

В.В.СУХОВЄСВ, д-р хім. наук, проф., Т.В.РУДЕНЧИК, магістрантка, С.О.ПРИПЛАВКО, канд. с-г. наук, доц., А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 1-ФЕНІЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4- АРИЛСУЛЬФОНІЛАМІНО-ПІРАЗОЛОНУ-5

Ключові слова: 4-аміноантипірин, ацетонітрил, похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5, сульфаніламідні препарати

У роботі наведено синтез нових похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 та змодельовано фармакологічну активність одержаних сульфаніламідів залежно від природи замісників та їх положення в ароматичному кільці.

Серед ацильних похідних 4-аміноантипірину автори [1–5] одержали нові ефективні протизапальні речовини. У продовження робіт з пошуку нових лікарських засобів автори [5–6] одержали заміщені 4-(N-антипірил)сукциндіаміди шляхом амінолізу карбометоксипропіонамиду спиртовими розчинами амінів аміноспиртів. Взаємодією N-[n-(сульфамойл)феніл]сукцинамових кислот [6, 7] з аміноантипірином одержано відповідні діаміди [5], тоді як при взаємодії n-ацетамінобензолсульфохлориду з аміноантипірином у лужному спиртовому середовищі або ацетонітрилі утворюються відповідні похідні [7]. Конденсацією сукцинамової кислоти з янтарним ангідридом в ацетоні за методикою [8] синтезовано речовини, що виявляють протизапальну активність.

Раніше було досліджено залежність біологічної активності від характеру замісників амідних груп у заміщених діамінів янтарної і глутарової кислот, що містять піразолонове кільце. Встановлено, що найбільшу протизапальну активність мають заміщені діазини, які містять залишки етанол- і метилетаноламіну [9–11].

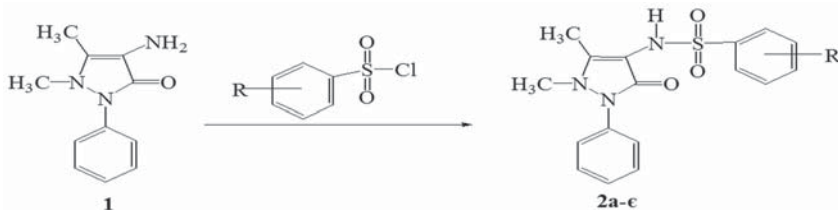
Відомо, що заміщення одного атома гідрогену в аміногрупі 4-аміноантипірину алкільної групи [12] або введення метильної групи у другу амідну групу нітрогену ацильних похідних 4-аміноантипірину підвищує протизапальну активність сполук у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою або бутадіоном [13].

Авторами [8] синтезовано солі N-арил- і N-гетерилсукцинамових кислот з 2-аміно-2-тіазоліном і встановлено, що вони мають противірусну активність. Однак деякі солі похідних амінобензолсульфаміду виявляють аналогічну дію [14]. У роботі [15] досліджено нові похідні сукцинамових кислот як противірусні лікарські засоби.

Метою зазначеної роботи є синтез нових сульфаніламідів серед похідних 4-аміноантипірину, дослідження їх спектральних та деяких фізико-хімічних і фармакологічних властивостей.

Як об'єкт дослідження нами було обрано похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 в якості нових фармакологічно активних речовин.

Похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 синтезовано нами за схемою:



де R: 2,5-Br (2a); 3,4-CH₃ (2б); 2,4,5-CH₃ (2в); 2,4,6-CH₃ (2г); 2-CH₃-5-COOH (2д); 4-CH₃-3-COOH (2е); 2-OCH₃-5-COOH (2є).

Синтез похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 (2a-є) здійснено відповідно до методики [16] у розчині ацетонітрилу з додаванням спиртового розчину триметиламіну.

Одержані сполуки є кристалічними речовинами, що розчинні в етанолі. Склад і хімічну будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу (табл.1) та спектрально (табл.2).

