

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ, ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянц, Н.І.Банна, В.М.Савченко, І.П.Банний

Національний фармацевтичний університет
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

З метою пошуку речовин з діуретичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, одержаних за реакцією амідування метилових естерів аренсульфонілоксамінових кислот γ -амінобутановою кислотою. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що гостра токсичність нових сполук знаходиться в діапазоні 1585-3415 мг/кг. Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих щурах. Встановлено, що більшість сполук підвищує видільну функцію нирок. Дві речовини перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид в 1,8-2,2 рази.

Арсенал лікарських засобів певною мірою забезпечує успіх лікування хворих, тому пошук ефективних біологічно активних сполук є актуальною проблемою сучасної медицини.

В останні роки ведеться інтенсивний пошук біологічно активних речовин серед похідних оксамоїламінооцтової, оксамоїламінокапронової та інших кислот. У цих рядах сполук знайдені речовини з різноманітними видами фармакологічної дії [1, 2, 7-16].

Сучасні діуретичні засоби не є досконалими, всі вони мають небажані побічні ефекти, що стимулює хіміків та фармакологів вести цілеспрямований пошук сполук сечогінної дії.

Метою даної роботи є синтез нових хімічних сполук, які поєднують у своїй структурі γ -амінобутанову кислоту з аренсульфамідним та оксамідним радикалами, а також здійснення пошуку серед них речовин з високою діуретичною активністю.

В якості вихідних продуктів для синтезу γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот були використані аренсульфаміди (I) (схема).

Значення R наведені у табл. 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з діетиловим естером щавлевої кислоти в середовищі абсолютного метанолу при кімнатній температурі були синтезовані метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). Вказана реакція перебігає за SN_2 механізмом через стадію утворення натрієвих солей метилових естерів II, які перевищують вихідні солі аренсульфамідів за стійкістю до гідролітичного впливу атмосферної вологи за рахунок високої кислотності їх амідного центру, флангованого електрооакцепторними сульфонільною та карбонільною групами. Ця обставина дозволяє виділяти натрієві солі естерів II у звичайних умовах у кристалічному вигляді. Підкисленням водних розчинів натрієвих солей метилових естерів осаджують вільні естери аренсульфонілоксамінових кислот II.

У результаті амідування метилових естерів аренсульфонілоксамінових кислот (II) γ -амінобутановою кислотою у присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію при кімнатній температурі утворюються γ -карбоксіпропіламонієві солі γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, при підкисленні яких з високими виходами отримані γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти IIIa-p.

γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти (IIIa-p, табл. 1) являють собою безбарвні кристалічні речовини за винятком сполук IIIг, д, е, які мають жовте забарвлення, легко розчиняються у водних лугах, а при нагріванні — у спирті, ДМФА, діоксані, льодяній оцтовій кислоті.

Будова амідів IIIa-p підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, а чистота та індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1-3).

В УФ-спектрах найбільш інтенсивним є поглинання основного структурного фрагменту моле-

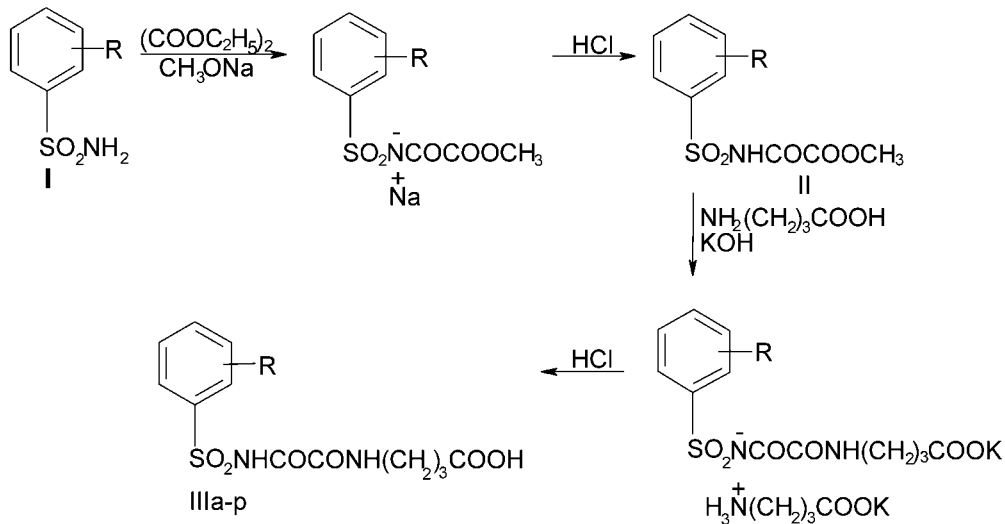


Схема.

