

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ СУБСТАНЦИЙ С ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ДЕРИВАТОВ ПИРИДИНА

*З. Т. Шульгау, Т. Н. Криворучко, А. М. Жуликеева,
Ш. Д. Сергазы, А. Е. Гуляев, И. В. Кулаков*

Цель работы – осуществить поиск и химический синтез новых биологически активных соединений на основе различных ациклических и гетероциклических производных пиридино, потенциально обладающих возможной психотропной активностью. Приведены известные литературные данные сравнительных показателей по химическим структурам и биологической активности многочисленных производных пиридонов, пиридинов, а также модифицированных дериватов природного алкалоида цитизина. Некоторые из собственных научных результатов, полученных и опубликованных ранее, также подкрепляют основную мысль о перспективности дальнейших исследований.

Ключевые слова: производные пиридина, алкалоид цитизин, антирадикальная активность, анальгетическая активность, психотропная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами и негативный эпидемиологический прогноз обуславливают актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции указанных психопатологий, которые будут обладать широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности [1–6]. Всемирная организация здравоохранения определила, что депрессия как причина потери трудоспособности занимает 4-е место в мире, при этом прогнозируется, что к 2020 г. депрессия станет второй по значимости причиной [7–8]. Важно, чтобы фармакологически активные средства обладали широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности [9]. Кроме того, на сегодняшний день существует проблема резистентности к терапии антидепрессантами и нейрорептиками, которая решается наращиванием дозы или комбинированием с антипсихотическими препаратами, что ставит под сомнение безопасность терапии и увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

В связи с важностью этой проблемы возрастают также научно-экспериментальные требования к проведению отдельных этапов синтеза и разработки новых лекарственных средств. Известно, что химический дизайн новых биологически активных веществ осуществляется путем комбинации в молекуле нескольких фармакоформных фрагментов (особенно на основе природных соединений или их структурных аналогов), что приводит довольно часто не только к усилению основного терапевтического эффекта, но и к возникновению новых, порой неожиданных видов активности.

Химия гетероциклических соединений – один из наиболее важных и бурно развивающихся разделов органической химии. Огромный интерес к гетероциклам вызван их важнейшей ролью в процессах жизнедеятельности. Большинство веществ, используемых в качестве лекарственных средств, имеют гетероциклическую природу [10–12].

Цель работы – осуществить поиск и химический синтез новых биологически активных соединений на

RELEVANCE OF SEARCHING NEW SUBSTANCES WITH PSYCHOTROPIC ACTIVITY AMONG PYRIDINE DERIVATIVES

Z. T. Shulgau, T. N. Krivoruchko, A. M. Zhulikeeva, Sh. D. Sergazy, A. E. Gulyaev, I. V. Kulakov

The aim of the article is to search for and synthesize new biologically active compounds on the basis of various acyclic and heterocyclic derivatives of pyridines, possibly psychoactive. The known literature data of comparative indices on the chemical structures and biological activity of numerous pyridines and their derivatives, as well as modified derivatives of the natural cytisine alkaloid are given. Some of the results of our study, obtained and published earlier, also support the essential idea of prospects for further research.

Keywords: pyridine derivatives, cytisine, antiradical activity, analgesic activity, psychotropic activity.

основе различных ациклических и гетероциклических производных пиридинов, потенциально обладающих возможной психотропной активностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Несмотря на существующие системы поиска и прогноза новых перспективных структур-лидеров лекарственных препаратов, например, программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предиктивные технологии QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships), тонкий органический синтез новых органических производных и биологический скрининг новых соединений являются самыми трудоемкими, рутинными, но важными и существенными звеньями в этой сложной цепи по созданию нового лекарственного препарата.

При создании новых лекарственных препаратов часто применяют химическую трансформацию метаболитов растительного происхождения, в частности, алкалоидов, обладающих высокой физиологической активностью. К сожалению, из-за низкого процентного содержания в растениях, многие из которых являются к тому же эндемичными, их реальная коммерческая стоимость очень высока, что существенно снижает их практическое применение. В связи с этим, остается весьма актуальной задача поиска новых синтетических производных алкалоидов и их структурных аналогов.

