

Zakład Farmakodynamiki. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr hab. Romuald Langwiński

Alicja KRUSZEWSKA, Jerzy MODZELEWSKI,  
Ewa TAMBORSKA, Romuald LANGWIŃSKI

### Wstępne badania farmakologiczne pięciu nowych pochodnych benzoksazolonu

Предварительные фармакологические исследования пяти новых производных  
бензоксазолонa

#### Preliminary Pharmacological Investigation of Five New Derivatives of Benzoxazolone

Wczesne badania Bergera i Bradleya (1) wykazały, że aromatyczne etery glicerolu posiadają zdolność zmniejszania napięcia mięśniowego. Późniejsze badania Hennemana (6), Smitha (14), Kaady (7) i Roszkowskiego (10) dowiodły, że 1,2-dwuhydroksy-3-/2-metylofenoksy/-propan (Mephenesin) swoje działanie zwiotczające mięśnie zawdzięcza depresyjnemu wpływowi na interneurony rdzeniowe. W r. 1943 Goodman i wsp. (4) donieśli o podobnych efektach farmakologicznych benzoimidazoli. Zdaniem tych autorów utrata odruchu postawy i zwiotczenie mięśni są wywołane depresyjnym działaniem na śródmózgowie i rdzeń kręgowy. Po stwierdzeniu przez Domino i wsp. (2) własności farmakologicznych benzoksazoli Sam i Plampin (12) zsyntetyzowali szereg dalszych pochodnych benzoksazolu i benzoksazolonu. Kilka ze związków zsyntetyzowanych przez tych autorów posiadało działanie rozluźniające mięśnie porównywalne do tego, jakie posiadał 5-chlorobenzoksazol-2 (Chlorzoksazon). Sam i Valentine (13) przedstawili własności farmakologiczne różnych pochodnych benzoksazol-2. Związki te oprócz działania zwiotczającego mięśnie posiadały własności przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, nasenne, przeciwdrgawkowe, będące przejawem depresyjnego działania tych związków na ośrodkowy układ nerwowy. Jednym z najsilniej działających rozluźniająco na mięśnie szkieletowe związków tej grupy był Chlorzoxazone (Fleksazon).

Nasza praca stanowi ocenę farmakologicznego działania pięciu nowych pochodnych benzoksazol-2 zsyntetyzowanych w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej AM w Lublinie pod kierunkiem prof. dr E. Domagaliny. Dla celów porównawczych przebadano równoległe znany związek fleksazon.\* Nazwy chemiczne oraz budowę strukturalną badanych związków przedstawiono w tab. 1 i 2 oraz na ryc. 1.

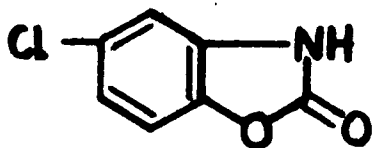
\* Autorzy pracy składają serdeczne podziękowanie Pabianickim Zakładom Farmaceutycznym „Polfa” za bezpłatne dostarczenie fleksazonu.

Tabela 1

Symbol	Wzór strukturalny	Nazwa chemiczna
W-V		N,N'-bis-/5-chlorobenzoxazolometylo-/2,5-dwumetylopiperazy-na
W-XIII		N,N'-bis-/6-bromobenzoxazolometylo-/2,5-dwumetylopiperazy-na
W-XX		N,N'-bis-/5,7-dwubromobenzoxazolometylo-/2,5-dwumetylopiperazy-na

Tabela 2

Symbol	Wzór strukturalny	Nazwa chemiczna
M-IV		2-(N-metylopiperazy-na)-metylo/-benzizoksazoloz-3
M-VIII		5-Bromo-2/(piperedy)-nometylo/-benzizoksazoloz-3



Ryc. 1

## METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach (18—25 g), białych szczurach szczepu Wistar (210—300 g) oraz kotach (2800—3000 g). Badane substancje podawano dootrzewnowo lub dożylnie w 0,9% roztworze NaCl, w postaci zawiesiny w 0,5% roztworze tylozy lub 3% roztworze Tweenu 80. Różne dawki badanych związków stosowano każdorazowo w stałej objętości, a mianowicie 10 ml/kg u myszy oraz 5 ml/kg u szczurów. Zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały iniekcje takich sa-

mych objętości odpowiedniego rozpuszczalnika. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu „t”-testu Studenta (11). Za różnice statystyczne istotne przyjęto te, dla których P było mniejsze od 0,05.

