

УДК 615.252.349.7:547.461.2

*О.М.Литвинова***ПОШУК НОВИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ У РЯДІ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Резюме.** Проведені скринінгові дослідження похідних оксамінових кислот та вивчено їхній вплив на вуглеводний обмін у кролів. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, мають цукрознижувальну активність. У результаті експерименту виявлені речовини, які за цукрознижувальною дією можуть бути зіставлені з препаратами порівняння – бутамідом 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.

**Вступ.** Цукровий діабет – це хронічний мультигормональний розлад усіх видів метаболізму, який характеризується наростаючою гіперглікемією, глюкозурією, розвитком ускладнень, в основі яких лежать uszkodження судин, а також нейропатії. Він є гострою актуальною проблемою охорони здоров'я 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 із цих лікарських препаратів має ряд недоліків: інсулін – автоімунізацію, 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-морфологічних властивостях похідних дикарбонових кислот. Ці дослідження 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 проведений комп'ютерний прогноз видів їхньої біологічної активності за допомогою комплексних програм «ОРАКУЛ» і «НАТАР». Аналіз результатів прогнозу показав, що похідні дикарбонових кислот мають діуретичні, протизапальні, анальгетичні, цукрознижувальні властивості [2]. Серед похідних дикарбонових кислот виявлені субстанції із просудою, психотропною, антимікробною, гіпосенсибілізуювальною, седативною, мембраностабілізуювальною, 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.

**Мета дослідження.** Фармакологічне вивчення впливу нових заміщених оксамінових кислот на вуглеводний обмін у кролів.

**Матеріали і методи.** Для рішення поставленого завдання як об'єкт дослідження взяті 20 нових хімічних речовин у ряду похідних оксамінових кислот, які вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу і фармакогнозії Національного фармацевтичного університету, м. Харкова.

Структура похідних оксамінових кислот підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, ультрафіолетової, інфрачервоної, парамагнітнорезонансної і мас-спектрометрії, 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 водних розчинів або 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що є продуктом оксіетилювання моноолеату сорбітану (ТФС-42-167-72).

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

Речовини, які вивчалися, вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 0,01 від ЛД<sub>50</sub>, контролем були кролі, що не одержували даних речовин. Кров для аналізу брали з вушної вени кролів через 2, 4, 8 та 24 години після одноразового 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 п'яти тваринах. Оцінку гіпоглікемічної активності проведено порівняно з вихідними значеннями цукру в крові

тварин до уведення речовин, що вивчалися, які приймали за 100 %.

Результати експерименту оброблялися методом математичної статистики з використанням критерію Стьюдента [4, 8].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати отриманих експериментальних даних представлені в таблиці.

При вивченні антидіабетичних властивостей, як видно із даних, наведено у таблиці, більшості досліджуваних речовин продемонстрували помірну гіпоглікемічну активність.

Високу цукрознижувальну активність виявили N-ацил-N-арилсульфонілоксамінових 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 фенільний радикали. Ця сполука в 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 фенільного радикала на метильний (спол. 5) призводить до зниження гіпоглікемічної активності. Так, через 4 години вміст цукру в крові зменшився на 19,7 %, через 6 годин – на 23,6 %, а через 8 годин – на 24,2 %. Заміна метильного радикала на аміногрупу (спол. 6) та атом водню (спол. 7) також викликає зменшення цукро-

знижувальної 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.

Уведення в будову молекули N-ацил-N-арилсульфонілоксамінових кислот хлорметильного радикала, аміногрупи, атома водню (спол.2) та метильного, фенільного радикалів, атома 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.

Ариламіноетиламід арилсульфонілоксамінових кислот (спол. 8-20) проявляють меншу гіпоглікемічну активність, ніж N-ацил-N-арилсульфонілоксамінових кислот, викликаючи зменшення цукру в крові через 6 годин на 8,6-22,4 %. Найбільш активними виявилися 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 у дозі 19,4 мг/кг знижує рівень цукру в крові тварин через 6 годин на 21,5 %, а через 8 годин – на 26,6 %. Уведення в 4 положення замість метильного радикала атома хлору (спол. 15) та атома водню (спол. 13) призводить до зменшення гіпоглікемічної актив-

Таблиця

#### Вплив заміщених оксамінових кислот на вуглеводний обмін у кролів

Сполука №	Доза мг/кг	Зниження вмісту цукру в крові щодо вихідного рівня, у % 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
20	22,5	11,5	14,2	14,8	16,1	11,2	0
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 ( $p < 0,05$ )

ності: через 4 години відбувається зниження цукру в 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. Уведення в будову молекули амінометильного радикала і атома водню (спол. 10) ще більше знижує гіпоглікемічну активність.

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

Таким чином, введення в молекулу похідних N-ацил-N-арилсульфонілоксамінових кислот двох метильних та фенільного радикалів сприяє виявленню найбільш вираженого цукрознижувального ефекту серед усіх вивчених сполук. Встановлені результати можуть дозволити рекомендувати досліджений 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-арилсульфонілоксамінових кислот виявили достатньо високу гіпоглікемічну активність.

3. Найбільшою цукрознижувальною активністю характеризується сполука 4, яка за даним видом активності може бути зіставлена 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)сукцинамидной кислоты / И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, П.С.Арзуманов [ и др.] // Вісн. фармації. – 2007. – № 5. – С. 58-61.
2. Георгіянц В.А. Синтез та дослідження 1-бензил-1,2,3-тріазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот / В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, С.В.Плис // Вісн. фармації. – 2005. – № 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. рекомендації] / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Експериментальне вивчення гіпоглікемічних властивостей Е-карбоксіаміламіду 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти на моделі алоксанініндукованого цукрового діабету у щурів / Г.О.Бойко, І.П.Банний, О.Г.Ситник [та ін.] // Клін. фармація. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 38-42.
6. 4'-Карбетоксиметилтіазоліл-2-аміди 1-R-2-оксо-4-гідроксифінолін-3-карбонових кислот. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості / І.В.Українець, Л.О.Петрушова, О.В.Горохова [та ін.] // Вісн. фармації. – 2003. – № 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. Мерзлякин С.И. Обоснование создания новых комбинированных антидиабетических средств по итогам клинической апробации диакамфа / С.И.Мерзлякин, А.К.Бутенко: Международ. сб. науч. трудов IV науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств [«Лекарства-человеку»]. – Харьков, 2008. – С. 318-324.
10. Синтез и биологические свойства 4'- гидроксифенилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3 карбоновых кислот / И.В.Українець, Е.А.Таран, Л.Н.Воронина [ и др.] // Фармац. ж. – 2002. – № 6. – 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 кліні. мед. – 2006. – № 2. – С. 45-49.
12. Pat. 4054661 USA, ICI<sup>3</sup> C 07 D 213/36, A 61 K 31/44. Sellstedt J.H. Pyridyl oxamic acid derivative and in the prevention of allergic reactions / J.H.Sellstedt, G.H.Guinosso, A.J.Begany: American Home Products Corp. (USA). – 6 p.

## ПОИСК НОВЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

О.Н.Литвинова

**Резюме.** Проведены скрининговые исследования производных оксамінових 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 оксамінових кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с гипоглікемічними свойствами.

**Ключевые слова:** дикарбоновые кислоты, производные оксамінових кислот, сахароснижающая активность.

**SEARCH OF NEW HYPOGLYCEMIC COMPOUNDS IN THE RANGE  
OF DERIVATES OF OXAMINIC ACIDS**

*O.N.Litvinova*

**Abstract.** Screening trials of the derivatives of oxaminic acids have been carried out and their effect on the carbohydrate metabolism in rabbits has been studied. The compounds under study have been found to possess a hypoglycemic action. As a result of the experiment, the author has detected substances which under the hypoglycemic action may be juxtaposed with comparable drugs – butamid and bucarban. The derivatives of the oxaminic acids are biologically active substances and may be used for further in-depth study for the purpose of creating on their basis of medicinal agents with the hypoglycemic properties.

**Key words:** dicarboxylic acids, oxaminic acid derivatives, hypoglycemic activity.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 135-138

Надійшла до редакції 3.12.2010 року

© О.М.Литвинова, 2011

**Науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**“Українська школа ендокринологів”**

**1-2 червня 2011 року  
м. Харків**

Адреса оргкомітету:

Державна установа “Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я.Данилевського НАМН України”

вул. Артема, 10

м. Харків, 61002

тел./факс (057) 700-45-39, 700-45-38, 700-45-42