

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ**© Н. І. Банна¹, О. С. Криській¹, І. П. Банний¹, В. М. Савченко²¹Національний фармацевтичний університет, Харків²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Резюме: для пошуку речовин із діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук виявляє діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

Ключові слова: R-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

Вступ. На сучасному етапі практична медицина має велику кількість медичних засобів для лікування і профілактики захворювань, але вони при їх застосуванні виявляють небажану побічну дію, що в більшості випадків обмежує їх застосування [10, 11].

З літературних джерел відомо, що перспективним є пошук біологічно активних сполук серед амідних та гідразидних похідних оксамінових та оксанілових кислот, а також оксамоїламінокислот [1 – 3, 6 – 8].

Мета роботи – синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, вивчення діуретичної, протизапальної, анальгетичної активності та дослідження залежності фармакологічної активності від будови нових сполук.

Методи дослідження. УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма «Analytikjena») в етанолі. ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма «Bruker») у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 0,5 %). Спектри ПМР записано у DMSO-D₆ на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

2-Метилбензолсульфонілоксамідоетанова кислота (IIIa, табл. 1).

До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 1,5 г (0,02 моль) амінооцтової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,57 г (0,01 моль) метилового естеру 2-метилбензолсульфонілоксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишають до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють НСІ (1:1) до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, висушать і кристалізують з етанолу. Т. пл. 156 – 158 °С. Вихід – 2,43 г.

Аналогічно одержують сполуки IIIб-к.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [9]. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали методом Кьорбера [5].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210 – 245 г [9]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [9]. Досліді проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210 – 225 г (табл. 3).

Анальгетичну активність досліджували на моделі «ацетатних судом» у досліді на білих щурах масою 210 – 225 г [9] (табл. 3).

Увесь експериментальний матеріал було оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [4].

Результати й обговорення. Як реагенти для синтезу R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот IIIa-к використано аренсульфаміди (I, схема).

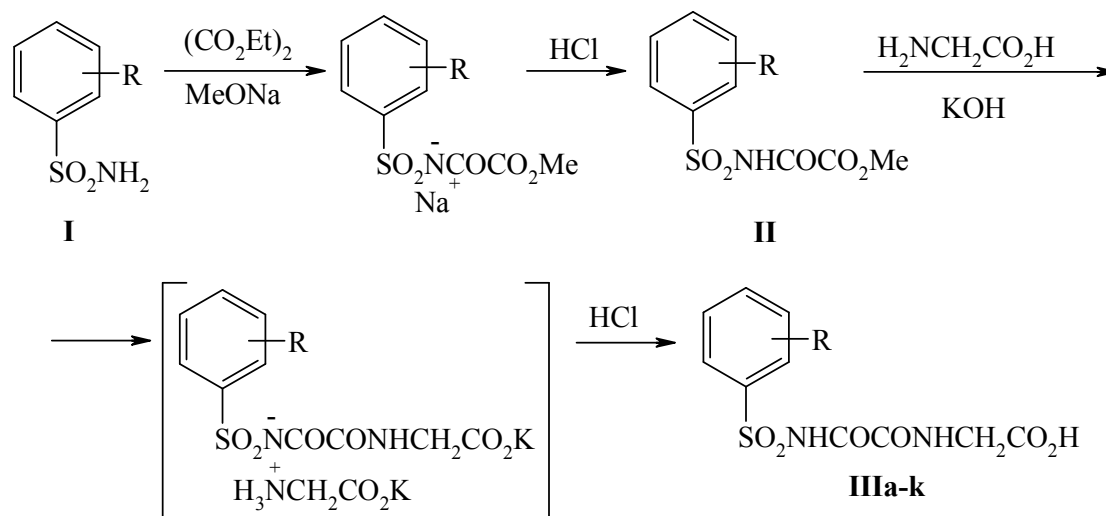
Значення R наведено в таблиці 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з дітилоксалатом в абсолютному метанолі за кімнатної температури синтезовано метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). У результаті амідування естерів II амінооцтовою кислотою в присутності еквімолекулярної кількості калій гідроксиду за кімнатної температури з наступним підкисленням реакційної маси одержано R-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти IIIa-к.

Сполуки IIIa-к (табл. 1) – безбарвні кристалічні речовини, легко розчинні у водних лугах, а при нагріванні – у ДМФА, спирті, діоксані.

Будову сполук IIIa-к підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, індивідуальність – методом ТШХ (табл. 1, 2).

Схема 1.