Toksyczność ostrą oznaczano na myszach posługując się metodą Litchfielda i Wilcoxa (8). W czasie oznaczania  $DL_{50}$  obserwowano ogólne zachowanie się zwierząt w ciągu 48 godz.

Ruchliwość spontaniczną mierzono u myszy metodą fotoopornikową w ciągu 30 min. Zwierzęta (po 8—10 w grupie) otrzymywały dootrzewnowe iniekcje związków w dawkach odpowiadających 1/160, 1/80, 1/40, 1/20, 1/10 i 1/5  $DL_{50}$  i po 30 min. od chwili wstrzyknięcia umieszczano zwierzęta w klatkach do pomiaru ruchliwości.

Wpływ na czas trwania narkozy heksobarbitalowej oceniano na myszach po 8—10 zwierząt. 30 min. po dootrzewnowym podaniu substancji w dawkach stanowiących 1/160, 1/80, 1/40, 1/20, 1/10 i 1/5  $DL_{50}$  wstrzykiwano dootrzewnowo heksobarbital w dawce 80 mg/kg. Za kryterium działania przyjmowano czas trwania narkozy, tj. czas upływający od zaniku do powrotu odruchu postawy.

Wpływ na ciepłotę ciała przebadano u myszy wykonując pomiary w odbytncy termometrem termistorowym. Przed podaniem badanych substancji dokonywano 3 pomiarów w odstępach półgodzinnych, a średnią z nich uznawano za ciepłotę wyjściową. Następnie wykonywano pomiary w 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,04, 4,0, 6,0 i 24,0 godz. po podaniu. Każda grupa liczyła 10 myszy.

Wpływ na drgawki kardiazolowe badano podając substancje dootrzewnowo w dawkach odpowiadających 1/5  $DL_{50}$  0,5 godz. przed podskórnym podaniem kardiazolu w dawce drgawkowej (120 mg/kg). Zwierzęta umieszczano pojedynczo w słoikach i notowano przez okres 1,0 godz. liczbę zwierząt reagujących drgawkami klonicznymi, tonicznymi oraz liczbę zwierząt padłych.

Wpływ na drgawki strychninowe oceniano wstrzykując substancje w dawkach stanowiących 1/5  $DL_{50}$  0,5 godz. przed podskórnym podaniem strychniny w dawce 1/6 mg/kg. Dalsze postępowanie było analogiczne do testu kardiazolowego.

Wpływ na koordynację ruchową badano posługując się metodą Grossa i Tripoda (5). Zwierzęta (5 myszy w grupie) umieszczano na pręcie o średnicy 1 cm, obracającym się z szybkością 4 obrotów/min. na okres 2 min. sześciokrotnie w odstępach półgodzinnych w ciągu 3 godz. od dootrzewnowej iniekcji związków w dawkach 1/5  $DL_{50}$ . Za mysz nie utrzymującą się na pręcie uznawano taką, która spadała przynajmniej w 4 ekspozycjach.

Badanie własności przeciwbólowych wykonano posługując się metodą „gorącej płytki” wg Eddy’ego i Leimbacha (3). Myszy (grupy po 10 zwierząt) umieszczano pojedynczo na płytce o temp. 56°C i notowano czas wystąpienia pierwszej reakcji obronnej (lizanie łap, wyskok lub podskok). Pomiarów dokonywano w 0,5 godz. przed podaniem, a następnie w 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 godz. po podaniu badanych związków w dawkach odpowiadających 1/40, 1/20, 1/10 i 1/5  $DL_{50}$ .

Wpływ na jelito cienkie szczura przebadano pobierając odcinek początkowy jelita i umieszczając go w 50 ml napowietrzonego płynu Krebsa o temp. 38°C. Rejestrację pracy jelita przeprowadzano przy pomocy izotonicznego pisaka o przełożeniu 1 : 15 i obciążeniu 0,5 g. Badane związki stosowano w stężeniach od  $1 \times 10^{-5}$  do  $2 \times 10^{-3}$  mola.

Cięśnienie tętnicze krwi i oddychanie mierzono u szczurów i kotów w narkozie uretanowej (odpowiednio 1,3 i 1,4 mg/kg). Ciężnienie rejestrowano za pomocą manometrów rtęciowych połączonych przez kaniulę z tętnicą szyjną wspólną. Oddychanie rejestrowano za pomocą bębienka Mareya połączonego rurką tracheotomijną z tchawicą. Substancje stosowano u szczurów w dawkach stanowiących 1/2560—1/5  $DL_{50}$ , u kotów 1/200—1/6  $DL_{50}$ .

## WYNIKI

Toksyczność ostra (jako  $DL_{50}$ ) badanych związków wahała się w granicach od 570 mg/kg (M-IV) do ponad 4000 mg/kg (W-XX), podczas gdy  $DL_{50}$  fleksazonu wynosiło 395 mg/kg (tab. 3). Badane związki i fleksazon

Tab. 3. Toksyczność ostra pochodnych benzizoksazolonu-3 i benzoksazolonu-2 wyrażona jako  $DL_{50}$   
Acute toxicity of derivatives of benzizoxazolone-3 and benzoxazolone-2 expressed by  $DL_{50}$

Substancja	Dawka $DL_{50}$ w mg/kg i.p.	Objawy po wstrzyknięciu dawek toksycznych
M-VI	570 (536— 606,0)*	Oddychanie początkowo przyspieszone, a później zwolnione, zmniejszona wrażliwość na dotyk, zmniejszone napięcie mięśniowe, silne uspokojenie, katalapsja, ptoza, analgezja u części zwierząt, hipotermia.
M-VIII	580	Sedacja, zmniejszona wrażliwość na dotyk, zniesienie odruchu postawy utrzymujące się przez kilka godz., zaburzenia chodzenia, zmniejszone napięcie mięśniowe, ptoza nasilająca się po 60 min. i utrzymująca się przez kilka godzin, oddychanie pogłębione, analgezja i hipotensja.
W-V	ponad 3000	Sedacja utrzymująca się przez kilka godzin, zmniejszona wrażliwość na dotyk, porażenie chodzenia, zmniejszone napięcie mięśniowe, ptoza utrzymująca się przez kilka godzin, przyspieszenie i pogłębienie oddychania, analgezja i hipotermia. Dawka 3000 mg/kg nie powodowała śmierci zwierząt.
W-XIII	ponad 3000	Sedacja, zmniejszona wrażliwość na dotyk, porażenie chodzenia, zmniejszenie napięcia mięśniowego, ptoza, oddychanie przyspieszone, analgezja i hipotermia. Po podaniu dawki 3000 mg/kg nie obserwowano śmierci zwierząt.
W-XX	ponad 4000	Sedacja, zaburzenie koordynacji ruchowej i chodzenia, ptoza, przyspieszenie oddychania, hipotermia. Zastosowanie dawki 4000 mg/kg nie powodowało śmierci myszy.
Flexazon	395 (378,7— 412,0)	Sedacja, wytrzeszcz gałek ocznych, zniesienie odruchu postawy i sen utrzymujący się około 6 godzin, utrudnione oddychanie, zniesienie odruchu rogówkowego, analgezja utrzymująca się ponad 3 godziny.

\* W nawiasach podano granice ufności.

stosowane w dawkach toksycznych powodowały sedację, analgezję i zaburzenia w oddychaniu (przyspieszenie, pogłębienie lub utrudnienie oddychania). Po podaniu nowych związków obserwowano również hipotermię i zaburzenia koordynacji ruchowej, czego nie było po podaniu fleksazonu. Zniesienie odruchu podstawy i sen występowały po podaniu fleksazonu i związku M-VIII.

Najsilniejsze działanie zmniejszające ruchliwość spontaniczną myszy wykazywał związek W-XIII zastosowany w dawkach 1/80—1/10  $DL_{50}$  (tab. 4). Związek W-XX podany w dawkach 1/40—1/10  $DL_{50}$  wpływał depre-

syjnie na ruchliwość. Związek W-V i fleksazon posiadały słabsze działanie depresyjne, natomiast związek M-IV zwiększał ruchliwość, a związek M-VIII toksycznie nie wykazywał działania w tym teście.

Najsilniej zaznaczony synergizm z heksobarbitem stwierdzono w przypadku związku W-XIII (1/80—1/10 DL<sub>50</sub>). Związek W-XX wykazywał nieco słabsze działanie (1/40—1/10 DL<sub>50</sub>). Wydłużenie czasu trwania narkozy obserwowano również po podaniu W-V (1/5 DL<sub>50</sub>), M-VIII i fleksazonu (1/10 DL<sub>50</sub>). Związek M-IV (1/10 DL<sub>50</sub>) wykazywał antagonizm z heksobarbitem (tab. 4).

Tab. 4. Wpływ pochodnych benzizoksazolonu-3 i benzoksazolonu-2 na ruchliwość spontaniczną oraz na działanie heksobarbitalu u myszy (grupy po 8—10 zwierząt)  
Influence of derivatives of benzizoxazolone-3 and benzoxazolone-2 on spontaneous motor activity and on hexobarbital narcosis (groups 8—10 mice)

Symbol związku	Dawka w mg <sub>3</sub> kg i.p.	Część DL <sub>50</sub>	Średnia ilość ruchów w % wart. grupy kontrolnej	p	Średni czas trwania snu w % wartości grupy kontrolnej	p
M-IV	28,5	1/20	126,9 ±16,1	>0,2	— —	—
	57,0	1/10	136,8 ±5,3	<0,02	98,8 ±14,6	>0,8
	114,0	1/5	— —	—	78,3 ±11,0	<0,05
M-VIII	58,0	1/10	98,8 ±7,2	>0,4	154,5 ±15,6	<0,05
	116,0	1/5	77,0 ±18,2	>0,2	100,0 ±11,7	>0,9
W-V	300,0	1/10	76,4 ±15,1	>0,2	76,5 ±17,1	>0,1
	600,0	1/5	23,8 ±24,2	<0,001	195,6 ±11,1	<0,001
W-XIII	18,7	1/160	112,5 ±15,0	>0,5	169,5 ±16,0	>0,05
	37,5	1/80	56,1 ±9,9	<0,001	226,4 ±5,8	<0,001
	75,0	1/40	35,1 ±11,5	<0,001	174,9 ±20,4	>0,05
	150,0	1/20	37,9 ±8,4	<0,001	165,9 ±9,0	<0,001
	300,0	1/10	47,7 ±8,7	<0,02	177,3 ±11,8	<0,05
W-XX	100,0	1/40	65,2 ±23,4	>0,05	155,3 ±19,4	>0,05
	200,0	1/20	29,9 ±13,0	<0,001	156,5 ±5,0	<0,001
	400,0	1/10	41,1 ±7,4	<0,01	153,8 ±7,5	<0,05
Fleksazon	39,5	1/10	77,9 ±5,6	>0,05	175,0 ±7,8	>0,05
	79,0	1/5	42,2 ±17,0	<0,01	142,5 ±13,3	>0,1

Średnie wartości bezwzględne grup kontrolnych wynosiły: 140—246 ruchów/30 min. i 21—30 min.

Ciepłota ciała myszy normotermicznych ulegała statystycznie istotnemu obniżeniu pod wpływem związków W-XIII i W-XXX (1/80—1/10 DL<sub>50</sub>) średnio o 1—2°C. Działanie to utrzymywało się 1,5—2,0 godz. od momentu podania. Substancja W-V posiadała słabsze działanie hipotermiczne od poprzednich. Zastosowana w dawkach 1/10 i 1/20 DL<sub>50</sub> obniżała ciepłotę o 0,9—1,4°C, przy czym działanie to utrzymywało się do 2 godzin. Fleksazon i M-VIII w dawkach 1/10 DL<sub>50</sub> statystycznie istotnie obniżały ciepłotę

ciała odpowiednio o  $1,4^{\circ}\text{C}$  (w 0,5 godz.) i  $1,2^{\circ}\text{C}$  (w 1,5 godz.). Związek M-IV (1/10 i 1/5  $\text{DL}_{50}$ ) praktycznie nie wpływał na ciepłotę ciała myszy normotermicznych.

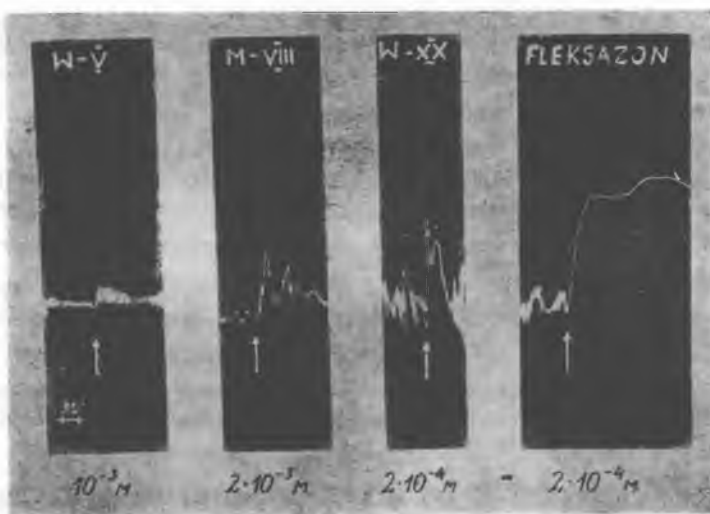
Wszystkie przebadane substancje jak również związek wzorcowy fleksazon zastosowane w dawkach stanowiących 1/5  $\text{DL}_{50}$  nie wykazywały działania ochronnego w stosunku do drgawek kardiozolowych.

W przypadku drgawek strychninowych jedynie związek W-XIII (1/5  $\text{DL}_{50}$ ) cechował się słabo zaznaczonym działaniem ochronnym. Pozostałe substancje i fleksazon nie wykazywały działania ochronnego.

Związki W-XIII i W-XX zastosowane w dawkach stanowiących 1/5  $\text{DL}_{50}$  zaburzały koordynację ruchową myszy w teście „pręta obrotowego”. Pozostałe substancje i fleksazon nie zaburzały koordynacji ruchowej myszy. Wpływ badanych związków na czas wystąpienia reakcji bólowej był niejednorodny. Związek W-XX w dawce 1/10  $\text{DL}_{50}$  skracał istotnie czas wystąpienia reakcji bólowej w 0,5—3,0 godz. od momentu podania, a w dawce 1/20  $\text{DL}_{50}$  wydłużał czas reakcji bólowej myszy w 1,0 godz. od podania. Substancje W-XIII i fleksazon wykazywały działanie przeciwbólowe po zastosowaniu w dawce 1/5  $\text{DL}_{50}$ . Związek W-V w dawce 1/5  $\text{DL}_{50}$  miał pewne działanie przeciwbólowe, jednak wynik był statystycznie nieistotny. Podanie M-VIII w dawce 1/5  $\text{DL}_{50}$  nieznacznie aczkolwiek statystycznie istotnie skracało czas wystąpienia reakcji bólowej w 3 godz. od momentu podania. Związek M-IV nie powodował zmian w reaktywności myszy na bodziec bólowy.

Wszystkie przebadane związki wykazywały tendencję do działania skurczowego na jelito szczura. Związki M-IV, W-V i W-XIII powodowały nieznaczne reakcje skurczowe przy zastosowaniu ich w stężeniach  $1 \times 10^{-4}$  —  $2 \times 10^{-3}\text{M}$ . Substancje M-VIII i W-XX powodowały silniejsze reakcje skurczowe przy zastosowaniu w tych samych stężeniach. Fleksazon wykazywał najsilniejsze działanie skurczowe (ryc. 2).

W doświadczeniach na szczurach stwierdzono nieznaczny wpływ badanych związków na ciśnienie krwi i oddychanie (tab. 5). Związki z serii „W” zastosowane w dawkach do ok. 1/5  $\text{DL}_{50}$  nie wpływały na ciśnienie krwi i oddychanie u szczurów (u kotów związków tych nie badano). Z serii „M” jedynie związek M-VIII zastosowany w dawkach odpowiadających 1/2560—1/160  $\text{DL}_{50}$  dawał nieznacznie większe zwwyżki ciśnienia krwi w porównaniu z podaniem rozpuszczalnika. U kotów związek ten podany w mniejszych dawkach (1/200 — 1/100  $\text{DL}_{50}$  oznaczonej u myszy) powodował krótkotrwałe obniżenie ciśnienia krwi o około 30 mm Hg, czemu towarzyszyło zwiększenie amplitudy oddychania. Większe dawki (1/50 — 1/12,5  $\text{DL}_{50}$ ) związku M-VIII powodowały po wstępnej krótkiej fazie hipotensyjnej wzrost ciśnienia krwi o około 35 mm Hg, które powracało do normy po 2—3 min. Efektom tym towarzyszyło zawsze zwiększenie ampli-



