

А.А. Казакова, В.В. Годован

ВИВЧЕННЯ СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ РЯДУ 3-АМІНО-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, анксиолітична, протисудомна, седативна активність, харчова поведінка.

Ключевые слова: 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, анксиолитическая, противосудорожная, седативная активность, пищевое поведение.

Key words: 3-amino-1,2-dihydro-3Н-1,4-benzodiazepine-2-ones, anxiolytic, anticonvulsant, sedative activity, influence on appetite.

Досліджено протисудомні, седативні, анксиолітичні й анорексигенні ефекти 10 нових сполук ряду 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Найбільш активною за всіма тестами і перспективною для подальшого вивчення виявилась сполука 3, що має 2-метоксифенільну групу як замісник у 3 положенні гетероциклу. Отримані експериментальні дані й відзначена кореляція протисудомних, седативних, анксиолітичних та анорексигенних властивостей дають можливість припустити, що сполуки цього ряду є агоністами бенздіазепінових рецепторів.

Изучены противосудорожные, седативные, анксиолитические и анорексигенные свойства 10 новых соединений ряда 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. Наиболее активным по всем тестам и перспективным для дальнейшего изучения оказалось соединение 3, которое имеет 2-метоксифенильную группу в качестве заместителя в 3 положении гетероцикла. Полученные экспериментальные данные и отмеченная корреляция противосудорожных, седативных, анксиолитических и анорексигенных свойств дают основание предполагать, что данные соединения являются агонистами бенздиазепиновых рецепторов.

It was studied the anxiolytic, anorexigenic and sedative effects of novel 3-amino-1,2-dihydro-3Н-1,4-benzodiazepine-2-ones activities. Compound 3, which has a 2-metoxiphenil group as a substituent in 3-rd position of heterocycle proved to be the most active according to all tests and perspective for a further study. Experimental findings and noted correlation between anticonvulsant, sedative, anxiolytic and anorexigenic properties give the ground to suppose that these compounds are the agonists of benzodiazepines receptors.

Зростання поширеності психічних захворювань у всьому світі та недоліки (небажані ефекти, фармако-резистентність, недостатня ефективність тощо) традиційних психотропних лікарських засобів – актуальна проблема сучасної психофармакології.

На початку 50-х років минулого сторіччя в лікуванні нервово-психічних розладів відбулись суттєві зміни. Поява в арсеналі лікаря психотропних препаратів докорінно змінила можливість лікування цих захворювань, сприяла принциповій зміні ставлення до психічно хворих людей у напрямі гуманізації та соціальної реабілітації [5].

Серед численних психотропних засобів, що з'явилися за минулі десятиліття, найбільш використовуваними препаратами є транквілізатори, використання яких надзвичайно поширилось практично у всіх галузях медицини: психіатрії, неврології, хірургії, дерматології, педіатрії, геронтології, онкології, акушерстві й гінекології тощо [1]. Сьогодні добре відомий механізм дії «класичних» транквілізаторів бензодіазепінового ряду. Вони є прямими агоністами бензодіазепінових рецепторів комплексу ГАМК_A-рецептор-хлоріонний канал [7], внаслідок чого вони мають широкий спектр фармакологічної дії. Більшою чи меншою мірою їм притаманний пригніблюючий ефект на емоційну сферу (анксиолітичний, седативно-гіпнотичний, амнестичний), а також рухову й вегетативну системи (міорелаксуючий, протисудомний, вегетостабілізуючий). Однак бензодіазепінам властивий і ряд небажаних ефектів («поведінкові» реакції, ефект післядії, орексигенна дія, толерантність, залежність

тощо). Тому актуальною задачею сучасної фармакології залишається пошук нових анксиолітиків з менш виразними небажаними ефектами.

Відомо, що 3-заміщені 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они мають різноманітні нейротропні властивості (анксиолітичні, протисудомні, седативно-гіпнотичні) [2,8].

МЕТА РОБОТИ

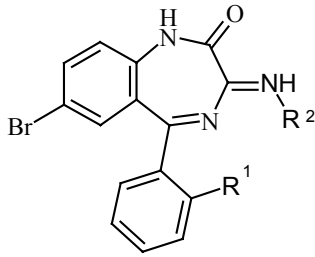
Вивчення анксиолітичних, протисудомних, седативних, анорексигенних ефектів 10 нових сполук серед похідних 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, структурною формулою 7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-3-(аміноарил)-1,4-бенздіазепін-2-онів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведено згідно біоетичних вимог на білих безпородних мишах-самцях масою 18–22 г та щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г розведення віварію Одеського національного медичного університету. Тварини утримувались у звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні. Усього в дослідженні використано 20 мишей і 120 щурів.

