

УДК 615.01.547:615.461.2

О.Н. Литвинова

Национальный фармацевтический университет

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

*Проведены скрининговые исследования новых производных оксаминовых кислот и изучена анальгетическая активность этих соединений. В результате выявлены вещества, обладающие умеренным обезболивающим действием. Замещенные оксаминовые кислоты являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.*

**Ключевые слова:** боль; производные оксаминовых кислот; анальгетическая активность

### ВСТУПЛЕНИЕ

Боль – наиболее часто встречающийся симптом, который сопровождает любое повреждение или заболевание. Среди различных фармакологических групп, применяемых для лечения заболеваний, в основе которых лежит воспаление, сопровождающееся болью, важное место занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 7]. Сейчас существует более 50 различных по структуре лекарственных препаратов, относящихся к НПВС, которые различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития нежелательных реакций [4]. НПВС относятся к различным химическим группам и обладают частично противовоспалительными свойствами. Общий механизм действия, который обуславливает желательные, а также множество нежелательных эффектов, – это торможение синтеза простагландинов. Обезболивание осуществляется путем снижения чувствительности ноцицепторов, особенно находящихся на периферии, однако для большинства анальгетиков доказаны центрально действующие обезболивающие компоненты [5]. НПВС находят широкое применение в лечении болевых состояний, обусловленных заболеваниями опорно-двигательного аппарата, кожи, а также при головной и зубной боли [1].

В течение последних 25 лет в Национальном фармацевтическом университете проводится целенаправленный синтез биологически активных веществ в ряду производных дикарбоновых кис-

лот [6], которые могут обладать выраженными анальгетическими свойствами [8].

Проведенный анализ доступной отечественной и зарубежной литературы подтверждает, что современные НПВС играют важную роль в регуляции воспалительного процесса, однако оказываемые ими побочные эффекты вынуждают к поиску новых более эффективных НПВС. Имеющиеся в литературе данные о роли производных малоновой, янтарной и оксаминовой кислот в метаболических процессах и регуляции жизненно важных функций организма свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных и малотоксичных веществ среди новых производных дикарбоновых кислот.

Целью нашего исследования явилось изучение анальгетической активности 17 соединений в ряду солей аренсульфонилксаминов и 20 соединений в ряду ариламиноэтиламинидов аренсульфонилксаминовых кислот.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи в качестве объекта исследования были взяты 37 соединений, производных оксаминовой кислоты, впервые синтезированные на кафедре фармацевтического анализа и фармакогнозии Национального фармацевтического университета.

Структура этих производных 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, а соли растворимы в воде. Изучаемые синтетические производные оксаминовых кислот вводились лабораторным животным в виде водных растворов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксигетилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Фармакологическую активность изучаемых веществ сравнивали с лекарственными препаратами: анальгином и вольтареном, которые отвечали требованиям действующих спецификаций.

Анальгетическую активность изучаемых веществ определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар массой 140-200 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые соединения вводили внутривентрикулярно с помощью специального зонда за 30 минут до введения 0,75% водного раствора уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у опытных животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей в опытных группах животных по сравнению с контрольными [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные обработаны статистически [3] и представлены в табл.

Анализ полученных представленных данных показывает, что большинство солей аренсульфонилноксаминов (соед. 1-17) обладает умеренной анальгетической активностью. Наиболее активными являются соединения 8 и 6, которые снижают порог болевой чувствительности соответственно на 29,2 и 32,2%. Замена 1-сульфамино-3,5-дихлор-4-аминового и пиперидинового (соед. 6) радикалов на сульфамидный и аммонийный (соед. 8) заместители приводит к снижению анальгетической активности. Введение в молекулу аренсульфонилноксаминов вместо пиперидинового (соед. 6)  $\beta$ -оксигетилиаминового (соед. 5) приводит к резкому снижению анальгетической активности (до 5,7%), а замена на аммонийный (соед. 4) радикал приводит к усилению болевой чувствительности на 14,9%.

Умеренную анальгетическую активность проявляют соединения 11, 12, 13, снижая болевую чувствительность на 29,1, 25,7 и 22,4% соответственно. Введение в молекулу аренсульфонилноксаминов калийного (соед. 10) и 4-аммоний-1,2,4-триазольного (соед. 15) радикалов резко снижает анальгетическую активность соединений.

Умеренную анальгетическую активность проявляют и ариламиноэтиламиды аренсульфонилноксаминовых кислот (соед. 18-37). Наиболее активное соединение имеет в структуре молекулы атом хлора и метильный (соед. 32) радикал. Перемещение метильного радикала в 4-е положение (соед. 35) приводит к снижению анальгетической активности, а замена данного радикала на атом водорода (соед. 23) приводит к утрате анальгетических свойств. Соединения 18, 19 и 36 усиливают болевую чувствительность (на 7,5-13,4%) ноцицепторов к химическому раздражителю. Таким образом, введение в молекулу 1-сульфамино-3,5-дихлор-4-аминового и пиперидинового радикалов способствует проявлению наиболее выраженного анальгетического действия среди всех изученных соединений.

### ВЫВОДЫ

1. Проведенные скрининговые исследования новых производных оксаминовых кислот показали, что полученные соединения обладают умеренной анальгетической активностью. Наиболее активным было соединение 6, которое по силе действия лишь несколько уступало препаратам сравнения.
2. Широта терапевтического действия производных дикарбоновых кислот и анализ зависимости биологической активности веществ от их физико-химических свойств дает основание для дальнейшего целенаправленного поиска перспективных фармакологических веществ в ряду производных оксаминовых кислот, которые могут стать потенциальными лекарственными средствами с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Верткин А.Л. Некоторые вопросы дифференцированного назначения современных лекарственных препаратов для терапии острой боли / А.Л. Верткин, Е.И. Вовк, А.В. Наумов, Е.И. Горулева // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №1(2). – С. 91-98.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСАМИНОВЫХ  
КИСЛОТ НА МОДЕЛИ «УКСУСНЫХ КОРЧЕЙ»**

Соединения, №	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин	В % к контролю	Анальгетическая активность	Соединения, №	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин	В % к контролю	Анальгетическая активность
1	22,3	65,0±2,5	93,4	6,6	2	18,5	68,0±1,2	97,7	22,3
3	11,1	72,2±2,8	103,7	—	4	9,0	80,0±1,8	114,9	—
5	8,3	65,6±1,9	94,3	5,7	6	17,0	47,2±2,0*	67,8	32,2
7	10,5	87,5±1,1	125,6	—	8	18,6	49,3±5,6*	70,8	29,2
9	16,0	68,9±2,3	99,0	1,0	10	11,0	63,1±1,6	90,7	9,3
Контроль		69,6±2,3	100,0	—	11	21,3	47,2±1,9*	70,9	29,1
12	16,0	49,4±3,1*	74,3	25,7	13	13,6	51,6±2,8*	77,6	22,4
14	6,6	55,5±1,7	83,5	16,5	15	22,0	69,1±2,6	104,0	—
16	9,8	54,2±2,9	81,5	18,5	17	10,2	57,6±2,1	86,6	13,4
Контроль		66,5±1,9	100,0	—	18	25,0	64,8±5,9	111,5	—
19	26,3	65,9±4,8	113,4	—	20	21,8	46,9±6,1*	80,7	19,3
21	21,4	51,6±5,3	88,8	11,2	22	27,8	55,9±6,4	96,2	3,8
23	20,8	57,4±5,1	98,8	1,2	24	23,0	53,2±5,2	91,6	8,4
Контроль		58,1±4,5	100,0	—	25	19,4	55,8±6,3*	78,1	21,9
26	20,4	53,9±5,5*	75,6	24,4	27	16,5	66,6±5,4	92,9	7,1
28	17,5	67,7±5,7	94,8	5,2	29	25,8	71,2±6,2	99,7	0,3
30	20,8	66,8±4,8	93,6	6,4	31	19,0	58,4±4,4*	81,8	18,2
32	17,2	49,8±5,1*	69,8	30,2		21,0	55,4±4,7*	77,6	22,4
34	19,4	54,1±4,2*	75,8	24,2	35	17,4	50,6±5,2*	70,8	29,2
36	21,6	76,8±6,7	107,5	—	37	22,5	60,1±5,3	84,2	15,8
Анальгин	50	32,4±4,9*	51,8	48,2	Вольтарен	10	34,6±3,0*	55,4	44,6
Контроль		62,5±5,1	100,0	—					

Примечание: знаком «\*» обозначена достоверность различий с контролем ( $P < 0,05$ )

- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц – К.: Морион, 2000. – 320 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2005. – 1200 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е.Л. Насонов // Лечащий врач. – 2006. – №2. – С. 50-53.
- Черних В.П. Синтез і біологічна активність гідразиду та ацилгідразидів 4-сульфаміл-бензилоксамінової кислоти / [В.П. Черних, І.П. Банний, Б.А. Самура та ін.] // Вісник фармації. – 2004. – №4. – С. 9-12.
- Шевага В.М. Захворювання нервової системи. / В.М. Шевага. – Львів: Світ, 2004. – 520 с.
- Pat. 3121723 USA, ICI 260-2943. Lower alkyl N- (tertiary-amino-Lower-alkyl) Lower alkamates and guaternary ammonium salts thereof / F.K. Kirchner (USA). – Sherling Drug Inc. (USA). – 6 p.

**УДК 615.01.547:615.461.2****О.М. Литвинова****ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ**

Проведені скринінгові дослідження нових похідних оксамінових кислот та вивчена анальгетична активність цих з'єднань. В результаті виявлені речовини, які володіють помірною обезболюючою дією. Заміщені оксамінових кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів з анальгетичними та протизапальними властивостями.

**Ключові слова:** біль; похідні оксамінових кислот; анальгетична активність

**UDC 615.01.547:615.461.2****O.M. Litvinova****THE RESEARCH OF ANALGETIC ACTIVITY OF NEW OXAMINE ACID DERIVATIVES**

The article describes the results of screening new oxamine acid derivatives and studying the analgetic activity of these compounds. The research has resulted in finding substances which possess a moderate anesthetizing effect. Oxamine acid derivatives are biologically active substances and can be used in the further profound studying with the purpose of creating medicines with analgetic and anti-inflammatory properties.

**Key words:** a pain; oxamine acid derivatives; analgetic activity

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12.

Кафедра клінічної лабораторної діагностики  
НФаУ.

Тел: (057) 706-30-66

Надійшла до редакції: 13.09.10