Таблиця 1
Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	R	Т _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
2а	2,5-Br	281–283	82,1	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ Br ₂ O ₃ S	8,80	6,73	8,84	6,75
2б	3,4-CH ₃	141–143	56,3	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	11,6	9,02	11,8	8,97
2в	2,4,5-CH ₃	200–201	44,9	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	11,2	8,58	11,3	8,63
2г	2,4,6-CH ₃	236–238	27,4	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	11,4	8,65	11,3	8,63
2д	2-CH ₃ -5-COOH	270–272	79,5	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	10,7	8,32	10,9	8,28
2е	4-CH ₃ -3-COOH	264–265	80,2	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	10,8	8,25	10,9	8,28
2є	2-OCH ₃ -5-COOH	243–244	53,6	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	10,3	7,99	10,4	7,95

Таблиця 2
Дані ЯМР ¹H-спектроскопії синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д. (ДМСО-d ₆)
2а	1,71 (s, 3H, CH ₃); 2,0 (s, 1H, NH); 2,47 (s, 3H, CH ₃); 6,66 (d, 1H, CH); 6,71 (t, 1H, CH); 7,18 (t, 1H, CH); 7,30 (d, 1H, CH); 7,60 (d, 1H, CH); 7,99 (s, 1H, CH).
2б	2,279 (d, 3H, CH ₃); 2,294 (d, 3H, CH ₃); 2,503 (s, 3H, CH ₃); 3,181 (s, 3H, CH ₃); 7,316 (d, 2H, CH); 7,335 (d, 1H, CH); 7,596 (t, 1H, CH); 7,615 (t, 1H, CH); 7,647 (t, 1H, CH).
2в	2,082 (d, 3H, CH ₃); 2,206 (d, 3H, CH ₃); 2,228 (d, 3H, CH ₃); 2,500 (s, 3H, CH ₃); 2,556 (s, 3H, CH ₃); 3,035 (s, 1H, CH); 3,220 (s, 1H, CH); 7,071 (s, 1H, NH); 7,214 (d, 1H, CH); 7,234 (d, 1H, CH); 7,272 (t, 1H, CH); 7,451 (t, 1H, CH); 7,470 (t, 1H, CH).
2г	1,99 (d, 3H, CH ₃); 2,258 (t, 3H, CH ₃); 2,541 (d, 3H, CH ₃); 3,02 (s, 3H, CH ₃); 3,167 (s, 3H, CH ₃); 6,934 (s, 1H, NH); 7,198 (d, 1H, CH); 7,217 (d, 1H, CH); 7,427 (t, 1H, CH); 7,446 (t, 1H, CH); 7,466 (t, 1H, CH).
2д	2,151 (d, 3H, CH ₃); 2,508 (s, 3H, CH ₃); 2,734 (s, 3H, CH ₃); 3,042 (s, 1H, NH); 7,173 (d, 1H, CH); 7,153 (d, 1H, CH); 7,283 (d, 1H, CH); 7,301 (d, 1H, CH); 7,403 (t, 1H, CH); 7,427 (t, 1H, CH); 7,448 (t, 1H, CH).
2е	2,142 (d, 3H, CH ₃); 2,508 (s, 3H, CH ₃); 2,602 (s, 3H, CH ₃); 7,300 (s, 1H, CH); 7,214 (d, 1H, CH); 7,233 (d, 1H, CH); 7,316 (d, 1H, CH); 7,319 (d, 1H, CH); 7,409 (t, 1H, CH); 7,430 (t, 1H, CH); 7,450 (t, 1H, CH).
2є	2,203 (s, 3H, CH ₃); 2,503 (s, 3H, CH ₃); 3,048 (s, 3H, CH ₃); 7,216 (d, 1H, CH); 7,271 (d, 1H, CH); 7,406 (t, 1H, CH); 7,426 (t, 1H, CH); 7,446 (t, 1H, CH); 8,075 (d, 1H, CH); 8,097 (d, 1H, CH); 8,832 (s, 1H, NH).

Для вивчення залежності фармакологічної активності синтезованих речовин від їх будови нами використано програму «PASS» (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703, яка дає змогу прогнозувати широке коло фармакологічної дії органічних сполук.

Експериментальна хімічна частина

Сpektри ЯМР¹H синтезованих сполук записані на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5. У круглодонну колбу, що оснащена магнітною мішалкою, поміщають 1,015 г (0,005 моль) 4-аміноантипірину в 5 мл ацетонітрилу і додають 2 мл спиртового розчину триметиламіну. Після цього у реакційну суміш додають (0,005 моль) арилсульфохлориду у 5 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну масу виливають у льодяну воду. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу.

Одержані сполуки є кристалічними речовинами, що мають колір від білого до жовтогарячого.

Експериментальна біологічна частина

Моделювання фармакологічної дії здійснено з використанням комп'ютерної програми PASS [17]. Доведено, що отримані сполуки мають широкий спектр фармакологічних видів активності, між якими спостерігається певна залежність будови речовини від її активності (рис. 1–4). Відповідно до рис. 1 сполуки 4а–є можуть бути ефективними для пошуку наступних видів фармакологічної дії.

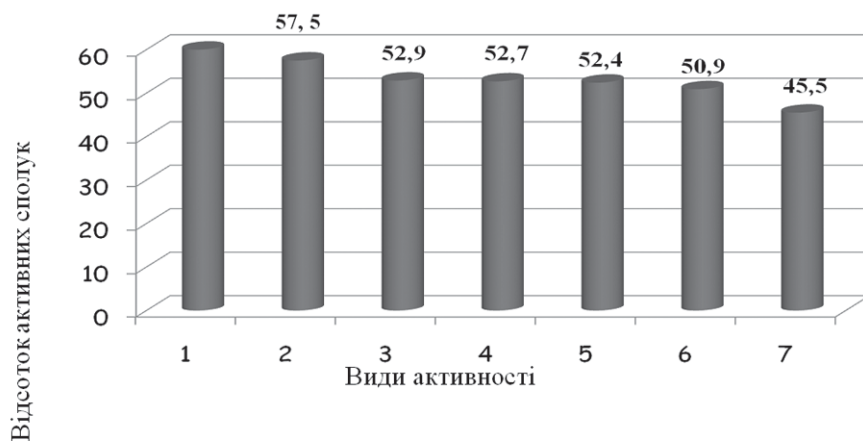


Рис. 1. Моделювання фармакологічних видів активності досліджуваних речовин (%):
 1 – S-100 protein beta antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Prostaglandin E1 antagonist;
 4 – Hydroxytryptamine 6 agonist; 5 – Allergic conjunctivitis treatment; 6 – Antineoplastic (sarcoma); 7 – Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

При дослідженні залежності активності від будови сполук 2д і 2е виявлено, що при заміщенні метильної групи на метоксильну спостерігається чітке зниження всіх видів активності в межах від 2,7% до 20%. Сполука 2д, тобто сполука з метильною групою, найбільше виявляє себе як антагоніст простагландину E1, а речовина 2е – сполука з метоксильною групою найкраще виявляє себе як антагоніст β протеїну S-100. Якщо виразити цю активність у відсотках, то вона становить 59,9%, тоді як найвищий вияв антагоністичної активності простагландину E1 сполуки з метильною групою становить 68,4%:

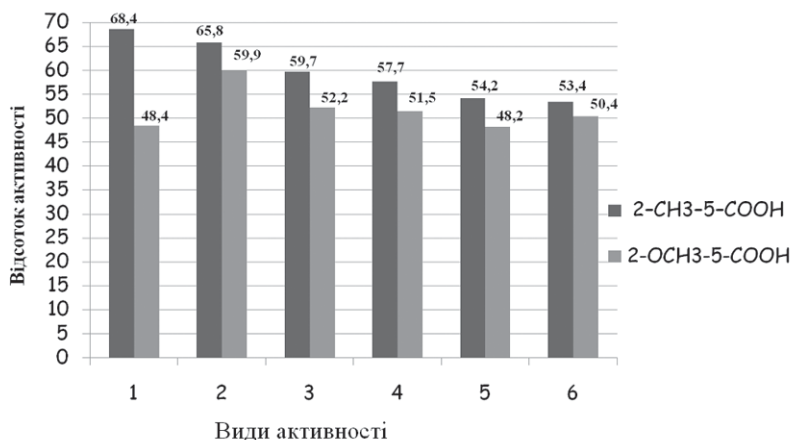


Рис. 2. Моделювання зміни фармакологічної активності при заміщенні метильної групи на метоксильну (%):
 1 – Prostaglandin E1 antagonist; 2 – S-100 protein beta antagonist;
 3 – CYP3A2 substrate; 4 – Leukotriene C4 antagonist; 5 – Hydroxytryptamine 6 agonist;
 6 – Allergic conjunctivitis treatment

Дослідження залежності активності від будови сполук 2б і 2е довело, що при заміщенні метильної групи на карбоксильну здебільшого спостерігається зниження активності в межах від 0,2 % до 5,9 % і лише в 1 і 6 випадках, де речовина поводить себе як антагоніст β протеїну S-100 і як інгібітор фосфоліпід-транслокації АДФази спостерігається навпаки підвищення активності в межах від 2,3% до 59,9%. Обидві сполуки найбільш ефективні як антагоністи β протеїну S-100.

