

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДУ ТА АЦИЛГІДРАЗИДІВ 4-СУЛЬФАМІЛБЕНЗИЛОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

І.П.Банний, В.П.Черних, Б.А.Самура, О.А.Євтіфеева, В.Б.Бондар, Г.О.Бойко

Національна фармацевтична академія України

Розроблені методики синтезу гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти і на його основі R-бензоїлгідразидів та R-бензолсульфогідразидів. Вивчені фізико-хімічні властивості отриманих речовин. Більшість вивчених сполук виявляє протизапальну та аналгетичну активність.

В останні роки велика увага приділяється пошуку нестероїдних протизапальних засобів [3, 4, 6-11].

Раніше було встановлено, що оксамоїльні похідні 4-амінометилбензолсульфаміду мають потенційні можливості на щодо створення нових ефективних і малотоксичних оригінальних лікарських препаратів [1, 2].

Здійснюючи подальші дослідження, спрямовані на пошук вискоєфективних біологічно активних сполук, нам було цікаво розробити методи синтезу гідразиду та ацилгідразидів 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти і вивчити вплив гідразидного та ацилгідразидних радикалів на прояв біологічної активності. Синтез цільових продуктів був здійснений на основі етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) (див.схему).

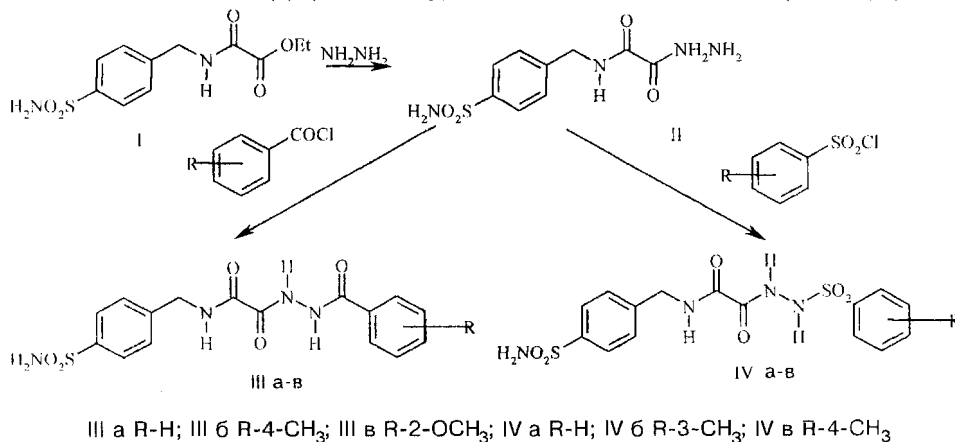
Гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) (табл. 1) синтезований за реакцією гідразнолізу етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) гідразин-гідратом у спиртовому середовищі. Реакція перебігає при мольному співвідношенні ефіру I та гідразин-гідрату 1:2 у середовищі етанолу при кімнатній температурі з виходом 78% кінцевого продукту.

Гідразид II — це безбарвна кристалічна речовина, розчинна в ДМФА та у водних розчинах луку.

R-Бензоїлгідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (III а-в) отримані з виходом 71-74% реакцією ацилювання гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) хлорангідрідами заміщених бензойних кислот у середовищі льодяної оцтової кислоти в присутності триетиламіну як акцептора хлористого водню.

R-Бензолсульфогідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (III а-в) (табл. 1) безбарвні кристалічні речовини, розчинні в диметилформаміді, водних розчинах луку та аміаку і не розчинні у воді.

R-Бензолсульфогідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IV а-в) (табл. 1) легко утво-



Фізико-хімічні характеристики гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука*	Вихід, %	Т. пл., °С**	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		Rf***
			N	S		N	S	
II	78	218-9	20,76	11,96	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	20,58	11,78	0,46
IIIa	71	230-1	15,92	8,78	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	14,88	8,52	0,54
IIIб	74	236-7	14,38	8,42	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	14,35	8,21	0,59
IIIв	73	224-5	13,99	8,06	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	13,78	7,89	0,38
IVa	79	225-6	13,76	15,80	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂	13,58	15,55	0,48
IVб	75	219-20	13,32	15,30	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₂	13,14	15,03	0,62
IVв	77	227-8	13,29	15,26	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₂	13,14	15,03	0,56

* Значення R наведені в схемі.