Таблиця 1. Характеристики R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		R _f **
				N	S		N	S	
Ша	2-CH ₃	81	156 – 158	9,66	10,88	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	9,33	10,68	0,66
б	3-CH ₃	74	162 – 164	9,48	10,82	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	9,33	10,68	0,55
в	2-OCH ₃	66	148 – 150	8,98	10,24	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₇ S	8,86	10,14	0,48
г	3-OCH ₃	75	154 – 156	8,94	10,26	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₇ S	8,86	10,14	0,64
д	2-Cl	82	202 – 204	8,92	10,22	C ₁₀ H ₉ N ₂ ClO ₆ S	8,73	10,00	0,70
е	3-Cl	68	196 – 168	8,88	10,18	C ₁₀ H ₉ N ₂ ClO ₆ S	8,73	10,00	0,67
ж	3-Br	72	178 – 180	7,82	8,97	C ₁₀ H ₉ N ₂ BrO ₆ S	7,67	8,78	0,64
з	2-CO ₂ H	78	223 – 225	8,62	9,90	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₈ S	8,48	9,71	0,51
і	2-CO ₂ CH ₃	65	220 – 222	8,32	9,48	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₈ S	8,13	9,31	0,45
к	3-CO ₂ CH ₃	67	214 – 216	8,28	9,46	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₈ S	8,13	9,31	0,66

Примітки: 1. * – кристалізують з етанолу; ** – константи R_f визначено методом ТШХ у системі розчинників: етанол-гексан-хлороформ (1:1:1) на пластинках «Silufol UV-254», проявлення парами йоду.

Таблиця 2. ІЧ- (см⁻¹) та ПМР-спектри (δ, м.ч.) R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	ІЧ-спектр, см ⁻¹ νC=O (амід I)	ПМР-спектр, δ, м.ч.				
		Н аром.	NH	-CH ₂ -	-OH	Інші протони
Ша	1688	7,42 (2H, д), 7,82 (2H, д)	9,87; 8,74	3,84 (2H, д)	11,80	2,58 (3H, с, CH ₃)
б	1682	7,62 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,92; 8,68	3,74 (2H, д)	11,84	2,52 (3H, с, CH ₃)
в	1704	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	10,00; 9,02	3,79 (2H, д)	12,00	3,72 (3H, д, OCH ₃)
г	1694	7,45 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,86; 8,73	3,82 (2H, д)	11,96	3,75 (3H, д, OCH ₃)
д	1685	7,54 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,93; 8,84	3,85 (2H, д)	11,88	
е	1690	7,46 (2H, д), 7,87 (2H, д)	9,88; 8,78	3,87 (2H, д)	11,92	
ж	1686	7,48 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,90; 8,87	3,84 (2H, д)	11,83	
з	1692	7,43 (2H, д), 7,93 (2H, д)	9,86; 9,04	3,76 (2H, д)	11,86	
і	1681	7,49 (2H, д), 7,84 (2H, д)	9,94; 8,67	3,78 (2H, д)	11,80	3,35 (3H, д, OCH ₃)
к	1687	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,93; 8,75	3,83 (2H, д)	11,87	3,34 (3H, д, OCH ₃)

В УФ-спектрах найінтенсивнішим є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензолний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях λ 204 – 220 нм, ε 6218 – 10106 л·см⁻¹·моль⁻¹.

В ІЧ-спектрах сполук Ша-к (табл. 2) виявлено смуги поглинання в ділянці 1704 – 1681 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1588 – 1525 см⁻¹ належать до деформаційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при

3378 – 3312 cm^{-1} та 3296 – 2998 cm^{-1} – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3166 – 2978 cm^{-1} відповідають гідроксильній групі. В ІЧ-спектрах сполук також наявний дублет смуги асиметричних (1372 – 1360 cm^{-1}) та симетричних (1174 – 1160 cm^{-1}) коливань SO_2 -групи. В ІЧ-спектрах нових речовин також наявні смуги, характерні для замісників у бензолному циклі: смуги коливання зв'язків C–Cl (786 – 742 cm^{-1}) та C–Br (612 – 536 cm^{-1}).

У ПМР-спектрах сполук IIIa-к (табл. 2) присутня група сигналів при 7,93 – 7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Дублет сигналів метилової групи спостерігається при 3,87

– 3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,00 – 9,94 м.ч. та 9,04 – 8,67 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в слабшому полі з хімічним зсувом 12,00 – 11,80 м.ч. виявляють протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

Проведені дослідження показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, перебувала у діапазоні 1988 – 2180 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась 2-карбоксибензолсульфонілоксамідоетанова кислота IIIз, LD_{50} якої становить 2180 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IIIa, яка містить у положенні 2 бензолного кільця метильний радикал, LD_{50} її дорівнює 1988 мг/кг.

