

Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 615.213:615.281:547.856.1

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДІАРИЛГІДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО- 3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІНІВ

Д.В.Левашов, С.Ю.Штриголь, **І.Л.Дикий**, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

Вивчена антимікробна, снодійна, протисудомна та антидепресивна активність 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, одержаних на основі 2-карбетокси-3-*R*-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів. Встановлено, що синтезовані сполуки характеризуються високим рівнем протисудомної активності та за відповідними показниками значно перевищують препарат порівняння депакін.

Серед 2,3-заміщених 3,4-дигідро-4-оксохіназоліну відомо багато сполук, які виявляють клінічно значущі види фармакологічної дії. Зокрема, для похідних цієї гетероциклічної системи характерна протисудомна [16], снодійна, транквілізуюча, антидепресивна, седативна [15] дія, а також антимікробні властивості [10, 11, 14], спектр яких залежить від замісників, що містять хіназолінове ядро. Одним із сучасних напрямків драгдизайну є поєднання в одній структурі двох або декількох фармакофорів, що в останні роки широко застосовується і для синтезу нових біологічно активних речовин на основі даної гетероциклічної системи [9, 13, 17]. Нами були отримані нові похідні хіназолінону, що містять в якості фармакофору залишки бензилової (дифенілгідроксіоцтової) кислоти, “вбудовані” в гетероцикл. Похідні останньої характеризуються різнобічною біологічною дією, зокрема деякі з цих сполук знаходять широке застосування в сучасній медичній практиці в якості лікарських засобів з анагетичною (естоцин), холінолітичною (амізил) та протисудомною (дифенін) активністю [3, 8, 6].

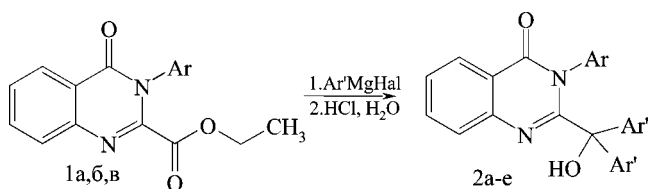
Синтез цільових 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів проводили взаємодією 2-карбетокси-3-*R*-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів з арилмагнійгалогенідами за схемою.

З урахуванням даних PASS-прогнозу, що його виконано для речовин, виникла підстава для очікування декількох видів фармакологічної активності з вірогідністю вище 0,75. Серед них переважали центральні нейротропні ефекти, а саме снодійний, протисудомний, антидепресивний. До-

сить висока (до 0,8) була вірогідність антибактеріальних властивостей. Мета даного дослідження полягала в з'ясуванні наявності вищенаведених видів фармакологічної активності в експерименті.

Дослідження антимікробної активності виконувались у відповідності до вимог ДФУ-1, в якості мікробіологічної моделі використані передбачені Фармакопеею регламентні штами *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653 [2]. В результаті скринінгового аналізу встановлено, що сполуки (2а-р) виявляють лише фонову або слабо виражену антибактеріальну активність і є неперспективними для подальшого хіміко-мікробіологічного дослідження.

3-(*o*-Метоксифеніл)-2-(дифенілгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (2в) та 3-(*o*-метоксифеніл)-2-(ди(*n*-метилфеніл)гідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (2е) досліджувались на снодійну, антидепресивну та протисудомну активність. Снодійний ефект вивчали на білих щурах [1, 5]. Речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії із твіном-80 у дозах від 50 до 300 мг/кг; критерієм снодійного ефекту було бокове положення. Обидві досліджувані сполуки не виявили снодійної активності, оскільки бокове положення не було зареєстровано. Проте відмічалась певна депримуєча дія, про яку свідчила



- a: Ar = Ar' = C₆H₄;
 б: Ar = 4-MeC₆H₄; Ar' = C₆H₄;
 в: Ar = 2-MeOC₆H₄; Ar' = C₆H₄;
 г: Ar = C₆H₄; Ar' = 4-MeC₆H₄;
 д: Ar = Ar' = 4-MeC₆H₄;
 е: Ar = 2-MeOC₆H₄; Ar' = 4-MeC₆H₄

Схема

Таблиця

Протисудомна активність 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом

Показник	Похідні 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, 100 мг/кг			Депакін, 150 мг/кг	
	контроль (n = 8)	сполука (2в) (n = 7)	сполука (2е) (n = 7)	контроль (n = 9)	дослід (n = 6)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	56,5±4,4	90,0±13,2*	80,4±6,6**	64,5±3,3	57,8±2,8
Тяжкість судом, бали	6,00±0	5,71±0,29	5,42±0,30	6,00±0	5,31±0,28*
Кількість клонічних і тонічних судом на 1 мишу	2,5±0,57	3,29±0,81	2,86±0,99	3,80±0,47	2,33±0,42*
Кількість тварин із клонічними судомами	8/8 100%	8/8 100%	8/8 100%	9/9 100%	6/6 100%
Кількість тварин із тонічними судомами	8/8 100%	6/7 87,5%	6/7 87,5%	9/9 100%	6/6 100%
Час загибелі, хв	73,6±8,4	138±24,1*	98,9±16,7***	99,2±14,1	79,8±7,2
Летальність	8/8 100%	8/8 100%	6/7 87,5%	9/9 100%	6/6 100%

Примітки. У числівнику — кількість тварин із наявністю ознаки, у знаменнику — загальна кількість тварин у групі;

* — відмінності вірогідні відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$);

** — відмінності вірогідні відносно контрольної патології ($p \leq 0,01$).

*** — Наведено значення для 6 загиблих тварин без урахування миші, яка вижила.

млявість, рухова загальмованість тварин. Анти-депресивну активність визначали на білих мишах самця масою 10-15 г. Для моделювання депресивної поведінки використано тест поведінкового відчаю, а саме підвищування тварин за хвіст [7, 12]. Мишей фіксували на штативі, а кінець хвоста на лейкопластирі. Відстань від поверхні стола до носа тварини становила 10 см. Тривалість іммобілізації (зависання миші без руху), яка є маркером депресивної поведінки, визначали за допомогою секундоміра протягом 6 хв. Зменшення тривалості іммобілізації зареєстровано не було (у середньому 18,0-19,5% загального часу тесту проти 16,1% у контролі), тобто антидепресивна властивість досліджуваним сполукам не притаманна.