кули, що містить бензолний цикл. Тому інтерес представляло визначення зміни частот характеристичної р-смуги поглинання бензолу ($\lambda=204$ нм, $\epsilon=8000$ $\text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$) при зміні структури основної молекули. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання, експериментальні дані також підтверджують закономірне bathochrome зміщення частоти р-смуги поглинання

бензолу, що супроводжується гіперхромним ефектом при введенні в бензолне кільце електронодорних замісників [5].

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) виявлені смуги поглинання на ділянці $1710-1683$ см^{-1} , які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання на ділянці $1593-1524$ см^{-1} відносяться до деформа-

Таблиця 1

Характеристики γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл. *, °C	Знайдено, %				Брутто-формула	Вирахувано, %				R _f **
				C	H	N	S		C	H	N	S	
IIIa	H	67	146-7	45,98	4,37	13,48	10,28	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	45,85	4,49	13,37	10,20	0,54
б	4-CH ₃	72	184-6	47,67	4,98	8,47	9,85	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	47,55	4,91	8,53	9,76	0,48
в	4-OCH ₃	62	117-8	45,42	4,76	8,22	9,40	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	45,34	4,68	8,13	9,31	0,62
г	2-NO ₂	76	153-4	40,32	3,71	11,82	9,04	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,58
д	3-NO ₂	70	150-1	40,28	3,56	11,80	8,86	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,72
е	4-NO ₂	79	170-2	40,22	3,72	11,76	8,98	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,68
ж	4-COOC ₂ H ₅	71	173-5	46,75	4,65	7,32	8,38	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	46,63	4,69	7,25	8,30	0,46
з	4-NHCOOCH ₃	71	215-7	43,38	4,50	11,00	8,36	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₈ S	43,41	4,42	10,85	8,28	0,52
і	4-CH ₂ NH ₂	66	208-10	45,52	5,10	12,36	9,28	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	45,47	4,99	12,24	9,34	0,74
к	4-COOH	75	210-12	43,68	4,06	7,96	9,12	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₈ S	43,57	3,94	7,82	8,95	0,66
л	4-Cl	84	155-6	41,52	3,68	8,16	9,22	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ ClO ₆ S	41,33	3,76	8,03	9,19	0,70
м	2-Br	72	194-6	36,74	3,42	7,23	8,24	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ BrO ₆ S	36,65	3,33	7,12	8,15	0,65
н	4-Br	76	150-1	36,58	3,38	7,20	8,10	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ BrO ₆ S	36,65	3,33	7,12	8,15	0,53
о	4-NHCONHC ₆ H ₁₁ -цикло	72	230-2	50,10	5,81	12,48	7,14	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₇ S	50,21	5,76	12,33	7,05	0,72
п	3,5-Cl ₂ -4-NH ₂ C ₆ H ₂	77	226-8	36,24	3,32	10,68	8,16	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ Cl ₂ O ₆ S	36,19	3,29	10,55	8,05	0,49
р	3,5-Br ₂ -4-NH ₂ C ₆ H ₂	67	202-4	30,14	2,74	8,72	6,52	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ Br ₂ O ₆ S	29,59	2,69	8,63	6,58	0,51

* Кристалізують IIIa-в, з, і з пропанолу; IIIг, ж — з пропанолу-2; IIIд, е, к-н — з діоксану; IIIо-р — з ДМФА водного.

** Константи R_f визначені методом ТШХ в системі розчинників: для сполук IIIa-ж, і н-бутанол-оцтова кислота — вода (32:14:5); для сполук IIIз, о р-бутанолоцтова кислота — вода (35:12:4) на пластинках "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Таблиця 2

УФ- та ІЧ-спектри γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	ІЧ-спектри, см^{-1}								УФ-спектри	
	$\sqrt{\text{NH}}$	$\sqrt{\text{OH}}_{\text{COOH}}$	$\sqrt{\text{C=O}}$ I амід. смуга	δ_{NH} II амід. смуга	$\sqrt{\text{SO}_2}$	$\sqrt{\text{NO}_2}$	$\sqrt{\text{C-Cl}}$	$\sqrt{\text{C-Br}}$	λ , нм	ϵ , $\text{л} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$
IIIa	3364	3120	1698	1524	1365 1160				205	10631
б	3364	3156	1693	1548	1360 1155				201	6310
в	3365	3157	1693	1548	1359 1154				203	8284
г	3370 3269	3104	1697	1542	1344 1166	1469 1304			206	8261
д	3350 3257	3100	1703	1530	1352 1164	1435 1340			212	5815
е	3338 3253	3128	1692	1569	1351 1163	1521 1314			202	10680
ж	3317 3291	2976	1710	1524	1365 1178				203	8426
з	3364	3188	1683	1542	1360 1151				203	9034
і	3391	3300	1697	1593	1341 1162				203	7937
к	3361 3261	3103	1703	1530	1352 1164				203	10370
л	3294	2971	1706	1524	1403 1189		787		203	12998
м	3347 3268	2946	1710	1583	1365 1147			550	204	6239
н	3294	2972	1706	1590	1403 1189			538	205	8178
о	3385	3190	1684	1545	1311 1152				206	9042
п	3370	3080	1704	1617	1365 1162		744		216	19434
р	3363 3297	3080	1692	1544	1362 1160			611	219	9149

ційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3391-3317 см^{-1} та 3297-3253 см^{-1} — до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання на ділянці 3190-2946 см^{-1} відповідають гідроксильній групі. Нітрогрупа має поглинання при 1521-1435 см^{-1} та 1340-1304 см^{-1} , що відповідає асиметричним та симетричним валентним коливанням (сполуки IIIг, д, е). В ІЧ-спектрах сполук також присутній дуплет смуги асиметричних (1365-1311 см^{-1}) та симетричних (1189-1147 см^{-1}) коливань SO_2 -групи, а їх положення відповідає літературним даним [4]. В ІЧ-спектрах поглинання синтезованих речовин також присутні смуги, характерні для замісників у бензолному циклі: смуги коливання зв'язків C-Cl (787-744 см^{-1}) та C-Br (611-538 см^{-1}).

В ПМР-спектрах γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот (IIIa-р, табл. 3) присутня група сигналів при δ — 8,12-7,12 м.ч., яка від-

повідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів γ -метиленової групи спостерігається при δ — 3,20-3,05 м.ч. Квінтетність сигналів при δ — 1,70-1,54 м.ч. обумовлена поглинанням протонів середньої метиленової групи. Триплет сигналів α -метиленової групи спостерігається при δ — 2,42-2,12 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 9,18-8,10 м.ч. та 8,40-7,55 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого піку.

Експериментальна хімічна частина

УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровані на приладі SPECORD 200 (фірма "Analytikjena") в етанолі. ІЧ-спектри виміряні на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма "Bruker") у таблетках калію броміду (концентрація речовин 0,5%). Спектри ПМР записані у ДМСО- D_6 на спектро-