Таблиця 3. Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	Активність			LD_{50} , мг/кг	
	діуретична, % у дозі 0,01 LD_{50}		протизапальна, % у дозі 10 мг/кг		
	через 2 год	через 4 год			
IIIa	112,7	128,4	22,4	19,5	1988
б	99,6	114,2	18,6	21,2	2006
в	67,2	93,3	10,2	16,4	2118
г	75,5	99,2	15,4	12,6	2160
д	126,8	141,2	–	8,7	2048
е	128,3	155,4	–	–	2084
ж	101,4	122,6	51,8	49,8	2110
з	168,8	179,6	22,6	14,6	2180
і	82,6	94,2	17,7	10,2	2012
к	76,8	101,4	14,4	16,8	2064
Гіпотіазид	158,9	169,4			1175
Фуросемід	322,1	404,2			1000
Адiурекрин	55,3	56,8			
Анальгін			50,6	48,4	1197
Диклофенак			56,8	53,2	360

Результати вивчення діуретичної активності показали, що більшість синтезованих сполук в умовах водного навантаження збільшували видільну функцію нирок у середньому на 14,2 – 79,6 % (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, виявила сполука, яка містить у положенні 2 бензолного циклу карбоксильну групу – IIIз. Вказана сполука за 2 год збільшувала діурез на 68,8 %, а за 4 год – на 79,8 %. Заміна карбоксильної групи на інші радикали призводить до зменшення діуретичної активності.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності показав, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку у середньому на 10,2 – 51,8% (табл. 3). Найвираженіший антиексудативний ефект проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензолного ядра атом бром. Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на

51,8 %, що дорівнює дії анальгину та не досягає дії диклофенаку. При введенні у бензолне ядро інших радикалів зменшується протизапальна активність.

Анальгетичну активність більшості синтезованих сполук встановлено на рівні 8,7 – 49,8 %. Найвищу активність проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензолного кільця атом бром. Вказана сполука зменшувала больову чутливість на хімічний подразник на 49,8 % що дорівнює дії анальгину. Активність сполук зменшується при введенні у бензолне кільце інших радикалів.

Висновки. 1. Здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, структуру яких підтверджено елементним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини, які за активністю однакові або перевищують дію препаратів порівняння.

Література

1. Альрахові Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідрозидооксаліл-амінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахові, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Банний І. П. Синтез та діуретична активність карбоксиметиламідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот // І. П. Банний, Б. А. Самура, В. Б. Бондар // Запоріж. мед. журн. – 2004. – № 6(27). – С. 132–135.
3. Банний І. П. Синтез, свойства и диуретическая активность ϵ -карбоксиамиламидов R-бензолсульфогидрозидов щавелевой кислоты / И. П. Банний, Б. А. Самура, А. А. Бойко // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 86–90.
4. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1963. – С. 99–107.
5. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1977. – 131 с.
6. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Вісник фармації. – 2007. – № 4 (52). – С. 3–8.
7. Синтез, гостра токсичність та біологічні властивості γ -(R-бензолксамідо)-бутанових кислот та ρ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 34–40.
8. Протизапальна та анальгетична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3 (56), додаток. – С. 69–71.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.
11. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. – Киев : «Здоров'я», 1980. – 236 с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДОЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. И. Банная¹, О. С. Крыськив¹, И. П. Банний¹, В. Н. Савченко²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Резюме: с целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляют диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

Ключевые слова: R-бензолсульфонілоксамідоетановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

SYNTHESIS AND RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF R-BENZENESULPHONYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS

N. I. Banna¹, O. S. Kryskiv¹, I. P. Bannyi¹, V. M. Savchenko²

National University of Pharmacy¹, Kharkiv

Kharkiv National University By V. N. Karazin²

Summary: with the purpose of search of substances with diuretic, antiinflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of R-benzenesulphonyloxamidoethanoic acids was carried out. The structure of synthesized compounds was confirmed by methods of elemental analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of synthesized compounds displays diuretic, antiinflammatory and analgesic activity and low toxicity.

Key words: R-benzenesulphonyloxamidoethanoic acids, pharmacological activity, toxicity.