

УДК 547.312:547.511

ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ И СТРУКТУРА СУЛЬФОНАМИДОВ С КАРКАСНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Е.Т.Зленко, Л.И.Касьян*, В.И.Мамчур, А.О.Касьян**, С.А.Придьма*, В.А.Пальчиков*, Л.Д.Карат***

Днепропетровская государственная медицинская академия

* Днепропетровский национальный университет, 49050, г. Днепропетровск, пер. Научный, 13. E-mail: cf@ff.dsu.dp.ua

** ProBioGen A.G., Берлин, Германия

*** Украинский научно-исследовательский институт пластмасс (г. Донецк)

Ключевые слова: каркасные амины; сульфонамид; спектроскопия ЯМР ^1H ; масс-спектрометрия; транквилизирующая активность

Изучена транквилизирующая активность сульфонамидов с углеродными каркасами, установлена зависимость биологического действия от структуры сульфонамидов — характера каркасного фрагмента и заместителя при сульфониальной группе, природы, количества и локализации заместителей в бензольном кольце.

THE TRANQUILIZING ACTIVITY AND THE STRUCTURE OF SULFONAMIDES WITH FRAME FRAGMENTS
Ye. T. Zlenko, L. I. Kasyan, V. I. Mamchur, A. O. Kasyan, S. A. Pridma, V. A. Palchikov, L. D. Karat
The tranquilizing activity of sulfonamides with carbon frames has been studied. The bioactivity-structure relationship (the character of the frame fragment and sulfonyl group substituent, the nature, amount and localization of substituents in the benzene ring) has been shown.

ТРАНКВІЛІЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ТА СТРУКТУРА СУЛЬФОНАМІДІВ З КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ
О.Т.Зленко, Л.І.Касьян, В.І.Мамчур, А.О.Касьян, С.О.Придьма, В.О.Пальчиков, Л.Д.Карат
Вивчена транквілізуюча активність сульфонамідів з вуглецевими каркасами, встановлена залежність біологічної дії від структури сульфонамідів — характеру каркасного фрагменту та замісника при сульфонільній групі, від природи, кількості та локалізації замісників у бензольному кільці.

Многочисленные экологические нарушения, наблюдаемые в современном мире, выдвигают в качестве важной задачи химии и фармакологии создание эффективных нейротропных средств, в том числе с использованием новых групп органических соединений. К таким соединениям относятся производные каркасных аминов, а высокая липофильность молекул последних облегчает возможность непосредственного взаимодействия с биологическими мембранами, содержащими липидный слой [1-4].

Недавно было показано, что введение в ароматические сульфонамиды фармакофорного норборненового или норборнанового фрагментов, встречающихся в природных терпеноидах, обеспечило появление новых ценных нейротропных свойств, в частности анальгетического и противосудорожного действия [5-7]. До появления этих данных сульфонамиды были известны как противомикробные агенты [8, 9], однако введение в их структуры фармакофорных каркасных фрагментов привело к обнаружению антитромботического, антигликемического и антисклеротического действия [10-12]. В отличие от них базовые каркасные амины **1a-d** известны как противовирусные средства [13]. Каркасные амины используют-

ся также в качестве синтонов для конструирования новых лекарственных средств [3, 14, 15] (схема 1).

Цель настоящего исследования заключается в изучении транквилизирующей активности арилсульфонамидов, полученных взаимодействием каркасных аминов с арилсульфонилхлоридами, и описанных ранее в работах [16-20]. В первую очередь синтезированы и исследованы стереохимически однородные экзо- и эндо-сульфонамиды, полученные на основе аминов **1a, b** и их насыщенных аналогов. Структура соединений подтверждена анализом спектров ЯМР ^1H и тождеством соединений с ранее описанными сульфонамидами. На основе экзо-стереоизомера **1a** получены соединения **2a-f**, а из эндо-изомера **1b** — сульфонамиды **3a-k, 4** (схема 2).

Для сравнения исследованы аналоги **5a-c** соединения **3a** с различным удалением сульфонамидной группы от углеродного каркаса [21, 22] (схема 3).

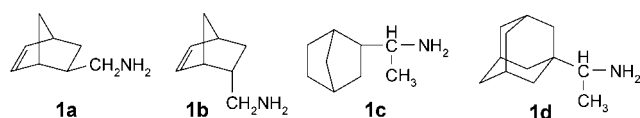


Схема 1

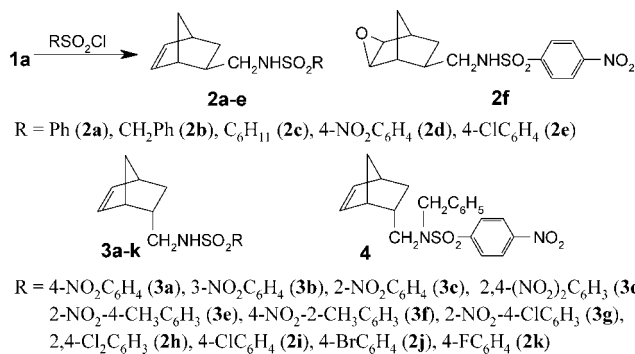


Схема 2

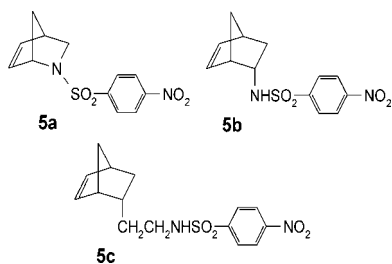


Схема 3

Синтезированы и исследованы стереоизомерные насыщенные аналоги арилсульфонамидов **6a**, **b** [23], а также продукты превращения **6c**, **d** доступного дейтифорина **1c** и ремантадина **1d** [24] (схема 4).

