

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

Дипломна робота

бакалавра

**на тему: «Антигіпоксична активність нових 1-заміщених
3-ариламіно бенздіазепінів»**

Antihypoxic activity of new 1-substituted 3-arylamines of benzodiazepines

Виконала: студентка IV курсу денної форми
навчання

напряму підготовки 6.040101 Хімія

Стоянова Валентина Георгіївна

Керівник: к. б. н., доц. Александрова О. І.

Консультант: к.б.н., м.н.с. Замкова А.В.

Рецензент: д. ф. н., с.н.с. Борисюк І.Ю.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії

№ 1 протокол № 18 від «13» червня 2017
р.

Оцінка 90% / С / 180
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 12 від 8 червня 2017 р.

Завідувач кафедри
 академік Андронаті С.А.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії

 д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2017

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана під керівництвом к.б.н. Замкової А.В. у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України.

Мета роботи: вивчення антигіпоксичної активності нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Було вивчено антигіпоксичні властивості за методом нормобаричної гіпоксії нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Встановлено, що всі вивчені сполуки володіють виразною антигіпоксичною активністю. Показано, що найактивнішою, виявилася сполука 1, яка на 141% та 30% активніша за препаратом контролю та порівняно гідазепаму відповідно. Встановлено, що найактивнішою за антигіпоксичним ефектом, сполука 1, майже не проявляє седативних властивостей, як й препарат порівняння гідазепаму $LD_{50} \leq 500 \text{ мг/кг}$.

Ключові слова: бенздіазепіни, антигіпоксична активність, седативні властивості.

Кваліфікаційна робота складається з: 37 стор. машинописного тексту, 1 рис., 2 табл., 43 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 Гіпоксія	7
1.2 Класифікації і характеристика окремих видів гіпоксій	7
1.3 Адаптивні реакції при гіпоксії	13
1.4 Механізми довготривалої адаптації до гіпоксії	14
1.5 Порушення в організмі при гіпоксії	15
1.5.1. Порушень обмін речовин при гіпоксії.....	15
1.5.2. Порушення функцій органів і тканин при гіпоксії.....	16
1.6 Принципи профілактики і терапії гіпоксії	17
1.7 Постачання мозку киснем у фізіологічних умовах	17
1.8 Антигіпоксична активність і механізми дії деяких синтетичних і природних з'єднань	20
1.8.1. Антигіпоксична активність і механізм дії олифена.....	21
1.8.2. Антигіпоксична активність амтизола.....	23
1.8.3. Антигіпоксична активність фенольних похідних.....	24
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
2.1 Матеріали і методи дослідження	27
2.2 Результати дослідження та їх обговорення	29
2.2.1. Фармакологічне вивчення антигіпоксичної активності нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.....	29
2.2.2. Фармакологічне вивчення загальної рухової активності нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів	30

2.2.3. Фармакологічне вивчення гострої токсичності нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів.....	32
ВИСНОВКИ	33
ЛИТЕРАТУРА	34

Перелік умовних скорочень

- БД - бенздіазепіни
ВП - відкрите поле
Нв - гемоглобін
КЕК - кількість мл O₂, здатна зв'язатися з Нв в 100 мл крові
КДО - крива дисоціації оксигемоглобіну
ДФГ - дифосфогліцерат
АТФ - аденозинтрифосфат
АМФ - аденозинмонофосфат
АДФ - аденозиндифосфат
КЛР - кислотно-лужна рівновага
АТ - артеріальний тиск
ХОС - хвилинний об'єм серця
ОЦК - об'єм циркулюючої крові
ХСН - хронічна серцева недостатність
ВШК - внутрішньошлуночкові крововиливи
АВР - артеріовенозна різниця
КХА - катехоламіни
ГНН - гостра ниркова недостатність
ДН - дихальна недостатність
ПН - поліорганна недостатність
НАД - нікотинамідаденіндинуклеотид
VO₂ - об'ємний вміст кисню
ШВЛ - штучна вентиляція легенів
ПОЛ - пероксидне окиснення ліпідів
ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Бенздіазепіни – широкий клас лікарських засобів, без яких не можна уявити сучасну медицину. Похідні 1,4-бенздіазепін-2-ону отримали широке розповсюдження в психоневрологічній клініці та інших областях практичної медицини: анестезіології, гінекології тощо. Широке застосування бенздіазепінів пов'язане з їх фармакологічними властивостями – анксиолітичними, снодійними, седативними та ін.

Гіпоксія – патологічний стан, під час якого тканини й органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але він не засвоюється тканинами. Гіпоксія може бути зумовлена різними чинниками: затримкою дихання, хворобами, малим вмістом кисню в атмосфері тощо. Внаслідок цього в життєво важливих органах розвиваються незворотні зміни. Найбільш чутливими до кисневої недостатності є центральна нервова система, м'язи серця, тканини нирок, печінки.

В основі характерних видів гіпоксії лежать енергодефіцит та активація вільнорадикальних процесів, тому одним із ефективних способів корекції таких станів є застосування антигіпоксантів, що, в першу чергу мають, забезпечити корекцію енергетичного обміну і стабілізацію клітинних і субклітинних мембран.

Органічні сполуки – похідні 1,4-бенздіазепін-2ону – мають широкий спектр біологічної дії і використовуються у якості лікарських засобів. У медичній практиці застосовують фуракрилін, азоман, рокорнал, гуанозол, тіотріазолін, флуконазол, ітраконазол, тразодон, альпразолам, летрозол, воразол, анастрозол тощо.

З препаратів групи антигіпоксантів нині найчастіше використовують мексидол, емоксипін, пентоксифілін, пірацетам, що мають численні побічні ефекти: зниження чи підвищення артеріального тиску, алергічні реакції, набряки, збудження або сонливість, висипи на шкірі, роздратованість, диспепсичні явища, головний біль, порушення сну тощо.

Все це обмежує можливості їх використання. Тому пошук нових високоефективних і безпечних антигіпоксантив є важливою задачею сучасної медицини та фармації.

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема, похідні 1,4-бенздіазепін-2-ону.

На підставі вищевикладеним, метою дипломної роботи явилось вивчення антигіпоксичної активності нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Встановити антигіпоксичну активність нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, сполук 1-4 на моделі гіпоксичної гіпоксії.

2. Вивчити загальну рухову активність нових похідних 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, сполук 1-4 за методом «Відкрите поле».

ВИСНОВКИ

Нами встановлено, що всі вивчені нові похідні 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, сполуки **1-4** володіють виразною антигіпоксичною активністю.

1. Показано, що найактивнішою, виявилася сполука **1**, яка на 141% та 30% активніша за препаратом контролю та порівняно гідазепаму відповідно.

2. Встановлено, що найактивнішою за антигіпоксичним ефектом, сполука **1**, майже не проявляє седативних властивостей, як й препарат порівняння гідазепаму $LD_{50} \leq 500 \text{ мг/кг}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Большая Медицинская энциклопедия», т.15 - М: «Акционерное общество «Советская энциклопедия»», 1930. – 832 с.
2. Рябов Т.А. Гипоксия критических состояний [Электронный ресурс] / Рябов Т.А. // Гипоксия. — М., 1988. — Режим доступа: http://www.0zd.ru/medicina/xarakteristika_gipoksii.html
3. Патологическая физиология. Учебник. / Под ред. А.Д.Адо, М.А.Адо, Пыцкого В.И, Порядина Г.В., Владимирова Ю.А. - М.: Триада-Х, 2008.
4. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека: Учебник (2-е изд., перераб. и доп.) - М.: Медицина, 2007. - 608 с.: ил.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Учебник для вузов. Москва, Гэотар-Мед, 2009.
6. Агаджанян, Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Береснева А.П.- Ставрополь: Изд. СГУ, 2000.- 203 с.
7. Физиология человека (Ред. Покровский В.М., Коротько Г.Ф.). М., Медицина, 2003.-656 с.
8. Алехин Ю.С., Калинина М.К. Тканевое дыхание мозга при гипоксии и гипотермии // Физиол. журн. СССР. 1970. - Т. 56. - № 1. - 19–25 с.
9. Балыкин М.В. Системные и органые механизмы адаптации при физических нагрузках / Балыкин М.В., Антипов И.В., Каркобатов Х.Д.// Патогенез. 2011. - Т.9. - №3. - С. 1
10. Антонова, И.И. Адаптация к прерывистой гипоксии как фактор повышения стабильности клеточных мембран / Антонова И.И., Маньковская И.Н., Серденко М.М. // Журнал гипоксической медицины.-1994. -№ 2. – 44 с.
11. Бельченко, Л.А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / Бельченко Л.А. // Соросовский образовательный журнал.- Т. 7.- №7.- 2001. - 33- 39 с.

12. Лукьянова Л.Д., Чернобаева Г.Н., Власова И.Г. и др. Коррекция нарушений энергетического обмена при гипоксии с помощью витамина К3. // Эксперим. и клин, фармакология. 1992. - № 1. - 44-47 с.
13. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетический механизм тканевой гипоксии типовой патологический процесс. // Общая патология и патофизиология. - 2004. - № 2. - 2-11 с.
14. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»): Монография /Чижов А.Я., Стрелков Р.Б., Потиевская В.И. и др. //Под ред. Агаджаняна Н.А. – М.: РУДН, 1994. – 95 с.
15. Интенсивная терапия: нац. рук-во: в 2 т. / под.ред. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 960 с.
16. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т.4. Энергоресурсы организма и физиология выживания. СПб.: Наука, 2004. - 250 с.
17. Chance B. Reaction of oxygen with the respiratory chain // J. Gen.Physiol. 1965. V.49. P. 163-188.
18. Zweifach B.W. General principles governing the behavior of the microcirculation // Am. J. Med. 1957.V. 23. P. 684-695.
19. Renkin E.M. Control of microcirculation // Handbook of Physiology. Bethesda. 1984. Section 2. V. 4. P. 627–688.
20. Иванов К.П., Дерий А.Н., Самойлов М.О. Диффузия кислорода из артериол // Докл. АН СССР. 1979. Т. 244. - 1509-1513 с.
21. Александрова А.Е., Енохин С.Ф., Медведев Ю.В., III Межд. съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения", Санкт-Петербург (1999), 7 – 12 с.
22. Виноградов В.М., Александрова А.Е., Пастушенков Л.В., "Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии", Минск (1973), 33-49 сс.
23. Лукьянова Л.Д., Всерос. конф. "Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция", Москва (1999).
24. Александрова А. Е., Проблемы туберкулеза, № 3. – 1994. - 47 – 50 с.
25. Лукьянова Л.Д., Биол. exper. биол., 124(9). - 1997. - 245-254 с.

26. Антоненкова Е. В., Сравнительная фармакологическая характеристика антигипоксантов олифена и амтизола / Антоненкова Е. В., - К.: Знання, 1996. – 20 с.
27. Медведев Ю.В., Толстой А.Д., Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма, Москва, “Терра-Календер и Промоушн” (2000), 67-70 с.
28. Смирнов В.С., Кузьмич М.К., Гипоксен, Санкт-Петербург, Москва “Фарминдекс” (2001), 79-82 с.
29. Гришина Е.В., Юрков Н.С., Шарова И.В., III Съезд биохимического общества, Санкт-Петербург (2002), 149- 150 с.
30. Зарубина И.В., Автореф. дис. д-ра.биол. наук, Санкт-Петербург (1999).
31. Смирнов А.В., Аксенов И.В., Зайцева К.К., Воен. мед.ж., № 10, (1992), 36-40 с.
32. Семиголовский Н.Ю., Шперлинг К.Н., Нефедов Р.Б., Рос.научн. конф. "Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы", Санкт-Петербург (1994).
33. Айсхата Сидибе, VII Межд. съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения", Санкт-Петербург (2003), 132 – 135 с.
34. Курмуков А.Г., Назруллаев С.С., Д. Г. Абдуллаходжаева, II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991), 245 с.
35. Федорова Н.В., Денисенко П.П., Керимов Ю.Б., II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991).
36. Афанасьев С.А., Крылатов А.В., Ласукова Т.В., Лишманов Ю.Б., Биохимия, 1996, 1779 – 1784 с.
37. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.А, Бюл. эксперим. биол., - 1989. - № 4, - 48 – 50 с.
38. Spasennikov, BA; Spasennikova, MG (Sep 1991). The new Soviet tranquilizergidazepam. Fel'dsher i akusherka 56 (9). 35–37 с.

39. Neznamov G.G; Koshelev V.V; Voronina T.A; Trofimov S.S (Mar 2002). Experimental and clinical rationale for complex treatment of mental disorders in clean-up workers of the Chernobyl nuclear plant accident. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija 65 (2). P. 12–6.
40. Lakin G .F., Biometriya (Biometrics).-High. sch., Moskow 1990. with program “Microsoft Excel” for Windows-2000.
41. Gatsyra V.V. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheski aktivnyh vechestv (Methods primary pharmacological studies of biologically active substances), 1974, Moskow, – P. 27-28.
42. Strebneva V.M., Davydova V.N., Hasina E. Idr. Abstracts of Papers. XI Rossijskij nacionalnyj kongress «Chelovek i lekarstvo» (XI Russian national congress «Man and Medicine»), Moskow, 2004, P. 831-832.
43. Основи екологічної токсикології: Лабораторний практикум / Уклад.: Ісаєнко В.М., Білик Т.І, Кіпніс Л.С. - К.: НАУ, 2007. - 68 с.