

Т. Л. КАРАСЬОВА¹, С. В. ВЛАСЮК¹, В. І. ПАВЛОВСЬКИЙ¹,
О. В. ОНУФРІЄНКО^{1,2}, О. А. ШАНДРА²

НЕЙРОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ АЛКІЛТІОПОХІДНИХ 1,3,4-БЕНЗОТРИАЗЕПІНІВ

Надійшла 27.05.14

Досліджували нейротропні властивості чотирьох нових похідних 1,3,4-бензотриазепінів. Тестовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозах 1.0 або 10 мг/кг. Оцінювали зміни рухової та дослідницької активності під впливом цих сполук у тесті «відкрите поле», протисудомні ефекти в умовах гострих коразоліндукованих судом, анорексигенні та антидепресивні ефекти, а також гостру та хронічну токсичність даних агентів. Усі досліджувані сполуки виявилися відносно малотоксичними. У дозі 10 мг/кг вони знижували загальну рухову активність, впливали на апетит тварин та не спричиняли депресивних ефектів. Таким чином, отримані дані свідчать про перспективність пошуку нових речовин із вираженими седативними, анорексигенними та орексигенними властивостями серед нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну з різними функціональними групами, зв'язаними з гетероциклом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,3,4-бензотриазепіни, токсичність, нейротропні властивості, седативні та антидепресивні ефекти.

ВСТУП

Відомо, що похідні 1,3,4-бензотриазепінів у дозах 20–150 мг/кг демонструють седативну, депресивну та/або анксиолітичну активність [1, 2]. Існують також дані, що деякі похідні 1,3,4-бензотриазепінів, зокрема 2-аміно-5-феніл-7-хлор-1,3,4-бензотриазепін та його аналоги, котрі вміщують алкілзамісники в другому положенні, здатні викликати зниження концентрації цукру в крові [1]. Є відомості про можливість використання анельованих 1,3,4-бензотриазепінів як потенційних засобів для лікування ревматоїдних артритів, остеопорозів та гіперкальциемій [2, 3]. Таким чином, 1,2-дигідро-3Н-1,3,4-бензотриазепін-2-онам притаманний широкий спектр фармакологічної активності, і тому вони привертають до себе значну увагу хіміків, фармакологів і медиків як потенційно ефективні лікарські засоби. Ми вивчали фармакологічні властивості чотирьох нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну (рис. 1). Сполуки 1–4 було одержано з використанням описаних у літературі методів [1, 3].

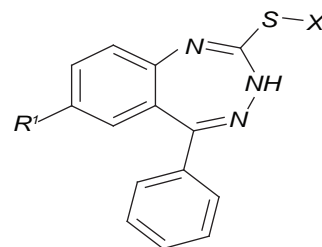
¹ Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса (Україна).

² Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).
Ел. пошта: kseneal5@gmail.com (Т. Л. Карасьова).

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 180–220 г та на білих безпородних мишах масою 18–25 г. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні. Досліджувані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1.0 або 10 мг/кг. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин.

Загальну рухову активність (ЗРА) і дослідниць-



№ сполуки	Групи	
	R ¹	X
1	CH ₃	CH ₃
2	Br	CH ₃
3	CH ₃	C ₂ H ₅
4	Br	C ₂ H ₅

Рис. 1. Структура молекул тестованих алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну (сполук 1–4).

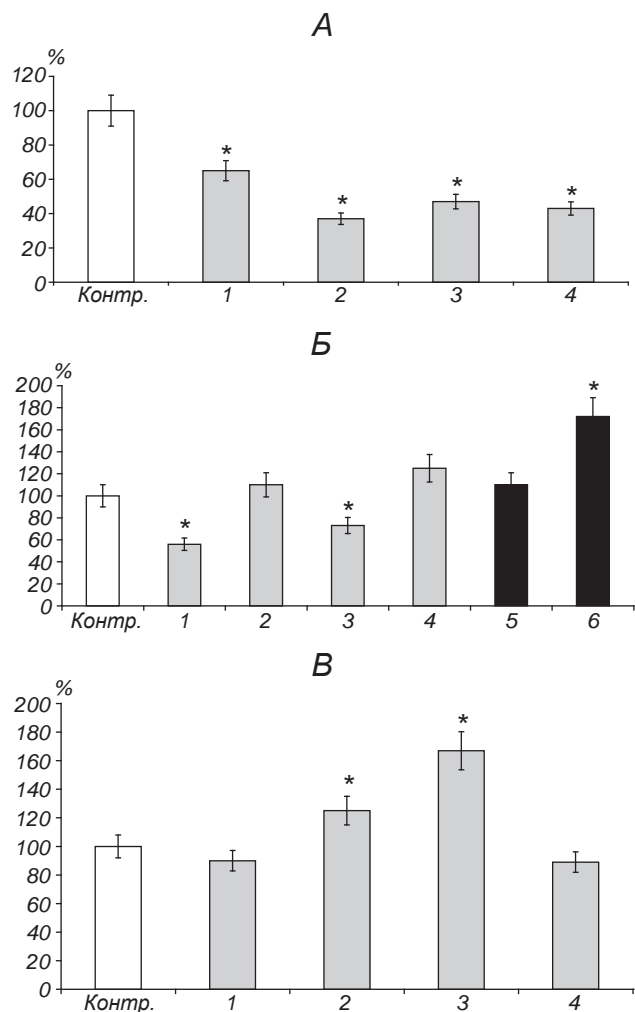
ку поведінку оцінювали в умовах тесту «відкрите поле» на мишах, протисудомну дію препаратів – за результатами тестування антагонізму щодо коразолу на мишах, анорексигенну активність – згідно з тестом голодування в досліджах на щурах [2, 4]. В останньому випадку тварини контрольної групи повинні були з'їдати не менш ніж 7 ± 2 мл рідкої їжі за 30 хв. Антидепресивну активність вивчали на мишах із застосуванням методу форсованого плавання (за Порсолтом), порівнюючи тривалість епізодів активного плавання та іммобілізації (знаходження тварини у воді з мінімальною кількістю рухів) [2]. Значення гострої токсичності встановлювали на мишах за тестом Літчфілда та Уїлкоксона, беручи до уваги чисельність живих і загинув тварин через 24 год після введення речовин [2]. Статистичну обробку числових даних проводили, обчислюючи середні арифметичні та рівні значущості міжгрупових різниць за критерієм Ст'юдента при $P \leq 0.05$ % [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як виявилось, сполуки 1–4 в дозі 10 мг/кг вірогідно зменшували інтенсивність ЗРА мишей у тесті «відкрите поле» на 35–63 % порівняно з такою в контролі, що вказує на явний седативний ефект цих агентів. Найбільш виражену седативну дію проявляли сполуки 2 і 4 з атомом бром, приєднаному до гетероцикла у восьмому положенні; після їх введення ЗРА знижувалася на 63 і 57 % відповідно (рис. 2, А).

Останнім часом з'явилися відомості, що похідні 1,3,4-бензотриазепіну також виявляють анорексигенну активність, маючи афінитет до холецистокінінових рецепторів [1, 3]. Тому ми вважали доцільним вивчити вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну на апетит щурів та інтенсивність вживання ними їжі. Сполуки 1 і 3 з метильними радикалами у восьмому положенні проявляли найбільш виражений анорексигенний ефект і в дозі 1 мг/кг знижували вживання рідкої їжі щурами на 44 і 26 % порівняно з контролем. Сполука 4 з атомом бром, приєднаному у восьмому положенні, і з етильним радикалом у другому положенні гетероциклу, навпаки, демонструвала протилежний, тобто орексигенний, ефект. Під її впливом вживання рідкої їжі збільшувалось у середньому на 25 % порівняно з контролем.

