

Д/р
12407

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра фізіології людини та тварин

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «Вивчення антидепресивної активності в ряду нових похідних
заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксibenzoїльним термінальним фрагментом
та з 2-бензоїламіно-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-акриловим фрагментом»
(Studying of the antidepressive activity of new derivatives arylpiperazine
containing 3,4,5-trimethoxybenzoyl fragment and 2-benzoilamino-3(3,4,5-
trimethoxyphenyl)-acrylic acid fragment)

Виконала: студентка IV курсу,

денної форми навчання

напряму підготовки

6.040102 Біологія

Пашко Валентина Геннадіївна

Керівник: доц. Сьомік Лідія Іванівна

Рецензент: доц. Гудзенко Тетяна

Василіївна

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 13 від 22.05 2016р.

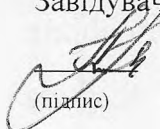
Захищено на засіданні ЕК № 2

Протокол № 96 від «14» 06.2016р.

Оцінка Відмінно A / 32

(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

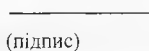


(підпис)

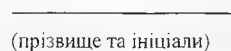
Карпов Л. М.

(прізвище та ініціали)

Голова ЕК



(підпис)



(прізвище та ініціали)

Одеса – 2016

779584

АНОТАЦІЯ

Проведено вивчення антидепресивної активності нових ІХ похідних заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксibenzoїльним термінальним фрагментом, та арилпіперазинів з 2-бензоіламіно-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-акриловим термінальним фрагментом в дослідях *in vivo* на мишах на моделі форсованого плавання Порсолта. Встановлена гостра токсичність (LD_{50}) вивчених сполук за методом Літчфілда-Уїлкоксона.

Також в даній роботі проведено вивчення анксиолітичної активності нових ІХ похідних заміщених арилпіперазинів в дослідях *in vivo* на щурах на моделі "Конфліктна ситуація" та вивчення загальної рухової активності на моделі "Відкрите поле".

Дипломна робота представлена на 44 сторінках, містить 6 таблиць, 7 рисунків. Наведено посилання на 40 публікацій (12 кирилицею та 28 латиницею).

Кваліфікаційна робота виконана на базі відділу "Медичної хімії" Фізико-хімічного інституту ім. А. В. Богатського НАН України під керівництвом к.б.н. Замкової Альони Вікторівни.

Ключові слова: антидепресивна активність, похідні арилпіперазину, тест Порсолта.

SUMMARY

The diploma is devoted to the experimental searching for potential drugs with neurotropic action (antidepressive, anxiolytic, sedative) of 9 new aryl(hetaryl)piperazine derivatives (with different terminal fragments of molecule). Acute toxicity study has shown, that values of LD_{50} for all studied arylpiperazine >300 mg/kg. Was shown, that all of studed compounds has most hight antidepressive activity like a amitryptiline. In anxiolytic result of pharmacological study it is shown that aryl(hetaryl)piperazine derivatives have demonstrated the anxiolytic activity. The activity of these compounds like a buspirone.

Pharmacological studies have shown that some of naphthalimido(alkyl)piperazine derivatives have anxiolytic activity. Some of the compounds demonstrate anxiogenic activity. It is shown that anxiolytic activity of these compounds is mediated by their binding to α_1 -adreno-receptors of CNS. Diploma thesis of Bachelor is expounded on 44 pages, it contains 6 tables and 7 figures. It provides links to 41 references (13 cyrillic and 28 latinic).

Key words: antidepressant activity, arylpiperazine derivatives, Porsolt test.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Депресія – одна з головних проблем сьогодення.....	9
1.2. Амітриптилін – антидепресивний лікарський препарат.....	11
1.3. Терапія тривожних станів.....	12
1.4. Сполуки, які застосовуються при анкіогенному стані.....	14
1.5. Пошук нових анкіолітичних засобів.....	16
1.6. Серотонінергічна система.....	18
1.7. Буспірон – анкіолітик як лікарський засіб	20
1.8. Ліганди 5-НТ _{1А} -рецепторів.....	23
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	26
2.1. Матеріали та методи.....	26
2.1.1. Методика форсованого плавання Порсолта.....	29
2.1.2. Методика "Конфліктна ситуація".....	29
2.1.3. Методика «Відкрите поле».....	30
2.1.4. Методика визначення гострої токсичності (LD ₅₀) Літчфілда-Уілкоксона.....	30
2.1.5. Статистична обробка.....	30
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	31
3.1. Вивчення антидепресивної активності в ряду похідних арил(гетарил)піперазину на моделі форсованого плавання Порсолта.....	31
3.2. Визначення анкіолітичних властивостей в ряду похідних заміщених арилпіперазинів на моделі "Конфліктна ситуація".....	33
3.3. Вивчення загальної рухової активності в ряду похідних заміщених арилпіперазинів на моделі "Відкрите поле".....	35

