

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ГІДРАЗИДІВ, АЦИЛГІДРАЗИДІВ ТА АРИЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 4-(N-R-ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛ)- БЕНЗОЛМЕТИЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

В.Р.о. Кулієв

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### Вступ

Велика кількість лікарських засобів, які застосовуються у сучасній медицині, не зовсім задовольняє лікарів, тому що всі вони проявляють небажані побічні ефекти [10, 11, 12]. Впродовж останніх років сполуки, які містять залишок щавлевої кислоти, все частіше привертають увагу як речовини широкого спектру біологічної дії [1, 2, 9].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0108U007008).

**Метою** даної роботи є синтез гідрозидів, ацилгідрозидів та ариліденгідрозидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот та вивчення фармакологічної активності нових сполук.

### Матеріали та методи дослідження

Гідрозид 4-(N-циклогексилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (II e, табл. 1). До розчину 4,25 г (0,01 моль) метилового естера 4-(N-циклогексилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (I) в 10 мл етанолу додають 1 г (0,02 моль) гідрозингідрату в 5 мл етанолу. Кип'ячать 3 хвилини. Залишають стояти 6 годин, потім осад відфільтровують, розчиняють у 40 мл води при кип'ятінні. Розчин підкислюють льодяною оцтовою кислотою до кислої реакції. Осад, що випав, відфільтровують, сушать та кристалізують з ДМФА водного. Температура плавлення 307-309°C. Вихід 3,41 г.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Таблиця 1

### Характеристики гідрозидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)- бензолметилоксамінових кислот

Сполука	R	Вихід, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вираховано, %		R <sub>f</sub> **
				N	S		N	S	
II a	CH <sub>3</sub>	86	290-292	18,86	9,22	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	18,60	8,97	0,56
б	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	80	214-216	18,32	8,52	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	18,08	8,28	0,66
в	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	79	208-210	17,62	8,26	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	17,45	7,99	0,54
г	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80	286-288	18,38	8,56	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	18,17	8,32	0,72
д	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	82	224-226	17,80	8,28	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	17,53	8,03	0,52
е	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	80	307-309	16,52	7,72	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	16,46	7,54	0,76

**Примітка:** \* - кристалізують з ДМФА водного; \*\* - константи R<sub>f</sub> визначені методом ТШХ у системі розчинників етанол - гексан - хлороформ (1:1:1) на пластинках "Silufol UV-254", проявлені парами йоду.

Аналогічно отримують сполуки II а-д. 4-Метилбензоїлгідрозид 4-(N-циклогексилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (III б, табл. 2). До розчину 4,25 г (0,01 моль) гідрозиду 4-(N-циклогексилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (II е, табл. 1) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 моль) триетиламіна та 1,55 г (0,01 моль) 4-метилбензоїлхлориду. нагрівають до гомогенізації реакційної маси та залишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-кратною кількістю води та підкислюють HCl (1:1) до рН 4. осад відфільтровують, сушать та кристалізують з льодяної оцтової кислоти. Температура плавлення 255-257°C. Вихід 3,62 г.

Аналогічно отримують сполуки III а,в. 4-Толуолсульфогідрозид 4-(N-бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (IV в, табл. 2). До розчину 0,8 г (0,02 моль) натрію гідроксиду в 15 мл води додають 3,99 г (0,01 моль) гідрозиду 4-(N-бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (II д). потім частинами при перемішуванні додають 1,91 г (0,01 моль) 4-толуолсульфохлориду. Реакційну суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі, підкислюють HCl (1:1) до рН 4. Осад, що випав, відфільтровують, сушать та кристалізують з ДМФА водного. Температура плавлення 227-229°C. Вихід 4,00 г.

Аналогічно отримують сполуки IV а,б. 4-(N-Бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксаміноліггідрозон 4-нітробензальдегіда (V в, табл. 2). До розчину 3,99 г (0,02 моль) гідрозиду 4-(N-бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (II д) в 20 мл ДМФА додають 1,6 г (0,01 моль) 4-нітробензальдегіда. Суміш нагрівають 20 хвилин та залишають при кімнатній температурі на 1 годину. Додають рівний об'єм води. Осад, що випав, відфільтровують, сушать та кристалізують з діоксану. Температура плавлення 280-282°C. Вихід 3,77 г.

Аналогічно отримують сполуки V а,б. Будову нових сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектрів, а чистота та індивідуальність - методом ТШХ.

