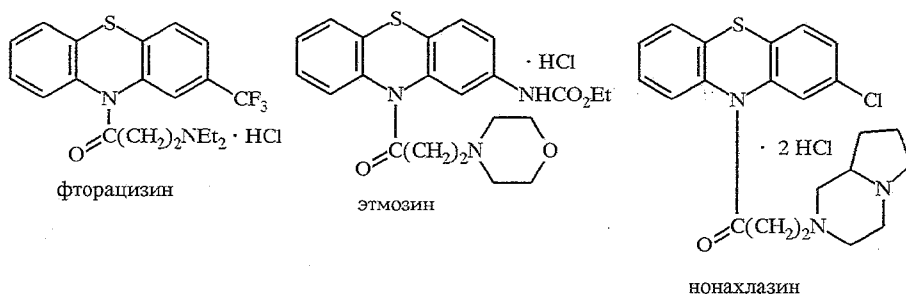


Э. Лукевиц, М. Трушуле, С. Германе, И. Туровский

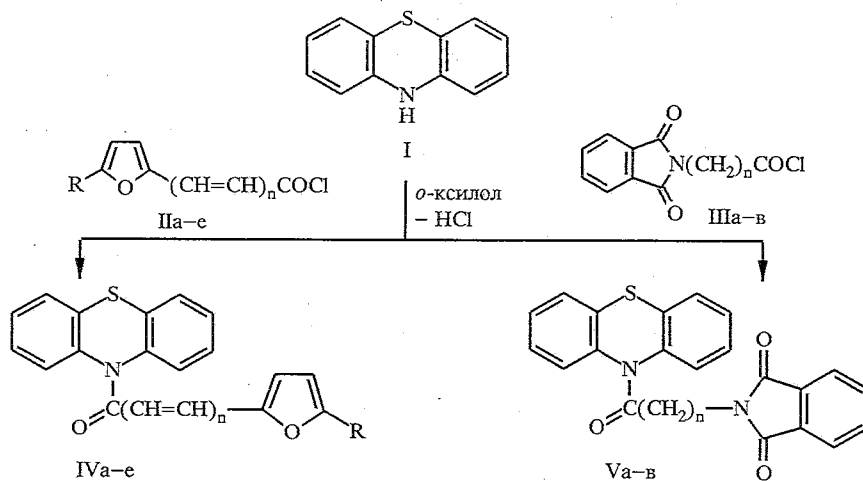
СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА N-АЦИЛФЕНОТИАЗИНОВ

Синтезированы N-ацилфенотиазины — производные фурановых и фталиламино кислот и изучены их нейротропные свойства. Установлено, что производные фталил-γ-аминомасляной кислоты увеличивают продолжительность гексеналового наркоза (в 1,7 раза) и усиливают стимулирующую активность фенамина (в 2,1 раза), а производное глицина продлевает жизнь животных в условиях гипоксии на 77%.

Производные фенотиазина нашли широкое применение в медицинской практике. Некоторые из них являются нейролептическими препаратами. Однако на основе фенотиазинов созданы также антидепрессанты (фторацизин), коронарорасширяющие препараты (нонахлазин), антиаритмические (этмозин) и противорвотные средства [1].



Для изучения психотропных свойств новых производных фенотиазина нами [2] синтезированы амиды фурановых (IVa—e) и фталиламино кислот (Va—v) взаимодействием фенотиазина (I) с хлорангидридами соответствующих кислот (IIa—e, IIIa—v).



II, IV a n=0, R=H; б n=0, R=Br; в n=0, R=NO₂; г n=1, R=H; д n=1, R=Br; е n=1, R=NO₂; III, V a n=1; б n=2; в n=3

Таблица 1

Характеристика N-ацилфенотиазинов IVa—e, Va—в и VIII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}^*$, °C	R_f^{*2}	Выход, %
IVa	$C_{17}H_{11}NO_2S$	146...148	0,43	77
IVб	$C_{17}H_{10}BrNO_2S$	191...193	0,58	70
IVв	$C_{17}H_{10}N_2O_4S$	194...197	0,34	78
IVг	$C_{19}H_{13}NO_2S$	149...151	0,43	67
IVд	$C_{19}H_{12}BrNO_2S$	159...160	0,49	73
IVe	$C_{19}H_{12}N_2O_4S$	265...267	0,17	78
Va	$C_{22}H_{14}N_2O_3S$	232...236	0,19	79
Vб	$C_{23}H_{16}N_2O_3S$	266...269	0,13	70
Vв	$C_{24}H_{18}N_2O_3S$	185...188	0,14	84
VIII	$C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$	259...261		75

* Соединения IVa—e, Va—в очищены перекристаллизацией из *o*-ксилола с добавлением осветляющего угля марки Б, соединение VIII — из этанола.

