

І. П. Банний¹, Н. І. Банна¹, О. С. Криськів¹, В. М. Савченко²

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ¹, ХАРКІВ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА²

СИНТЕЗ, ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ КАРБОКСИМЕТИЛАМІДІВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

З метою пошуку речовин з діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – карбоксиметиламідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук проявляє діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карбоксиметиламіди R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

ВСТУП. Велика кількість препаратів діуретичної, анальгетичної та протизапальної дії, які використовують у сучасній медичній практиці, мають небажані побічні ефекти [5, 8]. Серед заміщених амідів аренсульфоніл-оксамінової та аренсульфогідразидів щавлевої кислот виявлено речовини з різноманітною біологічною активністю [6, 7]. Ацильні похідні амінокислот також мають різnobічну активність [1]. Цікавим було поєднати в одній молекулі фрагменти зазначених вище структур і вивчити біологічну активність синтезованих 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.

Карбоксиметиламід 2-метилбензолсульфогідразиду щавлевої кислоти (ІІІа, табл. 1).

До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 1,5 г (0,02 моль) аміноцтової кислоти. Одержаній розчин додають до розчину 2,86 г (0,01 моль) етилового естера 2-метилбензолсульфогідразиду щавлевої кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного серен-

© І. П. Банний, Н. І. Банна, О. С. Криськів, В. М. Савченко, 2012.

довища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють HCl (1:1) до pH 3. Осад, що випав, відфільтровують, сушать і кристалізують з пропанолу-2. Т. пл. – 254–256 °C. Вихід – 2,46 г.

Аналогічно одержують сполуки ІІІб-ж.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [4]. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали методом Кьюрбера [3].

Діуретичну активність вивчали на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–240 г [4]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [4]. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210–220 г (табл. 3).

Аналгетичну активність досліджували на моделі “ацетатних судом” у дослідах на білих щурах масою 210–220 г [4] (табл. 3).

Увесь експериментальний матеріал було оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як реагенти для синтезу карбоксиметиламідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти ІІІа-ж було використано аренсульфогідразиди (І, схема).

Етилові естери еренсульфогідразидів щавлевої кислоти ІІ одержано за реакцією ацилювання аренсульфогідразидів І етоксалілхлоридом у піридині при зниженні температурі.

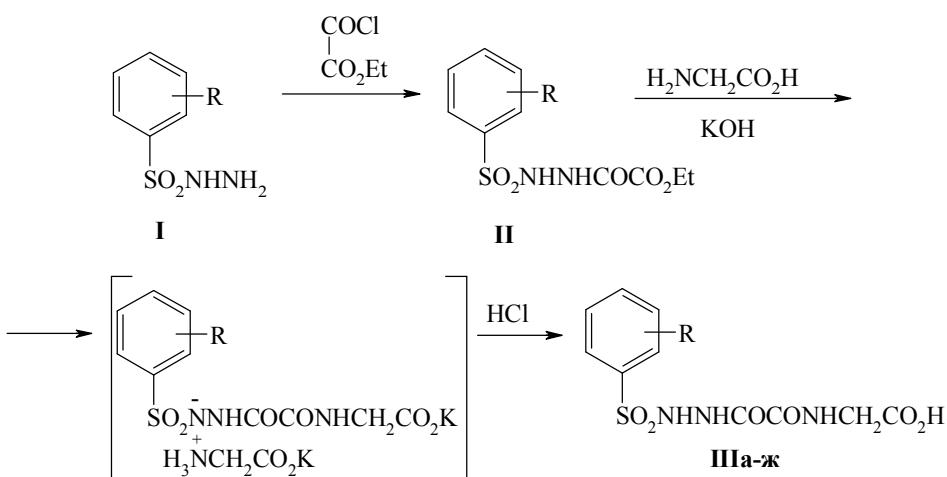


Схема.

Значення R наведено у таблиці 1.

