

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.

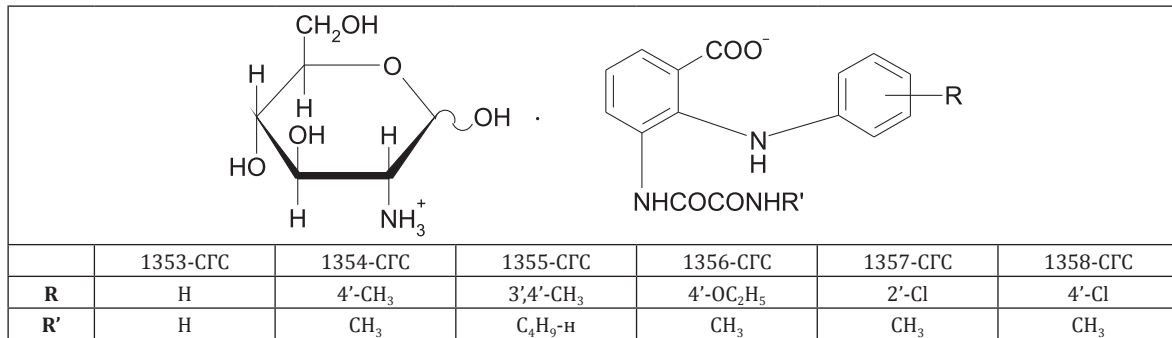
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ ), 1440-1428  $\text{cm}^{-1}$  (N), та 2930-2918  $\text{cm}^{-1}$  (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).

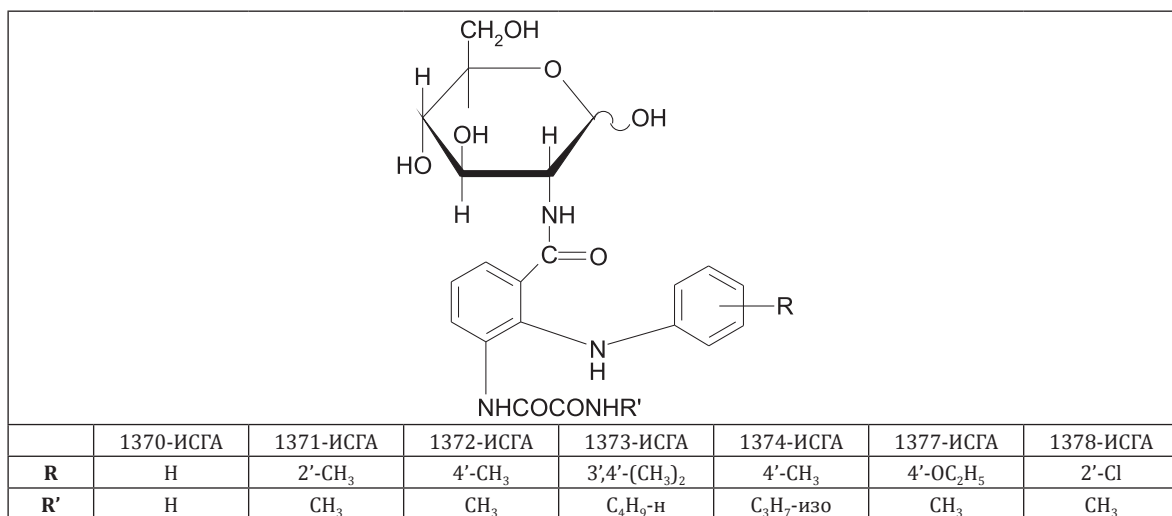
Речовини розчиняли в дистильованій воді та вводили внутрішньошлунково в еквімолекулярній дозі по відношенню до 8 мг/кг натрію диклофенаку. Кожну речовину досліджували на 6 тваринах, які мали приблизно однакову масу тіла. Через 1 годину після введення досліджуваної речовини викликали асептично-ексудативне 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'-CH<sub>3</sub>; 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 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'-CH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>) 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.