Рассмотрим данную проблему на примере алкалоида цитизина, структура которого приведена на рис. 1. Цитизин – представитель ряда природных 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонанов, используется в медицинской практике в качестве стимулятора дыхания и кровообращения [13–14]. В связи с этим цитизин рекомендуют использовать в случаях остановки дыхания, для усиления дыхательной и сердечной деятельности при интоксикации и отравлениях некоторыми лекарственными препаратами [15].

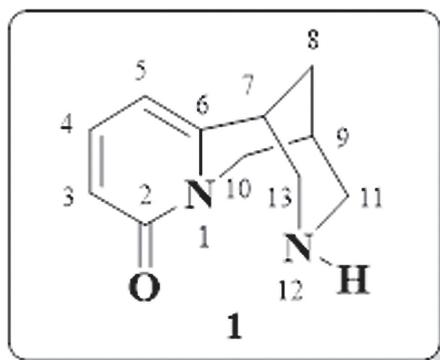


Рис. 1. Структура алкалоида цитизина

Цитизин 1 и его производные также привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности (спазмолитической, инсектицидной, холинэргической, анальгетической), которая обусловлена его высоким сродством к никотин-ацетилхолиновым нейрорецепторам (nAChRs) [16–17].

В последнее время во многих странах (Франция, Италия, Польша, Россия) предпринимаются попытки создания на основе цитизина 1 средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона и некоторых других расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

Так, в опубликованных работах сотрудников Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук [18–19] приведено исследование синтезированных библиотек 3-амино-, 3- и N¹²-мочевинных производных 2-4 и 3-арил(гетарил-)аминометиленовых производных 5 цитизина на специфическую ноотропную активность, что позволило выявить несколько очень перспективных для дальнейших фармакологических испытаний производных с высокой ноотропной активностью. Однако в настоящее время цитизин 1 не производится ни в России, ни в странах СНГ (ранее фармакопейный (-)-цитизин производился на АО «Химфарм» – ныне «Santo Member of Polpharma Group», г. Шымкент, Казахстан, но в связи с неустойчивостью был снят с производства). МАНАЕВА Высокая коммерческая стоимость цитизина (варьирует от 480\$ до 1000\$/1г) весьма значительно увеличивает и будущую коммерческую стоимость его функциональных производных.

Простой сравнительный анализ структуры данных производных свидетельствует, что одним из основополагающих фармакофорных фрагментов указанных производных алкалоида цитизина 2-5 является пиридин-2-(1H)- и 3-аминопиридин-2-(1H)-оновый цикл. Следовательно, для установления возможной закономерности «структура-биоактивность», а также с целью интенсификации поисков новых биологически активных веществ и значительного снижения себестоимости конечных потенциальных биологически активных соединений на основе природного алкалоида цитизина, представляется целесообразным синтезировать некоторые его лабораторно доступные и недорогие структурные аналоги – простые 3-аминопиридин-2-(1H)-оновые производные типа 6 и осуществить их дальнейшую модификацию по типу арилметиленаминов типа 5, мочевин типа 3, их производных, в том числе гетероциклических и изучить их биологическую активность (рис. 2).

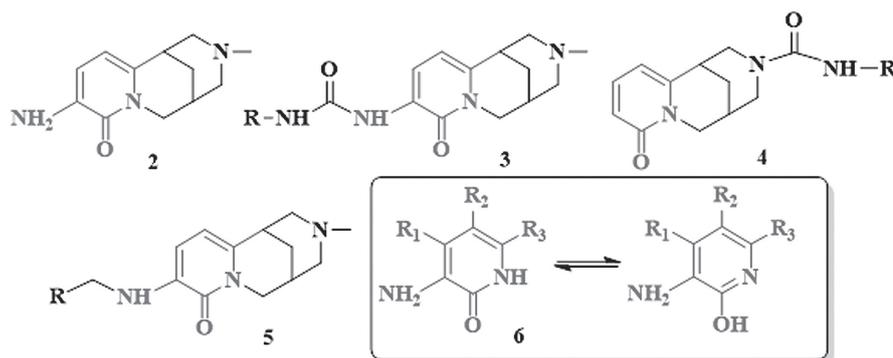


Рис. 2. Структура производных цитизина (2-5) и 3-аминопиридина 6

Следует отметить, что метод «копирования и изменения» структуры природных соединений очень часто приводит к появлению новых веществ с более высокой активностью, уменьшению нежелательных побочных эффектов, в том числе и токсичности, что легко проследить на примере многих анальгетических препаратов, например, анальгетик «Промедол» и многие другие были созданы при поисках аналогов алкалоида морфина.

