



## МАО-ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОТИЕНОПИРИМИДИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.С. ГРИГОРЯН

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

Исследовано влияние новых производных из ряда аминотиенопиримидинов и родственных соединений на активностьmonoаминоксидазы (MAO) мозговой ткани крыс в условиях *in vitro*. В качестве субстрата использован серотонин (5-OT) креатинин сульфат. Исследования показали, что только производное этилового эфира тиофен-3-карбоновой кислоты проявило умеренную анти MAO-активность, в то время как остальные соединения оказались малоактивными.

*Этиловый эфир 2-(3-бензоилтиоуреido)-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[4,5]тиофен-3-карбоновой кислоты – monoаминоксидаза (MAO) мозговой ткани крыс – антиMAO активность – (5-OT) креатинин сульфат*

Ուսումնասիրվել է մի քանի նոր տեղակալված ամինոտիենոպիրիմիդինային շարքի միացությունների ակտիվությունը մոնոամինօքսիդազա ֆերմենտի նկատմամբ առնետի ուղեղում *In vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ կիրավել է սերոտոնին(5-OT) կրեատինին սուլֆատը: Ենտապուտուրայունները ցույց տվեցին, որ այս շարքի եթիլ 2-(3-բենզոիլթիոուրեիդո)-6ֆենիլ -6-ցիան -4,5,6,7-տետրահիդրո բենզո[բ]թիոֆեն-3-կարբոքսիլատ միացությունները ցուցաբերում են զգայի հակա ՍՎՕ ակտիվություն, իսկ որոշ միացություններ ունեն թույլ ակտիվություն:

*Եթիլ 2-(3-բենզոիլթիոուրեիդո)-6-ֆենիլ-6-ցիան-4,5,6,7-տետրահիդրոռենզո [բ]թիոֆեն-3-կարբոքսիլատ – հակա ՍՎՕ ակտիվություն – (5-OT) կրեատինինսուլֆատ*

The effect of some new substituted aminotienopirimidines on activity of monoamine oxidase (MAO) in rat brain was studied in vitro. Serotonin (5-OT) kreatininsulfate used as a substrate in grupetil 2-(3-benzoltioureido)-6-fenil-6-ciano-4,5,6,7 tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylat. It was found, that some preparatis derivative exhibit a moderate antiMAO action, while the other studied compounds were inactive.

*Ethyl 2-(3-benzoyltioureido)-6-cyano-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate – rat brain monoaminoxidase (MAO) – antiMAO-activity – 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate (5-OT)*

Известно, что ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), ингибируя активность фермента, препятствуют разрушению физиологических моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина, фенилэтиламина, триптамина и др.) и повышают их концентрацию в синаптической щели. Именно этот фармакологический механизм лежит в основе клинического эффекта подавления депрессивных процессов в организме.

Депрессия – психическое расстройство, которая, по современным статистическим данным, является одной из распространенных болезней в мире. По данным ВОЗ в 2021 году 20 % населения развитых стран страдали этой болезнью, а смертность среди лиц с депрессией мало уступает смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По существующим прогнозам депрессивные заболевания выходят на первые места в общей картине заболеваемости и потери трудоспособности, опережая такие заболевания как сахарный диабет, артрозо-артриты, бронхиальная астма и др [7, 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 медикаментозная терапия. В связи с этим, изыскание и изучение новых анти МАО-лекарственных веществ становится важнейшей проблемой современной медицины.

Различные механизмы действия антидепрессантов разных классов (трициклические антидепрессанты, ТЦА, антидепрессанты двойного действия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)) основаны на разных механизмах взаимодействия с нейротрансмиттерами. Так, ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а ТЦА ингибируют обратный захват в предсинаптической мембране, результатом чего является повышение содержания свободных нейромедиаторов.

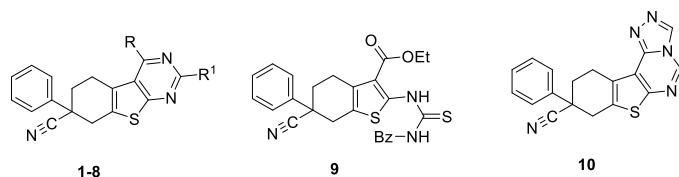
Поскольку трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО отрицательно влияют на мускариновые,  $\alpha$ -адренергические, гистаминовые рецепторы и вызывают ряд побочных эффектов, перспективны исследования и внедрение в клиническую практику новых более активных и менее токсичных антидепрессантов с минимальными побочными эффектами [8].