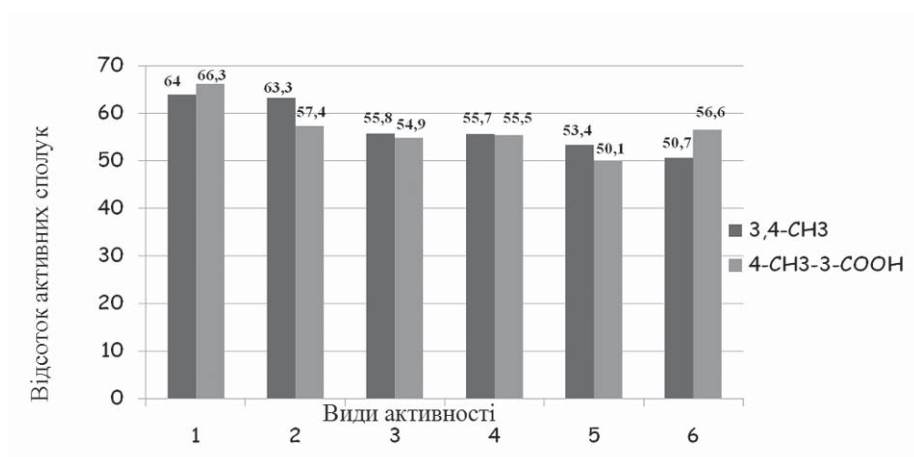


Рис. 3. Моделювання зміни фармакологічної активності при заміщенні метильної групи на карбоксильну (%):

- 1 – S-100 protein beta antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Allergic conjunctivitis treatment;
 4 – 5 Hydroxytryptamine 6 agonist;
 5 – Antineoplastic (sarcoma); 6 – Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

При дослідженні залежності активності від будови сполук 2в і 2г виявлено, що при зміні положення метильної групи з орто- в пара-положення спостерігається підвищення активності у межах від 1 % до 4,2 % та у 1 та 3 випадках, тобто у разі антагоністичної активності простагландину E1 та протипухлинної активності спостерігається її зниження в межах від 3,6 % до 13,1 %. Можна зробити висновок, що сполука 2в, тобто сполука, в якій метильні радикали перебувають у положеннях 2, 4, 5, найбільш активна як антагоніст простагландину E1, а сполука, в якій метильні радикали перебувають в положеннях 2, 4, 6, найбільш активна як субстрат CYP3A2:

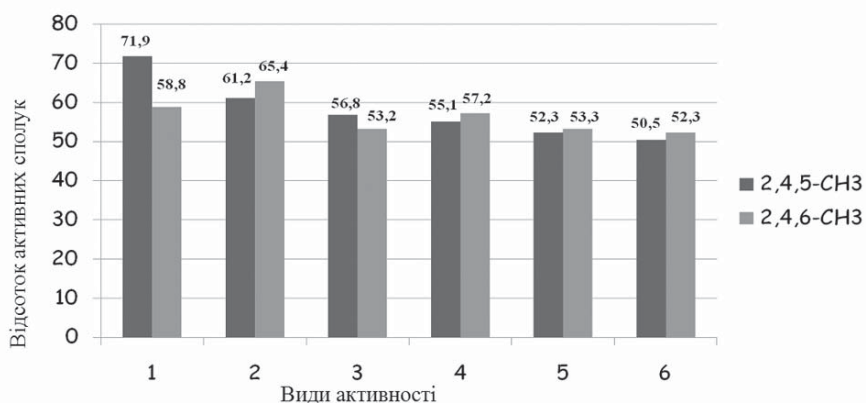


Рис. 4. Моделювання зміни фармакологічної активності при зміні положення метильної групи з орто- в пароположення (%):

- 1 – Prostaglandin E1 antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Antineoplastic (sarcoma);
 4 – S-100 protein beta antagonist; 5 – Allergic conjunctivitis treatment;
 6 – 5 Hydroxytryptamine 6 agonist

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук дає змогу зробити висновок щодо існування залежності будови речовини від її активності. Так, синтезовані сполуки виявляють широкий спектр фармакологічної дії. Зміна електронних та стеричних властивостей замісником R у бензеновому кільці веде до підвищення чи зниження певного виду активності. Впливає на фармакологічну здатність сполук і положення замісника в ароматичному кільці, що пов'язано зі зміною в ароматичному кільці мезомерних ефектів, які описуються константами Гаммета.

