

УДК 615.0.15 : 547.461.4

О.М. Пугачова
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ СУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

Проведені скринінгові дослідження похідних сукцинамінних кислот, вивчена гостра токсичність цих сполук і їхній вплив на функціональний стан нервової системи в лабораторних тварин. Установлено, що дані речовини відносяться до малотоксичних сполук. При вивченні фармакологічних властивостей виявлені речовини, що збільшують тривалість наркотичного сну. Похідні сукцинамінних кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

Ключові слова: похідні сукцинамінних кислот, гостра токсичність, наркотичний сон, седативні властивості.

Важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних лікарських препаратів для лікування захворювань центральної нервової системи [7]. В плані пошуку таких речовин інтерес викликають похідні дикарбонових кислот [6,10].

Численні літературні дані свідчать про високу реакційну здатність дикарбонових кислот, як природних метаболітів [11,12]. На підставі цього актуальним є проведення подальшого цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук серед похідних сукцинамінної та сукцинанілової кислот.

Проведені біологічні дослідження дозволили відібрати речовини, які володіють протизапальною, анагетичною, антимікробною, діуретичною, нейротропною, гіпоглікемічною, протисудомною, жовчогінною активністю. Виділені високоактивні речовини, котрі покращують ниркову динаміку, стимулюють діурез та виведення електролітів, впливають на стан енергетичного обміну в ренальній тканині. Імід янтарної кислоти використовують при фармакотерапії нирково-кам'яної хвороби для руйнування оксалатних каменів. Висока протизапальна активність виявлена у феніл-янтарних кислот. Серед похідних янтарної кислоти є активні цукрознижувальні препарати. Широта терапевтичної дії янтарної кислоти дає підставу для пошуку в ряді цих похідних біологічно активних речовин, що володіють комплексною антидіабетичною дією [1, 2, 4, 9].

В ряді похідних сукцинамінних кислот синтезовані біологічно активні речовини, що володіють вираженою мембраностабілізуючою та антиоксидантною активністю [5]. Реакційна здатність дикарбонових кислот дозволяє сполучити в єдиній структурі фармакофори різної природи і спрямованості дії, що відкриває унікальні можливості пролонгування чи комбінації взаємодоповнюючих ефектів. У зв'язку з вищенаведеним становило інтерес вивчити фармакологічні властивості нових 20 сполук - похідних 3,5-дибром-4-амінобензол-сульфонілсукцинамінних кислот, синтезованих на кафедрі фармацевтичного аналізу і фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Метою роботи було вивчення загальної дії і гострої токсичності нових сполук, а також дослідження їхнього впливу на функціональний стан центральної нервової системи.

Матеріал і методи дослідження. Досліджувані сполуки являли собою білі з блакитним або рожевим відтінком кристалічні речовини, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, розчинах їдких основ, мінеральних кислотах, спиртах. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Сполуки, що ми вивчали, застосовували в еквівалентних дозах за відомими методиками. Досліджувані речовини вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів чи 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що є продуктом окситилування моноолеата сорбітану. Фармакологічну активність даних речовин порівнювали з дією лікарських препаратів: аміназином, кофеїн-бензоат натрієм, що відповідали вимогам діючих специфікацій.

Дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук проведені за методами спеціального фармакологічного скринінгу [3]. Вивчення загальної дії і гострої токсичності виконано на білих безпородних мишах обох статей масою 16-25г по п'ять тварин у серії з кожною досліджуваною дозою. Речовини, які досліджували, вводили мишам внутрішньочеревно, в об'ємі не більш 1 мл, у вигляді водних розчинів чи тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Контрольній групі мишей вводили дистильовану воду з твіном-80, у тому ж обсязі, що і піддослідним групам. Спостереження за тваринами проводили протягом 14-ти днів після однократного введення досліджуваних сполук. Протягом усього часу спостереження за тваринами звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан волосяного покриву, зміни маси тіла, характер виділень і тривалість життя. Кількість тварин, що вижили і загинули, відзначали через кожну добу, а ЛД₅₀ розраховували за методом Кербера. Вивчення нейротропної активності проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Досліди проведені на безпородних щурах масою 150-200г по сім тварин у кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій, у дозі 30 мг/кг, і тривалість сну цієї групи тварин приймали за 100%. Досліджувані сполуки вводили внутрішньочеревно в дозі 0,01 ЛД₅₀, а через 30 хвилин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій у дозі 30 мг/кг. Про тривалість медикаментозного сну судили за часом, протягом якого тварини знаходилися в боковому положенні, тобто з моменту втрати рефлексу

перекидання. Результати експерименту оброблялись методом математичної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення гострої токсичності похідних сукцинамінової кислоти представлені в табл. 1. Аналіз отриманих результатів показує, що ЛД₅₀ досліджених речовин знаходиться в інтервалі від 205 – до 825 мг/кг і відповідно до класифікації К.К. Сидорова дані речовини відносяться до малотоксичних сполук. В ході оцінки загальної дії речовин відмічено депримируючу дію сполук 5, 9, 10 і 20. Після їх введення у мишей спостерігали зменшення рефлекторної реакції на звуковий та больовий подразники, а також зниження рухової активності тварин. Найбільш виражену пригніблюючу дію на нервову систему надавала сполука 19. У мишей, яким вводили сполуку 10, спостерігали збільшення діурезу, що, мабуть, зв'язано з посиленням видільної функції нирок під дією цієї речовини. Введення решти сполук не впливало на кількість виділеної сечі. Найбільш токсичною серед всіх вивчених сполук була сполука 6 (ЛД₅₀ = 205 мг/кг), яка містить в боковому ланцюзі молекули оксіетиламіновий радикал. Заміна цього радикалу на нітрофеніламіновий (спол. 11,12), хлоретиламіновий (спол. 13), бензиліденаміновий (спол. 18) і пропіліденаміновий (спол. 19) замісники приводить до зниження гострої токсичності. Найменш токсичною виявилась сполука 4, ЛД₅₀ якої дорівнює 825 мг/кг. В своїй структурі ця речовина містить метиламіновий радикал.

Таблиця 1

Гостра токсичність 3,5-дибром-4-амінобензол-сульфонілсукцинамінових кислот

Сполука №№	Назва радикалів R	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
		ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
1	оксиаміно	269,0	335,0 ± 20,1	412,0
2	диметиламіно	225,0	330,0 ± 26,7	435,0
3	дифеніламіно	237,0	325,0 ± 22,2	410,0
4	метиламіно	762,0	825,0 ± 20,8	915,0
5	аміно	530,0	630,0 ± 33,2	725,0
6	2-оксіетиламіно	137,0	205,0 ± 20,2	282,0
7	N-бутиламіно	337,0	425,0 ± 22,2	512,0
8	ізо-пропіламіно	455,0	370,0 ± 30,9	625,0
9	бензиламіно	537,0	595,0 ± 13,3	662,0
10	пиперидиламіно	487,0	575,0 ± 22,1	670,0
11	4-нітрофеніламіно	217,0	285,0 ± 19,1	345,0
12	3-нітрофеніламіно	207,0	295,0 ± 35,2	383,0
13	2-хлоретиламіно	212,0	265,0 ± 18,8	332,0
14	морфоніламіно	585,0	675,0 ± 22,5	762,0
15	бензиламіно	197,0	285,0 ± 22,2	372,0
16	пиперидил	495,0	545,0 ± 24,7	587,0
17	амідаміно	537,0	625,0 ± 22,1	710,0
18	бензиліденаміно	217,0	305,0 ± 22,4	392,0
19	пропіліденаміно	237,5	310,0 ± 22,1	412,5
20	4-метилбензиліденаміно	319,0	385,0 ± 20,1	462,0

Таблиця 2

Вплив похідних сукцинамінових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів

Сполуки №№	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну, в мин	В % до контролю	Сполуки №	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну, в мин	В % до контролю
1	16,8	213,0 ± 5,4*	181,4	2	16,5	172,8 ± 3,8*	147,2
3	16,3	169,8 ± 5,8	144,6	4	41,3	167,2 ± 4,2*	142,4
5	31,5	237,4 ± 5,3*	202,2	6	10,3	137,2 ± 2,9	116,9
7	21,3	193,0 ± 6,6*	164,4	8	18,5	192,1 ± 8,4*	163,6
Контроль	–	117,4 ± 3,7	100,0	9	29,8	201,6 ± 7,1*	170,3
10	28,7	207,9 ± 6,9*	175,6	11	14,3	168,0 ± 3,3*	141,9
12	14,8	147,9 ± 4,8	124,9	13	13,3	187,3 ± 5,8*	158,2
14	33,8	206,6 ± 4,6*	174,5	Контроль	–	118,4 ± 3,4	100,0
15	14,3	174,0 ± 5,0	146,2	16	24,5	190,8 ± 2,2*	159,7
17	31,3	141,0 ± 3,6	118,5	18	15,3	208,1 ± 8,3*	174,9
19	15,5	268,0 ± 7,4*	225,2	20	19,3	235,3 ± 6,1*	197,7
Аміназин	5	150,0 ± 5,9*	176,5	Контроль	–	119,0 ± 2,4	100,0
Контроль	–	85,4 ± 6,8	100,0	Кофеїн	10	45,6 ± 5,2*	53,4

Примітка: знаком «*» позначена ймовірність відмінностей з контролем при P < 0,05.

При вивченні впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами (табл. 2) встановлено, що всі похідні 3,5-дибром-4-амінобензол-сульфонілсукцинамінових кислот (спол. 1-20) потенціюють тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів.

