

Conclusions. The characteristic of cyclodextrins as excipients is presented. The development of new drugs, including combined from vegetable raw materials, the use of cyclodextrins possible to mask the unpleasant taste of the active substances, the conversion of a liquid substance into a solid state.

Key words: cyclodextrins, pharmaceutical technology.

© Н. І. БАННА, 2013

Н. І. Банна

### СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАЛІЄВИХ СОЛЕЙ R-БЕНЗОЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ ТА 2-(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО-МЕТИЛ)-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. Недосконалість ліків потребує створення нових препаратів.

Мета. Синтез та пошук речовин з фармакологічною активністю.

Матеріал і методи. На базі етилових естерів заміщених оксанілових кислот синтезовано калієві солі R-бензолорксамідоетанових кислот та 2-(R-бензолорксамідоетаніл)-бензімідазоли. Діуретичну, протизапальну, анальгетичну активність та гостру токсичність досліджено за стандартними методиками.

Результати. Гостра токсичність речовин 1098-2266 мг/кг. Сполуки збільшували видільну функцію нирок на 26,6-170,1%; зменшували розвиток експериментального набряку на 9,8-48,6%. Калієва сіль 4-метоксикарбонілбензолорксамідоетанової кислоти зменшувала больову чутливість на 46,2%.

Висновок. Синтезовано нові групи хімічних сполук – калієві солі R-бензолорксамідоетанових кислот та 2-(R-бензолорксамідоетаніл)-бензімідазоли, знайдено речовини з вираженою фармакологічною активністю.

Ключові слова: синтез, сполуки, активність, токсичність.

#### ВСТУП

Клінічна медицина має широкий асортимент засобів для лікування хворих, але майже всі вони виявляють небажані побічні ефекти [5, 9].

Серед похідних оксаміламінокислот знайдено речовини з різноманітними видами біологічної дії [6-8], тому метою роботи є пошук нових та удосконалення сучасних лікарських засобів є актуальною проблемою сучасної медицини.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

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 ДМСО-Д<sub>6</sub> на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

Калієва сіль 2-бромбензолорксамідоетанової кислоти (II а, табл.1).

Спосіб А. До розчину 0,56 г (0,01 моль) КОН в 5 мл метанолу додають 0,75 г (0,01 моль) аміноетанової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,31 г (0,01 моль) етилового естеру 2-броморксанілової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, від-фільтровують,

промивають метанолом, сушать. Т. пл. 254-6°C.

Спосіб Б. До розчину 3,39 г (0,01 Моль) 2-бромбензолуксамідоетанової кислоти у 10 мл метанолу додають розчин 0,56 г (0,01 Моль) КОН у 5 мл метанолу та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, промивають метанолом, сушать. Т. пл. 254-6°C.

Аналогічно отримують сполуки II б-ж.

2-(2-бромбензолуксамідометил)-бензімідазол (IV а, табл.1).

3,39 г (0,01 Моль) 2-бромбензолуксамідоетанової кислоти та 1,08 г (0,01 Моль) ортофенілендіаміну нагрівають при 80-100°C до утворення однорідного розплаву. При подальшому підвищенні температури до 150-180°C реакційна маса твердне в усьому об'ємі. Реакція закінчується за 10-15 хвилин. Плав охолоджують і осад кристалізують з ДМФА водного. Т. пл. – 238-40°C.

Аналогічно отримують сполуки IV б-ж.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при їх внутрішньо-шлунковому введенні білим мишам [4]. Середні смертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) вивчали методом Кьорбера [3].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210-240 г [4]. Результати досліджень наведено у табл. 3.

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

Одержані результати наведено в табл. 3.

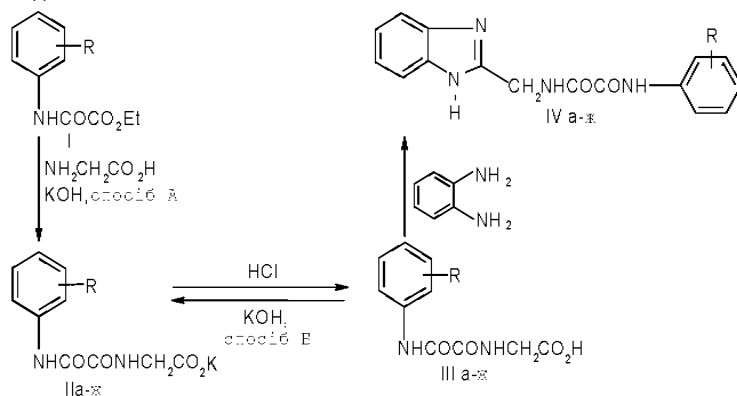
Анальгетичну активність отриманих сполук досліджували на моделі "оц-товокислих корчів" у дослідах на білих щурах масою 180-220 г [4].

