

Л. В. Попова, Т. Л. Карасьова, С. В. Власюк, В. І. Павловський,
О. В. Онуфрієнко¹, Я. Р. Кривенко, О. А. Шандра¹

ВИВЧЕННЯ НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ АЛКІЛТІОПОХІДНИХ 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІНУ ПОРІВНЯНО З 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПІН-2-ОНАМИ І -2-ТІОНАМИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,

¹ Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.138

Л. В. Попова, Т. Л. Карасева, С. В. Власюк, В. И. Павловский, О. В. Онуфриенко¹, Я. Р. Кривенко, А. А. Шандра¹

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ АЛКИЛТИОПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПИНА В СРАВНЕНИИ С 1,3,4-БЕНЗТРИАЗЕПИН-2-ОНАМИ И -2-ТИОНАМИ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучены фармакологические свойства новых алкилтиопроизводных в сравнении с 1,3,4-бензтриазепин-2-онами и -2-тионами. Среди изученных соединений обнаружены такие, которые имеют широкий спектр фармакологической активности, включающий седативные, анорексигенные и депримирующие свойства. Изучаемые соединения не проявляют противосудорожную активность в диапазоне доз 1–10 мг/кг. Некоторые среди исследуемых соединений снижают общую двигательную активность на 50 % по сравнению с контрольной группой животных. Изучаемые соединения проявляют как анорексигенные, так и орексигенные свойства в зависимости от их химической структуры.

Ключевые слова: 1,3,4-бензтриазепины, седативные, анорексигенные эффекты, противосудорожная активность.

UDC 577.112:159.963.23:615:24:544.138

L. V. Popova, T. L. Karasyova, S. V. Vlasyuk, V. I. Pavlovskyy, O. V. Onufrienko, Ya. R. Krivenko, O. A. Shandra

THE INVESTIGATION OF NEUROTROPIC PROPERTIES OF NEW 1,3,4-BENZTRIAZEPINE ALKYLTHIO-DERIVATIVES AS COMPARED WITH 1,3,4-BENZTRIAZEPINE-2-ONES AND -2-THIONES

O. V. Bogatskyy Physico-Chemical Institute NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Pharmacological properties of new alkylthio-derivatives were investigated in comparison with the same in 1,3,4-benztriazepine-2-ones and -2-thiones.

The aim of the work was studying new neurotropic properties of alkylthio-derivatives 1,3,4-benztriazepine compared with 1,3,4-benztriazepine-2-thiones and -2-ones.

Materials and methods. The study was conducted on white outbred mice weighing 18–20 g, and rats weighing 180–220 g, which were kept under normal conditions vivarium on a standard diet. The animals of the control group were administered saline and other animals — test compound as a suspension of Tween — 80 intraperitoneally in doses of 1–10 mg/kg. General motor activity was studied with the “open field” test, anticonvulsive — by antagonizing korazol, antidepressant — with “Porsolt forced swimming” method, anorexia activity — by the method of Milanie Dezube, as a comparator it was used phenazepam 0.1 and 0.3 mg/kg.

Results. Among the investigated substances there were found compounds that have a wide spectrum of pharmacological activity including sedative, anorexigenic and depriming efficacy. The investigated compounds do not exhibit anticonvulsive activity in the dose ranging from 1.0 mg/kg till 10 mg/kg. Some of them reduce in half the general motor activity pertaining with the control animals. The investigated compounds revealed both anorectic and orectic properties depending on their chemical structure.

Key words: 1,3,4-benztriazepines, sedative and anorectic effects, anticonvulsant activity.

Відомо, що похідні 1,3,4-бензтриазепін-2-они та -2-тіони проявляють протисудомну, седативну, антидепресивну і транквілізуючу активність у дозах 5–20 мг/кг [1]. Деякі арилзаміщені 1,3,4-бензтриазепіну мають протипухлинну активність, зв'язуються з периферичними бенздіазепіновими рецептора-

ми, які виявлені у великій кількості в тканинах пухлин різних органів (легені, простата, молочна залоза, панкреатична залоза). Відомо про можливість використання анельованих 1,3,4-бензтриазепінів як потенційних засобів для лікування ревматоїдного артриту, остеопорозу та гіперкальцин-

емій [1; 2]. Показано також, що 2-аміно-5-феніл-7-хлор-1,3,4-бензтриазепін та його аналоги, що містять алкілзамінні замісники у другому положенні, викликають зниження концентрації цукру у крові [1].

