Психофармакологические свойства новых циклических производных 2-тиоурацила

Озеров А. А., Муриити А. К., Ковалев Д. Г.

Волгоградский государственный медицинский университет

С целью поиска новых потенциальных фармакологически активных веществ нами были разработаны методы получения циклических производных 2-тиоурацила – частично гидрированных тиазолопиримидинов, пиримидотиазинов и пиримидотиазепинов. В дальнейшем было установлено, что бромирование этих циклических производных 2-тиоурацила не затрагивает атом серы и протекает исключительно как замещение при атоме углерода С5 пиримидинового ядра, при этом сам атом брома может быть легко замещен на аминогруппу при взаимодействии с циклическими вторичными аминами.

Исходные 6-замещенные 2-тиоурацилы были получены путем циклизации ацетоуксусного, цианоуксусного или бензоилуксусного эфира с тиомочевиной в среде кипящего метанола в присутствии метилата натрия. 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 С в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия. Бромирование проводили в 50% водной уксусной кислоте при температуре 40-50 С при использовании эквимолярного количества брома. Финальную стадию аминирования осуществляли путем кипячения полученных бромидов в 5-10-кратном молярном избытке различных гетероциклических аминов. Строение полученных соединений доказано методом ПМР-спектроскопии, чистота и индивидуальность подтверждены методом тонкослойной хроматографии.

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 внутрибрюшинно за 1 ч до начала тестирования в дозах 10 и 50 мг/кг.

Наиболее выраженные психотропные свойства продемонстрировали аминозамещенные циклических производных 2-тиоурацила. Обнаружено, что направленность их действия определяется природой аминосодержащего заместителя и размерами серусодержащего цикла, конденсированного с пиримидиновым ядром. Так, наиболее высокую активность продемонстрировали производные тиазолопиримидина (пятичленный серусодержащий цикл), тогда как пиримидотиазины и пиримидотиазепины (соответственно шести- и семичленные циклы) были малоактивны. Введение любого из использованных пиперазиновых фрагментов в структуру тиазолопиримидина 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 или морфолиновый в структуре производного тиазолопиримидина придает ему отчетливые антидепрессантные свойства. Указанные соединения в обоих 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.

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