

УДК 615.276:547.583.5:547.459.5

М. В. ЗУПАНЕЦЬ, С. М. ДРОГОВОЗ, С. Г. ІСАЄВ, А. О. ДЕВЯТКІНА

Національний фармацевтичний університет

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ТА D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМІДІВ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Проведено синтез нових речовин D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот та D-(+)-глюкозиламідів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Будова та чистота досліджуваних речовин підтверджені сучасними фізико-хімічними методами елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями. Експериментально встановлено, що досліджувані речовини в еквімолекулярних дозах по відношенню до натрію диклофенаку проявляють протизапальну активність. Встановлено ряд закономірностей зв'язку «будова-активність» у новосинтезованих сполуках. Серед останніх спостерігається феномен фармакодинамічного синергізму, що проявляється взаємопотенціюванням протизапальних ефектів глюкозаміну та N-фенілантранілової кислоти. Дані досліджень свідчать про перспективність подальшого вивчення цих речовин як майбутніх протизапальних препаратів.

Ключові слова: артрит; глюкозамін; N-фенілантранілова кислота; нестероїдні протизапальні препарати

ВСТУП

На теперішній день артрит – це одна з найпоширеніших хвороб, що вражає суглоби. Згідно із статистикою на неї страждає кожен сотий житель Землі, переважно жінки у віці старше 30 років. Хвороба скорочує життя приблизно на 10 років [3].

Основою традиційної протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які тимчасово знижують інтенсивність проявів симптомів захворювання (запалення, біль, обмеження рухливості) [2]. На фармацевтичному ринку світу кількість НПЗП нараховує близько 110 оригінальних препаратів та більше ніж 550 торговельних назв, які відрізняються за хімічною будовою, фармакологічною дією та особливостями застосування [4, 7]. Сучасні НПЗП у більшості своїй мають ряд побічних ефектів, що обмежують їх застосування [6, 9].

Для розробки оригінальних субстанцій з проти-запальними властивостями і принципово новими механізмами дії вчені часто використовують модифікації відомих субстанцій з новими властивостями. Глюкозамін (ГА) є найбільш поширеним природним аміноцукром, який входить до складу глікозаміногліканів, полісахаридів, глікопротеїнів у структури біологічних мембран, матриксу суглобного хряща, міжклітинної речовини та інші елементи сполучно-

тканинного походження [8]. Тому було доцільно продовжити пошук у ряду похідних солей глюкозаміну (ГА) 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот як сполук з протизапальною дією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувані субстанції синтезовані на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету професором С. Г. Ісаєвим та іншими.

Синтез похідних D-(+)-глюкозиламідів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот проводили шляхом взаємодії 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот з основою D-глюкозаміну, одержаного в результаті дії на гідрохлорид D-глюкозаміну еквімолекулярної кількості металічного натрію в розчині метанолу [5]. Кристалізація солей (I-IX) проходить на холоді протягом 8-12 годин. Будову речовин підтверджено даними елементного аналізу, методом ІЧ-спектроскопії, індивідуальність – методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Катіонно-аніонний характер солі (I-IX) підтверджено наявністю в ІЧ-спектрах смуг поглинання в межах 1632-1615 cm^{-1} (ν), 1440-1428 cm^{-1} (N), та 2930-2918 cm^{-1} (N).

Було вивчено протизапальну активність 13 сполук: 6 похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (рис. 1) та 7 похідних D-(+)-глюкозиламідів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (рис. 2). У досліді

