

Э. Т. Оганесян<sup>1</sup>, И. П. Кодониди<sup>1</sup>, А. Ф. Бандура<sup>1</sup>, В. С. Сочнев<sup>1</sup>,  
Э. А. Манвелян<sup>2</sup>, В. Ю. Сыса<sup>2</sup>

## N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1H-ПИРИМИДИН-4-ОНА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11; e-mail: edwardov@mail.ru

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355009, Ставрополь, ул. Пушкина, 1; e-mail: manveljan@rambler.ru

На основе логико-структурного подхода осуществлено молекулярное конструирование N-1-замещенных производных 1H-пиримидин-4-она, влияющих на ЦНС. В процессе молекулярного докинга определены возможные энергии образования лиганд-рецепторного комплекса с D<sub>2</sub>-дофаминовым и ГАМК<sub>A</sub>-рецептором. Полученные данные позволяют оценить вероятность проявления психотропной активности у моделируемых соединений. Наиболее перспективные из них получены по модифицированной методике синтеза. Для N-гетероциклических 1H-пиримидин-4-онов выявлено влияние природы гетероатомов на выход целевых продуктов. Исследованные соединения I – IV, VI в дозе 50 мг/кг проявляют антиконфликтное действие. Наибольшая антиконфликтная активность отмечена у меркаптотриазольного производного пиримидин-4-она.

**Ключевые слова:** целенаправленный синтез; молекулярное конструирование; пиримидин-4-оны; D<sub>2</sub>-дофаминовые и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы; анксиолитическая активность.

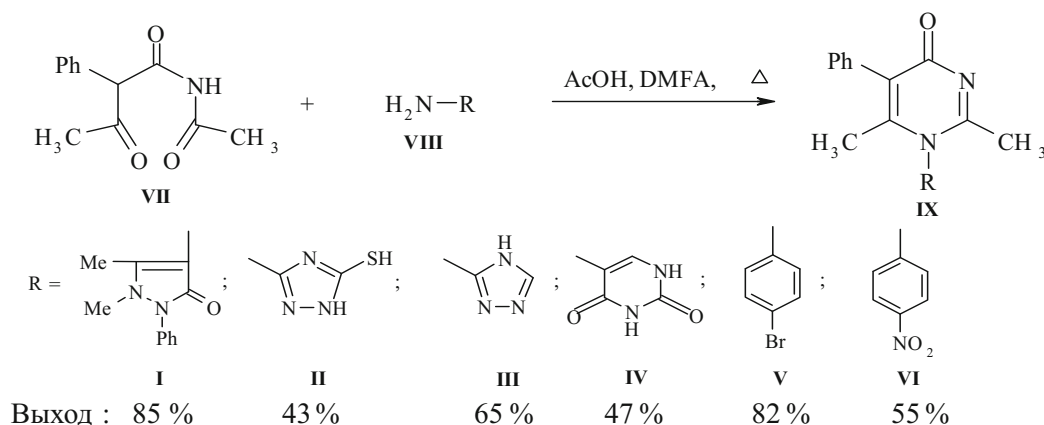
Одним из важных механизмов действия лекарственных средств, регулирующих функции центральной нервной системы, является их влияние на доминирующие нейромедиаторные дофаминергические (антипсихотические, психостимулирующие, противопаркинсонические средства) и ГАМК-ергические (анксиолитики, гипнотики) процессы [1–4], хотя при этом не исключается воздействие и на другие медиаторные системы. Эффективность проявляемого фармакологического действия во многом зависит от аффинитета вещества к биологической мишени. Для прогнозирования этого параметра методом молекулярного докинга рассчитывают энергии связывания молекулы ксенобиотика с соответствующими участками рецептора и, в первую очередь, с его амидными фрагментами, а также с другими нуклеофильными и электрофильными центрами [5].

Продолжая исследования по выявлению закономерностей структура — анксиолитическая активность в ряду производных 4-оксопиримидина, мы сочли целесо-

образным осуществить синтез новых N-1-замещенных, содержащих арильные и гетерильные заместители.

