

УДК 615.3:547.854.4

СИНТЕЗ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОУРАЦИЛА

А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Мурипти, Д. Г. Ковалев, Е. В. Дьякова

Лаборатория медицинской химии ВНИЦ РАМН и Администрации Волгоградской области

Синтезированы новые циклические производные 2-тиоурацила и исследованы их психофармакологические свойства. Проявили выраженную антидепрессантную активность в опытах на крысах 6-(N-Пиперидино)- и 6-(N-морфолино)-производные 7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло-[3,2-а]пиримидин-5-она.

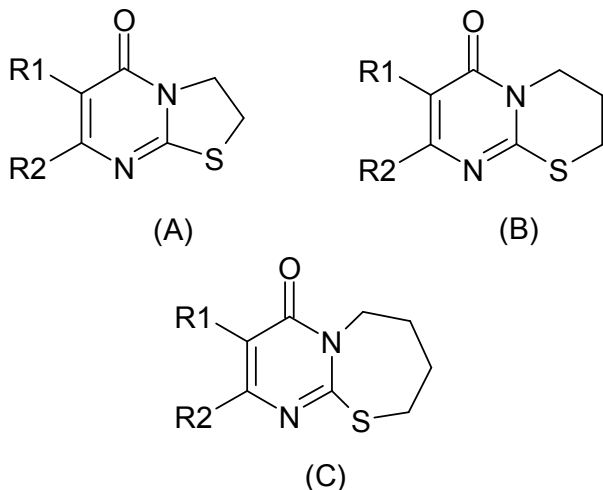
Ключевые слова: производные 2-тиоурацила, психотропные свойства.

Химическая структура 2-тиоурацила представляет собой чрезвычайно интересный объект для дальнейшей направленной модификации, поскольку содержит четыре активных нуклеофильных центра — атомы азота N1 и N3, атом углерода C5 пиримидиновой системы и экзоциклический атом серы, по которым могут легко протекать реакции замещения и циклизации. Ранее нами с целью синтеза новых потенциальных фармакологически активных веществ были разработаны методы получения цик-

лических производных 2-тиоурацила — частично гидрированных тиазолопиримидинов, пиримидотиазинонов и пиримидотиазепинов [1]. В дальнейшем было установлено, что бромирование этих циклических производных 2-тиоурацила не затрагивает атом серы и протекает исключительно как замещение при атоме углерода C5 пиримидинового ядра, при этом сам атом брома может быть легко замещен на аминогруппу при взаимодействии с циклическими вторичными аминами [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Для расширения ряда полученных ранее соединений и исследования их психофармакологических свойств осуществить синтез разнообразных циклических производных 2-тиоурацила, отвечающих общим формулам трех типов:



где: R1 = H, Br, N(CH₂)₄, N(CH₂)₅, N(CH₂CH₂)₂O, N(CH₂CH₂)₂NH, N(CH₂CH₂)₂NCH₃, N(CH₂CH₂)₂NC₆H₅;
 R2 = CH₃, NH₂, C₆H₅

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные 6-замещенные 2-тиоурацилы были получены путем циклизации ацетоуксусного, циануксусного или бензоилуксусного эфира с тиомочевинной в среде кипящего метанола в присутствии метилата натрия [2]. Частично гидрированные тиазолопиримидины, пиримидотиазины и пиримидотиазепины были синтезированы путем алкилирования 6-замещенных 2-тиоурацилов, соответственно, 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпропаном или 1,4-дибромбутаном при температуре 80–100 °C в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия. Бромирование проводили в 50 %-й водной уксусной кислоте при температуре 40–50 °C при использовании эквимольного количества брома. Финальную стадию аминирования осуществляли путем кипячения полученных бромидов в 5–10-кратном молярном избытке пирролидина, пиперидина или морфолина, а при аминировании пиперазином, N-метилпиперазином или N-фенилпиперазином для понижения температуры кипения реакционной массы в качестве растворителя использовали 2-этоксизтанол [1]. Строение полученных соединений доказано методом ПМР-спектроскопии, чистота и индивидуальность подтверждены методом тонкослойной хроматографии. Выход и физико-химические свойства полученных соединений представлены в таблице.

Таблица

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R1	R2	Тип цикла	Выход, %	Т. пл., °C
<u>1</u>	H	CH ₃	A	82	126–129
<u>2</u>	H	CH ₃	B	72	122–124
<u>3</u>	H	CH ₃	C	27	67–69
<u>4</u>	H	C ₆ H ₅	A	79	160–164
<u>5</u>	H	C ₆ H ₅	B	81	174–177
<u>6</u>	H	NH ₂	A	55	214–217
<u>7</u>	H	NH ₂	B	69	255–257
<u>8</u>	Br	CH ₃	A	83	208–211
<u>9</u>	Br	CH ₃	B	74	329–330
<u>10</u>	Br	CH ₃	C	68	206–207
<u>11</u>	Br	C ₆ H ₅	A	81	194–195
<u>12</u>	Br	NH ₂	A	72	211–213
<u>13</u>	Br	NH ₂	B	91	188–190
<u>14</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂	CH ₃	A	83	228,5–230
<u>15</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	A	72	207–210
<u>16</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	A	91	207–209
<u>17</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	CH ₃	A	52	136–138
<u>18</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	CH ₃	A	51	204–208
<u>19</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NC ₆ H ₅	CH ₃	A	59	190–194
<u>20</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂	CH ₃	B	47	126–145
<u>21</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂	CH ₃	C	40	126–140
<u>22</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	A	59	173–175
<u>23</u>	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	C ₆ H ₅	A	62	174–177

Исследование психотропных свойств синтезированных соединений осуществлялось с использованием традиционных моделей фармакологического скрининга *in vivo* — теста «открытое поле» (психостимулирующая активность), приподнятого «плюс»-лабиринта (анксиолитическое действие), теста форсированного плавания (антидепрессантные свойства). Опыты были выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–250 г. Исследуемые вещества в физиологическом растворе (опытным группам) или физиологический раствор (контрольным группам) вводили внутривенно за 1 ч до начала тестирования в дозах 10 и 50 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обнаруженных соотношений «химическая структура — психотропная активность» позволил выявить следующие закономерности.

Среди исходных циклических производных 2-тиоурацила (соединения 1–7) не было обнаружено веществ с психотропными свойствами. Исключение составляет соединение 6 — 7-амино-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он, которое и в дозе 10 и в дозе 50 мг/кг проявляет отчетливую (но статистически не значимую) тенденцию к сокращению длительности иммобилизации в тесте Порсольта и достоверно увеличивает количество прыжков. Последующее введение брома в это соединение (12) усиливает его антидепрессантную активность, которая становится достоверной в

обеих изученных дозах. Остальные промежуточные бромиды (8—11 и 13) либо вообще не проявили активности в использованных тестах, либо оказывали разнонаправленное и слабо выраженное действие только в одной из использованных доз.

Наиболее выраженные психотропные свойства продемонстрировали аминзамещенные циклических производных 2-тиоурацила (14—23). Обнаружено, что направленность их действия определяется природой аминсодержащего заместителя и размерами серусодержащего цикла, конденсированного с пиримидиновым ядром. Так, наиболее высокую активность продемонстрировали производные тиазолпиримидина (пятичленный серусодержащий цикл), тогда как пиримидотиазины и пиримидотиазепины (соответственно шести- и семичленные циклы) были малоактивны. Введение любого из использованных пиперазиновых фрагментов в структуру тиазолпиримидина (соединения 17—19) приводит к появлению выраженных психоугнетающих свойств, что проявляется в значительном снижении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в «открытом поле», уменьшении количества выходов в открытые рукава и увеличении продолжительности пребывания в них в приподнятом «плюс»-лабиринте, и в увеличении длительности иммобилизации в плавательном тесте Порсольта. Замена пиперазинового цикла на пиперидиновый (соеди-

нение 15) или морфолиновый (соединение 16) в структуре производного тиазолпиримидина придает ему отчетливые антидепрессантные свойства. Указанные соединения в обеих дозах статистически значимо сокращали длительность иммобилизации в тесте Порсольта и при этом не оказывали влияния на поведение животных в «открытом поле», что свидетельствует о наличии у них специфической антидепрессантной, а не общей психостимулирующей активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами обнаружено, что синтезированные соединения 6-(N-пиперидино)-7-метил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (15) и 6-(N-морфолино)-7-метил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (16) обладают выраженной антидепрессантной активностью и представляют интерес для дальнейшего углубленного доклинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муриити А. К., Новиков М. С., Озеров А. А. // Бюл. ВНИЦ РАМН и АВО. — 2007. — Вып. 1. — С. 5—7.
2. Новиков М. С., Озеров А. А., Сим О. Г. // Химия гетероциклич. соед. — 2005. — Вып. 8. — С. 1213—1217.
3. Озеров А. А., Муриити А. К. // Совр. пробл. науки и образ. — 2008. — Вып. 6. — С. 4.