

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.0.15:547.82

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ 2-ТІО-ПІРИДИНУ

В.В.Ханжин, О.М.Гладченко

Національний фармацевтичний університет
Запорізький державний медичний університет

Проведені скринінгові дослідження похідних 2-тіо-піридину та їхнього впливу на функціональний стан нервової системи і вуглеводного обміну. У результаті виявлені речовини, які збільшують тривалість наркотичного сну, що перевищують за депримуючою активністю еталонні препарати порівняння. При вивченні фармакологічних властивостей виявлені речовини з гіпоглікемічним ефектом, порівняним з таким в антидіабетичних лікарських засобів I генерації. Похідні 2-тіо-піридину є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їхній основі лікарських засобів з гіпоглікемічними і седативними властивостями.

Похідним піридину притаманні різні види біологічної активності. Лікарські засоби на їх основі широко застосовуються в медичній практиці як препарати, які впливають на центральну нервову систему, на перебіг інфекційних захворювань, викликаних стрептококами, а також мають діуретичні, анальгетичні, протитуберкульозні та цукрознижувальні властивості [4, 6].

За кордоном на основі похідних піридину широко застосовуються лікарські засоби з гіпотензивною (тіофенатин), антиревматичною (нікотерм), антигістамінною (доксиламіну сукцинат), діуретичною (есидрон), антитромботичною (тромбодин) дією. Крім того, є препарати, які стимулюють діяльність центральної нервової системи (хроноксил, амінопіколін), а також застосовуються як рентгеноконтрастні засоби (уроселектан, йолідон) [4, 6, 8, 9, 11, 12].

Серед похідних піридину знайдені субстанції з антиоксидантною, протисудомною та психотропною [1, 4, 6] дією.

Пошук нових більш ефективних органічних сполук серед похідних 2-тіо-піридину, які впливають на перебіг та лікування цукрового діабету, є актуальною проблемою сучасної фармакології [5, 7, 13].

На кафедрі неорганічної та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, враховуючи результати комп'ютерного про-

гнозу фармакологічної дії, ми синтезували похідні 2-тіо-піридину. Скринінг цукрознижувальних властивостей і впливу цих похідних на функціональний стан центральної нервової системи був проведений в Національному фармацевтичному університеті.

Речовини, які вивчались, застосовували в еквімолекулярних дозах за відомими методиками.

Матеріали та методи

Вивчення нейротропної дії похідних 2-тіо-піридину проводили з використанням тесту взаємодії з барбітуратами. Дослідження проведені на дорослих щурах вагою 15-180 г по 7 тварин у кожній групі. У контрольній групі тваринам вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг внутрішньоочеревинно. Тривалість сну цієї групи тварин приймали за 100%. Речовини, які вивчались, вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,05 від LD₅₀. Через 30 хв тваринам в очеревинну порожнину вводили етамінал-натрій у дозі 30 мг/кг. Тривалість сну вираховували з втрати рефлексу перевертання, тобто з часу, з якого тварини знаходились на боці [2, 3, 7]. Препаратом порівняння був вибраний аміназин у дозі 5 мг/кг.

Дослідження впливу похідних 2-тіо-піридину на вміст цукру в крові проводили за загальною методикою на кролях породи "Шиншила" вагою 2,4-3,2 кг з використанням апарату "Ексан-Г" [2].

Речовини, які вивчались, вводили тваринам у дозах 0,01 від LD₅₀ внутрішньошлунково. Контролем були кролі, які не отримували цих сполук. Для дослідження кров брали з вушної вени через 2, 4, 8 та 24 год після однократного введення досліджуваних речовин. Вміст цукру в крові тварин контрольної групи визначали через такі ж проміжки часу, що й у дослідних групах. Для порівняння цукрознижувальної дії застосовували гіпоглікемічний препарат I-ої генерації "Глібенкламід" у дозі 5 мг/кг. Кожну речовину вивчали на 5 тваринах. Оцінку гіпоглікемічної активності проводили в порівнянні з вихідними значеннями цукру у крові тварин до введення вивчаємих сполук, які приймали за 100% [2, 3, 7, 10].

