

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Н. М. САВЕЛЬЕВА

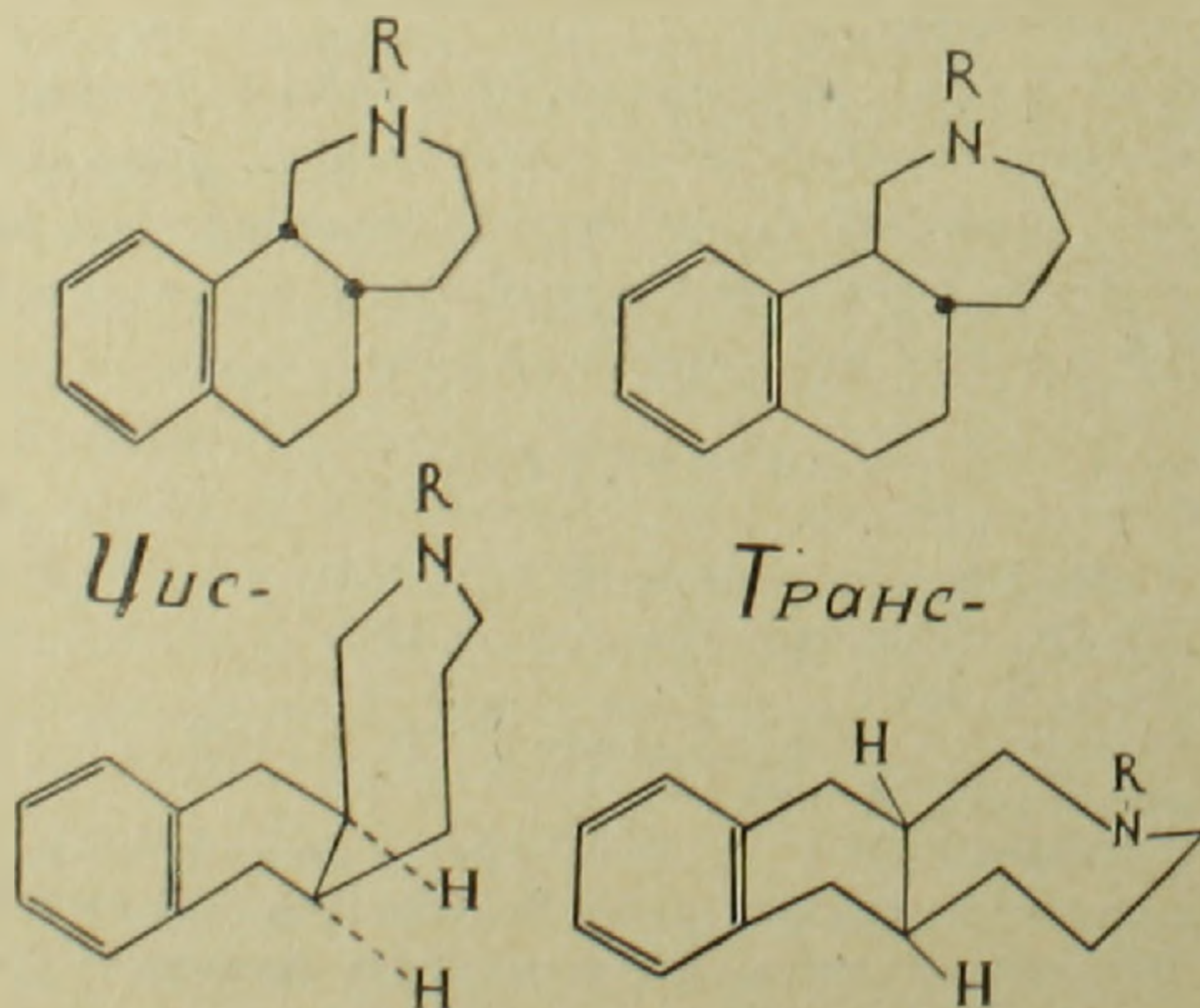
## ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАФТОАЗЕПИНОВ ЦИС- И ТРАНСФОРМЫ

Изучалось действие нафтоазепинов цис- и транс-конформации на поведение и температуру крыс и мышей при системном и внутримозговом введениях и их влияние на некоторые эффекты фенамина. Соединения транс-формы при подкожном введении крысам (50 мг/кг) вызывают отчетливое понижение кожной температуры. Действие цис-форм менее значительное. Различия в действии цис- и транс-форм нафтоазепинов сохраняются при их введении в желудочки мозга мышей. Цис- и транс-формы нафтоазепинов отличаются друг от друга также по влиянию на токсичность фенамина и фенаминовую гипертермию.