С этой целью для формирования целевых структур мы использовали логико-структурный подход [6] в сочетании с компьютерной программой PASS-2010, версия 10.4 [7], что позволило прогнозировать вероятные виды фармакологической активности, а также возможные механизмы действия виртуальных целевых соединений, что представлено в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что синтезированные в соответствии с прогнозом вещества могут проявлять вероятную активность в пределах 72 – 85 % в качестве агонистов встраивания в мембрану. Достаточно высокая вероятность проявления нейропротекторной активности прогнозируется для соединений I, II и VI. Вещества II и III характеризуются высокой ГАМК-ергической активностью (вероятность проявления 81,5 и 80,9 %). Для соединений II и IV с остатками тиотриазола и урацила соответственно также прогнозируется высокая



дофаминергическая активность. Для соединений I – V прогнозируется ноотропная активность, которая наиболее выражена у соединения II.

На основе прогностических данных, полученных с помощью программы PASS, нами отобраны производные пиримидин-4-она, содержащие арильные и гетерильные заместители в положении N-1. Синтез N-1-замещенных производных пиримидин-4-она (IX) осуществлен циклоконденсацией N-ацил-β-кетоамидов (VII) с первичными аминами (VIII) в среде ледяной уксусной кислоты и с добавлением каталитических количеств диметилформамида (ДМФА) [8, 9].

На выход продукта N-1-замещенных производных пиримидин-4-она значительное влияние оказывает нуклеофильность аминогруппы, что зависит от природы связанного с ним заместителя и его электронных эффектов.

При оптимизации геометрии 4-аминоантипирина полуэмпирическим методом AM1 установлено, что аминогруппа имеет геометрию уплощенной пирамиды, а валентный угол в ней составляет 112°. Это свидетельствует о высокой доступности неподелённой электронной пары и её реакционной способности, что подтверждено экспериментально, в процессе синтеза выход соединения I составляет 85 %.

Невысокий выход соединений II и III, полученных на основе аминотриазолов, можно объяснить дезактивирующим влиянием 2 гетероатомов азота пиридинового типа. В случае 2-аминотриазола-1,3,4 пиррольный гетероатом азота, возможно, в определенной степени подавляет дезактивирующее влияние гетероатомов пиридинового типа, поэтому выход соединения III составляет 65 %. В 3-амино-5-тиотриазоле-1,2,4 аминогруппа испытывает непосредственное влияние 2 гетероатомов пиридинового типа в положениях 2 и 3, в

связи с чем выход соединения II несколько ниже, чем у остальных и составляет 43 %.

Заниженные нуклеофильные свойства аминогруппы в 5-аминоурациле и крайне низкая растворимость в ледяной уксусной кислоте не позволили использовать классическую методику синтеза, поэтому целевой продукт IV получен растворением 5-аминоурацила в ДМФА при нагревании с последующим добавлением эквимолярного количества N-ацетил-2-фенилацетацетамида и ледяной уксусной кислоты. Выход целевого продукта 47 %.

Выходы целевых продуктов V и VI, соответственно 82 и 55 %, значительно превосходят таковые гетероциклических аминов, что можно объяснить отсутствием дезактивирующего влияния гетероатомов пиридинового типа.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры измерены на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в диапазоне 4000 – 500 см<sup>-1</sup> в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали в DMSO-d<sub>6</sub>, на приборе Bruker-300Mhz при 20 °C в качестве внутреннего стандарта использовали ГДМС. Положение сигналов по шкале δ в м.д. с указанием интенсивности и мультиплетности. Все реактивы соответствовали маркам х.ч. и ч.д.а. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

**1-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,6-диметил-5-фенил-1H-пиримидин-4-он (I).** В 20 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 10,95 г (0,05 моль) VII и 10,15 г (0,05 моль) 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-пиразол-3-она. Добавляют 2,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и кипятят в течение 3,5 ч при постоянном перемешивании. Целевой продукт осаждают диэтиловым эфиром