Пиридин-2-оны имеют уникальные химические и биологические свойства, которые делают их удобными предшественниками в синтезе широкого круга биологически активных соединений. Они являются ценными «строительными блоками» для получения более сложных гетероциклических систем, представляющих значительный интерес в качестве биологически активных соединений, аналитических реагентов, комплексообразователей, сенсоров, лигандов и т. д. Многие производные пиридин-2-(1H)-онов обладают люминесценцией и могут быть использованы в биологических исследованиях в качестве биомаркеров [20–21]. Среди них найдены лекарственные препараты, использующиеся в клинической практике, например, синтетический препарат Amrinone (7), обладающий кардиотониче-

ским и сосудорасширяющим эффектами [22]. Наличие «встроенного» фрагмента аминокислоты делает 3-аминопиридин-2(1H)-оны привлекательными синтонами для синтеза пептидомиметиков [23–24], в том числе агонистов рецептора GPR142 (8), одного из сопряженных с G-белком рецепторов, нарушение работы которых приводит к множеству различных заболеваний [25].

Кроме того, давно известно, что, например, 3-оксипиридины обладают значительной психотропной активностью [26]. Среди данного класса соединений в настоящее время широко используется в медицинской практике препарат с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами «Мексидол» 9 (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат). Заслуживает внимание и обнаруженное при поиске эффективных антигипертензивных средств среди производных 1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) новейшее нейропротекторное лекарственное вещество *церебрократ* 10, который обладает высоким сродством к ДГП-рецепторам, усиливает функции головного мозга, улучшая познавательные способности и память, проявляет и нейропротекторную активность (корректируя возрастные, антигипоксические и алкогольные нарушения в нейронах) (рис. 2) [27].

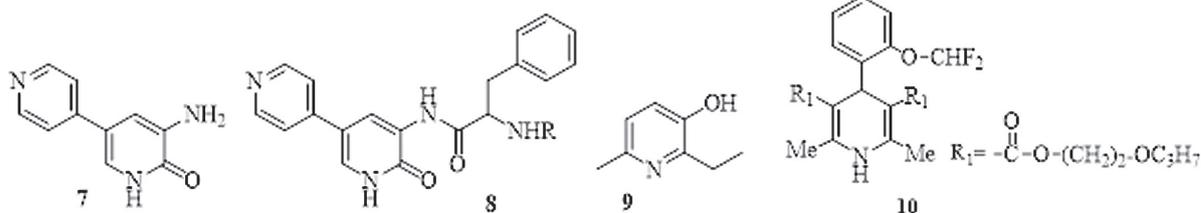


Рис. 3. Структуры лекарственных препаратов 7–10

В недавно опубликованной нами совместной работе [28] был обобщен опыт получения ранее труднодоступных (и в литературе практически не описанных) 4-алкил-(арил-, гетарил)-замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов. Этот способ позволил нам получать в достаточных количествах для последующих химических исследований ряд 4-замещенных [метил-, фенил-, бифенил-, тиенил-, (5-метил)фурил-, 1-нафтил- и др.]–3-аминопиридин-2(1H)-онов из соответствующих 1,3-дикетонных. Кроме того, биоскрининг приведенных соединений на антирадикальную активность (в двух тестах) выявил у них очень высокие значения антиоксидантной активности, превышающие стандарт – Тролокс (синтетический аналог витамина E) и аскорбиновую кислоту.