3.4. Встановлення гострої токсичності в ряду похідних арил(гетарил)піперазину.....	37
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	39
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	41

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5НТ – 5-гідроксітриптафан;

5НТ_{1А} – серотонінові рецептори підтипу 1А;

5НТ₂ – серотонінові рецептори підтипу 2;

D₂ – дофамінові рецептори підтипу 2;

МАО – моноаміноксидаза;

ЦНС – центральна нервова система.

ВСТУП

Тривожні розлади займають все більш значне місце у клінічній практиці психічних захворювань. Пошук нових ефективних та доступних нейротропних засобів є важливим завданням фізіології, фармакології та медицини. Для створення біологічно активних речовин використовуються не тільки сполуки природного походження, але й їх синтетичні аналоги. Зокрема похідні арилпіперазину з часу їх відкриття і до сьогодні привертають до себе увагу багатьох дослідників, що обумовлено виявленням у них антидепресивної, анксиолітичної, антипсихотичної та інших видів активності [1].

В даний час депресивні стани є однією з найважливіших проблем, якій приділяється особлива увага. Це викликано, перш за все, збільшенням депресивних захворювань в даний час. Причиною підвищеної уваги до цієї проблеми є такі фактори, як схильність до суїциду та до захворювань соматичною патологією або обваження клінічної течії захворювань, які вже є [25]. Депресія – це навіть більш складний синдром, ніж тривожність: активується більше емоцій і існує більше можливостей для конфліктів в емоційній динаміці [12].

В даний час існує безліч лікарських препаратів для лікування депресій, наприклад, амітриптилін та буспірон.

Буспірон є похідним арилпіперазину, що володіє високим афінітетом до 5HT_{1A}-рецепторів ЦНС і застосовується для лікування хворих з синдромом тривоги. Однак для цього препарату характерний тривалий розвиток фармакологічного ефекту та наявність таких побічних ефектів як запаморочення, головний біль, нудота, діарея та низька біодоступність.

Амітриптилін – це антидепресант з групи трициклічних з'єднань. При прийомі амітриптиліна може спостерігатися сухість у роті, закріп, сонливість, запаморочення, порушення серцевого ритму. Наявність небажаних побічних ефектів залишають актуальним питання пошуку і

розробки нових ефективних анксиолітичних та антидепресивних засобів. У теперішній час проводиться пошук нейротропних засобів серед різних аналогів арилпіперазину.

На підставі вищевикладеного метою кваліфікаційної роботи явилось вивчення антидепресивної та анксиолітичної активності в ряду нових похідних заміщених арил(гетарил)піперазинів, що володіють буспіроноподібною дією.

У зв'язку з метою роботи були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити антидепресивну активність в ряду сполук нових похідних заміщених арил(гетарил)піперазинів в дослідях *in vivo* на мишах на моделі форсованого плавання Порсолта.
2. Встановити анксиолітичну активність в ряду нових похідних заміщених арилпіперазинів в дослідях *in vivo* на щурах на моделі «Конфліктна ситуація».
3. Вивчення загальної рухової активності в ряду нових похідних заміщених арилпіперазинів в дослідях *in vivo* на щурах на моделі «Відкрите поле».
4. Вивчити гостру токсичність (LD_{50}) за методом Літчфілда-Уілкоксона в ряду нових похідних заміщених арилпіперазинів в досладах *in vivo* на мишах.

Об'єкт дослідження – пошук нових препаратів для лікування тривожних розладів та депресії.

Предмет дослідження – анксиолітичні, седативні, антидепресивні властивості нових похідних арилпіперазину в дослідях *in vivo* на мишах та щурах за методиками «Конфліктна ситуація», «Відкрите поле» та форсованого плавання Порсолта.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Були вивчені 9 сполук, які належать до нових похідних заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксібензоїльним термінальним фрагментом, і арилпіперазинів з 2-бензоіламіно-3-(3,4,5-триметоксіфеніл)-акриловим термінальним фрагментом.

На основі аналізу зв'язку структура - нейрофармакологічні властивості, встановлено, що всі вивчені сполуки мають виражений антидепресивний ефект (сполука V на рівні препарату порівняння амітриптиліну).