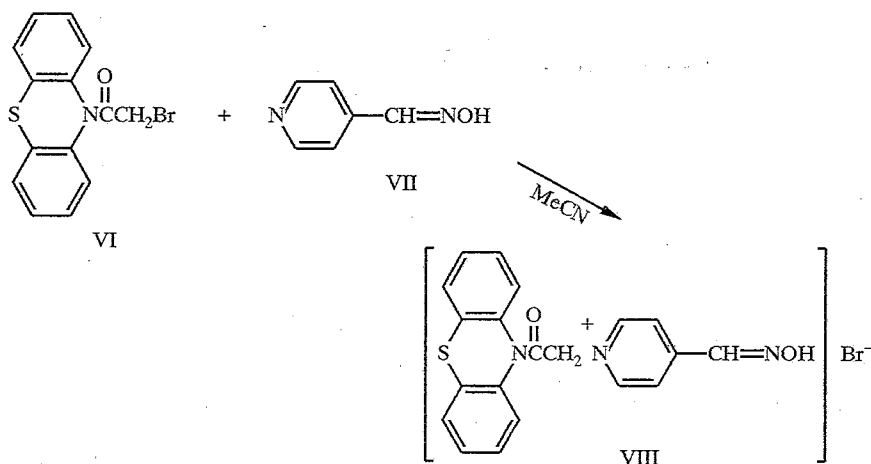
*2 Гексан—эфир, 1 : 1.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений IVa—e, Va—в в ДМСО- D_6

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J, Гц)
IVa	7,71 (1H, д. д, $J = 1,8$ и $0,9$, фуран H ₍₅₎); 7,7...7,2 (8H, м, фенотиазин); 6,49 (1H, д. д, $J = 3,6$ и $1,8$, фуран H ₍₄₎); 6,30 (1H, д. д, $J = 3,6$ и $0,9$, фуран H ₍₃₎)
IVб	7,67...7,25 (8H, м, фенотиазин); 6,24 и 6,60 (2H, дублеты, $J = 3,6$, фуран H _(3,4))
IVв	7,77...7,25 (9H, м, фенотиазин H + фуран H ₍₄₎); 6,46 (1H, д, $J = 4,0$, фуран H ₍₃₎)
IVг	7,74...7,18 (10H, м, фенотиазин H + фуран H ₍₅₎ + =CH—); 6,88 (1H, д, $J = 3,3$, фуран H ₍₃₎); 6,55 (1H, д. д, $J = 3,3$ и $1,8$, фуран H ₍₄₎); 6,48 (1H, д, $J = 15,3$, —CH=)
IVд	7,73...7,22 (8H, м, фенотиазин); 7,22 (1H, д, $J = 15,6$, =CH—); 6,93 (1H, д, $J = 3,0$, фуран H ₍₃₎); 6,71 (1H, д, $J = 3,0$, фуран H ₍₄₎); 6,45 (1H, д, $J = 15,6$, —CH=)
IVe	7,73...7,34 (10H, м, фенотиазин H + фуран H ₍₄₎ + —CH=); 7,20 (1H, д, $J = 3,9$, фуран H ₍₃₎); 6,77 (1H, д, $J = 15,4$, —CH=)
Va	7,84 (4H, с, фталимид); 7,84...7,24 (8H, м, фенотиазин); 4,50 (2H, с, CH ₂)
Vб	7,82 (4H, с, фталимид); 7,62...7,25 (8H, м, фенотиазин); 3,75 (2H, т, $J = 7,5$, CH ₂); 2,86 (2H, т, $J = 7,5$, CH ₂)
Vв	7,81 (4H, с, фталимид); 7,58...7,07 (8H, м, фенотиазин); 3,51 (2H, т, $J = 6,6$, CH ₂); 2,48 (2H, т, $J = 6,6$, CH ₂); 1,80 (2H, кв, $J = 6,6$, CH ₂)
VIII	12,5 (1H, с, NOH); 8,96 и 8,22 (2H, дублеты, $J = 6,4$, пиридил H); 8,37 (1H, с, —CH=); 7,87...7,26 (8H, м, фенотиазин); 5,8 (2H, ш. с, CH ₂)

Взаимодействием N-бромметилкарбонилфенотиазина (VI) с 4-пиридин-альдоксимом (VII) в ацетонитриле синтезирован бромид 1-[2'-(фенотиазинил-10)-2'-оксоэтил]-4-оксиминометилпиридиния (VIII).



Исследованные производные фенотиазина, за исключением соединения VIII (LD_{50} 355 мг/кг), являются малотоксичными веществами, LD_{50} которых превышает 1000 мг/кг. В ряду фенотиазинамидов фталиламино кислот (Va—v) токсичность зависит от длины углеродной цепочки и составляет 1410 мг/кг при $n = 1$, 2050 мг/кг при $n = 3$, 8900 мг/кг при $n = 2$. В ряду производных фурановых кислот LD_{50} около 5000 мг/кг и выше. Поэтому в случае обнаружения выраженной нейротропной активности терапевтический индекс может быть достаточно высоким.