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма "Bruker") у таблетках калію броміду (концентрація речовини 0,5%). В ІЧ-спектрах досліджуваних сполук знайдені характери-

Таблиця 2  
Характеристики ацилгідрозидів та ариліденгідрозидів 4-(N-R -оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот

Сполука	R	R'	Вихід, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вираховано, %		R <sub>f</sub> **
					N	S		N	S	
III а	CH <sub>3</sub>	H	79	250-252	15,38	7,22	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	15,18	6,95	0,74
б	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	4-CH <sub>3</sub>	67	255-257	13,02	6,18	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	12,88	5,90	0,65
в	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	4-OCH <sub>3</sub>	72	225-227	12,78	5,97	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S	12,51	5,73	0,80
IV а	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	69	224-226	13,60	12,42	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	13,32	12,20	0,72
б	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	66	220-222	13,56	12,42	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub>	13,27	12,15	0,68
в	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	72	227-229	12,84	11,82	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	12,65	11,58	0,66
V а	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2-NO <sub>2</sub>	64	263-265	16,02	6,28	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S	15,78	6,02	0,52
б	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3-NO <sub>2</sub>	68	274-276	15,96	6,22	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S	15,78	6,02	0,48
в	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-NO <sub>2</sub>	71	280-282	15,90	6,26	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S	15,78	6,02	0,56

**Примітки:** \* - кристалізують сполуки III а, IV а-в з ДМФА водного, сполуки III б, в - з льодяної оцтової кислоти, сполуки V а-в - з діоксану; \*\* - константи R<sub>f</sub> визначені методом ТШХ на пластинках "Silufol UV-254", проявлені парами йоду в системі розчинників: для сполук III а-в - метанол - хлороформ - ДМФА (8:3:2), для сполук IV а-в - етанол - гексан - хлороформ (2:1:1), для сполук V а-в - етанол - гексан - хлороформ (1:1:1).

стичні смуги поглинання усіх основних фрагментів молекул.

Синтезовані сполуки досліджувалися на наявність деприму-ючої, анальгетичної, протизапальної, діуретичної та антибактеріальної активності. Гостру токсичність нових сполук вивчали на білих мишах масою 18-24 г. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно в об'ємі не більше 1 мл. Кількість тварин, що вижили або загинули, відмічали через кожні 24 години. Середні смертельні дози ( $LD_{50}$ ) визначали за методом Кьорбера [6].

Вивчення впливу нових сполук на тривалість етамінал-натрієвого сну проведено на білих щурах масою 125-170 г. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревинно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Тривалість наркотичного сну цієї групи тварин приймали за 100%. Речовини, що вивчали, вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/50  $LD_{50}$ , а через 30 хвилин щурам внутрішньоочеревинно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. За тривалість наркотичного сну приймали час, впродовж якого тварини знаходились в боковому положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перевертання [8].

Дослідження анальгетичної активності нових сполук вивчали на моделі "оцтових корчів" на білих щурах масою 125-140 г [8]. Протизапальну активність вивчали на моделі гострого карагені нового запалення [8] на білих безпородних щурах масою 180,0±20,0 г. Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчали за методом Є.Б.Берхіна [4] на білих щурах масою 180,0±20,0 г. Антибактеріальну активність нових сполук вивчали за методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [7]. У дослідях були використані референс-штами мікроорганізмів типової колекції культур: кишкова паличка (1), синьогнійна паличка (2), золотистий стафілокок (3), дизентерійна паличка (4), дріжджеподібні гриби (5) [8].

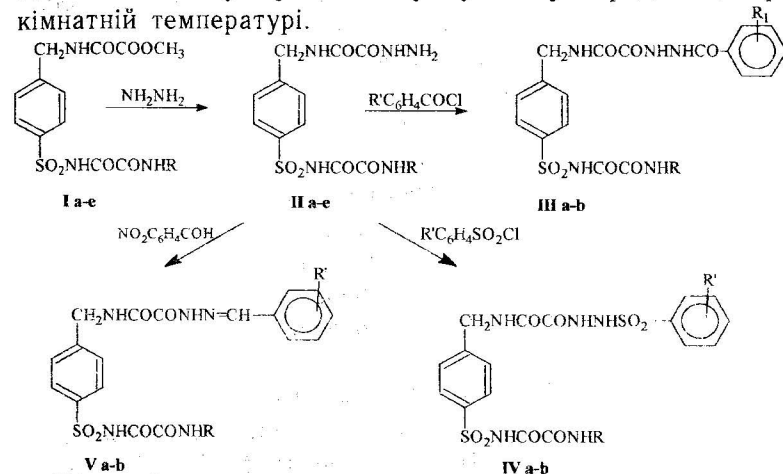
### Отримані результати та їх обговорення

Синтез вказаних сполук здійснено за схемою 1.

