

**ЛІТЕРАТУРА**

1. New drug database. // <http://www.Virtualdrugstore.com>.
2. <http://www.biomednet.com>.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. - М.: ООО "Новая волна", 2002. - Т. 1.- 539 с.; Т. 2.- 590 с.
4. *Auwers K.* Quinazolines // Ber. - 1932. - Vol. 65 - P. 833.
5. *Kolbach D., Koruncev D.* Methoden der organischen Chemie (Hoben-Weyl). - Stuttgart. - Bd. 10/2. - Georg. Thieme Verlag. - 1967. - S. 85.
6. *Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И.* Гидразоны. - М.: "Наука", 1974. - 415 с.
7. *Греков А.П.* Органическая химия гидразина. - К.: Техника, 1966. - 100 с.
8. Novel Method for the Synthesis of [1,2,4]Triazino[4,3-c]quinazoline System / Sergey I. Kovalenko, Alexander V. Karpenko, Oksana V. Krivoshey et all // Synthetic Communications. - 2007. - Vol.37. - P.3719-3727.
9. *Казицына Н.А., Куплетская Л.Б.* Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. - М.: "Высш. школа", 1971. - 264 с.
10. *Наканиси К.* Инфракрасные спектры и строение органических соединений. - М.: "Мир", 1965. - 216 с.
11. *Нестерова Н.О.* Синтез, физико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразинохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм.н. - Київ, 2005. - 24c.
12. *Карпенко О.В.* Синтез анельованих гетероцикліческих сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність. - Автореф. дис. ... к.х.н. - Львів, 2007. - 24 c.
13. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines / Oleksandr V. Karpenko,, Serhiy I. Kovalenko, Oleksiy O. Chekotylo, Svitlana V. Shyshkyna // HETEROCYCLES. - 2007. - Vol. 71, Issue 3, P. 619-626.
14. *Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С.* Основы масс-спектрометрии органических соединений. - М.: Наука/Интерпериодика, 2001. - 286 с.

Відомості про авторів: Кривошей Оксана Вікторівна – асистент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, співпошукувач; тел.: 8(061)224-64-25; 69035, м. Запоріжжя, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26

Коваленко Сергій Іванович – професор кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, доктор фармацевтичних наук.

Комаровська-Порохнявець Олена Зорянівна – асистент кафедри технологій біологічно активних сполук, фармації і біотехнології Львівський національний політехнічний університет.

УДК612.461.234:547.461.4

О.Н. Литвинова

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: походные сукцинаминовых кислот, диуретики, диуретична дія.

Ключевые слова: производные сукцинаминовых кислот, диуретики, диуретическое действие.

Key words: succinamino acids derivatives, diuretics, diuretic activity.

Проведено експериментальне вивчення діуретичної активності в ряду похідних сукцинамінових кислот в умовах водного навантаження у білих пасюків лінії Вістар. Аналіз експериментальних даних показав, що більшість вивчених речовин викликають збільшення видільної функції нирок. У результаті проведених досліджень виявлені речовини, що мають перевагу за діуретичною активністю перед препаратом порівняння гіпотіазидом і порівнянні з іншим препаратом порівняння фуроsemідом. Виявлено сполуки з антидіуретичною дією. Похідні сукцинамінових кислот є перспективною групою речовин для подальшого вивчення з метою створення на їхній основі нових лікарських засобів.

Проведено экспериментальное изучение диуретической активности в ряду производных сукцинаминовых кислот в условиях водной нагрузки у белых крыс линии Вистар. Анализ экспериментальных данных показал, что большинство изученных веществ вызывают увеличение выделительной функции почек. В результате проведенных исследований обнаружены вещества, по диуретической активности превосходящие препарат сравнения гипотиазид и сравнимые с другим препаратом сравнения фуросемидом. Выявлены соединения с антидиуретическим действием. Производные сукцинаминовых кислот являются перспективной группой веществ для дальнейшего изучения с целью создания на их основе новых лекарственных средств.

The experimental study of diuretic activity in the series of succinamino acids derivatives under conditions of water load by white rats of the Vistar line was performed. The analysis of experimental data found that the most of studied substances cause in increase of excretory functions of kidneys. In the result of performed researches the substances were discovered which exceed by diuretic activity the reference preparation - hypothiazide and preparations comparable with other reference preparation – furosemide. The compounds with antidiuretic activity were discovered. The succinamino acids derivatives are the perspective group of substances for further study with purpose of development new medicines on their basis.

Современная медицинская наука располагает большим арсеналом диуретических средств, однако их использование нередко сопровождается проявлением многочисленных побочных эффектов: метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гиперлипидемией и т.д. [2,7,8].