Також показано, що похідне, заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксібензоїльним термінальним фрагментом, I є ефективним агоністом серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів. Про це свідчать отримані дані по вивченню впливу даних сполук на прояв ними анксиолітичної активності в досліджах *in vivo* на щурах на моделях "Конфліктною ситуації" і «Відкрите поле». Сполука I проявляє анксиолітичну активність на рівні буспірону (55,3 караних взяття води).

Вивчені сполуки є перспективними для медицини як ефективні антидепресивні засоби нового покоління з анксиолітичними властивостями.

ВИСНОВКИ

1. Всі вивчені похідні арил(гетарил)піперазину виявляють виразні антидепресивні властивості. Виявлено, що найвищу антидепресивну активність проявила сполука V, що містить *нітро*-групу в *пара*-положенні арилпіперазинового кільця, знижує час іммобілізації на рівні амітриптиліну. Решта похідних цього ряду також демонструють виразні антидепресивні властивості.
2. В ряду похідних заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксібензоїльним та 2-бензоіламіно-3-(3,4,5-триметоксіфеніл)-акриловим термінальними фрагментами, анксіолітична активність залежить від наявності та розташування замісника в фенілпіперазиновій частині молекули. Встановлено, що найвищу анксіолітичну активність проявила сполука I, у якої атом хлору в *пара*-положенні арилпіперазинової частини молекули. Анксіолітична активність сполуки I на рівні буспірону.
3. В ряду похідних заміщених арилпіперазинів з 3,4,5-триметоксібензоїльним та 2-бензоіламіно-3-(3,4,5-триметоксіфеніл)-акриловим термінальними фрагментами, сполуки IV і VI проявляють седативні властивості на рівні буспірону. Інші сполуки цього ряду продемонстрували загальну рухову активність нижче по відношенню до контролю, але вище ніж у буспірону.
4. Похідні арил(гетарил)піперазину є низькотоксичними, адже їх $LD_{50} \geq 300 \text{ мг/кг}$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андронати С. А., Яворский А. С., Чепелев В. М. и др. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств – Киев: Наук. думка, 1985. – С. 256.
2. Андронати С. А., Авруцкий Г. Я., Богатский А. В. Феназепам и др. – 1982. – Киев: Наук. думка. – С. 142.
3. Воронина Т. А., Середение С. Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4 – 17.
4. Воронина Т. А. Фармакологическая регуляция синаптической передачи. // Чтения им. Закусова. – 2003. – С. 10 – 11.
5. Жердев В. П., Воронина Т. А., Экономов А. Л., Мартынова Л. А. // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 6. – С. 67 – 70.
6. Изомеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина. – 1977. – С. 240.
7. Лапин И. П. Модели тревоги на животных. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 54 – 67.
8. Лапин И. П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1993. – Т. 63, № 3. – С. 58 – 62.
9. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 346 – 347.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – С. 83.
11. Орликів А. Б., Лапін І. П. Експериментальна і клінічна фармакологія. – 1993. – Т. 56, № 5. – С. 59 – 64.

12. Воронина Т. А., Вихляев Ю. И., Неробкова Л. Н. и др. Характеристика фармакологических свойств феназепама // В. кн. Феназепам. – Киев: Наук. думка, 1982. – С. 146 – 150.
13. Castro J. L., Broughton H. B., Russel M. G. N., et al. 5-(Piperidin-2-yl)- and 5(Homopiperidin-2-yl)-1,4-benzodiazepines, High-Affinity, Basic Ligands for the Cholecystokinm-B-Receptor. // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40. – P. 2491 – 2501.
14. Costall B, Naylor R. J. Serotonin and psychiatric disorders. A key to new therapeutic approaches, *Arzneim Forsh*, 1991. – V.42, No 2A. – P. 9.
15. Evans B. E., Rittfe K. E., Bock et al. Methods for Drug Discovery; Development of Potent, Selective, Orally Effective, Serotonin Antagonists // J. Med. Chem. – 1988. – V. 31. – P. 2235 – 2246.
16. Fail S. The neurochemistry of anxiety. // Ed. by G. D. Burrows, T. R. Norman, Davies B. Antianxiety agents: Drugs in psychiatry. – 1984. – V. 2, No13. – P. 33.
17. Glasser W. et al. Potent Inhibitors of 5-HT_{1A} Receptor // *Drug. Future*. – 1988. – V. 13, № 5. – P. 429 – 439.
18. Glennon R. A., Naiman N. A. A New Potent Inhibitors of 5-HT_{1A} Receptor // J. Med. Chem. – V. 31, № 10. – P. 1968 – 1971.
19. Golitz D. F., Rohl R. *Drugs*. – 1991. – V. 41. – P. 11 – 18.
20. Harper E. A. Roberts S. P., Shankley N. P. et al. Analysis of Variation and Complexity in L-365,260. Competition Curves Radioligand Binding Assays. // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – V. 39. – P. 5236 – 5245.
21. Izard C. E. The face of emotion // *Appleton-Century-Crofts*. – New-York, 1971. – P. 175 – 176.
22. Jose L., Richard G. B., Howard B. B. et al. Cohtralred Modification of Aciditi in Cholecystokinin - B Receptor Antagonists: N – (1,4-Benzodiazepin-3-yl)-N'-[3-(tetrazol-5-ylano)phenil]ureas. // J. Med. Chem. – 1996. – V. 49. – P. 842 – 849.