Таблиця 1

Вплив похідних 2-тіо-піридину на тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів (n=7)

Сполука №	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну, хв	У % до контролю
1	8,7	74,9±3,7	69,7
2	5,4	152,8±3,6	142,1
3	8,2	129,4±3,4	120,1
4	9,1	118,7±3,3	110,4
5	9,3	157,9±6,1*	146,9
6	5,3	237,9±5,3*	221,3
7	7,5	148,3±5,1*	137,7
Контроль	—	107,5±4,8	100
8	8,6	157,5±7,4*	148,6
9	6,2	81,7±6,3	77,1
10	6,8	76,5±5,8*	72,2
11	5,1	128,6±7,6	121,3
12	4,7	142,8±6,3*	134,7
13	4,2	160,9±3,8*	151,7
14	3,9	162,5±5,2	153,3
Контроль	—	106,0±6,0	100
15	12,5	257,9±4,3	246,5
16	10,3	147,1±3,8	140,6
17	8,5	165,9±3,7*	158,6
18	7,4	154,1±3,4	147,3
19	8,0	132,5±4,4	126,7
20	7,1	160,6±3,9	153,5
21	6,5	174,5±5,3	166,8
Контроль	—	104,6±4,7	100
Аміназин	5,0	178,9±5,2*	167,5

* — достовірність результатів до контролю (p<0,05)

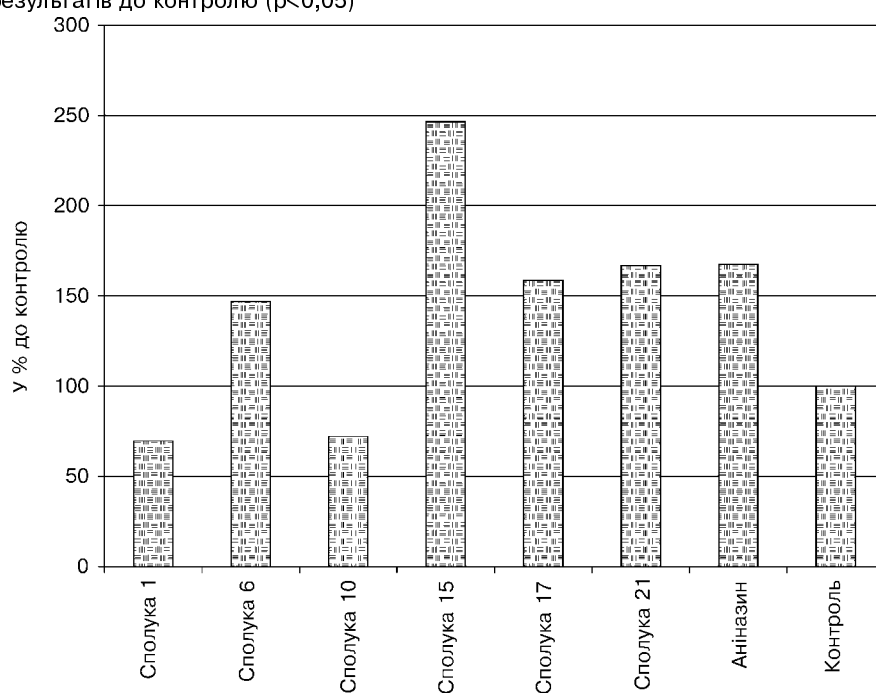


Рис. 1. Вплив деяких похідних 2-тіо-піридину на тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів (n=7).

Таблиця 2

Гіпоглікемічна активність похідних 2-тіо-піридину у кролів (n=5)

Сполука №	Доза, мг/кг	Зниження рівня цукру в крові відносно вихідного рівня у % через ... год				
		2	4	6	8	24
1	3,5	2,30±0,06	10,40±0,07	14,50±0,06	10,20±0,09	4,30±0,06
2	3,4	4,10±0,10	12,90±0,07	16,20±0,07	12,30±0,06	2,10±0,08
3	3,2	7,00±0,12	11,20±0,06	13,80±0,12	10,10±0,11	4,40±0,05
4	2,9	8,40±0,11	18,40±0,21	20,40±0,12	17,20±0,10	7,30±0,07
5	2,7	3,20±0,04	6,80±0,08	13,50±0,12	7,20±0,11	3,20±0,08
6	2,3	15,20±0,12	27,30±0,16	38,20±0,14	24,10±0,12	12,70±0,04
7	2,2	10,70±0,14	24,20±0,07	33,90±0,14*	21,20±0,11*	12,10±0,05
8	3,0	10,90±0,12	18,80±0,31*	23,40±0,13*	15,70±0,12*	7,30±0,11
9	2,1	5,60±0,07	11,40±0,08	14,20±0,13*	10,40±0,07*	4,50±0,06
10	1,8	6,90±0,07	17,20±0,17	19,10±0,22*	15,30±0,04	6,30±0,08
11	5,8	12,10±0,09	19,20±0,07*	20,80±0,08*	22,10±0,11*	10,20±0,06
12	5,2	—	8,60±0,06	14,20±0,07	10,40±0,05	—
13	4,8	—	12,10±0,07	18,20±0,05*	13,40±0,08	3,40±0,04
14	5,9	—	—	9,20±0,06	—	—
15	5,4	—	—	—	—	—
16	18,4	4,90±0,11	15,40±0,17*	18,10±0,12*	8,10±0,05	—
17	15,8	5,20±0,14*	25,00±0,13	29,80±0,26	17,10±0,12*	4,60±0,08
18	16,5	8,20±0,16	10,80±0,13	14,10±0,31	9,40±0,11	3,50±0,09
19	21,0	7,10±0,12*	22,30±0,21*	14,70±0,17*	13,50±0,24*	5,30±0,07
20	20,6	12,20±0,12	16,90±0,21*	31,80±0,15*	18,10±0,12*	5,40±0,05
21	18,7	12,50±0,13	15,40±0,14	21,10±0,14*	10,30±0,11	4,20±0,04
Глібенкламід	5,0	9,30±0,40	28,50±0,45*	30,80±0,21*	25,20±0,27*	11,50±0,19