Так, химическая модификация, например, 3,5-ди-ацетил-2,6-диметилпиридина до гетероциклических производных бис-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она и бис-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-она, показала, что в эксперименте *in vivo* их анальгетическая активность в ряде случаев оказалась выше, чем у препарата сравнения – метамизола натрия (анальгина) [29].

Производные пиридина полностью удовлетворяют принципам современного планирования и дизайна комбинаторного синтеза новых лидеров лекарствен-

ных препаратов, поскольку являются очень хорошим примером «паукообразных» молекул, содержащих центральный пиридиновый фрагмент (называемый *центроидом* или *подпоркой (scaffold)*), который имеет различные щупальца (заместители). Эти «щупальца» содержат различные функциональные группы, которые могут быть использованы для нащупывания положений мишени, с которыми эта паукообразная молекула может вступить во взаимодействие. Шанс успеха повышается, если щупальца равномерно распределены вокруг центроида и заполняют все трехмерное пространство вокруг молекулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, всё вышесказанное свидетельствует о высокой актуальности и перспективности подхода к разработке новых эффективных биологически активных соединений с базовой пиридиновой основой и последующим их скринингом на психотропную и анальгетическую активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант «Исследования психотропной и анальгетической активности новых скаффолдов на основе ациклических и гетероциклических дериватов пиридина», № AP05131602).

