

НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ СУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

Робота виконана за програмою науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми «Створення нових лікарських препаратів», № державної реєстрації 0198U007008.

Вступ. Похідні дикарбонових кислот привертають чималу увагу хіміків –синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям [3]. Цим похідним притаманна різноманітна фармакологічна дія – від антимікробної, протигрибкової, протитуберкульозної до дії на центральну нервову систему, а саме, протисудомної, протиепілептичної, антигіпертензивної дії [6,7,8].

Математична оптимізація направленої синтезу біологічної активності за комплексом програм «ОРАКУЛ» указує 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, анальгетичною, антиоксидантною, діуретичною, гіпоглікемічною, протигерпесною, гемостатичною активністю [1,2,5].

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 даного дослідження було вивчення впливу 48 нових похідних сукцинамінових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Для вирішення поставленого завдання були вивчені хімічні сполуки, похідні сукцинамінових кислот, вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу Національного

фармацевтичного університету і представлені нам для досліджень фармакологічної активності. Дані речовини є білими, рожевими, з блакитним відтінком кристалічні речовини, розчинні у водних розчинах гідроксидів, спиртах, діоксані, диметилформаміді і 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 в кожній серії. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Вивчення нейротропної активності нових сполук було проведено за тестом взаємодії з барбітуратами [9]. Контрольним тваринам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в 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 в дозі 30мг/кг. Про тривалість сну судили за часом, протягом якого тварини знаходились у боковому положенні, тобто за утратою 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 [4].

Результати досліджень 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-амінобензолсульфонилсукцинамінових кислот (спол. 1-38) більшість речовин надає депримувальну дію, збільшуючи

Вплив похідних сукцинамінових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів (n = 7)

№№ сполучення	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну в хв. /M ± m /	в % до контролю	№№ сполучення	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну в хв. /M ± m /	в % до контролю
1	2	3	4	5	6	7	8
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).

тривалість етамінал-натрієвого сну в середньому на 5-128,5 відсотків.

Найбільш активним виявилася сполука 26, яка містить в 4 положенні пропіліденовий замісник і в 3,5 положенні 2 атоми бромю. 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 відсотків. 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 заміні двох атомів хлору на два атоми бромю (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 етаміналнатрієвого 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 потенціє дію етаміналнатрію 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 етаміналнатрієвого сну на 28 відсотків. Інші солі органічних основ володіють слабо вираженою депримуальною дією.

Таким чином, отримані експериментальні дані з вивчення впливу похідних сукцинамінних кислот на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами свідчить, що сполуки, які мають у своєму складі в 3, 5 положенні 2 атома бром, а

в 4-му положенні пропіліденовий замісник (спол. 26) і водень (спол. 38), мають виражену депримуальну активність, а введення в структуру солей 3,5-дихлор-4-амінобензолсульфонілсукцинамінної кислоти ізопропіламонійного радикалу (спол. 41) сприяє появі аналептичних властивостей.

Висновки.

1. Похідні сукцинамінних кислот впливають на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами.

2. В 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 співставленні з дією кофеїнбензоата натрію.

3. Проведення ціленаправленого скринінгу по відбору високоефективних фармакологічних речовин серед похідних сукцинамінних кислот є необхідним і доцільним.

Перспективи подальших досліджень. Вивчені сполуки є цікавим об'єктом для подальшого поглибленого доклінічного вивчення з метою створення на їх основі нових вітчизняних лікарських засобів.

Література

1. Банний І.П. Пошук речовин з гемостатичною активністю серед карбоксиметил-, -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот / І. П. Банний, В. М. Кузнецова, Г. О. Бойко [та ін.] // Вісник Фармації. – 2010. – № 4 (36). – С. 22-26.
2. 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. – 2012. – № 2 (42). – С. 3-6.
3. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту : підручник-довідник / С. М. Дроговоз, В. В. Дроговоз. – Х., 2008. – 476 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико- биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Литвинова О. М. Фармакологічні дослідження похідних оксамідосульфонілбензолметилоксамінових кислот / О. М. Литвинова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 3 (48). – С. 135-137.
6. Перехода Л. О. Протисудомна активність диметиллових 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, С. В. Плис // Клінічна Фармація. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 66-70.
7. Сидоренко Л. В. Синтез та вивчення антимікобактеріальної активності монофторбензиламідів 1-Р-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот / Л. В. Сидоренко, І. В. Українець, Т. В. Алексєєва // Вісник Фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 12-15.
8. Сурикова О. В. 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 [и др.] // Хим. -фарм. журнал. – 2010. – Т. 44, № 6. – С. 12-15.
9. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : Метод. рекомендації. / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

УДК 615.017:547.461.2

НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ СУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

Залюбовська О. І., Литвинова О. М., Березнякова М. Є., Зленко В. В., Карабут Л. В.

Резюме. Проведені скринінгові дослідження впливу похідних сукцинамінних кислот на функціональну активність ЦНС. При вивченні нейротропної активності найбільш виражену депримуальну дію надали сполуки 26 і 38, ефект яких перевищує аналогічний ефект аміназину. Аналептичними властивостями, порівнянними з такими кофеїн-бензоат натрію, володіє сполука 41. Зроблений висновок, що ці сполуки можуть служити цікавим об'єктом для подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

Ключові слова: похідні сукцинамінних кислот, ЦНС, нейротропна активність.

УДК 615.017:547.461.2

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВИХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Залюбовская О. И., Литвинова О. Н., Березнякова М. Е., Зленко В. В., Карабут Л. В.

Резюме. Проведены скрининговые исследования влияния производных сукцинаминовых 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.

Ключевые слова: производные сукцинаминовых кислот, ЦНС, нейротропная активность.

UDC 615.017:547.461.2

Neurotropic Activity of New Derivatives of Succinamine Acids

Zalyubovska O. I., Lytvynova O. M., Bereznayakova M. Ye., Zlenko V. V., Karabut L. V.

Abstract. Screening tests of the effect of derivatives of succinamine acids on functional state of central nervous system have been carried out. The paper is made in compliance with scientific research, carried out by National University of Pharmacy, related to the problem of "Production of New Medications" (State Registration №0198U007008).

The purpose of research was to study the effect of new derivatives of succinamine acids on the aethaminalum-natrium sleep time of white rats.

Chemical compounds, derivatives of succinamine acids, synthesized, for the first time, at the Department of Pharmaceutical Analysis of National University of Pharmacy have been analysed and provided for their pharmaceutical activity testing. The substances are of white, pink, bluish crystalline substance, soluble in hydroxide water solutions, alcohol, dioxane, dimethyl formamide and other organic solvents.

The structure of such derivatives is verified by the current physical-chemical methods of elemental analysis, ultraviolet-, infrared-, PMR- and mass-spectrometry, counter synthesis, and purity of synthesized substances was monitored by the method of thin-layer chromatography. Tests have been carried out on Wistar white rats of 150-220 g body weight, 7 rodents per set.

The analysis of neurotropic activity of new compounds has been carried out according to the barbiturate interaction test. Activity of tested compounds has been compared with the activity of conventional drugs, i. e., aminazine and caffeine and sodium benzoate.

The obtained experimental data show that the majority of substances prolong the time of barbiturate narcotic sleep. Among the analyzed compounds in the series of derivatives of 3,5-dihalogen-4-aminobenzenesulfonyl succinamine acids most substances are of deprivation effect, prolonging the time of aethaminalum-natrium sleep at the average of 5-128,5%. Substances, containing 3,5-dichlor-4-amine radical, are of less prolonged effect of barbiturates. Among salts in the series of derivatives of 3,5-dichlor-4-aminobenzenesulfonyl succinamine acids, the 39th and 41st compounds decrease the time of aethaminalum-natrium sleep in white rats at the average of 14-28%. Double ammonium salt of 3,5-dichlor-4-aminobenzenesulfonyl succinamine acids has pronounced neuroleptic properties, which in doze of 35,0 mg/kg potentiates the effect of aethaminalum-natrium at the average of 50,4%. The data, obtained during the study of the effect of derivatives of succinamine acids on the functional state of central nervous system according to the barbiturate interaction test, show that compounds, containing 2 atoms of bromine in the 3,5th position, and propilide substitution and hydrogen in the 4th position, have pronounced deprivation activity, and administration of 3,5-dichlor-4-aminobenzenesulfonyl succinamine acid of isopropylamine radical facilitates origination of analeptic properties.

Among all analyzed substances, the 26th and 38th compounds had the most pronounced deprivation effect, which is greater than similar effect of aminazine. The 41st compound is of analeptic properties, as compared with caffeine and sodium benzoate. It can be concluded that such compounds may serve as an interesting object for further profound pre-clinical study.

Keywords: derivatives of succinamine acids, CNS, neurotropic activity.

Рецензент – проф. Тюпка Т. І.

Стаття надійшла 17. 06. 2014 р.