

N - (4 - Ацетилфеніл) - 3, 4, 5 - триметоксибензамід - психотропний засіб з транквілізуючим типом дії.

Винахід належить до медичної галузі, конкретно до лікарських засобів для лікування хворих з психопатологічними та невротичними розладами. Серед аналогів відомий ряд фармакологічних засобів, які використовуються для лікування психопатологічних і невротичних розладів. До цих препаратів належать нейролептики фенотиазинового ряду (наприклад, аміназин), бутирофенонового ряду (наприклад, галоперидол), а також анксиолітики, головним чином, похідні 1,4-бенздіазепіну (діазепам, лоразепам, фенозепам) [1].

Однак, використання вище згатних засобів не завжди надає можливість досягти бажаного ефекту. По-перше, у більшості нейролептиків поряд з антипсихотичною дією часто присутні ускладнення у вигляді розвитку паркінсонізму, пригнічення ЦНС, виникають екстрапірамідальні розлади. Сучасним анксиолітикам притаманна небажана міорелаксуюча та гіпногенна дія. Лікування багатьма транквілізаторами необхідно проводити з великою обережністю, оскільки можливий розвиток залежності від цих препаратів. По друге, різноманітність психопатологічних синдромів і симптомів в *багато* разів перевищує різноманітність існуючих транквілізаторів і, нарешті, по-третє, вони досить токсичні, що надзвичайно небезпечно.

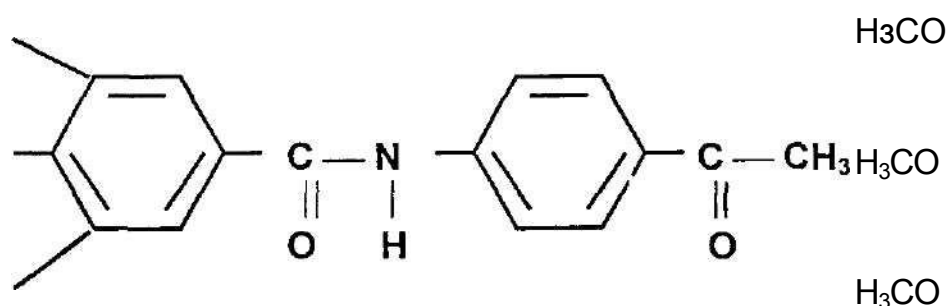
Крім того, слід підкреслити, що кожний психопатологічний симптом має свої патогенетичні нюанси. Тому успіх фармакотерапії буде залежати від того, наскільки точно психотропний препарат попадає в патогенетичні ланки того чи іншого симптому.

Найбільш близькими аналогами до М-(4'-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензаміду по сукупності ознак (прототипом) вибрані аміназин та діазепам.

Задача винаходу - розробка психотропного засобу з транквілізуючим типом дії для лікування психопатологічних та невротичних розладів для розширення арсеналу використовуваних психотропних засобів та створення менш токсичного засобу, що поєднує в собі властивості нейролептика, транквілізатора та анксиолітика.

Вказана задача досягається використанням у якості психотропного засобу з транквілізуючим типом дії похідного 3,4,5-триметоксибензойної кислоти, а саме N-(4'-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензаміду.

Заявляється N-(4'-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензамід формули



відомий в якості нейролептичної речовини [2], був отриманий конденсацією п-аміноацетофенону з хлорангідридом 3,4,5-триметоксибензойної кислоти в діоксані при охолодженні реакційної суміші льодом з виходом 42,5%.

Рішення технологічної задачі - удосконалення методу отримання N-(4'-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензаміду шляхом введення очистки хлорангідриду 3,4,5-триметоксибензойної кислоти (перегонка у вакуумі водноструміного насосу) та проведення реакції останньої стадії при кімнатній температурі (20±2) °C проти раніше використовуваної температури (G±2) °C, а також зменшення кількості розчинника - діоксану в 2, 5 рази. Вказане

удосконалення дозволило отримати Ї-(4¹-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензамід з виходом 85%, тобто збільшити вихід кінцевого продукту в 2 рази (табл.1)

К-(4¹-ацетилфеніл)-3,4,5-триметоксибензамід (далі галотранк) представляє собою білу кристалічну речовину, не розчинну в воді, добре розчинну в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, твіні-80, гліцерині. Температура топлення 188-189°C (із 50% етилового спирту). Структура галотранку підтверджена елементним аналізом та спектральними методами. УФ-спектр (95% етиловий спирт): $X_{\text{шкс}} = 302 \pm 2$ нм; ІЧ- спектр (табл., КВч) $\nu 1680$ (C=O кетонна), $\nu 3380$ (NH амідна з'вязок NH-транс[^], $\tau 1650$ (C=O амідна); ПМР-спектр (CF₃COOH, £ м.д.): 2,81 синглет (3H, CH₃-[^]), 4,06 синглет (6H, 2CH₃O), 4,10 синглет (3H, CH₃O), 7,33 синглет (2H, Ач) дуплет (2H, Ач), 8, 20 дуплет (2H,Ач). Знайдено , %: С 65,73, Н 5,79, N 4,27. С₁₈ Н₁₉ NO₅-Обчислено, %: С 65,64, Н 5,81, N4,25.

Рішення задачі винаходу ґрунтується на тому, що нами вперше встановлена транквілізуюча та анксіолітична дія галотранку, а також показані його переваги у порівнянні з відомими психотропними препаратами - аміназином та діазепамом, що обумовлює та передбачає його використання у якості нового психотропного засобу з транквілізуючим типом дії. При цьому вивчені наступні властивості: гостра токсичність та специфічна активність.

Гостра токсичність галотранку визначена по величині ЛД₅₀ методом пробіт-анализу Літчфільда-Уїлкоксона [3]. Досліди проведені на статевозрілих білих мишах масою від 19 до 22 грамів та на білих щурах масою від 180 до 200 грамів при внутрішньочеревному введенні емульсії в твіні-80 і перорально. Спостереження проводили 3 доби. Не виявлено міжвидових особливостей токсичності галотранку, так як ЛД₅₀ у мишей та щурів як при внутрішньочеревинному, так і при пероральному введенні, знаходяться на рівні одного порядку. Гостра токсичність галотранку співставлена з токсичністю широко відомих психотропних засобів (табл. 2). Результати дослідів показали, що галотранк належить до малотоксичних сполук. Він менш токсичний, ніж

аміназин в 13 разів, ніж трифтазин в 8,7 разів, ніж галоперидол - у 40 разів, ніж діазепам - у 13 разів.

Спонтанна рухова активність вивчена у дослідях на білих щурах масою від 170 до 200 грамів при пероральному введенні в дозах від 100 до 300 мг/кг. Рухова активність вивчена з допомогою актографу та реєструвалась на протязі 4-х годин, зняття показників імпульсів руху (імп./рух.) лічильників проводилось кожну годину (табл. 3).

Результати дослідів показали, що при введенні галотранку у дозі 200 мг/кг та 300 мг/кг зниження рухової активності настало через 1 год. і реєструвалось на протязі 4-х год спостереження [4].

Співставляючи дію галотранку та аміназину на спонтанну рухову активність, необхідно зазначити, що по дозам аміназин у співвідношенні до ЛД₅₀ у 2,5 рази активніший, ніж галотранк. Однак, по виразу дія обох препаратів рівноефективна.

Антифенаміновий вплив галотранку проведений на білих мишах масою від 17 до 22 грамів. Рухова активність тварин реєструвалась у багатоканальному актографі. У динаміці реєструвалась кількість імпульсів лічильника актографу, яке відтворювало кількість пересувань тварин у приладі. Фенамін вводили внутрішньочеревинно в дозі 10 мг/кг. Галотранк вводили внутрішньочеревинно в наростаючих дозах за 45 хвилин до введення фенаміну. Реєстрація числа пробіжок проводилась у актографі через 1 год, (табл.4). Показано, що фенамін підвищує рухову активність мишей через 1 год. після його введення в 6 разів. Галотранк ефективно і дозозалежно попереджає розвиток фенамінової рухової гіперактивності. ЕД₅₀ по тесту 185 мг/кг. Співвідносно щодо ефективних доз, що купірують фенамінову гіперактивність, і ЛД₅₀ для галотранку (відповідно 185 мг/кг та 2000 мг/кг) та аміназину (відповідно 5 мг/кг та 155 мг/кг) ефективність аміназину по дозам перевищує в 3 рази, але по виразу антифенамінового ефекту по наведеному тесту обидва препарати рівноефективні.

Найбільш адекватною експериментальною моделлю, що характеризує анксиолітичну дію, є методика "конфліктної ситуації", антикоразолова дія, вплив на агресивну поведінку в тесті спровокованої бійки, ефект міорелаксації.

Анксиолітична дія галотранку вивчена на білих щурах масою від 180 до 220 грамів на моделі "конфліктної ситуації" [5]. Галотранк вводили перорально у зростаючих дозах за 1 год. до досліду. Контрольним тваринам пероральтю вводили воду у об'ємі 0,5 мл. Дослід проводили 7 діб. До досліду щурів тримали на безводній дієті. Потім 3 доби в експериментальній камері забезпечили доступ тварин до поїлок на протязі 5 хвилин. Число взятій води із поїлки та число походів за нею реєструвалось на протязі 15 хвилин (табл.5). Показано, що галотранк дозозалежно збільшував число взятій води із поїлки, незважаючи на те, що це супроводжувалось електробольовою дією. Число взятій води при дії галотранку в дозі 200 мг/кг збільшувалось майже в 8 разів. ЕД₅₀ приймає значення 120 мг/кг. Результати свідчать про антитривожну (анксиолітичну) дію галотранку.

Порівняльні дослідження з відомим анксиолітиком діазепамом показали, що в перерахунку співвідношення ЕД₅₀ на 1/10 від ЛД₅₀ глибина протитривожного ефекту галотранку та діазепаму, введеного внутрішньочеревинно в дозі 5 мг/кг у моделі "конфліктної ситуації" приблизно однакова.

Антикорозолова дія галотранку проведена в дослідах на білих мишах масою від 20 до 23 грамів. Галотранк вводили за 1 год. до введення коразолу перорально у зростаючих дозах. Коразол вводили внутрішньочеревинно у дозах 100 мг/кг (табл.6). Показано, що при введенні галотранку у дозі 200 мг/кг в 66% випадків достовірно попереджається розвиток судомних припадків та у 80% випадків попереджується загибель іварин. При чому в 34% випадків, коли судоми реєструвалися, вони носили редуцирований характер з випаданням тонічною компоненту. При введенні галотранку в дозі 300 мг/кг в 100% випадків судомний синдром був відсутній - у 100% випадків тварині виживали.

Співпорівняльні дослідження показали, що анксиолітик діазепам в дозі 5 мг/кг при внутрішньочеревинному введенні попереджував розвиток судомного синдрому та загибель тварин рівноефективно з галотранком.

Вплив галотранку на усунування агресивної поведінки тварин вивчали на моделі "бійка мишей" та проводили електробольовим подразненням пар тварин.

Досліди проведені на білих мишах масою від 18 до 22 грамів. Дослідили 10 пар мишей. Пари підбирали з однаковою вагою. Галотранк вводили перорально у зростаючих дозах. Тестування здійснювали через 1 год. після введення препарату. Враховували наявність бійки та кількість зіткнень на протязі 3 хв. (табл.7). Показано, що галотранк попереджає бійки тварин.

Співставлення досліджень показало, що діазепам в дозі 10 мг/кг при внутрішньочеревинному введенні також попереджав агресивну поведінку тварин, повністю усуваючи спровоковані електробольовим подразненням бійки пар мишей рівноєфективно з галотранком.

Однім із позитивних побічних, небажаних ефектів бенздіазепанових анксиолітиків є розвиток міорелаксації (зниження м'язового тону).

Міорелаксація визначалась в тесті "натягнутої дротини" в дослідах на білих мишах масою від 19 до 22 грамів при пероральному введенні галотранка у зростаючих дозах. В якості препарату порівняння використали діазепам в дозі 3 мг/кг при внутрішньочеревинному введенні. Тестування проводили через 1 год. після введення галотранку. М'язовий тонус оцінювали часом підтягування задніх лап при підвішуванні мишей за передні лапи на горизонтально натягнуту дротину. При цьому не підтягування задніх лап на протязі 30 сек. розглядали як розвиток міорелаксації (табл. 8) Показано, що ефект міорелаксації спостерігався тільки починаючи з дози 400 мг/кг, але не для всіх мишей. В той же час діазепам викликав 100% релаксацію, починаючи з дози 3 мг/кг. При чому 50% із досліджуваних тварин так і не підтягнулись і падали на експериментальний стіл.

Наведені результати порівняльної гострої токсичності, нейролептичної та анксиолітичної активності, а також транквілізуючої дії свідчать, що N-(4'-ацеїлфеніл) 3,4,5- гримеюоксибензамід (галотранк) є новим психотронним засобом з транквілізуючим типом дії.

Порівняльний аналіз з відомим нейролептиком аміназином та найбільш часто використовуваним анксиолітиком - діазепамом, - показав, що галотранк менш токсичний, ніж аміназин у 13 разів та ніж діазепам у 13 разів. Вплив галотранку та аміназину на спонтанну рухову активність рівноєфективний.

Показано, що галотранк і аміназин в однаковій мірі попереджають фенамінову рухову гіперактивність.

Отримані результати показують, що галотранк має анксіолітичну дію, по виразу рівну препарату діазепаму.

На відміну від діазепаму, галотранк менш токсичний в 13 разів, в ефективних анксіолітичних дозах не викликає явищ міорелаксації, що дає можливість використовувати його для лікування в денний час, не перешкоджаючи успішній виробничій діяльності.

Додатково було встановлено, що галотранк не викликає вегетативних та екстапрамідальних ефектів, властивих похідним 1,4-бензДійЗСпінів, а також препаратам бутирофенонового та фенотиазинового рядів.

Галотранк представляє інтерес для психоневрологічної практики як засіб для лікування психотичних та невротичних розладів.

Таблиця 1

**Порівняльні характеристики способу отримання
N-(4 -ацетилфеніл)- 3,4,5- триметоксибензаміду**

Загружено			Темпера- тура реакції, °C	К-сть розчинника (диоксан),мл	Вихід продукту /о
Назва речовини	Маса, г	Кількість г-моль			
1	2	3	4	5	6
N-(4'- Ацетил ф ені л)-3,4,5-тр им етоксибенз амід, отриманий за [1]					
1. Пара-аміно- Ацетофенон	1,35	0,01	0 ± 2	40	42,5
2. Хлорангид- рид 3.4,5-три- метоксибензой- ноїкислоти	2,3	0,01			
N-(4 -Ацетилфеніл)- 3,4,5-триметоксибензамід, отриманий за удосконаленням методом					
Приклад 1 а					
1.	1,35	0,01	20 ± 2	16	85,1
2.	2.3	0.01			
Приклад 1б					
1.	135	1,0	20 ± 2	1600	84,9
2.	230	1,0			

Таблиця 2

**Токсичність галотранку в порівнянні з стандартними
психотропними засобами**

До сліджува льний препарат	п	ЛД ₅₀ , мг/кг
Галотранк	30	2000 (1850:2200)
Аміназин	20	155
Трифтазин	22	230 (200:250)
Галоперидол	18	50 (35:70)
Диазепам	20	150 (135:170)

Таблиця 3

**Вплив галотранку на спонтанну рухому активність
білих щурів, імп./рух**

Умови досліджу	N	Доза мг/кг	Контроль				мг/кг
			1	2	3	4	
Контроль	10	-	210±30	12 ±18	70± 8	52 ±6	
Галотранк	10	100	132±21	81 ±12	35± 5*	21 ±4*	180
Галотранк	10	200	91 ±8*	53 ±7*	22± 5*	15 ±4*	
Галотранк	10	300	72 ±9*	41 ± 6*	16± 4*	8 ±3*	
Аміназин	10	5	87 ±7	41 ±9*	20± 6*	14 ±3*	

Примітка : * достовірні відмінності по відношенню до контролю.

