

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
 УДК 547.461.3.615.015.11
 DOI 10.11603/2312-0967.2015.4.5549

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА – ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ» ТА «СТРУКТУРА – АНАЛЬГЕТИЧНА ДІЯ» СЕРЕД ПОХІДНИХ АМІДІВ МАЛОНОВОЇ ТА ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТ

© Н. Г. Вахніна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: стаття присвячена дослідженню протизапальної та анальгетичної дії 43 нових похідних малонової та щавлевої кислот та дослідженню взаємозв'язку «структура – фармакологічна активність». Скринінгові дослідження проведені на моделях гострого карагенінового набряку та «оцтовокислих судом» у щурів. Для нових сполук встановлені закономірності антиексудативної та протибольової активності від хімічної структури молекули. Встановлено, що із 43 досліджуваних сполук максимальну протизапальну та анальгетичну дію чинить сполука під лабораторним шифром 16 (ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти).

Ключові слова: похідні малонової кислоти, похідні щавлевої кислоти, протизапальна дія, анальгетична дія.

Вступ. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) посідають одну із найбільш важливих позицій у клінічній практиці. Основними показаннями їх призначення є запальні процеси різного ґенезу, біль, лихоманка, захворювання сполучної тканини.

На сьогодні НПЗЗ – один з найбільш ефективних лікарських препаратів для лікування захворювань опорно-рухового апарату. Кожного дня у всьому світі більше 30 млн людей приймають НПЗЗ, причому 2/3 пацієнтів – безрецептурні НПЗЗ. Головними вимогами до препаратів із протизапальною та анальгетичною дією є ефективність та безпечність у застосуванні [5, 6].

Проте всі існуючі на фармацевтичному ринку НПЗЗ мають обмеження до застосування, протипоказання та досить високий ризик розвитку небажаних реакцій. Останні зустрічаються у 25 % випадків приймання НПЗЗ, а у 5 % хворих індукують розвиток серйозних ускладнень [4, 7].

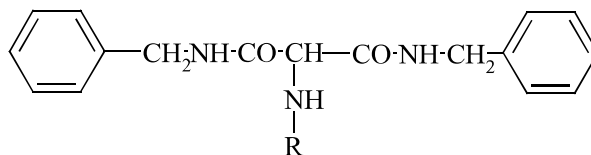
Вченими НФаУ, під керівництвом проф. П. А. Безуглого, було синтезовано нову комбінаторну бібліотеку похідних амідів малонової та щавлевої кислот із прогнозованою протизапальною та анальгетичною дією.

Мета роботи – вивчення залежності зв'язків «структура – протизапальна дія» та «структура – анальгетична дія» серед 43 похідних амідів малонової та щавлевої кислот.

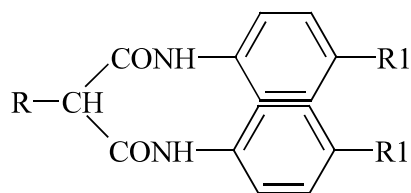
Методи дослідження. Дослідження проведені на тваринах, яких утримували у віварію ЦНДЛ НФаУ на звичайному харчовому та водному раціоні. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [2].

Об'єктами досліджень обрані нові хімічні сполуки, які синтезовані вченими НФаУ під керівництвом проф. П. А. Безуглого. Хімічна структура досліджуваних речовин наведена у таблиці 1.

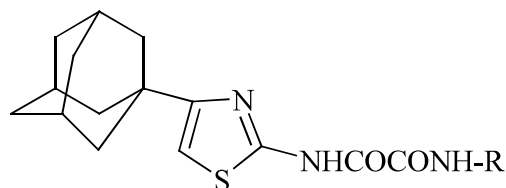
Структура досліджуваних сполук:



похідні дибензиламідів феніламіномалонової кислоти (сполуки 1-13)



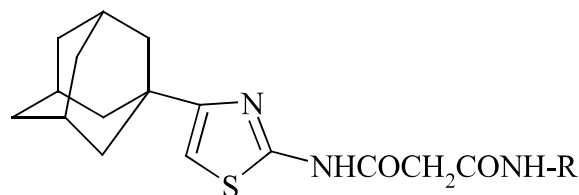
похідні дизаміщених діанілідів малонової кислоти (сполуки 14-26)