Найбільшу депримируючу дію було виявлено у сполуки 19, яка збільшувала тривалість наркотичного сну у тварин на 125,2%. В структурі молекули ця сполука містить пропіліденаміновий радикал. Заміна цього радикалу на аміновий (спол. 5) приводить до незначного зменшення тривалості барбітурового сну (на 23%), наступна заміна амінового радикалу на метилбензиліденаміновий (спол.20), оксіаміновий (спол.1), пипериділаміновий (спол. 10), морфоніламіновий (спол. 14) приводить до подальшого зменшення потенціювання снодійного ефекту барбітуратів (на 97,7; 81,4; 75,6; 74,5% відповідно). Введення в структуру сполук амідамінового (спол. 17) і оксіетиламінового (спол.6) радикалів приводило до найменшого

продовження снодійної дії етамінал-натрію (на 18,5 і 16,9% відповідно). Серед вивчених похідних не виявлено речовин, котрі викликали б у тварин аналептичний ефект і зменшували тривалість наркотичного сну.

Таким чином, проведене дослідження гострої токсичності вперше синтезованих речовин показало, що дана група сполук відноситься до малотоксичних речовин. При вивченні впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами встановлено, що речовини 19 і 5, які містять в своїй структурі пропіліденаміновий і аміновий радикали, виявили виражену депримируючу активність, яка перевищує таку препарату порівняння – аміназину.

Висновки

1. Похідні 3,5-дибром-4-амінобензолсульфонілсукцинамінової кислоти впливають на функціональний стан центральної нервової системи та збільшують тривалість медикаментозного сну. Найбільшою депримируючою дією характеризується сполука 19, яка за даним видом активності перевищує дію препарату порівняння аміназину у 1,3 рази.
2. Похідні сукцинамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого поглибленого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

Література

1. Альрахаві Х. Синтез та біологічна активність заміщених амідів, аренсульфамідів і аренсульфогідрозидів 2- та 3-оксіоксанілової кислоти / Х. Альрахаві, С.М.Дрогозов, Г.П. Петюнін // Вісник фармації. – 2001. – №4. – С.13-15.
2. Антимікробна активність похідних N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл) сукцинамінової кислоти / І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, П.С. Арзуманов [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №2(50). – С.58-60.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [Метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Експериментальне вивчення гіпоглікемічних властивостей ε-карбоксиаміламіду 4-(N-бутилуридосульфоніл)-оксанілової кислоти на моделі алоксаніндукованого цукрового діабету у щурів / Г.О. Бойко, І.П. Банний, О.Г. Ситник [та ін.] // Клінічна фармація. – 2007. – Т.8, №2. – С.38-42.
5. Ільїна Т.В. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність ефірів 1-, 2-антрахінон-сукцинамінових кислот / Т.В. Ільїна, М.С. Журавльов, С.І. Сальнікова // Вісник фармації. – 1997. – №1(15). – С.40-43.
6. Кабачний В.І. Нові аспекти медичного застосування дикарбонових кислот та їх похідних / В.І. Кабачний, В.П. Черних, Б.А. Самура // Фармац. журн. – 1998.-№5 – С. 29-34.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: [учебник] / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 1056 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // - К.: МОРИОН.- 2000. – 320 с.
9. Литвинова О.Н. Противовоспалительная активность новых производных сукцинаминовых кислот / О.Н. Литвинова // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – №2. – С. 83-86.
10. Протисудомна активність диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот та її залежність від молекулярної будови / Л.О. Перехода, В.А. Георгіянц, Т.Л. Рибальченко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13, №3. – С.66-70.
11. Синтез, властивості та біологічна активність метилових ефірів і діалкіламіноалкіламідів аренсульфонілоксамінових кислот / І.П. Банний, Є.Л. Снітковський, В.П. Черних [та ін.] // Вісник фармації.-1996.-№1-2. – С.114-119.
12. Синтез амідів N-заміщених аміномалонових кислот як можливих нейротропних засобів / В.А. Георгіянц, П.О. Безуглий, І.А. Сич [та ін.] // Вісник фармації. – 1997. – №2. – С.40-43.

Реферати

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Литвинова О.Н.

Проведены скрининговые исследования производных сукцинаминовых кислот, изучена острая токсичность этих соединений и их влияние на функциональное состояние нервной системы у лабораторных животных. Установлено, что данные вещества относятся к малотоксичным соединениям. При изучении фармакологических свойств обнаружены вещества, которые увеличивают длительность наркотического сна. Производные сукцинаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для последующего углубленного изучения с целью создания лекарственных средств с седативными свойствами.

Ключевые слова: производные сукцинаминовых кислот, острая токсичность.

Стаття надійшла 30.01.2011 р.

THE PHARMACOLOGICAL INVESTIGATION OF THE DERIVATIVES OF SUCCINAMINE ACIDS

Litvinova O.N.

There have been conducted screening tests of the derivatives of succinamine acids, their effect on the functional state of the experimental animals' nervous system. It has been proved that these substances can be referred to low-toxic compounds. While studying the pharmacologic properties of these compounds, there have been detected the substances that prolonging the narcotic sleep duration. The derivatives of succinamine acids are biologically active substances and thus they afford a basis for further research to develop pharmaceuticals with sedative properties.

Key words: the derivatives of succinamine acids, acute toxicity.