Ryc. 2. Wpływ związków W-V, W-XX i fleksazonu na izolowane jelito cienkie szczura

Influence of compounds W-V, W-XX and fleksazon on isolated ileum of rat

tudy oddychania. Substancje M-IV i fleksazon zastosowane w dawkach do odpowiednio 1/5 i 1/80  $DL_{50}$  praktycznie nie wpływały na ciśnienie krwi u szczurów. Większe dawki wywoływały nagły spadek ciśnienia krwi do zera i śmierć zwierząt. U kotów związek M-IV zastosowany w dawkach 1/50 do 1/6  $DL_{50}$  powodował krótkotrwałe (ok. 1 min.) obniżenie ciśnienia krwi o 20—40 mm Hg w zależności od użytej dawki. Towarzystwo temu nieznaczne zwiększenie amplitudy oddychania.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przedstawione doświadczenia przeprowadzono w celu zanalizowania podstawowych efektów farmakologicznych trzech nowych pochodnych benzoksazolonu-2 oraz dwu nowych pochodnych benzizoksazolonu-3. Już w pierwszych doświadczeniach, tj. przy oznaczeniu toksyczności ostrej, zaobserwowano, że pochodne benzoksazolonu-2 posiadają kilkakrotnie niższą toksyczność niż pochodne benzizoksazolonu-3 i związek wzorcowy fleksazon. Do dalszych doświadczeń badanych związków użyto w określonych częściach  $DL_{50}$ , co pozwoliło na porównanie ich aktywności w stosunku do toksyczności ostrej. W przypadkach związków W-V, W-XIII i W-XX z powodów technicznych nie udało się oznaczyć dawek śmiertelnych dla połowy użytych zwierząt. Myszy przeżywały zastosowanie związków W-V i W-VIII w dawce 3000 mg/kg, a w związku W-XX 4000 mg/kg. Wyższych dawek nie podawano. W dalszych badaniach przy-

Tab. 5. Wpływ substancji M-IV, M-VIII i fleksazonu na ciśnienie krwi  
Influence of compounds M-IV, M-VIII and flexazon on blood pressure in rats.

Podana substancja DL <sub>50</sub> w mg/kg	Średnie ciśnienie wyjściowe krwi w mm Hg	Średnie ciśnienie krwi po podaniu rozpuszczalnika	Ciśnienie krwi					
			1/2560 DL <sub>50</sub>		1/1280		1/640	
			a	b	a	b	a	b
M-IV (570)	105	105/115	—	—	—	—	—	—
M-VIII (580)	109	109/121	115/134	2,9	100/131	7,5	92/121	4,7
Fleksazon (395)	82	82/89	—	—	—	—	—	—

a w liczniku ciśnienie krwi przed podaniem, w mianowniku ciśnienie krwi po  
b czas trwania reakcji w minutach.

jęto te maksymalne dawki związków W-V, W-XIII i W-XX za zbliżone do DL<sub>50</sub> i stosowano określone części tych dawek. Pochodne benzoksazolonu-2 posiadały również silniejsze działanie na ośrodkowy układ nerwowy, przy czym nie wykazywały działania na ciśnienie krwi i oddychanie w przeciwieństwie do pochodnych benzizoksazolonu-3. Poszczególne związki szeregu benzoksazolonu-2 różniły się między sobą podstawnikami w położeniu 5, 6 i 7, którymi były chlor lub brom. Badane pochodne 3-metylobenzoksazolonu-2 (W-V, W-XIII, W-XX) są pochodnym „bis”. Dwie cząsteczki odpowiednich pochodnych połączone są za pomocą 2, 5-dwumetylopiperazyny. Wśród tych związków zawierająca brom w pozycjach 6 i 6' substancja oznaczona symbolem W-XIII posiadała najsilniej wyrażone działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy myszy. Działanie to przejawiało się statystycznie istotnym zmniejszeniem ruchliwości spontanicznej myszy po zastosowaniu jej w dawkach odpowiadających 1/80, 1/40, 1/20 i 1/10 DL<sub>50</sub>, statystycznie istotnym obniżeniem ciepłoty ciała po zastosowaniu jej w dawkach stanowiących 1/80, 1/40, 1/20 i 1/10 DL<sub>50</sub>. Związek ten zastosowany w dawkach stanowiących 1/5 DL<sub>50</sub> wydłużał statystycznie istotnie czas wystąpienia reakcji bólowej, zaburzał koordynację ruchową myszy w teście „pręta obrotowego”. Wykazywał, on również nieznaczny antagonizm w stosunku do drgawek kardiazolowych.

Związek W-XX zawierający w pozycjach 5,5' i 7,7' atomy bromu posiadał słabsze własności deprymujące na ośrodkowy układ nerwowy myszy przejawiające się statystycznie istotnym zmniejszeniem ruchliwości spontanicznej myszy i wydłużeniem czasu trwania narkozy heksobarbitalowej po zastosowaniu go w dawkach stanowiących 1/20 i 1/10 DL<sub>50</sub>. Ponadto związek ten w dawkach 1/80, 1/40, 1/20 i 1/10 DL<sub>50</sub> obniżał ciepłotę ciała myszy. Zastosowany w dawce 1/5 DL<sub>50</sub> zaburzał koordynację ruchową u myszy, natomiast nie wpływał na drgawki kardiazolowe i strych-



u białych szczurów. Wartości średnie obliczone są z 3—5 doświadczeń  
Mean magnitude was calculated from 3—5 experiments

## Średnie ciśnienie krwi po zastosowaniu badanych związków

1/320		1/160		1/80		1/40		1/20		1/10		1/5	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
—	—	106/114	2,7	92/102	4,5	85/100	6,1	77/92	6,9	66/75	5,8	56/61	0,7
84/117	6,8	76/104	2,8	73/85	0,7	śmierć	—	—	—	—	—	—	—
—	—	79/81	0,3	73/77	0,4	śmierć	—	—	—	—	—	—	—

podaniu badanej substancji.

ninowe. Można więc przypuszczać, że najkorzystniejszym miejscem dla atomu bromu (lub ogólnie chlorowca) warunkującym wystąpienie działania depresyjnego jest pozycja 6. Analog „bis” fleksazonu (związek W-V) wywierał najłabsze działanie depresyjne, które było nieznacznie silniejsze od fleksazonu. Na tej podstawie można przypuszczać, że w badanej grupie związki „bis” zawierające w pozycji 6 atom bromu posiadają najsilniej zaznaczone działanie depresyjne w porównaniu z pojedynczymi cząsteczkami. Toksyczność tych związków jest również znacznie mniejsza w stosunku do analogicznych substancji nie będących pochodnymi „bis” (M-IV, M-VIII, fleksazon). Działanie fleksazonu przejawiało się depresją ośrodkowego układu nerwowego po podaniu dawek odpowiadających 1/10 — 1/5  $DL_{50}$ . Nie stwierdzono przeciwdrgawkowego działania tego leku przy użyciu strychniny i kardiazolu jako czynników wywołujących drgawki. Związek M-IV i M-VIII pozbawione były większych efektów na ośrodkowy układ nerwowy myszy po zastosowaniu dawek odpowiadających 1/10 i 1/5  $DL_{50}$ . W przypadku związku M-IV można przypuszczać, że posiada on słabe własności pobudzające ośrodkowy układ nerwowy, gdyż po zastosowaniu dawek odpowiadających 1/5  $DL_{50}$  powodował on nieznaczne, lecz statystycznie istotne zwiększenie ruchliwości spontanicznej i skrócenie narkozy heksobarbitalowej. Najsilniej działająca ośrodkowo substancja W-XIII posiadała słabsze działanie skurczowe w preparacie izolowanego jelita szczura w porównaniu ze związkiem wzorcowym — fleksazonem. Sugeruje to, że depresyjne działanie ośrodkowe nie wiąże się z wpływem na izolowane jelito szczura.

Dane z piśmiennictwa dotyczące efektów farmakologicznych związków o zbliżonej strukturze chemicznej wskazują na to, że wprowadzenie chloru w położenie 5 do 2-aminobenzoksazolu powoduje powstanie substancji o działaniu depresyjnym i rozluźniającym mięśnie (Zoxazolamine). Dzia-

łanie farmakologiczne tego leku było opisane pierwszy raz przez Marsha (9). Domino i wsp. (2) stwierdzili, że 4, 5, 6 lub 7 chloro-2-aminobenzotiazole posiadały działanie zwiotczające mięśnie u myszy. U królików działanie to występowało po podaniu 5- lub 6-chloropochodnych. Sam i Plampin (12) wykazali, że wprowadzenie do cząsteczki 2-aminobenzoksazolu chloru w położenie 5 lub 6 dawało związki o podobnej aktywności, zmniejszające napięcie mięśniowe. Jednak 5-chloro- i fluoropochodne benzoksazolu wykazywały silniejsze działanie. Aktywność farmakologiczna dwu- i trójpodstawnych 2-aminobenzoksazoli była mniejsza niż odpowiednich jednopodstawnych. Również 5-, 6-bromo- i 5,7-dwubromo-2-benzoksazoliny posiadają właściwości rozluźniające mięśnie (13).

### Wnioski

1. Przebadane „bis” chlorowcowe pochodne benzoksazonu-2 posiadają działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy myszy przy braku większego wpływu na ciśnienie krwi i oddychanie u szczurów.

2. Pochodne benzizoksazonu-3 i fleksazon nie posiadają silniejszego działania ośrodkowego.

3. Silniejsze depresyjne działanie w grupie przebadanych „bis” pochodnych benzoksazonu-2 wydaje się być związane z obecnością atomu bromu w położeniu 6.

### PIŚMIENNICTWO

1. Berger F. M., Bradley W.: *Br. J. Pharmac. Chemother.* **1**, 265—272, 1946.
2. Domino E. F., Unna K. R., Kerwin J.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **105**, 486—494, 1952.
3. Eddy N. B., Leimbach D.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **107**, 385—393, 1953.
4. Goodman J., Gilman A., Hart N.: *Fed. Proc.* **2**, 80—84, 1943.
5. Gross F., Tripod J., Meier R.: *Schweiz. Med. Wschr.* **85**, 305—309, 1955.
6. Henneman E., Kaplan A., Unna K.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **97**, 331—341, 1949.
7. Kaada B. R.: *J. Neurophysiol.* **13**, 89—104, 1950.
8. Litchfield J. T., Wilcoxon F.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **96**, 99—113, 1949.
9. Marsh D. F.: *Fed. Proc.* **14**, 366—373, 1955.
10. Roszkowski A. P.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **129**, 75—81, 1960.
11. Rydygier J.: *Pol. Tyg. Lek.* **25**, 739—747, 1947.
12. Sam J., Plampin J. N.: *J. Pharm. Sci.* **53**, 538—544, 1964.
13. Sam J., Valentine J. L.: *J. Pharm. Sci.* **58**, 1043—1054, 1969.
14. Smith W. K., Dodge P., Luttrell C., Feldmahn A.: *Science* **110**, 96—100, 1949.

## РЕЗЮМЕ

Проведены предварительные фармакологические исследования производных бензоксазолона-2 и бензизоксазолона-3 с целью определения их острой токсичности, влияния на центральную нервную систему мышей, на давление у крыс и кошек, а также влияния на изолированную тонкую кишку крысы „Бис“-хлорные производные бензоксазолона-2 обладали депрессивным воздействием на центральную нервную систему мышей. Самое сильное воздействие проявляло соединение В-ХIII, которое не влияло на давление крови и дыхание. Соединение В-ХIII не оказывало отчетливого влияния на изолированную кишку крысы в противоположность сокращательному действию флексазона. Это дает нам возможность предполагать, что депрессивное центральное действие не связано с влиянием на изолированную кишку крысы. Более сильное действие исследованных „бис“-производных бензоксазолона-2 может быть связано с присутствием атома брома в позиции 6.

## SUMMARY

Preliminary pharmacological examination of benzoxazolone-2 and benzizoxazolone-3 derivatives were investigated. Acute toxicity, influence on the central nervous system of mice, effects on blood pressure in rats and cats and the influence on isolated ileum of rat were studied. "Bis" chlorine derivatives of benzoxazolone-2 were found to display a depressive action on central nervous system of mice. The strongest action proved to be compound W-XIII. This compound affects the blood pressure and respiration. Compound W-XIII did not show any action on isolated ileum of rat in opposition to the spasmodic action of fleksazon. This suggests that depressive, central action did not connect with influence on isolated ileum of rat. Depressive action of "bis" benzoxazolone derivatives seems to be related to presence of bromine atom in position 6.