Исследования нейротропной активности по тестам «вращающегося стержня», «трубы» и «подтягивания на перекладине» показывают, что только фенотиазинамиды 3-(5-нитро-2-фурил)акриловой кислоты IVe и фталилглицина Va проявляют небольшую депримирующую активность (ED_{50} 69...178 мг/кг). Другие изученные N-ацилфенотиазины этой активностью не обладают ($ED_{50} > 500$ мг/кг).

Гипотермическое действие синтезированные соединения обнаруживают примерно в таких же дозах, что и депримирующая активность. Ни одно из исследованных веществ не имеет анальгезирующих свойств.

Амиды 5-нитро-2-фуранкарбоновой (IVb) и 3-(5-нитро-2-фурил)акриловой (IVe) кислот, а также производные глицина (Va), аланина (Vb) и γ -аминомасляной кислоты (Vv) проявляют антигипоксическую активность; производное глицина продлевает жизнь животных в условиях гипоксии на 77%.

Установлено, что N-ацилфенотиазины продлевают гексеналовый наркоз. В ряду производных фурановых кислот наиболее активны бромпроизводные IVб,д, еще более — производное нитрофурилакриловой кислоты IVe. У производных фталиламино кислот существенную роль играет длина углеродной цепочки. Продолжительность гексеналового наркоза увеличивается в ряду $n = 1 < n = 2 < n = 3$ в 1,45, 1,55 и 1,74 раза соответственно (Va—v).

Продолжительность этанолового наркоза увеличивается в присутствии производных фурилакриловых кислот в 1,92 (IVг) и 1,84 (IVe) раза, а также фенотиазида фталилглицина (Va), но практически не изменяется при воздействии фуранкарбоновых кислот (IVa—v).

Антиконвульсивные свойства исследованных фенотиазинамидов при коразоловых судорогах выражены слабо. Так, клоническую фазу уменьшают соединения IVa,в,г, а летальный исход отдалают соединения Vв и (особенно) VIII. Ни один из фенотиазинамидов не предупреждает судороги, вызванные максимальным электрошоком.

О депримирующей активности веществ свидетельствует также их антагонизирующее действие на фармакологические эффекты фенамина. Поведение фенотиазинамидов в этом тесте зависит от типа кислотного

Нейротропная активность производных фенотиазина
($M + m$), % к контролю (100%)

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Тест					
		гипоксия	фенаминовая гипер-активность	гексеналовый наркоз	этаноловый наркоз	коразоловые судороги, мл/с	УРП ^{*2} /РА ^{*3} , %
IVa	4470 (3130...5960)	90,4	35,0*	90,4	118,6	140,3*/132,1	92,5*/83
IVб	>5000	100,0	146,0*	151,5*	98,6	83,9/74,1	19,1/50
IVв	>5000	134,4*	245,8*	116,3*	123,6	146,0*/127,3	63,3*/67
IVг	>5000	104,0	135,5*	126,0*	192,5*	142,5*/133,3	54,1*/33
IVд	4470 (3130...5960)	114,3	130,7	148,3*	114,3	125,3*/132,3	70,8*/83
IVе	7080 (5010...9250)	130,4*	61,4*	164,7*	184,8*	117,3/90,4	50,8/50
Va	1410 (650...2090)	176,9*	56,5*	145,8*	155,4*	82,6/107,9	35,8/50
Vб	8900 (5600...12900)	140,5*	131,4*	155,0*	82,7	85,9/113,7	1,9/17
Vв	2050 (1468...2880)	135,0*	210,0*	174,4*	84,7	122,5/176,8*	42,5/83
VIII	355 (249...461)	121,3	37,3*	127,0*	115,5	125,3/243,9*	48/50

* Различия по отношению к контролю статистически достоверны при $P < 0,05$.

*2 Условный рефлекс пассивного избегания, с.

*3 Ретроградная амнезия, %.

остатка. Так, фенотиазинамиды фуранкарбоновой (IVa), нитрофуранкарбоновой (IVд) и фталиминоуксусной (Va) кислот антагонизируют стимулирующее действие фенамина. Производные бром- (IVб) и нитрофурилакриловой (IVв) кислот, наоборот, усиливают стимулирующую активность фенамина в 1,46 и 2,46 раза. Среди производных фурилакриловой кислоты слабое усиливающее действие фенамина обнаруживают соединения IVг,д. Фенотиазинамиды фталиламинопропионовой (Vб) и фталиламиномасляной (Vв) кислот усиливают фенаминовую локомоторную активность животных.