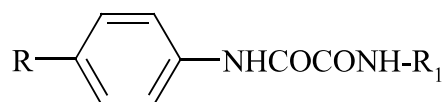
похідні 4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-амідів щавлевої кислоти (сполуки 27-30)

Таблиця 1. Хімічна структура досліджуваних сполук

Сполука, лабораторний шифр	R	R1
1	2-HOOC-C ₆ H ₄	
2	2-HO-C ₆ H ₄	
3	2-H ₃ COOC-C ₆ H ₄	
4	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	
5	2,4-di-CH ₃ -C ₆ H ₃	
6	2-HOOC-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
7	4-HO-C ₆ H ₄	
8	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	
9	4-Br-C ₆ H ₄	
10	4-CH ₃ -C ₆ H ₃ -O-	
11	3-CH ₃ -C ₆ H ₃ -O-	
12	C ₁₁ H ₂ S	
13	C ₁₂ H ₂ S	
14	H	H
15	2-CH ₃	H
16	2,4-di-CH ₃	H
17	2-OCH ₃	H
18	3-CH ₃	H
19	3-OCH ₃	H
20	4-OCH ₃	H
21	2-NO ₂	H
22	4-CH ₃	H
23	2-Cl	H
24	4-OCH ₃	C ₁₀ H ₂₁
25	2-CH ₃	Br
26	4,6-di-CH ₃	Br
27	C ₂ H ₄ OH	
28	2-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	
29	цикло-C ₆ H ₁₃	
30	C ₃ H ₆ OH	
31	H	
32	NHC ₆ H ₁₃	
33	NHNNHCOOCH ₃	
34	NHNCCHCHC ₆ H ₅	
35	NHNNCHC ₅ H ₄ OH	
36	NHN=C(OH)CH ₂	
37	OH	H
38	OH	CH ₃
39	OH	C ₃ H ₇
40	OH	C ₄ H ₉
41	OH	C ₆ H ₅
42	OH	CH ₂ CH=CH ₂
43	OH	C ₁₇ H ₃₅



похідні 4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-амідів маленової кислоти (сполуки 31-36)



похідні дизаміщених феноламідів щавлевої кислоти (сполуки 37-43)

У роботі використовували відомі експериментальні моделі. Протизапальну дію досліджували за умов відтворення гострого карагенінового набряку стопи у щурів; анальгетичну активність – на моделі «оцтових судоми» у щурів [1].

Досліджувані сполуки вводили експериментальним тваринам внутрішньоочеревинно у дозі 1/20 ЛД₅₀.

Оскільки досліджували досить велику кількість нових сполук, це не дозволило провести експеримент за 1 добу, для кожних 5 субстанцій під час проведення дослідів вводили нову групу контрольної патології.

Препарат порівняння «Вольтарен» (диклофенак натрію) вводили щурам внутрішньошлунково одноразово у дозі 8 мг/кг, рекомендованій для проведення доклінічних досліджень, препарат порівняння «Анальгін» (метамізол натрію) вводили щурам внутрішньошлунково одноразово у дозі 50 мг/кг.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t – критерію Стьюдента [2].

Результати й обговорення. Результати дослідження можливої протизапальної дії нових сполук наведені у таблиці 2.

Гостре карагенінове запалення характеризується розвитком потужної запальної реакції, яка на 4-ту годину експерименту верифікується значним набряком стопи у експериментальних тварин (табл. 2). Діапазон збільшення об'єму лапки коливається від 1,28 до 1,68 умовних одиниць набряку.

Встановлено, що більшість сполук виявляє досить слабку антиексудативну дію.

Вірогідна протизапальна активність, яка статистично значуще відрізняється від показників групи контрольної патології, виявлена у трьох сполук під лабораторними шифрами № 8, № 16 та № 34 та складає 32,7, 60,4 та 28,8 % відповідно.

Серед досліджуваних похідних 4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-аміду щавлевої кислоти сполуки № 31-36 максимальну антиексудативну дію проявляють молекули під шифром № 35 (25,8 %) та № 34 (28,8 %), причому остання має статистично значущі відмінності із групою контрольної патології.