Таблица 1

Вероятная биологическая активность (Pa, %) прогнозируемых 1H-пиримидин-4-онов

Вид биологической активности	Заместитель R					
	I	II	III	IV	V	VI
Агонист встраивания в мембрану	72,0	82,8	85,1	75,3	80,7	80,2
Нейропротекторная	67,8	87,0	59,5	41,7	49,7	65,4
Антагонист ГАМК <sub>A</sub> рецептора	50,1	81,5	80,9	34,6	-	-
Противовирусная	-	47,9	42,1	52,2	31,9	49,5
Ноотропная	43,2	81,5	46,1	44,6	44,5	-
Агонист дофаминового D <sub>2</sub> -рецептора	42,0	62,8	-	55,3	36,3	48,8

(100 мл). Осадок повторно промывают эфиром, а затем фильтруют под вакуумом. Выход 85 %. Т. пл. 334 – 335 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1730, 1621, 1606, 1573 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,10 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,01 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,17 – 7,64 (м, 10H, ар.). C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

**Общая методика получения соединений II – III производных 1H-пиримидин-4-она.** В 5 мл ледяной уксусной кислоты при нагревании растворяют 0,01 моль VII и 0,01 моль соответствующего гетероциклического амина, добавляют в реакционную смесь 0,5 мл ДМФА и кипятят в течение 5 ч. Целевой продукт осаждают диэтиловым эфиром, фильтруют под вакуумом и кристаллизуют из этанола.

**1-(5-Меркапто-1H-[1,2,4]триазол-3-ил)-2,6-диметил-5-фенил-1H-пиримидин-4-он (II).** Вещество получено по общей методике для соединений II – III, однако, ввиду крайне низкой растворимости исходного 5-амино-2H-[1,2,4]триазол-3-тиола, объем ледяной уксусной кислоты увеличивают до 15 мл, а количество ДМФА до 3 мл. Выход 43 %. Т. пл. 295 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1641, 1615, 1585 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,50 (с, 1H, SH); 7,21 – 7,68 (м, 5H, ар.); 12,65 (уш. с, 1H, NH). C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS.

**2,6-Диметил-5-фенил-1-(4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-1H-пиримидин-4-он (III).** Выход 65 %. Т. пл. 279 – 281 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1635, 1612, 1581 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,18 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,21 – 7,43 (м, 5H, ар.); 8,21 (с, 1H, CH); 13,34 (уш. с, 1H, NH). C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O.

**2,6-Диметил-5-фенил-1'-H-[1,5']бипиримидинил-4,2',4'-триона (IV).** 1,27 г (0,01 моль) 5-аминоурацила растворяют в 12 мл ДМФА и прибавляют 2,19 г (0,01 моль) VII, а также 3 мл ледяной уксусной кислоты, кипятят в течение 1 ч. После охлаждения реакци-

онную смесь выливают в 25 мл воды с добавлением натрия гидрокарбоната до слабощелочной реакции среды. Перекристаллизацию проводят из этанола. Выход 47 %. Т. пл. 317 – 318 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1752, 1722, 1627, 1661, 1580 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,81 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,19 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,18 – 7,37 (м, 5H, ар.); 8,10 (с, 1H, CH); 11,78 (уш. с, 2H, NH). C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

**Общая методика синтеза соединений V и VI.** Смесь 0,01 моль VII и 0,01 моль первичного ароматического амина растворяют в 5 мл ледяной уксусной кислоты и 0,5 мл ДМФА и кипятят в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор выливают в плоскодонную колбу со 100 мл диэтилового эфира, осадок отделяют и дважды кристаллизуют из этанола.

**1-(n-Бромфенил)-2,6-диметил-5-фенил-1H-пиримидин-4-он (V).** Выход 82,0 %. Вещество представляет собой белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 231 – 232 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1611, 1596, 1582, 1560, 1522 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,93 (т, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,08 – 7,56 (м, 10H, ар.). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O

**2,6-Диметил-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-1H-пиримидин-4-он (VI).** Выход 55,0 %. Вещество представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 234 – 235 °С (из этанола). В ИК-спектре: 1621, 1599, 1570, 1520 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,67 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,00 – 7,45 (м, 10H, ар.). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Анксиолитическую активность N-1-замещенных производных пиримидин-4-она изучали на белых половозрелых крысах-самцах Вистар массой 200 – 250 г

