

DOI: 10.26693/jmbs02.03.016

УДК 615.0.15 : 547.461.4

Литвинова О. М.¹, Литвинов В. С.²

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ СУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

olgalitvinovamd@gmail.com

Проведені скринінгові дослідження нових похідних сукцинамінних кислот, вивчена гостра токсичність цих сполук і їхній вплив на функціональний стан нервової системи в лабораторних тварин. Установлено, що дані речовини відносяться до малотоксичних сполук. При вивченні фармакологічних властивостей виявлені речовини, що збільшують тривалість наркотичного сну. Похідні сукцинамінних кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

Ключові слова: похідні сукцинамінних кислот, гостра токсичність, наркотичний сон, седативні властивості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно програми НДР Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0198U007008.

Вступ. Важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних лікарських препаратів для лікування захворювань центральної нервової системи [6, 7]. В плані пошуку таких речовин інтерес викликають похідні дикарбонових кислот. Численні літературні дані свідчать про високу реакційну здатність дикарбонових кислот, як природних метаболітів [1, 5]. Проведені біологічні дослідження дозволили відібрати речовини, які володіють протизапальною, анальгетичною, антимікробною, діуретичною, нейротропною, гіпоглікемічною, протисудомною, жовчогінною активністю [2, 4, 9, 10]. На підставі цього актуальним є проведення подальшого ціленаправленого синтезу біологічно активних сполук серед похідних сукцинамінної та сукцинанілової кислот.

У зв'язку з вищенаведеним представляло інтерес вивчити фармакологічні властивості нових 20 сполук похідних 3,5-дибром-4-аміно-бензолсульфонілсукцинамінних кислот, синтезованих у Національному фармацевтичному університеті.

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

Матеріали і методи дослідження. Досліджувані сполуки це білі з блакитним відтінком кристалічні речовини, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, розчинах їдких основ, мінеральних кислотах, спиртах. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані речовини вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів чи 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що є продуктом оксиетилування моноолеата сорбітану.

Фармакологічну активність даних речовин порівнювали з дією лікарських препаратів: аміназином, кофеїн-бензоат натрієм, що відповідали вимогам діючих специфікацій. Дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук проведені за методами спеціального фармакологічного скринінгу [3, 11].

Вивчення загальної дії і гострої токсичності виконано на білих безпородних мишах обох статей масою 16-25г по п'ять тварин у серії з кожною досліджуваною дозою. Речовини, які досліджували вводили мишам внутрішньочеревно, в об'ємі 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 піддослідним 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 за методом Кербера.

Вивчення нейротропної активності проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Досліди проведені на безпородних щурах масою 150-200 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.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції

про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

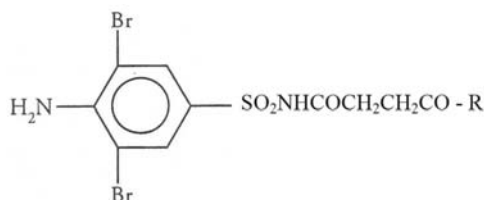
Результати експерименту оброблялись методом математичної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента [8].

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати вивчення гострої токсичності похідних сукцинамінової кислоти представлені в табл. 1.

Аналіз отриманих результатів показує, що ЛД₅₀ досліджених речовин знаходиться в інтервалі від 205 – до 825 мг/кг і відповідно до класифікації К. К. Сидорова дані речовини відносяться до малотоксичних сполук.

Таблиця 1 – Гостра токсичність 3,5-дибром-4-аміно-бензол-сульфонілсукцинамінових кислот



