

Дослідження проведено на 21 білому самці нелінійних мишей масою 20–25 г. Тварин утримували за стандартних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. 18 з них випадковим чином розділили на 3 групи по 6 особин для психофармакологічних досліджень. Кожен з 4 тестів виконували в різні дні з інтервалом 2–3 доби. Миші групи контролю отримували внутрішньошлунково (в/ш) воду очищену в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси. Досліджувану сполуку вводили в/ш в ефективній протисудомній дозі 100 мг/кг [3] у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії в аналогічному об'ємі за 30 хв до початку тестування. Як референс-препарат використовували широко вживаний антиконвульсант вальпроат натрію (Депакін, Sanofi-Aventis, Франція, сироп для орального застосування), який до того ж впливає на психічні функції, зокрема, має нормотимічні властивості, за 30 хв до проведення тесту в ефективній протисудомній дозі 300 мг/кг [3–5] в/ш в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла.

У тесті відкритого поля вивчали вплив 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід. Тварин розміщували в центрі поля, протягом 3 хв реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, активів грумінгу, фекальних болюсів і уринацій [6, 7].

Вплив 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на тривожність вивчали в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту. Тварину розміщували на освітленому центральному майданчику головою до освітленого рукава. Протягом 5 хв реєстрували

латентний час входу в темний рукав, час перебування та кількість відвідувань освітлених і темних рукавів, а також вегетативний супровід емоційних реакцій – кількість фекальних болюсів та уринацій [6, 7].

В іммобілізаційному тесті підвищування за хвіст з'ясовували вплив 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на депресивну поведінку тварин. Протягом 6 хв реєстрували латентний час нерухомого зависання, кількість активів і тривалість іммобілізації [7].

Вплив 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на тонус м'язів і координацію рухів оцінювали в тесті стрижня, що обертається (ротарод-тест). Протягом 5 хв реєстрували кількість тварин, що протягом певних інтервалів часу впали зі стрижня, який обертається зі швидкістю 10 обертів/хв [6, 7].

Лімітуючим чинником при визначенні гострої токсичності лікарських препаратів є максимальна доза IV класу токсичності з урахуванням шляху введення (за в/ш введення вона становить 5000 мг/кг) [8]. Орієнтовне визначення гострої токсичності 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду виконували на 3 мишах за експрес-методом Т. В. Пастушенко та співавт. [9]. Досліджувану сполуку вводили в/ш у дозі 5 г/кг у вигляді суспензії, стабілізованої твіном 80, в об'ємі 1 мл. За тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, оцінюючи їхній загальний стан і виживаність через 30 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 12 год, 24 год, 7 діб і 14 діб.

Для статистичної обробки використовували програму Statistica 12.0. Варіаційний ряд перевіряли на нормальність розподілу, використовуючи

метод boxplot, критерії Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Якщо в одному з тестів розподіл не був нормальним, гіпотезу про нормальність відхиляли. Використовували критерій Краскела-Уолліса для множинного порівняння та U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння. Достовірність показників, які враховували в альтернативній формі (наявність/відсутність), визначали за кутовим перетворенням Фішера. Результати більшості тестів наведено у вигляді $M \pm m$, $Me[Q^{25};Q^{75}]$, а ротарод-тесту – у вигляді відсотків. Відмінності вважали статистично значущими у випадку $p < 0,05$ з урахуванням перерахунку на кількість досліджуваних груп [7].

Результати та їх обговорення. Результати тесту відкритого поля наведено в таблиці 1. Вони свідчать, що 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід не впливає на поведінкові реакції (локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активність, емоційні реакції та їхній вегетативний супровід). На противагу цьому, вальпроат натрію достовірно (майже вдвічі) пригнічував локомоторну активність, тенденційно збільшував орієнтовно-дослідницькі реакції за рахунок кількості обстежених отворів і зменшення кількості вертикальних стійок, значно (у 4 рази, $p < 0,05$) зменшував грумінг, а також удвічі знижував кількість фекальних болюсів і усував уринації, що вказує на пригнічення вегетативного супроводу емоційних реакцій. Сума всіх активностей тенденційно зменшилась. Подібні властивості вальпроату натрію в тесті відкритого поля спостерігали в інших дослідженнях [10]. За впливом на локомоторну активність і показники емоційності тварин він статистично значуще ($p < 0,05$) поступався досліджуваній сполуці.