В настоящей работе изучены антимоноаминооксидазные свойства новых аминотиенопириимидинов, что является продолжением ранее нами начатых исследований [1, 4].

**Материалы и методы.** Источником МАО служил 50% гомогенат мозга крыс, который был получен путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5 % раствора "аркопал" [3]. В полученном гомогенате определяли активность МАО. 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 Na-K 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 от 18-25°C. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C, далее пробы инкубировали в течение 45 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 50 % трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой осадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч, с последующей несспирозацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК -56-2. Активность МАО выражается в % соотношении к контролю.

Каждое соединение испытано в 3 опытах. Полученные результаты обработаны статистически по методу Стюдент-Фишера [2].

**Результаты и обсуждение.** Изучена антимоноаминоксидазная активность следующих тиенопиримидинов и родственных соединений **1-10**:



**1-8:** R = OH (1), Cl (2), NEt<sub>2</sub> (3), N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (4), N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (5), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (6), NHNH<sub>2</sub> (7); R<sup>1</sup> = H.  
R, R<sup>1</sup> = OH, SH (8).

4-Гидрокси 7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**1**), 7-фенил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**2**), 4-диэтиламино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**3**), 4-пирролидин-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**4**), 4-пиперидино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]-тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**5**), 4-морфолино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**6**), 4-гидразино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**7**), 4-гидрокси-2-меркапто-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбонитрил (**8**), этиловый эфир 2-(3-бензоилтиоуреido)-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[4,5]тиофен-3-карбоновой кислоты (**9**), 9-фенил-8,9,10,11-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-e][1,2,4]триазол[4,3-c]пирамидин-9-карбонитрил (**10**).

Поскольку индолан обладает сильным анти МАО-действием в исследованных концентрациях (0,5 и 1,0 мкмоль/мл) и достоверно ингибирует дезаминирование серотонин креатинин сульфатмоногидрат 5-ОТ (**3**) [6], нами использован этот препарат для сравнения с исследованными соединениями.

Исследования показали, что соединения **1**, **2**, **5**, **9**, **10** в концентрации 0,5 мкмоль/мл не проявляют анти МАО-активности, 4-аминопроизводные **3**, **4**, **6** и 2 меркаптопроизводное **8** слабо (32-42 %), а гидразинопроизводное **7** - умеренно (52 %) угнетают дезаминирование 5-ОТ. В концентрации 1,0 мкмоль/мл появляется слабая антиМАО активность среди соединений **1**, **2**, **5**, **9**, **10**, ранее неактивных в концентрации 0,5 мкмоль/мл и усиление антиМАО-активности до умеренной (соединения **3,8**) и выраженной ((**4** (77), **6** (70 %)) активности. Следует отметить, что 4-гидразинопроизводное **7** в концентрации 1,0 мкмоль/мл проявляет антиМАО активность, равную активности контрольного препарата, ингибируя дезаминирование на 82±1,6 % (табл.1).

При исследовании вышеуказанных соединений (1 мкмоль/мл) установлено, что 03, 09, 10 проявляют умеренное влияние (51, 44, 42%) а соединения 04, 06, 07 угнетают дезаминирование серотонина (5-ОТ) на 77±1,8; 70±1,2; 82±1,4 %, что дает нам возможность судить об усилении ингибирующей активности указанных соединений.

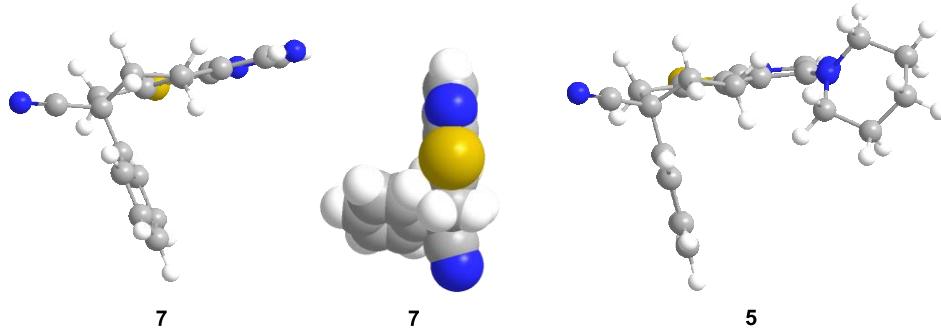
Важно отметить, что в концентрации 5 мкмоль/мл гидразинопроизводное **7** обнаруживает высокие ингибирующие свойства, существенно угнетая дезаминирование серотонина (5-ОТ) на 91±2,2. Исходя из того, что показатель индолана в этой концентрации не определялся, полученные нами данные считаем предварительными.

