

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПЕКТРА ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОПИРИМИДИНА
И АМИДОВ ОРТО-БЕНЗОЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ,
ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ХИНАЗОЛИНОНА-4**

Э.А. Манвелян, В.Ю. Сыса, М.М. Манвелян

Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь

**PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE SPECTRUM
OF PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF NEW SYNTHESIZED DERIVATIVES
OF 4-OXOPYRIMIDINE AND AMIDES OF ORTO-BENZOYL AMINOBENZOIC ACID,
PREDECESSORS OF QUINAZOLINE-4**

E.A. Manvelyan, V.Yu. Sysa, M.M. Manvelyan

North Caucasus Federal University, Stavropol

Цель работы: оценка спектра психотропной активности биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина и амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, предшественников хиназолинона-4.

Материалы и методы исследования: исследованы 14 субстанций: производные 4-оксопиримидина и амиды орто-бензоиламинобензойной кислоты, производные предшественников хиназолинона-4 (синтезированы на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института под руководством д. фарм. н., проф. Э.Т. Оганесяна, д. фарм. н. И.П. Кодониди). Экспериментальные животные – 969 половозрелых белых крыс самцов массой 220-250 г линии Wistar. Изучали вещества в условиях конфликтной ситуации, приподнятого крестообразного лабиринта, открытого поля, многопараметрического тестирования, принудительного плавания в дозах 25, 50, 75 мг/кг при внутрибрюшинном введении в вечерние часы. Препаратами сравнения служили транквилизатор диазепам, антидепрессанты amitriptyline, fluoxetine. Контрольной в каждой серии экспериментов для каждой методики при оценке исследуемой активности была группа самцов животных, получавших 0,4 мл внутрибрюшинно раствора твина-80 или физиологический раствор (контрольная группа для диазепама, антидепрессантов) в аналогичных режимах. Полученные данные обрабатывали статистически пакетом стандартных компьютерных программ с оценкой нормальности распределения по W-критерию Шапиро-Уилка. Статистически значимые параметрические отличия выявляли с помощью критерия Стьюдента, непараметрические – критериев Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни, Вилкоксона. Для всех видов анализа статистически значимыми

Purpose of the work: the estimation of spectrum of psychotropic activity of biologically active compounds – derivatives of 4-oxo-pyrimidine and amides of orto-benzoyl aminobenzoic acid, predecessors of quinazoline-4.

Materials and methods of the study: we have studied 14 excipients: derivatives of 4-oxopyrimidine and amides of orto-benzoyl aminobenzoic acid, derivatives of predecessors of quinazolinone-4 (synthesized at the Department of Organic Chemistry at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute under the direction of Ph.D. in Pharmacy, Professor E.T. Oganesyanyan, Ph.D. in Pharmacy I.P. Kodonidi). Experimental animals were 969 reproductive white Wistar rats weighed 220-250 g. We studied the substances in conditions of conflict situations, elevated plus maze, open field, multiparametric testing, forced swimming at doses 25, 50, 75 mg/kg in abdominal injection in evenings. Diazepam tranquilizer, amitriptyline antidepressants, fluoxetine were the comparative drugs. A group of male rats, which were given 0.4 ml of tween-80 solution or physiological solution (control group for diazepam, antidepressants) abdominally, were the control group in every series of the runs for each method for the estimation of the activity under study. The data obtained are processed with a statistic package of standard computer programs with the estimation of normality of the distribution on Shapiro-Wilk W-statistics. Statistically significant parametrical differences were revealed by using Student's criterion, non-parametric criteria of Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Wilcoxon. Differences with $p < 0.05$ were considered statistically significant for all types of analysis.

Results: following the results of male rats testing in the conditions of conflict situation we have revealed leader-compounds – derivatives

считали различия при $p < 0,05$.

Результаты: по итогам тестирования самцов крыс в условиях конфликтной ситуации выявлены соединения-лидеры – производные 4-оксопиримидина (III, V, VII) и амиды ортобензоил-аминобензойной кислоты, предшественники хиназолинона-4 (XII-XIV), проявляющие наибольшее антиконфликтное действие. Кроме того, на фоне исследованных соединений ограничивалась латентность первого подхода к поилке. Противотревожное действие производные 4-оксопиримидина и амиды ортобензоиламинобензойной кислоты, предшественники хиназолинона-4, демонстрировали также в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), увеличивая частоту заходов и время пребывания самцов крыс в светлых рукавах и снижая латентный период нахождения в темных рукавах ПКЛ. Ограничивающее влияние исследуемых субстанций на эмоциональную реактивность животных подтверждалось в условиях «открытого поля» и многопараметрическом тестировании при однократном и хроническом (14 дней) введении, при этом было выявлено расслоение анксиолитического эффекта, сопровождаемого седативным либо активирующим действием для конкретных веществ. При оценке плавательного поведения животных было выявлено увеличение времени активного и сокращение продолжительности пассивного плавания, снижение индекса депрессивности, изменение биоритмологической картины плавания с учащением продолжительных периодов, урежением коротких эпизодов в структуре плавания, что позволило констатировать наличие антидепрессивной активности у производных 4-оксопиримидина (III, V, VII) и предшественников хиназолинона-4 (XII-XIV).

Выводы: таким образом, установлены соединения-лидеры среди исследованных субстанций – производных 4-оксопиримидина и амидов ортобензоиламинобензойной кислоты, предшественников хинозолинона-4, обладающие выраженным анксиолитическим эффектом. Выявлено антиамнестическое, активирующее, антидепрессивное действие у соединений лидеров.

of 4-oxopyrimidine (III, V, VII) and amides of ortho-benzoyl aminobenzoic acid, predecessors of quinazoline-4 (XII-XIV), which exhibit the strongest anticonflict action. Apart from that, latence of the first access to a feeding bowl limited due to the substances studied. Derivatives of 4-oxopyrimidine and amides of ortho-benzoyl-aminobenzoic acid, predecessors of quinazolinone-4 manifested an antianxiolytic action on the elevated plus maze (EPM), increasing a number of visits during the presence of male rats in light arms, decreasing a latent period of the presence in dark arms of EPM. Limiting effect of the excipients under study on the emotional reactivity of the animals was proved in the conditions of an “open field” and multiparametric testing in one-time and chronic (14 days) injection. It revealed separation of an anxiolytic effect, accompanied with sedative and or activating action for certain substances. While evaluating the swimming behavior of animals we have revealed an increased time of active and decrease of passive swimming, decrease of depressiveness index, change of biorhythmic pattern of swimming, which allowed stating the presence of antidepressant activity of the derivatives of 4-oxopyrimidine (III, V, VII) and predecessors of quinazoline-4 (XII-XIV).

Conclusions: thus, we have established the leader-compounds among the studied substances – derivatives of 4-oxopyrimidine and amides of ortho-benzoyl aminobenzoic acid, predecessors of quinazoline-4, which have a significant anxiolytic effects. We have revealed anti-amnestic, activating, antidepressant action of leader-compounds.