Як видно з таблиці 2, у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід достовірно (у 5,6 разу за середнім і в 7,0 разу за медіанним показником, $p < 0,05$) збільшував латентний час входу тварин у темний рукав, у 2,0 разу – час перебування в освітлених рукавах ($p < 0,05$), на 17–26 % зменшував час перебування в темних рукавах ($p < 0,05$), у 1,6 разу збільшував кількість відвідувань центрального майданчика ($p < 0,05$). Кількість відвідувань освітлених рукавів тенденційно зростала, темних – майже не відрізнялась від контрольного показника. Емоційні реакції на тлі досліджуваної сполуки не мали значущих відмінностей з контролем. Сукупність цих ефектів вказує на досить виразні анксиолітичні властивості 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду. Вальпроат натрію не спричинив статистично значущих змін жодного з показників тесту, як і в попередньому дослідженні [10].

За результатами іммобілізаційного тесту (табл. 3) 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід у вигляді тенденції на третину зменшив загальну тривалість нерухомого зависання мишей і достовірно – у 2 рази – скоротив тривалість кожного окремого епізоду іммобілізації ($p < 0,05$), за рахунок чого зросла кількість таких епізодів ($p < 0,05$). Такий вплив є маркером помірної антидепресивної дії, яку в подальшому доцільно верифікувати в спеціалізованих тестах, як-от на моделі резерпінової депресії. Вальпроат натрію виявив типовий депресогенний ефект, на який вказує достовірне подовження загальної тривалості нерухомого зависання на третину проти контролю ($p < 0,05$), а окремих епізодів

Показники поведінки мишей у тесті відкритого поля за впливу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідроксиназолін-3(2H)-іл)-N-[2,4-дихлорофеніл)метил]ацетаміду ($M \pm m$; $Me [Q^{25}; Q^{75}]$)

Група, препарат, доза, кількість тварин	Локо-моторна активність (перетнуто квадратів)	Орієнтовно-дослідницька діяльність			Емоційні реакції та їхній вегетативний супровід				Сума всіх активностей
		стійки	отвори	сума	болюси	уринації	грумінг	сума	
Контроль, n = 6	44,67 ± 4,12	9,50 ± 1,96	10,33 ± 1,33	19,83 ± 3,02	0,33 ± 0,21	0,17 ± 0,17	1,67 ± 0,33	2,17 ± 0,31	66,67 ± 6,96
	45,0 (35,0; 53,0)	10,5 (4,0; 14,0)	10,5 (8,0; 12,0)	21,5 (12,0; 26,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 0)	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	71,0 (47; 82)
Вальпроат натрію, 300 мг/кг, n = 6	25,50 ± 4,67*	6,33 ± 3,04	25,83 ± 7,51	32,17 ± 8,34	0,17 ± 0,17	0 ± 0	0,33 ± 0,21*	0,50 ± 0,34*	58,17 ± 10,22
	24,5* (22,0; 36,0)	4,0 (3,0; 6,0)	25,0 (12,0; 34,0)	32,5 (18,0; 47,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,0* (0; 1,0)	0,0* (0; 1,0)	63,5 (59; 70)
Досліджувана сполука, 100 мг/кг, n = 6	48,50 ± 6,71#	9,17 ± 1,85	12,0 ± 1,55	21,17 ± 1,85	0,83 ± 0,17#	0,17 ± 0,17	1,17 ± 0,65	2,17 ± 0,65#	71,83 ± 8,06
	44,5# (42,0; 48,0)	10,0 (8,0; 12,0)	13,0 (11,0; 14,0)	23,5 (17,0; 24,0)	1,0# (1,0; 1,0)	0 (0; 0)	0,5 (0; 2,0)	1,5# (1,0; 3,0)	71,5 (62; 72)

Примітка. Тут і в табл. 2: статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): *з показниками групи контролю, #з показниками групи вальпроату натрію.