Результати отриманих експериментальних даних наведено в табл. 3.

Увесь експериментальний матеріал оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Ст'юдента [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як реагенти для синтезу калієвих солей 2-бромбензолуксамідоетанових кислот (II, схема) використано етилові естри замічених оксанілових кислот, одержаних за методикою [7] (I, схема).



## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Значення R наведено в табл. 1

Амідуванням естерів I аміноетановою кислотою у присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію при кімнатній температурі утворюються калієві солі R-бензолوکсамідоетанових кислот (спосіб А, II а-ж, табл. 1).

При підкисленні солей II а-ж отримано R-бензолوکсамідоетанові кислоти (III а-ж). З метою підтвердження структури солей II а-ж здійснено їх зустрічний синтез. При взаємодії кислот III а-ж з розчином гідроксиду калію одержано калієві солі R-бензолوکсамідоетанових кислот (спосіб Б, II а-ж, табл. 1).

Будову солей II а-ж підтверджено даними елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектрів (табл. 1).

УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання, характерну для бензольного кільця ( $\lambda=254-306$  нм) [2].

В ІЧ-спектрах сполук II а-ж виявлено смуги поглинання, які відповідають усім основним структурним фрагментам молекул.

Використовуючи реакцію циклодегідратації взаємодією R-бензолوکсамідоетанових кислот (III а-ж) з ортофенілендіаміном, у розплаві одержано 2-(R-бензолوکсамідометил)-бензімідазоли (IV а-ж, табл. 1).

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

Таблиця 1

Характеристики калієвих солей R-бензолوکсамідоетанових кислот та  
2-(R-бензолوکсамідометил)-бензімідазоли

Спол.	R	Вихід, %		Т. пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			R <sub>f</sub> **
		Спо-сіб А	Спо-сіб Б		С	Н	N		С	Н	N	
II а	2-Br	82	84	254-6	35,54	2,44	8,30	C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> K	35,41	2,40	8,26	
б	3-Br	79	80	246-8	35,58	2,42	8,28	C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> K	35,41	2,40	8,26	
в	4-Br	81	83	250-2	35,62	2,45	8,31	C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> K	35,41	2,40	8,26	
г	2-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76	78	221-3	45,52	3,51	8,95	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> K	45,27	3,48	8,80	
д	3-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68	70	230-2	45,47	3,54	8,92	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> K	45,27	3,48	8,80	
е	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	68	226-8	45,44	3,52	8,90	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> K	45,27	3,48	8,80	
ж	2-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66	69	242-4	47,12	4,02	8,48	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> K	47,00	3,94	8,43	
IV а	2-Br		69	237-9	51,58	3,62	15,10	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	51,49	3,51	15,01	0,62
б	3-Br		76	241-3	51,52	3,57	15,08	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	51,49	3,51	15,01	0,58
в	4-Br		72	236-8	51,63	3,60	15,11	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	51,49	3,51	15,01	0,60
г	2-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		80	226-8	61,52	4,62	16,02	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,36	4,58	15,90	0,71
д	3-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		78	240-2	61,54	4,66	15,98	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,36	4,58	15,90	0,52
е	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		81	230-2	61,48	4,64	15,96	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,36	4,58	15,90	0,68
ж	2-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		77	216-8	62,41	5,02	15,32	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	62,29	4,95	15,29	0,56

Примітки: \* - сполуки IVа-ж кристалізують з ДМФА водного; \*\* - константи R<sub>f</sub> визначено методом ТШХ в системі розчинників: хлороформ-метанол (9:1) на пластинках „Silufol UV-254“, проявлення парами йоду.