**Таблица 1.** Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) MAO мозга крыс *in vitro*.контроль – индолапан [5, 6].

N Соединения	Ингибиование активности MAO 0,5 мкмоль/мл	Ингибиование активности MAO 1,0 мкмоль/мл	Ингибиование активности MAO 5,0 мкмоль/мл	P
1	-	40±1,8	-	<0,05
2	-	37±1,6	-	<0,05
3	38±1,2	51±1,4	68±1,8	<0,05
4	42±1,2	77±1,8	84±1,8	<0,05
5	-	22*	-	
6	36±1,2	70±1,2	85±1,6	<0,05
7	52±1,6	82±1,4	91±2,2	<0,05
8	32±1,2	58±1,8	78±1,4	<0,05
9	-	42±2,1	-	<0,05
10	-	44±1,6	-	<0,05
индолапан	54±5,8	86±6,0	-	<0,05

За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

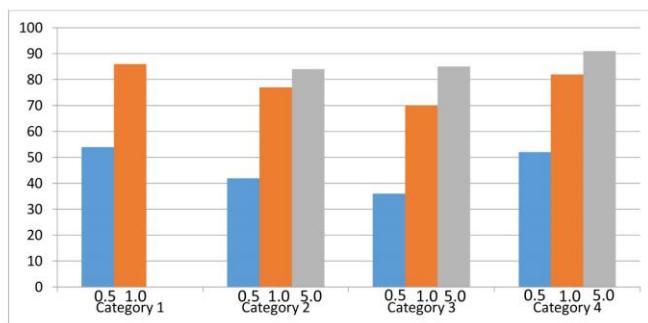
\* достоверность не рассчитана ввиду низкой активности соединений.



**Рис. 1.** 3D-модели соединений **5** и **7**, собранных на базе компьютерной программы 3D 16.0, пакет ChemOffice

На рис. 1 показана 3D модель соединений **5** и **7**, собранных на базе компьютерной программы 3D 16.0, пакет ChemOffice. Интересной структурной особенностью этого соединения является фенильная группа в положении 7 циклогексанового фрагмента, находящаяся практически под прямым углом к плоскости гетероцикла и 7-циано- и 4-гидразиногруппы, находящиеся практически в плоскости гетероциклического кольца.

В случае других 4-аминозамещенных тиенопириимидинов, остатки аминов выведены из плоскости гетероцикла, например в случае 4-пиперидинопроизводного **5**.



Категория 1- контрольный препарат индопан.

Категория 2 - препарат 0,4

категория 3 - препарат 0,6

категория 4 - препарат 0,7

**Рис. 2.** Графический анализ антиМАО активности четырех препаратов: контрольного препарата индопана (И) и соединений **4, 6, 7** в различных концентрациях.

Таким образом полученные данные дают нам возможность заключить, что в ряду аминотиенопиримидинов и родственных соединений, только 4 гидразино-производное **7**, проявляя выраженную анти МАО-активность в концентрации 5 мкмоль/мл, ингибируя активностьmonoаминоксидазы на 91%, может рассматриваться как соединение-лидер для выявления в ряду функционализированных цианогруппой 4-замещенных тиенопиримидинов потенциальных лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Сукасян Р.С., Григорян А.С. Новые сильные ингибиторы monoаминоксидазы. Хим. ж. Армении, 69, 3, с. 362-365. 2016.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. с. 81, 1963.
3. Горькин, В.З. Методы, основанные на измерении освобождаемого аммиака. М., с. 34, 1981.
4. Григорян А.С. Антимоаминоксидазные свойства некоторых новых пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов. Биолог. журн. Армении, 70, 4, с.81-84, 2018.
5. Машковский М.Д. “Лекарственные средства”. М., „Новая волна”, с. 851, 2010.
6. Машковский М.Д. “Лекарственные средства” 1964 (1964) -- [с.39]
7. Новые достижение в терапии психических заболеваний. /Под.ред. проф. С.Н. Молосова М. ЗАО “Издательство Бином” с. 624, 2002.
8. Geldenhuys W.J., Davesh A.S., Funk M.O. Yan derSchyf C.J., Caroll R.T. Identification of novel monoamine oxidase. Inhibitors by structure-based virtual screening. Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 17, pp. 5295-5298, 2010.

Поступила 09.05.2023