Таблица 2

#### Анксиолитическое действие N-1-замещенных производных пиримидин-4-она в тесте конфликтной ситуации

Соединение	Параметры поведенческой активности (M ± m) за 20 мин						
	время первого подхода к поилке, с	количество подходов к поилке	количество взятой воды	горизонтальная двигательная активность	вертикальная двигательная активность	исследованные углы камеры	интенсивность грумминга
Контроль (твин-80)	24,8 ± 14,22	2,8 ± 1,11	3,4 ± 1,44	32,0 ± 25,07	2,4 ± 1,03	2,6 ± 1,66	3,4 ± 1,36
I	10,33 ± 1,67 <sup>+</sup>	4,0 ± 0,45	12,67 ± 0,95 <sup>***+</sup>	30,67 ± 3,46 <sup>++</sup>	3,0 ± 0,63 <sup>++</sup>	4,5 ± 0,56	3,17 ± 0,4
II	3,83 ± 0,54 <sup>***+</sup>	7,33 ± 1,63 <sup>*</sup>	21,17 ± 4,3 <sup>+</sup>	127,83 ± 19,65 <sup>***</sup>	6,0 ± 1,57 <sup>*</sup>	4,0 ± 0,26	1,17 ± 0,31
III	2,83 ± 0,31 <sup>***+</sup>	7,17 ± 1,28 <sup>*</sup>	8,33 ± 1,05 <sup>*</sup>	15,5 ± 1,57 <sup>++</sup>	5,5 ± 0,89 <sup>*</sup>	3,5 ± 0,85	1,5 ± 0,22
IV	8,17 ± 0,95	2,67 ± 0,33 <sup>+</sup>	16,5 ± 2,43 <sup>***+</sup>	40,33 ± 7,87 <sup>+</sup>	3,33 ± 0,56 <sup>++</sup>	2,67 ± 0,33	2,17 ± 0,65
V	10,83 ± 2,24	2,83 ± 0,48 <sup>+</sup>	5,67 ± 1,26	35,33 ± 9,93 <sup>+</sup>	1,5 ± 0,56 <sup>+++</sup>	2,0 ± 0,45 <sup>+</sup>	1,33 ± 0,21
VI	12,17 ± 2,75	1,67 ± 0,33 <sup>++</sup>	11,0 ± 0,58 <sup>***</sup>	49,83 ± 11,17 <sup>+</sup>	1,17 ± 0,31 <sup>+++</sup>	1,83 ± 0,17 <sup>+</sup>	1,83 ± 0,31
Контроль (физиологический раствор)	7,57 ± 1,59	6,86 ± 1,44	2,71 ± 0,36	122,43 ± 26,39	3,86 ± 1,01	5,71 ± 0,81	2,0 ± 0,65
Диазепам	5,67 ± 1,12	7,0 ± 1,59	9,17 ± 1,42 <sup>***</sup>	157,83 ± 43,26	7,17 ± 1,08 <sup>*</sup>	4,0 ± 0,68	5,33 ± 3,04

Отличия статистически значимы по отношению к параметрам поведенческой активности животных контрольной группы, получавших раствор твина-80 (контрольная группа для крыс, которым вводили суспензии N-1-замещенных производных пиримидин-4-она) и физиологический раствор (контрольная группа для крыс, получавших диазепам) при: <sup>+</sup>(<sup>+</sup>) p < 0,05; <sup>\*\*</sup>(<sup>++</sup>) 0,05 < p < 0,01; <sup>\*\*\*</sup>(<sup>+++</sup>) p < 0,001 (критерии Стьюдента, Уилкинсона – Манна – Уитни). \* по отношению к контрольной группе, <sup>+</sup> по отношению к диазепаму.

в тесте конфликтной ситуации, основанной на столкновении 2 безусловных рефлексов (питьевого и оборонительного) путем нанесения электроболевого раздражения в момент взятия крысой воды [10].

Эксперимент начинался с водной депривации в течение 48 ч (животные получали сухой корм). Далее на протяжении 3 дней в течение 10 мин в одно и то же вечернее время суток животных обучали приемам взятия воды из поилки в экспериментальной камере. В день проведения опыта на поилку подавали электрический ток силой 0,5 мА, позволяющий выявить анксиолитическое действие средней силы. В экспериментальной камере одновременно регистрировали несколько показателей, отражающих различные стороны поведения крысы в неврогенной ситуации. Тест конфликтной ситуации высокочувствителен для выявления специфической психотропной активности транквилизаторов. Для удовлетворения питьевой мотивации крысы преодолевают чувство страха перед болевым наказанием. Частота попыток приемов воды в течение 20 мин эксперимента служит мерой тревожного состояния. Анксиолитики, устраняя чувство страха и тревоги, повышают количество взятий воды, сопровождаемых наказанием.

Антиконфликтную активность N-1-замещенных производных пиримидин-4-она исследовали в дозе 50 мг/кг, которая подбиралась с учетом анализа данных литературы [11 – 14], сведений о классах токсичности соединений данного и близких рядов (малотоксичные / относительно безвредные вещества по классификации Сидорова К. К. (1973) [15]. Вещества суспендировали с помощью твина-80, вводили внутривентриально однократно за 30 мин до начала исследования. Препарат сравнения диазепам (0,5 % раствор для инъекций (10 мг в 2 мл), “Реланиум” “Польфа”, Польша) применяли в эффективной дозе 0,5 мг/кг, LD<sub>50</sub> диазепама для мышей — 240 мг/кг массы тела [16 – 18]. Контрольные животные получали соответственно твин-80 и физиологический раствор (0,4 мл внутривентриально) в аналогичных режимах. Группы животных включали 6 – 8 особей. Эксперименты проводили в вечернее время с 18.00 до 20.00 ч.

Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище вне экспериментального периода. Уход, кормление, работу с животными осуществляли согласно международным рекомендациям о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [18].

Статистическую обработку результатов проводили, используя стандартные параметрические и непараметрические критерии (*t*-критерий Стьюдента, критерии Манна — Уитни, Уилкинсона). При проверке данных на нормальность распределения использовали *W*-критерий Шапиро — Уилка. Проводили относительный сравнительный анализ, сопоставляя опытные данные с контрольными результатами, принятыми за 100 %. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [19, 20].

Согласно полученным результатам, отмечена высокая антиконфликтная активность изученных соединений (табл. 2).

Из исследованных соединений вещества II и III статистически значимо по отношению к данным контрольной группы и группы, получавшей препарат сравнения диазепам, ограничивали время первого подхода к поилке, что можно расценивать как проявление их возможных ноотропных свойств. Также на фоне веществ II и III достоверно повышалось количество подходов к поилке, данный эффект сопоставим с влиянием диазепама. На фоне субстанций IV – VI ниже была частота подходов к поилке по сравнению с действием препарата сравнения. Питьевая активность животных, получавших соединения I – IV, VI, достоверно увеличивалась по отношению к данным соответствующей контрольной группы самцов крыс. При сравнении с действием диазепама частота наказуемых приемов воды была статистически значимо выше при введении веществ I, II, IV, наиболее отчетливо при использовании вещества II. Двигательная горизонтальная активность повышалась на фоне соединения II по отношению к данным контрольной группы. При сравнении с эффектом эталонного препарата частота горизонтальных перемещений была ниже при использовании субстанций I, III – VI. Учащение вертикальных стоек по сравнению с контрольными данными регистрировали при введении веществ II и III, при использовании остальных субстанций вертикальная активность уменьшалась ниже по отношению к диазепаму. По сравнению с действием диазепама у животных понижалась исследовательская активность при введении субстанций V, VI. Следовательно, вещества I – IV, VI проявляли антиконфликтное действие в дозе 50 мг/кг. Антиконфликтный эффект соединений I, II, IV более выражен по сравнению с влиянием диазепама в исследованной дозе. Наиболее отчетливое анксиолитическое действие, отмечаемое при введении вещества II, содержащего фрагмент меркаптотриазола, сочеталось с актопротекторным и вероятным антиамнестическим влиянием.

