

О.М. Литвинова

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛБЕНЗОЛМЕТИЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: похідні оксамінових кислот, гостра токсичність, наркотичний сон, седативні й аналептичні властивості

Проведені скринінгові дослідження похідних оксамідосульфонілбензолметилоксаминових кислот, вивчена гостра токсичність цих з'єднань і їхній вплив на функціональний стан нервової системи в лабораторних тварин. Установлено, що дані речовини відносяться до практично нетоксичних сполук. При вивченні фармакологічних властивостей виявлені речовини, що збільшують тривалість наркотичного сну, а також сполуки, що виявляють антагонізм до дії барбітуратів. Похідні оксамідосульфонілбензолметилоксаминових кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними й аналептичними властивостями.

Однією з актуальних проблем сучасної експериментальної фармакології є створення нових більш ефективних лікарських препаратів для лікування захворювань центральної нервової системи. У цьому плані нашу увагу привернули похідні дикарбонових кислот, серед яких синтезовані речовини, що володіють високою біологічною активністю [3,4,5].

Проведений аналіз доступної літератури свідчить про високу реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їхньої циклізації, що мають широкий спектр фармакологічної активності: нормалізують вуглеводний обмін, оксигенацію тканин, регулюють білковий обмін, виявляють гіпоглікемічну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та нейротропну дію [6,7,8,9]. Високий антигіпоксичний ефект похідних дикарбонових кислот і їхня участь в анаеробному перетворенні трикарбонових кислот сприяють інгібуванню вільнорадикального окислення, зниженню вмісту перекису ліпідів, що ушкоджують мембрани клітин ендотелію судин, що може бути використане для лікування діабетичних ангіопатій, нефропатій, остеопатій та ін.

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 9 сполук метилових

ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот, синтезованих на кафедрі фармацевтичного аналізу і фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Мета дослідження – вивчення загальної дії і гострої токсичності цих сполук, а також дослідження їхнього впливу на функціональний стан центральної нервової системи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, розчинах їдких основ, мінеральних кислотах.

Структура синтезованих речовин (табл. 1) 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 по відомих методиках.

Досліджувані речовини вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів чи 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що являє собою продукт оксиетилування моноолеата сорбітана.

Фармакологічну активність даних речовин порівнювали з дією лікарських препаратів: аміназином, кофеїном

Таблиця 1

Хімічна будова та фізико-хімічні властивості метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот

Сполука, №	R	Бруто-формула	Молекулярна маса	Т пл. °С	Вихід в %
1	C ₃ H ₇ -ізо	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	385,39	217-8	80
2	C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	399,42	190-1	84
3	C ₄ H ₉ -ізо	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	399,42	188-9	84
4	C ₆ H ₁₁ -цикло	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₇ S	425,46	187-8	92
5	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	433,44	216-7	83
6	ОН	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	359,31	214-5	82
7	CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₇ S	357,34	251-2	88
8	CH ₂ CH ₂ ОН	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₈ S	387,36	210-1	76
9	C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	385,39	228-9	82

бензоат натрієм, що відповідали вимогам діючих специфікацій.

Дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук проведені за методами спеціального фармакологічного скринінгу [1].

Вивчення загальної дії і гострої токсичності виконано на білих безпородних мишах обох статей масою 16-24 г по п'ять тварин у серії з кожною досліджуваною дозою. Досліджувані речовини вводили мишам внутрішньочеревно, в обсязі 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 досвідченим 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 по методу Кербера.

Вивчення нейротропної активності проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Досліди проведені на безпородних пацюках масою 120-190 г 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 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення гострої токсичності метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминової кислоти представлені в табл. 2.

Аналіз отриманих результатів показує, що ЛД₅₀ досліджених речовин знаходиться в інтервалі від 1265 до 2297 мг/кг і відповідно до класифікації К.К. Сидорова дані речовини відносяться до практично нетоксичних сполук.

Найменша токсичність виявлена в ефірів, що містять у своїй структурі ізопропільний (спол. 1) і пропільний (спол. 9) радикали, ЛД₅₀ яких відповідно дорівнює 2297 і 2285 мг/кг. Введення метильного (спол. 7), оксиетильного (спол. 8) і бутильного (спол. 2) радикалів до деякої міри підвищує токсичність вивчених речовин.

Серед вивчених речовин найбільша токсичність виявлена в метилового ефіру, що містить бензильний радикал, ЛД₅₀ цієї речовини дорівнює 1265 мг/кг. Результати вивчення нейротропної активності приведені в табл. 3.

Аналіз отриманих даних показує, що сполуки 1, 6, 7 і 9 виявили синергізм до дії барбітуратів, збільшуючи тривалість наркотичного сну в середньому на 13-46,1%.

Амідування даних метилових ефірів первинними аліфатичними амінами сприяє підвищенню депримируючої активності. Найбільш активною виявилася сполука 9, що збільшила тривалість етамінал-натрієвого сну на 46,1%, але його депримируюча активність менша ніж у аміназинову.