Сполука №№	Назва радикалів	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
	R	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
1	оксиаміно	269,0	335,0 ± 20,1	412,0
2	диметиламіно	225,0	330,0 ± 26,7	435,0
3	дифеніламіно	237,0	325,0 ± 22,2	410,0
4	метиламіно	762,0	825,0 ± 20,8	915,0
5	аміно	530,0	630,0 ± 33,2	725,0
6	2-оксиетиламіно	137,0	205,0 ± 20,2	282,0
7	N-бутиламіно	337,0	425,0 ± 22,2	512,0
8	ІЗО-пропиламіно	455,0	370,0 ± 30,9	625,0
9	бензиламіно	537,0	595,0 ± 13,3	662,0
10	пиперидиламіно	487,0	575,0 ± 22,1	670,0
11	4-нітрофеніламіно	217,0	285,0 ± 19,1	345,0
12	3-нітрофеніламіно	207,0	295,0 ± 35,2	383,0
13	2-хлоретиламіно	212,0	265,0 ± 18,8	332,0
14	морфоніламіно	585,0	675,0 ± 22,5	762,0
15	бензиламіно	197,0	285,0 ± 22,2	372,0
16	пиперидил	495,0	545,0 ± 24,7	587,0
17	амідаміно	537,0	625,0 ± 22,1	710,0
18	бензиліденаміно	217,0	305,0 ± 22,4	392,0
19	пропилиденаміно	237,5	310,0 ± 22,1	412,5
20	4-метилбензиліденаміно	319,0	385,0 ± 20,1	462,0

В ході оцінки загальної дії речовин відмічено депримируючу дію сполук 5, 9, 10 і 20. Після їх введення у мишей спостерігали зменшення рефлекторної реакції на звуковий та больовий подразники, а також зниження рухової активності тварин. Найбільш виражену пригноблюючу дію на нервову систему надавала сполука 19. У мишей, яким вводили сполуку 10, спостерігали збільшення діурезу, що, мабуть, зв'язано з посиленням видільної функції нирок під дією цієї речовини. Введення решти сполук не впливало на кількість виділеної сечі.

Найбільш токсичною серед всіх вивчених сполук була сполука 6 ($LD_{50} = 205$ мг/кг), яка містить в боковому ланцюгу молекули оксиетиламіновий радикал. Заміна даного радикалу на нітрофеніламіновий (спол. 11,12), хлоретиламіновий (спол. 13), бензиліденаміновий (спол. 18) і пропіліденаміновий (спол. 19) замісники приводить до зниження гострої токсичності. Найменш токсичною виявилась сполука 4, LD_{50} якої дорівнює 825 мг/кг. В своїй структурі ця речовина містить метиламінів радикал.

При вивченні впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами (табл. 2) встановлено, що всі похідні 3,5-дибром-4-аміно-бензол-сульфонілсукцинамінових кислот (спол. 1-20) потенціюють тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів.

Найбільшу депримируючу дію було виявлено у сполуки 19, яка збільшувала тривалість наркотичного сну у тварин на 125,2%. В структурі молекули

дана сполука містить пропіліденаміновий радикал. Заміна цього радикалу на аміновий (спол. 5) приводить до незначного зменшення тривалості барбітурового сну (на 23%), наступна заміна амінового радикалу на метилбензиліденаміновий (спол.20), оксаміновий (спол. 1), пипериділаміновий (спол. 10), морфоніламіновий (спол. 14) приводить до подальшого зменшення потенціювання снодійного ефекту барбітуратів (на 97,7; 81,4; 75,6; 74,5% відповідно). Введення в структуру сполук амідамінового (спол. 17) і оксетіламінового (спол. 6) радикалів приводило до найменшого пролангування снодійної дії етамінал-натрію (на 18,5 і 16,9% відповідно).

Серед вивчених похідних не виявлено речовин, котрі визивали б у тварин побудливий ефект і зменшували тривалість наркотичного сну.

Таким чином, проведене дослідження гострої токсичності вперше синтезованих речовин показало, що дана група сполук відноситься до малотоксичних речовин. При вивченні впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами встановлено, що речовини 19 і 5, що містять в своїй структурі пропіліденаміновий і аміновий радикали, проявили виражену депримируючу активність, яка перевищувала таку препарату порівняння – аміназину.