Таким образом, осуществлен прогноз и последующий синтез производных пиримидин-4-она, обладающих выраженным влиянием на ЦНС. Выявлена взаимосвязь между природой гетероатомов в гетериламинах и выходом целевых продуктов в реакции циклоконденсации.

Соединения I – IV, VI в исследованной дозе 50 мг/кг проявляют антиконфликтное действие. У производного пиримидин-4-она, содержащего остаток меркаптотриазола (II), отмечена наибольшая антиконфликтная активность в сочетании с актопротекторным и вероятным антиамнестическим влиянием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский (ред.), Т. Б. Дмитриева (гл. ред.) и др., *Психиатрия: национальное руководство: краткое издание*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2013).
2. Э. Б. Арушанян, *Психофармакология*, Ставрополь (2008).

3. В. Г. Кулес (ред), *Клиническая фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010).
5. X. Du, Y. Li, Y. L. Xia, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(2), 144 (2016).
6. А. Б. Розенблит, В. Е. Голендер, *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств*, Зинатне, Рига (1983).
7. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, Е. И. Караичева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **58**(2), 56 – 62 (1985).
8. И. П. Кодониди, *Дис. докт. фармац. наук*, Пятигорск (2011).
9. А. Ф. Бандура, *Дис. канд. фармац. наук*, Пятигорск (2015).
10. Г. П. Червонская, Г. П. Панкратова, Л. Л. Миронова, *Токсикол. вестник*, **3**, 2 – 8 (1998).
11. Э. А. Манвелян, М. М. Манвелян, *Эксперим. и клин. фармакол., Приложение*, **78**, 42 (2015).
12. М. А. Самотруева, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Волгоград (2012).
13. В. В. Багметова, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Волгоград (2013).
14. Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, М. М. Манвелян, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, **13**(S1), 104 – 105 (2015).
15. Э. Т. Оганесян, И. П. Кодониди, А. Ф. Бандура и др., *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, № 3, 21 – 27 (2013).
16. Э. А. Манвелян, В. А. Батулин, *Влияние диазепам на поведение эпифизэктомированных крыс в условиях конфликтной ситуации и при многопараметрическом тестировании*, Ставропольская гос. мед. академия, Ставрополь (1995); деп. в ВИНТИ 18.09.95, № 2584-В95.
17. Э. А. Манвелян, В. А. Батулин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 4, 11 – 13 (2008).
18. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Гриф. и К., Москва (2012).
19. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, пер. с англ., Практика, Москва (1999).
20. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*, МедиаСФЕРА, Москва (2006).

Поступила 18.06.15

## N-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1H-PYRIMIDIN-4-ONE POSSESSING ANXIOLYTIC ACTIVITY

E. T. Oganessian<sup>1\*</sup>, I. P. Kodonidi<sup>1</sup>, A. F. Bandura<sup>1</sup>, V. S. Sochnev<sup>1</sup>, E. A. Manvelyan<sup>2</sup>, and V. Yu. Sysa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk Medico-Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, 357532 Russia

<sup>2</sup> North-Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

\* e-mail: edwardov@mail.ru

The logical framework approach has been implemented in molecular designing of N-substituted derivatives of 1H-pyrimidin-4-one, affecting the CNS. The process of molecular docking was used to determine the possible energy of ligand – receptor complex formation with D<sub>2</sub> dopamine and GABA-A receptors. Using the obtained results, it is possible to estimate the probability of psychotropic activity manifestations in the model compounds. The most promising of these were synthesized using a modified method. For the obtained N-heterocyclic 1H-pyrimidin-4-ones, it was found that the nature of the heteroatoms influences the yield of target products. Some of the compounds (I – IV, VI) in a dose of 50 mg/kg produced anti-conflict action. The highest activity was observed for mercaptotriazole derivative of pyrimidin-4-one (II).

**Keywords:** directed synthesis; molecular design; pyrimidin-4-ones; D<sub>2</sub>-dopamine receptors; GABA-A receptors; anxiolytic activity.