** Сполуку II кристалізують із льодяної оцтової кислоти, III (а-в) і IV (б, в) — із водної оцтової кислоти, IV (а) — із водного диметилформаміду.

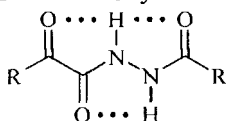
*** Значення Rf визначені: для II, III (а-в) — у системі етанол-хлороформ-диметилформамід (6:2:1); IV (а-в) — у системі етанол-хлороформ-диметилформамід (7:2:2).

рюються при ацилюванні гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) хлорангідрідами заміщених бензолсульфо кислот у середовищі водного луку при кімнатній температурі.

Будова всіх синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ІЧ-спектрів, а чистота та індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

В ІЧ-спектрах речовин присутні два максимуми на ділянці 1675-1650 см⁻¹, 1550-1530 см⁻¹ ідентифіковані як карбонільне поглинання (ν_{C=O} "Амід I") та змішані деформаційні коливання (δ_{N-H} "Амід II") відповідно. Валентні коливання NH-груп виявляються при 3355-3260 см⁻¹ (смуги мають уширений контур, що відповідає воднево-пов'язаним NH-групам). Смуги поглинання при 1375-1360 см⁻¹ відповідають асиметричним і симетричним валентним коливанням сульфонільних груп. Значна ширина смуг, характерних для валентних коливань NH-груп, поряд із даними про зсув максимумів поглинання ν_{N-H} і ν_{C=O} може свідчити про одночасну участь розглянутих угруповань в утворенні внутрішньомолекулярних асоціатів.

За характером поглинання можна судити про наявність водневого зв'язку:



Експериментальна хімічна частина

ІЧ-Спектри зняті на спектрофотометрі "Spectord-75 JR" у таблетках KBr (концентрація речовини 1%).

Гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II). До розчину 2,86 г (0,01 Моль) етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) у 10 мл етанолу додають 1 г (0,02 Моль) гідразин-гідрату у 5 мл етанолу. Кип'ятять протягом 3 хв., залиша-

ють на 6 годин, осад відфільтровують і розчиняють у 40 мл води при кип'ятінні. Розчин підкислюють льодяною оцтовою кислотою до кислої реакції. Осад, що виділився, відфільтровують, сушать на повітрі, кристалізують. Вихід — 2,12 г (табл. 1).

Бензоїлгідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IIIa). До розчину 2,72 г (0,01 Моль) гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) у 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 Моль) триетиламіну і 1,4 г (0,01 Моль) бензоїлхлориду. Нагрівають до гомогенізації реакційної маси і лишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-ти кратною кількістю води і підкисляють HCl (1:1) до рН 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 2,68 г. Аналогічно одержують сполуки IIIб,в (табл. 1).

Бензолсульфогідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IVa). До розчину 0,8 г (0,02 Моль) натрію гідроксиду у 15 мл води додають 2,72 (0,01 Моль) гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II). До розчину вроздріб при перемішуванні додають 1,77 г (0,01 Моль) бензолхлориду. Реакційну масу перемішують 3 години. Підкисляють HCl (1:1) до рН 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 3,25 г. Аналогічно одержують сполуки IVб, в (табл. 1).

Експериментальна біологічна частина

Протизапальна активність вивчена на моделі формалінового набряку [14]. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/50 ЛД₅₀.

Результати досліджень (табл. 2) свідчать про те, що досліджувані сполуки зменшували розвиток експериментального набряку в середньому на 4,9-34,2%. Найбільший антиексудативний ефект виявлений у речовини III а, яка містить незаміщене бензольне кільце у бензоїлгідразидному угрупованні.