© Зупанець М. В., Дрогозов С. М., Ісаєв С. Г.,
Девяткіна А. О., 2014

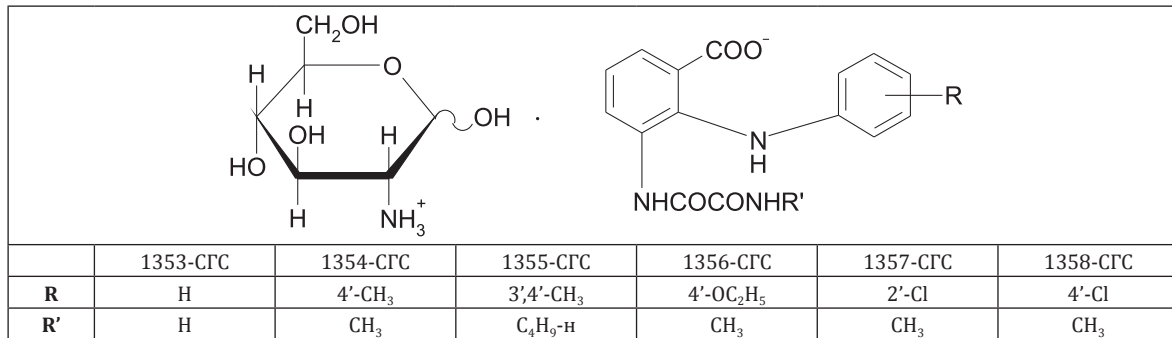


Рис. 1. Хімічна структура похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

використано 96 білих нелінійних мишей масою 18-22 г, які були розподілені на 13 дослідних, одну контрольну групу та дві групи з препаратами порівняння (вольтарен «Novartis Pharma S.A.S.», табл. по 25 мг та Мефенамінова кислота – Дарниця «ЗАТ ФФ «Дарниця», табл. по 500 мг).

Речовини розчиняли в дистильованій воді та вводили внутрішньошлунково в еквімолекулярній дозі по відношенню до 8 мг/кг натрію диклофенаку. Кожну речовину досліджували на 6 тваринах, які мали приблизно однакову масу тіла. Через 1 годину після введення досліджуваної речовини викликали асептично-ексудативне запалення шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,05 мл 1 % розчину карагеніну [1]. З цією метою було використано λ-карагенін виробництва «Fluka» (Швейцарія). Через 3 години після цього тварин виводили з дослідження шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили ампутацію задніх кінцівок на рівні тазостегнового суглоба. Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем зменшення набряку лапи у тварин, які отримували дослідні речовини, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою.

Результати дослідження також оброблялися методом математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, а значущими вважали результати $P \leq 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень протизапальної активності різних за кількісним складом композицій на основі похідних D-(+)-глюкозиламідів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, наведених у таблиці.

Як видно з таблиці, найбільш перспективними з групи похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот є речовина I (1353-СГС), так як вона проявила протизапальну активність на рівні 33,73 %, що перевищує мефенамінову кислоту. Слід відзначити, що введення в структуру N-фенілантранілових кислот глюкозаміну підвищує протизапальну дію, що узгоджується з попередніми дослідженнями [2, 3, 4]. Порівнюючи антиексудативний ефект з хімічною структурою серед похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (шифри СГС 1353-1358), слід зазначити, що їх активність зале-

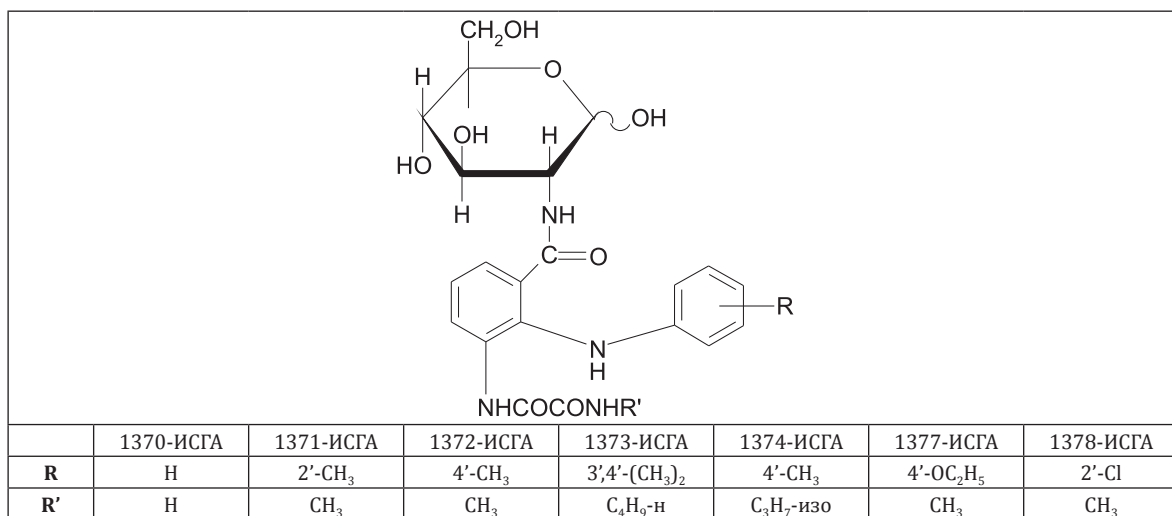


Рис. 2. Хімічна структура похідних D-(+)-глюкозиламідів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

Таблиця

**ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ
3-ОКСАМОІЛЗАМІЩЕНИХ
N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ**

Сполука	Шифр речовини	Протизапальна активність	
		доза, мг/кг	%
I	1353-СГС	11,95*	33,73
II	1354-СГС	12,73*	0
III	1355-СГС	14,77*	28,11
IV	1356-СГС	13,48*	1,14
V	1357-СГС	13,25*	1,81
VI	1358-СГС	13,25*	18,89
VII	1370-ИСГА	11,57*	1,46
VIII	1371-ИСГА	12,28*	5,06
IX	1372-ИСГА	12,28*	12,45
X	1373-ИСГА	14,47*	15,46
XI	1374-ИСГА	12,98*	19,68
XII	1377-ИСГА	13,03*	3,01
XIII	1378-ИСГА	12,79*	18,27
Натрію диклофенак		8,00	54,0
Мефенамінова кислота		100,00	30,0

* – речовини, еквімолекулярні натрію диклофенаку 8 мг/кг.

жить від природи замісника. З замісником гідрогену в структурі дані хімічні речовини мають більш виражені протизапальні властивості у своїй групі. Введення замісника у четвертому положенні (4'-CH₃; 4'-OC₂H₅) ароматичного кільця та у другому – хлору призводить до втрати антиексудативних властивостей (1354-, 1356-, 1357-СГС). Але при введенні замісника хлору у четверте положення можемо спостерігати протизапальну активність (1358-СГС).

З групи похідних D-(+)-глюкозиламідів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот найбільш перспективними є речовина XI (1374-ИСГА), яка проявляє протизапальну активність на рівні 19,68 %. З метиловим замісником (R) та замісником ізопропілу в структурі оксамоїлу (R') речовина має більш виражені протизапальні властивості у своїй групі. Але введення замісника метилу, оксіетилу у другому положенні (R) та оксамоїлу (2'-CH₃; CH₃) призводить до слабого прояву антиексудативних властивостей (5,06 %; 3,01 %).

Всі інші речовини цієї групи за своєю антиексудативною активністю були менш активними та не перевершували за протизапальною активністю диклофенак.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, аналіз отриманих результатів дослідження новосинтезованих 13 хімічних сполук показав, що похідні D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених N-фенілантранілових кислот виявляють протизапальну активність та є перспективною групою для подальшого пошуку безпеч-

них речовин з протизапальною активністю шляхом їх більш детального вивчення та модифікації.

2. У ході нашого дослідження на моделі карагенінового запалення встановлено, що найбільш активними сполуками цього дослідження є речовини I (1353-СГС), III (1355-СГС) та XI (1374-ИСГА), які проявили протизапальну активність відповідно на 33,73 %, 28,11 %, 19,68 %.
3. Введення в структуру N-фенілантранілових кислот фрагменту щавлевої кислоти та солі глюкозаміну сприяє посиленню протизапального ефекту.
4. За результатами вивчення антиексудативних властивостей спостерігається феномен фармакодинамічного синергізму, що проявлявся взаємопотенціюванням фармакологічних ефектів ГА та N-фенілантранілової кислоти.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Дрововоз С. М. Перспективы создания противовоспалительных средств на основе D-(+)-глюкозиламмониевых солей 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот и экстракта листьев рябины обыкновенной / С. М. Дрововоз, М. В. Зупанец, А. В. Кононенко // Научно-производ. журн. «Разработка и регистрация лекарственных средств». – 2013. – № 2 (3). – С. 64-67.
3. Зупанець М. В. Пошук протизапальних речовин серед D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот / М. В. Зупанець, С. М. Дроговоз, С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 52-55.
4. Зупанець М. В. Синтез та фармакологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / М. В. Зупанець, С. М. Дроговоз, С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 38-41.
5. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенобензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Х., 2008. – 357 с.
6. Туляков В. О. Розробка протиартрозних препаратів з хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною дією на основі аміноцукру глюкозаміну: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Х., 2008. – 36 с.
7. Туляков В. О. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні та імунотропні / В. О. Туляков, К. О. Зупанець, С. К. Шебеко // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – № 2 (9). – С. 3-8.
8. Persiani S. Synovial and plasma glucosamine concentration in osteoarthritic patients following oral

crystalline glucosamine sulfate at therapeutic dose / [S. Persiani, R. Rotini, G. Trisolino et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15. – P. 764-772.

9. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // Vascular Pharmacol. – 2004. – Vol. 41, № 1. – P. 21-25.

УДК 615.276:547.583.5:547.459.5

М. В. Зупанец, С. М. Дроговоз, С. Г. Исаев, А. А. Девяткина

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМИДОВ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Проведен синтез новых веществ D-(+)-глюкозиламмониевых солей 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот и D-(+)-глюкозиламидов 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот. Строение и чистота исследуемых веществ подтверждена современными физико-химическими методами элементного, ИК-, ПМР-спектрального хроматографического анализа и качественными реакциями. Экспериментально установлено, что исследуемые вещества в эквимолекулярных дозах по отношению к натрию диклофенаку проявляют противовоспалительную активность. Установлен ряд закономерностей связи «строение-активность» в новосинтезированных соединениях. Среди последних наблюдается феномен фармакодинамического синергизма, который проявлялся взаимопотенцированием противовоспалительных эффектов глюкозамина и N-фенилантраниловой кислоты. Данные исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения этих веществ как будущих противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: артрит; глюкозамин; N-фенилантраниловая кислота; нестероидные противовоспалительные препараты

UDC 615.276:547.583.5:547.459.5

M. V. Zupanets, S. M. Drogovoz, S. G. Isaev, A. A. Devyatkina

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF D-(+)-GLUCOSYL AMMONIUM SALTS AND D-(+)-GLUCOSYLAMIDS 3-OXAMOIL SUBSTITUTED OF N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

New substances of the D-(+)-glucosylammonium salts 3-oxamoilsubstituted of N-phenylanthranilic acids of D-(+)-glucosylamids 3-oxamoilsubstituted of N-phenylanthranilic acids have been synthesized. The structure and purity of substances investigated were confirmed by modern physico-chemical methods of elemental, IR-, PMR- spectral chromatographic analysis and qualitative reactions. It was established experimentally that the test substances in equimolecular doses relative to diclofenac sodium have anti-inflammatory activity. The regularities of communication "structure-activity" in newly synthesized compounds have been established. Among the last the phenomenon of pharmacodynamic synergies has been observed, which was shown as strengthening anti-inflammatory effects of glucosamine and N-phenylanthranilic acid. These researches testify the prospects of further study of these substances as future anti-inflammatory preparation.

Key words: arthritis; glucosamine; N-phenylanthranilic acid; non-steroidal anti-inflammatory preparations

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції:
04.03.2014 р.