

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 547.461.2: 547.466.3

Синтез та властивості γ-(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)- бутанових кислот

В.А.Георгіянци, Н.І.Банна, В.М.Савченко, І.П.Банний

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна
Харків, Україна

З метою пошуку високоактивних сполук здійснено синтез γ-(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот. Встановлено, що більшість речовин проявляють діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

Ключові слова: γ-(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

ВСТУП

Арсенал лікарських засобів, що застосовується в сучасній медичній практиці, налічує велику кількість препаратів різноманітної спрямованості фармакологічної дії, але всі вони проявляють побічні ефекти [9-11].

Перспективними в плані пошуку високоактивних та нешкідливих препаратів виявилися похідні оксамінових та оксанілових кислот. У вказаних рядах сполук знайдено речовини з широким спектром фармакологічної дії [1-3].

Метою даної роботи є синтез γ-(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот, вивчення їх фармакологічної активності та залежності останньої від хімічної структури сполук.

МАТЕРІАЛИ ТА 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 KBr (концентрація речовин 0,5%). Спектри ПМР записано в ДМСО- D_6 на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

γ-(4-амінобензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (III, R=(CH₂)₃COOH). До розчину 1,12 г (0,02 моль) КОН у 10 мл метанолу додають 2,06 г (0,02 моль) γ-амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 2,58 г (0,01 моль) метилового естеру 4-амінобензолсульфонілоксамінової кислоти (II) в 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють в 10 мл води і підкислюють HCl (1:1) до рН=3. Осад, що випав, відфільтровують, сушать та кристалізують з етанолу. Вихід – 2,21 г (67%). Температура плавлення – 238-240°C. Знайдено: С – 43,58%; Н – 4,43%; N – 12,82%; S – 9,61% (C₁₂H₁₅N₃O₆S). Вирахувано: С – 43,76%; Н – 4,59%; N – 12,76%; S – 9,73%.

γ-(4-етоксаліламінобензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (IV, R=(CH₂)₃COOH). До розчину 3,29 г (0,01 моль) γ-(4-амінобензолсульфоніл-оксамідо)-бутанової кислоти (III, R=(CH₂)₃COOH) у 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну та поступово порціями 1,5 г (0,01 моль) етоксалілхлориду. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі, через 6 год. розбавляють водою. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід – 3,26 г (76%). Температура плавлення – 214-216°C (льодяна оцтова кислота). Знайдено: С – 44,75%; Н – 4,46%; N – 9,78%; S – 7,47%. C₁₆H₁₉N₃O₉S. Вирахувано: С – 44,48%; Н – 4,31%; N – 9,60%; S – 7,51%.

γ-(4-карбоксіпропілоксамідо)бензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (V i).

Метод А. До розчину 1,12 г (0,02 моль) КОН у 10 мл метанолу додають 2,06 г (0,02 моль)

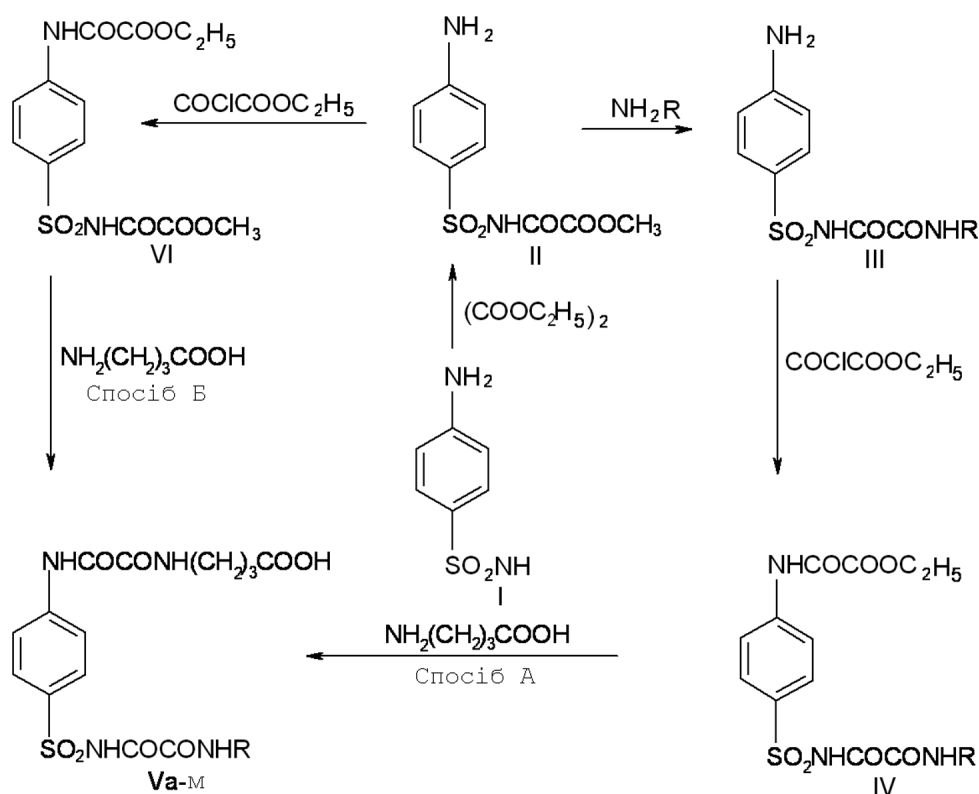


Рис. 1. Схема методів А і Б. Значення R наведено в табл. 1.

γ-амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 4,29 г (0,01 моль) γ-(4-етоксаліламінобензолсульфонілоксамідо)-бутанової кислоти (IV, R=(CH₂)₃COOH) в 10 мл діоксану та залишають стояти 12 год. при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду до розчинення осаду та підкислюють HCl (1:1) до рН=3. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 3,41 г (70,2%). Температура плавлення — 228-230°C (льодяна оцтова кислота). Сполуки V а, к-м отримано аналогічно.

Метод Б. До розчину 1,68 г (0,03 моль) КОН у 10 мл метанолу додають 3,09 г (0,03 моль) γ-амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 3,58 г (0,01 моль) метилового естеру 4-етоксаліламінобензолсульфонілоксамінової кислоти (VI) у 15 мл діоксану та залишають стояти 12 год. при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду до розчинення осаду та підкислюють HCl (1:1) до рН=3. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 3,54 г (72,8%). Змішана проба зразків не дає депресії температури плавлення. Їх УФ-, ІЧ- та ПМР-спектри ідентичні.

Вивчення гострої токсичності нових сполук проведено на інтактних безпородних білих щурах різної статі масою 18-24 г. Середні смер-

тельні дози (ЛД₅₀) визначали за методом Кьорбера [7]. Результати отриманих даних наведено в табл. 3.

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210-240 г за методом Є.Б.Берхіна [5]. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні з еталонними діуретиками гіпотіазидом та фуросемідом. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [8]. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210-220 г. Отримані результати наведено в табл. 3.

Аналгетичну активність досліджували на моделі «оцтових корчів» у дослідах на білих щурах масою 180-220 г [8]. Результати наведено в табл. 3.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки γ-амінобутанова кислота в розчині знаходиться у формі біполярного іона

ТАБЛИЦЯ 1

Характеристики γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Вихід	Температура плавлення*, °C	Знайдено, %				Брутто-формула	Вирахувано, %					
			C	H	N	S		C	H	N	S		
V a	H	72	246-248	42,12	4,12	14,16	8,12	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₈ S	42,00	4,03	14,00	8,01	0,42
б	CH ₃	66	278-280	43,35	4,32	13,47	7,78	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	43,48	4,38	13,52	7,74	0,71
в	(CH ₂) ₂ ОН	82	212-214	43,32	4,58	12,58	7,30	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₈ S	43,24	4,54	12,61	7,21	0,56
г	(CH ₂) ₃ ОН	77	220-222	44,28	4,72	12,27	6,78	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₈ S	44,54	4,84	12,22	6,99	0,48
д	C ₃ H ₇	73	233-235	46,32	5,12	12,61	7,28	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₈ S	46,15	5,01	12,66	7,25	0,67
е	C ₃ H ₇ -изо	78	232-234	46,28	5,08	12,70	7,24	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₈ S	46,15	5,01	12,66	7,25	0,52
ж	C ₄ H ₉	77	193-195	47,22	5,24	12,26	7,12	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₈ S	47,37	5,30	12,29	7,03	0,74
з	C ₆ H ₁₁ -цикло	88	226-228	49,86	5,38	11,58	6,60	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₈ S	49,79	5,43	11,61	6,64	0,46
і	(CH ₂) ₃ COOH	70	228-230	44,52	4,49	11,56	6,54	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₁₀ S	44,44	4,56	11,52	6,59	0,60
к	CH ₂ C ₆ H ₅	76	221-223	51,38	4,56	11,38	6,60	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₈ S	51,42	4,52	11,42	6,54	0,58
л	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	84	224-226	52,42	4,72	11,14	6,28	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₈ S	52,37	4,79	11,10	6,35	0,43
м	Адамантил-1	77	245-247	57,44	6,10	11,18	6,34	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₆ S	57,36	6,02	11,15	6,38	0,69

Примітки: * – кристалізують V в, V і – з води, V б – з ДМФА водного, інші – з діоксану водного; ** – константи R_f визначено методом ТЛХ у системі розчинників: бутанол – 25% NH₃ (8:2) на пластинках «Silufol UV-254», проявлення парами йоду.

H₃N⁺(CH₂)₃COO⁻, в якому відсутня вільна аміногрупа, реакцію взаємодії етилових естерів γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот з γ -амінобутановою кислотою проводять у лужному середовищі і одержують калієві солі відповідних кислот. Кінцеві продукти виділяють при підкисленні розчинів солей.

Синтез γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот (V а-м, табл. 1) здійснено на базі сульфаниламідів (I) згідно зі схемою.

Метилловий естер 4-амінобензолсульфонілоуксамінової кислоти (II), N-R-аміди 4-амінобензолсульфонілоуксамінової кислоти (III), етилові естери 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот (IV) та метилловий естер 4-(етокса-ліламіно)-бензолсульфонілоуксамінової кислоти (VI) отримано за методиками І.П.Банного та співавт. [3].

γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанові кислоти (V а-м) отримано за реакцією амідування естерів IV γ -амінобутановою кислотою у присутності КОН при кімнатній температурі з подальшим підкисленням реакційної суміші HCl (метод А) або реакцією амідування метилового естеру 4-(етоксаліламіно)-бензолсульфонілоуксамінової кислоти (VI) γ -амінобутановою кислотою у тих же умовах (метод Б) (рис. 1).

γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанові кислоти (V а-м) – безбарвні кристалічні речовини, легко розчиняються у водних лугах, а при нагріванні – у диметилформаміді, діоксані, льодяній оцтовій кислоті.

Будову амідів (V а-м) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ- та ПМР-спектрів, а чистота та індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (табл. 1, 2).

ТАБЛИЦЯ 2

ІЧ- та ПМР-спектри γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот

Сполука	ІЧ-спектр, см ⁻¹		ПМР-спектр, δ , м. ч.						
	$\nu_{C=O}$ (амід I)	ν_{SO_2}	H аром.	NH	γ -CH ₂	-CH ₂ -	α -CH ₂	ОН	Інші протони
V a	1687	1360 1158	7,95(4H,Т)	8,25(5H,Т)	3,52(2H,К)	1,28(2H,КВ)	2,45(2H,Т)	11,20	
б	1687	1369 1158	7,95(4H,Т)	8,82(4H,Д)	3,18(2H,К)	1,71(2H,КВ)	2,45(2H,Т)	11,18	2,60 (3H,с,CH ₃)
в	1689	1357 1170	7,92(4H,Т)	8,75(4H,Т)	3,12(2H,К)	1,95(2H,КВ)	2,48(2H,Т)	11,20	3,38 (4H,Т,CH ₂ ,CH ₂ ,ОН)
г	1685	1360 1177	7,90(4H,Т)	8,90(4H,КВ)	3,12(2H,К)	1,68(2H,КВ)	2,48(2H,Т)	11,20	1,52 (6H,м,(CH ₂) ₃ ОН)
д	1688	1361 1175	7,95(4H,Д)	8,90(4H,Т)	3,52(2H,К)	1,32(2H,КВ)	2,47(2H,Т)	11,20	0,77 (3H,Т,NHCH ₂ CH ₂ CH ₃) 3,02 (4H,Т,NHCH ₂ CH ₂ CH ₃)
е	1680	1361 1171	7,92(4H,Т)	8,72(4H,Д)	3,52(2H,К)	2,05(2H,КВ)	2,45(2H,Т)	11,20	1,05 (7H,д,CH(CH ₃) ₂)
ж	1687	1359 1177	7,92(4H,Т)	8,86(4H,Т)	3,52(2H,К)	1,32(2H,КВ)	2,48(2H,Т)	11,22	0,80 (3H,Т,CH ₃) 2,48 (6H,с,(CH ₂) ₃)
з	1705	1357 1173	7,92(4H,Т)	8,70(4H,Д)	3,56(2H,К)	1,60(2H,КВ)	2,48(2H,Т)	11,22	1,20 (11H,Т,C ₆ H ₁₁ -цикло)
і	1705	1314 1174	7,90(4H,М)	8,95(4H,Т)	3,20(4H,К)	1,28(4H,КВ)	2,20(4H,Т)	11,03	
к	1695	1362 1176	7,95(9H,Т)	9,45(4H,Т)	3,55(2H,К)	1,28(2H,КВ)	2,45(2H,Т)	11,20	4,27 (2H,м,CH ₂ Ph)
л	1691	1360 1162	7,99(9H,Т)	8,95(4H,Т)	3,25(2H,К)	1,95(2H,КВ)	2,45(2H,Т)	11,22	2,72 (4H,Т,(CH ₂) ₂ Ph)
м	1695	1362 1176	7,98(4H,с)	8,80(4H,с)	3,55(2H,К)	1,55(2H,КВ)	2,48(2H,Т)	11,18	1,85 (15H,д,Ad ⁵)

ТАБЛИЦЯ 3

Діуретична, протизапальна, аналгетична активність та гостра токсичність γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Активність				ЛД ₅₀ мг/кг
	Діуретична, % у дозі 0,01 ЛД ₅₀		Протизапальна, % у дозі 10 мг/кг	Аналгетична, % у дозі 50 мг/кг	
	через 2 год.	Через 4 год.			
V а	134,5	188,6	12,6	10,4	1860
б	186,2	212,7	19,6	21,2	1920
в	184,5	200,9	34,3	39,3	2655
г	194,0	203,9	39,2	35,9	2470
д	159,5	175,4	-	8,0	3100
е	125,0	103,5	21,7	15,0	2810
ж	129,3	114,5	-	5,1	3215
з	147,9	159,6	51,1	48,4	3010
і	127,7	149,6	49,7	37,8	3620
к	240,3	253,5	2,8	6,7	2760
л	197,5	211,0	9,2	-	2510
м	105,9	107,9	52,5	50,2	2925
Гіпотіазид	158,8	167,5			
Фуросемід	320,2	403,5			
Адіурекрин	55,1	57,2			
Аналгін			50,4	47,2	
Диклофенак			55,4	51,8	

УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання, експериментальні дані також підтверджують закономірне багатохромне зміщення частоти р-смуги поглинання бензолу, що супроводжується гіперхромним ефектом при введенні в бензолне кільце електронодонорних замісників [6].

В ІЧ-спектрах сполук V а-м виявлено смуги поглинання на ділянці 1705-1680 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання на ділянці 1593-1532 см⁻¹ відносяться до деформаційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3455-3302 см⁻¹ та 3262-3220 см⁻¹ — до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання на ділянці 2989-2910 см⁻¹ відповідають гідроксилу. Сульфогрупа має поглинання при 1362-1314 см⁻¹ та 1177-1158 см⁻¹, що відповідає асиметричним та симетричним валентним коливанням.

У ПМР спектрах сполук V а-м (табл. 2) присутня група сигналів при δ — 7,98-7,90 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів γ -метиленової групи спостерігається при δ — 3,56-3,12 м.ч. Квintетність сигналів при δ — 2,05-1,28 м.ч. обумовлена поглинанням протонів середньої метиленової групи. Триплет сигналів α -метиленової групи спостерігається при δ — 2,48-2,20 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 9,45-8,25 м.ч. знаходяться сигнали NH-групи, а в більш слабкому полі при δ — 11,22-11,03 м.ч. виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого піку.

Результати досліджень свідчать, що гостра токсичність вивчених сполук знаходиться

в діапазоні 1860-3620 мг/кг. Найменш токсичною виявилась γ -(4- γ -карбоксіпропілоксамідобензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (сполука V і; табл. 3), ЛД₅₀ якої складала 3620 мг/кг. Заміна у сполуці V і при оксамідному азоті γ -карбоксіпропільного радикалу на бутильний (сполука V ж), пропільний (сполука V д), циклогексильний (сполука V з), адамантільний (сполука V м) або ізопропільний (сполука V е) підвищує токсичні властивості сполук (ЛД₅₀ — 3215, 3100, 3010, 2925, 2810 мг/кг відповідно). Подальша заміна радикалів при оксамідному азоті молекул призводить до поступового підвищення токсичності сполук.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що більшість вивчених сполук в умовах водного навантаження викликає збільшення видільної функції нирок у середньому на 14,5-153,5% (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду, проявляють сполуки, що містять при оксамідному азоті молекули β -фенілетильний, метильний та γ -оксіпропільний радикали (сполуки V л, V б та V г). Вказані сполуки в дозах 25,1 мг/кг; 19,2 мг/кг та 24,7 мг/кг за 2 год. збільшували діурез у середньому на 97,5%; 86,2% та 94,0%, а за 4 год. — на 111,0%; 112,7% та 103,9% відповідно. Заміна вказаних радикалів на інші веде до зниження діуретичного ефекту.