Таблиця 2

Протизапальна активність гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів
4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапи за 4 год., мл			Протизапальна активність, %
		M±m	довірчий інтервал при P=0,05	в % до контролю	
II	15,2	0,74±0,11	0,47÷1,01	90,2	9,8
IIIa	14,2	0,54±0,09	0,32÷0,76	65,8	34,2
IIIб	15,4	0,71±0,12	0,42÷1,00	86,6	13,4
IIIв	16,3	0,68±0,13	0,36÷1,00	82,9	13,1
IVa	24,2	0,65±0,08	0,45÷0,85	79,2	20,8
IVб	28,6	0,78±0,11	0,51÷1,05	95,1	4,9
IVв	27,4	0,62±0,07	0,45÷0,79	75,6	24,4
Вольтарен	8,0	0,45±0,10	0,21÷0,69	54,8	45,2
Контроль	-	0,82±0,08	0,62÷1,02	100	-

Таблиця 3

Аналгетична активність гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів
4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука	Доза, мг/кг	Число корчів за 30 хв.			Аналгетична активність, %
		M±m	довірчий інтервал при P=0,05	в % до контролю	
II	15,2	52,1±3,8	42,0÷61,4	86,1	13,9
IIIa	14,2	37,8±4,2	27,5÷48,1	62,5	37,5
IIIб	15,4	49,7±5,1	37,2÷62,2	82,1	17,9
IIIв	16,3	48,4±4,9	36,4÷60,4	80,3	19,7
IVa	24,2	51,6±4,5	40,6÷62,6	85,3	16,7
IVб	28,6	56,2±5,4	43,0÷69,4	92,9	7,1
IVв	27,4	41,3±4,6	30,0÷52,6	68,3	31,7
Анальгін	50,0	29,7±3,1	22,1÷37,3	49,1	50,9
Контроль	-	60,5±5,6	46,8÷74,2	100	-

ванні молекули. Ця сполука у дозі 14,2 мг/кг пригнічувала розвиток набряку на 34,2%. Введення в бензолне кільце метильного й оксиметильного радикалів, а також заміна бензоїлгідразидного радикала на бензолсульфогідразидний не призводить до підвищення протизапальної активності.

Вивчення аналгетичної активності проведено на моделі оцтових корчів у білих безпородних щурів масою 125-140 г [5]. Речовини вводили в дозі 1/50 ЛД₅₀. Аналгетичну активність оцінювали за зменшенням середнього числа корчів у порівнянні з контролем.

Отримані результати показали, що більшість вивчених сполук (табл. 3) виявляє помірну аналгетичну активність. Найактивнішими виявилися

сполуки IIIa й IVв, що містять бензоїлгідразидний і 4-метилбензолсульфогідразидний радикали, які знижували больову чутливість на хімічний подразник у середньому на 34,2 і 24,4% відповідно. Заміна зазначених радикалів на інші призводить до зниження аналгетичного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Синтезований гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти, на основі якого отримані відповідні R-бензоїлгідразиди і R-бензолсульфогідразиди. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

2. У результаті фармакологічного скринінгу знайдені речовини з вираженою протизапальною та аналгетичною активністю і низькою токсичністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банний І.П., Самура Б.А., Черних В.Ф. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2. — С. 10-13.
2. Банний І.П., Самура Б.А., Литаров В.Є. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — Вип. 1. — С. 47-49.
3. Вікторов О.П. // Ліку. — 1997. — №4. — С. 69-75.

4. Георгіянець В.А., Рахімова М.В., Безуглий П.О. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — №1. — С. 78-81.
5. Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанець І.А. и др. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств.* — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 24 с.
6. Дядик О.І., Ларіна Т.Ф., Галаева Я.Ю. // Ліки. — 1998. — №3. — С. 26-30.
7. Bernsdorff K. R., Agrawal R. M., Brodmerkel G.J. // *Didest. Diseas.* — 1995. — Vol. 13, №4. — P. 251-256.
8. Collins A., Reid G., Soper C. // *Brit. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34, №8. — P. 727- 731.
9. Gebhardt M., Wollina U. // *Zeitschr. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 54, №6. — P. 405- 412.
10. Kremer G.M., Hamilton R.A. // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22, №11. — P. 2072- 2077.
11. Lie G., Dixit R. // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23, №1. — P. 183-185.