Таблиця 2. Протизапальна активність 43 похідних амідів маленової та щавлевої кислоти у щурів

Група, шифр сполуки	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапки через 4 год, (M±m)	Протизапальна активність, %
1	2	3	4
Сполука № 1	8,1	1,66±0,16 #	1,2
Сполука № 2	9,4	1,67±0,14 #	0,6
Сполука № 3	6,9	1,42±0,11 #	15,5
Сполука № 4	10,6	1,44±0,12 #	14,3
Сполука № 5	12,9	1,36±0,08 #	19,0
Контрольна патологія	-	1,68±0,21 #	-
Сполука № 6	15,6	1,14±0,06 #	20,3
Сполука № 7	8,9	1,02±0,02 #	28,7
Сполука № 8	18,1	0,96±0,05*	32,7
Сполука № 9	21,3	1,11±0,07 #	22,4
Сполука № 10	26,3	1,32±0,13 #	7,7
Контрольна патологія	-	1,43±0,17 #	-
Сполука № 11	26,8	1,47±0,18 #	4,5
Сполука № 12	81,2	1,51±0,09 #	1,9
Сполука № 13	66,3	1,44±0,13 #	6,5
Сполука № 14	16,3	1,26±0,02 #	18,2
Сполука № 15	15,8	1,06±0,05 #	31,2
Контрольна патологія	-	1,54±0,19 #	-
Сполука № 16	14,6	0,63±0,11*	60,4
Сполука № 17	16,8	1,39±0,22 #	12,6
Сполука № 18	20,0	1,34±0,26 #	15,7
Сполука № 19	17,0	1,52±0,13 #	4,4
Сполука № 20	17,3	1,51±0,07 #	5,0
Контрольна патологія	-	1,59±0,24 #	-
Сполука № 21	13,3	1,44±0,06 #	2,7
Сполука № 22	14,8	1,38±0,17 #	6,8
Сполука № 23	14,5	1,28±0,14 #	13,5
Сполука № 24	5,6	1,19±0,08 #	19,6
Сполука № 25	17,8	1,23±0,13 #	16,9
Контрольна патологія	-	1,48±0,12 #	-
Сполука № 26	18,3	1,21±0,11 #	5,5
Сполука № 27	43,3	1,25±0,09 #	2,3
Сполука № 28	37,3	1,14±0,04 #	10,9
Сполука № 29	45,8	1,42±0,16 #	-
Сполука № 30	50,3	1,48±0,19 #	-
Контрольна патологія	-	1,28±0,14 #	-
Сполука № 31	23,4	1,24±0,18 #	6,1
Сполука № 32	18,9	1,13±0,07 #	14,4
Сполука № 33	13,3	1,09±0,04 #	17,4
Сполука № 34	6,7	0,94±0,02 * #	28,8
Сполука № 35	5,6	0,98±0,16 #	25,8
Контрольна патологія	-	1,32±0,17 #	-

1	2	3	4
Сполука № 36	4,4	1,31±0,13 #	5,8
Сполука № 37	24,8	1,22±0,21 #	12,2
Сполука № 38	34,0	1,14±0,09 #	18,0
Сполука № 39	11,8	1,09±0,04 #	21,6
Сполука № 40	77,8	1,27±0,13 #	8,6
Контрольна патологія	-	1,39±0,19 #	-
Сполука № 41	13,0	1,41±0,16 #	6,0
Сполука № 42	6,3	1,36±0,12 #	9,3
Сполука № 43	6,5	1,29±0,07 #	14,0
Вольтарен	8,0	0,68±0,11 * #	54,7
Контрольна патологія	-	1,50±0,18 #	-

Примітки: * – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, $p < 0,05$;
 # – статистично значущі відмінності з показниками групи “Вольтарену”, $p < 0,05$.

Максимальна здатність впливати на процес гострого запалення на рівні препарату порівняння “Вольтарену” встановлена для сполуки № 16 (ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти).

На наступному етапі дослідження було вивчено анальгетичну активність нових сполук за умов «оцтових судом» у щурів. Результати експерименту наведені у таблиці 3.