Поиск новых органических веществ, регулирующих выделительную функцию почек является важной проблемой современной фармакологии [3,4]. Среди разных классов органических веществ наше внимание привлекли производные дикарбоновых кислот, которые играют важную роль в метаболических процессах живого организ-

ма. Соединения этого ряда проявляют противовоспалительную, анальгетическую, антигипоксическую, желчегонную, диуретическую активность [6,7]. Все это послужило основанием для поиска среди новых производных сукцинаминовых кислот соединений, обладающих диуретическим действием.

Целью настоящего исследования было изучение диуретической активности производных сукцинаминовых кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи в качестве объекта



Таблица

Влияние замещенных амидов аренсульфонилоксаминовых кислот на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар

| Соединение № | Доза, мг/кг | Диурез через | | | |
|--------------|-------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | | 2 часа (M+m), мл | в % к контролю | 4 часа (M+m), мл | в % к контролю |
| 1 | 14,0 | 2,11±0,11* | 197,3 | 3,21±0,09* | 152,4 |
| 2 | 17,3 | 0,96±0,10 | 90,0 | 1,80±0,08 | 85,7 |
| 3 | 27,3 | 1,00±0,11 | 93,6 | 2,18±0,14 | 103,6 |
| 4 | 55,0 | 2,25±0,12* | 210,0 | 3,40±0,13* | 161,9 |
| 5 | 12,7 | 2,14±0,10* | 200,0 | 3,00±0,13 | 140,9 |
| 6 | 8,4 | 1,18±0,11 | 110,0 | 1,60±0,08* | 76,2 |
| 7 | 13,8 | 1,80±0,07* | 168,2 | 3,04±0,09* | 142,8 |
| 8 | 13,2 | 1,18±0,15 | 110,0 | 1,70±0,09* | 80,9 |
| 9 | 15,2 | 2,30±0,09* | 214,9 | 4,10±0,08* | 185,2 |
| 10 | 10,6 | 2,00±0,09* | 186,9 | 3,30±0,11* | 157,2 |
| 11 | 12,5 | 0,61±0,09* | 56,1 | 1,50±0,13* | 71,4 |
| 12 | 12,8 | 2,04±0,16* | 190,9 | 3,20±0,13* | 152,5 |
| 13 | 11,8 | 1,00±0,12 | 93,6 | 4,80±0,08* | 226,6 |
| 14 | 12,3 | 2,10±0,07* | 196,2 | 2,80±0,09 | 133,0 |
| 15 | 11,3 | 1,60±0,08* | 149,5 | 2,40±0,07 | 114,3 |
| 16 | 8,0 | 2,35±0,14* | 219,6 | 5,80±0,14* | 276,2 |
| 17 | 11,8 | 0,61±0,06* | 57,0 | 1,50±0,09* | 71,4 |
| 18 | 18,8 | 1,18±0,08 | 110,0 | 2,20±0,11 | 104,8 |
| 19 | 28,8 | 0,80±0,04* | 74,8 | 1,70±0,06* | 80,9 |
| Контроль | - | 1,07±0,19 | 100 | 2,10±0,08 | 100 |
| 20 | 16,8 | 1,30±0,07* | 118,2 | 2,80±0,09 | 127,3 |
| 21 | 16,5 | 1,32±0,11* | 120,0 | 2,50±0,09 | 113,6 |
| 22 | 16,3 | 0,74±0,09 | 67,2 | 1,40±0,08* | 63,6 |
| 23 | 41,3 | 1,83±0,11* | 166,3 | 2,51±0,09 | 114,1 |
| 24 | 31,5 | 1,26±0,14 | 114,5 | 3,20±0,16* | 145,5 |
| 25 | 10,3 | 1,33±0,08 | 120,9 | 2,53±0,07 | 115,0 |
| 26 | 21,3 | 2,30±0,26* | 209,1 | 3,24±0,07* | 147,3 |
| Контроль | - | 1,10±0,11 | 100 | 2,20±0,09 | 100 |
| 27 | 18,5 | 0,24±0,04* | 20,0 | 1,10±0,07* | 52,2 |
| 28 | 29,8 | 0,80±0,11* | 80,0 | 2,04±0,06 | 97,1 |
| 29 | 28,7 | 2,90±0,12* | 290,0 | 4,30±0,15* | 204,7 |
| 30 | 14,3 | 1,80±0,11* | 180,0 | 3,31±0,11* | 157,7 |
| Контроль | - | 1,00±0,14 | 100 | 2,10±0,06 | 100 |
| 31 | 14,8 | 1,40±0,06 | 116,7 | 2,90±0,09 | 126,1 |
| 32 | 13,3 | 1,30±0,16 | 108,3 | 2,40±0,07 | 104,3 |
| 33 | 33,8 | 1,46±0,07 | 121,6 | 2,80±0,08 | 121,7 |
| 34 | 14,3 | 1,32±0,09 | 108,3 | 2,40±0,07 | 104,3 |
| 35 | 10,5 | 2,90±0,21** | 241,6 | 7,10±0,28* | 308,6 |
| 36 | 31,3 | 2,88±0,14* | 240,0 | 5,05±0,09* | 219,5 |
| 37 | 15,3 | 0,60±0,08* | 50,0 | 1,52±0,08 | 66,1 |
| 38 | 15,5 | 0,31±0,04 | 25,8 | 1,20±0,08 | 52,2 |
| 39 | 19,3 | 0,96±0,11 | 80,0 | 1,47±0,07 | 63,9 |
| Контроль | - | 1,20±0,15 | 100 | 2,30±0,11 | 100 |
| Гипотиазид | 50,0 | 2,01±0,14** | 164,7 | 4,20±0,021* | 164,1 |
| Фуросемид | 20,0 | 3,8±0,19** | 311,4 | 8,40±0,27* | 328,1 |
| Адиурекрин | 10,0 | 0,7±0,12* | 57,3 | 1,10±0,14** | 42,9 |
| Контроль | - | 1,22±0,13 | 100 | 2,56±0,17 | 100 |

