

1. Амцуджан Н. Х. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1983.
2. Геворкян М. Т., Закарян А. К., Давтян М. А. Биолог. ж. Армении, 27, 9, 44—49; 1974.
3. Геворкян М. Л., Чубарян С. В., Туманян Т. Р., Торчян Р. О. Биолог. ж. Армении, 32, 4, 314—318, 1986.
4. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. М., 2, 1982.
5. Bascor L., Cabelli J., Vellit M., Gonzales A. Biochim. biophys. acta, 128, 1, 149—154, 1966.
6. Bedino S. Ital. J. Biochem., 28, 4, 264—276, 1977.
7. Berito J., Colombo J—P., Bachmann C. Biochem. J., 175, 2, 449—454, 1978.
8. Carvajal N., Cederbaum S. D. Biochim. biophys. acta, 870, P 34, 2, 161—184, 1986.
9. Glass R. D., Knox W. E. J. Biol. Chem., 248, 16, 5785—5789, 1973.
10. Hunter A., Downs C. E. J. Biol. Chem., 157, 2, 427—446, 1945.
11. Pace C. N., meaders R. A. Biochim. biophys. acta, 658, 2, 410—412, 1981.
12. Park W. K., Nuchimson S., Kim S. Biochem. Med., 19, 1, 39—46, 1978.
13. Rao R. V. R., Reddi R. R., Swami K. S. Int. J. Biochem., 4, 19, 62—70, 1973.
14. Rosenfeld J. L., Dutta S. P., Chheda G. B., Tritsch G. L. Biochim. biophys. acta, 410, 1, 154—166, 1973.

Получено 9.XI 1987 г.

Вестн. ж. Армении, № 1, (42), 1987

УДК 615.214.21

## РЕЗЕРВИНОПОДОБНЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА И ПОИСК НЕИРОЛЕПТИКОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОХИНОЛИЗИДИНА

Э. М. АРЗАНУНЦ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджяна  
АН АрмССР, Ереван

Описаны известные психотропные средства, близкие к резерпину по структуре или механизму действия. Приведены также потенциальные нейролептические вещества—октагидроиндолизидины, содержащие в структуре, как и резерпин, индольный фрагмент.

Ներկայացված են նյութեր պիրոպերոլ կրթեր, որոնք կառուցվածքով և արգելադրական մեխանիզմով մոտ են ռեզերպինին: Տեղեկատվ են նաև պոտենցիալ նեյրոլեպտիկ միացություններ, որոնք կրկն կառուցվածքով, ինչպես և ռեզերպինը, պարունակում են ինդոլային ֆրագմենտ:

The known psychotropic drugs, which are close in structure or mechanism of action to reserpine, have been reviewed from a comparative aspect. Potential neuroleptic substances—octahydroindolizidines, containing in their structure, similar to reserpine, an indole fragment, have also been described.

Сокращения: 5-ОТФ—5-кетотриптофан; 5-ОТ—серотонин; ИА—норадреналин.

Современная психиатрия характеризуется бурным развитием медикаментозной терапии психических расстройств. Одним из первых антипсихотических средств является нейролептик резерпин—индольный алкалоид, выделенный из индийского растения раувольфии змеиной в 1952 году. Фармакологию резерпина и других алкалоидов раувольфии посвящено большое число экспериментальных и клинических исследований, обобщенных в ряде монографий и обзоров. Механизм центрального, особенно антипсихотического действия резерпина, остается пока еще не вполне выясненным. Известно, что резерпин нарушает способность внутриклеточного резервирования моноаминов в результате ингибирования  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФ-азы, фермента, обеспечивающего «закачку» катехоламинов и серотонина в гранулы [5]. Следствием ингибирования является опустошение свободных запасов медиаторов. В связи с наличием осложнений и значительного числа побочных эффектов удельный вес резерпина в клинической психофармакологии резко уменьшился [3].

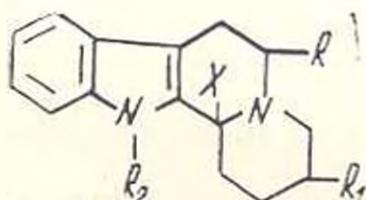
С целью создания синтетических заменителей алкалоида Шнайдер и Бросси в Базеле получили новую группу соединений—гексагидробензохинолизидины [14, 15], которые по своей структуре не принадлежат к индольным алкалоидам, таким как резерпин, но имеют общие фармакологические свойства и биохимический механизм действия. Клиническое применение в ряду бензохинолизидинов нашли тетрабеназин [10] и бензхинамид [15]. Бензохинолизидины отличаются друг от друга по фармакологической активности, но ни один из них не обладает таким сильным и продолжительным действием, как резерпин.

Одним из направлений в поиске нейролептических средств явился синтез соединений, содержащих в молекуле, как и резерпин, индольный фрагмент. С этой целью в Институте фармакологии АМН СССР начиная с 50-х годов велись исследования по синтезу конденсированных систем индола, в том числе карболина и карбазола. Среди 26 производных  $\gamma$ -карболина с различными заместителями в ароматическом и пиперидиновом ядрах наиболее интересным представляется соединение карбидин, фармакологические свойства которого подробно изучены Барковым [3]. На основании химических наблюдений препарат рассматривается и как нейролептик и как антидепрессант. Близким к карбидину по структуре и типу нейротропного действия является его эзеллиновый аналог—каразедин [3].

В последние годы Харбертом и соавт. [8] исследована нейролептическая активность в ряду 5-арил тетрагидро- $\gamma$ -карболина. Среди них флуорофенил производное пиперидинола флутролин проявляет в эксперименте выраженные нейролептические свойства. Среди производных пиперазинил карбазола определенный интерес представляет препарат BW-234 V фирмы «Wellcome» США, который на основании результатов экспериментальных исследований рекомендуется авторами как потенциальное нейролептическое средство, не вызывающее экстрапирамидных расстройств [7].

В ряду  $\beta$ -карболинов не обнаружены вещества, обладающие нейрорентгенологической активностью. Однако структурные аналоги тетрагидро- $\beta$ -карболинов октагидропроизводные хинолизины рекомендуются в американских патентах в качестве седативных и транквилизирующих средств, а в голландском патенте указывается на резерпинолподобные свойства замещенных индолохинолизинов [2], что послужило основанием для синтеза в ИТОХ АН АрмССР индолохинолизинов с ануляриным (при  $C_{12}$ ) метильным радикалом [6] и позднее соединений, имеющих заместители у атома азота индольного кольца [1]. Структурные формулы этих соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1. Производные октагидроиндолохинолизины



№№ п.п.	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	CH <sub>3</sub>	H	H	H
2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
5	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
12	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>

Ниже приводятся результаты изучения психотропной активности синтезированных индолохинолизинов, зависимости действия от структуры.

**Материал и методики.** Использованы беспородные белые мыши обоего пола массой 18–22 г и крысы—150–180 г. Изучали влияние соединений на поведение, двигательную активность, тонус скелетной мускулатуры. Соединения вводили под кожу в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг. Определяли ED<sub>50</sub> для активных соединений, которые вводили мышам внутривенно.

Для изучения влияния на депримирующие эффекты резерпина соединения вводили подкожно мышам в дозе 10 мг/кг за 1 час до внутривенной инъекции резерпина (1 мг/кг), хрестам—в дозе 20 мг/кг спустя 18 ч после нейтралитива (2,5 мг/кг). Регистрировали изменения поведения, температуры и плавной щели до и спустя 1, 3, 5 и 24 ч после введения резерпина. Исследовали также влияние соединений (20 мг/кг) на эффекты синтетических пембутала (20 мг/кг), хрестана (700 мг/кг) и тексокала (60 мг/кг). Продолжительность сна определяли до времени печеночной и появления рефлекса выпрямления.

В опытах на мышах изучали влияние соединений (10 мг/кг) на токсичность фенимина (20 мг/кг) у животных (по 10 мышей в группе), на ареколиновый (25 мг/кг) тремор, кораловые судороги (90 мг/кг), влияние на аноморфиновые (30 мг/кг) гипотермию и стереоипию. Соединения вводили за 45 мин до стимуляторов. Влияние на встряхивания головы у мышей, вызываемые 5-ОТФ, определяли путем введения соединений подкожно в дозе 10 мг/кг до внутривенного введения 5-ОТФ (50 мг/кг).

В опытах *in vivo* изучали влияние соединений на содержание 5-ОТ и НА в гомогенатах мозга крыс. Содержание 5-ОТ и НА определяли спустя 1 час после инъекции соединений в дозе 10 мг/кг. Амины выделяли из гомогенатов методом ионообменной хроматографии и определяли спектрофлуорометрически [4].

Экспериментальные данные обработаны статистически по Стьюденту-Фишеру и Лигитилду-Уилкоксоу.

**Результаты и обсуждение.** Как показали исследования, индолохинолизидины без заместителя при пиррольном атоме азота, а также N-метил замещенные соединения (табл. 1, №№ 1—12), введенные мышам и крысам в дозах 10, 20 и 100 мг/кг, вызывают отчетливое угнетенное поведения животных: малоподвижность, скудность, замедление дыхания. Наряду с этим, отмечено понижение температуры. Наиболее выраженным седативным и гипотермическим действием обладают соединения 1, 2, 6 и 9. Интенсивность гипотермии—функция дозы. Через 3—5 ч температура животных приближается к исходной. Соединение 2 даже в дозе 1 мг/кг понижает кожную температуру мышей на 3,4° в течение 30 минут. У крыс, леченных соединениями 1, 2, 6, 9 и 10, отмечено небольшое сужение глазной щели—блефароптоз. Крысы спонтанно принимают необычные позы, напоминающие состояние катаlepsии. Катаlepsия сохраняется более 5 ч и не усиливается с увеличением дозы.

Исследованные соединения не влияют существенно на депримирующие эффекты резерпина, противодействуя в некоторой степени лишь развитию блефароптоза. Соединение 2 потенцирует спотворное действие нембутала, гексенала и уретана ( $P < 0,05$ ), а соединение 9—только гексенала ( $P < 0,001$ ). Остальные соединения не влияют на эффекты спотворных. Индолохинолизидины не влияют на токсичность фенамина у мышей и на гиперкинез, вызванный у мышей введением 5-ОТФ.

Соединения 2 и 9 усиливают в течение 3 ч гипотермический эффект апоморфина, противодействуя апоморфиновой стереотипии, и не влияют на коразоловые судороги и ареколиновый тремор у мышей.  $LD_{50}$  соединений 2 и 9 у мышей составляют 119,0 (110,9—127,7) и 92,0 (88,9—95,1) мг/кг соответственно.

Таблица 2. Влияние индолохинолизидинов 1 и 2 на содержание 5-ОТ и НА в мозге крыс через 1 час после их введения в дозе 10 мг/кг

	5-ОТ, мкг/г	НА, мкг/г
Контроль	0.36±0.02	0.33±0.03
Соединение 1	0.45±0.03	0.42±0.02; $P < 0.02$
Соединение 2	0.68±0.03	0.37±0.02
	$P < 0.05$	

Индолохинолизидины 1 и 2 повышают содержание 5-ОТ мозга крыс на 21 и 78% соответственно спустя 1 час после инъекции (табл. 2). После введения соединения 2 уровень 5-ОТ сохраняется на 26% выше контрольного даже через 3 ч и восстанавливается лишь через 18 часов.

Уровень НА в мозге крыс повышается на 27% только после введения соединения 1. Остальные соединения не влияют существенно на его количество в мозге.

Таким образом, индолоксинолизидины с ангуляриной метильной группой без заместителя при пиррольном атоме азота, а также N-метилзамещенные соединения вызывают у мышей и крыс, подобно резерпину, симптомы депрессивного действия: угнетение поведения, катаплексию, гипотермию, блефароптоз.

В результате исследования психотропных свойств 12 производных индолоксинолизидина выраженное нейролептическое действие выявлено у соединения 2, имеющего метильный радикал у третьего углеродного атома (условное название индохин). В отличие от резерпиноподобных средств угнетающее действие этого соединения сопровождается повышением содержания серотонина в мозге в связи с избирательным торможением дегаминирования амина. Результаты клинической апробации показали, что индохин оказался эффективным при лечении резко выраженных вегетативных и параноидных состояний, сопровождаемых внутренним беспокойством. Однако индохин существенно уступает аминазину, тизерпину, амитриптилину, успешно используемым клиницистами для лечения больных в рамках «больших психозов».

Арсенал нейролептических средств пополняется новыми препаратами, принадлежащими к разным классам химических соединений и обладающими разными спектрами фармакологического действия. Большой практический и теоретический интерес представляют два нейролептика принципиально иной химической структуры, содержащей индольный фрагмент оксипертин [12] и молиндон [11]. В последние годы нейролептическая активность выявлена также у некоторых индольных производных флуоробутирофенона, известных под названием бириперон и милонперон [13].

Итак, существующие нейролептические средства, близкие к резерпину по структуре или механизму действия, не представляют однородной в химическом отношении группы. В связи с тем, что, согласно научным прогнозам, психотропные средства будут занимать одно из ведущих мест в фармакологии будущего, поиск веществ, обладающих антипсихотической активностью, весьма перспективен среди соединений с различной химической структурой, в том числе и среди производных индола, известных своей широкой биологической активностью [9].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветис В. Г., Меропян Л. Г., Шахатрян Р. К., Широян Ф. Р., Арманцян Э. М., Саркисян Н. С. Хим.-фарм. ж., 5, 44—48, 1982.
2. Патент Голландский 109.512 (1963), С. А. 62. 10438, 1965. Патент США 3.151.110 (1964), С. А. 61.16080, 1964.
3. Рагаский К. С. Фармакология нейролептиков. М., 1976.
4. Сафразбеков Р. Р., Арманцян Э. М. Лаб. дело, 1, 226—227, 1977.
5. Успенский А. Е. Ж. невропатол. и психиатр., 6, 943—947, 1981.
6. Широян Ф. Р., Дажакян Л. В., Шахатрян Р. Р., Терякян Г. Т. Арм. хим. ж., 20, 8, 649—656, 1967.

7. Ferris R. M., Harfenist M., McKenzie G. M., Cooper B., Soroco F. E., Maxwell R. A. *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 388—390, 1982.
8. Herbst Ch. A., Plattner J. J., Welch W. M., Weissman A., Koe B. K. *J. Med. Chem.*, **23**, 635—643, 1980.
9. Krishna C. J., Pooran Ch. *Die Pharmazie*, **37**, 1, 1—13, 1982.
10. Lingjaerde O. *Acta psychiat. scand.*, **31**, 170, 1963.
11. Meller E., Fridman E. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **220**, 3, 609—615, 1972.
12. Moroji T., Okayama T., Hazino Y., Sekiguchi K. *Arzneim-Forsch.*, **35**, 5, 801—808, 1986.
13. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms*, Berlin, 2, 7057, 7269, 1987.
14. Pletscher A., Frossi A., Goy K. F. *Intern. Rev. of Neurobiol.*, **4**, 275—305, 1962.
15. Scriabine A., Weissman A., Finger K. F., Delahunty C. S., Constantine J. W., Scheider J. A. *Jama*, **191**, 4, 276—279, 1961.

Поступило 23.X 1987 г.