային էֆեկտ: Ամենաբարձր արտահայտված հակացնցումային ակտիվություն դիտվում է եռացիկ պիրազոլո[3,4-c]-2,7-նաֆթիրիդինների շարքում **5a-d**, ընդ որում այս շարքի բոլոր միացությունները ցուցաբերել են միանման բարձր ակտիվություն, հետևաբար կարող ենք փաստել, որ պիրիմիդինային ցիկլի փակումը բերում է ակտիվության կտրուկ նվազմանը:

Այսպիսով՝ աշխատանքի ընթացքում իրականացնել է 2,7-նաֆթիրիդինների քսաներեք նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզ: Իրականացվել է սինթեզված միացությունների նեյրոտրոպ ակտիվության ուսումնասիրություն, որի արդյունքում բացահայտվել է որոշակի կապ միացության կառուցվածքի և կենսաբանական կատիվության միջև:

Հեղագրությունն իրականացվել է ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 21AG-1D036 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Օգտագործված գրականության ցանկ

1. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.*, 2014, v. 57, № 24, p. 10257–10274.
2. James T., MacLellan P., Burlsem G.M., Simpson I., Grant J.A., Warriner S., Sridharan V., Nelson A. A modular lead-oriented synthesis of diverse piperazine, 1,4-diazepane and 1,5-diazocane scaffolds. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, v. 12, № 16, p. 2584–2591.
3. Sirakanyan, S.N., Noravyan A.S., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Hovakimyan A.A., Akopyan A.G., Avetisyan N.G. Synthesis and neurotropic activity of new derivatives of piperazino-substituted pyrano[3,4-c]pyridines. *Pharm. Chem. J.*, 2013, v. 46, №10, p. 591–594.
4. Sirakanyan S.N., Hakobyan E.K., Nikoghosyan A.G., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Hovakimyan A.A. Synthesis and neurotropic activity of new 7-cyclohexyl-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrazolo[3,4-c]-2,7-naphthyridine-1,5-diamines. *Pharm. Chem. J.*, 2018, v. 52, № 2, p. 108–111.

5. Sirakanyan S.N., Akopyan E.K., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Ovakimyan A.A. Synthesis and neurotropic activity of piperazino-derivatives of pyrano[3,4-*c*]pyridines. *Pharm. Chem. J.*, 2019, v. 53, № 6, p. 495–499.
6. Sirakanyan S. N., Kartsev V. G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Ivanov M., Glamoclija J., Sokovic M., Hakobyan E., Hovakimyan A. A., Synthesis and antimicrobial activity of new 2-piperazin-1-yl-*N*-1,3-thiazol-2-ylacetamides of cyclopenta[*c*]pyridines and pyrano[3,4-*c*]pyridines. *Arch. der Pharm.*, 2021, vol. 354, № 1, p. 2000208.
7. Vogel H. G., Vogel W. H. (Eds.). In Drug discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Springer. Berlin and N-Y. 2008, pp.569-874.
8. Беленький М.Л. - Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Медгиз, Ленинград, 1963, 152стр.
9. File S. E., Behav.Brain.Res., Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. Behavioural Brain Research, 125 (2001), pp. 151-157.
10. Pelow S., File S. E The effects of triazolobenzodiazepines in two animal tests of an anxiety and on the holeboard. .- Pharmacol. Biochem. and Behav., 86 (1985), pp.
11. 1985, v.24, N 3, pp. 525-529.
12. Машковский М. Д. “Лекарственные средства” М.: Новая волна. 2021г., 1216 стр.