

СИНТЕЗ, ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ НЕКОТОРЫХ АЦИЛАМИДОВ 1, 4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Соковнина В. К., Кириченко П. А.

Научные руководители: к.х.н., доцент Колотова Н.В., к.м.н., доцент Старкова А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России,
Кафедры аналитической химии и физиологии, Россия, Пермь

Ключевые слова: ациламиды 1, 4-дикарбоновых кислот, инсектицидная, гемостатическая и антикоагулянтная активности.

Резюме: Исследовано инсектицидное действие 6 синтезированных ациламидов 1, 4-дикарбоновых кислот на личинках комаров *Chironomidae*. В качестве эталонов использовали имидаклоприд, диазинон и пиримифос. Активность 4-ацетилфениламида цитраконовой кислоты превышает эффект диазинона. Исследовано влияние 3 соединений на гемостаз на коагулометре «АПГ4-02-П». Препараты сравнения - растворы «Гепарина» и «Этамзилата». Два соединения проявили незначительную антикоагулянтную активность, одно соединение оказало гемостатическое действие.

Resume: Investigated insecticidal activity of synthesized 6 acylamino 1, 4-dicarboxylic acids in mosquito larvae *Chironomidae*. As template we used Imidacloprid, diazinon and pirimiphos. Activity 4-acetylanthranilic acid exceeds the effect of diazinon. The influence of the 3 compounds on the hemostasis coagulometer "APG4-02-P". Drugs comparison - solutions "Heparin" and "Etamzilat". Two compounds showed an insignificant anticoagulant activity, one compound had a hemostatic effect.

Актуальность. Поиск инсектицидных и более безопасных средств актуален, так как существующие эффективные инсектициды являются остро и хронически ядовитыми для человека и животных.

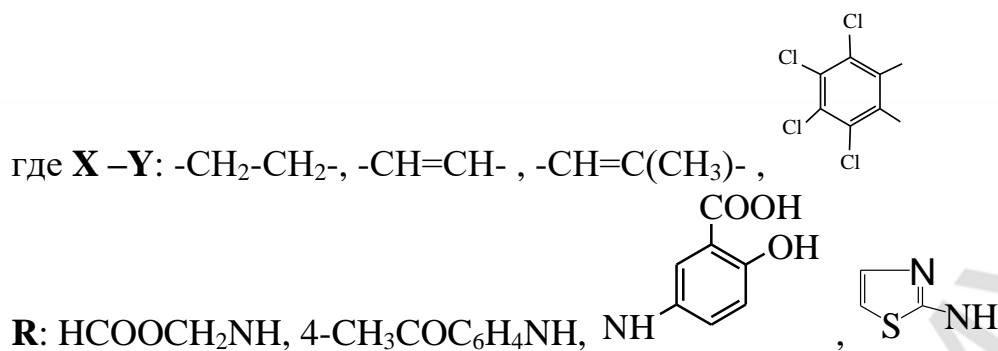
В качестве антикоагулянтов прямого действия и гемостатиков используют лишь гепарин и низкомолекулярные гепарины, а из гемостатиков – этамзилат, препараты витамина К, переливание крови и ее компонентов, поэтому поиск соединений с этими видами активности также представляет интерес.

Цель: Выявить соединения, обладающие инсектицидной активностью и влияющие на гемостаз, среди ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот.

Задачи: 1. Изучить влияние некоторых соединений из ряда ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот на время свертывания крови. 2. Исследовать инсектицидную активность данных соединений. 3. Определить перспективность исследований соединений данного ряда на инсектицидную активность и влияния на гемостаз.

Материал и методы. В продолжение поиска соединений с этими видами активности среди производных 1, 4-дикарбоновых кислот нами были синтезированы ранее описанные в химической литературе монозамещенные амиды 1, 4-дикарбоновых кислот реакцией ацилирования аминов янтарным, малеиновым, цитраконовым и тетрахлорфталевым ангидридами в мягких условиях по известному методу [1, 2]. Общая формула синтезированных соединений:





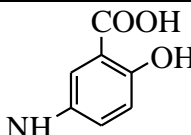
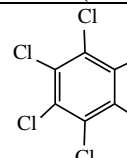
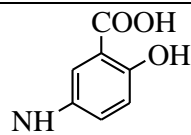
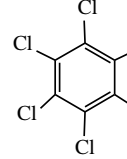
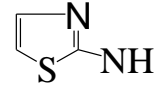
Полученные соединения были идентифицированы путем сравнения температур плавления веществ с литературными данными. Соединения представляют собой кристаллические вещества белого, желтоватого или желтого цвета, умеренно растворимые в воде, что позволило провести исследования их инсектицидной активности и влияния на гемостаз.

Инсектицидная (противокомариная) активность соединений изучалась на личинках комаров Chironomidae (мотыль). В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров. Эффект действия соединений определялся временем наступления смерти [3]. В качестве эталонов использовали имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос, широко применяемые в качестве инсектицидных средств. Результаты исследования инсектицидной активности соединений обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера-Стьюдента [4].

Изучение влияния соединений на гемостаз проводили на коагулометре «АПГ4-02-П». Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения, для контроля вместо вещества добавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения добавляли 50 мкл «Гепарина» в концентрации 1 ЕД/мл крови или 50 мкл раствора «Этамзилата» в концентрации 0,2%. Затем пробы инкубировали в течение 60 сек. Добавляли 50 мкл 1% раствора хлорида кальция и приступали к измерению времени свертывания крови. Степень влияния соединений на гемостаз определяли по изменению времени свертывания цитратной крови в контроле и опыте и статистически обрабатывали с использованием коэффициента Стьюдента [4]. Оценка биологической активности в экспериментах на крови кроликов осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5].

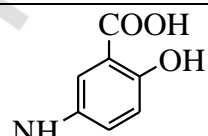
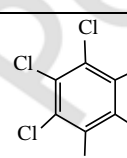
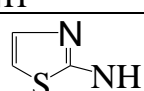
Результаты и их обсуждение. Противокомариная активность изучена для шести амидов 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 1). Инсектицидное действие 4-ацетилфениламида цитраконовой кислоты (соед. 4) превысило активность стандартного препарата диазинона. Остальные соединения не проявили противокомариной активности.

Таблица 1. Противокомариная активность соединений

n\п	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин. (опыт)	Продолжительность жизни личинок, (контроль)
1.	-CH ₂ -CH ₂ -	HCOOCH ₂ NH	более 200	1 сутки
2.	-CH ₂ -CH ₂ -	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ NH	более 200	1 сутки
3.	-CH=CH-		более 200	1 сутки
4.	-CH=C(CH ₃)-	4-CH ₃ COC ₆ H ₄ NH	15,4±4,72	1 сутки
5.			более 200	1 сутки
6.			более 200	1 сутки
Эталоны		Диазион	17,0±1,87	1 сутки
		Пиримифос	24,5±1,69	1 сутки
		Имидаклоприд	43,5±3,39	1 сутки

Результаты исследования влияния на гемостаз для трех монозамещенных амидов 1,4-дикарбоновых кислот приведены в таблице 2. Амиды янтарной и малеиновой кислот (соед.1 и 2) проявили невысокое прямое антикоагулянтное действие. Для амида тетрахлорфталевой кислоты (соед. 3) характерна гемостатическая активность в 2 раза уступающая активности этамзилата.

Таблица 2. Влияние соединений на время свертывания крови

n\п	X-Y	R	Время свертывания, сек. контроль	Время свертывания, сек. опыт	% изменения свертываемости	P
1.	-CH ₂ -CH ₂ -	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ NH	163,1±4,88	185,1±7,59	-13,3	<0,05
2.	-CH=CH-		125,1±2,30	135,9±3,98	-8,6	<0,05
3.			137,1±3,02	125,2±3,52	+8,7	<0,05
Эталоны		Этамзилат	144,1±7,83	121,0±7,20	+16,0	<0,05
		Гепарин	145,7 ±9,64	618,3±55,88	-324,4	<0,001

Выводы:

1. Обнаружено соединение, инсектицидная активность которого сравнима с действием применяемого препарата диазинона.

2. Исследованные амиды 1, 4-дикарбоновых кислот оказывают влияние на гемостаз.

3. Ациламиды 1,4-дикарбоновых кислот являются перспективной группой для поиска инсектицидных средств и соединений, влияющих на гемостаз.

Литература

1. Долженко А.В. Синтез, структура и биологическая активность соединений, полученных на основе реакций взаимодействия циклических ангидридов дикарбоновых кислот с нуклеофильными реагентами: дис. на соиск. уч. ст. канд. фарм. наук / Долженко Антон Владимирович. - Пермь. - 2003. - 142 с.

2. Рудакова Г.В. Синтез и гипокликемическая активность моноамидов и ацилгидразидов фталевых кислот: дис. на соиск. уч. ст. канд. фарм. наук / Рудакова Галина Васильевна. - Пермь. 2005. - 150 с.

3. Д.В. Калинин, Н.В. Замятина, Н.В. Орлова. Углубленные исследования инсектицидной активности ариламидов альфа-азациклоалканкарбоновых кислот //Вестник ПГФА.- 2012.- 9. -С.88-89

4. В.В. Прозоровский. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология. Том 7, выпуск 3-4. –М. 2007. –С. 2090-2120.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / А.Н. Миронов. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. - 197с.

Фармацевтические науки