<sup>1</sup>H-(см<sup>-1</sup>) та ПМР- (δ, м. ч.) спектри 2-(R-бензолуксамідометил)-бензімідазолів

Спол.	<sup>1</sup> H-спектр, см <sup>-1</sup> ν C=O (амід1)	ПМР-спектр, δ, м.ч.			
		H аром.	NH (1H, c)	-CH <sub>2</sub> - (2H, т)	Інші протони
IV а	1692	7,45(2H,д), 7,94(2H,д)	9,96; 8,75	3,75	
б	1686	7,48(2H,с); 7,86(2H,д)	9,84; 8,72	3,84	
в	1685	7,49(2H,д), 7,92(2H,д)	9,86; 8,62	3,77	
г	1687	7,46(2H,с); 7,88(2H,д)	9,82; 8,70	3,82	2,52(3H,с,ОСН <sub>3</sub> )
д	1690	7,44(2H,с); 7,96(2H,д)	9,92; 8,64	3,76	2,48(3H,с,ОСН <sub>3</sub> )
е	1685	7,42(2H,с); 7,92(2H,д)	9,88; 8,74	3,85	2,50(3H,с,ОСН <sub>3</sub> )
ж	1689	7,45(2H,д), 7,88(2H,д)	9,82; 8,68	3,74	1,32(3H,т,COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 4,28(2H,т,COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

Використовуючи реакцію циклодегідратації взаємодією R-бензолуксамідоетанових кислот (III а-ж) з ортофенілендіаміном, у розплаві одержано 2-(R-бензолуксамідометил)-бензімідазоли (IV а-ж, табл. 1).

Будову сполук IV а-ж підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, <sup>1</sup>H- та ПМР-спектрів, а чистоту та індивідуальність – методом ТШХ (табл. 1, 2).

ВУФ-спектрах присутні дві характеристичні смуги поглинання, які відповідають бензольному та бензімідазольному циклам [2].

<sup>1</sup>H-спектри сполук IV а-ж підтверджують присутність основних структурних фрагментів молекул.

В ПМР спектрах 2-(R-бензолуксамідометил)-бензімідазолів (IV а-ж, табл. 2) присутня група сигналів при δ – 7,96-7,42 м. ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Триплет сигналів метиленової групи спостерігається при δ – 3,85-3,74 м. ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 9,96-8,62 м. ч. знаходяться сигнали NH-груп.

Результати проведених досліджень показали, що гостра токсичність вивчених сполук перебувала у діапазоні 1098-2266 мг/кг (табл. 3).

Найменш токсичною виявилась калієва сіль 3-метоксикарбонілбензолуксамідоетанової кислоти (II д), LD<sub>50</sub> якої становить 2266 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IV в, яка містить у четвертому положенні бензольного кільця атом брома, LD<sub>50</sub> якої становить 1098 мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що більшість синтезованих сполук в умовах водного навантаження викликали збільшення видільної функції нирок у середньому на 26,6-170,1%. (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, показала сполука, що містить у положенні 2 бензольного циклу етоксикарбонільний радикал. Вказана сполука (IIж) за

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

2 години збільшувала діурез на 162,8%, а за 4 години – 170,1%. Заміна вказаних радикалів у бензольному ядрі зменшує діуретичний ефект.

Результати аналізу протизапальної активності свідчать, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку в середньому на 9,8-48,6% (табл. 3). Найбільший виражений антиексудативний ефект виявлено у сполуки II е, яка містить у положенні 4 бензольного ядра метокси-карбонільний радикал.

Таблиця 3

Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність калієвих солей R-бензолксамідоетанових кислот та 2-(R-бензолксамідометил)-бензімідазолів

Сполука	Активність			ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	
	діуретична, % у дозі 0,01 ЛД <sub>50</sub>		Протиза- пальна, % у дозі 10 мг/кг		
	через 2 год.	через 4 год.			
II а	77,6	91,3	15,6	22,7	1996
б	110,2	146,7	9,8	14,7	2040
в	116,1	138,2	20,6	22,3	1978
г	142,3	168,4	14,7	6,8	2090
д	158,7	211,5	21,5	19,9	2266
е	160,0	228,2	48,6	46,2	2004
ж	262,8	270,1	39,6	32,4	2036
IV а	72,7	84,4	12,7	16,4	1210
б	110,6	132,8	10,2	-	1320
в	126,7	146,6	-	-	1098
г	86,6	93,7	36,6	42,5	1240
д	102,9	126,6	27,6	14,8	1490
е	110,1	134,2	16,8	24,2	1320
ж	134,5	166,1	22,2	16,7	1510
Гіпотіазид	161,4	230,1			1175
Фуросемід	360,2	457,6			1000
Анальгін			50,9	48,7	1197
Диклофенак			56,1	44,8	360

Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на 48,6%. Заміна вказаного радикалу на інші зменшує активність.

Більшість вивчених сполук проявляють помірну анальгетичну активність. Найактивнішою виявилась калієва сіль 4-метоксикарбонілбензолксамідоета-нової

кислоти (IIг), яка зменшувала больову чутливість на хімічний подразник на 46,2%. Сполуки IVб та IVв виявились неактивними.