* — достовірність результатів до контролю (p<0,05)

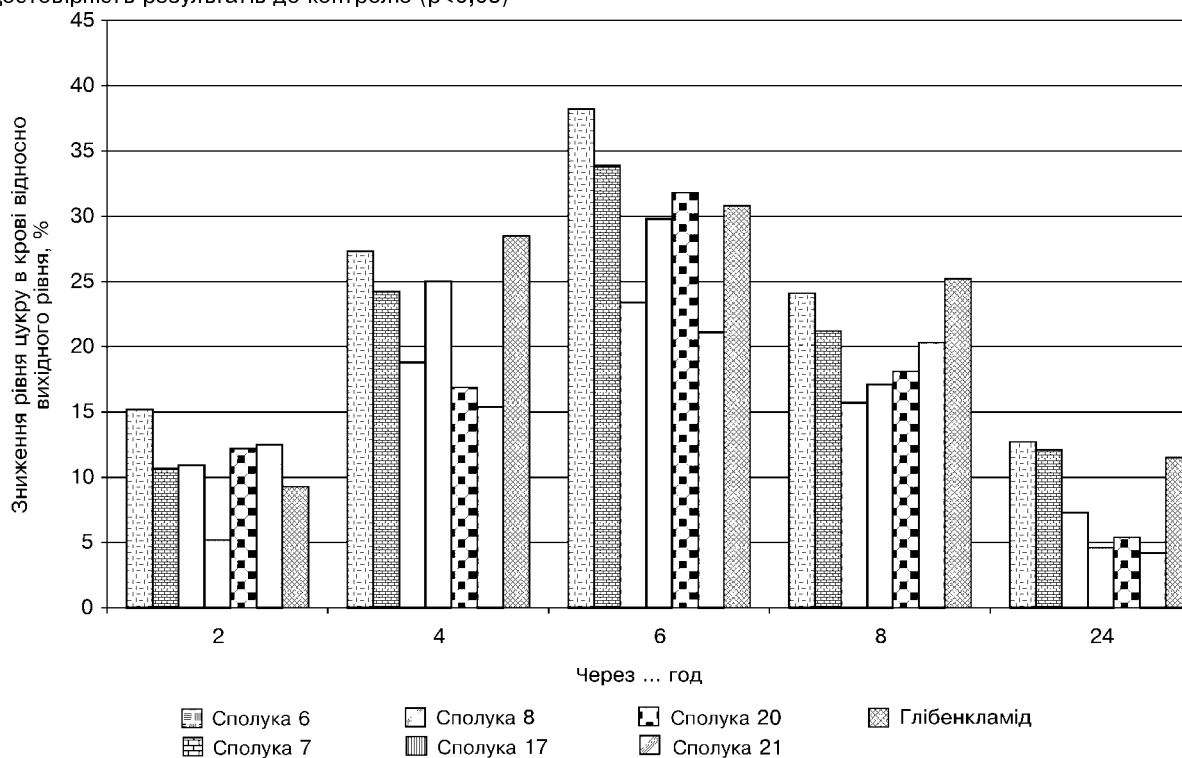


Рис. 2. Гіпоглікемічна активність у кролів (n=5).

Результати та їх обговорення

Як свідчать наведені дані (табл. 1), наявність у структурі похідних 2-тіо-піридину піридил-2-тіо-оцтової кислоти N-(β-брометил)-2,3-дигідропіролон-2-іліденового радикалу (речовин 15) приводить до пролонгуючої дії наркотичного сну, викликаного етамінал-натрієм, на 146,5% (p<0,001).

Заміна у молекулі піридин-2-тіооцтової кислоти N-(β-брометил)-2,3-дигідроіндолон-2-іліденового радикалу (сполука 15) на 2-окси-5-бромбензиліденовий (сполука 6), N-бензил-5-бром-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 17) і N-метил-5-хлор-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 20) замісники приводять до зменшення тривалості наркотичного сну у тварин.

Сполуки, які містять атом водню (сполука 1), нітрофурфуриліденбензиліденовий (сполука 9) і 2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 10) радикали, виявляють антагонізм до дії барбітуратів, зменшуючи тривалість етамінал-натрієвого сну на 30,7%, 22,9% і 27,8% відповідно (рис. 1).

При вивченні антидіабетичних властивостей, як видно з даних, наведених у табл. 2, більшість замінених піридин-тіо-2-оцтової кислоти проявила помірну гіпоглікемічну активність. Найбільшу цук-

рознижувальну дію проявила речовина з 2-окси-5-бромбензиліденовим радикалом (сполука 6), що при заміні бутильного радикалу на ізобутильний (сполука 7), метиламіновий (сполука 20), 2-циклопентилметильний (сполука 17), 2-циклогексильний (сполука 8) та етиламіновий (сполука 21) приводить до зменшення цукрознижувальної активності (рис. 2).

ВИСНОВКИ

1. Похідні 2-тіо-піридину впливають на функціональний стан центральної нервової системи, збільшують тривалість наркотичного сну. Найбільш активною була сполука 15, яка перевищує депримуєчу дію препарату порівняння аміназину у 1,5 рази.

2. Похідні 2-тіо-піридину володіють антидіабетичними властивостями при одноразовому введенні. Сполука 6 проявила найбільшу цукрознижувальну дію та за активністю дорівнює препарату порівняння — глібенкламід.

3. Похідні 2-тіо-піридину є перспективними речовинами для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів з гіпоглікемічними та седативними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Георгіяниці В.А. Створення, виробництво, стандартизація, фармакоэкономика лікарських засобів та біологічно активних добавок: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — Тернопіль, 2004. — С. 13-15.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1. — 14-е изд. — М.: ООО "Новая волна", 2000. — 540 с.
5. Полтораки В., Караченцев Ю., Горшунська М. // Ліки України. — 2005. — №1. — С. 48-50.
6. РЛС — аптекарь. 3-е изд. / Под ред. Ю.Ф. Крылова. — М.: РЛС-2001, 2001. — 1584 с.
7. Boden G., Chen X., Polansky M. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 2182-2188.
8. Collen D.C., Gold H.K. // Thrombosis Res. — 1990. — Suppl. X. — P. 105-131.
9. Folsom Aaron R., Aleksic Nena, Park Eunsik et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21, №4. — P. 611-617.
10. Heinemann L., Heise T. // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. — 2004. — Vol. 4 (5). — P. 293-301.
11. Pinyazhko O.R., Kukharchuk O.L., Stets O.V. // Aktuality v nefrologii. — 1998. — №1. — P. 85-89.
12. Pires Silene L.S., Barres Ch., Sassard J., Julien C. // Hypertens. — 2001. — Vol. 38, №1. — P. 147-152.
13. Sakagami M. // Clinical Pharmacokinetics. — 2004. — Vol. 43, №8. — P. 539-552.

УДК 615.0.15:547.82

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИО-ПИРИДИНА

В.В.Ханжин, О.М.Гладченко

Проведены скрининговые исследования производных 2-тио-пиридина и их влияние на функциональное состояние нервной системы и углеводного обмена. В результате выявлены вещества, увеличивающие длительность наркотического сна, превышающие по депримирующей активности эталонные препараты сравнения. При изучении фармакологических свойств выявлены вещества с гипогликемическим эффектом, сопоставимым с таковыми у антидиабетических лекарственных средств I генерации. Замещенные 2-тио-пиридина являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с гипогликемическими и седативными свойствами.

UDC 615.0.15:547.82

PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF 2-THIO-PYRIDINE DERIVATIVES

V.V.Khanzhin, O.M.Gladchenko

The screening studies of 2-thio-pyridine derivatives and their influence on the functional state of the nervous system and carbohydrate metabolism have been performed. As a result the substances increasing the duration of a narcotic dream, exceeding the reference drugs in their activity have been revealed. While studying the pharmacological properties the substances with hypoglycemic effect comparable with those of antidiabetic medications of the first generation have been revealed. 2-thio-pyridine substitutes are biologically active substances and can be used for the further profound study with the purpose of creating medications with hypoglycemic and sedative properties on their basis.