Показники тривожності мишей у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту за впливу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[2,4-дихлорофеніл]метил-І-ацетаміду ($M \pm m$; $Me [Q^{25}; Q^{75}]$)

Група, препарат, доза, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с	Час перебування в освітлених рукавах, с	Час перебування в темних рукавах, с	Кількість відвідувань			Вегетативний супровід емоційних реакцій		
				освітлених рукавів	темних рукавів	центрального майданчика	болюси	уринації	сума
Контроль, n = 6	3,50 ± 1,33	42,50 ± 10,21	257,50 ± 10,21	2,17 ± 0,98	5,33 ± 1,56	4,50 ± 0,92	0,50 ± 0,34	0 ± 0	0,50 ± 0,34
	2,0 (1,0; 6,0)	43,5 (20,0; 63,0)	256,5 (237,0; 280,0)	1,5 (0,0; 4,0)	5,0 (2,0; 9,0)	4,5 (2,0; 7,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,0)
Вальпроат натрію, 300 мг/кг, n = 6	47,67 ± 42,47	73,17 ± 39,28	226,83 ± 39,28	3,33 ± 0,92	3,17 ± 0,87	5,50 ± 1,78	0,17 ± 0,17	0 ± 0	0,17 ± 0,17
	5,0 (4,0; 8,0)	49,0 (8,0; 66,0)	251,0 (234,0; 292,0)	3,5 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	5,5 (1,0; 9,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Досліджувана сполука, 100 мг/кг, n = 6	19,50 ± 5,79*	81,0 ± 16,95*	219,0 ± 16,95*	5,50 ± 1,50	8,0 ± 1,37#	7,0 ± 0,77*	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	14,0* (12,0; 18,0)	96,0* (32,0; 108,0)	204,0* (192,0; 268,0)	6,5 (1,0; 9,0)	7,5# (5,0; 11,0)	7,0* (5,0; 8,0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

імобілізації – у 3 рази ($p < 0,01$), що спричинило зменшення кількості таких актів удвічі ($p < 0,01$). Подібний вплив вальпроату натрію ми спостерігали раніше [10]. Його застосовують за біполярних розладів як нормотимік, проте він більшою мірою запобігає розвитку маніакальних, а не депресивних фаз [11, 12]. Вальпроат натрію чинить депресогенний вплив порівняно з 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамідом (табл. 3).

Аналіз впливу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на м'язовий тонус і координацію рухів (табл. 4) свідчить про відсутність пору-

шення останніх, оскільки кількість тварин, які впали зі стрижня, що обертається, протягом кожного періоду спостереження, не має значущих відмінностей з контрольними показниками. Вальпроат натрію, навпаки, погіршив м'язовий тонус і координацію рухів, на що вказує достовірне збільшення кількості тварин, які не втрималися на стрижні протягом перших 30 с ($p < 0,01$) і за весь 5-хв період (у 2,5 разу проти контролю, $p < 0,05$). Порівняно з 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамідом достовірне погіршення досліджуваних показників ($p < 0,05$) спостерігалось вже з першої хвилини (табл. 4).

Таблиця 3

Показники депресивної поведінки мишей в імобілізаційному тесті за впливу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду ($M \pm t$; $Me [Q^{25}; Q^{75}]$)

Група, препарат, доза, кількість тварин	Латентний період, с	Тривалість нерухомого зависання, с	Кількість актів імобілізації	Середня тривалість одного епізоду імобілізації, с
Контроль, n = 6	54,67 ± 7,66	164,67 ± 27,14	14,17 ± 0,98	12,35 ± 2,87
	48,5 (45,0; 68,0)	170,5 (158,0; 199,0)	14,0 (14,0; 16,0)	11,4 (9,3; 14,2)
Вальпроат натрію, 300 мг/кг, n = 6	45,50 ± 6,83	224,33 ± 13,40*	7,17 ± 0,75**	34,78 ± 4,21**
	48,0 (42,0; 57,0)	207,5* (204,0; 260,0)	7,0** (6,0; 8,0)	34,2** (34,0; 34,8)
Досліджувана сполука, 100 мг/кг, n = 6	36,17 ± 10,58	120,0 ± 29,87##	20,67 ± 2,12*,##	5,77 ± 1,40*,#
	31,0 (25,0; 37,0)	124,5## (42,0; 176,0)	20,0*,## (16,0; 25,0)	5,5*,# (2,6; 9,1)

Примітка. Тут і в табл. 4: статистично значущі відмінності: * $p < 0,05$ і ** $p < 0,01$ з показниками групи контролю; # $p < 0,05$ і ## $p < 0,01$ з показниками групи вальпроату натрію.

