

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
САЛІЦИЛОЇЛГІДРАЗОНІВ R- БЕНЗАЛЬДЕГІДІВ
СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНОВ
R – БЕНЗАЛЬДЕГИДОВ

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SALICYLOYL
HYDRAZONES OF R-BENZALDEHYDES

Науковий керівник - док. біол. наук, проф. каф. «Органічних та фармацевтичних технологій» Кравченко І. А., Кравченко І. А., Kravchenco I.A.

Магістр – Наземчук І. І., Наземчук І.І., Nazemchuk I.I.

Анотація: Було синтезовано саліцилоїлгідрозони R – бензальдегідів з використанням гідрозиду саліцилової кислоти та відповідних бензальдегідів. Встановлено будову синтезованих сполук за допомогою ряду фізико - хімічних методів. Досліджено фармакологічну активність синтезованих речовин, як потенційних протисудомних та аналгетичних агентів за допомогою «пентилентетразол-тесту» та «капсаїцинового тесту» на білих безпородних мишах.

Ключові слова: саліцилоїлгідрозони R – бензальдегідів, синтез, фармакологічна активність, протисудомні та аналгетичні агенти.

Аннотация: Было синтезировано салицилоилгидразоны R – бензальдегидов с использованием гидразида салициловой кислоты и соответствующих бензальдегидов. Установлено строение синтезированных соединений с помощью использования ряда физико – химических методов. Исследовано фармакологическую активность синтезированных веществ, как потенциальных противосудорожных и аналгетических агентов с помощью «пентилентетразол-теста» и «капсаицинового теста» на белых

Тези доповідей 54-ої конференції молодих дослідників ОНПУ-магістрантів “Сучасні інформаційні технології та телекомунікаційні мережі” //Одеса: ОНПУ, 2019, вип. 54

беспородных мышах.

Ключевые слова: салицилоилгидразоны R – бензальдегидов, синтез, фармакологическая активность, противосудорожные и анальгетические агенты.

Annotations: It was synthesized R salitsiloilgidrazona – benzaldehydes with use of hydrazide of salicylic acid and the corresponding benzaldehydes. The structure of the synthesized connections with the help of use of a number of physical and chemical methods is established. It is investigated pharmacological activity of the synthesized substances as potential anticonvulsant and the analgeticheskikh of agents by means of "pentylenetetraevils tests" and "the kapsaitsinovy test" on white not purebred mice.

Key words: R salitsiloilgidrazona – benzaldehydes, synthesis, pharmacological activity, anticonvulsant and analgeticheskyy agents.

Вступ. На сьогоднішній день однією з головних задач фармацевтичної хімії є пошук нових лікарських засобів, котрі, в порівнянні з існуючими, мали б кращий ефект та проявляли незначну побічну дію. Найбільшу увагу у сучасній медицині приділяють засобам, які виявляють широкий спектр фармакологічної дії з метою уникнення ефекту невиправданої поліпрагмазії. Перспективними сполуками у цьому аспекті є салицилоїлгидразони R-бензальдегідів, котрі містять у своїй структурі залишки молекул салицилової кислоти та гідразону, володіючих анальгетичною та протисудомною активністю відповідно.

Мета. Здійснити синтез салицилоїлгидразонів R-бензальдегідів та дослідити їх фармакологічну активність.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була протисудомна та анальгетична активність салицилоїлгидразонів R-бензальдегідів.

Для проведення експерименту відібрали білих беспородних мишей масою

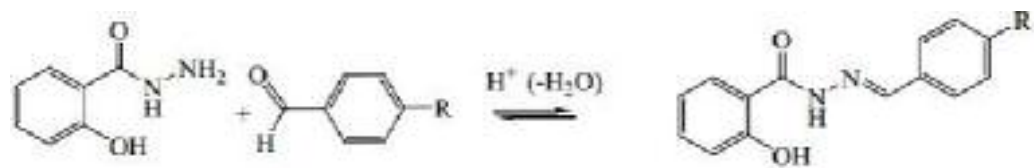
Тези доповідей 54-ої конференції молодих дослідників ОНПУ-магістрантів “Сучасні інформаційні технології та телекомунікаційні мережі” //Одеса: ОНПУ, 2019, вип. 54 (20,0±2,0), які було розділено на контрольні та експериментальні групи.

Для оцінки аналгетичної активності використовували хімічно-індукований біль, а саме «капсаїциновий тест». Для дослідження знеболювальних властивостей 2% мазь (яка складалася із суміші на основі ПЕГ 1500, ПЕО 400 та 1,2-пропіленгліколю у співвідношенні 4:2:3) наносили на поверхню ураженої кінцівки за 3 хвилини до введення хімічного подразника. В якості подразника використовували 20 мкл (6 мкг/кінцівку) розчину капсаїцину у 1,2-пропіленгліколі, котрий вводили у задню кінцівку тварини. Тварини одразу поміщали у прозорий контейнер і спостерігали за її поведінкою протягом 5 хвилин. Інтенсивність больової відповіді на подразнювальний агент оцінювали за часом (в секундах), який витрачали миші на облизування ураженої кінцівки.

Протисудомну активність синтезованих сполук вивчали за антагонізмом з коразолом (Sigma), 1 % розчин якого вводили у хвостову вену тварин зі швидкістю 0,01 мл/сек, з подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу (МЕД), що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ). Синтезовані сполуки експериментальним тваринам вводили інтрагастрально в емульсійному твіновому розчині в дозі 100 мг/кг. Після чого через певні проміжки часу (2, 8 та 24 год) вводили судомний агент.

Чистоту досліджуваних сполук було перевірено за допомогою ряду фізико-хімічних методів: ТШХ та мас-спектрометрії.

Результати та їх обговорення: було синтезовано саліцилоїлгідрозони R-бензальдегідів з різними замісниками відповідно до даної схеми:



У таблиці 1 приведено усі замісники бензальдегідів відповідно до номеру сполуки, в якій вони містяться.

Таблиця 1

Номер сполуки	Замісники, R
Сполука 1	-CH(CH ₃) ₂
Сполука 2	-N(CH ₃) ₂
Сполука 3	-Br

При дослідженні протисудомної активності синтезованих сполук за антагонізмом з коразолом було встановлено, що протягом 24 годин після інтрагастрального введення спостерігалася протисудомна дія за показниками клоніко-тонічних судом і тонічною екстензією. Через 2 годин після інтрагастрального введення ДКТС перевищує контрольні показники більш ніж на 50 %: для сполуки **1** це становить 176 %; для сполуки **2** – 183 %; для сполуки **3** – 200 % щодо контрольних значень. Через 8 годин ДКТС для сполуки **1** залишається на незмінному рівні; для сполук **2** та **5** – аналогічно. Через 24 години динаміка зміни протисудомної активності має наступний вигляд: ДКТС для **1** сполуки становить 170 %; для сполук **2** – 174 %; для сполуки **5** – 247%. Схожа ситуація спостерігається і при визначенні показників ДТЄ (рис. 1-а (ДКТС); рис.1-б (ДТЄ)).

Аналогічна тенденція спостерігається і при вивченні анальгетичної активності даних сполук. В даному випадку сполука саліцилоїлгідрозону *n*-бромбензальдегіду також продемонструвала найкращі показники (рис.2).

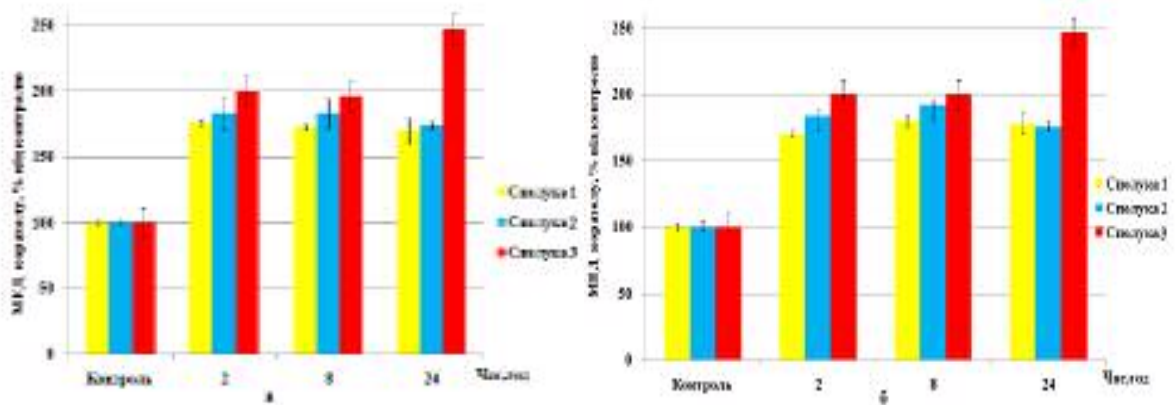


Рис.1 Протисудомна активність синтезованих сполук після інтрагастрального введення за антагонізмом із коразолом: а-ДКТС; б-ДТЕ.

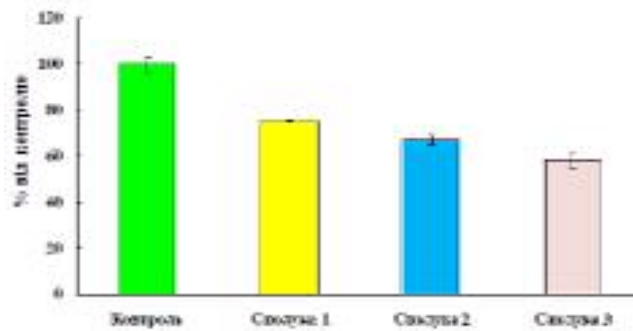


Рис.2 Аналгетична активність саліцилоїлглідрозонів R-бензальдегідів вивчена на моделі капсаїцин-індукованого болю.

Висновки. Аналізуючи отримані дані досліджень фармакологічної активності синтезованих сполук саліцилоїлглідрозонів R-бензальдегідів, можна дійти висновку, що одержані сполуки виявляють достатньо високу протисудомну та аналгетичну активність. Особливо високу дію, в порівнянні з іншими сполуками, продемонстрував саліцилоїлглідрозон *n*-бромбензальдегіду (сполука **3**), що, можливо, пов'язано з наявністю бром у даній сполуці.

Посилання та публікації

1. Анальгетическая активность новых производных моноциклических терпенов / И. А. Кравченко, М. В. Нестеркина // Матеріали VIII нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13-16 верес. 2016 р.) : тез. доп. – Харків, 2016. – С. 31.
2. Nesterkina M. Synthesis and anticonvulsant activity of menthyl γ -aminobutyrate / M. Nesterkina, I. Kravchenko // Chemistry of Natural Compounds. – 2016. – V. 52. – P. 237–239.
3. Про нові комплексах олова (IV) з 5-бром-саліцілоілгідразонамі заміщених бензойного альдегіду / Н. В. Шматкова, І. І. Сейфуллина, А. І. Александрова, І. А. Кравченко, А. А. Коберник // Вісник Одеського національного університету. Хімія . - 2013. - Т. 18, Вип. 3. - С. 53-60.
4. Протисудомна активність складних ефірів 3-гідроксифеназепаму при їх пероральному введенні / І. А. Кравченко, А. І. Сивко, В. І. Павловський [та ін.] // Одес. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 27–29.
5. Кравченко И. А. Противосудорожная активность ментилового эфира гамма-аминомасляной кислоты / И. А. Кравченко, М. В. Нестеркина // Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес 172 медицини майбутнього, 3-4 квітня 2015 р. : тез. доп. – Київ, 2015. – С. 131- 132.