Вивчення антиконвульсивної дії проводили на білих мишах самця масою 10-15 г на моделі судом, яку відтворювали введенням тіосемікарбазиду підшкірно в дозі 25 мг/кг [5]. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії із твіном-80 у дозі 100 мг/кг за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду. Препаратом порівняння обрано натрію вальпроат (“Депакін”, Sanofi, Франція), який вводили внутрішньошлунково у дозі 150 мг/кг також за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду. Логіка обрання препарату зумовлена тим, що тіосемікарбазид інгібує синтез ГАМК, а механізм дії препаратів вальпроєвої кислоти полягає в збільшенні вмісту цього гальмівного медіатора.

В якості показників протисудомної дії обрано латентний період першого клонічного судомного нападу, тяжкість судом у балах [4], кількість кло-

нічних і тонічних судом на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними судомами, тривалість життя після введення тіосемікарбазиду (час загибелі), а також летальність у %. Результати дослідження наведені у таблиці.

З результатів дослідження, наведених у таблиці, видно, що в групах тварин, які отримували досліджувані речовини, спостерігалось достовірне (для сполуки 2в) збільшення латентного періоду судомних нападів та часу життя порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. Час життя мишей під впливом сполуки (2е) також збільшувався, причому одна тварина не загинула, незважаючи на жорсткість обраної моделі судом. Спостерігалася тенденція до зменшення тяжкості судом під впливом обох сполук. Досліджувані речовини в умовах експерименту за показниками протисудомної активності перевищили референс-препарат депакін, який лише достовірно зменшив тяжкість і кількість судом, але не впливав на їх латентний період і тривалість життя. Результати дослідження свідчать, що на моделі тіосемікарбазидних судом похідні 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну чинять виражений протисудомний ефект, за яким не поступаються сучасному протисудомному засобу депакіну та навіть перевершують його, оскільки в дозі в 1,5 рази меншій виявляють здатність значно збільшувати латентний період судом і час життя піддослідних тварин. Отже, дані PASS-прогнозу під час фармакологічного скринінгу підтверджено лише стосовно антиконвульсивної активності.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що синтез похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну є перспективним для подальшого пошуку нових біологічно

активних речовин з протисудомною активністю, а дві досліджені речовини доцільно піддати поглибленому вивченню в якості потенційних антиконвульсантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Компендіум 2007 — Лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — 2270 с.
4. Мирзаев С., Рыжов И.В. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — №5. — С. 10-11.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ЗАО ИИА “Ремедиум”, 2000. — 399 с.
6. Шабанов П.Д. Психофармакология. — С.Пб.: Элби, 2008. — 416 с.
7. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография. — Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. — 360 с.
8. Bersudsky Y. // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 9. — 627 p.
9. Kumar A., Sharma S., Archana G. // Bioorg. & Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — P. 5293-5299.
10. Manoj K., Srivastava S., Bharati M., Nizamuddin N. // Ind. J. Chem. — 2001. — Vol. 40. — P. 342-344.
11. Perumal P., Bilal A.R., Dontireddy R.S.R., Natesh R.K. // Eur. J. of Med. Chem. — 2009. — Vol. 44. — P. 2328-2333.
12. Porsilt R.D., Lenegre A. Behavioral models of depression. Experimental Approaches to Anxiety and Depression / J.M.Elliot, D.J.Heal, C.A.Morsden (eds). — Chichester New York, 1992. — P. 73-85.
13. Saleh M.A., Abdel-Megeed M.F., Abdo M.A. // Molecules. — 2003. — Vol. 8. — P. 363-373.
14. Sarvesh K.P., Abhishek S., Ashutosh S. // Eur. J. of Med. Chem. — 2009. — Vol. 44. — P. 1188-1197.
15. Shisokoo J., Shirsath S., Rathod J.S., Yande O. // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35, №3. — P. 351-358.
16. Usifoh C.O., Scriba K.E. // Med. Chem. — 2000. — Vol. 333. — P. 261-266.
17. Zhang W., Williams J.P., Lu Y. // Tetrahedron Letters. — 2007. — Vol. 48. — P. 563-565.

УДК 615.213:615.281:547.856.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДИ-АРИЛГИДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ

Д.В.Левашов, С.Ю.Штрыголь, И.Л.Дикий, В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Изучена противомикробная, снотворная, противосудорожная и антидепрессивная активность 3-арил-2-(диарилгидроксиметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов, полученных на основе 2-карбэтокси-3-Р-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов. Установлено, что синтезированные соединения характеризуются высоким уровнем противосудорожной активности и по соответствующим показателям значительно превышают препарат сравнения депакин.

UDC 615.213:615.281:547.856.1

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 3-ARYL-2-(DIARYL-HYDROXYMETHYL)-4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINONES

D.V.Levashov, S.Yu.Shtrygol, I.L.Diky, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

Antimicrobial, sedative, anticonvulsant and antidepressant activity of 3-aryl-2-(diarylhydroxymethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolinones derived from 3-aryl-2-carbethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolinones has been studied. It has been found that the compounds synthesized are characterized by the high level of the anticonvulsant activity and exceed the reference medicine Depakine significantly.