Примечание: «*» - достоверность различий с контролем $p<0,05$, «**» - $p<0,01$.

Замена 3-нитрофенильного (соед. 13) радикала на 4-нитрофенильный (соед. 12), бензольный (соед. 10), гидроксильный (соед. 1) и изопропильный (соед. 9) заместители приводит к уменьшению мочеотделения. Более выраженный диуретический эффект (176,2%) оказывает соединение 16, которое содержит амидный заместитель в боковой цепи молекулы. Антидиуретический эффект был обнаружен у соединения 11, которое в дозе 12,5 мг/кг за 2 часа вызывает уменьшение диуреза на 43,9% а через 4 часа – на 28,6%. Антидиуретический эффект был выявлен также у соединений 2, 6, 8, 17 и 19.

Большинство производных 3,5-дигром-4-аминобензолсульфонил-сукцинатной кислоты (соед. 1-19) выраженный диуретический эффект оказывает соединение 13, которое в дозе 11,8 мг/кг вызывает увеличение диуреза на 126,6%.

исследования были взяты 39 новых химических веществ – производных 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилсукцинатной кислоты (соед. 1-19) и 3,5-дигром-4-аминобензолсульфонилсукцинатной кислоты (соед. 20-39), впервые синтезированные на кафедре фармацевтического анализа и фармакогностиологии Национального фармацевтического университета.

Структура данных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах. Изучаемые синтетические производные вводились лабораторным животным в виде водных растворов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксиэтилированияmonoолеата сorbitана (ВФС-42-167-72).

Изучение влияния данных веществ (соединений 1-39) – на выделительную функцию почек проводили на белых крысах-самцах линии Вистар массой 150-180 г по методу Берхина [1]. Для исследования мочегонного действия использованы серии животных по 7 крыс в каждой группе. При изучении водного диуреза крысы содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2-3 часов без пищи и воды. Затем крысам вводили с помощью зонда в желудок изучаемые вещества в дозе 0,01 ЛД50 в виде водной суспензии. Спустя 30 минут крысам внутрижелудочно с помощью зонда вводили водную нагрузку в количестве 3 мл на 100 г массы тела животного.

Сразу после водной нагрузки белых крыс помещали в индивидуальные клетки, адаптированные под сбор мочи. Одновременно проводили контрольные исследования на животных с аналогичным водно-пищевым рационом, причем вместо исследуемых соединений им вводили воду в том же объеме. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов [5].

Количество мочи, которое выделили контрольные животные, принимали за 100%.

Анализ полученных данных проводили в сравнении с диуретиками – гипотиазидом и фуросемидом и антидиуретиком – адиурекрином. Экспериментальные данные обработаны с помощью методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показывает, что большинство изученных веществ в условиях водной нагрузки вызывают увеличение выделительной функции почек (табл.)

Среди производных 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонил-сукцинатной кислоты (соед. 1-19) выраженный диуретический эффект оказывает соединение 13, которое в дозе 11,8 мг/кг вызывает увеличение диуреза на 126,6%.



диуретическое действие оказывает пиперидиламид 3,5-дигалоген-4-аминобензолсульфонилсукцинатной кислоты (соед. 35), который в дозе 10,5 мг/кг, за 2 часа увеличивает диурез на 141,6%, а за 4 часа – на 208,6%. При замене пиперидилового (соед. 35) радикала на диметиламиновый (соед. 21), н-бутиламиновый (соед. 26), пиперидиламиновый (соед. 29) заместители диуретическая активность уменьшается. Антидиуретическое действие было выявлено у соединений 22, 27, 28, 37, 38 и 39.