В и с н о в к и

1. Синтезовано нові сульфаніламідів на основі похідних 4-аміноантипірину та арилсульфохлоридів.
2. Склад і будову одержаних речовин підтверджено елементним аналізом і спектрально.

3. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних сполук.

4. Встановлено залежність фармакологічної активності від електронних властивостей замісників та їх положення в ароматичному кільці сульфаніламиду.

5. Показано, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових сульфамідних препаратів.

1. Сангайло А.К., Пастухова Т.П. Фармакология и токсикология. – 1976. – 148 с.
2. Шаброва Л.В., Степнова Г.М. Химия гетероциклических соединений. – 1967. – № 1. – С. 135–137.
3. Шмид Е.В., Прищеп Т.П., Седов А.М. и др. Хим.-фармац. журнал. – 1982. – № 16(1). – С. 61–65.
4. Бурдулене Д., Стумбравичюте З., Талайките З. и др. // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(3). – С. 45–46.
5. Бурдулене Д., Страускас Ю., Астраускас В. и др. // Химия (Вильнюс). – 1993. – № 2. – С. 50–55.
6. Бурдулене Д., Стумбравичюте З., Талайките З. и др. // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(4). – С. 25–27.
7. Бурдулене Д., Стумбравичюте З., Талайките З. и др. // Хим.-фармац. журнал. – 1997. – № 30(9). – С. 24–26.
8. Бурдулене Д., Стумбравичюте З., Талайките З. и др. // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(11). – С. 17–18.
9. Бурдулене Д.И., Казаускас Д.А., Астраускас В.П. и др. // Авт. свид. СССР. – 1977. – № 57. – С. 31.
10. Бурдулене Д.И., Стумбравичюте З.А. Труды АН ЛитССР. – Т. 3(118), Сер. Б (1980). – С. 45–54.
11. Астраускас В.П., Бурдулене Д.И., Срюбайте В.А. и др. Труды АН ЛитССР. – Т. 1(73). – Сер. В (1981). – С. 93–97.
12. Шаброва Л.В., Степнова Г.М. // Химия гетероциклических соединений. – 1967. – № 1. – С. 135–137.
13. Сангайло А.К., Пастухова Т.М. // Фармакол. и токсикол. – 1976 – № 2. – 148.
14. Мильгром А.М., Чеголя А.С., Андрианова Л.Н. // Хим.-фармац. журнал. – 1984. – № 18(2). – С. 175–178.
15. Шмидт Е.В., Прищеп Т.П., Седов А.М. и др. // Хим. фармац. журнал. – 1995. – № 19. – С. 61–64.
16. Burdulene D., Palaima A., Stumbryavichyute Z., and Talaikite Z. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1999. – Vol. 33. – N 4. – P. 191–193.
17. Poroikov V., Filimonov D., Lagunin A., Glorizova T., Zakharov A. // SAR & QSAR in Environmental Research. – 2007. – 18 (1-2). – P. 101–110.

Надійшла до редакції 04.11.2010.

В.В.Суховеев, Т.В.Руденчик, С.О.Приплавко, А.М.Демченко

ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4-АРИЛСУЛЬФОНИЛАМИНО-ПИРАЗОЛОНА-5

Ключевые слова: 4-аминоантипирин, ацетонитрил, производные 1-фенил-2,3-диметил-4-арилсульфониламино-пиразолон-5, сульфаниламидные препараты

В работе рассматривается синтез новых производных 1-фенил-2,3-диметил-4-арилсульфониламино-пиразолон-5 и смоделирована фармакологическая активность полученных сульфаниламидов в зависимости от природы заместителей и их положения в ароматическом кольце.

V.V.Suhoveev, T.V.Rudenchyk, S.O.Pryplavko, A.M.Demchenko

SEARCH OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG DERIVATIVES 1-FENIL-2,3-DYMETYL-4-ARYLSULFONILAMINO-PIRAZOLONA-5

Key words: 4-aminoantipirine, an acetonitrile, derivatives 1-fenil-2,3-dymetyl-4-arylsulfonilamino-pirazolona-5, sulfonilamides

SUMMARY

At work synthesis new derivatives 1-fenil-2,3-dymetyl-4-arylsulfonilamino-pirazolona-5 is considered and pharmacological activity of received sulfonilamides depending on the nature of assistants and their position in an aromatic ring is simulated.