

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

УДК 54.057:547.541:547.461

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АРИЛСУЛЬФОНОПОХІДНИХ МОНО- І ДИГІДРАЗИДУ АДІПІНОВОЇ КИСЛОТИ

В.П.Черних, В.Д.Горячий, Х.М.Канаан, Л.М.Шемчук, І.І.Губін

Національний фармацевтичний університет

Проведено синтез арилсульфогідразидів адипінової кислоти, її метилових ефірів та N,N'-бісарилсульфогідразидів. Вивчена протизапальна та діуретична активність синтезованих сполук.

Арилсульфогідразиди дикарбонових кислот привертають увагу синтетиків як сполуки з великою і різнобічною біологічною активністю. До теперішніх досліджень добре вивчені арилсульфогідразиди шавлевої, маленової, янтарної, етилендикарбонових та глутарової кислоти [1-6, 10]. Метою наших досліджень було вивчення сульфацильних похідних моно- та дигідразидів адипінової кислоти. Синтез цільових сполук здійснено за схемою 1.

Для одержання моногідразидів адипінової кислоти (III а-е) використано реакцію ацилювання арилсульфогідразидів (I) хлорангідридом монометилового ефіру адипінової кислоти. В результаті одержано метилові ефіри N-арилсульфогідразидів адипінової кислоти (II а-е). При нагріванні ефірів (II) в 5% водному розчині лугу та наступному підкисленні утворюються арилсульфогідразиди адипінової кислоти (III) (табл. 1).

Реакцією ацилювання дигідразиду адипінової кислоти арилсульфохлаоридами (IV) в льодяній оцтовій кислоті одержані N,N'-бісарилсульфогідразиди адипінової кислоти (V а-ж). Зустрічний синтез цих сполук здійснено при взаємодії дихлорангідриду адипінової кислоти з арилсульфо-

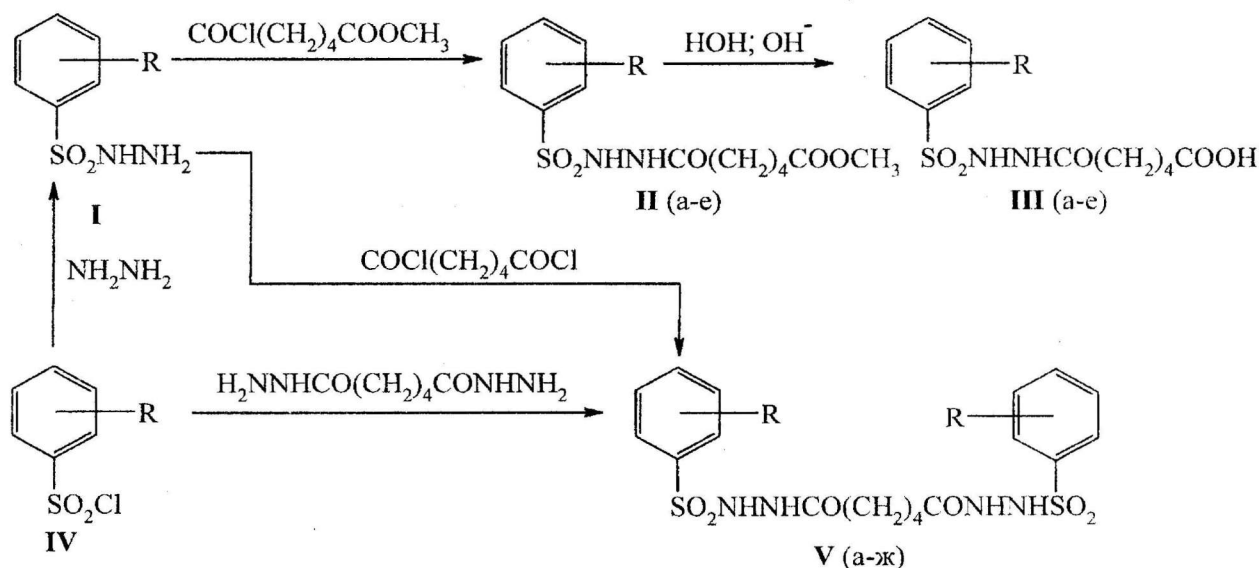


Схема 1. для II та III: а R = H; б R = n-CH<sub>3</sub>; в R = n-Cl; г R = n-NO<sub>2</sub>; д R = n-Br; е R = n-NHCOCH<sub>3</sub>; для V: а R = H; б R = n-CH<sub>3</sub>; в R = n-NO<sub>2</sub>; г R = n-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; д R = n-Cl; е R = n-COOH; ж R = n-NHCOCH<sub>3</sub>.

