

І. П. Банний<sup>1</sup>, В. А. Георгіянец<sup>1</sup>, Н. І. Банна<sup>1</sup>, О. С. Криський<sup>1</sup>, В. М. Савченко<sup>2</sup>  
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ<sup>1</sup>, ХАРКІВ  
 ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ, ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

З метою пошуку речовин з діуретичною та протисудомною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук –  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук проявляє діуретичну та протисудомну активність при низькій токсичності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА:  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

**ВСТУП.** У сучасній медичній практиці застосовують велику кількість діуретичних препаратів, однак усі вони тією чи іншою мірою проявляють побічну дію (метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, гіперліпідемія та ін.) [6, 8].

Для лікування епілепсії на сучасному етапі широко використовують різноманітні протисудомні лікарські засоби [6]. Але вони проявляють побічну дію, тому мають протипоказання до застосування: порушення функції нирок, печінкова недостатність, вагітність, лактація та ін. [8].

З огляду на такі обставини, пошук нових високоефективних і нешкідливих препаратів є актуальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії та фармакології.

Перспективними виявились дослідження ряду похідних оксамінових та оксанілових кислот. У вказаних рядах сполук знайдено речовини з широким спектром фармакологічної дії [3, 7].

Метою даної роботи були синтез нової групи хімічних сполук –  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, а також вивчення діуретичної і протисудомної активності та встановлення зв'язку "структура-фармакологічна активність".

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма "Analytikjena") в етанолі.

© І. П. Банний, В. А. Георгіянец, Н. І. Банна, О. С. Криський, В. М. Савченко, 2011.

ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма "Bruker") у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 0,5 %). Спектри ПМР записано у DMSO-D<sub>6</sub> на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

$\gamma$ -(2-Метилбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (IIIa, табл. 1).

До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додали 2,06 г (0,02 моль)  $\gamma$ -амінобутанової кислоти. Одержаний розчин додали до розчину 2,57 г (0,01 моль) метилового естеру 2-метилбензолсульфоніл-оксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишили стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтрували, розчинили у 10 мл води. Розчин підкислили до рН 3. Осад, що випав, відфільтрували, висушили і кристалізували з етанолу. Т. пл. 158–160 °С. Вихід – 2,35 г.

Аналогічно одержували сполуки IIIб-і.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [4]. Середні смертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) визначали методом Кьорбера [2].

Діуретичну активність вивчали на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–240 г [4]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Протисудомну активність вивчали за методикою Л. В. Крушинського [5].

Під час проведення дослідів тварини перебували у приміщенні віварію при 18–22 °С, вологості 50–60 %, природному світловому ре-

Таблиця 1 – Характеристики  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %				Брутто-формула	Вирахувано, %				R <sub>f</sub> **
				C	H	N	S		C	H	N	S	
IIIa	2-CH <sub>3</sub>	72	158–160	47,65	4,97	8,61	9,80	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	47,55	4,91	8,53	9,76	0,46
б	2OCH <sub>3</sub>	68	166–168	45,43	4,74	8,21	9,39	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	45,34	4,68	8,13	9,31	0,64
в	2-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	79	197–199	45,24	4,41	7,58	8,68	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	45,16	4,33	7,52	8,61	0,58
г	3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81	204–206	45,30	4,38	7,61	8,71	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	45,16	4,33	7,52	8,61	0,63
д	2-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66	196–198	46,72	4,75	7,30	8,38	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	46,63	4,69	7,25	8,30	0,49
е	3-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	210–212	46,74	4,76	7,28	8,36	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	46,63	4,69	7,25	8,30	0,54
ж	3-Br	76	232–234	36,76	3,41	7,21	8,22	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> BrO <sub>6</sub> S	36,65	3,33	7,12	8,15	0,67
з	2-Cl	69	212–214	41,50	3,81	8,12	9,24	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> ClO <sub>6</sub> S	41,33	3,76	8,03	9,19	0,71
і	3-Cl	74	218–220	41,54	3,80	8,15	9,22	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> ClO <sub>6</sub> S	41,33	3,76	8,03	9,19	0,69

Примітка. \* – кристалізують з етанолу; \*\* – константи R<sub>f</sub> визначено методом ТШХ у системі розчинників хлороформ-етанол-ацетон (1:9:10) на пластинках Silufol UV-254, проявлення параами йоду.