Таблиця 1 – Характеристики карбоксиметиламідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти

Спо-луга	R	Вихід, %	Т. пл.* , °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		R_f^{**}
				N	S		N	S	
IIIa	2-CH ₃	78	254–256	13,51	10,22	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₆ S	13,33	10,17	0,72
б	3-CH ₃	66	246–248	13,48	10,28	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₆ S	13,33	10,17	0,54
в	2-NO ₂	70	230–232	16,26	9,42	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₆ S	16,18	9,26	0,62
г	3-NO ₂	77	250–252	16,32	9,32	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₆ S	16,18	9,26	0,48
д	2-Br	69	234–236	11,24	8,55	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ O ₆ S	11,05	8,43	0,52
е	3-Br	72	227–229	11,18	8,52	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ O ₆ S	11,05	8,43	0,68
ж	3-CO ₂ Et	64	216–218	11,37	9,14	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	11,25	8,59	0,46

Примітка. * – кристалізують з пропанолу-2; ** – константи R_f визначено методом ТШХ у системі розчинників: бутанол–оцтова кислота–вода (35:16:4) на пластинах "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Карбоксиметиламіди аренсульфогідразидів щавлевої кислоти IIIa-ж отримано за реакцією амідування естерів II амінооцтовою кислотою у присутності калію гідроксиду за кімнатної температури, з наступним підкисленням реакційної маси.

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

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

В УФ-спектрах найбільш інтенсивним є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензольний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях λ 203–218 нм, ε 6214–10 124 л·см⁻¹·моль⁻¹.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-ж (табл. 2) виявлено смуги поглинання у ділянці 1695–1685 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (І амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1585–1530 см⁻¹ належать до деформаційних коливань NH-групи (ІІ амідна

смуга), а при 3372–3315 та 3292–2992 см⁻¹ – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3168–2972 см⁻¹ відповідають гідроксильній групі. В ІЧ-спектрах сполук також присутній дублет смуги асиметричних (1375–1360 см⁻¹) та симетричних (1172–1160 см⁻¹) коливань SO₂-групи. Валентні коливання зв'язків C–Br спостерігаються при 542–538 см⁻¹.

У ПМР-спектрах сполук IIIa-ж (табл. 2) присутня група сигналів при 7,90–7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Дублет сигналів метиленової групи спостерігається при 3,83–3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,92–10,64, 10,12–9,84 та 9,72–8,68 м.ч. перебувають сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі з хімічним зсувом 12,02–11,80 м.ч. виявляють протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

У результаті проведених досліджень встановлено, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, перебувала у діапазоні 1985–2610 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичним виявився карбоксиметиламід 3-нітробензолсульфогідразиду щавлевої кислоти IIIg, ЛД₅₀ якого становить 2610 мг/кг. Найтоксичнішою

Таблиця 2 – ^{13}C - та ПМР-спектри карбоксиметиламідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти

Сполучка	^{13}C -спектр, см $^{-1}$		ПМР-спектр, δ , м.ч.				
	$\nu\text{C=O}$ (амід I)	νSO_2	Н аром.	NH	$-\text{CH}_2-$	-OH	Інші протони
IIIa	1687	1361, 1175	7,44 (2Н, д) 7,82 (2Н, д)	10,72; 9,84; 8,76	3,82 (2Н, д)	11,84	2,35 (3Н, д, CH_3)
б	1695	1359, 1177	7,44 (3Н, д) 7,90 (1Н, д)	10,92; 10,00; 9,05	3,83 (2Н, д)	11,90	2,34 (3Н, д, CH_3)
в	1691	1357, 1173	7,46 (2Н, д) 7,84 (2Н, д)	10,86; 10,12; 8,75	3,78 (2Н, д)	11,80	–
г	1687	1362, 1175	7,46 (3Н, д) 7,88 (1Н, д)	10,64; 10,06; 8,68	3,82 (2Н, д)	12,02	–
д	1685	1357, 1175	7,44 (2Н, д) 7,82 (2Н, д)	10,66; 10,02; 9,72	3,76 (2Н, д)	11,90	–
е	1692	1361, 1177	7,48 (3Н, д) 7,88 (1Н, д)	10,70; 9,89; 8,74	3,78 (2Н, д)	11,86	–
ж	1695	1360, 1177	7,42 (3Н, д) 7,90 (1Н, д)	10,72; 9,88; 8,74	3,82 (2Н, д)	11,80	1,30 (3Н, т, CH_2CH_3) 4,24 (2Н, к, CH_2CH_3)

Таблиця 3 – Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність карбоксиметиламідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти

Сполучка	Активність				LD_{50} , мг/кг	
	діуретична, % у дозі 0,01 LD_{50}		протизапальна, % у дозі 10 мг/кг	анальгетична, % у дозі 50 мг/кг		
	через 2 год	через 4 год				
IIIa	127,8	148,9	49,4	38,6	2155	
б	132,2	150,6	50,6	48,2	2270	
в	128,1	134,6	18,8	19,2	2050	
г	105,8	110,7	52,5	50,6	2610	
д	195,8	210,3	12,4	10,7	1985	
е	159,4	176,6	5,8	8,6	2140	
ж	105,7	114,2	49,7	38,9	2320	
Гіпотіазид	158,6	167,6				
Фуросемід	320,3	404,2				
Адіурекрин	55,2	57,4				
Анальгін			50,4	47,8		
Диклофенак			55,6	52,1		

була сполучка IIIд, яка містить у положенні 2 бензольного кільця атом брому, LD_{50} її становить 1985 мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що всі синтезовані сполучки за умов водного навантаження викликали збільшення видільної функції нирок у середньому на 10,7–110,3 % (табл. 3). Виражену діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, проявляли сполучки, що містять у бензольному циклі в положеннях 2 і 3 атоми брому (IIIд та IIIе). Вказані сполучки за 2 год збільшували діурез у середньому на 98,5 та 59,4 % відповідно, а за 4 год – на 110,3 та 76,6 % відповідно. Заміна вказаних радикалів на інші зменшує діуретичний ефект.

Дослідження показали, що більшість досліджених сполучок зменшувала розвиток експериментального набряку в середньому на 5,8–

52,6 % (табл. 3). Найбільш виражений антиексудативний ефект виявлено у сполучок IIIг та IIIб, які містять у положенні 3 бензольного ядра групу NO_2 або CH_3 відповідно. Вказані сполучки пригнічували розвиток набряку на 52,6 та 50,6 % відповідно, що практично дорівнює дії анальгіну та не досягає дії диклофенаку. Заміна вказаних радикалів на інші зменшує антиексудативний ефект.

Більшість вивчених сполучок (табл. 3) проявляє анальгетичну активність на рівні 8,6–50,6 %. Найактивнішими були сполучки IIIг та IIIб, які містять у положенні 3 бензольного ядра групу NO_2 або CH_3 відповідно. Вказані сполучки зменшували бальзову чутливість на хімічний поздразник на 50,6 та 48,2 %, що практично дорівнює дії анальгіну. Заміна вказаних радикалів на інші призводить до зниження активності.

ВИСНОВКИ. 1. Синтезовано нову групу хімічних сполук – карбоксиметиламіди R-бензолосульфогідразидів щавлевої кислоти, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІК- та ПМР-спектрів.

2. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини, які діють на рівні препаратів порівняння або їх перевищують.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альрахаві Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідразидооксаліламінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахаві, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Беленький М. Л. Елементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1963. – С. 99–107.
3. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1977. – 131 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М. Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.
6. Синтез и биологическая активность 4-(N-R-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминовых кислот / И. П. Банный, Б. А. Самура, В. Е. Литаров [и др.] // Физиологично активные речевини. – 1999. – № 2 (28). – С. 47–49.
7. Синтез і біологічна активність гідразиду та ацилгідразидів 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти / І. П. Банный, В. П. Черних, Б. А. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 4 (28). – С. 9–12.
8. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / И. С. Чекман. – К. : Здоров'я, 1980. – 236 с.

И. П. Банный¹, Н. И. Банная¹, О. С. Крыськив¹, В. Н. Савченко²
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹, ХАРЬКОВ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. Н. КАРАЗИНА²

СИНТЕЗ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КАРБОКСИМЕТИЛАМИДОВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОГИДРАЗИДОВ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Резюме

С целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – карбоксиметиламидов R-бензолосульфогидразидов щавелевой кислоты. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляет диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбоксиметиламиды R-бензолосульфогидразидов щавелевой кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

I. P. Bannyi¹, N. I. Banna¹, O. S. Kryskiv¹, V. M. Savchenko²
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY¹, KHARKIV
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY²

SYNTHESIS, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF THE CARBOXYMETHYLAMIDES R-PHENYLSULFOHYDRAZIDES OF OXALIC ACID

Summary

With the purpose of search of substances with diuretic, anti-inflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of chemical compounds carboxymethylamides R-phenylsulfohydrazides of oxalic acid was carried out. The structure of synthesize compounds was proved by methods of elemental analysis, UV-, IR-and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of compounds synthesized displays diuretic, anti-inflammatory and analgesic activity when the toxicity is low.

KEY WORDS: carboxymethylamides R-phenylsulfohydrazides of oxalic acid, pharmacological activity, toxicity.

Отримано 04.07.11

Адреса для листування: І. П. Банный, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.