

УДК 547.857:615.214

СИНТЕЗ И ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АДЕНИНА, СОДЕРЖАЩЕГО ФРАГМЕНТ 4-ДИМЕТИЛАМИНОАЦЕТАНИЛИДА В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ

¹Солодунова Г.Н., ²Маршалкин М.Ф., ¹Арчакова Ю.В.

¹Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail: fibfuv@mail.ru;

²Пятигорский филиал Северо-Кавказского федерального университета, Пятигорск, e-mail: kaf-oosh@pfncfu.ru

Осуществлен синтез нового производного аденина, содержащего ацетанилидный фрагмент в качестве заместителя в положении N⁹ пуриновой гетероциклической системы. Взаимодействие нуклеинового основания аденина с 4-(диметиламино)анилидом бромуксусной кислоты в среде безводного диметилформамида в присутствии избытка карбоната калия при температуре 80–90 °С в течение 1 ч приводит с выходом 58% к 9-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденину. В экспериментах *in vivo* исследована психотропная активность нового соединения. В дозе 10 мг/кг при внутрижелудочном введении крысам-самцам вещество демонстрирует выраженное седативное действие, понижая показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в среднем на 50% по сравнению с контролем. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» выявлено отчетливое анксиолитическое действие вещества. Дополнительное наличие у исследуемого соединения церебропротекторных и антигипоксических свойств может быть использовано для разработки на его основе нового лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: аденин, ацетанилид, алкилирование, психотропная активность

SYNTHESIS AND PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF NEW ADENINE DERIVATIVE CONTAINING A FRAGMENT OF 4-DIMETHYLAMINOACETANILIDE AS A SUBSTITUENT

¹Solodunova G.N., ²Marshalkin M.F., ¹Archakova Y.V.

¹Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: fibfuv@mail.ru;

²Pyatigorsk Branch of North-Caucasian Federal University, Pyatigorsk, e-mail: kaf-oosh@pfncfu.ru

Synthesis of new adenine derivative containing the fragment of acetanilide as a substituent has been carried out. The interaction of adenine nuclear base with 4-(dimethylamino)anilide of bromoacetic acid in dry dimethylformamide in the presence of excess of potassium carbonate at 80–90 °С during 1 h leads to 9-[2-[(4-dimethylaminophenyl) amino]-2-oxoethyl]adenine in 58% yield. The psychotropic activity of new compound has been studied *in vivo*. The compound at a single dose of 10 mg/kg after oral administration demonstrated in rats significant sedative activity and reduced on average by 50% the moving and orienting-investigative activity in comparison with control. The marked anxiolytic properties of the compound were found using «elevated plus maze» model. The additional cerebral protective and antihypoxic properties of new adenine derivative can be used for the treatment of different disorders of cerebral circulation.

Keywords: adenine, acetanilide, alkylation, psychotropic activity

Арилоксиалкильные производные аденина представляют собой ценный класс фармакологически активных веществ, которые при низкой токсичности [1, 5] демонстрируют выраженную противовирусную [3, 4, 6, 7] и психотропную [2, 8] активность. Указанные соединения имеют выраженное дифильное строение и состоят из высокополярного пуринового основания аденина, к которому в положении N⁹ присоединен посредством трех- или четырехатомной цепи липофильный ароматический (фенильный или нафтильный) фрагмент. Несмотря на то, что описанный в литературе ряд арилоксиалкильных производных аденина имеет широкий набор различных заместителей в ароматическом ядре, все они также имеют преимущественно липофильный характер (алкильные группы и галогены). В связи с этим представляют значительный интерес синтез и исследование фармакологиче-

ских свойств новых структурных аналогов арилоксиалкильных производных аденина, которые имеют ионогенные функциональные группы в ароматическом фрагменте, а также более полярный характер линкера, связывающего его с гетероциклической пуриновой системой.

Цель исследования

Синтез нового производного аденина – 9-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденина и исследование его психотропной активности *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Синтез 9-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденина был осуществлен путем алкилирования аденина-основания 4-(диметиламино)анилидом бромуксусной кислоты в среде безводного диметилформамида в присутствии избытка карбоната калия при температуре 80–90 °С в условиях, предложенных нами ранее для N-алкилирования хиназолин-

4(3*H*)-она анилидами α -галогенкарбоновых кислот [10]. Психотропную (психостимулирующую, антидепрессантную, анксиолитическую, ноотропную, антигипоксическую и церебропротекторную) активность нового соединения изучали на крысах-самцах в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [9].

4-(Диметиламино)бромацетанилида гидрохлорид. К раствору 25,0 г (0,120 моль) дигидрохлорида 4-(диметиламино)анилина в 100 мл воды добавляют раствор 15,0 г (0,338 моль) 90% NaOH в 50 мл воды, выделившееся масло экстрагируют 150 мл хлороформа, экстракт сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают до объема 100 мл. Остаток охлаждают и при интенсивном перемешивании при температуре не выше 10 °С добавляют в течение 20 мин сначала раствор 20,0 г (0,127 моль) свежеперегнанного хлорангидрида бромуксусной к-ты в 25 мл безводного хлороформа, а затем 100 мл диэтилового эфира. Перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч, выделившийся кристаллический продукт отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 100 мл 95% этилового спирта. Получают 21,6 г фиолетового кристаллического вещества, выход 61%, Т. пл. 162,5–165,0 °С (разл.).

9-[2-[(4-Диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденин. 2,0 г (14,8 ммоль) аденина и 5,0 г (36,2 ммоль) безводного карбоната калия перемешивают при температуре 80–90 °С в 50 мл безводного диметилформамида в течение 30 мин, добавляют в один прием 4,3 г (14,7 ммоль) 4-(диметиламино)бромацетанилида гидрохлорида и перемешивают при той же температуре 1 ч. Горячую реакцию массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток охлаждают, растирают с 25 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 100 мл смеси 95% этиловый спирт – диметилформамид (1:1). Получают 2,65 г бежевого кристаллического продукта, выход 58%, Т. пл. 296–299 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMSO-D₆): 2,78 с (6 H, CH₃); 4,96 с (2 H, CH₂); 6,63 д (8 Гц, 2 H, арил); 7,18 с (2 H, NH₂); 7,34 д (8 Гц, 2 H, арил); 9,58 с (2 H, H⁸, H⁹); 10,10 с (1 H, NH).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что аденин-основание

с высоким выходом алкилируется анилидом бромуксусной кислоты в среде безводного диметилформамида в присутствии избытка карбоната калия по схеме (рисунок).

Наличие дополнительного заместителя в *para*-положении ацетанилидного фрагмента не препятствует протеканию реакции N⁹-алкилирования аденина и дает возможность получения хорошо растворимых в воде солей с минеральными кислотами.

При исследовании фармакологической активности 9-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденина в тесте «Открытое поле» животные, которым за 60 мин до проведения теста внутрижелудочно вводили исследуемое соединение в дозе 10 мг/кг, демонстрировали сниженные показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности соответственно на 49,6% и 49,2% относительно животных, получавших 2% крахмальный гель по аналогичной схеме.

При проведении теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» у животных, получавших исследуемое соединение, регистрировалось увеличение времени нахождения в открытых рукавах более чем в 2,5 раза, а количество выходов в открытые рукава на 33,3%. Количество стоек в открытых рукавах относительно животных, получавших крахмальный гель, было выше в 2 раза. В этом же тесте регистрировалось достоверное снижение количества переходов между рукавами у животных, получавших новое производное аденина, что в совокупности с результатами теста «Открытое поле» свидетельствует о выраженном снижении двигательного и исследовательского компонентов поведения экспериментальных животных. Число свешиваний с открытых рукавов лабиринта на 150% было выше показателя животных, получавших крахмальный гель, что может указывать на умеренное снижение фобического компонента поведения.