Результати досліджень (табл. 3) свідчать про те, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку в середньому на 9,2-52,5%. Найбільший антиексудативний ефект виявлено у сполук V м, V з та V і, які містять при оксамідному азоті молеку-

ли адамантильний, циклогексильний та γ -карбоксипропільний радикали відповідно. Вказані сполуки пригнічували розвиток набряку на 52,5%; 51,1% та 49,7% відповідно, що практично дорівнює дії аналгіну та не досягає дії диклофенаку. Заміна вказаних радикалів на інші веде до зниження антиексудативного ефекту. Сполуки V д та V ж виявилися неактивними.

З даних табл. 3 видно, що більшість сполук проявляє помірну аналгетичну активність. Найбільшу аналгетичну активність показали сполуки V м та V з, які містять при оксамідному азоті молекули адамантильний та циклогексильний радикали. Вказані сполуки зменшували больову чутливість на хімічний подразник у середньому на 50,2% та 48,4%, що практично дорівнює активності аналгіну та диклофенаку. Заміна вказаних радикалів на оксиетильний (сполука V в), карбоксипропільний (сполука V і) та оксипропільний (сполука V г) призводить до зниження аналгетичної активності (39,3%; 37,8%; 35,9% відповідно). Введення інших радикалів до оксамідного азоту молекули обумовлює подальше зниження аналгетичного ефекту. Сполука, яка містить при оксамідному азоті фенілетильний радикал (V л), виявилася неактивною.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів.

2. У результаті фармакологічного скринінгу знайдено речовини з вираженою фармакологічною активністю та низькою токсичністю. Сполука V к за діуретичною активністю перевищувала дію гіпотіазиду в 1,5 рази, а сполука V м за протизапальною та аналгетичною активністю дорівнювала дії аналгіну та диклофенаку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банний І.П., Самура Б.А., Бойко А.А. Синтез і біологічна активність ϵ -карбоксиамиламидов гетерілоксамінових кислот // Ліки України. — 2004. — №9. — С.151.
2. Банний І.П., Георгіянець В.А., Банная Н.И. Біологічна активність ϵ -карбоксиамиламидов бензолсульфонілгідратидов шавелевої кислоти // Ліки України. — 2005. — №9. — С.130-132.
3. Банний І.П., Самура Б.А., Бондар В.Б. Синтез та діуретична активність карбоксиметиламідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксамілових кислот // Запорожський медичний журнал. — 2004. — №6. — С.132-135.
4. Бельський М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
5. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т.11, №5. — С.3-11.
6. Бранд Дж., Энглингтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. — М.: Мир, 1976. — 276 с.
7. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1977. — 131 с.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
9. Ward D., Veys E., Bowdler G. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // Clin. Rheumatol. — 1995. — Vol. 14. — №6. — P.656-662.
10. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. Diclofenak, ibuprofen and an anti-inflammatory corticosteroid, dexamethazone, on cartilage metabolism in a biotchemically-induced model of osteoarthritis // Clin. Drug. Invest. — 1996 — Vol. 11. — №1. — P.49-59.
11. Dowd G.E., Cimar R., Fink C.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children // Arthrit. Rheumat. — 1995. — Vol. 38. — №9. — P.1225-123.

В.А.Георгіянець, Н.И.Банная, В.Н.Савченко, І.П.Банний. Синтез і свойства γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутанових кислот. Харків, Україна.

Ключевые слова: γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

С целью поиска высокоактивных соединений осуществлен синтез γ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)-бутановых кислот и установлено, что большинство веществ проявляет диуретическую, противовоспалительную и аналгетическую активность при низкой токсичности.

V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banniy. Synthesis and properties of the γ -(4-N-R-oxamidosulfonylphenyloxamido)-butanoic acids. Kharkiv, Ukraine.

Key words: γ -(4-N-R-oxamidosulfonylphenyloxamido)-butanoic acids, pharmacologic activity, toxicity.

The object of investigation is the search of highly effective compounds among γ -(4-N-R-oxamidosulfonylphenyloxamido)-butanoic acids. The synthesis of this compound was carried out. It was determined that majority of synthesized substances have shown diuretic, anti-inflammatory and analgesic activity when the toxicity is low.

Надійшла до редакції 3.07.2009 р.