23. Kalindjian B., Buck I. M., Jonathan M. R. et al. 5-HT Receptor Antagonists Based on Bicyclic Heteroaromatic Skeletons. // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – P. 1806 – 1815.
24. Kalindjian B., Buck I. M., Jonathan M. R. Davies et al. Improving the affinity and Selectivity of a Nonpeptide Series of 5-HT Receptor Receptor Antagonists // J. Med. Chem. – 1995. – V. 38. – P. 4294 – 4302.
25. Lamberg T. S., Bock et al. Pharmacodynamics of buspirone // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – No 54. – P. 761 – 766.
26. Lopez-Rodrigues M. L. et. al. Synthesis structure – activity relationships in new arylpiperazines // J. Med. Chem. – 2001. – No 44. – P. 186 – 197.
27. Lopez-Rodrigues M. L. et. al. Synthesis structure – activity relationships in new arylpiperazines // J. Med. Chem. – 2001. – No 42. – P. 36 – 49.
28. M. F. Hibert, M. Gittos, D. Middlemiss, et al. // J. Med. Chem. – V. 31. – P. 1087 – 1093.
29. Migaud M., Rogues B. P. and Duriex C. Effects of Serotonin Receptor Potent and Selective Agonists. // Neuropharm. – 1994. – V. 33. – P. 737 – 742.
30. Natorojan P. N., Chew S. T. // Canadian Journal of Pharm. Sci. – 1973. – V. 8, No 2. – P. 61 – 63.
31. Nishida A., Miyata K., Tsutsumil R. et al. Pharmacological Profile of(R)-1-[2,3-Dihydro-1-(2-methylphenacyl)-2-oxo-5-phcnyl-1 H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea, a new Potent and Selective Serotonin 5-HT Receptor Antagonist in vitro and in vivo // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1994. – V. 269. – P. 725-731.
32. Noble F., Wank S. A., Grawley J. N. et al. Structure, Distribution and Functions of Serotonin Receptors // Pharm Rev. – 1999. – V. 51, No 4. – P. 745 – 781.

33. Petrie W. M, Ban T. A. Antianxiety drugs in the aged. // Ed. by Burrows G. D., Norman T. R., B. Davies Drugs in psychiatry, Antianxiety agents, 1984. – No 143. – P. 57.
34. Pierson M., Comstock J. M., Simmons R. D. et al. 5-HT_{1A} Recetors Agonists // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 2350 – 2355.
35. Redrobe J. P., Bourin M. Dose – dependent influence of buspirone on the activities of selective serotonin analogs. // Pharmacol. – 1998. – No 138. – P. 198 – 206.
36. Redrobe J. P. Dose-dependent influence of buspirone in forced swimming test. // Pscopharmacol. – 1998. – P. 219 – 198.
37. Stahl A., Stephen M. Essential psychopharmacology: Neurosci basis a clinical application // Cambridge Univ. – Press, 1996. – P. 379.
38. Starke K, Altmann K. P. Neuropharmacology. – 1973. – V.12. – P. 47.
39. Steen B. J., et al. Structure – affinity relationships studies on 5-HT_{1A} receptors// J. Med. Chem. – 1993. – No 36. – P. 2751 – 2760.
40. Valverde O., Maldonado R., Fournie-Zaluski M. C. et al. New antagonists 5-HT_{1A} Recetors // J. Phannacol. Exp. Ther. – 1994. – V. 270. – P. 77–88.

Stamko