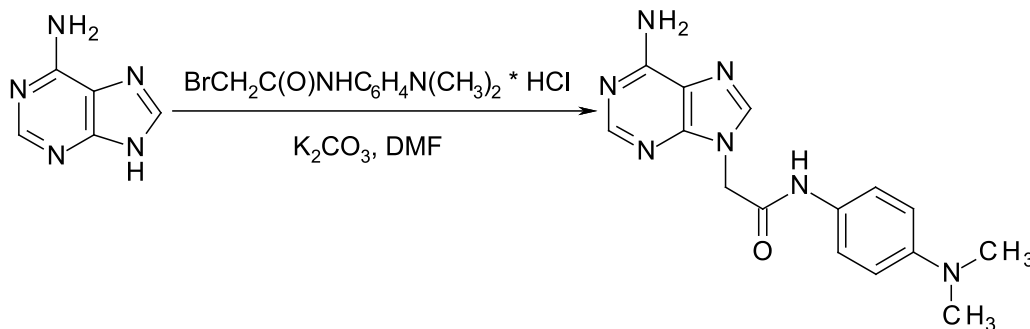


Схема синтеза 9-[2-[(4-диметиламинофенил)амино]-2-оксоэтил]аденина

После обучения животных тесту «Условной реакции пассивного избегания» у животных, получавших новое производное аденина, регистрировался более длительный латентный период захода в темный отсек и меньшее время нахождения в нем по сравнению с животными контрольной группой. Этот факт может быть связан с влиянием исследуемого соединения на процессы памяти экспериментальных животных.

В «Тесте экстраполяционного избавления» показатели латентного периода подныривания у животных, получавших исследуемое соединение, снижались на 21,2%, что может быть также связано со снижением двигательного компонента. Достоверное снижение времени иммобилизации (на 83,3%) наблюдали у животных, получавших исследуемое соединение, по сравнению с контрольной группой, что может указывать на наличие антидепрессантных свойств.

Для оценки уровня депрессии у крыс использовался тест принудительного плавания по Порсольту. При проведении теста у животных, получавших исследуемое соединение, регистрировалось снижение времени активного плавания (на 0,8%) и незначительное увеличение количества прыжков (на 5,4%) по сравнению с показателями контрольной группы животных, при этом время иммобилизации у этих животных было снижено на 36,2%. Результаты этого теста указывают на умеренные антидепрессантные свойства вещества.

При изучении антигипоксических свойств было установлено, что в условиях острой генерализованной гипоксии при однократном введении нового производного аденина показатель времени наступления апноэ у животных по сравнению с контрольной группой увеличивался на 7,1%. При проведении гемической гипоксии у животных, получавших это вещество, время жизни увеличивалось на 10,1%. Таким образом, можно предположить наличие у исследуемого соединения антигипоксической активности.

При изучении церебропротективных свойств в условиях острой ишемии головного мозга у крыс, вызванной необратимой одномоментной билатеральной окклюзией сонных артерий, было установлено, что максимальная гибель животных в ходе эксперимента была отмечена в интервале с 24 ч до 48 ч после окклюзии артерий. При оценке мышечного тонуса в тесте «вертикальный экран сетки» у животных, получавших исследуемое соединение, значительно быстрее восстанавливался мы-

шечный тонус, чем у контрольной группы животных, но при этом не превышал значений контроля через 72 ч после окклюзии. Исследуемое соединение снижало число погибших после перевязки сонных артерий крыс относительно контрольной группы. Таким образом, по результатам эксперимента исследуемое соединение оказывает церебропротекторное действие, снижая гибель животных после перевязки сонных артерий.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что новое производное аденина обладает выраженным седативным, анксиолитическим, церебропротекторным и антигипоксическим эффектом, что определяет перспективы дальнейшего исследования этого вещества с целью создания на его основе лекарственного средства лечения нарушений мозгового кровообращения.