Таблиця 4

М'язовий тонус і координація рухів у мишей в тесті стрижня, що обертається, за впливу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду

Група, препарат, доза, кількість тварин	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абсолютна/у відсотках			
	до 30 с	до 1 хв	до 3 хв	до 5 хв
Контроль, n = 6	0/0	2/33	2/33	2/33
Вальпроат натрію, 300 мг/кг, n = 6	3/50**	4/67	4/67	5/83*
Досліджувана сполука, 100 мг/кг, n = 6	1/17	1/17#	1/17#	1/17##

4. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. M. Mishchenko, S. Shtrygol', D. Kaminsky, R. Lesyk. *Sci. Pharm.* 2020. V. 88 (1). P. 16. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
5. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research.* 2020. V. 167. P. 106465. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106465>.
6. Hock F. J. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays; Ed. F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. 4314 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1; под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 527 с.
9. Экспресс-метод для определения среднесмертельных доз химических веществ. Т. В. Пастушенко, Л. Б. Маруший, А. А. Жуков, Ю. А. Пилипенко. *Гигиена и санитария.* 1985. № 6. С. 46–47.
10. Психотропні властивості потенційного антиконвульсantu 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-ілміно)-4-тіазолідинону. М. В. Міщенко, С. Ю. Штриголь, А. В. Лозинський, Р. Б. Лесик. *Вісник фармації.* 2021. № 2 (102). С. 96–103. <https://doi.org/10.24959/nphj.21.53>.
11. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 2019. V. 34, Iss. 1. P. 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>.
12. Khoo J. P. Mood stabilisers. *Aust Prescr.* 2012. V. 35. P. 164–168. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.070>.

С. В. Залевський, С. Ю. Штриголь, Д. В. Штриголь
Психотропні властивості та гостра токсичність 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду – перспективного антиконвульсantu

Мета дослідження – з'ясувати вплив 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду на поведінкові реакції мишей у відкритому полі, тривожність, депресивну поведінку, тонус м'язів і координацію рухів, визначити гостру токсичність зазначеної сполуки.

Експеримент виконано на 21 білій нелінійній миші. Досліджувану сполуку в дозі 100 мг/кг і референс-препарат вальпроат натрію в дозі 300 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 30 хв до тестування у відкритому полі, піднесеному хрестоподібному лабіринті (анксіолітична дія), в іммобілізаційному тесті підвищування мишей за хвіст (депресивна поведінка), ротарод-тесті (м'язовий тонус і координація рухів). Гостру токсичність визначали експрес-методом Т. В. Пастушенко шляхом уведення 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду в дозі 5 г/кг внутрішньошлунково.

2-(2,4-Діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід не впливав на рухову, орієнтовно-дослідницьку та емоційну активність у тесті відкритого поля на відміну від вальпроату натрію, який чинив депримувальну дію. Також 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід викликав анксіолітичний ефект (вальпроат натрію суттєво не впливав на тривожність), виявляв антидепресивну дію (вальпроат натрію – депресогенний вплив) і не порушував тонус м'язів і координацію рухів, які погіршувались під впливом вальпроату натрію. Доза 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду 5 г/кг не викликала загибелі тварин, тобто, орієнтовно належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Таким чином, доведено сприятливий профіль центральних ефектів 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду – відсутність негативного впливу на поведінку тварин в умовах стрес-реакції в тесті відкритого поля, наявність анксіолітичних та антидепресивних властивостей, а також відсутність порушень м'язового тону та координації рухів. Орієнтовно сполука належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Ключові слова: похідні хіназоліну, психотропні властивості, гостра токсичність

С. В. Залевский, С. Ю. Штриголь, Д. В. Штриголь
Психотропные свойства и острая токсичность 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамида – перспективного антиконвульсantu

Цель исследования – выяснить влияние 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамида на поведенческие реакции мышей в открытом поле, тревожность, депрессивное поведение, тонус мышц и координацию движений, определить острую токсичность указанного соединения.

Эксперимент выполнен на 21 белой нелинейной мыши. Тестируемое соединение в дозе 100 мг/кг и референс-препарат вальпроат натрия в дозе 300 мг/кг вводили внутривенно за 30 мин до

тестирования в открытом поле, приподнятом крестообразном лабиринте (анксиолитическое действие), в иммобилизационном тесте подвешивания мышей за хвост (депрессивное поведение), ротород-тесте (мышечный тонус и координация движений). Острую токсичность определяли экспресс-методом Т. В. Пастушенко путем введения 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамида в дозе 5 г/кг внутривентрикулярно.

2-(2,4-Диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамид не влиял на двигательную, ориентировочно-исследовательскую и эмоциональную активность в тесте открытого поля в отличие от вальпроата натрия, оказывающего депримирующее действие. Также 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамид вызвал анксиолитический эффект (вальпроат натрия существенно не влиял на тревожность), оказывал антидепрессивное действие (вальпроат натрия – депрессогенное влияние) и не нарушал тонус мышц и координацию движений, которые вальпроат натрия ухудшал. Доза 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамида 5 г/кг не вызывала гибели животных, что ориентировочно указывает на принадлежность этого соединения к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества.

Доказан благоприятный профиль центральных эффектов 2-(2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)-N-[(2,4-дихлорофенил)метил]-ацетамида в условиях стресс-реакции в тесте открытого поля, наличие анксиолитических и антидепрессивных свойств, а также отсутствие нарушений мышечного тонуса и координации движений. Ориентировочно соединение относится к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества.

Ключевые слова: производные хиназолина, психотропные свойства, острая токсичность

S. V. Zalevskiy, S. Yu. Shtrygol', D. V. Shtrygol'

Psychotropic properties and acute toxicity of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide – a promising anticonvulsant

The aim of the study was to evaluate the effect of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide on behavioural responses of animals in the combined open field test, levels of anxiety and depressive behaviour, muscle tone and neuromuscular coordination, as well as to determine the acute toxicity of this compound.

The experiment was performed on 21 non-linear albino mice. The test compound at a dose of 100 mg/kg and the reference drug sodium valproate at a dose of 300 mg/kg were administered intragastrically 30 minutes before testing in a combined open field arena, in an elevated plus maze (anxiolytic effect), in a tail suspension test (depression-like behavior by immobility criterion), rotarod test (muscle tone and neuromuscular coordination). Acute toxicity was determined by T. V. Pastushenko express method, and 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide was administered at a dose of 5 g/kg intragastrically.

2-(2,4-Dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide did not change the locomotor and exploratory activity as well as emotional manifestations in the combined open field test, in contrast to sodium valproate, which had a depressant action. 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide also caused an anxiolytic effect (while sodium valproate did not significantly influence on anxiety), exerted an antidepressant effect (whereas sodium valproate had a depressant effect) and did not impair muscle tone and neuromuscular coordination, which were worsened under the influence of sodium valproate. 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide at a dose of 5 g/kg did not cause death of animals: it allows this compound to be classified as practically non-toxic (belonging to the V class of toxicity).

Thus, the favourable profile of the central effects of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-acetamide is proved, namely, the anxiolytic and antidepressant properties as well as the absence of the negative influence on the animals behavior during stress reaction under open field test conditions and the absence of the signs of impairment of muscle tone and neuromuscular coordination. The tested compound belongs approximately to the V class of toxicity – practically non-toxic substances.

Key words: quinazoline derivatives, psychotropic properties, acute toxicity

Надійшла: 29 жовтня 2021 р.

Прийнята до друку: 8 грудня 2021 р.

Контактна особа: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net