

**КОНСТРУЮВАННЯ РЕЧОВИН З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, ДІУРЕТИЧНОЮ
І АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ В-N-АРИЛСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ
2 МЕТИЛ-5- (6) – НІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ**

Яременко В.Д., Друговіна В.В., Березнякова Н.Л., Рахімова М.В.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Кафедра медичної хімії

medchem@nuph.edu.ua

Актуальність. Одними із перспективних наукових напрямків в плані пошуку біологічно активних сполук, який став уже традиційним у Національному фармацевтичному університеті, є дослідження в області похідних щавлевої кислоти і продуктів їх перетворення.

Похідні щавлевої, а також оксамінової і оксанілової кислот, знайшли застосування при створенні нових лікарських препаратів. У цих групах сполук особливу увагу заслуговують арилсульфогідрозиди, серед яких знайдені речовини з широким спектром фармакологічної дії. Такі лікарські препарати як «Антраксамат» і «Глісульфазид» розроблені у наукових і фармакологічних лабораторіях Національного фармацевтичного університету, зарекомендували себе як ефективні цукрознижувальні засоби.

Мета. Отримання раніше не описаних біологічно активних сполук серед арилсульфогідрозидів 2 метилнітрооксанілових кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей і рівня фармакологічної дії для виявлення кореляційних особливостей «хімічна структура – біологічна активність – рівень токсичності» досліджуваних нами об'єктів для створення нових ефективних лікарських препаратів різного напрямку дії.

Матеріали і методи. Синтез проводили багатостадійним шляхом. В якості вихідних сполук використовувалися 5- і 6 нітротолуїдини-1,2 заводського і власного виробництва. Необхідний для ацилювання етоксалілхлорид був отриманий за відомою в літературі методикою взаємодією диетилоксалата з п'ятихлористим фосфором.

Процес ацилювання 5- і 6 нітротолуїдинів-1,2 проводили в середовищі крижаної оцтової кислоти у присутності піридину. Подальший гідрозидоліз етилових ефірів 2-метил-5-(6-) – нітрооксанілових кислот здійснювали в спиртовому середовищі з розрахунковою кількістю гідрозиду гідрату.

Заміщені арилсульфогідрозиди синтезовані в спиртовому середовищі у присутності піридину або триетиламіну.

Проходження реакцій ацилювання і гідрозидолізу контролювалося шляхом хроматографії у тонкому шарі сорбенту в системах ацетон-хлороформ-гексан (1: 1: 3) по зникненню на хроматограмах вихідних 5- (6-) – нітротолуїдинів-1,2 і етилових ефірів 2-метил-5-(6-) – нітрооксанілових кислот.

Отримані сполуки безбарвні кристалічні речовини, розчинні у більшості органічних розчинників і нерозчинні у воді і гексані.

Будова отриманих сполук підтверджена з використанням ІЧ-, УФ-, ЯМР-спектрів, а ступінь чистоти і індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії.

ІЧ-спектри отриманих сполук мають характеристичні смуги поглинання основних функціональних груп. Валентні коливання вторинної аміногрупи (ν_{NH}) ефірів 2-метил-5-(6-) – нітрооксанілових кислот представлені інтенсивними смугами при 3375 і 3310 cm^{-1} , мають помірний контур і зміщені в низькочастотну область, що свідчить про наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Валентні коливання карбонільних груп ($\nu_{\text{C=O}}$) виявились інтенсивними смугами при 1750 – 1670 cm^{-1} . Нітрогрупа обумовлює інтенсивні смуги

$\nu_{NO_2}^{as} = 1540 - 1500 \text{ см}^{-1}$ та $\nu_{NO_2}^s = 1340 - 1350 \text{ см}^{-1}$. Складноефірне угруповання виявилось смугою поглинання (ν_{C-O-C}) при 1175 см^{-1} .

В електронних спектрах поглинання спостерігаються в основному дві смуги поглинання при $250,4 - 268,7 \text{ нм}$ і $340,8 - 344,1 \text{ нм}$.

Вибірково для деяких сполук була проведена спектроскопія ядерного магнітного резонансу (^1H – ЯМР).

ЯМР-спектри дозволили встановити такі характеристики: метильна складноефірна група виявляється у вигляді триплетних сигналів при $1,32 - 1,34 \text{ м.д.}$; метильна ароматична група дає синглетний сигнал при $2,36 - 2,38 \text{ М.Д.}$; метиленова складноефірна група дає сигнал при $4,34 - 4,36 \text{ м.д.}$; Три протона ароматичної системи характеризуються сигналами відповідної інтенсивності і мультиплетності в області $6,31 - 8,40 \text{ м.д.}$, протони -NH- групи виявили синглетні сигнали у діапазоні $10,54 - 11,54 \text{ м.д.}$

Дослідження біологічної активності проведені на кафедрах медико-біологічного профілю Національного фармацевтичного університету та інституту мікробіології і вірусології ім. І.П. Мечникова м. Харкова.

Дослідження протизапальної (антиексудативної) активності отриманих сполук проводили на моделі карагенінового набряку у мишей масою $16 - 20 \text{ грамів}$. Сполуки вводили у дозі $10, 20$ і 25 мг / кг перорально одноразово. В якості еталонного препарату використовували вольтарен, який вводили у дозі 8 мг / кг .

Діуретичну дію досліджували у дозі 50 мг / кг на фоні водного навантаження (5 мл на 100 г маси піддослідної тварини), сечу збирали впродовж 4 годин і проводили розрахунки її кількості для кожної експериментальної і контрольної групи в перерахунку на 100 г живої маси. В якості препарату порівняння використовували гіпотіазид.

Антимікробну активність отриманих речовин вивчали за методом серійних розведень в рідкому живильному середовищі. Речовини розводили в живильному середовищі (м'ясопептонний бульйон, $\text{pH} \sim 7,2$). В якості тест мікробів використовували добові агарові культури грампозитивних – золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і сінна паличка (*Bacterium subtilis* ATCC 66337), а також грамнегативних – кишкова паличка (*Echerichia coli* ATCC 25912) і синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 78857). В якості препарату порівняння використовували етакридину лактат.

Результати та їх обговорення. За результатами вивчення протизапальної активності отриманих сполук було встановлено наступне: в дозах 10 і 25 мг / кг найвищу активність проявили гідразиди 2-метил-5- (6) – нітрооксанілових кислот, їх активність склала $10,6 - 31,5\%$, що не перевищує активність вольтарену ($37,5\%$); активність арилсульфогідразидів 2-метил-5- (6) – нітрооксанілових кислот у дозах 10 та 20 мг / кг в аналогічних умовах експерименту не перевищувала $10,7\%$ або активності не було виявлено взагалі.

При вивченні діуретичної активності у дозі 50 мг / кг виявлено сполуки з вираженою дією. Деякі отримані сполуки перевищують за активністю гіпотіазид в $1,5 - 2$ рази.

За результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що практично всі сполуки мають виражену бактеріостатичну дію в концентраціях $31,2 - 250 \text{ мкг / мл}$ і не перевищують аналогічну активність етакридину лактату.

Гостра токсичність DL_{50} отриманих сполук знаходиться у межах $2900 - 3500 \text{ мг / кг}$, що можливо віднести їх за класифікацією К.К. Сидорова до малотоксичних.

Висновки. Доцільно вивчити похідні β -N-арилсульфогідразидів 2-метил-5- (6) –нітрооксанілових кислот в якості потенційних діуретиків.