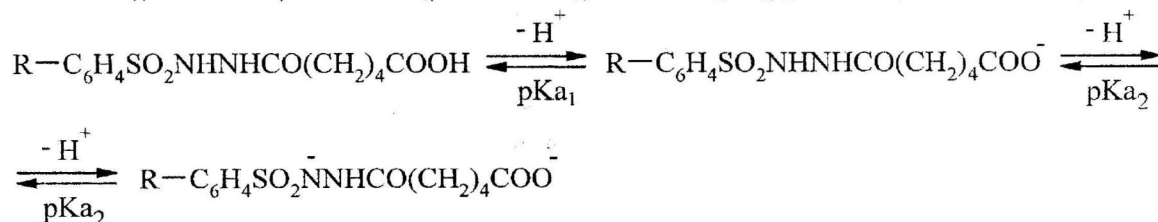


Схема 2.

Характеристики арилсульфогідрозидів адипінової кислоти, її метилових ефірів та N,N'-бісарилсульфогідрозидів

Сполука	Емпірична формула	Вихід, %	Т. пл, °С	Вирахувано, %		Знайдено, %	
				N	S	N	S
IIa	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	67	102-103	8,91	10,18	9,1	10,35
IIб	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	91	84-86	8,53	9,74	8,6	9,83
IIв	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	76	125-122	8,03	9,17	8,2	9,28
IIг	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	80	135-137	11,69	8,90	11,6	8,60
IIд	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	69	98-100	7,12	8,13	7,4	8,37
IIe	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	55	148-150	11,31	8,61	11,5	8,55
IIIa	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	90	174-175	9,33	10,65	9,2	10,48
IIIб	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	85	164-166	8,91	10,17	8,9	10,25
IIIв	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	80	151-152	8,37	9,56	8,5	9,31
IIIг	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	81	172-174	12,17	9,26	12,3	9,05
IIIд	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	92	203-205	7,39	8,44	7,21	8,64
IIIe	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	90	214-216	11,76	8,95	11,92	8,75
Va	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	60	207-208	12,52	14,30	12,8	14,17
Vб	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	82	197-199	11,61	13,26	11,8	13,05
Vв	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	55	225-226	15,43	11,75	15,6	11,53
Vг	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>4</sub>	45	265-267	13,72	20,89	13,6	20,68
Vд	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	52	212-213	10,71	12,22	10,8	12,02
Ve	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	50	270 розк.	10,33	11,79	10,6	11,50
Vж	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	61	262-264	14,78	11,25	14,6	11,47

Таблиця 2

Константи іонізації арилсульфогідрозидів адипінової кислоти

Сполука	pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>
IIIa	7,47	10,70
IIIб	7,64	10,89
IIIв	7,78	10,70
IIIг	7,20	9,97
IIIд	7,84	10,69
IIIe	7,32	9,65

гідрозидами (I) в середовищі сухого піридину або в суміші ДМФА з діоксаном при охолодженні.

Підтвердження хімічної будови синтезованих сполук проведено за допомогою даних елементного та спектральних методів аналізу (табл. 1, 3).

Для кислот (III а-е) потенціометричним методом у водно-діоксановому середовищі [7] було визначено константи іонізації двох центрів кислотності: карбоксильної (pKa<sub>1</sub>) та сульфогідрозидної (pKa<sub>2</sub>) групи (схема 2).

Як видно з табл. 2 значення pKa<sub>2</sub> приблизно на 3 порядки вище за значення pKa<sub>1</sub>; ΔpKa = pKa<sub>2</sub> - pKa<sub>1</sub> змінюється в межах 3,25-2,50 од. pKa. Вели-

чина pKa<sub>1</sub> практично не залежить від наявності замісників в ароматичній частині молекули. Однак на значення pKa<sub>2</sub> природа замісника впливає суттєво.

Синтезовані сполуки були піддані біологічному скринінгу (табл. 3). Діуретичну дію [8] визначали на білих щурах вагою 180-240 г. Ефективність діуретичної дії визначали за кількістю сечі в порівнянні з контролем (водне навантаження) та еталонним препаратом "Гіпотіазидом".

Дослідження протизапальної активності проводили за методикою [9] на моделі гістамінового набряку. Аналіз отриманих експериментальних даних показує, що більшість синтезованих сполук проявляє сечогінну та протизапальну активність різного ступеня.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри були зняті на електрофотометрі "Specord M-80" в області 4000-400 см<sup>-1</sup> в KBr (концентрація 1%). Константи іонізації визначені методом потенціометричного титрування в 60% водному розчині діоксану.

**Метиловий ефір бензолсульфогідрозиду адипінової кислоти (IIa).**

До 1,72 г (0,01 Моль) бензолсульфогідрозиду в хлористому метилени додають 1,6 г піридину. При охолодженні (+5°C) та перемішуванні доли-

Таблиця 3

ІЧ-спектри та біологічна активність арилсульфаногідрозидів адипінової кислоти, її метилових ефірів та N,N'-бісарилсульфаногідрозидів

Сполука	ІЧ-спектри (KBr), см <sup>-1</sup>						Активність, % по відношенню до контролю	
	$\nu_{NH}$	$\nu_{C=O}$ амід. I	$\delta_{NH}$ амід. II	$S_{\nu_{SO_2}}$	$S_{\nu_{SO_2}}$	$\nu_{CH_2}$	протизапальна	діуретична
IIa	3152	1640	1552	1348	1140	2950	58,2	13
IIб	3176	1640	1568	1352	1160	3016	24,1	20
IIв	3312	1668	1548	1344	1160	2952	40,9	20
IIг	3320	1688	1536	1348	1160	2952	41,3	13
IIд	3200	1654	1570	1350	1165	2960	42,9	6
IIe	3200	1675	1530	1315	1165	2930	—	—
IIIa	3338	1660	1520	1340	1170	2964	64,3	5,4
IIIб	3200	1675	1510	1355	1168	2925	77,4	20,5
IIIв	3200	1610	1570	1335	1155	2958	47,1	69,9
IIIг	3330	1685	1530	1350	1170	2930	78,5	41,1
IIIд	3200	1645	1575	1395	1165	2930	80,9	20,5
IIIe	3328	1664	1548	1332	1160	2936	—	—
Va	3256 3200	1664	1530	1344	1168	2940	94,5	68,5
Vб	3250 3200	1664	1520	1344	1168	2990	17,3	67,1
Vв	3264 3192	1664	1528	1360	1168	2960	23,4	41,1
Vг	3320 3248	1664	1528	1336	1168	2952	51,4	47,9
Vд	3248 3200	1632	1528	1360	1168	2960	2,5	54,8
Ve	3200 3176	1660	1536	1344	1168	2936	43,7	27,4
Vж	3320	1665	1535	1330	1150	2940	—	—

вають краплями 1,75 мл (0,01 Моль) хлорангідриду монометилового ефіру адипінової кислоти. Реакційну масу залишають при кімнатній температурі, після чого розводять водою, підкислюють HCl (1:1). Осад відфільтровують, сушать. Кристалізують із пропанолу-2. Вихід — 2,1 г (67%). Аналогічно отримані сполуки IIб-е.

#### Бензолсульфаногідрозид адипінової кислоти (IIIa).

3,14 г (0,01 Моль) метилового ефіру бензолсульфаногідрозиду адипінової кислоти нагрівають у 16 мл (0,02 Моль) 5% водного розчину гідроксиду натрію до повного розчинення. Підкислюють HCl (1:1) до кислої реакції. Осад відфільтровують, сушать. Кристалізують з води. Вихід — 2,7 г (90%). Аналогічно одержують сполуки IIIб-е).

#### Спосіб А. N,N'-Біс-метилбензолсульфаногідрозид адипінової кислоти (Vб).

1,84 г (0,01 Моль) дигідрозиду адипінової кислоти розчиняють у 10 мл льодяної оцтової кислоти в присутності 1,63 г (0,02 Моль) безводного ацетату натрію та додають частками при охолодженні 1,90 (0,01 моль) п-толуол-сульфонохлорид, який попередньо розчиняють у льодяній оцтовій

кислоті. Перемішують при кімнатній температурі протягом 5 год. Розбавляють водою, підкислюють HCl (1:1). Осад фільтрують, промивають водою і сушать. Вихід — 2,92 г (60%). Кристалізують з оцтової кислоти.

**Спосіб Б.** До розчину 3,72 г (0,02 Моль) п-толуолсульфаногідрозиду адипінової кислоти та 1,63 г (0,02 Моль) безводного ацетату натрію в 20 мл льодяної оцтової кислоти частками додають 1,85 мл (0,01 Моль) дихлорангідриду адипінової кислоти і залишають при кімнатній температурі протягом 5 год. Далі обробляють реакційну суміш за методикою попереднього дослідження. Вихід — 4,0 г (82%). Змішана проба зразків не дає депресії температури плавлення. Їх ІЧ-спектри ідентичні.

#### ВИСНОВКИ

1. Синтезовані арилсульфаногідрозиди адипінової кислоти, її метилові ефіри та N,N'-бісметилбензолсульфаногідрозиди, визначені константи іонізації кислот.

2. За даними біологічних досліджень для одержаних сполук виявлено помірну протизапальну та діуретичну активність.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Черних В.П., Шемчук Л.А., Гриценко І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 46-49.

2. Черних В.П., Горячий В.Д., Канаан Х.М. та ін. // Вісник фармації — 2000. — №1 (21). — С. 6-8.
3. Черних В.П., Гриценко І.С., Князь О.М. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — №6. — С. 57-58.
4. Черних В.П., Гриценко І.С., Ставничук С.В. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — №4. — С. 42-45.
5. Черних В.П., Шемчук Л.А., Гриценко І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 46-50.
6. Черних В.Ф., Зупанець І.А., Шемчук Л.М. та ін. // Вісник фармації. — 1994. — №3-4. — С. 110-114.
7. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М., Л.: Химия, 1964. — 178 с.
8. Берхин Е.Б. Фармакология почек и её физиологические основы. — М.: Медицина, 1979. — 336 с.
9. Тринус Ф.М., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств. — К., 1974. — 298 с.
10. Junean Richard, Mitchell Scott, Wolgamott Gary. // J.Pharm. Sci. — 1979. — Vol. 68, №7. — P. 930-931.

УДК 54.057:547.541:547.461

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АРИЛСУЛЬФОНОПРОИЗВОДНЫХ МОНО- И ДИГИДРАЗИДА АДИПИНОВОЙ КИСЛОТЫ  
В.П.Черных, В.Д.Горячий, Х.М.Канаан, Л.М.Шемчук, И.И.Губин

В продолжение исследований в ряду производных дикарбоновых кислот проведен синтез арилсульфогидразидов адипиновой кислоты, её метиловых эфиров и N,N'-бисметилбензолсульфогидразидов. Изучена противовоспалительная и диуретическая активность синтезированных соединений.

UDC 54.057:547.541:547.461

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL RESEARCHES OF ARYLSULPHONODERIVATIVES MONO- AND DIHYDRAZIDE OF ADIPYNIC ACID  
V.P.Chernykh, V.D.Goryachy, Kh.M.Kanaan, L.M.Shemchuk, I.I.Gubin

We have carried out synthesis for arylsulphonohydrazides of adipic acid, its methyl ethers and N,N'-bismethylbenzenesulphonohydrazides during researches in a number of dicarboxylic acids derivatives. Anti-inflammatory and diuretical activities of the synthesized connections have been investigated.

## Довідник "ВФ"

19-20 листопада 2002 р. на базі Національного фармацевтичного університету пройшла **III Всеукраїнська науково-практична конференція "Клінічна фармація в Україні"**, організована Національним фармацевтичним університетом за підтримки Міністерства охорони здоров'я України.

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №173 від 4 вересня 2001 р.

**Мета конференції** — обговорення в широкому колі фахівців і практичних робітників медицини та фармації актуальних проблем і обмін практичним досвідом у вирішенні питань клінічної фармації, клінічної фармакології, клінічної фармакокінетики, фармакоекономіки, питань раціонального використання анальгетичних лікарських засобів, підвищення ролі провізора та клінічного провізора у їх вирішенні.

На відкритті конференції виступив **В.П.Черних**, член-кореспондент НАН України, професор, ректор Національного фармацевтичного університету з актовою промовою "Сучасні підходи до створення конкурентоспроможних лікарських засобів".

У конференції взяли участь:

**А.В.Любарський**, доцент, завідувач відділення сексології та андрології Центру планування сім'ї АР Крим, м. Сімферополь "Еволюційна-етіологічна роль фармації в адаптації людини".

**М.Л.Шараєва**, канд. мед. наук, завідувач відділу фармакологічного нагляду Державного центру МОЗ України, м. Київ "Світовий досвід роботи клінічних фармацевтів у системі фармакологічного нагляду".

**В.В.Поворознюк**, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України, м. Київ "Сучасні фармакологічні засоби профілактики та лікування остеопорозу та його ускладнень".

**Ю.Ю.Кобеляцький**, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпропетровської державної медичної академії "Сучасні аспекти патофізіології гострого болю та підходи до його корекції".

**О.Ю.Попович**, професор кафедри онкології Донецького державного медичного університету; **Ю.О.Попович**, лікар-онколог Донецького обласного протипухлинного центру "Актуальні проблеми паліативного лікування онкологічних хворих".

**С.В.Нальотов**, професор, завідувач курсу клінічної фармакології; **І.А.Валітова**, асистент кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Донецького державного медичного університету "Медико-соціальні аспекти фармакотерапії больового синдрому у онкологічних хворих".

**І.А.Зупанець**, професор, завідувач кафедри клінічної фармації Національного фармацевтичного університету "Специфічні інгібітори ЦОГ: міфи та реальність".

**О.П.Вікторів**, професор, завідувач відділу клінічної фармакології Інституту кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, м. Київ "Сучасні уявлення про механізми взаємодії анальгетиків та їжі".

Продовження див. на стор. 29.