Висновки

Похідні 3,5-дибром-4-амінобензол-сульфонілсукцинамінової кислоти впливають на функціональний стан центральної нервової системи, збільшують тривалість наркотичного сну. Найбільш

Таблиця 2 – Вплив похідних сукцинамінових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів лінії Вістар

Сполуки №№	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну	В % до контролю	Сполуки №№	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну	В % до контролю
1	16,8	213,0 ± 5,4*	181,4	2	16,5	172,8 ± 3,8*	147,2
3	16,3	169,8 ± 5,8	144,6	4	41,3	167,2 ± 4,2*	142,4
5	31,5	237,4 ± 5,3*	202,2	6	10,3	137,2 ± 2,9	116,9
7	21,3	193,0 ± 6,6*	164,4	8	18,5	192,1 ± 8,4*	163,6
Контроль	–	117,4 ± 3,7	100,0	9	29,8	201,6 ± 7,1*	170,3
10	28,7	207,9 ± 6,9*	175,6	11	14,3	168,0 ± 3,3*	141,9
12	14,8	147,9 ± 4,8	124,9	13	13,3	187,3 ± 5,8*	158,2
14	33,8	206,6 ± 4,6*	174,5	Контроль	–	118,4 ± 3,4	100,0
15	14,3	174,0 ± 5,0	146,2	16	24,5	190,8 ± 2,2*	159,7
17	31,3	141,0 ± 3,6	118,5	18	15,3	208,1 ± 8,3*	174,9
19	15,5	268,0 ± 7,4*	225,2	20	19,3	235,3 ± 6,1*	197,7
Аміназин	5	150,0 ± 5,9*	176,5	Контроль	–	119,0 ± 2,4	100,0
Контроль	–	85,4 ± 6,8	100,0	Кофеїн	10	45,6 ± 5,2*	53,4

Примітка: знаком «*» позначена ймовірність відмінностей з контролем при $P < 0,05$.

активною виявилась сполука 19, дія якої перевищує дію препарату порівняння аміназину у 1,3 рази.

Доцільне подальше вивчення сполук 19 і 5, які проявили виражену нейротропну активність.

Перспективи подальших досліджень. Похідні сукцинамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

References

1. Alrakhavi Kh, Drohovor SM, Petyunin HP. Sintez ta biolohichna aktivnist zamishchenikh amidiv, arensulfamidiv i arensulfhidrazidiv 2- ta 3-oksioksanilovoi kisloti. *Visnik farmatsiyi*. 2011; 4: 13-5. [Ukrainian].
2. Dikiy IL, Filimonova NI, Arzumanov PS, ta in. Antimikrobna aktivnist pokhidnikh N-(4-okso-3,4-dihidrokhinazolin-3-il) suktsinaminovoi kisloti. *Visnik farmatsiyi*. 2007; 2 (50): 58-60. [Ukrainian].
3. *Doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv. Metodichni rekomendatsiyi.* Za red OV Stefanova. K: Avitsenna; 2001. 528 s. [Ukrainian].
4. Boyko HO, Banniy IP, Sitnik OH, ta in. Eksperimentalne vivchennya hipohlikemichnikh vlastivostey ε-ARBOKSIAMILAMIDU 4-(N-butylureyidosulfonil)-OKSANILOVOI KISLOTI NA MODELI ALOKSANINDUKOVANOHO TSUKROVOHO DIABETU U SHCHURIV. *Klinichna farmatsiya*. 2007; 8 (2): 38-42. [Ukrainian].
5. Kabachniy VI, Chernikh VP, Samura BA. Novi aspekti medichnoho zastosuvannya dikarbonovikh kislot ta yikh pokhidnikh. *Farmatsevtichniy zhurnal*. 1998; 5: 29-34. [Ukrainian].
6. *Kompendium 2015. Lekarstvennye preparaty.* Pod red VN Kovalenko. K: Morion; 2015. 1408 s. [Russian].
7. Kukes VH. *Klinicheskaya farmakologiya: uchebnyk.* Pod red VH Kukes. 4-e izd., pererab i dop. M: HEOTAR-Media; 2008. 1056 s. [Russian].
8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biolohicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel.* K: MORION; 2000. 320 s. [Russian].
9. Litvinova OM. Eksperimentalne doslidzhennya analhetichnoi aktivnosti novikh pokhidnikh dikarbonovikh kislot. *Svit meditsini ta biolohiyi*. 2013; 2 (38): 51-4. [Ukrainian].
10. Perekhoda LO, Heorhiyants VA, Ribalchenko TL, ta in. Protisudomna aktivnist dimetilovikh esteriv 1-aril-1,2,3-triazol (in)-4,5-dikarbonovikh kislot ta yiji zalezhnist vid molekulyarnoi budovi. *Klinichna farmatsiya*. 2013; 3: 66-70. [Ukrainian].
11. Sernov LN, Hatsura BB. *Elementy eksperimentalnoy farmakologii.* M: Meditsina; 2000. s. 117-320. [Russian].

УДК 615.0.15 : 547.461.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Литвинова О. Н., Литвинов В. С.

Резюме. Проведены скрининговые исследования новых производных сукцинаминовых кислот, изучена острая токсичность этих соединений и их влияние на функциональное состояние нервной системы у лабораторных животных. Установлено, что данные вещества относятся к малотоксичным соединениям. При изучении фармакологических свойств обнаружены вещества, которые увеличивают длительность наркотического сна. Производные сукцинаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для последующего углубленного изучения с целью создания лекарственных средств с седативными свойствами.

Ключевые слова: производные сукцинаминовых кислот, острая токсичность, наркотический сон, седативные свойства.

UDC 615.0.15 : 547.461.4

Pharmacological Studies of New Derivatives of Succinamine Acids

Lytvynova O. M., Lytvynov V. S.

Abstract. Screening studies of new succinamine acid derivatives have been carried out, acute toxicity of these compounds and their effect on the functional state of the nervous system in laboratory animals has been studied.

The *purpose of the study:* the examine the general effect and acute toxicity of 20 new compounds - derivatives of 3,5-dibromo-4-amino-benzene sulfonyl succinate amino acids, as well as the study of their effect on the functional state of the central nervous system.

Research materials and methods. The investigated compounds are white with blue hue crystalline substances, odorless, with a clear melting point, soluble in polar organic solvents, solutions of caustic bases, mineral acids, alcohols. The structure of synthesized substances was confirmed by physic-chemical methods of

elemental analysis, UV, IR, PMR and mass spectrometry, counter-synthesis, and purity of substances was controlled by thin-layer chromatography. The pharmacological activity of these substances was compared with the action of medicinal products: aminazine, caffeine-benzoate sodium, which met the requirements of the current specifications. Investigation of pharmacological activity of synthesized compounds was carried out by methods of special pharmacological screening. The study of neurotropic activity was performed on the interaction test with barbiturates. Experiments were carried out on non-breeding rats weighing 150-200 g for seven animals in each group. The investigational compounds were administered intraperitoneally at a dose of 0.01 LD50, and 30 minutes later, sodium ethamalum was injected 30 mg / kg intraperitoneally. The length of the medication sleep was judged by the time during which the animals were in the lateral position, that is, from the moment of loss of the reflex of the overturning. The results of the experiment were processed by the method of mathematical statistics using the Stjudent criterion.

The analysis of the obtained results shows that LD50 of investigated gin-wines is in the range of 205 - 825 mg / kg and according to the classification of K.K. Sidorov data substances are low-toxic compounds.

During the evaluation of the total action of the substances, the depressant effect of compounds 5, 9, 10 and 20 was observed. The most pronounced inhibitory effect on the nervous system was provided by Compound 19. In mice injected with compound 10, an increase in diuresis was observed, which is apparently associated with gain excretory renal function under the action of this substance. The introduction of the remaining compounds did not affect the amount of excreted urine. When studying the effects of derivatives of succinic acids on the functional state of the nervous system on the test of interaction with barbiturates, it was found out that all studied derivatives potentiate the duration of ethanol-sodium in white rats. Among the compounds studied, no substances were found that would cause animal stimulation and reduced the duration of drug sleep. It was also found out that substances 19 and 5 containing propylidene amine and amine radicals in their structure showed a marked such activity that exceeded such a comparator - aminazine.

Derivatives of 3,5-dibromo-4-aminobenzene sulfonylsuccinamic acid affect the functional state of the central nervous system, increase the duration of drug sleep. Compound 19, the action of which exceeded the effect of the drug comparing the aminazine by 1.3 times, was the most active.

The compounds 19 and 5, which exhibited pronounced neurotropic activity, are valuable for further study.

The derivatives of succinic acids are a promising group of compounds for further pharmacological study to create drugs with sedative properties.

Keywords: succinic acid derivatives, acute toxicity, narcotic.

Стаття надійшла 23.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування