

А. С. Григорян, Р. Г. Пароникян

**Антимонаминоксидазная активность некоторых
новых производных 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-
гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-
7-карбонитрила**

(Представлено чл.-кор. НАН РА В. О. Топузяном 27/XI 2023)

Ключевые слова: *антимонаминоксидазная активность, пиримидин-7-карбонитрил, дезаминирование серотонина.*

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия и тревога являются наиболее часто сосуществующими расстройствами в системе первичной врачебной помощи [1, 2]. Депрессии в настоящее время превратились в большую медико-социальную проблему [3, 4]. Всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки. В настоящее время имеется несколько гипотез патогенеза депрессий [5], среди которых наибольшее распространение получили две – моноаминэргическая и гормональная. Согласно моноаминэргической гипотезе патогенетические механизмы депрессии и тревоги связаны с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга [6, 7]. В настоящее время в медицинской практике применяется целый ряд антидепрессивных препаратов. Весомый вклад в снижение уровня серотонина и норадреналина в головном мозге вносит моноаминоксидаза ((MAO), моноамин: O₂ оксиредуктаза (дезаминирующая) ЕС 1,4,3,4) [7], фермент, широко распространенный во многих тканях человека и животных (в гипоталамусе и стволе мозга).

Субстратами MAO являются первичные, вторичные и третичные амины. Одним из основных путей обезвреживания большого числа первичных аминов является дезаминирование, осуществляемое ферментом MAO. Для успешного дезаминирования амина необходимо присутствие двух незамещенных водородных атомов при α-углероде алифатической цепи. Амины, замещенные в α-положении (R₁-CRH-NH₂), нередко обладают высокой активностью к MAO и, не подвергаясь дезаминированию, ингибируют

фермент. К таким аминам относятся индопан- α -метилтриптамин [8], диэтилтриптамин и др.

Несмотря на то, что сейчас создан целый ряд антидепрессивных препаратов, проблема фармакотерапии депрессий не разрешена. Препараты недостаточно совершенны, эффективны не у всех больных, могут вызывать побочные явления, их лечебный эффект недостаточно стоек. Все это определяет необходимость дальнейшего поиска новых антидепрессантов как амбулаторного длительного действия, так и быстродействующих препаратов при острых формах депрессий.

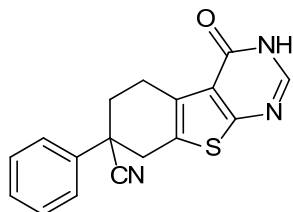
Широко используются антидепрессанты трициклического строения, которые ингибируют обратный захват в пресинаптической мембране, результатом чего является повышение содержания свободных нейромедиаторов [9]. Среди известных гетероциклических систем больший интерес вызывают тиенопиримидины, так как обладают широким спектром биологического действия, а именно противоопухолевыми, противовирусными, психотропными и другими свойствами [10-13].

В настоящей работе исследовалась антиМАО активность производных этил-2-амино-6-циан-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата и аминотиенопиримидина [14]. Работа является продолжением ранее проведенных нами исследований [15, 16].

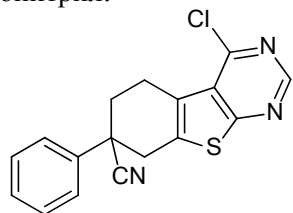
Материал и методы. Источником МАО служил 50%-ный гомогенат бычьего мозга, который был получен путем гомогенизации мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2.5% раствора «аркопал» [17]. В полученном гомогенате определяли активность МАО. Опытные пробы содержали 0.2 мл гомогената, 0.18 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 18-25°C. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением 0.2 мл 50%-ной 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 неселеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК 56-2. Активность МАО выражается в процентном соотношении к контролю. Каждое соединение испытано в трех опытах. Полученные результаты обработаны статистически по методу Grafpad-Instat. В качестве сравнительного препарата был использован известный антидепрессант индопан.

Химические названия и структуры соединений представлены ниже:

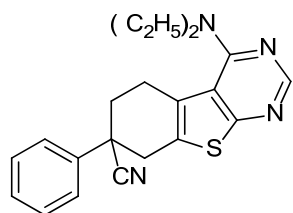
Соединение 1: 4-Оксо-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]тиеноно[2,3-d]пиримидин-7-карбонитрил:



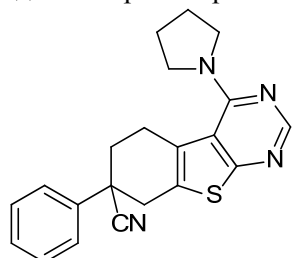
Соединение 2: 7-Фенил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]тиено [2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил:



