

ВПЛИВ ПОХІДНИХ АРЕНСУЛЬФАМІДІВ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Національний фармацевтичний університет
м. Харків

Ключові слова: похідні
аренсульфамідів дикарбонових
кислот, ЦНС, нейротропна
активність

Key words: arenosulfamide
derivatives of dicarboxylic acids,
CNS, neurotropic activity

Резюме. Проведены скрининговые исследования влияния производных аренсульфамидов дикарбоновых кислот на функциональную активность ЦНС. При изучении нейротропной активности наиболее выраженное депримирующее действие оказали соединения 26 и 38, эффект которых превышает аналогичный эффект аминазина. Аналептическими свойствами, сопоставимыми со свойствами кофеин-бензоат натрия, обладает соединение 41. Сделан вывод, что эти соединения могут служить интересным объектом для дальнейшего углубленного доклинического изучения.

Summary. Scrinig research of arenosulfamide derivatives of dicarboxylic acids on functional activity of central nervous system was carried out. While studying neurotropic activity it was revealed that compounds 26 and 36 show the most expressed depriming action, exceeding similar effect caused by aminasin. Compound 41 has analeptic properties which are comparable with caffeine benzoate-sodium ones. The conclusion is drawn that these compounds may serve as an interesting object for the further profound pre-clinical study.

Похідні дикарбонових кислот привертають чималу увагу хіміків – синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям [2]. Цим похідним притаманна різноманітна фармакологічна дія – від антимікробної, протигрибкової, протитуберкульозної до дії на центральну нервову систему, а саме, проти-судомної, протиепілептичної, антигіпертензивної дії [6,7,8].

Математична оптимізація направленого синтезу біологічної активності за комплексом програм «ОРАКУЛ» вказує на перспективність створення нових лікарських препаратів у ряді похідних дикарбонових кислот. Останніми роками в Національному фармацевтичному університеті ведеться синтез біологічно активних сполук серед сульфамідів сукцинанілової і сукцинамінової кислоти, а також їх похідних. Проведені біологічні дослідження дозволили відібрати речовини, що володіють протизапальною, жовчогінною, анагетичною, антиоксидантною, діуретичною, гіпоглікемічною, проти-герпесною, гемостатичною активністю [1,4,5].

Висока реакційна здатність похідних дикарбонових кислот свідчить про важливість подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і фармакологічного скринінгу вищеназваних похідних. На етапі такого скринінгу при вивченні загальної дії і гострої токсичності можливе

отримання інформації про біологічну активність досліджуваних речовин, які можна використовувати для подальшого моделювання структур серед аренсульфамідів дикарбонових кислот з метою створення високоефективних лікарських препаратів. Такий пошук нових біологічно активних речовин серед похідних аренсульфамідів дикарбонових кислот активно продовжується, а дослідження залежності «структура-активність» цікаві в плані створення високоефективних лікарських засобів з різними видами активності, що має важливе теоретичне і практичне значення.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу 48 нових похідних аренсульфамідів дикарбонових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставленого завдання були вивчені хімічні сполуки, похідні аренсульфамідів дикарбонових кислот, вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу Національного фармацевтичного університету і надані нам для досліджень фармакологічної активності. Дані речовини є білими, рожевими, з блакитним відтінком кристалічні речовини, розчинні у водних розчинах гідроксидів, спиртах, діоксані, диметилформаміді та інших органічних розчинниках.

Структура цих похідних підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Досліди проведені на білих щурах лінії Вістар масою 150-220 г по 7 тварин у кожній серії.

Вивчення нейротропної активності нових сполук було проведено за тестом взаємодії з барбітуратами [9]. Контрольним тваринам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій у дозі 30мг/кг. Тривалість сну у щурів цих груп приймали за 100%. Сполуки вводили внутрішньочеревно в дозі 0,05 ЛД₅₀. Через 30 хвилин щурам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій у дозі 30мг/кг. Про тривалість сну судили за часом, протягом якого тварини знаходились у боковому положенні, тобто за втратою рефлексу перевертання.

Активність сполук, які досліджували, порівнювали з активністю добре відомих лікарських засобів – аміназину та кофеїн-бензоату натрію. Аміназин вводили в дозі 5,0 мг/кг, а кофеїн-бензоат натрію – у дозі 10 мг/кг.

Результати оброблені методами варіаційної статистики за t- критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000», електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad- 5,0 [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані експериментальні дані (табл.) свідчать, що більшість речовин збільшують тривалість барбітурового наркотичного сну. Серед вивчених сполук у ряді похідних 3,5-дигалоген-4-амінобензолсульфонілсукцинамінних кислот (спол.1-38) більшість речовин надає депримвальну дію, збільшуючи тривалість етамінал-натрієвого сну в середньому на 5-128,5 відсотка.

Найбільш активною виявилася сполука 26, яка містить в 4 положенні пропіліденовий замісник і в 3, 5 положенні 2 атоми бромів. Дана сполука в дозі 15,5 мг/кг збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну в середньому на 128,5 відсотка. Заміна пропіліденового радикала (спол.26) на водень (спол.38), 4-метилбензиліденовий (спол.27), морфонільний (спол.22), піперидильний (спол.18) радикал викликає зменшення тривалості наркотичного сну в середньому на 26,3-54 відсотки, а подальша заміна на амідний (спол. 24), гексильний (спол.33), дифенільний (спол.30), 2-оксиетильний (спол.14) радикали призводить до значного зниження пролонгуючої дії етамінал-натрію.

Речовини, що містять 3,5-дихлор-4-амінний радикал, викликають менш виражену пролонгуючу дію барбітуратів. Так, сполуки 1-13 проявляють синергізм до етамінал-натрію і збільшують тривалість бокового положення на 5-78,0 відсотка. Введення в структуру молекули цих похідних бензильного радикала (спол.4) приводить до найбільшого пролонгування снотворної дії етамінал-натрію – на 78 відсотків. Також слід зазначити, що в даному ряду сполука 6, що містить 4-нітрофенільний замісник, проявляє антагонізм по відношенню до барбітуратів. Дана речовина, в дозі 12,8 мг/кг, викликає зменшення тривалості етамінал-натрієвого сну в середньому на 13,6 відсотка. Заміна 4-нітрофенільного радикала на 3-нітрофенільний замісник (спол.7) приводить до збільшення наркотичного сну в середньому на 33,1 відсотка. Збереження в молекулі 4-нітрофенільного замісника (спол.6) і заміна двох атомів хлору на два атоми бромів (спол.19) приводить до втрати аналептичних властивостей і появи нейролептичної дії, яка виявлялася збільшенням тривалості наркотичного сну на 41,9 відсотка.

Серед солей у ряді похідних 3,5-дихлор-4-амінобензолсульфонілсукцинамінних кислот (спол.39-48), сполуки 39 і 41 зменшують тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів в середньому на 14-28 відсотків. Інші речовини (спол.40,42,43,44,46), навпаки, збільшують тривалість наркотичного сну в середньому на 30,4-50,4 відсотка. Найбільш вираженими нейролептичними властивостями володіє подвійна амонієва сіль 3,5-дихлор-4-амінобензолсульфонілсукцинамінної кислоти, яка в дозі 35,0 мг/кг потенціує дію етамінал-натрію в середньому на 50,4 відсотка. При заміні амонійного радикала на ізопропіламонійний (спол.41) виявляли виражений антагонізм до дії барбітуратів, що виражалося в зменшенні тривалості етамінал-натрієвого сну на 28 відсотків. Інші солі органічних основ володіють слабо вираженою депримвальною дією.

Таким чином, отримані експериментальні дані з вивчення впливу похідних аренсульфамідів дикарбонових кислот на функціональній стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами свідчать, що сполуки, які мають у своєму складі в 3, 5 положенні 2 атоми бромів, а в 4-му положенні пропіліденовий замісник (спол.26) і водень (спол.38), мають виражену депримвальну активність, а введення в структуру солей 3,5-дихлор-4-амінобензолсульфонілсукцинамінної кислоти ізопропіламонійного радикалу (спол.41) сприяє появі аналептичних властивостей.

**Вплив аренсульфамідів дикарбонових кислот на тривалість
етамінал-натрієвого сну білих щурів (n=7)**

№№ сполученн я	Доза, мг/кг	Тривалість наркоотичного сну в хв. /M±m /	в % до контролю	№№ сполучення	Доза, мг/кг	Тривалість наркоотичного сну в хв. /M±m /	в % до контролю
Контроль		118,0±3,3	100	26	15,5	268,3±7,4 ⁺	228,5
1	13,8	150,0±4,6	127,1	27	19,3	235,3±6,1 ⁺	200,4
2	13,2	167,9±5,9	141,5	28	14,0	166,7±4,9 ⁺	140,6
3	15,2	164,0±3,3	138,9	29	16,8	214,0±5,43 ⁺	181,4
4	10,6	210,0±5,3 ⁺	178,0	Контроль		117,4±3,17	100
5	12,5	174,0±7,6 ⁺	147,5	30	17,3	129,7±6,3	109,9
6	12,8	102,0±3,3	86,4	31	16,5	173,7±3,8 ⁺	147,2
7	11,8	157,3±4,8 ⁺	133,1	32	16,3	170,6±5,8 ⁺	144,6
8	12,3	159,6±4,5 ⁺	135,3	33	27,3	143,9±4,5	122,6
9	11,3	177,6±3,2 ⁺	150,9	34	55,0	164,9±6,3	140,5
10	8,0	135,0±3,08	114,4	35	12,7	183,3±4,1 ⁺	156,1
11	11,8	123,6±3,7	105,0	36	41,3	168,0±4,2	142,4
12	18,8	132,0±3,6	112,1	37	8,4	215,1±6,7 ⁺	180,8
Контроль		117,7±3,0	100	38	31,5	240,6±5,3 ⁺	202,2
13	28,8	125,0±4,2	105,9	39	34,0	101,0±3,9	86,0
14	10,3	138,0±2,97	116,9	40	35,0	176,6±6,2 ⁺	150,4
15	21,3	194,0±6,6 ⁺	164,4	41	37,3	85,0±1,9 ⁺	72,0
16	18,5	193,0±8,4 ⁺	163,6	Контроль		119,0±2,4	100
17	29,8	201,0±7,1 ⁺	170,3	42	44,0	160,0±5,9	134,5
18	28,7	209,0±6,9 ⁺	175,6	43	9,78	168,0±4,3 ⁺	141,2
19	14,3	166,0±3,23 ⁺	141,9	44	17,5	155,1±5,2	130,4
20	14,8	148,6±4,8	124,9	45	32,5	121,3±3,9	101,9
21	13,3	188,3±5,8 ⁺	158,2	46	42,5	162,1±4,8	136,2
22	33,8	207,6±4,6 ⁺	174,5	47	14,0	120,0±2,9	100,8
Контроль		118,4±3,4	100	48	14,0	130,4±3,3	109,6
23	14,3	174,0±5,0 ⁺	146,9	Аміназин	5	195,7±4,1 ⁺	165,8
24	31,3	141,0±3,6	119,1	Кофеїн бензоат натрію	10	90,4±9,5 ⁺	76,6
25	15,3	208,14±8,3 ⁺	177,3	контроль	-	118,0 ±3,5	100

Примітка: знаком "+" позначена достовірність відмінностей з контролем (P<0,05)

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлено, що сполуки 26 і 38 виявляють найбільший синергізм до дії барбітуратів і перевищують нейролептичні властивості аміназину, а

аналептичні властивості сполуки 41 співставні з дією кофеїн-бензоату натрію.

2. Додатковий сполуки є цікавим об'єктом для подальшого поглибленого доклінічного вив-

чення, а проведення цілеспрямованого скринінгу по відбору високоефективних фармакологічних

речовин серед похідних дикарбонових кислот є необхідним і доцільним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Георгіянц В.А. Синтез та дослідження 1-бензил-1,2-,3-тріазол(1Н)- 4,5-дикарбонових кислот / В.А.Георгіянц , Л.О.Перехода, С.В.Плис // Вісник Фармації . -2005.- № 2 (42). – С.3-6.
2. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту : підруч-довідник / С.М. Дроговоз, В.В.Дроговоз . – Х., 2008. – 476с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач. – К.: МОРИОН, 2000. – 320с.
4. Литвинова О.М. Фармакологічні дослідження похідних оксамідосульфонілбензолметилоксамінових кислот / О.М. Литвинова // Запорозький мед. журнал . -2008.-№3(48).-С 135-137.
5. Пошук речовин з гемостатичною активністю серед карбоксиметил-, -карбоксиаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот / І.П. Банний, В.М. Кузнецова, Г.О. Бойко [та ін.] // Вісник фармації . -2003. – № 4 (36). – С.22-26.
6. Протисудомна активність диметилкових естерів 1-арил-1,2,3-тріазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот та їх залежність від молекулярної будови / Л.О.Перехода , В.А. Георгіянц , Т.Л.Рибальченко [та ін.] // Клінічна фармація .-2009.-Т.13,№3. – С.66-70.
7. СидоренкоЛ.В. Синтез та вивчення антиміко-бактеріальної активності монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот / Л.В. Сидоренко, І.В. Українець , Т.В. Алексеева // Вісник фармації. -2009. – № 2(58). – С.12-15.
8. Синтез и противогрибковая активность амидов 3-гидрокси-7,7-диалкил-7,8-дигидроиндол [2,1-а]- изохинолинкарбоновых кислот / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Першина [та ін.] // Химико-фармац. журнал. – 2010. – Т.44, №6. – С.12-15.
9. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О.В. Стефанов: метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528с.