Структурну формулу досліджуваних речовин, синтезованих у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України наведено на рис. 1. Сполуки вводились внутрішньоочеревинно (в/о) у суспензії Твін-80 в інтервалі доз 1–5 мг/кг. Контрольним тваринам вводились відповідні об'єми твінової суспензії.

Анксиолітичну дію речовин вивчено в дослідах на щурах в умовах конфліктної ситуації, викликаній зіткненням питного й оборонного рефлексів у момент споживання води з



1) R¹=Cl, R²= 2-Cl-C₆H₄; 2) R¹=Cl, R²= 3-Cl-C₆H₄; 3) R¹=Cl, R²= 2-OCH₃-C₆H₄; 4) R¹=Cl, R²= 2-CH₃-C₆H₄; 5) R¹=Cl, R²= 2-COON-C₆H₄; 6) R¹=Cl, R²= 3-COON-C₆H₄; 7) R¹=Cl, R²= 3-COON-C₆H₄; 8) R¹=Cl, R²= 4-COON-C₆H₄; 9) R¹=H, R²= 3-Cl-C₆H₄; 10) R¹=H, R²=2-Cl-C₆H₄

Рис. 1. Структурна формула 10 нових похідних 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

поїлки [4]. Експеримент починали з вироблення у щурів навички прийому води з поїлки в камері. Після стабілізації питного рефлексу щурів на 48 год поміщували в клітки з вільним доступом до води. Потім тварин знову позбавляли води і тримали на сухому кормі протягом доби. Наступного дня водної депривації тварин брали в дослід, у якому через 5 с після початку пиття щури одержували електробольове подразнення (змінний струм 50 Гц, 40 Вт), здійснюване через електроди, вмонтовані в підлогу експериментальної камери і поїлку. Отже, зіткненням двох рефлексів створювалась конфліктна ситуація, пов'язана з утрудненням задоволення питної потреби через одержання болючого подразнення. Критерієм анксиолітичного ефекту служило збільшення кількості прийомів води з поїлки при електробольовому подразненні. Кількість актів пиття реєстрували протягом 15 хв спостереження.

За тестом «антагонізм з коразолом» у дослідах на мишах визначали здатність речовин попереджувати клоніко-тонічний компонент судомного припадку. Коразол дозою 105–120 мг/кг вводили підшкірно за 10 хв до появи максимального ефекту досліджуваних сполук. Оцінка дії досліджуваної сполуки вироблялась за здатністю речовини захищати мишей від смерті [4].

Оцінка впливу сполук на спонтанну рухову активність тварин проводились за методикою «Відкрите поле» [8].

Вивчення впливу на апетит щурів проведено відповідно до методики «Анорексія» [6]. Спочатку протягом 2 тижнів у щурів виробляли навичку прийому рідкої їжі. Потім у відібраній групі тваринам в/о вводили фізіологічний розчин натрію хлориду за день до досліду. Через 30 хв після ін'єкції тварин поміщували в камеру з рідкою їжею і кожні 30 хв протягом 3 год реєстрували кількість спожитої їжі в кубічних сантиметрах. Тварини контрольної групи повинні були споживати в середньому за 30 хв 7–8 см³. Наступного дня після 2 год харчової депривації контрольної і дослідних груп тварин в/о вводили фізіологічний розчин і сполуки в суспензії з Twin-80 дозою 2 мг/кг. Через 30 хв після введення сполук 1–7 щурів підпускали до їжі й фіксували кількість споживаної їжі (см³) за 3 год кожні 30 хв. Потім всі показники кожного щура підраховували й порівнювали з контрольним значенням.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel методом обчислення середнього арифметичного та його рівня значущості за критерієм достовірності Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анксиолітичної активності нових похідних 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів показав, що більшість сполук дозою 5 мг/кг не мають виразної анксиолітичної активності за методом конфліктної ситуації, майже не збільшуючи кількість прийомів води щурів при одержанні електробольового подразнення, порівняно з контрольною групою. Найбільш виразну анксиолітичну активність у цьому ряду виявила сполука 3: на 52% збільшується кількість взяття води, супроводжуваних електробольовим подразненням, порівняно з відповідним показником контрольної групи (рис. 2).

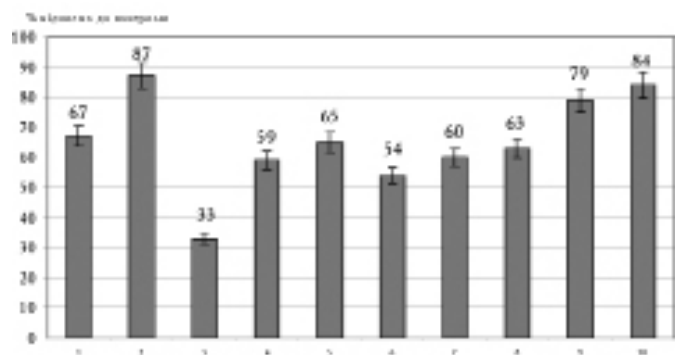


Рис. 2. Анксиолітична активність сполук 1–10 дозою 5 мг/кг за методом «Конфліктна ситуація».

Примітка: достовірність відносно контролю при P<0,05.

Дослідження з вивчення протисудомної дії сполук 7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-3-(аміноарил)-1,4-бенздіазепін-2-онів встановило, що їх активність значною мірою залежить від структури замісника у гетероциклі. Так, найбільш високу активність (80%) за тестом антагонізму з коразолом (120 мг/кг), виявила сполука 3 дозою 1 мг/кг, що в 3 положенні гетероциклу з N-фенільного кільця має 2-метоксифенільну групу, а в орто-положенні 5-фенільного кільця – атом хлору. Потім у порядку спадання протисудомної активності йдуть сполуки № 1, 2, 4, 7, 5, 8, 6, 5, 9, 10, що на 15–30% захищали тварин від судомного нападу, викликаного підшкірним введенням коразолу.

Відомо, що похідні 3-замішених 1,4-бенздіазепінів характеризуються майже повною відсутністю седативного та міорелаксанта ефектів [3]. Дані, отримані при дослідженні нових 3-аміноарилпохідних, свідчать про те, що сполука 3 дозою 1 мг/кг має найбільш виразний пригнічуючий вплив на поведінкові реакції мишей у тесті «відкрите поле»: на 67% знижується загальна рухова активність тварин, порівняно з контрольною групою (рис. 3). Усі інші сполуки дозою 1 мг/кг незначно пригнічують спонтанну рухову активність (у середньому на 25–43%).

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу сполук 1–10 на апетит щурів. Встановлено, що ці сполуки мають невелику як анорексигенну, так і орексигенну

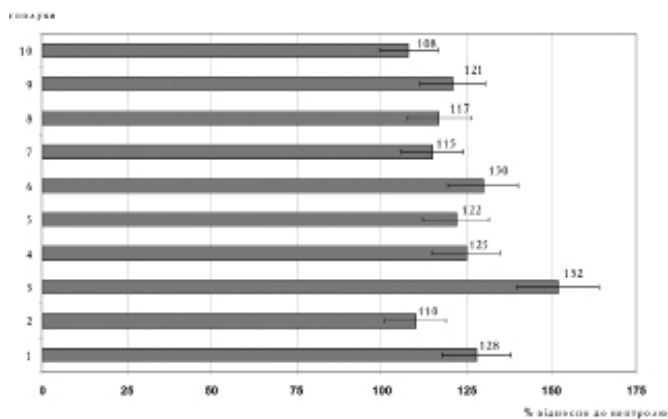


Рис. 3. Вплив сполук 1–10 дозою 1 мг/кг на загальну рухову активність мишей у тесті «відкрите поле».

Примітка: достовірність відносно контролю при $P < 0,05$.

активності. Так, найбільш виразний вплив на харчову поведінку щурів протягом 3 год експерименту мала сполука 3, що на 20% збільшила кількість взятої рідкої їжі, порівняно з контрольною групою (рис. 4).

Слід відзначити, що для зазначеного ряду сполук характерна кореляція анксиолітичних, ступеню виразності протисудомних, седативних, орексигенних ефектів, властива «класичним» 1,4-бенздіазепінам. Отже можна припустити, що ці сполуки є агоністами бенздіазепінових рецепторів, зв'язування з якими й зумовлює спектр їх активності.

ВИСНОВКИ:

1. Серед вивчених сполук речовин у ряду 7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-3-(аміноарил)-1,4-бенздіазепін-2-онів знайдено сполуки з виразною анксиолітичною, протисудомною та седативною активностями.

2. Найбільш виразні анксиолітичний, протисудомний і седативний ефекти виявила сполука 3, що в 3 положенні гетероциклу з N-фенільного кільця має *o*-метоксифенільну групу. Можливо, саме замісник у 3 положенні відіграє роль у прояві вищого афінитету до бензодіазепінових рецепторів комплексу ГАМК_A-рецептор-хлоріонний канал, що відповідає за тормозні процеси у ЦНС.

3. Сполуки ряду 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів не мають виразного впливу на харчову поведінку й орексигенної активності, що є небажаним побічним ефектом бенздіазепінових транквілізаторів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення фармакологічного профілю нових похідних 3-аміно-

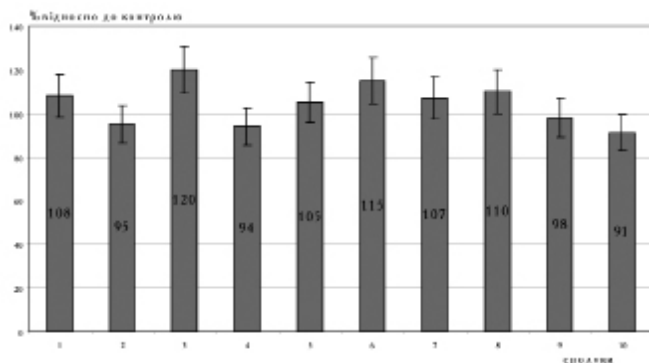


Рис. 4. Кількість споживаної рідкої їжі щурами на фоні застоювання сполук 1–10 (2 мг/кг).

Примітка: достовірність відносно контролю при $P < 0,05$.

1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів показало перспективність пошуку нових антиконвульсантів та анксиолітиків у зазначеному ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Макан С.Ю. Аффинитет к бензодиазепиновым рецепторам ЦНС и нейротропные свойства новых 3-арилден(гетералиден) производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она / С.Ю. Макан, Н.А.Буренкова, Е.А. Костенко [и др.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – №2. – С. 118–122.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е издание, перераб. и доп. / С.Н. Лапач С.Н, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич; – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
3. Андронати К.С. Синтез и фармакологические свойства производных 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она / К.С. Андронати, Т.Л. Карасева, К.А. Костенко, С.А. Андронати // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, №7. – С. 34–37.
4. Андронати К.С. Гидазепам / С.А. Андронати, Т.А. Воронина, Н.Я. Головенка [и др.]; под ред. П.Л. Кружляка – К.: Наук. думка, 1992. – 200 с.
5. Grethen L. Birbeck Epilepsy care in developing countries: part II of II / Birbeck L. Grethen // Epilepsy Curr. – 2010. – V. 10 (5). – P. 105–110.
6. Auta J. Participation of mitochondrial diazepam binding inhibitor receptors in the anticonflict, antineophobic and inticonvulsant action of 2-aryl-3-indoleacetamide and imidazopyridine derivatives / J. Auta, E. Romeo, A. Kozikiwski [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1993. – Vol. 265, №2. – С. 649–656.
7. Stefanski R. Serotonergic innervation on the hippocampus and nucleus accumbens septi and the anxiolytic-like action of midazolam and 5-HT_{1A} receptor agonists / R. Stefanski, W. Palyko, A. Bidzinski [et. al.] // Neuropharmacology. – 1993. – №10. – P. 977–985.
8. Dezube M. Modification of receptor selectivity and functional activity in cholecystokinin peptide ligands / Dezube M., Sugg E.E., Birkermo L.S. [et. al.] // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – P. 3384–3390.

Відомості про авторів:

Казакова А.А., ст. лаборант каф. загальної та клінічної фармакології ОНМУ.

Годован В.В., професор каф. загальної та клінічної фармакології ОНМУ.

Адреса для листування:

Казакова Анастасія Анатоліївна. 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, ОНМУ, каф. загальної та клінічної фармакології.

Тел.: (068) 257 11 28.

E-mail: ignozy@gmail.com

Рецензенти: проф. С.И. Коваленко

проф. В.И. Мамчур

Поступила в редакцію 24.11.2010 г.