Виходячи з вищевикладеного, ми поставили за мету дослідити нейротропні власти-



вості нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну порівняно з 1,3,4-бензтріазепін-2-онами та -2-тіонами.

Сполуки 1,1–2,4 одержано за допомогою описаних у літературі методів [3].

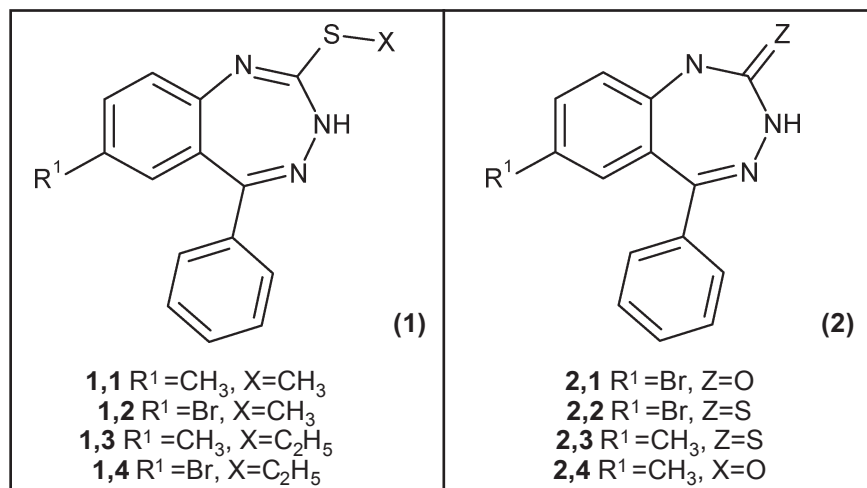
Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих безпородних мишах масою 18–20 г і щурах масою 180–220 г, яких утримували у звичайних умовах віварію на стандартному харчову раціоні. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин, а решті тваринам — досліджувані сполуки у вигляді суспензії з твіном-80 внутрішньоочеревиною дозами 1–10 мг/кг.

Загальну рухову активність (ЗРА) вивчали за тестом «відкритого поля», протисудомну — «антагонізму з коразолом», антидепресивну — за методом «форсованого плавання Порсолта», анорексигенну активність — за методом Мілані Дебузе. Як препарат порівняння використовували феназепам дозою 0,1 та 0,3 мг/кг.

Результати дослідження та їх обговорення

Із літератури [4] відомо, що сполука 2,1 з бромом у сьомому положенні й атомом кисню у другому положенні гетероциклу знижує загальну рухову активність у «відкритому полі» (на 18 %) порівняно з контролем, що вказує на її седативний ефект. Сполука 2,4 з метильним радикалом у сьомому положенні й атомом кисню у другому положенні гетероциклу знижує у «відкритому полі» загальну рухову активність на 33 %. У сполуки 2,2 з бромом у сьомому положенні й атомом сірки у другому положенні гетероциклу седативний ефект відсутній. Більш того, вона підвищує загальну рухову активність, порівняно з контролем, що свідчить про її психостимулювальну дію. Але найсильнішим психостимулятором є сполука 2,3 з метильним радикалом у сьомому положенні й



атомом сірки у другому положенні гетероциклу, яка підвищує ЗРА на 35 % порівняно з контролем [5; 6].

Нами встановлено, що сполука 1,1 з метильними радикалами у восьмому і третьому положеннях знижує загальну рухову активність у «відкритому полі» на 35 % порівняно з контролем. А сполука 1,3 з метильним радикалом у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу, а також сполука 1,4 з атомом бром у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу також значною мірою знижують ЗРА на 53–57 % відповідно, що також, можливо, вказує на їх седативний ефект. Найбільш виражений седативний ефект проявляє сполука 1,2 з атомом бром у восьмому положенні та метильним радикалом у третьому

положенні гетероциклу, яка знижує ЗРА на 63 % (рис. 1).