Известные психофармакологические средства имизин, сурмонтил, тегретол—производные изомерных дибензазепинов. Можно было надеяться, что носителями аналогичной фармакологической активности окажутся трициклические производные азепина иного строения, в частности соединения, в которых азепиновое кольцо конденсировано с нафталиновым ядром. В литературе имеются сведения о получении изомерных нафтоазепинов, однако мы не нашли указаний об их фармакологических свойствах.

В нашем распоряжении имелась группа нафтоазепинов, синтезированная в ИТОХ [1].

Ниже представлено строение исследуемых нафтоазепинов цис- и транс-форм и их расположение в плоскости.





В настоящем сообщении обсуждаются некоторые особенности действия нафтоазепинов на поведение и температуру животных при системном и внутримозговом введениях и их влияние на эффекты фенамина.

*Материал и методика.* Влияние нафтоазепинов на поведение, мышечный тонус и температуру изучено на белых крысах обоего пола весом 130—170 г. В каждую группу взято по 4—6 крыс. Препараты вводились подкожно по 50 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор. Изменение поведения определялось визуально, тонус скелетных мышц—по времени удерживания на наклонном стержне, кожная температура измерена при помощи электротермометра [2]. Все показатели регистрированы до введения препаратов и через 1/2, 1, 3, 5 и 24 час. после инъекции.

В боковой желудочек мозга мышей нафтоазепины введены по методу Хелей и Мак Кормика [4]. Использован прибор Ванечека и Кребса. В опыт взяты мыши обоего пола весом 18—20 г. Для уточнения попадания группе мышей в левый желудочек мозга вводился 2% раствор метиленовой сини. При вскрытии мозга у 80% животных обнаружено попадание краски в желудочек. Исследуемые соединения вводились в желудочек по 30 мкг в 3 мкл. Контрольным животным вводился физиологический раствор. Каждый препарат изучен на 20 мышах. Регистрирована температура животных до введения, спустя 15, 30 мин и 1, 2, 3 час. после введения препаратов.

Влияние нафтоазепинов на токсичность фенамина изучено на 144 белых крысах. Животные были сгруппированы по три в клетке. Препараты вводились подкожно по 50 мг/кг, а фенамин—внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг через 1 час после введения препаратов. Контрольным животным до фенамина вводился физиологический раствор. Каждый препарат изучен на 12 крысах. Через 24 часа отмечалось число животных, погибших в контрольной и подопытных группах.

Влияние нафтоазепинов на фенаминовую гипертермию изучено также на белых крысах. Препараты вводились подкожно по 50 мг/кг за 1 час до внутрибрюшинного введения фенамина в дозе 20 мг/кг. Температура измерялась до введения препаратов, через час после инъекции и спустя 1/2, 1, 3, 5, 24 час. после фенамина.

Результаты опытов обработаны статистически по Стьюденту-Фишеру и по критерию  $\chi^2$  («хи-квадрат»).

*Результаты исследований и обсуждение.* После введения исследуемых нафтоазепинов, в частности соединений транс-формы, у животных наблюдались угнетение спонтанной двигательной активности, тремор, пилоэрекция, абдукция конечностей, ретирование, стереотипные движения (жевательные движения, умывание), крысы были сгорблены, глазная щель сужена (птоз). Эти изменения развивались в течение первых 30 мин. Через час после введения препаратов животные становились менее агрессивными. На тонус скелетных мышц препараты не оказывали заметного влияния.

На рис. 1 представлены изменения кожной температуры крыс после подкожного введения нафтоазепинов. Как видно из рисунка, все четыре соединения транс-конфигурации вызывают весьма значительное (на 4—7°C) понижение температуры: действие соединений развивается в течение первого часа, и температура удерживается на низких значениях более трех часов. Спустя 5 час. все еще можно наблюдать некоторую гипотермию. Наиболее сильным и продолжительным гипотермическим действием обладают соединения, в которых R равен  $\text{C}_2\text{H}_5$  и  $\text{C}_2\text{H}_5$ . В то же время, как видно из рис. 1, соединения с цис-конфигурацией не влия-



ют на температуру ( $R = -CH_3$  и  $-CH_2C_6H_5$ ) или вызывают лишь небольшую гипотермию ( $R = -H$  и  $-C_2H_5$ ).

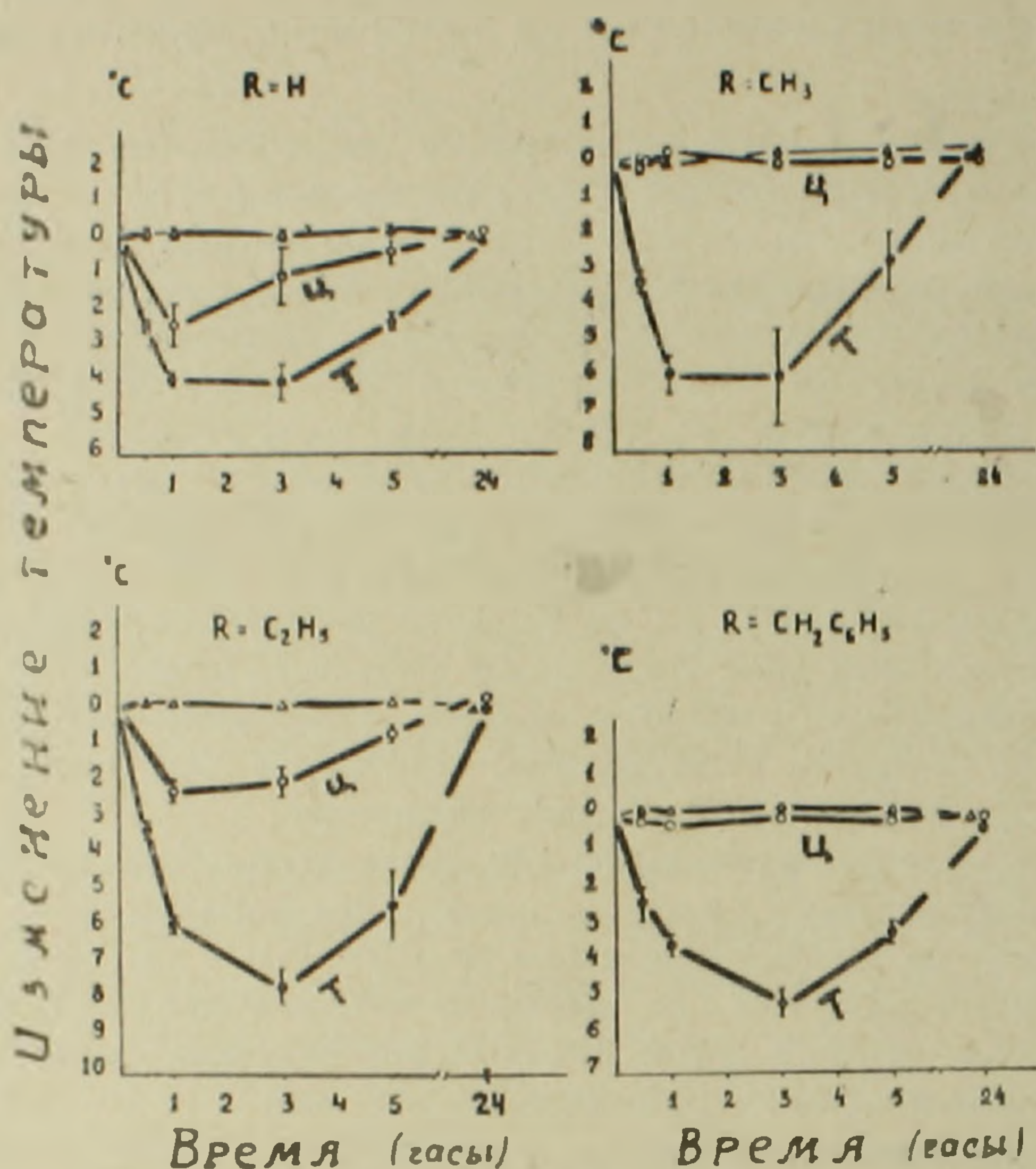


Рис. 1. Влияние нафтазепинов на кожную температуру крыс. Препараты введены подкожно по 50 мг/кг. Зачерненные круги (Т)—транс-форма, не-зачерненные круги—цис-форма (Ц).

Известно, что многие вещества, например биогенные амины, нарушают терморегуляцию и влияют на поведение животных при внутримозговых введениях, что не наблюдается при их введении другими путями. Возникал вопрос, не обусловлены ли различия в действии цис- и транс-форм нафтазепинов их способностью проникать через гемато-энцефалический барьер. Однако в опытах, в которых изучаемые нафтазепины в дозе 30 мкг вводились в боковой желудочек мозга мышей, было отмечено, что соединения, имеющие транс-конфигурацию, вызывают более выраженную гипотермию, чем соединения цис-строения. Стало быть, закономерность, отмеченная при введении препаратов подкожно, наблюдалась также при их внутрижелудочковом введении. Итак, различия в действии цис- и транс-форм нафтазепинов на температуру не обусловлены их проникновением через гемато-энцефалический барьер.

То обстоятельство, что после введения нафтазепинов животные становились менее подвижными и менее агрессивными, позволило предположить у соединений успокаивающие, угнетающие центральную нервную систему свойства. Поэтому представлялось целесообразным изучить действие препаратов в условиях возбуждения нервной системы. В качестве возбуждающего средства был использован фенамин. Взан-



модействие нафтоазепинов с фенамином было изучено в двух вариантах: определялось влияние препаратов на токсичность фенамина и на фенаминовую гипертермию.

Известно, что фенамин, введенный сгруппированным животным, в несколько раз токсичнее, чем введенный одиночным в такой же дозе [3, 5—7]. Согласно существующим представлениям, в условиях сгруппирования животные погибают от перевозбуждения. В условиях наших опытов в группе крыс, получивших физиологический раствор, введение фенамина в дозе 30 мг/кг привело к гибели 50% животных. Как видно из рис. 2, в группах, леченных предварительно нафтоазепами цис-

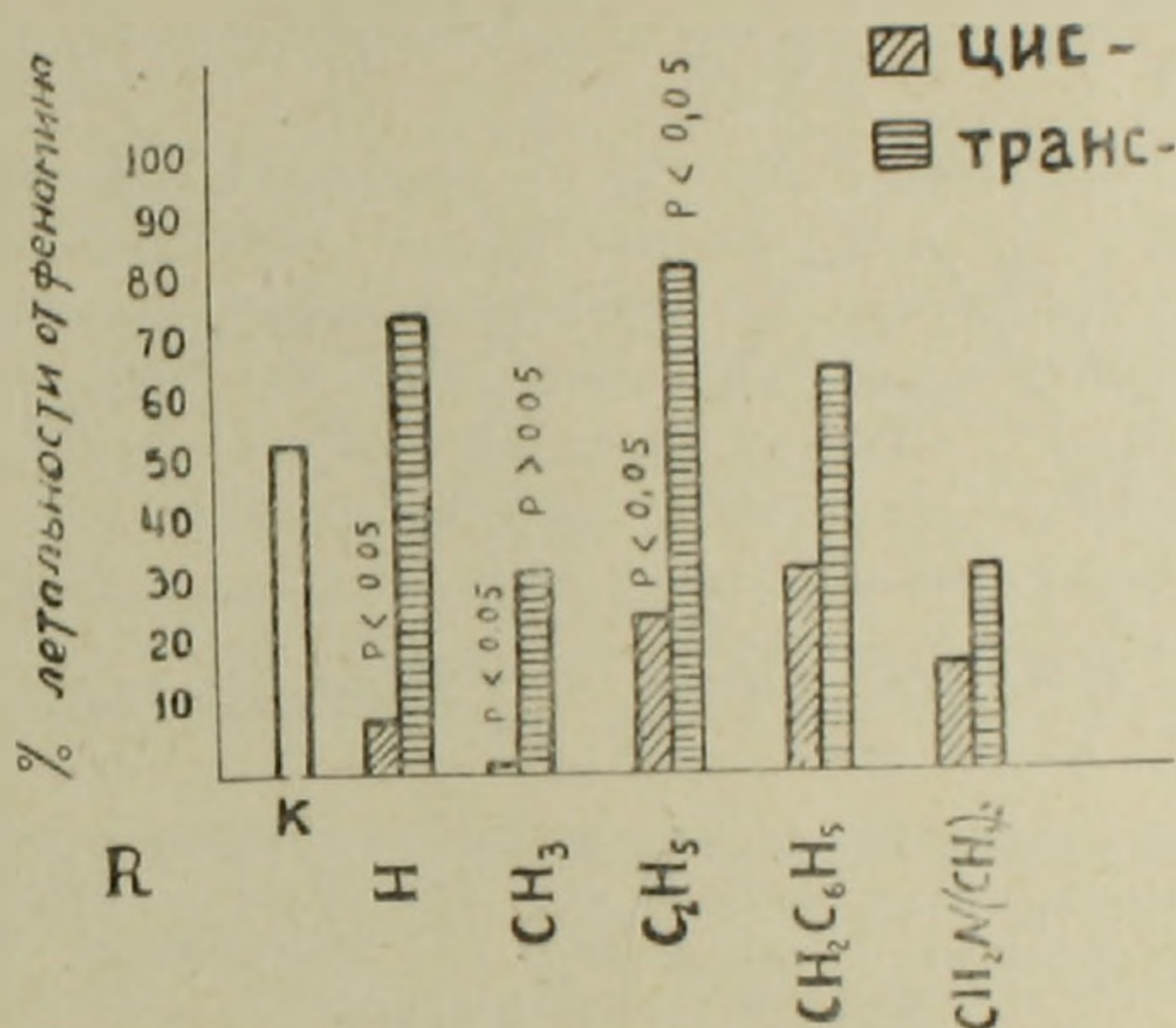


Рис. 2. Влияние нафтоазепинов на токсичность фенамина для сгруппированных крыс. Препараты введены подкожно по 50 мг/кг за час до внутрибрюшинного введения фенамина в дозе 30 мг/кг. К—контрольная группа крыс, получившая только фенамин.

конфигурации, смертность после введения фенамина была значительно ниже. Это защитное, антифенаминовое действие особенно выражено у соединений с  $R = -H$  и  $-CH_3$ . В этих же условиях соединения транс-формы не оказывали существенного влияния или даже потенцировали токсическое действие фенамина: как видно из рисунка, после введения транс-соединений с  $R = -H$  или  $-C_2H_5$  фенамин вызывал гибель большего числа животных, чем в контроле. Таким образом, в части случаев цис- и транс-формы нафтоазепинов оказывают диаметрально противоположное действие на токсичность фенамина для сгруппированных животных.

В опытах, в которых изучалось влияние нафтоазепинов на фенаминовую гипертермию, были получены следующие результаты. Фенамин в дозе 20 мг/кг вызывал у контрольных крыс повышение температуры в среднем на  $2^\circ C$  в течение первых двух часов. Затем, постепенно понижаясь, температура в течение 5 час. достигала исходных значений (рис. 3). Как видно из рисунка, цис- и транс-формы нафтоазепина с  $R = -H$ ,



введенные за час в дозе 50 мг/кг, предупреждают развитие фенаминовой гипертермии, причем нет существенных различий в действии обеих форм. В то же время транс-формы соединений, в которых  $R = -CH_3$  или  $-CH_2C_6H_5$ , отчетливо противодействуют развитию перегрева, тогда как

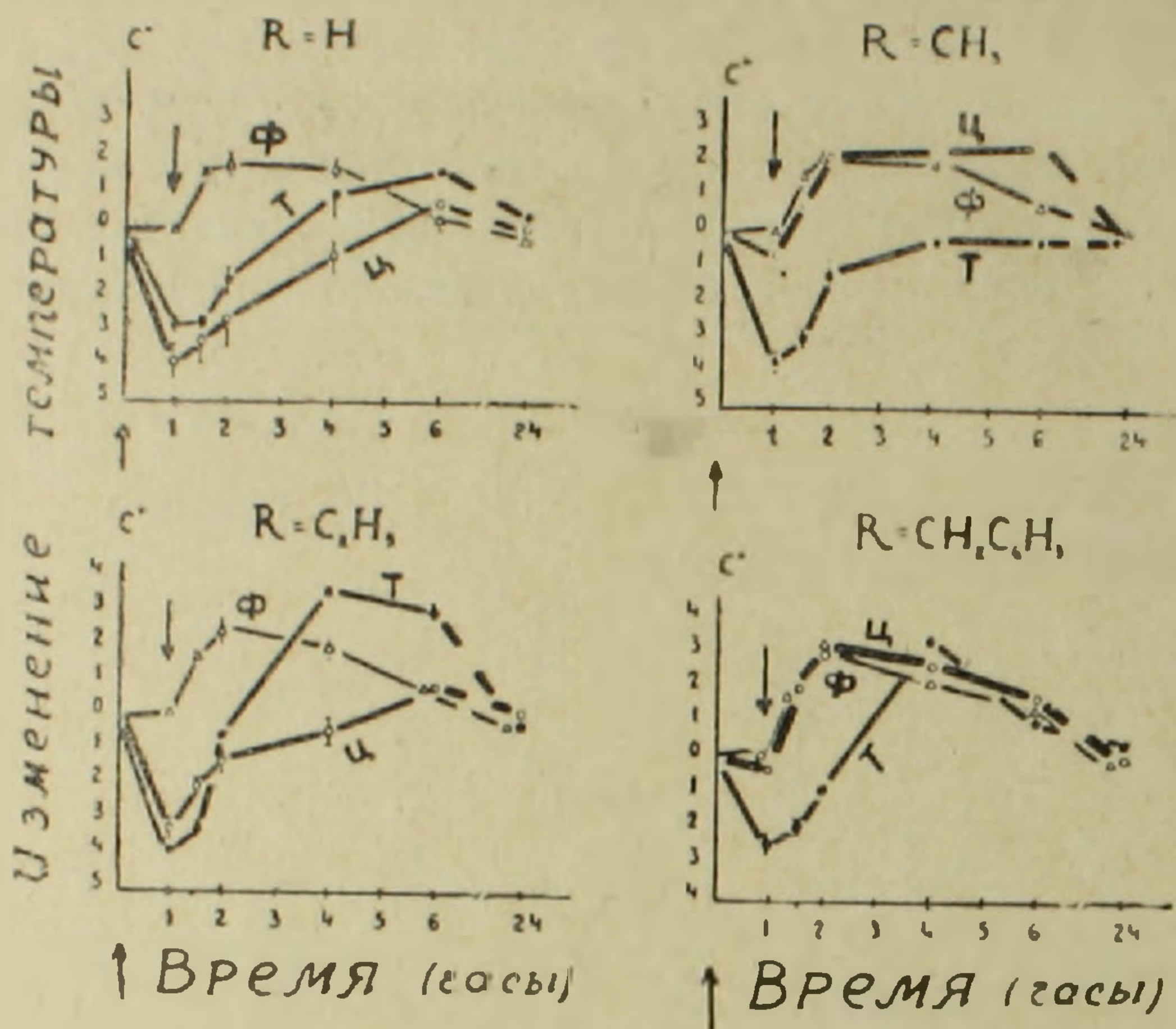


Рис. 3. Влияние нафтоазепинов на гипертермию, вызванную фенамином. Препараты введены подкожно по 50 мг/кг ( $\uparrow$ ) за час до внутрибрюшинного введения фенамина в дозе 20 мг/кг ( $\downarrow$ ). Ц—цис-форма, Т—транс-форма, Ф—только фенамин.

соединения цис-формы не оказывают никакого влияния. Из двух соединений с  $R = -C_2H_5$  цис-форма предупреждает, а транс-форма несколько усиливает и продлевает гипертермический эффект фенамина. Таким образом, в этих опытах был отмечен параллелизм между гипотермическим действием цис- и транс-форм соединений и их способностью противодействовать фенаминовой гипертермии только в двух парах нафтоазепинов, а именно, когда  $R = -CH_3$  и  $-CH_2C_6H_5$ .

Возвращаясь вновь к строению нафтоазепинов, нетрудно отметить, что азепиновое кольцо в транс-конфигурации находится в одной плоскости с нафталиновым ядром, и вся молекула довольно плоская, тогда как азепиновое кольцо в цис-конфигурации как бы нависает над нафталиновым ядром, т. е. находится не в одной с ним плоскости. Такое строение цис-форм, возможно, создает определенные пространственные затруднения при присоединении их к рецепторным участкам, в частности к рецепторам, ответственным за терморегуляцию. Однако отсюда не следует, что нафтоазепины цис-формы вообще неактивны. Против такого заключения свидетельствует способность цис-соединений защищать животных от смертельных доз фенамина. Очевидно, правильное было бы



говорить о разной направленности и, возможно, о разных точках приложения действия цис- и транс-форм соединений.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 25.XII 1972 г.

Բ. Բ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍԱՎԵԼՅԵՎԱ

# ՑԻՍ- և ԵԼ ՏՐԱՆՍ-ՆԱՖՏՈԱԶԵՊԻՆՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿԱԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՈՒՐՋ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է տեղակալված ցիս- և տրանս-նաֆտոազեպինների շարքը, որոնց ազեպինային օղակի ազոտի մոտ  $R = H, CH_3, C_2H_5, CH_2C_6H_5$ . Պրեպարատները ներմուծվել են առևտներին՝ ենթամաշկային 50 մգ/կգ դոզայով: Այս պայմաններում նաֆտոազեպիններն ունեն հիպոթերմիկ ազդեցություն, որն առավել արտահայտված է տրանս-նաֆտոազեպինների մոտ: Ցիս-նաֆտոազեպինների համեմատաբար թույլ հիպոթերմիկ ազդեցությունը պայմանավորված չէ հեմատո-էնցեֆալիկ արգելապատի առկայությամբ, քանի որ մկների մոտ ենթաուղեղային ներմուծման դեպքում ցիս-միացությունները դարձյալ զիճում են տրանս-նաֆտոազեպիններին:

Ցիս-նաֆտոազեպինները առևտների մոտ 50 մգ/կգ դոզայով հակազդում են ֆենամինի տոկսիկականությանը, մինչդեռ տրանս-միացությունները չեն ազդում, կամ նպաստում են ֆենամինի ազդեցության ուժեղացմանը: Ցիս- և տրանս-նաֆտոազեպինների ազդեցությունը ֆենամինային հիպերթերմիայի վրա պայմանավորված է նյութի ռադիկալով և կոֆորմացիայով:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бояхчян А. П., Оганесян Л. Л., Татевосян Г. Т. Арм. хим. журнал, 24, 11, 1000, 1971.
2. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 25, 2, 102, 1972.
3. Burn J. H., Hobbs R. Arch. Int. Pharmacodyn., 113, 1—2, 290, 1958.
4. Haley T. J., McCormick W. C. Br. J. Pharmacol. Chemother., 12, 1, 12, 1957.
5. Swlnvard E. A., Wolf H. H., Fink G. B., Goodman L. S. J. Pharmacol. Exp. Therap., 126, 4, 312, 1959.
6. Welch B. L., Welch A. S. J. Pharmacol. Exp. Therap., 151, 3, 331, 1966.
7. Wolf H. H., Geoge D. J. J. Pharmacol. Sci., 53, 7, 748, 1964.