ЛИТЕРАТУРА

- Kessler R. C., Bromet E. J. The epidemiology of depression across cultures // *Annu Rev Public Health*. 2013. Vol. 34. P. 119–138.
- Kessler R. C., Keller M. B., Wittchen H. U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr Clin North Am*. 2001. Vol. 24 (1). P. 19–39.
- Kessler R. C. The costs of depression // *Psychiatr Clin North Am*. 2012. Vol. 35 (1). P. 1–14. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.005. epub 2011 Dec 16.
- Ballenger J. C., Davidson J. R. T., Lecrubier Y., Nutt D. J., Borkovec T. D., Rickels K., Stein D. J., Wittchen H. U. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety // *J Clin Psychiatry*. 2001. Vol. 62. P. 53–58.
- Spijker J., Graaf R., Bijl R. V., Beekman A. T., Ormel J., Nolen W. A. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // *Acta Psychiatr Scand*. 2004. Vol. 110. P. 208–214.
- Üstün T. B., Ayuso-Mateos J. L., Chatterji S., Mathers C., Murray C. J. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // *Br J Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 386–392.
- Murray C. J., Lopez A. D. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 740–743.
- Murray C. J. L., Lopez A. D. The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. Harvard School of Public Health : World Health Organization, 1996. 41 p.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.
- Носова Э. В. Химия гетероциклических биологически активных веществ. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. 204 с.
- Ravi C., Adimurthy S. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: C-H Functionalization in the Direction of C-S Bond Formation // *Chem Rec*. 2017. Vol. 17 (10). P. 1019–1038.
- Белова Е. А., Гуляев А. Е., Коваленко Л. В., Шульгау З. Т. Полифенольные компоненты северных дикорастущих ягод, антиоксидантный и противовоспалительный потенциал их экстрактов // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 1. С. 75–84.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М. : Новая волна, 2007, 1206 с.
- Садыков А. С., Асланов Х. А., Кушмурадов Ю. К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. М. : Наука, 1975. С. 41–79.
- Беликов В. Г. Учеб. пособие по фармацевтической химии. М. : Медицина, 1979. С. 344–346.
- Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. (–)-Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications // *Chem Rev*. 2014. Vol. 114. P. 712–778.
- Нуркенов О. А., Кулаков И. В., Фазылов С. Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. Караганда : Гласир, 2012. 210 с.
- Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Makara N. S., Lobov A. N., Petrenko I. A., Galkin E. G., Sapozhnikova T. A., Zarudii F. S., Yunusov M. S. Synthesis and specific nootropic activity of (–)-cytisine derivatives with carbamide and thiocarbamide moieties in their structure // *Chem Nat Compd*. 2012. Vol. 48. P. 629–634.
- Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F. S. Synthesis and Nootropic Activity of new 3-Amino-12-N-Methylcytisine Derivatives // *Chem Nat Compd*. 2015. Vol. 51. P. 910–915.
- Kusakabe K., Tada Y., Iso Y., Sakagami M., Morioka Y., Chomei N., Shinonome S., Kawamoto K., Takenaka H., Yasui K., Hamana Hi., Hanasaki K. Design, synthesis, and binding mode prediction of 2-pyridone-based selective CB2 receptor agonists // *Bioorg Med Chem*. 2013. Vol. 21. P. 2045–2055.
- Zhang Y. M., Fan X., Chakaravarty D., Xiang B., Scannevin R. H., Huang Z., Ma J., Burke S. L., Karnachi P., Rhodesa K. J., Jackson P. F. 1-Hydroxy-2-pyridinone-based MMP inhibitors: Synthesis and biological evaluation for the treatment of ischemic stroke // *Bioorg Med Chem Lett*. 2008. Vol. 18. P. 409–413.
- Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Amrinone. A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use // *Drugs*. 1983. Vol. 26 (6). P. 468–502.
- Verissimo E., Berry N., Gibbons P., Lurdes M. Cristiano S., Rosenthal P. J., Gut J., Ward S. A., O'Neill P. M. Design and synthesis of novel 2-pyridone peptidomimetic falcipain 2/3 inhibitors // *Bioorg Med Chem Lett*. 2008. № 18. P. 4210.
- Ettari R., Bonaccorso C., Micale N., Heindl C., Schirmeister T., Calabro M. L., Grasso S., Zappala M. Development of Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Sulfone Moiety as Proteasome Inhibitors // *Chem Med Chem*. 2011. Vol. 6. P. 1228–1237.
- Lizarzaburu M., Turcotte S., Du X., Duquette J., Fu A., Houze J., Li L., Liu J., Murakoshi M., Oda K., Okuyama R., Nara F., Reagan J., Yu M., Medina J. C. Discovery and optimization of a novel series of GPR142 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Bioorg Med Chem Lett*. 2012. Vol. 22. P. 5942–5947.
- Дюмаев К. М., Воронин Т. А., Смирнов Л. Д. Психотропная активность производных 3-оксипиридина // *Вестн. АМН СССР*. 1993. № 12. С. 13–17.
- Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М. : Химия, 2001. 192 с.
- Kulakov I. V., Matsukevich M. V., Shulgau Z. T., Sergazy S., Seilkhanov T. M., Puzari A., Fisyuk A. S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridin-2(1H)-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015. Vol. 51 (11/12). P. 991–996.
- Kulakov I. V., Karbainova A. A., Shulgau Z. T., Seilkhanov T. M., Gatilov Yu. V., Fisyuk A. S. Synthesis and Analgesic Activity of bis(3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one) and bis(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-one) Derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53 (10). P. 1094–1097.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; научный сотрудник, Сургутский государственный университет; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Криворучко Татьяна Николаевна – научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Жуликеева Айгерим Манарбековна – младший научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; e-mail: zhulikeyeva@biocenter.kz.

Сергазы Шынгыс Даулетханулы – младший научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», младший научный сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Казахстан, Астана; e-mail: shynggys.sergazy@gmail.com.

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; ведущий научный сотрудник, Сургутский государственный университет; e-mail: akin@mail.ru.

Кулаков Иван Вячеславович – доктор химических наук, научный консультант РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Астана; профессор кафедры органической химии Омского государственного университета; e-mail: kulakov@chemomsu.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Zarina T. Shulgau – PhD (Medicine), Head, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Researcher, Surgut State University; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Tatyana N. Krivoruchko – Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Aigerim M. Zhulikeyeva – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: zhulikeyeva@biocenter.kz.

Shynggys D. Sergazy – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; Junior Researcher, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: shynggys.sergazy@gmail.com.

Aleksandr E. Gulyaev – Doctor of Science (Medicine), Professor, Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Leading Researcher, Surgut State University; e-mail: akin@mail.ru.

Ivan V. Kulakov – Doctor of Science (Chemistry), Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan; Professor, Department of Organic Chemistry, Dostoevsky Omsk State University; e-mail: kulakov@chemomsu.ru.