Отже, проведені нами дослідження показали, що досліджувані речовини (1,1–1,4) дозою 10 мг/кг проявляють виражену седативну дію і в 1,5–2,7 рази знижують ЗРА мишей у «відкритому полі» порівняно з контролем. Слід відмітити, що сполука 1,2 має найбільш виражений седативний ефект, тимчасом як сполуки 2,2 та 2,3, навпаки, виявляють психостимулювальну дію і підвищують ЗРА в 1,2–1,3 рази відповідно (див. рис. 1).

При дослідженні протисудомної активності встановлено, що сполуки (1,1; 1,2; 1,3; 1,4 і 2,3; 2,4) дозами 1, 5 та 10 мг/кг не проявляють протисудомної активності за тестом антагонізму з коразолом, а сполуки 2,1 і 2,2 (з атомом бром у сьомому положенні) захищають тварин від судом, викликаних ко-

Загальна рухова активність, %

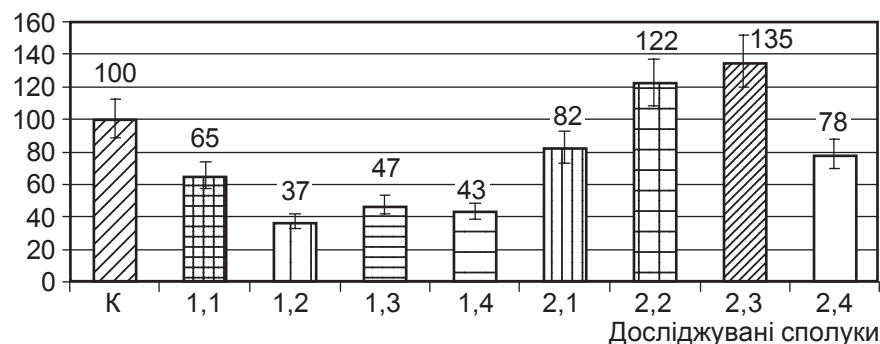


Рис. 1. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну, 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на рухову активність мишей за тестом «відкритого поля» порівняно з контролем. Доза 10 мг/кг: К — контроль; p>0,05 — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами



разолом ($ED_{90}=125$ мг/кг), при цьому для сполуки 2,1 $ED_{50}=10$ мг/кг, а у сполуки 2,2 $ED_{50}=3$ мг/кг.

Останнім часом з'явилися повідомлення, що похідні 1,3,4-бензтріазепіну виявляють анорексигенну активність, тобто знижують апетит [6; 7]. Тому було доцільно вивчити вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну на апетит і вживання щурами рідкої їжі. У результаті встановлено, що серед алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну у досліджуваному ряду сполука 1,1 з метильними радикалами у восьмому і третьому положеннях проявляє найбільш виражений анорексигенний ефект і дозою 1 мг/кг на 44 %, порівняно з контролем, знижує вживання їжі щурами. Сполука 1,4 з атомом бром у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу, навпаки, має орексигенний ефект — збільшує вживання рідкої їжі на 25 % порівняно з контролем. Установлено, що феназепам дозою 0,3 мг/кг і сполука 2,2 (з атомом бром у сьомому положенні й атомом сірки у другому положенні) збільшують уживання їжі щурами в 1,7 та 1,8 рази відповідно порівняно з контролем (рис. 2).

Крім того, як уже відомо, похідне 1,3,4-бензтріазепіну — феназепам проявляє дозозалежний вплив на апетит. Так, дозою 0,1 мг/кг феназепам не впливає на апетит, а дозою 0,3 мг/кг здійснює виражений орексигенний ефект, збільшуючи вживання рідкої їжі щурами на 70 % порівняно з контролем (див. рис. 2).