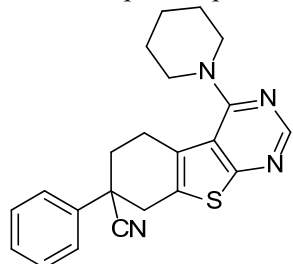
Соединение 3: 4-(Диэтиламино)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5] тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



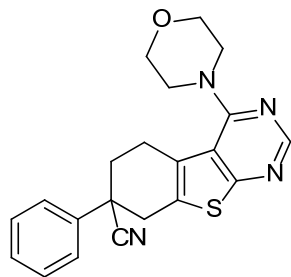
Соединение 4: 4-(Пирролидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



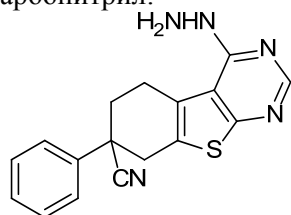
Соединение 5: 4-(Пиперидин-1-ил)-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



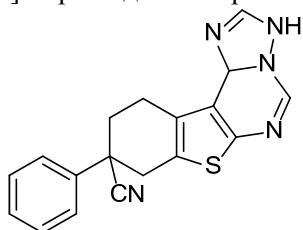
Соединение 6: 4-Морфолино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



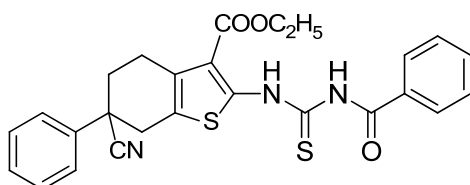
Соединение 7: 4-Гидразинил-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



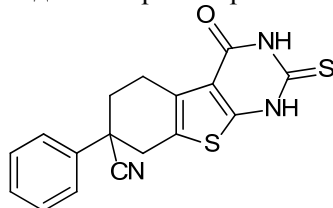
Соединение 8: 9-Фенил-3,8,9,10,11,11с-гексагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*] пиримидин-9-карбонитрил:



Соединение 9: Этил-2-(3-бензоилтиоуреидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*] тиофен-3-карбоксилат:



Соединение 10: 4-Оксо-7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*] пиримидин-7-карбонитрил:



Результаты и обсуждение. Изучена антимоноаминоксидазная активность вышепредставленных 10 соединений. Исследования показали, что

соединения **2, 5, 8, 9** проявляют слабое антиМАО действие. В дозе 1,0 мкмоль/мл по сравнению с контрольным препаратом соединения **1, 3, 10** умеренно угнетают дезаминирование серотонина. Следует отметить, что соединения **4, 6, 7** проявляют выраженную антиМАО активность, ингиби-

Таблица 1

Влияние исследованных соединений и индопана на дезаминирование серотонина (5-ОТ) МАО бычьего мозга в условиях *in vitro*

Соединение	Ингибирование активности МАО, 0.5 мкмоль/мл	Ингибирование активности МАО, 1.0 мкмоль/мл	Ингибирование активности МАО, 5.0 мкмоль/мл	P
1	24±2.0	50±2.4	76±5,0	<0.05
2	-	33*	.	
3	38±2.2	43±2.0	68±4.8	<0.05
4	42±2.6	77±3.8	83±5.6	<0.05
5	-	25*	-	
6	40±2.6	72±3.4	80±5.4	<0.05
7	52±3.8	82±4.2	88±6.4	<0.05
8	-	38*	-	
9	-	32*	-	
10	25±2.0	48±2.6	74±4.0	<0.05
Индопан	54±4.8	86±60	(+) 23±2.0**	<0.05

Примечание. За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах; * достоверность не рассчитана ввиду низкой активности соединений; ** индопан в этой дозе активизирует, а не угнетает МАО.

руя дезаминирование серотонина, которое совпадает с данными индопана. При концентрации 5.0 мкмоль/мл наблюдалось существенное угнетение дезаминирования серотонина (5-ОТ) начиная с 68±4.8 (у соед. **3**) и достигая 88±6.4 (у соед. **7**) %, соответственно. Исходя из того, что показатели индопана в концентрации 1.0 мкмоль/мл составляют 86±6.0, можно считать, что соединения проявляют соизмеримую активность с индопаном (табл. 1). Более высокие дозы индопана (5.0 мкмоль/мл) дают противоположный, активирующий, эффект на 23%, что в таблице представлено знаком (+).

