

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ R-БЕНЗОЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ

© Н. І. Банна¹, О. С. Криській¹, І. П. Банний¹, В. М. Савченко²

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Резюме: з метою пошуку речовин з діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензоліоксамідоетанових кислот. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук виявляє діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

Ключові слова: R-бензоліоксамідоетанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

Вступ. Арсенал лікарських засобів, які використовують у сучасній медицині, налічує велику кількість ефективних препаратів, але усі вони певною мірою виявляють небажані побічні ефекти, що обмежує їх застосування [10, 11]. Тому цілеспрямований пошук вискоєфективних та безпечних препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини.

В останні роки хіміки та фармакологи проводять інтенсивний пошук біологічно активних речовин серед похідних оксамоїламінокислот. У вказаних рядах сполук знайдено речовини з різноманітними видами фармакологічної активності [1 – 3, 6 – 8].

Мета даної роботи – синтез нових груп сполук похідних оксамідоетанової кислоти, вивчення їх фармакологічної активності та її залежності від будови нових 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.

3-Хлоробензоліоксамідоетанова кислота (IIIп, табл. 1).

Таблиця 1. Характеристики R-бензоліоксамідоетанових кислот

Спол.	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			R _f **
				C	H	N		C	H	N	
Ша	2-OH	67	176 – 178	51,36	4,34	12,02	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅	51,28	4,30	11,96	0,71
б	3-OH	71	164 – 165	51,42	4,35	12,06	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅	51,28	4,30	11,96	0,58
в	4-OH	81	182 – 184	51,44	4,34	12,08	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅	51,28	4,30	11,96	0,62
г	2-CH ₃	80	202 – 204	56,10	5,16	11,94	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄	55,93	5,12	11,86	0,48
д	4-CH ₃	77	196 – 198	55,98	5,17	11,98	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄	55,93	5,12	11,86	0,66
е	2-OCH ₃	68	186 – 188	52,46	4,85	11,16	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	52,38	4,79	11,10	0,56
ж	3-OCH ₃	72	191 – 193	52,50	4,84	11,14	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	52,38	4,79	11,10	0,45
з	4-OCH ₃	77	211 – 213	52,47	4,86	11,13	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	52,38	4,79	11,10	0,64
і	3-COOH	73	167 – 168	49,76	3,85	10,63	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆	49,63	3,79	10,52	0,70
к	4-COOH	79	178 – 180	49,78	3,81	10,67	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆	49,63	3,79	10,52	0,55
л	3-COOC ₂ H ₅	79	154 – 155	53,18	4,82	9,58	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₆	53,06	4,79	9,52	0,67
м	3-NO ₂	84	156 – 167	45,12	3,41	15,80	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₆	44,95	3,39	15,73	0,43
н	4-NO ₂	76	166 – 167	45,14	3,44	15,82	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₆	44,95	3,39	15,73	0,51
о	2-Cl	77	171 – 172	46,94	3,59	11,02	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₄	46,80	3,53	10,91	0,65
п	3-Cl	84	180 – 182	46,89	3,58	11,00	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₄	46,80	3,53	10,91	0,45

Примітки: * – кристалізують з пропанолу-2; ** – константи R_f визначено методом ТШХ у системі розчинників: етанол-гексан-хлороформ (1:1:1) на пластинках «Silufol UV-254», проявлення парами йоду.

До розчину 0,56 г (0,01 моль) калію гідрокси-аміноетанової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,27 г (0,01 моль) етилового

естеру 3-хлороксанілової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, висушать і кристалізують з пропанолу-2. Т. пл. 180 – 182 °С. Вихід – 2,14 г.

Аналогічно одержують сполуки IIIa-о.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при їх внутрішньошлунковому введенні білим мишам [9]. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали методом Кьорбера [5].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210 – 240 г [9]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

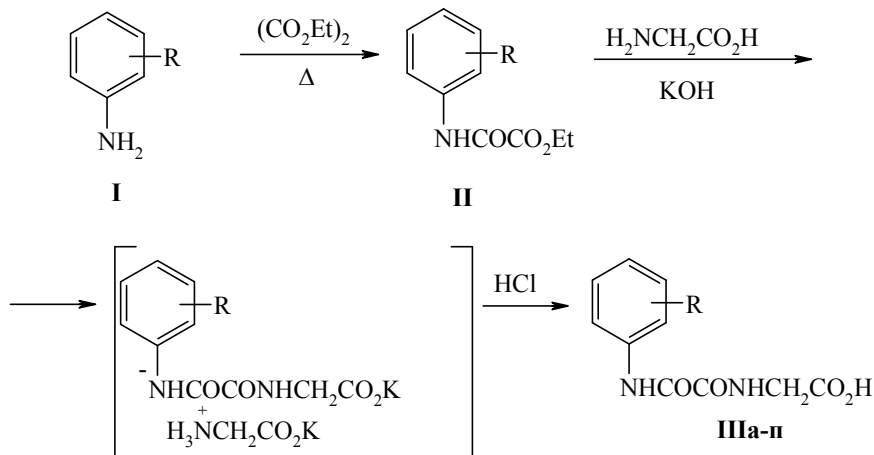
Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [9]. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210 – 220 г. Одержані результати наведено у таблиці 3.

Анальгетичну активність досліджували на моделі «оцтових корчів» у дослідах на білих щурах масою 180 – 220 г [9]. Одержані результати наведено у таблиці 3.

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

Результати й обговорення. Як реагенти для синтезу R-бензолуксамідоетанових кислот IIIa-п використано заміщені аніліни (I, схема).

Схема



При кип'ятінні заміщених анілінів (I) з діетил-оксалатом синтезовані етилові естери заміщених оксанілових кислот (II). У результаті амідування естерів II аміноетановою кислотою у присутності калій гідроксиду утворюються калієві солі R-бензолуксамідоетанових кислот, при підкисленні яких одержано R-бензолуксамідоетанові кислоти (IIIa-p).

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

Будову сполук IIIa-p підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, індифідуальність – методом ТШХ (табл. 1, 2).

В УФ-спектрах найінтенсивнішим є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензольний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях λ 204 – 218 нм, ϵ 6730 – 9840 л \times см⁻¹ \times моль⁻¹.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) виявлено смуги поглинання у ділянці 1715 – 1684 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1580 – 1538 см⁻¹ належать до деформа-

ційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3368 – 3320 см⁻¹ та 3294 – 2996 см⁻¹ – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3178 – 2982 см⁻¹ відповідають гідроксильній групі. Валентні коливання зв'язків C–Cl спостерігаються при 786 – 742 см⁻¹.

У ПМР-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) присутня група сигналів при 7,92 – 7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Сигнали метиленової групи спостерігаються при 3,87–3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,12 – 8,64 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі з хімічним зсувом 12,02 – 11,80 м.ч. виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

Результати проведених досліджень показали, що гостра токсичність вивчених сполук перебувала у діапазоні 1976 – 2740 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась 3-хлоробензолуксамідоетанова кислота IIIп, ЛД₅₀ якої становить 2740 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензольного кільця метоксигрупу, ЛД₅₀ її становить 1976 мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що більшість синтезованих спо-

Таблиця 2. ІЧ- (см⁻¹) та ПМР-спектри (δ, м.ч.) R-бензолуксамідоетанових кислот

Спол.	ІЧ-спектр, см ⁻¹ νC=O (амід I)	ПМР-спектр, δ, м.ч.				
		Н аром.	NH (1H, с)	-CH ₂ -	-OH (1H, с)	Інші протони
Ша	1685	7,46 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,88; 8,75	3,83 (2H, д)	11,92	
б	1692	7,43 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,96; 8,76	3,78 (2H, д)	12,00	
в	1687	7,47 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,92; 8,68	3,76 (2H, д)	11,86	
г	1688	7,44 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,90; 8,72	3,82 (2H, д)	11,80	2,60 (3H, с, CH ₃)
д	1692	7,45 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,86; 8,71	3,77 (2H, д)	11,88	2,48 (3H, с, CH ₃)
е	1686	7,42 (2H, д), 7,88 (2H, д)	10,02; 9,16	3,84 (2H, д)	12,02	3,72 (3H, с, OCH ₃)
ж	1690	7,48 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,87; 8,73	3,78 (2H, д)	11,84	3,75 (3H, с, OCH ₃)
з	1682	7,45 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,94; 8,67	3,82 (2H, д)	11,80	3,72 (3H, с, OCH ₃)
і	1685	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,86; 8,66	3,76 (2H, д)	11,96	
к	1688	7,44 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,92; 8,64	3,85 (2H, д)	11,85	
л	1695	7,46 (2H, д), 7,87 (2H, д)	9,87; 9,06	3,78 (2H, д)	11,92	1,30 (3H, т, CO ₂ CH ₂ CH ₃) 4,26 (2H, к, CO ₂ CH ₂ CH ₃)
м	1681	7,56 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,90; 8,88	3,82 (2H, д)	11,88	
н	1687	7,62 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,86; 8,74	3,76 (2H, д)	11,82	
о	1690	7,47 (2H, д), 7,86 (2H, д)	10,00; 9,02	3,84 (2H, д)	11,96	
п	1684	7,42 (2H, д), 7,84 (2H, д)	9,92; 8,86	3,87 (2H, д)	12,02	

Таблиця 3. Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність R-бензолуксамідоетанових кислот

Спол.	Активність				ЛД ₅₀ , мг/кг
	діуретична, % у дозі 0,01 ЛД ₅₀		протизапальна, % у дозі 10 мг/кг	анальгетична, % у дозі 50 мг/кг	
	через 2 год	через 4 год			
Ша	106,5	128,7	10,6	14,2	2146
б	112,4	130,5	21,4	18,8	1994
в	98,7	112,4	–	2,0	2135
г	65,6	88,4	–	–	2615
д	66,1	92,3	2,8	4,4	2268
е	74,6	98,2	14,6	12,5	2046
ж	68,8	84,5	19,7	14,6	1976
з	102,6	123,3	21,2	23,7	2090
і	161,4	169,2	–	–	2146
к	170,2	181,4	16,8	14,4	2210
л	126,5	134,2	41,5	38,8	2082
м	76,2	84,5	17,8	14,2	2176
н	82,6	93,4	14,6	17,7	2115
о	67,6	79,2	28,7	22,9	2122
п	76,6	96,1	52,6	49,1	2740
Гіпотіазид	159,2	168,5			1175
Фуросемід	321,4	403,8			1000
Адiурекрин	55,4	57,9			
Анальгін			50,8	48,6	1197
Диклофенак			56,2	52,5	360

лук в умовах водного навантаження викликали збільшення видільної функції нирок у середньому на 12,4 – 81,4 % (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, показала сполука, що містить у положенні 4 бензольного циклу карбоксильну групу. Вказана сполука (IIIк) за 2 години збільшувала діурез

на 70,2%, а за 4 години – 81,4%. Сполука IIIі показала активність на рівні гіпотіазиду. Вказана сполука за 2 год збільшувала діурез на 70,2, а за 4 год – на 81,4. Заміна вказаних замісників у бензольному ядрі зменшує діуретичний ефект.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності свідчить, що більшість досліджених

сполук зменшувала розвиток експериментального набряку у середньому на 2,8 – 52,6 % (табл. 3). Найбільш виражений антиексудативний ефект виявлено у сполуки IIIп, яка містить у положенні 3 бензольного ядра атом хлору. Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на 52,6%, що дорівнює дії анальгін та не досягає дії диклофенаку. Заміна вказаних радикалів на інші зменшує антиексудативний ефект. Сполуки IIIв, IIIг та IIIі виявились неактивними.

З таблиці 3 видно, що більшість вивчених сполук виявляє помірну анальгетичну активність.

Література

1. Альрахові Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксаміол- та аренсульфогідрозидооксаліламінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахові, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Синтез и биологическая активность 4-(N-R-оксамидосульфонила)-бензолметилоксаминовых кислот / И. П. Банний, Б. А. Самура, В. Е. Литаров [и др.] // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 2 (28). – С. 47–49.
3. Синтез і біологічна активність гідрозиду та ацилгідрозидів 4-сульфамілбензілоксамінової кислоти / І. П. Банний, В. П. Черних, Б. А. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 4 (28). – С. 9–12.
4. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – 2-е изд. – Л.: Медицина, 1963. – С. 99 – 107.
5. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М.: Медицина, 1977. – 131 с.
6. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність

γ-(R-бензолсульфоніл-оксамідо)-бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Вісник фармації. 2007. – № 4 (52). – С. 3–8.

7. Синтез, гостра токсичність та біологічні властивості γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот та γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 34–40.

8. Протизапальна та анальгетична активність γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3 (56), додаток. – С. 69–71.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. – 14-е изд. – М.: Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.

11. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / И. С. Чекман. – Киев: «Здоров'я», 1980. – 236 с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ R-БЕНЗОЛОКСАМИДОЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. И. Банная¹, О. С. Крыськив¹, И. П. Банний¹, В. Н. Савченко²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Резюме: с целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – R-бензолксамидоэтановых кислот. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляют диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

Ключевые слова: R-бензолксамидоэтановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE R-PHENYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS

N. I. Banna¹, O. S. Kryskiv¹, I. P. Bannyi¹, V. M. Savchenko²

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²Kharkiv National University by V. N. Karazin

Summary: with the purpose of search of substances with diuretic, antiinflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of R-phenyloxamidoethanoic acids was carried out. The structure of synthesized compounds was confirmed by methods of elemental analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of synthesized compounds displays diuretic, antiinflammatory and analgesic activity and low toxicity.

Key words: R-phenyloxamidoethanoic acids, pharmacological activity, toxicity.