Таблиця 2 – ПМР-спектри  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот,  $\delta$ , м.ч.

Сполука	H аром.	CONHCH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> NH	$\gamma$ -CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -	$\alpha$ -CH <sub>2</sub>	Інші протони
IIIa	7,44 (2H, д) 7,84 (2H, д)	8,84 (1H, т)	7,84 (1H, д)	3,12 (2H, к)	1,62 (2H, кв)	2,18 (2H, т)	2,35 (3H, д) CH <sub>3</sub> 11,94 (1H, уш. с.) COOH
б	7,46 (2H, д) 7,82 (2H, д)	8,88 (1H, т)	7,78 (1H, д)	3,08 (2H, к)	1,58 (2H, кв)	2,16 (2H, т)	2,42 (3H, д) OCH <sub>3</sub>
в	7,42 (2H, д) 7,85 (2H, д)	8,94 (1H, т)	7,82 (1H, д)	3,10 (2H, к)	1,60 (2H, кв)	2,18 (2H, т)	2,36 (3H, д) CH <sub>3</sub> 11,97 (1H, уш. с.) COOH
г	7,44 (3H, д) 7,88 (1H, д)	8,96 (1H, т)	7,76 (1H, д)	3,12 (2H, к)	1,64 (2H, кв)	2,22 (2H, т)	3,34 (3H, д) CH <sub>3</sub> 12,00 (1H, уш. с.) COOH
д	7,48 (2H, д) 7,90 (2H, д)	9,02 (1H, т)	7,88 (1H, т)	3,16 (2H, к)	1,66 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	1,30 (3H, т) CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 4,25 (2H, к) CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 12,10 (1H, уш. с.) COOH
е	7,44 (3H, д) 7,88 (1H, д)	9,00 (1H, т)	7,86 (1H, т)	3,14 (2H, к)	1,62 (2H, кв)	2,15 (2H, т)	1,28 (3H, т) CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 4,30 (2H, к) CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 12,08 (1H, уш. с.) COOH
ж	7,42 (3H, д) 7,86 (1H, д)	9,04 (1H, т)	7,54 (1H, т)	3,20 (2H, к)	1,56 (2H, кв)	2,22 (2H, т)	12,00 (1H, уш. с.) COOH
з	7,44 (2H, д) 7,82 (2H, д)	9,05 (1H, т)	7,84 (1H, д)	3,18 (2H, к)	1,62 (2H, кв)	2,18 (2H, т)	12,08 (1H, уш. с.) COOH
і	7,48 (3H, д) 7,88 (1H, д)	8,98 (1H, т)	7,82 (1H, д)	3,16 (2H, к)	1,58 (2H, кв)	2,16 (2H, т)	12,02 (1H, уш. с.) COOH

Таблиця 3 – Діуретична, протисудомна активність та гостра токсичність  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Активність						ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
	діуретична, % у дозі 0,01 ЛД <sub>50</sub>		протисудомна, % у дозі 50 мг/кг, через год				
	через 2 год	через 4 год	1	2	3	4	
IIIa	148,8	159,4	25,5	24,6	13,5	7,9	1910
б	128,7	148,8	20,6	23,8	29,8	22,4	2040
в	158,5	174,6	20,8	27,7	15,6	2,8	2315
г	185,6	200,8	25,6	16,4	18,6	10,7	2160
д	125,2	146,4	10,6	16,6	19,2	8,6	2210
е	135,7	167,0	38,5	43,3	44,7	18,4	2080
ж	241,2	253,4	25,7	24,4	14,6	12,6	1890
з	196,1	211,7	23,4	28,8	24,4	11,3	2070
і	160,6	181,2	20,6	17,7	18,5	10,5	1990
Гіпотіазид	158,8	167,5					1175
Фуросемід	321,2	404,6					1000
Адiурекрин	55,1	57,2					
Ламотриджин			33,3	35,1	29,0	18,5	340

жимі, в стандартних клітках при стандартному харчовому раціоні.