Полученные данные позволяют судить о высокой ингибирующей активности новых исследованных соединений. Можно сказать, что производные из ряда аминотиенопиримидинов проявляют активность до 88±6.4%, что соизмеримо с данными активности индопана. Изучение связи между химической структурой исследованных соединений с их биологической активностью показало, что наиболее активные тиенопиримидины, угнетающие дезаминирование МАО, имеют в 4-м положении пиперидиновую, морфолиновую и гидразиновую группировки. Это является предпосылкой

для синтеза и выявления новых активных соединений в ряду аминотиенопиримидинов.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА,
Институт тонкой органической химии им. А Мнджояна
e-mail: anna.js@mail.ru

А. С. Григорян, Р. Г. Пароникян

**Антимоноаминоксидазная активность некоторых новых
производных 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо
[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбонитрила**

Изучена антимоноаминоксидазная активность производных 4-оксо-7-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-7-карбонитрила в ткани бычьего мозга в условиях *in vitro*. В качестве субстрата использован серотонин (5-OH) креатинин сульфат моногидрат. Выявлено, что некоторые синтезированные соединения в концентрации 0.5, 1.0 и 5.0 мкмоль/мл проявляют антимоноаминоксидазную активность, ингибируя деаминацию серотонина.

Ա. Ս. Գրիգորյան, Ռ. Գ. Պարոնիկյան

**4-Օքսո-7-ֆենիլ-3,4,5,6,7,8-հեքսահիդրոբենզո[4,5]թիենո
[2,3-d]պիրիմիդին-7-կարբոնիտրիլի որոշ նոր ածանցյալների
հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվությունը**

Ուսումնասիրվել է նոր սինթեզված 4-օքսո-7-ֆենիլ-3,4,5,6,7,8-հեքսահիդրոբենզո[4,5]թիենո[2,3-d]պիրիմիդին-7-կարբոնիտրիլի ածանցյալների ակտիվությունը մոնոամինօքսիդազ ֆերմենտի նկատմամբ տավարի ուղեղի հյուսվածքում *in vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ կիրառվել է սերոտոնին կրեատինին սուլֆատ մոնոհիդրատը: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ որոշ միացություններ 0.5; 1.0 և 5.0 մկմոլ/մլ դեղաչափերով դրսևորել են հակամոնոամինօքսիդազ ակտիվություն, ընկճելով սերոտոնինի ամինազրկումը:

A. S. Grigoryan, R. G. Paronikyan

**Antimonoamine Oxidase Activity of Some New Derivatives
4-Oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[4,5]thieno
[2,3-d]pyrimidine-7-carbonitrile**

The derivatives of 4-oxo-7-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-7-carbonitrile were studied on the activity of the enzyme monoamine oxidase MAO of bovine brain tissue under *in vitro* conditions. Serotonin (5-OH) creatinine monohydrate was used as a substrate. Studies have shown that some synthesized compounds in a concentration of 0.5; 1.0 and 5.0 $\mu\text{mol/ml}$ exhibit antimonoamine oxidase activity and inhibition of serotonin deamination.

Литература

1. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview (CIDI), I.O. Version. Geneva 1999.
2. *Hamilton M.* In: Handbook of Anxiety Disorders. Eds. C. A. Last, M. Hersen. Oxford. Pergamon Press. 1988. P. 143-155.
3. *Kessler R. C., Üstün T. B.* (Eds.). The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York. Cambridge University Press. 2008.
4. *Краснов В. Н.* – Журн. неврол. и психиат. (Вып. 2 «Депрессия»). 2012. Т. 112. № 11. С. 3-10.
5. *Мосолов С. Н.* – Журн. неврол. и психиат. (Вып. 2 «Депрессия»). 2012. Т. 112. № 11. С. 29-40.
6. *Kasper S.* – World J. Biol Psychiatry. 2001. № 2. P. 162-163.
7. *Узбеков М. Г., Максимова Н. М.* – Журн. неврол. и психиат. Спецвыпуски. 2015. Т. 115(1-2). С. 52-55.
8. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М. Новая волна. 2010. 850 с.
9. *Данилов Д. С.* – Журн. неврол. и психиат. 2019. Т. 119(12). С. 115 -123.
10. *Shah R., Verma P. K.* – Chem. Cent. J. 2018. V. 12. P. 137. doi: 10.1186/s13065-018-0511-5.
11. *Amawi H., Karthikeyan C., Pathak R. et al.* – Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 138. P. 1053-1065. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.028
12. *Tang J., Huber A. D., Pineda D. L. et al.* Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 164. P. 179-192. doi:10.1016/j.ejmech.2018.12.047.
13. *Dashyan Sh. Sh., Babaev E. V., Paronikyan E. G. et al.* – Molecules. 2022. V. 27(11). P. 3380; <https://doi.org/10.3390/molecules27113380> (registering DOI) - 24 May 2022.
14. *Агекян А. А., Мкрян Г. Г., Паносян Г. А.* – Журн. органической химии. 2021. Т. 57. № 10. С. 1451-1456.
15. *Григорян А. С.* – Биол. ж. Армении. 2018. Т. 70. № 4. С. 81-84.
16. *Григорян А. С., Агекян А. А., Арутюнян С. А. и др.* – Биол. ж. Армеснии. 2021. Т. 73. № 3. С. 80-84.
17. *Горькин В. З.* Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. 1981. М. 34 с.