Як вихідні продукти для синтезу кінцевих сполук були використані метилові естери 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (I а-е), одержаних за відомою методикою [3]. За реакцією гідразинолізу естерів I а-е гідразингідратом у спиртовому середовищі при кімнатній температурі

були одержані гідразиди 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (II а-е, табл. 1).

R-Бензоілгідразиди 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот (IV а-в, табл. 2) здійснено за реакцією ацилювання гідразидів II б, г, д хлорангідрідами заміщених бензолсульфонокислот у лужному середовищі при кімнатній температурі.



### Схема 1.

(Значення R та R' наведені у табл. 1, 2.)

Ариліденгідразиди 4-(бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (V а-в, табл. 2) одержані за реакцією конденсації гідразиди 4-(бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (II д, табл. 1) з нітрозаміщеним бензалдегідом у середовищі диметилформаміду при нагріванні.

Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, легко розчиняються у водних лугах, а при нагріванні - у діоксані, льодяній оцтовій кислоті, ДМФА.

Дані досліджень різних видів фармакологічної активності та гострої токсичності сполук, що вивчалися, наведені у табл. 3.

Гостра токсичність нових сполук знаходиться у діапазоні 246-1812 мг/кг. Найменш токсичним виявився 2-метоксибензоілгідразид 4-(N-циклогексилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінової кислоти (сполука III в),  $LD_{50}$  якого складала 1812

мг/кг. Заміна у бензолному ядрі сполуки III в 2-метоксирадикала, а в оксамідній частині молекули циклогексильного радикалу на інші радикали веде до поступового підвищення токсичності сполук. Найбільша токсичність виявлена у ариліденгідразидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот, ЛД<sub>50</sub> яких 246-298 мг/кг.

Встановлено, що більшість синтезованих сполук виявляють депримууючу дію. Найбільш активним виявився 4-(N-бутилоксамідосульфоніл)-бензолметилоксамоїлгідрозон 3-нітробензальдегіда (сполука V б), який збільшував тривалість наркотичного сну на 64,2%, що дорівнює активності аміназину. Заміна у бензолному ядрі сполуки V б 3-нітрогрупи на 2-нітрогрупу (сполука V а) або на 4-нітрогрупу (сполука V в) веде до зниження депримууючої активності. Вказані сполуки збільшували тривалість наркотичного сну на 43,6% та 36,9%, відповідно. Антагонізм до дії барбатуратів виявили сполуки II е, II г, III б, II д, III а, які зменшували наркотичний сон на 3,6%, 9,2%, 13,7%, 14,8%, 20,1%, відповідно.

Серед вивчених сполук найбільшу анальгетичну активність показали сполуки IV а та II в, але їх активність поступається препарату порівняння анальгін. Сполуки IV б, V а, V б виявилися неактивними. Досліджені сполуки викликали слабке пригнічення ексудативної реакції, і пригнічували набряк на 4,0-17,4%. Сполуки IV а, IV в, V а, V в виявилися неактивними. Найбільший діуретичний ефект серед досліджених речовин показали сполуки III б та II в, які збільшували діурез на 50,0% та 44,1%, відповідно. Сполуки II д, III а, V а-в виявили антидіуретичну активність. За даними результатів досліджень нові сполуки мають відносно невисокий рівень антибактеріальної активності, який дорівнює 1258 мкг/кг.

**Висновки**

1. Здійснено синтез гідразидів, ацилгідразидів та ариліденгідразидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот, будова та індивідуальність яких підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

2. Проведені дослідження показали перспективність подальшого пошуку високоактивних речовин у даних рядах сполук.

Таблиця 3  
Біологічна активність та гостра токсичність гідразидів, ацилгідразидів та ариліденгідразидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот

Сполука	Депримуюча, %	Анальгетична, %	Протизальна, %	Діуретична, %	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл					ЛД <sub>50</sub>
					1	2	3	4	5	
II а	104,8	20,9	11,6	120,3	-	-	-	-	-	1445,0
б	115,3	15,5	14,5	133,2	250	-	-	250	-	1650,0
в	124,9	25,3	17,4	144,1	-	250	-	-	-	1710,0
г	90,8	22,9	8,7	120,6	250	125	-	-	-	1690,0
д	85,2	22,0	5,8	91,6	-	250	-	-	-	1630,0
е	96,4	17,2	7,4	105,2	-	250	-	-	-	1700,0
III а	79,9	17,8	6,6	85,3	-	-	250	-	-	1700,0
б	85,3	24,9	4,0	150,0	-	250	-	250	-	1620,0
в	113,4	20,7	7,9	137,8	250	-	-	-	-	1812,0
IV а	109,2	27,9	-	127,9	-	-	-	-	-	1412,0
б	113,5	-	9,2	133,2	-	-	250	-	-	1626,0
в	133,0	7,6	-	103,9	250	-	-	250	-	1540,0
V а	143,6	-	-	93,6	-	-	-	-	-	246,0
б	164,2	-	10,5	79,2	-	-	-	-	-	284,0
в	136,9	16,0	-	67,8	125	-	125	-	250	298,0
Аміназин	158,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Кофеїн-бензоат натрію	58,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Диклофенак	-	45,8	55,3	-	-	-	-	-	-	-
Анальгін	-	51,0	44,7	-	-	-	-	-	-	-
Фуросемід	-	-	-	287,6	-	-	-	-	-	-
Ашурекрін	-	-	-	48,7	-	-	-	-	-	-
Ампіцилін	-	-	-	-	31,5	31,5	31,5	31,5	-	-
Фарингосепт	-	-	-	-	16,5	31,5	31,5	31,5	-	-
Ністатин	-	-	-	-	-	125	250	125	62,5	-

## Література

1. Банний И.П. Синтез и биологическая активность - карбоксиамиламидов гетериллоксаминных кислот / И.П. Банний, Б.А. Самура, А.А.Бойко // Ліки України. - 2004. - № 9. - С. 115.
2. Биологическая активность ε-карбоксиамиламидов бензолсульфонилгидразидов щавелевой кислоты / И.П.Банний, В.А.Георгиянц, Н.И. Банная [и др.] // Ліки України. - 2005. - № 9. - С. 130-132.
3. Банний І.П. Синтез та діуретична активність карбоксиметиламідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот / І.П. Банний, Б.А. Самура, В.Б. Бондар // Запорожский медицинский журнал. - 2004. - № 6. - С. 132-135.
4. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. - [2-изд., перераб. и доп.] - Л.: Медицина, 1963. - 148 с.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1977. - 131 с.
7. Даценко Б.М. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (МЗ СССР, Фармакологический комитет) / Б.М. Даценко, С.В. Бирюкова, Т.И.Тамм. - М., 1989. - 44 с.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О.В.Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
9. Кулієв В.Р.о. Протизапальна та анальгетична активність -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот // Український вісник психоневрології. - 2008. - Т. 16, вип. 3 (додаток). - С. 69-71.
10. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis / D.Ward, E.Veys, G.Bowdler [e.a.]

// Clin. Rheumatol. - 1995. - Vol. 14, № 6. - P. 656-662.

11. Diclofenak, ibuprofen and an anti-inflammatory corticosteroid, dexamethazone, on cartilage metabolism in a biochemically-induced model of osteoarthritis / C.Gentry, R.Melorange, M.Durie [e.a.] // Clin. Drug Invest. - 1996. - Vol. 11, № 1. - P. 49-59.
12. Dowd G.E. Nonsteroidal anti-inflammatory druginduced gastroduodenal injury in children / G.E.Dowd, R.Cimar, C.W.Fink // Arthrit. Rheumat. - 1995. - Vol. 38, № 9. - P. 1225-1231.

## Резюме

**Кулієв В.Р.о.** Синтез та властивості гідразидів, ацилгідразидів та ариліденгідразидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот.

Здійснений синтез гідразидів, ацилгідразидів та ариліденгідразидів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук проявляють депримируючу, діуретичну, протизапальну та анальгетичну активності при низькій токсичності.

**Ключові слова:** гідразиди, ацилгідразиди та ариліденгідразиди 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-бензолметилоксамінових кислот.

## Резюме

**Кулієв В.Р.о.** Синтез та свойства гидразидов, ацилгидразидов и арилденгидразидов 4-(N-R-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминных кислот.

Проведен синтез гидразидов, ацилгидразидов и арилденгидразидов 4-(N-R-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминных кислот. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляют депримирующую, диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активности при низкой токсичности.

**Ключевые слова:** гидразиды, ацилгидразиды и арилденгидразиды 4-(N-R-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминных кислот.

## Summary

**Kuliyev V.R.o.** Synthesis and property of hydrazides, acylhydrazides and arylidenhydrazides 4-(N-R-oxamidofonyl)-benzomethyloxaminic acids.

The synthesis of hydrazides, acylhydrazides and arylidenhydrazides 4-(N-R-oxamidofonyl)-benzomethyloxaminic acids is carried out. Pharmacological researches had shown, that majority of compound had depressant, diuretic, antiinflammatory and analgetic activity and low toxicity.

**Key words:** hydrazides, acylhydrazides and arylidenhydrazides 4-(N-R-oxamidofonyl)-benzomethyloxaminic acids.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова