

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.214:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ -(*n*-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ

© Б. А. Самура, Л. В. Григор'єва, А. В. Таран, М. І. Романенко, О. Ю. Черчесова

Національний фармацевтичний університет, Харків
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Запорізький державний медичний університет

Резюме: досліджено залежність антипсихотичної та психостимулювальної активності від хімічної будови серед похідних 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину. Антипсихотичну активність проявила сполука № 5 – 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил-3-метилксантину, яка потенціює дію тіопентал-натрію на 50,6 %. Сполука 10 – 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіоцтової кислоти виявила психостимулювальну активність, яка зменшувала барбітуровий сон у щурів на 56,2 % порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщені 3-метилксантину, антипсихотична активність, психостимулювальна активність.

Вступ. У другій половині ХХ сторіччя в лікувальну психіатричну практику вперше впроваджено нові антипсихотичні лікарські препарати, які здійснили революцію в лікуванні різноманітних порушень, зокрема психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також хронічними параноїдними і галюцинаторно-параноїдними станами у разі наявності психотичних розладів і неврозів, які супроводжуються ажитованими розладами центральної нервової системи [1, 5]. При лікуванні хворого психічними захворюваннями використовують диференційовано наявність психотропного ефекту впливу на афективний стан кожної людини з різними психічними розладами. Антипсихотичні препарати з неспецифічним стимулювальним або седативним ефектом проявляють заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, почуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотичних та ненаркотичних, анагетиків та інших лікарських засобів [4, 12].

Антипсихотична дія лікарських препаратів пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони довгастого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D_2 -рецептори [15]. Встановлено, що відсутність A_1 -підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а

відсутність A_{2A} -рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A_{2A} -підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі й при експериментальному паркінсонізмі. Позначено зниження нейротоксичності вуглекислого газу у мишей з дефіцитом A_3 -рецепторів [15, 16]. На моделі ішемії мозку, викликаній перев'язуванням сонної артерії, доведено, що дефіцит A_{2A} -рецепторів супроводжується зменшенням розмірів інфаркту мозку і менш вираженими неврологічними порушеннями. Накреслено подальші перспективи розробки ліків, які проявляють властивості модуляторів рецепторів аденозину [9, 10, 14].

У раніше проведених дослідженнях серед похідних 3-метилксантину вперше синтезовано заміщені 3-метилксантину [6, 7], а проведений фармакологічний скринінг виявив сполуки, які пригнічують агрегацію тромбоцитів, а деякі значно перевищували антиагрегантну дію пентоксифіліну [13].

Незважаючи на терапевтичну ефективність, антипсихотичні препарати проявляють небажані побічні ефекти: сонливість, пригнічення діяльності нервової системи, підвищення судомної активності та ін. У похилому віці розвиваються пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, ортостатичний колапс та ін. Спроби уникнути небажаної побічної дії шляхом використання малих

доз препаратів призводить до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує ефективність проведення раціональної фармакотерапії [5, 11].

Сьогодні важливою проблемою психофармакології є пошук органічних сполук, які виявляють антипсихотичну активність. На підставі результатів прогнозу видів активності, виконано за комп'ютерною програмою PASS, доцільно було провести експериментальні дослідження впливу 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на функціональний стан центральної нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами.

Мета дослідження – вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної дії від хімічної структури в ряду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофен-окси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину з барбітуратами.

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР “Створення нових лікарських препаратів” (№ державної реєстрації 0108U007008).

Методи дослідження. Об'єкт дослідження обрано 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину (спол. 1–18). Вивчення взаємодії 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофе-

нокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 175–195 г по п'ять тварин в кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньоочередово вводили тіопентал-натрій в дозі 30 мг/кг і тривалість сну цієї групи щурів приймали за 100 %. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочередово в дозі 0,05 ЛД₅₀. Через 30 хв щурам внутрішньоочередово вводили тіопентал-натрій, в дозі 30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, протягом якого щури були в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 8]. Препаратами порівняння використано аміназин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в дозі 10 мг/кг.

Дані експериментальних досліджень обчислювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за *t* критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення “Windows-2007” та електронних таблиць Excel [3, 8].

Результати й обговорення. Дані експериментальних досліджень впливу 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на тривалість сну у щурів з тіопентал-натрієм (табл.1) свідчать, що сполуки № 2–6, №11 і 12 збільшують тривалість снодійної дії барбітуратів на 14,7–50,6 %, а речовини № 7–10 і № 13–17 проявили антагонізм до дії тіопентал-натрію.

Таблиця 1. Вплив 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на тривалість сну з тіопентал-натрієм у щурів (n=5)

Сполука №№	Шифр	Доза, мг/кг	Латентний період	Тривалість сну	Довірчий інтервал при p=0,05
1	γ-1668	20,5	4,3±0,12	77,8±1,40	74,0÷81,6
2	γ -1808	21,3	4,1±0,12	82,6±1,76*	77,6÷87,4
3	γ -1711	24,3	3,9±0,08	85,9±1,86*	80,8÷91,0
4	γ -1713	20,3	3,8±0,23	98,6±1,91*	93,4÷103,8
5	γ -1715	25,5	3,7±0,15	108,4±4,02*	97,5÷119,3
6	γ -1736	18,0	4,1±0,17	94,7±1,77*	89,9÷99,6
7	γ -1739	17,5	5,7±0,13	65,0±2,63	57,8÷72,2
8	γ -1740	13,4	6,5±0,17	48,2±2,59*	41,2÷55,2
9	γ -1741	24,5	4,2±0,15	78,5±1,91	73,3÷83,7
10	γ -1744	19,0	6,8±0,19	31,6±1,81**	26,7÷36,5
11	γ -1809	19,8	4,2±0,16	88,9±2,50*	82,1÷95,0
12	γ -1812	33,5	4,7±0,22	84,6±2,14*	78,8÷90,4
13	γ -1814	34,3	6,5±0,18	41,9±1,92**	36,7÷47,1
14	γ -1815	20,4	6,4±0,14	45,3±1,96*	40,0÷50,6
15	γ -1816	14,8	5,9±0,22	48,7±1,77*	43,9÷53,5
16	γ -1817	16,0	7,5±0,17	38,6±2,14*	32,8÷44,4
17	γ -1823	38,5	6,4±0,22	43,3±1,81*	38,4÷48,2
18	γ -1826	46,5	5,1±0,17	63,7±2,10	58,0÷69,4
Аміназин		5,0	4,1±0,15	116,7±2,50*	109,9÷123,5
Кофеїн		10,0	6,3±0,14	36,4±1,74*	31,7÷41,1
Контроль		–	4,4±0,15	72,0±1,80	67,1÷76,9

Примітка. «*», «**» – достовірність результатів при p<0,05 і p<0,01 відповідно.

Встановлено, що найбільший антипсихотичний ефект проявила сполука № 5 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил 3-метилксантину, яка в дозі 25,5 мг/кг збільшує тривалість тіопентал-натрієвого сну на 50,6 % ($p < 0,05$). Заміна у 8-му положенні молекули 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину тіобензильного (спол. № 5) радикала на *n*-пропілтіольний (спол. № 4), бутилтіольний (спол. № 6) метилтіольний (спол. № 3) замісники призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, які містять у 8-му положенні молекули 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину амілтіольний (спол. № 7), *i*-алілтіольний (спол. № 8), тіобензильний (спол. № 9), тіооцтову кислоту (спол. № 10), β-гідроксиетилтіольний (спол. № 13), β-гідроксипропілтіольний (спол. № 14), алілтіольний (спол. № 15), 3-хлорбутен-2-іл-1-тіольний (спол. № 16), *n*-нітрофенацилметильний (спол. № 17) замісники, зменшують тривалість тіопентал-натрієвого сну у щурів на 9,3–56,2 % порівняно з контролем, що свідчить про прояв психостимулювальної активності.

Виражену психостимулювальну активність проявила сполука № 10 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти, яка в дозі 19 мг/кг зменшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 56,2 %. Введення в 8-ме положення молекули атому гідрогену (спол. № 1) та

гексильного (спол. № 9) радикала призводить до втрати психостимулювальної активності.

Як видно з проведеного аналізу, серед досліджених речовин виявлено сполуки, що проявили седативні властивості, але не перевищують дію аміназину, а аналептичні властивості сполуки № 10 перевищують дію кофеїн-бензоат натрію на 5,7 %. Відомо, що при лікуванні психозів взаємодія седативних і аналептичних препаратів може проявити різнонаправлений вплив на функціонально-органічні порушення нервової системи [1].

Таким чином, похідні 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі більш ефективних нейротропних лікарських препаратів.

Висновки. 1. Антипсихотичну активність проявила сполука № 5 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил-3-метилксантину, яка потенціює дію тіопентал-натрію на 50,6 %, але за активністю поступається дії аміназину.

2. Сполука № 10 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти проявила психостимулювальну активність, яка зменшила у щурів барбітуровий сон на 56,2 % порівняно з контролем. За активністю антагоністичний ефект сполуки № 10 можна порівняти з дією кофеїн-бензоат натрію.

Література

1. Александровский Ю. А. Актуальные проблемы современной психиатрии и психофармакотерапия / Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 2002. – 245 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Видавничий дім "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. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М. : ООО "Издательство Новая волна", 2008. – 1206 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. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості солей N-(3-метил-7-в-метоксиметилксантиніл-8-)аміноетанової кислоти / М. І. Романенко, О. О. Мартинюк,

- С. О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. – 2012. – № 3(10). – С. 53–56.
7. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
8. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-в-гідрокси-γ-(4-хлорфенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, Б. А. Самура [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. – 2011. – Випуск XXIV. – С. 41–44.
9. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism / H. Castrop // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008. – Vol. 295, №1. – P. 35–36.
10. Fredholm Bertil B. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs / B. Fredholm Bertil, Chen Jiang-Fan, A. Masino Susan, Jean-M. Vaugeois // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2005. – Vol. 45. – P. 385–412.
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. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium smegmatis* / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1076–1082.

13. Rodriguez-Moron M. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial / M. Rodriguez-Moron, F. Guerrero-Romero // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 91–97.

14. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisawa Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // *J. Asthma*. – 2002. – Vol.39, №1. – P. 21–27.

15. Tchekalarova J. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats / J. Tchekalarova, H. Kubova, P. Mares // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1082, № 1. – P. 43–49.

16. Vallon V. P₂ receptors in the regulation of renal transport mechanisms / V. Vallon // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* January. – 2008. – №1 (294). – P.10–27.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(n-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8-ТИОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Б. А. Самура, Л. В. Григорьева, А. В. Таран, Н. И. Романенко, А. Ю. Черчесова

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина
Запорожский государственный медицинский университет*

Резюме: исследована зависимость антипсихотической и психостимулирующей активности от химического строения в ряду производных 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси) пропил-8-тиозамещенных 3-метилксантина. Антипсихотическую активность проявило соединение № 5 – 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)пропил-8-тиобензил-3-метилксантина, которое потенцирует действие тиопентал-натрия на 50,6 %. Соединение 10 – 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)-пропилксантинил-8-тиоуксусной кислоты обнаружило психостимулирующую активность, которая проявилась уменьшением барбитурового сна у крыс на 56,2 % по сравнению с контролем.

Ключевые слова: 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)пропил-8-тиозамещенные 3-метилксантина, антипсихотическая активность, психостимулирующая активность.

THE DEPENDENCE OF ANTIPSYCHOTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES AND PSYCHOSTIMULANT 7-β-HYDROXY-γ-(n-CHLOROPHENOXY) PROPYL-8-THIOSUBSTITUTED 3-METHYLXANTHINE

B. A. Samura, L. V. Hryhorieva, A. V. Taran, M. I. Romanenko, O. Yu. Cherchesova

*National University of Pharmacy, Kharkiv
Kharkiv National University by V. N. Karazin
Zaporizhian State Medical University*

Summary: the dependence of the psychostimulant and antipsychotic activity of the chemical structure in the series of 7 – β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiosubstituted 3-methylxanthine was studied. Ical antipsychotic activity showed the connect № 5 – 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiobenzil 3-methylxanthine which potentiates the action of thiopental sodium on 50.6 %. The connect № 10 – 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propylxanthine 8-thioacetic acid found psychostimulant activity, which was manifested barbituric decreasing sleep in rats on 56.2 % compared with the control.

Key words: 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiosubstituted 3-methyl-xanthine, antipsychotic activity, psychostimulant activity.