Заключение

Осуществлен синтез нового производного аденина, содержащего ацетанилидный фрагмент в качестве заместителя в положении N⁹ пуриновой гетероциклической системы. Исследование психофармакологических свойств нового вещества выявило наличие у него выраженных седативных, анксиолитических, церебропротекторных и антигипоксических свойств. Указанный спектр психотропных эффектов позволяет считать целесообразным синтез новых структурных аналогов полученного соединения с целью разработки на их основе эффективных лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Ковалев Д.Г. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных дозах / Д.Г. Ковалев, Л.И. Бугаева, А.А. Озеров // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 15–18.
2. Озеров А.А. Психотропный эффект производных 9-(2-арилоксиэтил)аденина, обладающих противовирусной активностью // Усп. совр. естествознания. – 2004. – № 8. – С. 59–60.
3. Озеров А.А. Синтез 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и его пиримидиновых аналогов – новых потенциальных ингибиторов S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.К. Брель // Хим. гетероцикл. соед. – 1999. – № 1. – С. 82–86.
4. Петров В.И. 9-(2-Арилоксиэтил)производные аденина – новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы // Хим. гетероцикл. соед. – 2003. – № 9. – С. 1389–1397.
5. Петров В.И. Изучение лекарственной безопасности новых противовирусных лекарственных веществ ряда аденина // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 78.
6. Петров В.И. Противовирусная активность 9-(2-феноксиэтил)производных аденина в отношении цитомегаловируса человека // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 77–78.

7. Петров В.И. Синтез и противовирусная активность новых производных 9-(2-феноксипропил)аденина в отношении цитомегаловируса человека *in vitro* // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2004. – № 11. – С. 21–24.

8. Петров В.И. Соотношение психотропных и антивирусных свойств в ряду производных 9-(2-феноксипропил)аденина // Усп. совр. естествознания. – 2004. – № 9. – С. 59–60.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

10. Тюренков И.Н. Синтез и анксиоседативные, антидепрессивные свойства анилидов α -[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]карбонных // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7–10.

References

1. Kovalev D.G., Bugaeva L.I., Ozerov A.A., *Vestnik Volgogradsk. Gos. Med. Un-ta*, 2010, no. 4, pp. 15–18.

2. Ozerov A.A., Onischenko N.B., Ananeva O.Yu., Novikov M.S., *Usp. Sovr. Estestvozn.*, 2004, no. 8, pp. 59–60.

3. Ozerov A.A., Novikov M.S., Brel A.K., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1999, no. 1, pp. 82–86.

4. Petrov V.I., Ozerov A.A., Novikov M.S., Balzarini J., De Clercq E., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 2003, no. 9, pp. 1389–1397.

5. Petrov V.I., Bugaeva L.I., Onischenko N.V., Novikov M.S., Ozerov A.A., Avetisyan G.Yu., *Fundament. Issledov.*, 2004, no. 1, p. 78.

6. Petrov V.I., Ozerov A.A., Novikov M.S., Balzarini J., De Clercq E., *Fundament. Issledov.*, 2004, no. 1, pp. 77–78.

7. Petrov V.I., Ozerov A.A., Novikov M.S., Pannecoque C., Balzarini J., De Clercq E., *Vestnik Volgogradsk. Gos. Med. Un-ta*, 2004, no. 11, pp. 21–24.

8. Petrov V.I., Onischenko N.V., Ananeva O.Yu., Novikov M.S., Ozerov A.A., *Usp. Sovr. Estestvozn.*, 2004, no. 9, pp. 59–60.

9. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances] / Pod. red. R.U. Khabrieva, Moscow, Meditsina Publ., 2005. 832 p.

10. Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Solodunova G.N., Archakova Yu.V., Shmatova E.N., *Khim.-Farm. Zhurn.*, 2013, Vol. 47, no. 5, pp. 7–10.

Рецензенты:

Тюренков И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград;

Сысуев Б.Б., д.фарм.н., доцент, заведующий научно-производственной лабораторией ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» Администрации Волгоградской области, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.