### ВИСНОВКИ

- Синтезовано нові групи хімічних сполук – калієві солі R-бензол-оксамідоетанових кислот та 2-(R-бензол-оксамідометил)-бензимидазолів, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів.
- У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини з вираженою фармакологічною активністю та низькою токсичністю, що підтверджує перспективність пошуку ефективних біологічно активних речовин в даних рядах сполук.

### Література

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. Л.: Медицина. 1963: 99-107.
2. Бранд Дж., Энглингтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. М.: Мир. 1976.
3. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина. 1977.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. За ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена. 2001.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. 14-е изд. М.: Новая волна. 2003, 1, 2.
6. Георгіянц В. А., Банна Н. І., Савченко В. М. та ін. Протизапальна та анальгетична активність  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот. Український вісник психоневрології. 2008, 16, 3 (56): 69-71.
7. Банна Н. І., Криський О. С., Банний І. П. та ін. Синтез та фармакологічна активність R-бензол-оксамідоетанових кислот. Фармацевтичний часопис. 2012, 4 (24): 12-16.
8. Банний І. П., Банна Н. І., Криський О. С. та ін. Синтез, фармакологічна активність та гостра токсичність карбоксиметил-амідів R-бензолсульфогідразидів щавлевої кислоти. Медична хімія. 2012, 14, 1 (50): 96-99.
9. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. Киев: «Здоров'я». 1980.

Н. И. Банная

### Синтез и биологические свойства калиевых солей R-бензол-оксамидоэтановых кислот и 2-(R-бензол-оксамидометил)-бензимидазолов

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Вступление. Незавершеність ліків вимагає створення нових препаратів.

Ціль. Синтез і пошук речовин з фармакологічною активністю.

Матеріал і методи. На основі етилових ефірів заміщених оксанилових кислот синтезовані калієві солі R-бензол-оксамідоетанових кислот і 2-(R-бензол-оксамідометил)-бензимидазолів. Діуретичну, противовоспалительну, анальгетичну активність і гостру токсичність досліджено за стандартними методами.

Результати. Гостра токсичність речовин 1098-2266 мг/кг. Сполуки збільшували

выделительную функцию почек на 26,6-170,1%; уменьшали развитие экспериментального отека на 9,8-48,6%. Калиевая соль 4-метоксикарбонилбензолксамидоэтановой кислоты уменьшала болевую чувствительность на 46,2%.

Вывод. Синтезированы новые группы химических соединений – калиевые соли R-бензолксамидоэтановых кислот и 2-(R-бензолксамидометил)-бензимидазолы, найдены вещества с выраженной фармакологической активностью.

Ключевые слова: синтез, соединения, активность, токсичность.

N. I.Banna

### Synthesis and biological activity of potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxa-midometyl)-phenimidazoles

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. Imperfection of drugs requires creation of new substances.

Aim. Synthesis and search for agents with pharmacologic activity.

Material and methods. The potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxamidometyl)-phenimidazoles were synthesized on the basis of ethyl esters of substituted ethanoic acids. Diuretic, anti-inflammatory, analgesic activity and toxicity were investigated by standard methods.

Results. The acute toxicity of the substances is 1098-2266 mg/kg. The compounds increased excretory function of kidneys by 26.6-170.1%; decreased occurrence of experimental edema by 9.8-48.6%. Potassium salt of 4-methoxycarbonilphenyloxamido-ethanoic acid reduced pain sensitivity by 46.2%.

Conclusion. The synthesized potassium salts of R-phenyloxamidoethanoic acids and 2-(R-phenyloxamidometyl)-phenimidazoles were found to have a marked pharmacologic activity.

Key words: synthesis, compounds, activity, toxicity.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

Н.Ю. Бевз, О.О. Віслоус, В.А. Георгіянц

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДІЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ «КОРІОЛ» МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Карведілол – високоліпофільний неселективний  $\beta$ -адреноблокатор з  $\alpha_1$ -адреноблокуючою активністю, який відрізняється від всіх інших  $\beta$ -адреноблокаторів унікальним спектром фармакологічних ефектів. Актуальним є розробка та стандартизація методик кількісного визначення  $\beta$ -адреноблокаторів.

Мета. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення карведілолу в таблетках «Коріол».

Матеріали та методи. Експеримент був проведений на таблетках «Коріол» на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Аналітичні