© О. І. Залюбовська, О. М. Литвинова, В. В. Зленко, Г. П. Фоміна, Л. В. Карабут

УДК 615. 252. 349. 7:547. 461. 2

О. І. Залюбовська, О. М. Литвинова, В. В. Зленко, Г. П. Фоміна, Л. В. Карабут

ПОШУК РЕЧОВИН З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

Дана робота є фрагментом наукової теми «Створення високоєфективних протизапальних і диуретичних лікарських препаратів», номер держ. реєстрації –02. 93. 0002479, шифр теми ВН 10.08.0029.93.

Вступ. Цукровий діабет – системне гетерогенне захворювання з розладом усіх видів метаболізму, яке характеризується наростаючою гіперглікемією, глюкозурією, розвитком ускладнень, в основі яких лежать ушкодження судин, а також нейропатії. Це захворювання є гострою актуальною проблемою клінічної медицини з точки зору різноманітності його видів з різною етіологією та пошуку нових лікарських засобів для лікування хворих на цукровий діабет [3].

Для терапії даного захворювання використовуються, в основному, гормональні препарати –інсулін та його аналоги, а також рослинні та синтетичні препарати . Кожен з цих лікарських препаратів має ряд недоліків: інсулін – аутоімунізацію, синтетичні – токсичність, кумулятивність, шкірно-алергічні реакції, порушення мікрофлори шлунка та кишок. У зв`язку з цим існує необхідність пошуку як рослинних, так і синтетичних хімічних препаратів, які мають цукрознижувальну дію, але максимально позбавлені побічних ефектів [7].

Протягом останніх років у Національному фармацевтичному університеті проводиться цілеспрямований синтез біологічно активних речовин у ряді похідних дикарбонових кислот [6]. Багаторічні синтетичні й біологічні дослідження дозволили нагромадити великий матеріал по структурно-морфологічним властивостям похідних дикарбонових кислот. Ці дослідження були покладені в основу пошуку нових субстанцій з метою створення нових лікарських препаратів, що перевищують активність широко застосовуваних у медицині еталонних препаратів [5].

З метою оптимізації фармакологічного скринінгу в ряду похідних дикарбонових кислот був проведен комп'ютерний прогноз видів їхньої біологічної активності за допомогою комплексних програм «ОРАКУЛ» й «НАТАР». Аналіз результатів прогнозу показав, що похідні дикарбонових кислот мають діуретичні, протизапальні, аналгетичні, цукрознижувальні властивості [2]. Серед похідних дикарбонових кислот знайдені субстанції із просудомною, психотропною, антимікробною, гіпосенсибілізуючою, седативною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, гіпоглікемічною та іншими видами активності [1,9, 10, 11, 12].

Пошук нових високоефективних органічних сполук серед похідних дикарбонових кислот, що мають гіпоглікемічну дію, є актуальною проблемою сучасної фармакології.

Метою даної **роботи** було фармакологічне вивчення впливу нових заміщених оксамінових кислот на вуглеводний обмін у кролів.

Об'єкт і методи дослідження. Для рішення поставленого завдання як об'єкт дослідження були взяті 19 нових хімічних речовин в ряду похідних оксамінових кислот, які вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу і фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Структура похідних оксамінових кислот підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і масспектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру, без запаху, із чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, розчинах їдких луг, мінеральних кислотах . Синтетичні похідні вводилися лабораторним тваринам у вигляді водяних розчинів або 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що являться продуктом оксіетилювання моноолеата сорбітану (ВФС-42-167-72).

Дослідження впливу похідних оксамінових кислот на вміст глюкози в крові проводили за загальноприйнятою методикою на кролях породи «Шиншила» вагою 2,1-3,5 кг з використанням апарату «Ексан-Г» [4].

Речовини, які вивчались, вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 0,01 від $ЛД_{50,}$ контролем були кролі, що не одержували даних речовин. Кров для аналізу брали з вушної вени кролів через 2, 4, 8 та 24 години після однократного введення похідних оксамінових кислот. Вміст цукру в крові контрольних груп тварин визначали через ті ж проміжки часу, що й у дослідних групах. Для порівняння гіпоглікемічної активності застосовували лікарські препарати букарбан та бутамід. Кожна речовина вивчалася на 5-ти тваринах. Оцінку гіпоглікемічної активності проведено в порівнянні з вихідними значеннями цукру в крові тварин до введення вивчаємих речовин, які приймали за 100%.

Результати експерименту оброблялися методом математичної статистки з використанням критерію Ст'юдента [4, 8].