Таблиця 4

Вплив галотранку на фенамшову гіперактивність білих мишей

Умови досліджу	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Фенамінова <i>ті</i> перакивність, число пробіжок за 1 год	Пригноблення фенамінової гіперактивності	ЕД ₅₀ , мг/кг
Контроль 1, інтактні тварини	10		500 ±120		
Контроль 2, Н2О + фенамін	10	10	2900 ±300*	-	-
Галотранк + фенамін	10	150 10	1530 ±220**	48	
Галотранк + фенамін	10	200 10	1100 ±90**	61	185
Галотранк + Фенамін	10	300 10	330 ± ПО**	89,9	
Аміназин + фенамін	10	5 10	380 ±135**	86,2	—

Примітка: 1* - P < 0,05 по відношенню до контролю 1
2** - P < 0,05 по відношенню до контролю 2

Таблиця 5

Протитревожна (анкеіолітична) дія галотранку
на моделі конфліктно"ї ситуації

Доза *галотранка, мг/кг	п	Кількість підходів до поїлки	Кількість взяття води	ЕД ₅₀ , мг/кг
Контроль	8	5,6 ± 1,5	1,5 ± 0,7	
100	8	8,6 ± 1,8	2,7 ± 1,3	120
150	8	9,1 ± 2,1	6,8 ± 1,2*	
200	8	10,1 ± 2,5	11,3 ± 1,9*	

Примітка : * -достовірні відмінності по відношенню до контролю.

Таблиця 6

Антагонізм галотранку по відношенню до токсичних ефектів коразолу

Умови досліджу	п	Латентний період розвитку судомних нападів	% тварин з судомними нападами	% загиблих тварин
Коразол 100 мг/кг (контроль)	10	3,0 ± 0,2	100	100
Галотранк 150 мг/кг + коразол 100 мг/кг	10	3,5 ± 0,3	80	80
Галотранк 200 мг/кг + коразол 100 мг/кг	12	5,7 ± 0,5 *	34*	20*
Галотранк 300 мг/кг + коразол 100 мг/кг	10	-	0*	0*

Примітка : достовірні відмінності по відношенню до контролю.

Таблиця 7

Вплив галотранку на агресивну поведінку тварин

Умови досліджу	Кількість бійок	Кількість зіткнень на протязі 3-х хвилин
Контроль	6,5	7,5
Галотранк, 100 мг/кг	3	4
Галотранк, 150 мг/кг	0	0
Галотранк, 200 мг/кг	0	0

Таблиця 8

Дія галотранку та діазепаму на м'язевий тонус

Умови досліджу	п	Час підтягування задніх кінцівок, сек	% мишей з . міорелаксацією
Контроль	10	1	0
Галотранк, 200 мг/кг	10	1	0
Галотранк, 300 мг/кг	10	2	0
Галотранк, 400 мг/кг	10	35 ± 3*	70
Діазепам, 3 мг/кг	10	56 ± 8*	100

Прим І - достовірні відмінності по відношенню до контролю

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1. Машковський М. Д. Лікарські засоби.-М. : Медицина, 1993. - 1 частина.- с 53-95.
2. А.с. 56728 СРСР. N- (3,4,5 - триметоксибензоїл)- заміщені п-аміноалкіл (арил) фенілкетони, які проявляють нейролептичну активність. / В.О.Портнягіна, Ф.П. Тринус, Л.О. Громов та інші. - № 2180345/04; заявлено 09.10.75.
- лі
3. Гацура В.В. Методи первинного фармакологічного дослідження біологічно активних речовин. - М.: Медицина, 1974 - 143 с.
4. Раєвський К.С. Фармакологія нейролептиків. М.: Медицина, 1976.-204 с
5. Вихляев ЮЛ., Клигуль Г.А. Експериментальні характеристики фармакологічної активності малих транквілізаторів. - Фармакологія та токсикологія.- 1986, - № 1. - с.123-129