Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(25)/2013

Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- Синтез біологічно активних сполук
- Фітохімічні дослідження
- Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- Аналіз лікарських препаратів
- Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- Організація роботи аптечних підприємств
- Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- Фармакоекономіка
- Нутриціологія
- Фармацевтичне законодавство
- Ветеринарна фармація
- Фармацевтична освіта
- Історія фармації
- Хроніка подій
- Обмін досвідом

- Synthesis of biologically active compounds
- Phytochemical researches
- Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- Analysis of drugs
- Informational and innovational technologies in pharmacy
- Pharmaceutical management, marketing and logistics
- Organization of pharmaceutical structures' work
- Economics of pharmaceutical structures
- Pharmacological researches of biologically active substances
- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- Pharmacoeconomics
- Nutritiology
- Pharmaceutical legislation
- Veterinary pharmacy
- Pharmaceutical education
- History of pharmacy
- Chronics of events
- Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС
PHARMACEUTICAL REVIEW

Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KB №13308–2192 П
Журнал "Фармацевтичний часопис" затверджений постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р. №1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv

Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601

Адреса редакції:
Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
Editorial office address:
Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09
http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 10 від 12 лютого 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 8 від 25 березня 2013 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2013
©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2013

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.461.2:547.551.42

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ

©Н. І. Банна[1], О. С. Криськів[1], І. П. Банний[1], В. М. Савченко[2]

[1]Національний фармацевтичний університет, Харків
[2]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Резюме: для пошуку речовин із діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових 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-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

Вступ. На сучасному етапі практична медицина має велику кількість медичних засобів для лікування і профілактики захворювань, але вони при їх застосуванні виявляють небажану побічну дію, що в більшості випадків обмежує їх застосування [10, 11].

З літературних джерел відомо, що перспективним є пошук біологічно активних сполук серед амідних та гідразидних похідних оксамінових та оксанілових кислот, а також оксамоїламінокислот [1 – 3, 6 – 8].

Мета роботи – синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, вивчення діуретичної, протизапальної, анальгетичної активності та дослідження залежності фармакологічної активності 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-D_6 на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

2-Метилбензолсульфонілоксамідоетанова кислота (IIIa, табл. 1).

До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 1,5 г (0,02 моль) амінооцтової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,57 г (0,01 моль) метилового естеру 2-метилбензолсульфонілоксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишають до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють HCl (1:1) до pH 3. Осад, що випав, відфільтровують, висушать і кристалізують з етанолу. Т. пл. 156 – 158 ^{0}C. Вихід – 2,43 г.

Аналогічно одержують сполуки IIIб-к.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [9]. Середні смертельні дози ($ЛД_{50}$) визначали методом Кьорбера [5].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210 – 245 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 – 225 г (табл. 3).

Анальгетичну активність досліджували на моделі «ацетатних судом» у дослідах на білих щурах масою 210 – 225 г [9] (табл. 3).

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

Результати й обговорення. Як реагенти для синтезу R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот IIIa-к використано аренсульфаміди (I, схема).

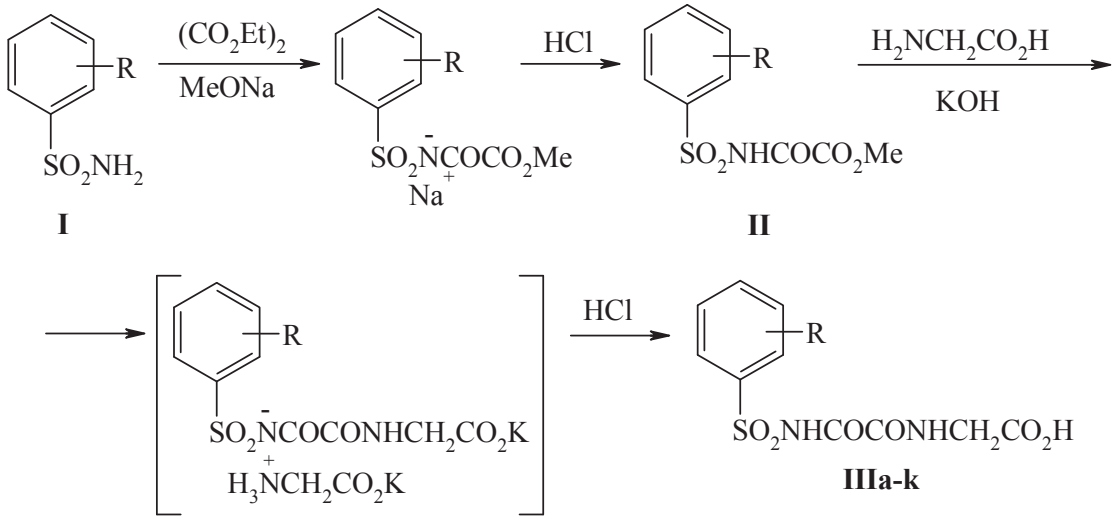
Значення R наведено в таблиці 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з діетилоксалатом в абсолютному метанолі за кімнатної температури синтезовано метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). У результаті амідування естерів II аміноцтовою кислотою в присутності еквімолекулярної кількості калій гідроксиду за кімнатної температури з наступним підкисленням реакційної маси одержано R-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти IIIa-к.

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

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

Схема 1.



Таблиця 1. Характеристики R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	R	Вихід, %	Т. пл.*, ^{0}C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		R_f**
				N	S		N	S	
IIIa	2-CH_3	81	156 – 158	9,66	10,88	$C_{11}H_{12}N_2O_6S$	9,33	10,68	0,66
б	3-CH_3	74	162 – 164	9,48	10,82	$C_{11}H_{12}N_2O_6S$	9,33	10,68	0,55
в	2-OCH_3	66	148 – 150	8,98	10,24	$C_{11}H_{12}N_2O_7S$	8,86	10,14	0,48
г	3-OCH_3	75	154 – 156	8,94	10,26	$C_{11}H_{12}N_2O_7S$	8,86	10,14	0,64
д	2-Cl	82	202 – 204	8,92	10,22	$C_{10}H_9N_2ClO_6S$	8,73	10,00	0,70
е	3-Cl	68	196 – 168	8,88	10,18	$C_{10}H_9N_2ClO_6S$	8,73	10,00	0,67
ж	3-Br	72	178 – 180	7,82	8,97	$C_{10}H_9N_2BrO_6S$	7,67	8,78	0,64
з	2-CO_2H	78	223 – 225	8,62	9,90	$C_{11}H_{10}N_2O_8S$	8,48	9,71	0,51
і	2-CO_2CH_3	65	220 – 222	8,32	9,48	$C_{12}H_{12}N_2O_8S$	8,13	9,31	0,45
к	3-CO_2CH_3	67	214 – 216	8,28	9,46	$C_{12}H_{12}N_2O_8S$	8,13	9,31	0,66

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

Таблиця 2. ІЧ- (см$^{-1}$) та ПМР-спектри (δ, м.ч.) R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	ІЧ-спектр, см$^{-1}$	ПМР-спектр, δ, м.ч.				
	νC=O (амід I)	H аром.	NH	-CH_2-	-OH	Інші протони
IIIa	1688	7,42 (2H, д), 7,82 (2H, д)	9,87; 8,74	3,84 (2H, д)	11,80	2,58 (3H, с, CH_3)
б	1682	7,62 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,92; 8,68	3,74 (2H, д)	11,84	2,52 (3H, с, CH_3)
в	1704	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	10,00;9,02	3,79 (2H, д)	12,00	3,72 (3H, д, OCH_3)
г	1694	7,45 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,86; 8,73	3,82 (2H, д)	11,96	3,75 (3H, д, OCH_3)
д	1685	7,54 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,93; 8,84	3,85 (2H, д)	11,88	
е	1690	7,46 (2H, д), 7,87 (2H, д)	9,88; 8,78	3,87 (2H, д)	11,92	
ж	1686	7,48 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,90; 8,87	3,84 (2H, д)	11,83	
з	1692	7,43 (2H, д), 7,93 (2H, д)	9,86; 9,04	3,76 (2H, д)	11,86	
і	1681	7,49 (2H, д), 7,84 (2H, д)	9,94; 8,67	3,78 (2H, д)	11,80	3,35 (3H, д, OCH_3)
к	1687	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,93; 8,75	3,83 (2H, д)	11,87	3,34 (3H, д, OCH_3)

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 – 220 нм, ε 6218 – 10106 л·см$^{-1}$·моль$^{-1}$.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-к (табл. 2) виявлено смуги поглинання в ділянці 1704 – 1681 см$^{-1}$, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1588 – 1525 см$^{-1}$ належать до деформаційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при

3378 – 3312 см$^{-1}$ та 3296 – 2998 см$^{-1}$ – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3166 – 2978 см$^{-1}$ відповідають гідроксильній групі. В ІЧ-спектрах сполук також наявний дублет смуги асиметричних (1372 – 1360 см$^{-1}$) та симетричних (1174 – 1160 см$^{-1}$) коливань SO_2-групи. В ІЧ-спектрах нових речовин також наявні смуги, характерні для замісників у бензольному циклі: смуги коливання зв'язків C–Cl (786 – 742 см$^{-1}$) та C–Br (612 – 536 см$^{-1}$).

У ПМР-спектрах сполук IIIа-к (табл. 2) присутня група сигналів при 7,93 – 7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Дублет сигналів метиленової групи спостерігається при 3,87 – 3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,00 – 9,94 м.ч. та 9,04 – 8,67 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в слабшому полі з хімічним зсувом 12,00 – 11,80 м.ч. виявляють протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

Проведені дослідження показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, перебувала у діапазоні 1988 – 2180 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась 2-карбоксибензолсульфонілоксамідоетанова кислота IIIз, $ЛД_{50}$ якої становить 2180 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IIIа, яка містить у положенні 2 бензольного кільця метильний радикал, $ЛД_{50}$ її дорівнює 1988 мг/кг.

Таблиця 3. Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність R-бензолоксамідоетанових 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			
IIIа	112,7	128,4	22,4	19,5	1988
б	99,6	114,2	18,6	21,2	2006
в	67,2	93,3	10,2	16,4	2118
г	75,5	99,2	15,4	12,6	2160
д	126,8	141,2	–	8,7	2048
е	128,3	155,4	–	–	2084
ж	101,4	122,6	51,8	49,8	2110
з	168,8	179,6	22,6	14,6	2180
і	82,6	94,2	17,7	10,2	2012
к	76,8	101,4	14,4	16,8	2064
Гіпотіазид	158,9	169,4			1175
Фуросемід	322,1	404,2			1000
Адіурекрин	55,3	56,8			
Анальгін			50,6	48,4	1197
Диклофенак			56,8	53,2	360

Результати вивчення діуретичної активності показли, що більшість синтезованих сполук в умовах водного навантаження збільшували видільну функцію нирок у середньому на 14,2 – 79,6 % (табл. 3). Виражену діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, виявила сполука, яка містить у положенні 2 бензольного циклу карбоксильну групу – IIIз. Вказана сполука за 2 год збільшувала діурез на 68,8 %, а за 4 год – на 79,8 %. Заміна карбоксильної групи на інші радикали призводить до зменшення діуретичної активності.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності показав, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку у середньому на 10,2 – 51,8% (табл. 3). Найвираженіший антиексудативний ефект проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензольного ядра атом брому. Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на 51,8 %, що дорівнює дії анальгіну та не досягає дії диклофенаку. При введенні у бензольне ядро інших радикалів зменшується протизапальна активність.

Анальгетичну активність більшості синтезованих сполук встановлено на рівні 8,7 – 49,8 %. Найвищу активність проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензольного кільця атом брому. Вказана сполука зменшувала больову чутливість на хімічний подразник на 49,8 % що дорівнює дії анальгіну. Активність сполук зменшується при введенні у бензольне кільце інших радикалів.

Висновки. 1. Здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, структуру яких підтверджено елементним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини, які за активністю однакові або перевищують дію препаратів порівняння.

Література

1. Альрахаві Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідразидооксаліламінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахаві, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Банний І. П. Синтез та діуретична активність карбоксиметиламідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот // І. П. Банний, Б. А. Самура, В. Б. Бондар // Запоріз. мед. журн. – 2004. – № 6(27). – С. 132–135.
3. Банный И. П. Синтез, свойства и диуретическая активность ε-карбоксиамиламидов R-бензолсульфогидразидов щавелевой кислоты / И. П. Банный, Б. А. Самура, А. А. Бойко // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 86–90.
4. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1963. – С. 99–107.
5. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1977. – 131 с.
6. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)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-бензолоксамідо)-бутанових кислот та g-(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. рекоменд. / 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. – Киев : «Здоров'я», 1980. – 236 с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДОЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. И. Банная[1], О. С. Крыськив[1], И. П. Банный[1], В. Н. Савченко[2]

[1]Национальный фармацевтический университет, Харьков
[2]Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Резюме: с целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – R-бензолсульфонилоксамидоэтановых 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-бензолсульфонилоксамидоэтановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

SYNTHESIS AND RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF R-BENZENESULPHONYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS

N. I. Banna[1], O. S. Kryskiv[1], I. P. Bannyi[1], V. M. Savchenko[2]

National University of Pharmacy[1], Kharkiv
Kharkiv National University By V. N. Karazin[2]

Summary: with the purpose of search of substances with diuretic, antiinflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of R-benzenesulphonyloxamidoethanoic 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-benzenesulphonyloxamidoethanoic acids, pharmacological activity, toxicity.