З усіх вивчених нами сполук тільки сполука 2,3 (з атомом сірки у другому положенні та метильним радикалом у сьомому положенні гетероциклу) має антидепресивні властивості за методом Порсолта: час іммобілізації (пози відчаю) у мишей зменшується на 35 % порівняно з контролем. Тенденцію до зменшення тривалості пози іммобілізації у мишей має сполука 2,4 з атомом

Кількість рідкої їжі, вжитої щурами, %

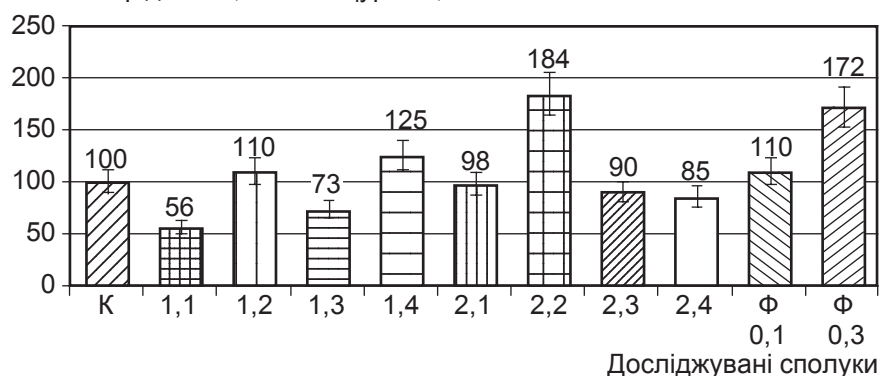


Рис. 2. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну (1 мг/кг), феназепаму (0,1 і 0,3 мг/кг) 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на анорексигенну активність (%) за тестом «голодування» Мілані Дебузе у дослідках на щурах: К — контроль; Ф — феназепам; $p>0,05$ — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами

кисню у другому положенні та метильним радикалом у сьомому положенні гетероциклу (рис. 3).

Сполуки 1,2 та 1,3 не виявляють антидепресивних властивостей, а навпаки, проявляють депресивний ефект. Сполука 1,3 (з метильним радикалом у восьмому положенні й етильним радикалом у третьому положенні гетероциклу) майже в 1,8 рази збільшує час іммобілізації, що притаманно похідним 1,3,4-бензтріазепіну (див. рис. 3).

Вивчення токсичності синтезованих сполук показало, що їх LD_{50} більше 400 мг/кг.

Отже, проведені нами дослідження вказують на перспективність пошуку нових речовин з вираженими седативними й анорексигенними властивостями серед алкілтіо-

похідних 1,3,4-бензтріазепіну з різними замісниками в гетероциклі.

Висновки

1. Серед нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну виявлені сполуки, які дозою 10 мг/кг значно знижують загальну рухову активність порівняно з похідними 1,3,4-бензтріазепін-2-онами та -2-тіонами і не проявляють антидепресивної дії, яка притаманна деяким похідним 1,3,4-бензтріазепін-2-онам і -2-тіонам.

2. Установлено, що сполуки 1,1 та 1,3 знижують апетит на 44 і 27 % відповідно, тобто проявляють анорексигенний ефект, а сполуки 1,2 та 1,4 збільшують апетит, що підтверджує вплив структури алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну на їх ефект.

Тривалість іммобілізації, %

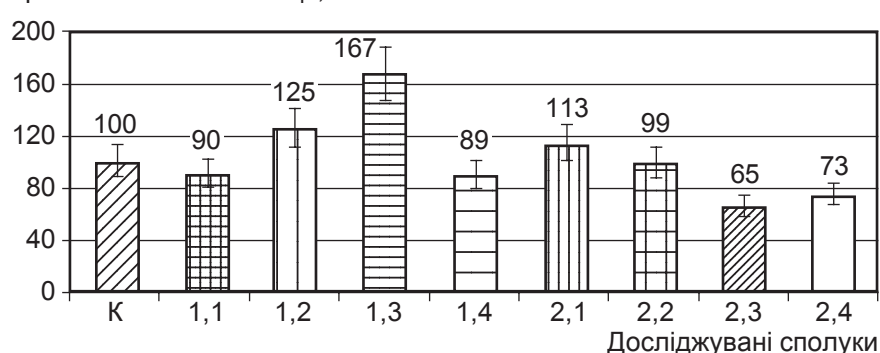


Рис. 3. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензтріазепіну (10 мг/кг) 1,3,4-бензтріазепін-2-ону та -2-тіону на антидепресивну активність за тестом Порсолта, %: $p>0,05$ — достовірність відмінностей порівняно з контрольними тваринами



ЛІТЕРАТУРА

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3 / O. Morgenstern // *J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol. 50, N 12. – P. 871–891.