Таким образом, производное γ -аминомасляной кислоты (Vв) проявляет высокую активность в трех тестах: увеличивает продолжительность гексеналового наркоза в 1,74 раза, усиливает стимулирующую активность фенамина в 2,1 раза и отодвигает летальный исход при коразоловых судорогах.

Соединения, имеющие в спектре фармакологической активности компоненты активирующего действия (усиливающие стимулирующие эффекты фенамина и коразола, сокращающие длительность гексеналового и этанолового наркоза и проявляющие антигипоксическую активность), облегчали процесс обучения экспериментальных животных и уменьшали или предупреждали ретроградную амнезию, вызванную электрошоком (IVa,в,д).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций, а также чистоту продуктов контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе эфир—гексан, 1 : 1.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Общая методика получения соединений IVa—е и Va—в. Смесь соединений IVa—е или IIIa—в и фенотиазина в молярных соотношениях 1,1...1,2 : 1 кипятят в среде *o*-ксилола в течение

4...6 ч. После охлаждения и выдерживания в течение 12 ч фильтруют, осадок промывают *о*-ксилолом. Продукт перекристаллизовывают из *о*-ксилола с добавлением активированного угля марки Б. Выход продуктов IVa—е и Va—в, температура плавления и значения R_f указаны в табл. 1.

Бромид 1-[2'-(фенотиазинил-10)-2'-оксоэтил]-4-оксиминометилпиридиния (VIII). Кипятят 4 ч 3,2 г (0,01 моль) *N*-бромметилкарбонилфенотиазина и 1,2 г (0,01 моль) 4-пиридинальдоксима в среде ацетонитрила, охлаждают и фильтруют, перекристаллизовывают из этанола с добавлением активированного угля марки Б. Получают 3,3 г (75%), $T_{пл}$ 259...261 °С.

Нейротропную активность изучали на мышцах линии BALB/с и линии ICR обоего пола массой 17...23 г в зимне-весенний сезон. Температуру в лабораторном помещении и виварии поддерживали в пределах $22 \pm 1,5$ °С. Исследуемые вещества в виде водных суспензий, приготовленных при помощи твина-80, вводили внутривентрально за 1 ч до постановки соответствующего теста. Сравнительную оценку действия вещества на показатели гипоксии, гексеналового наркоза, фенаминовой гиперактивности, коразоловых судорог, процессы памяти проводили на группах животных, состоящих из 6...8 особей, при введении производных фенотиазина в дозе 5 мг/кг. Контрольным животным инъецировали в брюшную полость такой же объем дистиллированной воды.

Действие веществ на центральную нервную систему оценивали по следующим тестам:

1) по влиянию на координацию движений и мышечный тонус по методикам «вращающегося стержня» на аппарате фирмы Ugo Basile (Италия) при частоте вращения 8 об./мин в течение 2 мин; тесту «трубы» (стеклянная труба 30 × 2 см в течение 30 с) и тесту «подтягивания на перекладине» (металлическая проволока диаметром 2 мм в течение 5 с);

2) по влиянию на температуру тела, измеряемую в прямой кишке при помощи электротермометра; критерием оценки служило снижение ректальной температуры на 3 °С и более;

3) по анальгезирующему эффекту, определенному по методике «горячей пластинки» на аппарате фирмы Ugo Basile;

4) по противосудорожной активности, исследованной по тесту максимального электрошока (переменный ток силой 50 мА и частотой 50 имп./с при продолжительности раздражения 0,2 с) и тесту коразоловых судорог, вызванных внутривенным титрованием 1% раствором коразола со скоростью 0,01 мл/с;

5) по влиянию на продолжительность гексеналового наркоза (0,4% раствор гексенала внутривенно в дозе 70 мг/кг);

6) по влиянию на продолжительность жизни животных в условиях гипоксической гипоксии, вызванной помещением (поодиночке) мышей в гермокамеру емкостью 220 см³ без поглощения CO₂;

7) по изменению степени фенаминовой гиперактивности (0,4% раствор фенамина подкожно в дозе 10 мг/кг);

8) по влиянию на процесс обучения и ретроградную амнезию, вызванную электрошоком. Определяли также острую токсичность и устанавливали средние летальные (LD_{50}) дозы.

Экспериментальные данные обрабатывали статистически (устанавливали средние значения LD_{50} и ED_{50} по 10...20 наблюдениям с использованием экспресс-метода). Для оценки средней продолжительности наркотического действия гексенала, защитных свойств при коразоловых судорогах, гипоксии, степени фенаминовой гиперактивности вычисляли средние арифметические величины, их стандартную ошибку ($M \pm m$). Для оценки значимости различия между средними величинами использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1987. — Ч. 1. — С. 39.
2. Lukevics E., Trušule M., Ģermane S. // 8th Internat. conf. on phenothiazines and structurally related psychotropic compounds. — Jaipur, India, 1996. — PS-2.