Таблиця 3. Анальгетична активність 43 похідних амідів маленової та щавлевої кислоти у щурів

Група, шифр сполуки	Доза, мг/кг	Кількість судом, (M±m)	Анальгетична активність, %
1	2	3	4
Сполука № 1	8,1	57,0±1,86 #	5,0
Сполука № 2	9,4	59,6±1,71 #	0,6
Сполука № 3	6,9	49,8±1,28 **	17,0
Сполука № 4	10,6	47,6±2,21 **	20,7
Сполука № 5	12,9	44,5±3,15 **	25,8
Контрольна патологія	-	60,0±1,52 #	-
Сполука № 6	15,6	58,4±1,72 #	0,12
Сполука № 7	8,9	47,8±2,34 **	28,1
Сполука № 8	18,1	41,9±1,92 **	40,0
Сполука № 9	21,3	49,5±2,32 **	25,6
Сполука № 10	26,3	55,6±2,15 **	16,4
Контрольна патологія	-	66,5±1,67 #	-
Сполука № 11	26,8	65,2±2,54 #	6,2
Сполука № 12	81,2	68,0±1,94 #	2,2
Сполука № 13	66,3	70,5±2,79 #	-
Сполука № 14	16,3	62,0±1,93 #	10,8
Сполука № 15	15,8	58,6±1,69 **	15,7
Контрольна патологія	-	69,5±1,28 #	-
Сполука № 16	14,6	29,4±1,71*	58,9
Сполука № 17	16,8	81,0±1,93 #	-
Сполука № 18	20,0	78,0±3,29 #	-
Сполука № 19	17,0	69,5±3,21 #	2,8

1	2	3	4
Сполука № 20	17,3	66,4±2,97 ^{#§}	7,1
Контрольна патологія	-	71,5±1,15 ^{#§}	-
Сполука № 21	13,3	59,4±2,36 ^{#§}	6,5
Сполука № 22	14,8	57,1±3,00 ^{#§}	10,0
Сполука № 23	14,5	55,2±2,15 ^{**§}	13,1
Сполука № 24	5,6	50,4±1,94 ^{**§}	20,6
Сполука № 25	17,8	48,5±2,58 ^{**§}	23,6
Контрольна патологія	-	63,5±1,08 ^{#§}	-
Сполука № 26	18,3	70,2±1,50 ^{#§}	5,9
Сполука № 27	43,3	69,5±1,84 ^{#§}	6,8
Сполука № 28	37,3	62,8±1,92 ^{**§}	15,8
Сполука № 29	45,8	88,5±2,43 ^{#§}	-
Сполука № 30	50,3	86,2±1,71 ^{#§}	-
Контрольна патологія	-	74,6±2,60 ^{#§}	-
Сполука № 31	23,4	65,0±1,42 ^{#§}	9,5
Сполука № 32	18,9	57,2±2,56 ^{**§}	20,3
Сполука № 33	13,3	51,9±2,16 ^{**§}	27,7
Сполука № 34	6,7	47,2±1,88 ^{**§}	34,3
Сполука № 35	5,6	48,4±2,36 ^{**§}	32,6
Контрольна патологія	-	71,8±3,10 ^{#§}	-
Сполука № 36	4,4	61,8±1,47 ^{#§}	8,4
Сполука № 37	24,8	64,3±1,82 ^{#§}	4,7
Сполука № 38	34,0	58,9±1,69 ^{#§}	12,7
Сполука № 39	11,8	54,3±2,15 ^{**§}	19,6
Сполука № 40	77,8	57,9±2,74 ^{#§}	14,2
Контрольна патологія	-	67,5±2,90 ^{#§}	-
Сполука № 41	13,0	62,5±3,84 ^{#§}	6,0
Сполука № 42	6,3	56,0±2,39 ^{#§}	9,3
Сполука № 43	6,5	41,8±3,75 [*]	14,0
Вольтарен	8,0	32,0±1,28 [*]	50,6
Анальгін	50,0	34,5±2,36 [*]	46,8
Контрольна патологія	-	1,50±0,18 [#]	-

Примітки: * – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, $p < 0,05$;

– статистично значущі відмінності з показниками групи “Вольтарену”, $p < 0,05$;

§ – статистично значущі відмінності з показниками групи анальгіну, $p < 0,05$.

Експериментальна модель «оцтовокислих судом» дозволяє дослідити механізм периферичної анальгетичної дії нових субстанцій. В основі патогенезу цієї експериментальної моделі лежить хімічне больове подразнення.

Внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти індукує загальну активацію ноцицептивної системи та сприяє місцевому вивільненню гістаміну, брадікініну, серотоніну, а також простагландинів та лейкотрієнів.

Вищезазначене призводить до розвитку мимовільних скорочень м'язів живота – «судом», що супроводжуються вигинанням спини та витягуванням твариною задніх

кінцівок. У тварин груп контрольної патології кількість «судом» сягала від $60,0 \pm 1,52$ до $74,6 \pm 2,60$.

Не проявляли анальгезуючої дії сполуки під шифром № 6, 13, 17, 18, 29 та 30, які мали метоксильний, додецильний, метильний, циклогексильний та пропаноламідний радикал у основному ланцюзі молекули.

Слід зазначити, що з досліджуваних 43 сполук, 19 виявили потужну анальгетичну активність, про що свідчить статистично значуща різниця кількості «судом» від групи контрольної патології. Це сполуки під лабораторними шифрами: № 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 15, 16,

23, 24, 25, 28, 32, 33, 34, 35, 39 та 43. Анальгетична активність зазначених сполук перебувала у діапазоні 13,1–58,9 %. З них не мали вірогідних відмінностей від активності препаратів порівняння «Волтарену» та «Анальгіну» лише дві сполуки – № 16 та 43.

Аналіз отриманих результатів підтвердив, що сполука № 16 (ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти) має тенденцію до перевищення ефективності

референс-препаратів, вольтарену на 8 %, анальгіну на 12 %.

Висновки. Отримані результати дослідження дозволили встановити закономірності протизапальної та анальгетичної активності від хімічної структури молекули для нових сполук та обрати для подальших фармакологічних досліджень сполуку № 16, (ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти) із максимальною протизапальною та анальгетичною дією.

Список літератури

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Програма статистического анализа. Режим электронного доступа www.analystssoft.com/ru
3. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
4. Chaparro M. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease / M. Chaparro, J. P. Gisbert // Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 26. – P. 210–215.
5. Metyrapone effect on gastroprotective action of

- corticotropin-releasing factor administered centrally against indomethacin-induced gastric injury/ M. A. Miazina, T. R. Bagaeva, L. P. Filaretova // Ross Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. – 2014. – №100(12). – P. 1421–1430.
6. Mkontwana N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain/ N. Mkontwana, N. Novikova // Cochrane Database Syst Rev. –2015. – Vol. 29(3) . – P. 450–456.
7. Seyed Mirzaei S.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Related Peptic Ulcer Disease in Patients Referred to Afzalipour Hospital / S. M. Seyed Mirzaei, M. J. Zahedi, S. Shafiei Pour // Middle East J. Dig Dis. – 2015. – Vol.7(4). – P. 241–244.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СВЯЗЕЙ «СТРУКТУРА – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ» И «СТРУКТУРА – АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ» СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ МАЛОНОВОЙ И ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТ

Н. Г. Вахнина

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: статья посвящена исследованию противовоспалительного и анальгетического действия 43 новых производных маленовой и щавелевой кислот и изучению зависимости связи «структура – фармакологическая активность». Скрининговые исследования были проведены на моделях острого каррагенинового отека и «уксуснокислых судорог» у крыс. Для новых соединений установлены закономерности антиэкзудативной и противовоспалительной активности от химической структуры молекулы. Установлено, что из 43 изучаемых соединений максимальное противовоспалительное и анальгетическое действие проявляет соединение под лабораторным шифром 16 (ди-(2,4-диметил)-анилид маленовой кислоты).

Ключевые слова: производные маленовой кислоты, производные щавелевой кислоты, противовоспалительное действие, анальгетическое действие.

RESEARCH OF RELATIONSHIP «STRUCTURE – ANTI-INFLAMMATORY EFFECT» AND «STRUCTURE – ANALGESIC EFFECT» AMONG AMIDE DERIVATIVES OF MALONIC AND OXALIC ACIDS

N. H. Vakhnina

National University of Pharmacy

Summary: in the paper, we consider the anti-inflammatory and analgesic effect of 43 new malonic and oxalic acids derivatives and research of «structure – pharmacological activity» relationship. Screening studies were conducted on rats for models of acute carrageenan edema and «acetic acid writhing». For new compounds a relation was established between antiexudative and analgesic activities and of the chemical structure of molecules. The compound with laboratory code 16 (di-(2,4-dimethyl) malonic acid anilide) was found to show maximal anti-inflammatory and analgesic effect among 43 studied compounds.

Key words: malonic acid, oxalic acid, anti-inflammatory action, analgesic action.

Отримано 23.10.2015 р.