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗИДА И АЦИЛГИДРАЗИДОВ 4-СУЛЬФАМИЛБЕНЗИЛОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.П.Банний, В.П.Черных, Б.А.Самура, О.А.Евтифеева, В.Б.Бондарь, А.А.Бойко

Разработаны методики синтеза гидразида 4-сульфамилбензилоксаминной кислоты и на его основе R-бензоилгидразидов и R-бензолсульфогидразидов. Изучены физико-химические свойства полученных веществ. Большинство изученных соединений проявляет противовоспалительную и анальгетическую активность.

UDC 615.01:547.461.2

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-SULFAMYL BENZYLOXAMINIC ACID' HYDRAZIDE AND ACYL-HYDRAZIDES

I.P.Banniy, V.P.Chernykh, B.A.Samura, O.A.Yevtifeyeva, V.B.Bondar, A.A.Boyko

The methods of synthesis for 4-sulfamylbenzyloxaminic acid' hydrazide and R-benzoylhydrazides and R-benzoylsulfohydrazides on its base have been worked out. The physical and chemical properties of the substances obtained have been studied. Most of the substances studied have anti-inflammatory and analgesic activity.

Довідник "ВФ"

19 жовтня 2001 року на базі кафедри клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України відбувся науково-практичний семінар "Впровадження фармацевтичної опіки хворих в сучасну медичну і фармацевтичну практику". Головний спонсор семінару — компанія **GlaxoSmithKline Consumer Health** (Великобританія).

З актовою промовою "Концепція самолікування — основна складова стратегії реформування системи охорони здоров'я" виступив В.П.Черних, член-кореспондент НАН України, професор, ректор Національної фармацевтичної академії України.

Тему семінару розвинули у своїх виступах І.А.Зупанець, професор, перший проректор НФАУ, член Європейського товариства клінічних фармацевтів — "Фармацевтична опіка — важливіший аспект клінічної фармації"; В.Ф.Черних, професор, завідувачка кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти — "Взаємовідносини "лікар-провізор" під час проведення фармацевтичної опіки"; В.І.Мальцев, професор, завідувач сектора координації і організації клінічних випробувань Державного фармакологічного центру МОЗ України, О.П.Вікторов, професор, завідувач відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України — "Фармакологічний нагляд: клінічні і фармацевтичні аспекти — основа фармацевтичної опіки"; В.А.Усенко, експерт Tasis, менеджер з медицини та реєстрації компанії GlaxoSmithKline Consumer Health (Великобританія) — "Фармацевтична опіка при відпуску ОТС-препаратів на прикладі препаратів фірми GlaxoSmithKline Consumer Health"; В.М.Толочко, професор, директор Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФАУ — "Фармацевтична галузь України: проблеми та перспективи розвитку"; Г.В.Зайченко, доцент, проректор з міжнародних зв'язків НФАУ — "Фармацевтична опіка вагітних і дітей"; Є.Ф.Гринцов, доцент кафедри клінічної фармації НФАУ — "Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних препаратів для лікування захворювань органів травлення"; Н.В.Бездітко, доцент кафедри клінічної фармації НФАУ — "Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних препаратів для лікування захворювань органів дихання".

Тематика промов викликала жваву дискусію, в якій взяли участь наукові та практичні працівники фармації та медицини.

Підбиваючи підсумки, учасники семінару зазначили актуальність його тематики та рекомендували:

— проводити подібні семінари 2 рази на рік (в тому числі і виїзні) із залученням більш широкої аудиторії практичних працівників;

— ширше впроваджувати різні аспекти фармацевтичної опіки в учбовий процес підготовки студентів, інтернів та слухачів Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації.