
НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ*

Н.А. Пулина, Т.А. Юшкова,
А.И. Краснова, В.В. Юшков

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии
Пермская государственная фармацевтическая академия
ул. Ленина, 4, Пермь, Россия, 614990

Осуществлен синтез новых оксованадиевых металлокомплексов в ряду эфиров и арилами-дов ароилпировиноградных кислот. Проведена сравнительная оценка гипогликемической активности исходных лигандов и полученных хелатов. Установлено, что введение в молекулу оксованадия приводит к потенцированию сахароснижающего действия.

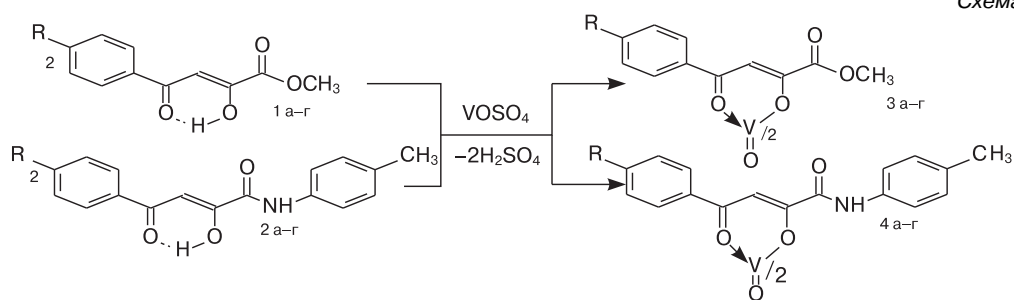
Ключевые слова: оксованадиевые комплексы, гипогликемическая активность.

Недостаточная эффективность традиционных фармакологических средств, применяемых для лечения сахарного диабета (СД), обуславливает необходимость поиска новых высокоэффективных антидиабетических препаратов. В последние годы повышенный интерес вызывает класс металлокомплексных соединений. Согласно концепции металло-лигандного гомеостаза, взаимодействие между эндогенными лигандами и металлами определяет нормальное функционирование биологических систем. Новый фармакологический подход коррекции СД включает применение соединений с Zn^{2+} , Cr^{3+} , V^{4+} и др. в связи с их участием в обмене углеводов [1]. Наибольший интерес представляет V^{4+} как менее токсичный и наиболее биодоступный агент.

Ранее нами сообщалось о выраженной гипогликемической активности и низкой токсичности ряда производных гетериламидов ароилпировиноградных кислот (АрПК) [2]. С учетом синергизма, представляло интерес синтезировать новые оксованадиевые металлокомплексы на основе известных эфиров, арилами-дов АрПК, содержащих в своей структуре аналогичный β -дикарбонильный фрагмент, а также провести сравнительную оценку гипогликемической активности (ГА) исходных лигандов с полученными хелатами. ГА алкиловых эфиров и арилами-дов АрПК ранее не исследовалась.

Нами изучено взаимодействие метиловых эфиров, арилами-дов АрПК 1—2 с ванадила сульфатом. Реакции проводили в среде спирта метилового при соотношении реагентов 2 : 1 при комнатной температуре (схема 1). Полученные соединения 3—4 являются зелеными или коричневыми высокоплавкими кристаллическими веществами, умеренно растворимыми в диметилсульфоксиде, нерастворимыми в воде. Строение хелатов подтверждено данными ИК-спектроскопии и атомно-абсорбционного анализа. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488а).



1—4: R = H (а), Cl (б), CH₃ (в), CH₃O (г).

Влияние соединений 1—4 на уровень глюкозы в крови исследовали на белых нелинейных крысах массой 180—280 г. Экспериментальный СД моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 170 мг/кг. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли в дискретные интервалы времени глюкозооксидазным методом [3]. Препарат сравнения — метформин (МФ), в дозе 50 мг/кг. Результаты обработаны статистически и представлены в табл. 1.

Таблица 1

Гипогликемическая активность производных АрПК

N	Доза, мг/кг	Изменения гликемии, %		N	Доза, мг/кг	Изменения гликемии, %	
		через 30'	через 120'			через 30'	через 120'
1а	50	0,0	-4,4	3а	50	-2,7	-17,2
1б	50	-7,2	+11,9	3б	50	-19,7* ¹ * ²	-40,0** ¹ ** ²
1в	50	-20,5* ¹	-30,4* ¹ *** ²	3в	50	-32,9* ¹	-42,8** ¹ ** ²
1г	50	-7,4	-10,2	3г	50	-9,4** ¹	-13,0
2а	50	-3,8	-9,4	4а	50	-7,5	-12,8
2б	50	-8,6	-8,0	4б	50	-48,8* ¹	-69,0** ¹
2в	50	-6,6	-10,3	4в	50	-16,7	-23,8
2г	50	+2,6	-19,2* ¹	4г	50	-38,4** ¹	-60,2** ¹
МФ	50	-41,1*** ¹	-69,3*** ¹				

Примечания: * = p < 0,05, ** = p < 0,01, *** = p < 0,001;

1 — по сравнению с контролем; 2 — по сравнению с метформином.

Установлено, что из 16 веществ 5 проявляют выраженный сахароснижающий эффект, при этом ГА полученных оксованадиевых комплексов существенно превышает таковую у исходных эфиров и ариламидов. Выявлено, что наиболее активными являются металлокомплексы, содержащие в качестве лиганда толуидинамид. Причем введение электроноакцепторного заместителя в ароильный фрагмент значительно увеличивает ГА до уровня метформина (соединение 4б). Соединения на основе метилового эфира также проявляют высокую ГА, с усилением эффекта при введении электроноакцепторного заместителя у хелата 3б.

Таким образом, поиск новых гипогликемических соединений среди оксованадиевых комплексов производных АрПК является перспективным и будет нами продолжен.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гладких С.П., Сернов Л.Н.* Металло-лигандный гомеостаз. — М.: Медицина, 2002. — 298 с.
- [2] *Краснова А.И., Юшкова Т.А., Юшков В.В. и др.* Гипогликемическая активность новых производных α -оксикарбоновых кислот // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. / Пятигор. гос. фарм. акад. — Пятигорск, 2009. — Вып. 64. — С. 455—456.
- [3] *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю.* Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54. — № 5. — С. 43—50.

DIRECTED SEARCH OF HYPOGLYCEMIC COMPOUNDS IN THE SERIES OF AROYLPYRUVIC ACID DERIVATIVES

**N.A. Pulina, T.A. Yushkova,
A.I. Krasnova, V.V. Yushkov**

Dept. of pharmacology, clinical pharmacology
Perm State Pharmaceutical Academy
Lenina str., 48, Perm, Russia, 614990

The article deals with synthesis of new oxovanadium metal complexes in the series of esters and arylamides of aroylpyruvic acids. Comparative estimation of hypoglycemic activity of original ligands and obtained chelates is conducted. The introduction of oxovanadium into molecule is found to potentiate sugar-reducing activity.

Key words: oxovanadium complexes, hypoglycemic activity.