Антагонізм до дії барбітуратів був виявлений у сполук 2, 3, 4, 5 і 8, які у досліджуваних дозах укорочували тривалість наркотичного сну на 1,4-12,8%, але по пробуджуючій дії поступалися еталонному препарату порівняння кофеїн-бензоат натрію.

ВИСНОВКИ

1. Похідні метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминової кислоти відносяться до практично нетоксичних сполук.

2. Похідні оксамідосульфонілбензолметилоксаминової кислоти роблять рівнонаправлену дію на центральну нервову систему. Найбільш активною речовиною виявилася сполука 9, що збільшує тривалість медикаментозного сну на 46,1%. Виявлено речовини, що виявляють антагонізм до барбітуратів.

3. Похідні метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминової кислоти є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними й аналептичними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. // За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

Таблиця 2

Гостра токсичність метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминової кислоти

Сполука №	Назва радикалів R	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
		ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
1	Ізопропил	1765,0	2297,0±48,4	2635,0
2	Бутил	1320,0	1438±34,6	1532,0
3	Ізобутил	1235,0	1327±46,2	1445,0
4	Циклогексил	1216,0	1325,0±32,4	1485,0
5	Бензил	1170,0	1265,0±42,6	1380,0
6	Гідроксил	1270,0	1316,0±26,8	1380,0
7	Метил	1245,0	1356,0±36,7	1398,0
8	Оксиетил	1176,0	1290,0±44,6	1375,0
9	Пропил	1650,0	2285,0±52,4	2655,0



Вплив метилових ефірів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксаминових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну в пацієнтів

Сполука, №	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну (M±m), мин	В % до контролю
1	22,9	96,5±7,6	113,0
2	14,4	82,7±9,1	96,8
3	13,3	84,2±12,3	98,6
4	13,2	79,7±11,2	93,3
5	12,6	74,5±6,8*	87,2
6	13,2	99,4±11,5	116,4
7	13,6	108,6±8,9*	127,2
8	12,9	84,2±6,9	98,6
9	22,8	124,8±10,2*	146,1
Кофеїн	10	47,1±6,5*	55,0
Аміназин	5	150,0±6,1*	176,0
Контроль	-	85,4±7,1	100,0

* - вірогідність розходжень з контролем (p<0,05)

2. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.:МОРИОН. 2000. 320 с.

3. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С. и др. // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43, вып. 4. - С. 395-399.

4. Archana Srivastava V.K., Ashok Kumar // Eur. J. Med. Chem. - 2002. - Vol. 37. -P.873-882.

5. Colotta V., Catarzi D., Varano F. Et al. // Bioorg&Med. Chem. Let. - 2004. - Vol. 14, № 9. - P. 2345-2349.

6. Daidon G., Raffa D., Plescia S., Mantione L. // Eur. J. Med. Chem. - 2001. - Vol. 36. -P.737.

7. Dev S.S., Bhagovan R.M., Bahekar R.H. et al. // Ind. J. Chem. B. - 2001. - Vol. 40. -P.813-815.

8. Girniene J., Apremont G., Tatibouet A. et al. // Tetrahedron. - 2004. - Vol. 60. -P.2606-2619.

9. Vishnu J.R., Farhanullah B.K., Arvind K.S. // Bioorg&Med. Chem. - 2003. - Vol. 11. - P. 2439-2444.

Надійшла 15.04.2008р.

О.Н. Литвинова

Фармакологические исследования производных оксамидосульфонибензолметилоксаминовых кислот

Проведены скрининговые исследования производных оксамидосульфонибензолметилоксаминовых кислот, изучена острая токсичность этих соединений и их влияние на функциональное состояние нервной системы у лабораторных животных. Установлено, что данные вещества относятся к практически нетоксичным соединениям. При изучении фармакологических свойств выявлены вещества, увеличивающие продолжительность наркотического сна, а также соединения, проявляющие антагонизм к действию барбитуратов. Производные оксамидосульфонибензолметилоксаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения с целью создания лекарственных средств с седативными и аналептическими свойствами.

Ключевые слова: производные оксамидовых кислот, острая токсичность, наркотический сон, седативные и аналептические свойства

O.N. Litvinova

The pharmacological investigation of the derivatives of oxamidosulfoni benzolmethyloxaminic acids

There have been conducted screening tests of the derivatives oxamidosulfoni benzolmethyloxaminic acids; these compounds' acute toxicity has been investigated as well as their effect on the functional state of the experimental animals' nervous system. It has been proved that these substances can be referred to as nearly non-toxic compounds. While studying the pharmacologic properties of these compounds, there have been detected the substances that prolonging the narcotic sleep duration as well as the ones with antagonism to the effect of barbiturates. The derivatives of oxamidosulfoni benzolmethyloxaminic acids are biologically active substances and thus they afford a basis for further research to develop pharmaceuticals with sedative and analeptic properties.

Key words: the derivatives of oxaminic acids, acute toxicity, narcotic sleep, sedative and analeptic properties

Відомості про авторів:

Литвинова О.М., д.мед.н., доцент кафедри клінічної діагностики НФаУ.

Адреса для листування:

Литвинова Ольга Миколаївна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ. Тел.: 706-45-05