Таблиця

Вплив заміщених оксамінових кислот на вуглеводний обмін у кролів

Сполука №	Доза мг/кг	Зниження кількості цукру в крові щодо вихідного рівня, в % через ..... . годин					
		2	4	6	8	10	24
1	13,8	11,6	20,7*	23,4*	20,6*	16,7	5,4
2	17,2	14,6	19,7*	16,6*	17,2*	12,5	7,4
3	21,0	6,7	12,8	14,9	13,6	11,4	2,5
4	22,6	20,2	23,4*	28,7*	24,1*	16,5*	7,8
5	20,6	14,6	19,7*	23,6*	24,2*	15,6	6,4
6	21,4	16,1	20,3*	22,8*	23,2*	16,5	2,9
7	15,0	12,5	20,3*	21,9*	24,2*	18,8	9,5
8	19,4	1,8	5,6	9,2	13,4	8,7	0
9	20,4	2,6	6,9	10,1	12,3	7,6	0
10	16,5	8,8	20,6*	13,5	14,7*	10,8	1,5
11	17,5	0	4,3	8,6	6,4	0	0
12	25,8	4,8	14,6	15,5	12,6	10,1	2,3
13	20,5	7,6	14,7	16,2*	12,5	8,4 *	0
14	19,0	15,7	20,1*	22,4 *	23,0*	16,2*	2,7
15	17,2	14,3	19,6*	21,8*	22,4*	17,6*	4,4
16	21,0	4,9	12,7	14,4	12,8	9,6	0
17	19,4	12,6	20,1*	21,5*	26,6*	18,7*	8,6
18	17,4	10,4	14,7	16,8*	17,3*	11,1	1,1
19	22,5	6,4	15,2	17,7*	16,8*	10,6	2,4
Букарбан	50,0	20,4*	25,8*	23,9*	23,8*	15,3	4,7
Бутамід	50,0	18,3*	25,9*	28,7*	30,2*	19,5*	4,5

Примітка: * – вірогідність розходжень із контролем ($p<0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати отриманих експериментальних даних представлені в **таблиці.**

При вивченні антидіабетичних властивостей, як видно із даних, що наведені у таблиці, більшість досліджуваних речовин продемонстрували помірну гіпоглікемічну активність.

Високу цукрознижувальну активність виявили N–ацил-N-арілсульфонілоксамінових кислот (спол. 1-7), які знижують вміст цукру в крові через 6 годин на 14,9-28,7%. Найбільш активна сполука 4, яка містить у своїй будові два метильні та фенильний радикали. Ця сполука у дозі 22,6 мг/кг викликає зниження цукру в крові через 2 години на 20,2%,через 4 години на 23,4%, через 6 годин – на 28,7%, а через 8 годин – на 24,1%, через 10 годин – на 16,5% . Заміна фенильного радикалу на метильний (спол. 5) приводить до зниження гіпоглікемічної активності. Так, через 4 години вміст цукру крові зменшився на 19,7%, через 6 годин – на 23,6%, а через 8 годин – на 24,2%. Заміна метильного радикалу на аміногрупу (спол. 6) та атом водню (спол. 7) також викликає зменшення цукрознижувальної активності: через 4 години вміст глюкози крові зменшився на 20,3%, через 6 годин – на 22,8 й 21,9%, через 8 годин – на 23,2 й 24,2% відповідно.

Введення в будову молекули N–ацил-N- арілсульфонілоксамінових кислот хлорметильного радикалу, аміногрупи, атому водню (спол. 2) та метильного, фенильного радикалів, атому водню (спол. 3) ще більше знижує активність цих речовин: через 4 години відбувається зниження цукру крові на 19,7 й 12,8%; через 6 годин – на 16,6 й 14,9%; через 8 годин на 17,2 й 13,6% відповідно.

Ариламіноетіламіди аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 8-19) проявляють меншу гіпоглікемічну активність, ніж N–ацил-N- арілсульфонілоксамінових кислот, викликаючи зменшення цукру в крові через 6 годин на 8,6-22,4%. Найбільш активними виявились сполуки 14 та 17, які мають у своїй будові два метильних радикали. Сполука 14 у дозі 19,0 мг/кг знижує рівень цукру в крові кролів через 6 годин на 22,4%, а через 8 годин – на 23%. Речовина 17 в дозі 19,4 мг/кг знижує рівень цукру в крові тварин через 6 годин на 21,5%, а через 8 годин – на 26,6%. Введення в 4 положення замість метильного радикалу атому хлору (спол. 15) та атому водню (спол. 13) приводить до зменшення гіпоглікемічної активності: через 4 години відбувається зниження цукру крові на 19,6 й 14,7%; через 6 годин – на 21,8 й 16,2%; через 8 годин на 22,4 й 12,5% відповідно. Введення в будову молекули аміометильного радикалу і атому водню (спол. 10) ще більше знижує гіпоглікемічну активність .

Мінімальна цукрознижуюча дія виявлена у сполуки 11, що містить у своїй структурі атом водню та нітрогрупу.

Таким чином, введення в молекулу похідних N–ацил-N-арілсульфонілоксамінових кислот двох метильних та фенильного радикалів сприяє виявленню найбільш вираженого цукрознижуючого ефекту серед усіх вивчених сполук. Встановлені результати можуть дозволити рекомендувати даний ряд похідних для подальшого вивчення фармакологічної активності з метою розробки нових препаратів для лікування цукрового діабету.

Висновки.

1. Похідні оксамінових кислот володіють антидіабетичними властивостями при одноразовому введенні.

2. Похідні N–ацил-N-арілсульфонілоксамінових кислот виявили достатньо високу гіпоглікемічну активність.

3. Найбільшою цукрознижувальною активністю характеризується сполука 4, яка за даним видом активності може бути співставлена з дією препаратів порівняння – букарбаном та бутамідом.

Перспективи подальших досліджень. Заміщені оксамінових кислот є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі лікарських засобів з гіпоглікемічними властивостями.

Література

1. Антимикробная активность производных N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)сукцинаминовой кислоты / И. Л. Дикий, Н. И. Филимонова, П. С. Арзуманов [и др.] // Вісник фармації. – 2007. – № 5. – С. 58-61.
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. – 2009. – № 2. – С. 3-6.
3. Дедов И. И. Сахарный диабет / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: УНИВЕРСУМ ПАБЛИШИНГ, 2003. – 265 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [Метод. рекоменд.] / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Експериментальне вивчення гіпоглікемічних властивостей Е-карбоксиаміламіду 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти на моделі алоксаніндукованого цукрового діабету у щурів / Г. О. Бойко, І. П. Банний, О. Г. Ситник [та ін.] // Клін. фармація. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 38-42.
6. 4'-Карбетоксиметилтіазоліл-2-аміди 1-R-2-оксо-4-гидроксихінолін-3-карбонових кислот. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості / І. В. Українець, Л. О. Петрушова, О. В. Горохова [та ін.] // Вісник фармації. – 2008. – № 3. – С. 24-28.
7. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: [учебник] / Под ред.. В. Г. Кукеса . – 4-е изд., перераб. и доп. –М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. –1056 с.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В Чубенко, П. Н. Бабич – К.: МОРИОН, 2000. –320 с.
9. Мерзликин С. И. Обоснование создания новых комбинированных антидиабетических средств по итогам клинической апробации диакамфа / С. И. Мерзликин, А. К. Бутенко // Лекарства-человеку: Международ. сб. Науч. трудов IV науч.– практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств. – Харьков, 2008. – С. 318-324.
10. Синтез и биологические свойства 4'- гидроксианилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3 карбоновых кислот / И. В. Украинец, Е. А. Таран, Л. Н. Воронина [и др.] // Фармац. журнал . – № 6. – 2002. – С. 48-51.
11. Ханжин В. В. Влияние производных 2-гидразинхинолина и илиденгидразидов хинолин-2-тиокарбоновых кислот на функциональную активность центральной нервной системы / В. В. Ханжин, О. М. Гладченко, Л. В. Деримедведь // Эксперим. і клінічна медицина. – 2006. – № 2. – С. 45-49.
12. Pat. 4054661 USA, ICI[3] C 07 D 213/36, A 61 K 31/44. Sellstedt J. H. Pyridyl oxamic acid derivative and in the prevention of allergie reactions / J. H. Sellstedt, G. H. Guinosso, A. J. Begany: American Home Products Corp. (USA). – 6 p.

УДК 615. 252. 349. 7:547. 461. 2

ПОШУК РЕЧОВИН З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Залюбовська О. І., Литвинова О. М., Зленко В. В., Фоміна Г. П., Карабут Л. В.

Резюме. Проведені скринінгові дослідження похідних оксамінових кислот та вивчен їхній вплив на вуглеводний обмін у кролів. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, мають цукрознижувальну активність. В результаті експерименту виявлені речовини, які по цукрознижувальній дії можуть бути співставлені з препаратами порівняння –бутамидом та букарбаном. Заміщені оксамінових кислот є біологічно активними речовинами та можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їхній основі лікарських засобів з гіпоглікемічними властивостями.

Ключові слова: дикарбонові кислоти, похідні оксамінових кислот, цукрознижувальна активність.

УДК 615. 252. 349. 7:547. 461. 2

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ НОВИХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Залюбовская О. И., Литвинова О. Н., Зленко В. В., Фомина Г. П., Карабут Л. В.

Резюме. Проведены скрининговые исследования производных оксаминовых кислот и изучено их влияние на углеводный обмен у кроликов. Установлено, что исследуемые соединения обладают сахароснижающей активностью. В результате эксперимента выявлены вещества, которые по сахароснижающему действию сопоставимы с препаратами сравнения бутамидом и букарбаном. Замещенные оксаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с гипогликемическими свойствами.

Ключевые слова: дикарбоновые кислоты, производные оксаминовых кислот, сахароснижающая активность.

UDC 615. 252. 349. 7:547. 461. 2

Search of Hypoglycemically Active Substances among New Oxaminic Acids Derivates

Zaliubovska O. I., Litvinova O. N., Zlenko V. V., Fomina G. P., Karabut L. V.

Summary. It was conducted the screening research of oxaminic acids derivates and studied their influence on the rabbit's carbohydrates metabolism. It was estimated, that examined compounds have hypoglycemic activity. As the result of the experiment, there were detected substances that have hypoglycemic effect correlating with the comparable drugs butamid and bucarban. Oxaminic acids derivates are the biologically active substances and could be used for the further deep studyings with the purpose of creation on their basis new drugs with the hypoglycemic activity.

Key words: dicarboxylic acids, oxaminic acids derivates, hypoglycemic activity.

Стаття надійшла 21. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Тюпка Т. І.