Протисудомну активність вивчали на білих безпородних лабораторних щурах масою 160–200 г, попередньо відібраних за рівнем судомної готовності. Відбір тварин проводили у металевій камері розміром 80х40х30 см із кришкою з прозорого оргскла. Як звуковий подразник використовували звучання електродзвоника з тривалістю звучання 120 с. Гучність звуку на рівні підлоги камери дорівнювала 96 дБ. Реакцію тварин оцінювали у балах за такою шкалою:

- 0 балів – відсутність рухового збудження та судомної реакції;
- 1 бал – тремтіння та незначна бігова реакція;
- 2 бали – виражена бігова реакція, яка закінчується падінням тварин на живіт;
- 3 бали – виражене рухове збудження, яке закінчується падінням тварин на бік та клінічними судомними;
- 4 бали – судомний напад з тонічною напругою всієї мускулатури.

З тестових тварин було сформовано групи з високою аудіогенною судомною готовністю (3–4 бали), на яких досліджували сполуки та препарат порівняння – ламотриджин. Речовини вводили перорально за допомогою зонда у вигляді тонкої суспензії в 1 % розчині крохмального клейстеру (5 мл) у дозі 50 мг/кг.

Одержані експериментальні дані наведено у таблиці 3.

Увесь експериментальний матеріал було оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як реагенти для синтезу  $\gamma$ -(R-бензол-сульфонілоксамідо)-бутанових кислот (IIIa-i) було використано аренсульфаміди (I, схема).

Значення R наведено у таблиці 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з діетилоксалатом у середовищі абсолютного метанолу при кімнатній температурі було синтезовано метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). У результаті амідування естерів II  $\gamma$ -амінобутановою кислотою за присутності гідроксиду калію утворюються  $\gamma$ -карбоксіпропіламонієві солі  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, при підкисленні яких одержано  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти (IIIa-i).

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

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

В УФ-спектрах найбільш інтенсивним є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензольний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях  $\lambda$  203–216 нм,  $\epsilon$  6620–10370 л·см<sup>-1</sup>·моль<sup>-1</sup>.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-i виявлено смуги поглинання у ділянці 1710–1698 см<sup>-1</sup>, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1590–1536 см<sup>-1</sup> відносять до деформаційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3366–3310 та 3292–2998 см<sup>-1</sup> –

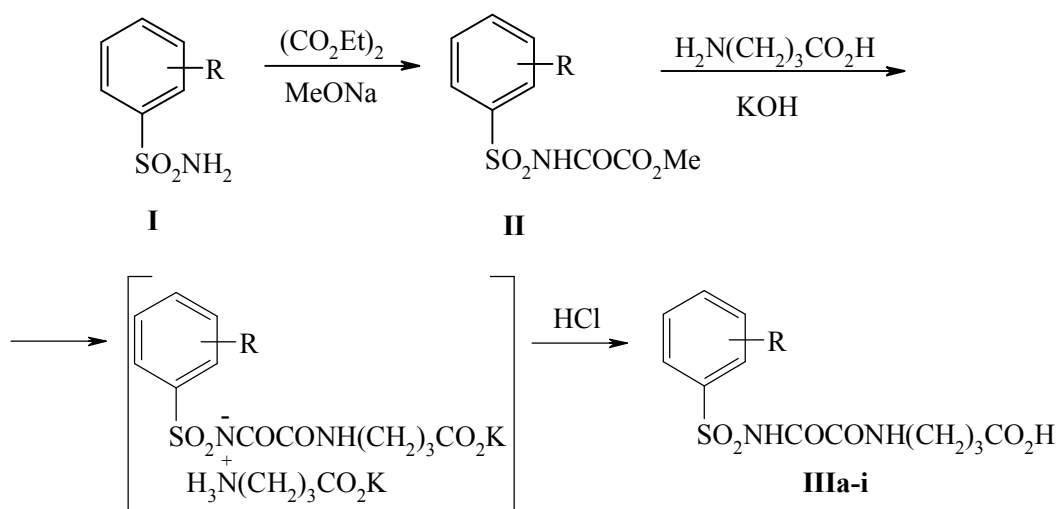


Схема.

до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3172–2984 см<sup>-1</sup> відповідають гідроксильній групі. В ІЧ-спектрах сполук також присутній дублет смуги асиметричних (1380–1348 см<sup>-1</sup>) та симетричних (1172–1152 см<sup>-1</sup>) коливань SO<sub>2</sub>-групи. Валентні коливання зв'язків C–Cl та C–Br спостерігаються при 786–748 та 538 см<sup>-1</sup> відповідно.

