

## ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДІВ ТА АМІДІВ(±)КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ

**Б.А.Самура, В.О.Ніколаєв, Є.О.Цапко**

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### **Вступ**

У теперішній час відмічається зростання числа психопатологічних розладів. За даними ВОЗ більше 30 % населення земної кулі використовують різноманітні психотропні засоби. Для терапії невротичних станів використовують заспокійливі засоби. У багатьох країнах світу при лікуванні даної патології випускаються комбіновані препарати [1, 5].

Важливою проблемою експериментальної фармакології є створення нових антипсихотичних препаратів. На організм людини антипсихотичні препарати виявляють заспокійливу дію, зменшують реакцію на зовнішні стимули, послаблюють психомоторне збудження, зменшують відчуття страху, послаблюють агресивність, потенціюють дію снотворних, наркотичних, анальгетичних, місцевих анестетиків та ін. [4].

Антипсихотична дія препаратів пов'язана з пригніченням хеморецепторної зони довгастого мозку, центральної та периферичної антиадренергічної активності, можуть блокувати серотонінові та дофамінові  $D_2$ -рецептори [8, 9]. Відсутність  $A_1$ -підтипа центральних рецепторів аденозина збільшує агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених щурів і посилює больову чутливість, а відсутність  $A_{2A}$ -рецепторів викликає зменшення болі і виявляє нейропротекторний ефект [11, 12].

У проведених раніше дослідженнях серед похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти був виявлено ряд біологічно активних сполук, котрі впливають на основні параметри функціонального стану центральної нервової системи [6].

Незважаючи на ефективність, антипсихотичні препарати виявляють побічні ефекти: сонливість, депресію, поганий настрій, збільшення судомної активності. У похилому віці, поширюються екстрапірамідальні розлади: пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертонія, ортостатичний колапс та ін. [8, 10].

У зв'язку з цим актуальною проблемою є пошук серед похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти фармакологічних сполук які виявляють нейротропну активність.

На підставі результатів прогнозу видів фармакологічної активності одержаного за допомогою комп'ютерної програми PASS C&T були проведені дослідження впливу похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти на функцію нервової системи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0108U007008).

**Метою** даного дослідження було вивчення антипсихотичної та психостимулюючої активності вперше синтезованих похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти в дослідах на лабораторних тваринах.

### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єктом дослідження було вибрано 23 вперше синтезовані сполуки у ряду похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих сполук контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Дослідження антипсихотичної та психостимулюючої активності імідів та амідів(±)камфорної кислоти було проведено за тестом взаємодії з барбітуратами на білих щурах обох статей лінії Вістар масою 180-220 г по сім тварин у кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили тіопентал натрію у дозі 30 мг/кг та тривалість сну цієї групи

приймали за 100%. Водні розчини вивчаємих сполук з додаванням твіну-80 вводили щурам внутрішньочеревно в дозі 0,01 ЛД50, а через 30 хвилин вводили тіопентал натрію в дозі 30 мг/кг. Тривалістю сну вважали час поки щури знаходились у боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2,7].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей [2]. Одержані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики по Ст'юденту з використанням програмного забезпечення "Windows XP", електронних таблиць Excel [3].

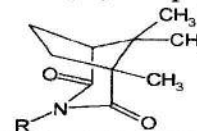
#### Отримані результати та їх обговорення

Отримані результати вивчення нейротропної активності (таблиця 3) похідних імідів(±)камфорної кислоти (таблиця 1) та амідів(±)камфорної кислоти (таблиця 2) показав що залежно від хімічного складу вивчаємі сполуки можуть як подовжувати так і скорочувати тривалість снотворного ефекту тіопенталу натрію. Так, похідні імідів(±)камфорної кислоти подовжували тривалість сну в середньому від 0,6% до 118,3%. Найбільшу нейротропну активність оказувала сполука 18 - 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон яка в дозі 50,0 мг/кг збільшувала тривалість сну на 118,3% і переважала препарат порівняння аміназин на 52,6%. Заміна радикала 3-нітрофеніл-2-оксоетилтіо (спол. 18) у другому положенні 4-оксо-3Н-хіназолінового фрагменту на стирильний (спол. 15), меркаптовий (спол. 20), (3-бромфеніл-2-оксоетил)тіо (спол. 17), фенільний (спол. 13) і 5-бромотієніл-2-оксоетилтіо призводить до зменшення тривалості сну.

Серед похідних імідів(±)камфорної кислоти з 1,2,3,4-тетрагідрохіназоліновим фрагментом найбільшу нейротропну активність виявляє сполука 14 яка містить у другому положенні кисень, зміна котрого на метиліперидиновий (спол. 21), два метильні (спол.12), гідроксифенільний (спол. 10) та 4-нітрофе-

Таблиця 1

#### Похідні імідів(±)камфорної кислоти

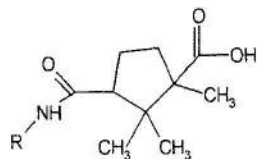


Спол. №	R	Спол. №	R
№ 7		№ 16	
№ 9		№ 17	
№ 10		№ 18	
№ 11		№ 19	
№ 12		№ 20	
№ 13		№ 21	
№ 14		№ 23	
№ 15			

нільний радикали призводить до зменшення тривалості сну викликаного тіопенталом натрію. Сполука 23 яка містить бензтриазин-4-оновий фрагмент навпаки зменшувала тривалість сну.

Таблиця 2

### Похідні амідів(±)камфорої кислоти



Спол. №	R	Спол. №	R
№1		№5	
№2		№6	
№3		№8	
№4		№22	

Серед похідних амідів(±)камфорої кислоти найбільшу нейротропну активність виявляє сполука 3 яка містить у другому положенні 1,2,3,4-тетрагідріназолінового фрагменту фурільний радикал і збільшує тривалість сну на 102 %. Заміна фурільного радикала (спол. 3) на диметиламінофенільний (спол. 1), метильний та фенільний (спол. 4), 2-гідроксі-3-метоксіфен-

ільний (спол. 7), пентаметиленовий (спол. 5) та 3-оксоіндоліновий радикали призводить до зменшення тривалості сну викликаного тіопенталом натрію (табл.3).

Таблиця 3

### Нейротропна активність імідів та амідів(±)камфорої кислоти за тестом взаємодії з тіопенталом натрію

№	Шифр сполуки	Доза мг/кг	Тривалість сну M±m (хв.)	% до контролю
1	Контроль	-	69,0±5,53	100,0
2	Спол.1	25,3	116,9±11,83	169,4
3	Спол.2	30,8	63,4±6,43	91,9
4	Спол.3	29,3	139,4±8,78	202,0
5	Спол.4	50,0	92,7±5,73	134,3
6	Спол.5	27,0	72,3±4,26	104,8
7	Контроль	-	68,4±5,08	100,0
8	Спол.6	25,2	80,6±3,46	117,8
9	Спол.7	26,3	85,0±7,38	124,3
10	Спол.8	24,9	90,7±4,26	132,6
11	Спол.9	31,8	63,1±4,0	92,3
12	Спол.10	26,8	90,4±5,43	132,2
13	Контроль	-	72,3±4,49	100,0
14	Спол.11	27,3	100,3±3,44	138,7
15	Спол.12	26,8	103,1±5,81	142,6
16	Спол.13	18,3	86,9±6,19	120,2
17	Спол.14	10,8	127,0±8,22	175,7
18	Спол.15	11,3	111,4±11,29	154,1
19	Контроль	-	66,6±5,75	100,0
20	Спол.16	25,8	77,6±5,43	116,5
21	Спол.17	50,0	93,3±4,48	140,1
22	Спол.18	50,0	145,4±4,61	218,3
23	Спол.19	18,8	67,0±4,0	100,6
24	Спол.20	25,8	98,0±4,95	147,1
25	Контроль	-	71,2±4,59	100,0
26	Спол.21	23,3	106,3±4,77	149,3
27	Спол.22	32,5	91,6±5,32	128,7
28	Спол.23	31,5	69,3±4,31	97,3
29	Аміназин	5,0	118,0±6,2	165,7
30	Кофеїн	10,0	42,8±4,1	60,1

Таким чином більшість похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти виявляють нейротропну активність і представляють інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скрінингу з метою створення на їх основі ефективних нейротропних препаратів.

#### Висновки

1. В ряду похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти найбільшу активність виявила сполука - 1,8,8-триметил-3-(2-(2(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, яка збільшує тривалість сну на 118,3% і за нейротропною активністю переважає аміназин на 52,8%.

2. Похідні імідів та амідів(±)камфорної кислоти є перспективною групою органічних сполук для подальшого вивчення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скрінингу з метою створення на їх основі ефективних нейротропних препаратів.

#### Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств : практ. справочное руководство / Д.Арана ; пер. с англ. - М.: Бином, 2004. - 415 с.
2. Докліничні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001.-528 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - К.: Морион, 2000. - 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
5. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении / С.Н.Мосолов, В.В.Калинин, А.В.Еремін // Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002.- С. 82-94.
6. Николаев В.А. Первичная фармакологическая оценка производных 3-азабициклооктан-2,4-диона / В.А.Николаев, Е.А.Цапко, Б.А. Самура // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : тези доповідей. - Харків, 2008 - С. 148.

ев, Е.А.Цапко, Б.А. Самура // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : тези доповідей. - Харків, 2008 - С. 148.

7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.

8. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs/ B.B.Fredholm, J. F.Chen, S.A.Masino, J.M.Vaugeois // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. - 2005.- Vol.45.- С. 385-412.

9. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / M.Suwalsky, F.Villena, C.P.Sotomayor [e.a.] // Biophys. Chem. - 2008. - Vol. 135, № 1-3. - P. 7-13.

10. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat / T.Kakuda, A.Nozaawa, T.Unno [e.a.] // Biosci Biotechnol Biochem. - 2000. - Vol. 64, № 2. - P. 287-293.

11. Keane M.A. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal / M.A.Keane, J.E.James, M.J. Hogan // Neuropsychobiology. - 2007. - Vol. 56, № 4. - P. 197-207.

12.The co-catalytic effect of chlorpromazine on peroxidase-mediated oxidation of melatonin: enhanced production of N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine / V.F.Ximenes, A.P.Rodrigues, C.Cabello [e.a.] // J. Pineal. Res. - 2008. - Vol. 44, № 2. - P. 115-120.

#### Резюме

**Самура Б.А., Николаев В.О., Цапко Є.О.** Дослідження нейротропної активності похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти.

Проведено дослідження нейротропної активності 23 вперше синтезованих сполук у ряду похідних імідів та амідів(±)камфорної кислоти. Встановлено, що вивчаємі сполуки збільшували тривалість снотворної дії тіопентала натрія в інтервалі 4,8% - 118,5%. Найбільшу активність проявила сполука - 1,8,8-триметил-3-(2-(2(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, котра за нейротропною активністю переважає аміназин на 52,8%.

**Ключові слова:** іміди(±)камфорної кислоти, амідів(±)камфорної кислоти, нейротропна активність.



## Резюме

Самура Б.А., Николаев В.А., Цапко Е.А. *Исследования нейротропной активности производных имидов и амидов(±)камфорной кислоты.*

Проведено исследование нейротропной активности 23 впервые синтезированных соединений в ряду производных имидов и амидов(±)-камфорной кислоты. Установлено, что изучаемые соединения увеличивали продолжительность снотворного эффекта тиопентала натрия в интервале 4,8% - 118,5%. Наибольшую активность проявило соединение - 1,8,8-триметил-3-(2-(2(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)тио)-4-оксо-3Н-хиназолин-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион, которое по нейротропной активности превосходит аминазин на 52,8%.

**Ключевые слова:** имиды(±)камфорной кислоты, амиды(±)камфорной кислоты, нейротропная активность.

## Summary

Samura B.A., Nikolaev V.A., Tsapko E.A. *Research of neurotropic activity of derivatives imides and amides of (±)camphoric acid.*

The research of neurotropic activity is conducted 23 the first synthesized compounds in the row of derivatives of imides and amides of (±)camphoric acid. Derivates of imides and amides of (±)camphoric acid increased duration of somnolent effect of thiopentalum of a sodium in interval 4,8% - 118,5%. The most activity was shown by compound - 1,8,8-trimethyl-3-(2-(2(3-nitrophenyl)-2-oxoethyl)thio)-4-oxo-3H-quinazolin-3-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octane-2,4-dion, which exceed neurotropic activity of aminazin on 52,8%.

**Key words:** imides of (±)camphoric acid, amides of (±)camphoric acid, neurotropic activity.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук`янчук*

# ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