Таким образом, введение в молекулу 3,5-дигалоген-4-аминобензолсульфонилсукцинатной кислоты аминного и пиперидилового радикалов способствует проявлению наиболее выраженного диуретического действия среди всех изученных соединений.

ВЫВОДЫ

- Производные сукцинатных кислот в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное действие на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар.

- Среди производных 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилсукцинатных кислот наибольшую активность обнаружило соединение 16, которое в дозе 8,0 мг/кг по диуретической активности в 1,3 раза превосходит препарат сравнения гипотиазид.

- Среди производных 3,5-дигалоген-4-аминобензолсульфонилсукцинатных кислот наиболее активным было соединение 35, которое в дозе 10,5 мг/кг по диуретической активности превосходит в 3,25 раза гипотиазид и сопоставимо с действием фуросемида.

- Среди изученных соединений найдены вещества, оказывающие антидиуретический эффект. Соединения 27 и 38 по антидиуретическому эффекту сопоставимы с препаратом сравнения адиурекрином.

- Замещенные сукцинатные кислоты являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими и антидиуретическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

- Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3-11.
- Глазер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
- Катиунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. – Т. 2 / Пер. с англ.. – М., С. Пб.: Бином – Невский Диалект, 1998. – 670 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. – 14-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2000. – 540 с.
- Сернов Л.Н., Гацтура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.-2000. – 352 с.
- Синтез и диуретическая активность производных (+)-1,2,2-триметил-3-(2-R-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-илкарбамоил)-цикlopентан-1-карбоновой кислоты / Е.А. Цапко, И.С. Гриценко, О.А. Красильникова и др. // Вісник фармації. – 2007., №3. – С.12-17.
- Синтез и исследование 1-бензил-1,2,3,-три-азол (1Н)-4,5-дикарбоновых кислот / В.А. Георгиянц, Л.А. Перехода, С.В. Плис и др. // Вісник фармації. – 2005., №2. – С.3-6.
- Fowler S., Murray K. Torsemide: a new Loop diuretic // Amer. J. Health-Syst. Pharm. – 1995. – Vol. 52. –N16. - P.1771-1780.

Сведения об авторе: Литвинова Ольга Николаевна –доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики НФаУ ,г.Харьков. Тел. моб. 8-097-286-37-28, Тел. дом .8-057-706-45-05

УДК 547.192:61

В.Д. Лук'янчук², А.Г. Каплашенко¹, С.Я. Рензяк², Є.Г. Книш¹, Д.С. Кравець², О.І. Панасенко¹

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ СОЛЕЙ 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-ТРІАЗОЛІЛ-3-ТО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

НА МОДЕЛІ ГОСТРОПОКСИЧНОГО СИНДРОМУ

Запорізький державний медичний університет¹

Луганський державний медичний університет²

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, антигіпоксична активність.

Ключевые слова: 1,2,4-triazoles, antihypoxia activity.

Key words: 1,2,4-triazoles, antihypoxia activity.

Проведено скринінгове дослідження водорозчинних солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазоліл-3-то)ацетатних кислот як потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями. Знайдено перспективну сполуку та взаємозв'язки між будовою вивчених сполук і їх фармакологічною дією.

Проведено скрининговое исследование водорастворимых солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазолил-3-тио)уксусных кислот как потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами. Найдено перспективное соединение, а также взаимосвязь между строением изученных соединений и их фармакологическим эффектом.

We had made screening research of the water-soluble salts 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-triazolil-3-thio)acetic acids as potential antihypoxants with termoprotectorship properties. We have had a new perspective compound. We have positioned the ties regularity between the structure of the studied compounds and pharmacological effect.

За останній час все частіше надходять повідомлення відносно випадків, екстремальних станів та захворювань гіпоксичного генезу, які дуже часто приводять до загибелі людей. Це насамперед пов'язано зі складними умовами праці на підприємствах, зокрема вугільної, хімічної промисловості, а також в металургійній галузі, де мають місце підвищена температура та зниження рівня кисню у повітрі, що вдихається.

У зв'язку із зазначенім все більшу увагу привертають дослідження [4, 5, 6, 7] вчених, які працюють над створенням високоефективних і безпечних лікарських засобів для лікування і профілактики захворювань, в основі патогенезу яких лежить гіпоксичний синдром.

Особливим напрямком у створенні оригінальних лікарських засобів антигіпоксичного типу дії є цілеспрямований синтез речовин на основі гетероциклів, зокрема