У ПМР-спектрах  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот (IIIa-i, табл. 2) присутня група сигналів при 7,88–7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів  $\gamma$ -метиленової групи спостерігається при 3,20–3,08 м.ч. Квінтетність сигналів при 1,66–1,58 м.ч. зумовлена коливанням протонів середньої метиленової групи. Триплет сигналів  $\alpha$ -метиленової групи спостерігається при 2,22–2,15 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 9,05–8,84 та 7,88–7,54 м.ч. перебувають сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі – протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

У результаті проведених досліджень встановлено, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, перебувала у діапазоні 1890–2315 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась  $\gamma$ -(2-метоксикарбонілбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (IIIв), ЛД<sub>50</sub> якої становить 2315 мг/кг, найтоксичнішою – сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензольного кільця атом бром, ЛД<sub>50</sub> її складає 1890 мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що всі синтезовані сполуки за умов водного навантаження викликали збільшення видільної функції нирок у середньому на 46,4–153,4 % (табл. 3). Виражену діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, проявляли сполуки, що містять у бензольному циклі замісники 3-COOCH<sub>3</sub>, 3-Br, 2-Cl (IIIг, IIIж, IIIз). Вказані сполуки у дозах 21,6, 18,9 та 20,7 мг/кг за 2 год збільшували діурез у середньому на 85,6, 141,2 та 96,1 % відповідно, а за 4 год – на 100,8, 153,4 та 111,7 % відповідно.

Аналіз результатів досліджень показав, що майже всі синтезовані сполуки проявляють протисудомну активність (табл. 3). Найактивнішою виявилась  $\gamma$ -(3-етоксикарбонілбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (IIIе), яка у дозі 50 мг/кг показала протисудомну активність через 1 год – 38,5, 2 год – 43,3, 3 год – 44,7, 4 год – 18,4 %, що значно перевищує протисудомну активність препарату порівняння – ламотриджину.

**ВИСНОВКИ.** 1. Синтезовано нову групу хімічних сполук –  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-та ПМР-спектрів.

2. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини, які за діуретичною та протисудомною активністю перевищують дію препаратів гіпотіазиду та ламотриджину.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1963. – С. 99–107.
- Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1977. – 131 с.
- Георгіянц В. А. Синтез та діуретична активність  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51). – С. 7–11.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и патологии / Л. В. Крушинский. – М. : Изд-во МГУ, 1960. – С. 12–18.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.
- Синтез, фармакологічна активність та гостра токсичність  $\gamma$ -(4-N-R-сульфамідобензол-оксамідо)-бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Журнал органічної і фармацевтичної хімії. – 2009. – **11**, № 1. – С. 34–39.
- Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / И. С. Чекман. – К. : Здоров'я, 1980. – 236 с.

И. П. Банний<sup>1</sup>, В. А. Георгиянц<sup>1</sup>, Н. И. Банная<sup>1</sup>, О. С. Крыськив<sup>1</sup>, В. Н. Савченко<sup>2</sup>  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ<sup>1</sup>, ХАРЬКОВ  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. Н. КАРАЗИНА<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

### Резюме

С целью поиска веществ с диуретической и противосудорожной активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений –  $\gamma$ -(R-бензолсульфонилоксамидо)-бутановых кислот. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляет диуретическую и противосудорожную активность при низкой токсичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:  $\gamma$ -(R-бензолсульфонилоксамидо)-бутановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

I. P. Bannyi<sup>1</sup>, V. A. Heorhiyants<sup>1</sup>, N. I. Banna<sup>1</sup>, O. S. Kryskiv<sup>1</sup>, V. M. Savchenko<sup>2</sup>  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY<sup>1</sup>, KHARKIV  
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

## SYNTHESIS, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF THE $\gamma$ -(R-PHENYLSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

### Summary

With the purpose of search of substances with diuretic and anticonvulsive activity the synthesis of a new group of chemical compounds  $\gamma$ -(R-phenyl-sulfonyloxamido)-butanoic acids was carried out. The structure of synthesized compounds was proved by methods of elemental analysis, UV-, IR-and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of compounds synthesized displays diuretic and anticonvulsive activity when the toxicity is low.

KEY WORDS:  $\gamma$ -(R-phenylsulfonyloxamido)-butanoic acids, pharmacological activity, toxicity.

Отримано 28.04.11

Адреса для листування: І. П. Банний, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.