2. *Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones* / H. Kohl, P. D. Dassai, A. Dohadwalla, N. de Souza // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1974. – Vol. 63, N 6. – P. 838–841.

3. *Андронати С. А.* Структура, фармакологические свойства и аффинность к бензодиазепиновым рецепторам 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов и их циклических гомологов / С. А. Андронати, В. М. Чепелев, Т. А. Воронина // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1985. – № 5. – С. 535–539.

4. *Андронати С. А.* Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств / С. А. Андронати, А. С. Яворский, В. М. Чепелев. – К.: Наук. думка, 1988. – 256 с.

5. *Колдобский Г. И.* 1,3,4-бензотриазепины / Г. И. Колдобский, С. Э. Иванова // *Журнал органической хи-*

мии. – 1993. – Т. 31, № 11. – С. 1601–1617.

6. *Строение 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-она* / С. В. Власюк, В. И. Павловский, С. А. Андронати [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 2000. – № 9. – С. 1235–1250.

7. *Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors* / I. M. McDonald, C. Austin, I. M. Buck [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2253–2261.

REFERENCES

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3. *Journal Pharm. Sci.* 2000; 50 (12): 871-891.

2. *Kohl H., Dassai P.D., Dohadwalla A., de Souza N.* Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones 1974; 6 (63): 838-841.

3. *Andronati S.A., Chepelev V.M., Voronina T.A.* Structure, pharmacologic properties and affinity to benzodiazepines receptors of 1,2-dihydro-3H-1,4-

benzodiazepin-2-ones and their cyclic homologues. *Khimicheskiiy Farm. Zhurnal* 1985; 5: 535-539.

4. *Andronati S.A., Yavorskiy A.S., Chepelev V.M.* *Mechanizmy deistviya anksioliticheskikh protivosudorozhnykh i snotvornykh sredstv* [Mechanisms of action of anxiolytic, anticonvulsive and hypnotic means]. Kyiv, Naukova dumka, 1988. 256 p.

5. *Koldobskiy G.I., Ivanova S.E.* 1,3,4-benzotriazepines. *Zurnal organ. khimii* 1993; 11 (31): 1601-1617.

6. *Vlasyuk S.V., Pavlovskiy V.I., Andronati S.A. et al.* Structure of 7-brom-5-fenyl 1,2-dihydro-3H-1,3,4-benzotriazepin-2-one *Chimiya geterotsiklicheskikh soedineniy* 2000; 9: 1235-1250.

7. *McDonald I.M., Austin C., Buck I.M. et al.* Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors. *J. Med. Chem.* 2006; 49: 2253-2261.

Надійшла 26.09.2014

Рецензент

проф. В. О. Гельмбольдт

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, В. В. Полторак¹, А. К. Почерняев¹

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВАСОЛІ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У КЛІТИНАХ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна,

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рыбак, Л. Н. Малоштан, В. В. Полторак¹, А. К. Почерняев¹

ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ФАСОЛИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Изучено влияние густого экстракта фасоли (ГЭФ) на интенсивность апоптотических процессов в клетках печени и поджелудочной железы крыс на модели сахарного диабета (СД) 2 типа на фоне ожирения. Установлено, что длительное применение метформина в лечении крыс свидетельствовало о наличии апоптотического распада ДНК и следов некроза в клетках печени и поджелудочной железы. Электрофореграммы образцов ДНК клеток печени и поджелудочной железы крыс, получавших лечение ГЭФ в течение месяца, — без проявлений апоптотического процесса. Исследуемый препарат проявил более выраженный эффект, чем препарат сравнения метформин, в отношении снижения риска преждевременной потери функции клеток подже-