Як показали результати наших досліджень, пре-



Р и с. 2. Вплив алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну (1–4): А – на рухову активність мишей у тесті «відкрите поле» (دوزи 10 мг/кг), Б – на апетит, тобто нормовану кількість їжі, вживаної щурами (دوزи 1 мг/кг); 5 і 6 – впливи феназепаму в дозах 0.1 і 0.3 мг/кг відповідно, В – на нормовані значення антидепресивної активності (%) у тесті Порсолта на щурах (دوزи 10 мг/кг). Зірочками позначені випадки вірогідних міжгрупових відмінностей щодо контролю з $P < 0.05$.

парат 1,4-бензодіазепінового ряду феназепам дозозалежно впливає на апетит. Так, у дозі 0.1 мг/кг феназепам не впливав істотно на апетит, але в дозі 0.3 мг/кг демонстрував виражений орексигенний ефект, збільшуючи вживання рідкої їжі щурами на 72 % порівняно з контролем (рис. 2, Б).

Відомо, що похідні 1,3,4-бензотриазепінів можуть виявляти психостимулюючу і депримуючу активність [1, 2]. Тестовані нами сполуки 2 та 3 не зумовлювали антидепресивних ефектів, а, навпаки, проявляли певну депресивну дію в тесті форсованого плавання. У мишей в середньому на 25 і 67 % відповідно збільшувалася тривалість епізодів іmmo-

білізації та паралельно зменшувався час активного плавання (рис. 2, В). Сполуки 1 і 4 забезпечували деяку тенденцію до зменшення часу іммобілізації, але вона не була вірогідною.

1,2,4-Бензотриазепіни близькі за структурою до 1,3,4-бензотриазепінів, а останні сполуки проявляють істотні протисудомні ефекти в дозах порядку 100 мг/кг і вище [1]. Ми тестували протисудомну активність алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну сполук 1–4 (рис. 1) в інтервалі доз 3–20 мг/кг у тесті антагонізму щодо коразолу. Було встановлено, що сполука 4 захищала тварин від судом, викликаних коразолом ($ED_{90} = 125$ мг/кг), з ED_{50} 18 мг/кг. Сполуки 1, 2 та 3 не демонстрували протисудомної активності в інтервалах доз 3–20 мг/кг; їх ED_{50} перевищували 22–25 мг/кг.

Вивчення токсичності синтезованих сполук показало, що їх LD_{50} у даному аспекті є вищими за 500 мг/кг.

Таким чином, результати проведених нами досліджень вказують на перспективність пошуку нових речовин з вираженими седативними, анорексигенними та орексигенними властивостями серед нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензотриазепіну з різними функціональними групами, зв'язаними з гетероциклом.

Дослідження були проведені згідно з положеннями Міжнародної конвенції із захисту тварин, яких використовують в експериментах (Страсбург, 1985), а також з положеннями Комісії з біоетики Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України та Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Автори цієї статті – Т. Л. Карасьова, С. В. Власюк, В. І. Павловський, О. В. Онуфрієнко та О. А. Шандра – підтверджують, що в них немає конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. O. Morgenstern, "Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines," *J. Pharm. Sci.*, **50**, Part 3, No. 12, 871-891 (2000).
2. Л. В. Попова, С. В. Власюк, В. І. Павловський та ін., "Фармакологічні властивості 1,3,4-бензотриазепінів з різними замісниками", *Фармацевт. журн.*, № 2, 89-91 (2002).
3. S. M. McDonald, C. Austin, M. B. Ildico, 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.*, **49**, 2253-2262 (2006).
4. Т. Л. Карасьова, Л. В. Попова, С. В. Власюк та ін., «Пошук речовин, які поліпшують процеси пам'яті серед 1,2-дигідро-3Н-1,3,4-бензотриазепін-2-онів і -2-тіонів», *Фармацевт. журн.*, № 2, 61-64 (2003).
5. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*, Морион, Киев (2001).