Таблиця 3

ПМР-спектри γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Наромат.	CONHCH ₂	SO ₂ NH	γ -CH ₂	-CH ₂ -	α -CH ₂	Інші протони
IIIa	7,12(2H,т) 7,33(3H,т)	9,00(1H,т)	7,78(1H,д)	3,18(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,25(2H,т)	12,00 (1H,ушир.СООН)
б	7,42(2H,д) 7,82(2H,д)	8,94(1H,т)	7,82(1H,д)	3,08(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,18(2H,т)	2,35 (3H,д)CH ₃ 11,96 (1H,ушир.СООН)
в	7,40(2H,д) 7,80(2H,д)	8,90(1H,т)	7,80(1H,д)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,12(2H,т)	2,42 (3H,д)ОСН ₃
г	7,85(3H,м) 7,93(1H,м)	8,90(1H,т)	7,85(1H,с)	3,15(2H,к)	1,63(2H,кв)	2,17(2H,т)	
д	7,72(1H,с) 7,88(3H,т)	8,90(1H,т)	7,70(1H,с)	3,08(2H,к)	1,66(2H,кв)	2,18(2H,т)	
е	7,72(2H,с) 8,02(2H,д)	8,86(1H,т)	8,40(1H,т)	3,10(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,15(2H,т)	
ж	7,90(4H,т)	9,02(1H,т)	7,90(1H,т)	3,18(2H,к)	1,68(2H,кв)	2,22(2H,т)	1,30 (3H,т)COOCH ₂ CH ₃ 4,25 (2H,к)COOCH ₂ CH ₃ 12,10 (1H,ушир.СООН)
з	7,64(2H,д) 7,85(2H,д)	8,92(1H,т)	7,98(1H,с)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,13(2H,т)	3,68 (3H,с)ОСН ₃ 10,19 (1H,с)NHCOO
і	7,65(2H,д) 7,94(2H,д)	9,03(1H,т)	7,55(3H,д) (+CH ₂ NH ₂)	3,15(2H,к)	1,63(2H,кв)	2,18(2H,т)	6,62 (2H,д)NH ₂
к	7,52(2H,с) 7,92(2H,т)	8,10(1H,д)	7,88(1H,д)	3,15(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,42(2H,т)	13,12 (1H,ушир.,СООН)
л	7,38(2H,д) 7,82(2H,д)	9,05(1H,т)	7,82(1H,д)	3,18(2H,к)	1,68(2H,кв)	2,18(2H,т)	12,08 (1H,ушир.,СООН)
м	7,38(2H,т) 7,78(1H,т) 8,12(1H,д)	9,18(1H,т)	8,30(1H,д)	3,18(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,22(2H,т)	12,06 (1H,ушир.,СООН)
н	7,40(2H,д) 7,85(2H,д)	9,02(1H,т)	7,85(1H,д)	3,20(2H,к)	1,54(2H,кв)	2,22(2H,т)	12,00 (1H,ушир.,СООН)
о	7,62(4H,д)	8,86(1H,с)	7,77(1H,д)	3,08(2H,к)	1,62(2H,кв)	2,15(2H,т)	6,21 (1H,д)NHС ₆ H ₁₁ 1,18 (10H,м)(CH ₂) ₅ СН
п	7,23(1H,с) 7,65(1H,д)	8,73(1H,т)	7,65(1H,д)	3,05(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,12(2H,т)	6,48 (2H,с)NH ₂
р	7,85(2H,с)	8,99(1H,т)	7,79(1H,с)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,15(2H,т)	6,43 (2H,с)NH ₂ 11,90 (1H,ушир.,СООН)

метри Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт — ТМС.

γ -(4-Метилбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (Шб, табл. 1). До розчину 1,12 г (0,02 Моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 2,06 г (0,02 Моль) γ -амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 2,57 г (0,01 Моль) метилового естеру 4-метилбензолсульфонілоксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють HCl (1:1) до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, сушать і кристалізують з пропанолу. Т.пл. — 184–186°C. Вихід — 2,35 г.

Аналогічно отримують сполуки IIIa, в-р.

Експериментальна біологічна частина

Вивчення гострої токсичності γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот проведено на

інтактних безпородних білих мишах різної статі масою 18–24 г. Сполуки, що вивчалися, вводили внутрішньошлунково в об'ємі не більше 1 мл. Кількість тварин, що вижили та загинули, відмічали через кожні 24 години. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали за методом Кьорбера [6].

Результати отриманих даних наведені в табл. 4.

Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120–160 г за методом Є.Б.Берхіна [3]. Для дослідження сечогінної дії використані серії тварин по сім щурів у кожній групі. Сполуки, що досліджувались, вводили внутрішньошлунково в дозі 0,01 ЛД₅₀.

При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували на протязі двох годин без їжі та води. Потім

Таблиця 4
Гостра токсичність γ -(R-бензолсульфоніл-оксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M \pm m)	ЛД ₈₄
IIIa	1465	1585,0 \pm 34,8	1650
б	2175	2495,0 \pm 39,6	2955
в	2160	2540,0 \pm 28,7	3015
г	1370	1690,0 \pm 32,7	1860
д	1565	1796,0 \pm 28,8	1890
е	1615	1810,0 \pm 31,7	1905
ж	2110	2570,0 \pm 36,6	3025
з	2155	2495,0 \pm 40,2	2945
і	2250	2735,0 \pm 37,7	3115
к	2670	3350,0 \pm 29,8	3545
л	2375	2630,0 \pm 30,7	2810
м	2450	3365,0 \pm 26,8	3560
н	2510	3415,0 \pm 35,5	3630
о	2650	3380,0 \pm 22,8	3510
п	2260	2930,0 \pm 31,4	3215
р	2345	3015,0 \pm 38,2	3310

шурам вводили у шлунок за допомогою зонду сполуки, що досліджували, у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали через кожну годину впродовж чотирьох годин. Кількість сечі, що виділилась у тварин контрольної групи, приймали за 100%. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками гіпотіазидом та фуросемідом. Результати досліджень наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, знаходиться в діапазоні 1585-3415 мг/кг. З даних табл. 4 видно, що з вивченого ряду сполук IIIa-р найменш токсичною виявилась γ -(4-бромбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (сполука IIIн), ЛД₅₀ якої складала 3415 мг/кг. Заміна в бензолному ядрі сполук IIIн 4-бромом на 4-циклогексилуреїдо (сполука IIIо), 2-бром (сполука IIIм) та 4-карбоксі (сполука IIIк) підвищує токсичні властивості сполук (ЛД₅₀ — 3380, 3365, 3350 мг/кг відповідно). Подальше збільшення токсичності спостерігається при введенні в бензолне кільце сполук радикалів 3,5-дибром-4-аміно (сполука IIIр), 3,5-дихлор-4-аміно (сполука IIIп), 4-амінометил (сполука IIIі)

Таблиця 5

Діуретична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 години		через 4 години	
		(M \pm m), мл	% до контролю	(M \pm m), мл	% до контролю
IIIa	15,8	1,85 \pm 0,13	126,7	3,68 \pm 0,26	132,4
б	24,9	1,87 \pm 0,17	128,1	3,71 \pm 0,19	133,4
в	25,4	2,40 \pm 0,21**	164,4	4,71 \pm 0,16**	169,4
г	16,9	2,35 \pm 0,19*	160,9	4,54 \pm 0,13*	163,3
д	18,0	2,55 \pm 0,16**	174,6	4,91 \pm 0,21**	176,6
е	18,1	4,17 \pm 0,24**	285,6	10,41 \pm 0,25**	374,5
ж	25,7	1,81 \pm 0,11	124,1	3,56 \pm 0,18	128,1
Контроль		1,46 \pm 0,16	100	2,78 \pm 0,14	100
з	24,9	1,32 \pm 0,14	103,1	2,58 \pm 0,11	103,2
і	27,3	1,14 \pm 0,12	89,1	2,16 \pm 0,13	86,4
к	33,5	3,69 \pm 0,23**	288,3	9,54 \pm 0,20**	381,6
л	26,3	1,44 \pm 0,09	112,5	2,79 \pm 0,17	111,6
м	33,6	1,51 \pm 0,14	118,0	3,08 \pm 0,24	123,2
н	34,1	1,48 \pm 0,18	115,6	2,88 \pm 0,12	115,2
о	33,8	1,55 \pm 0,15	121,1	3,21 \pm 0,23	128,4
Контроль		1,28 \pm 0,11	100	2,50 \pm 0,22	100
п	29,3	1,67 \pm 0,21	124,6	3,49 \pm 0,13	131,7
р	30,1	1,71 \pm 0,14	127,6	3,54 \pm 0,10	133,6
Гіпотіазид	50,0	2,12 \pm 0,10**	158,2	4,62 \pm 0,19**	174,3
Фуросемід	10,0	4,25 \pm 0,19**	317,2	10,95 \pm 0,21**	413,2
Адiурекрин	1,0	0,76 \pm 0,07**	56,7	1,47 \pm 0,11**	55,5
Контроль		1,34 \pm 0,14	100	2,65 \pm 0,19	100

Примітка: *,** — достовірність результатів при $p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з контрольною групою.

та 4-хлор (сполука III) (ЛД₅₀ — 3015, 2930, 2735, 2630 мг/кг відповідно). Найбільш токсичною виявилась сполука з незаміщеним бензольним кільцем (сполука IIIa), ЛД₅₀ якої складає 1585 мг/кг.

Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що більшість вивчених сполук в умовах водного навантаження викликає збільшення видільної функції нирок в середньому на 15,2–281,6% (табл. 5). Виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду в 1,8–2,2 рази, проявляють сполуки, які містять в бензольному кільці молекули 4-карбокси- та 4-нітрорадикали (сполуки IIIк, IIIе). Ці сполуки в дозах 33,5 та 18,1 мг/кг за дві години збільшували діурез в середньому на 188,3 та 185,6%, а за 4 години — на 281,6 та 274,5% відповідно. Речовина, яка має в бензольному кільці радикал 3-нітро, показала активність на рівні гіпотіазиду (сполука IIIд). Заміна вказаних радикалів у бензольному кільці молекул на 4-метокси (сполука IIIв) або 2-нітро (сполука IIIг) значно

знижує діуретичний ефект. Вказані сполуки за дві години збільшували діурез на 64,4 та 60,9%, а за чотири години — на 69,4 та 63,3%. Подальша заміна радикалів у бензольному кільці призводить до різкого зниження сечогінного ефекту. Сполука IIIі, яка має в бензольному кільці 4-амінометильний радикал, проявляє зворотний фармакологічний ефект.

Таким чином, у результаті проведених досліджень знайдені нові хімічні речовини, які в 1,8–2,2 рази перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид при значно нижчій токсичності.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез нової групи хімічних сполук γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, структуру яких підтверджено елементарним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. У результаті фармакологічних досліджень знайдені речовини, які за діуретичною активністю перевищують гіпотіазид в 1,8–2,2 рази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банний І.П., Георгіянци В.А., Банна Н.І. та ін. // Ліки України. — 2005. — №9. — С. 141-143.
2. Банний І.П., Самура Б.А., Банна Н.І. та ін. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, вип. 2. — С. 111-113.
3. Берхин Е.Б. // Хім.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
4. Беллами П. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М.: Мир, 1971. — 313 с.
5. Бранд Дж., Энглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. — М.: Мир, 1976. — 276 с.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1977. — 131 с.
7. Пат. 47157 А Україна. МКВ С 07 С 311/01, А 61 К 31/18 І.П.Банний, В.П.Черних, В.Д.Лук'ячук та ін. (Україна). — №2001085648. — Заявл.: 08.08.2001. Опубл.: 17.06.2002. — Бюл. №6.
8. Awouters F., Megens A.A.H.P., Niemegeers C.J.E. et al. // Jap. Pharmacol. Therapy. — 1991. — Vol. 19. — P. 73-89.
9. Chena M., Betz W.J. // Biophys. J. — 1991. — Vol. 59, №6. — P. 1251-1260.
10. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
11. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
12. Geerts W.H., Sayr M. // N. Engl. J. Med. — 1996. — №36. — P. 701-707.
13. Haykawa J., Ando S.H. // J. Jap. Dent. Mater. — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 79-82.
14. Morgenstern O. // Ibid. — 2000. — Vol. 50, №12. — P. 871-891.
15. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey). — Berlin: Akademie Verlag, 1994. — Vol. I. — 2855 p.
16. The world book Encyclopedia. — Vol. 2B. — Chicago; London; Sydney; Toronto; World Book Inc., 1994. — 770 p.

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянци, Н.І.Банная, В.Н.Савченко, І.П.Банний
С целью поиска веществ с диуретической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутановых кислот, которые получены по реакции амидирования метиловых эстеров аренсульфонілоксамінових кислот γ -амінобутановой кислотой. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что острая токсичность новых соединений находится в диапазоне 1585-3415 мг/кг. Влияние синтезированных соединений на выделительную функцию почек изучено на белых крысах. Установлено, что большинство соединений повышает выделительную функцию почек. Два вещества превышают по диуретической активности гипотиазид в 1,8–2,2 раза.

UDC 547.461.2:547.466.3

THE SYNTHESIS, ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF γ -(R-BENZOSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banny
With the aim of searching substances with the diuretic activity the synthesis of a new group of compounds of γ -(R-benzosulfonyloxamido)-butanoic acids has been carried out. This group was obtained by the amidation reaction of arensulfonyloxaminy acids methyl esters with the γ -aminobutanoic acid. The structure of the compounds synthesized has been proven by the methods of the ultimate analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacological research has shown that the acute toxicity of new compounds is in the range of 1585-3415 mg/kg. The influence of the compounds synthesized on the renal excretory function has been studied in white rats. Most compounds have been shown to increase the renal excretory function. Two substances exceed hypothiazide in 1.8–2.2 times by their diuretic activity.