В работе изучены также соединения, в структурах которых, кроме каркаса и сульфонамидной группы, содержится дополнительный фармакофорный фрагмент мочевины **7a**, **b** [25] и аминоксипириновый фрагмент **8** (схема 5).

Аминоксипирт **8** ранее не описан, его получили взаимодействием эндо-амина **1b** с N-глицидил-4-нитрофенилсульфонамидом **9** (схема 6).

В ИК-спектре соединения **8** наблюдаются полосы симметричных и асимметричных колебаний группы SO_2 ($1335, 1165 \text{ см}^{-1}$) и нитрогруппы ($1531, 1352 \text{ см}^{-1}$), поглощение в области 3360 см^{-1} , вызванное колебаниями связей гидроксильной и аминогрупп, а также полосы колебаний связей бензольных колец [26]. Поглощение напряженной двойной связи ($\nu \text{ C}=\text{C}$) не показательно: эта полоса малоинтенсивна и смещена в необычную область $1575\text{-}1550 \text{ см}^{-1}$, в которой наблюдается полоса деформационных колебаний группы NH [26]. Однако напряженная двойная связь проявляется в виде полосы в области 721 см^{-1} ($\delta \text{ C}=\text{N}$) [27].

Присутствие двойной связи вытекает из анализа спектра ЯМР ^1H , в котором наблюдаются сигналы в области 6.12 и 5.89 м.д. Сигналы протонов мостика ($\text{H}^{7s}, \text{H}^{7a}$) размещены в области 1.42 и 1.23 м.д. ($^2J_{7s,7a} 7.8 \text{ Гц}$), а сигналы предмостиковых протонов (H^1, H^4) характеризуются значениями химических сдвигов 2.78 и 2.83 м.д. Для спектра ЯМР ^1H соединения **8** показательное размещение сигналов протонов H^{6x} и H^{6n} в области 1.82

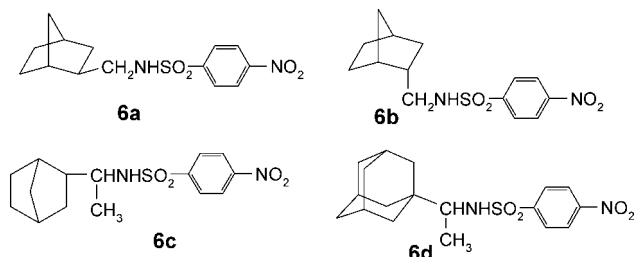


Схема 4

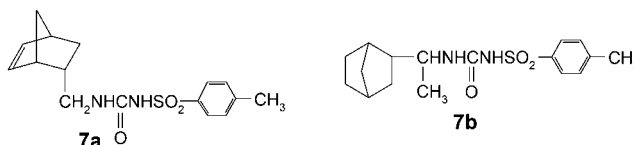


Схема 5

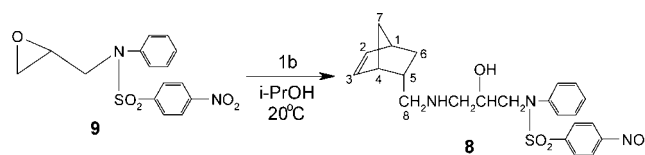


Схема 6

и 0.49 м.д.; этот факт рассматривают как убедительное подтверждение эндо-ориентации заместителя в норборненовом фрагменте молекулы аминоксипирипта **8**. Спектр ЯМР ^1H не противоречит структуре традиционного раскрытия эпоксида **9** в соответствии с правилом Красуского, согласно которому такая региохимия является следствием большей стерической доступности терминального углеродного атома молекулы оксирана **9** [28, 29]. Сигналы протонов аминоксипириптового фрагмента расположены в двух областях спектра — в области 3.60-3.67 м.д. резонируют протоны метиновой ($\text{CH}-\text{OH}$) и метиленовой (SO_2-NCH_2) групп, а в области 2.65-2.72 м.д. — протоны второй метиленовой группы (NCH_2) (рис.).

Спектр ЯМР ^1H сульфонамида **8** из-за совпадения резонанса протонов аминоксипириптового фрагмента в области 3.60-3.67 м.д. не содержит убедительного доказательства раскрытия эпоксидного цикла соединения **9** в соответствии с правилом Красуского; подобная региохимия является следствием большей стерической доступности терминального углеродного атома оксирана **9** для атаки молекулой каркасного амина [28, 29].

Для окончательного доказательства структуры аминоксипирипта **8** использованы результаты масс-спектрального исследования. Присутствие в нем интенсивных пиков ионов Φ_1 и Φ_2 одинаковой массы (136 m/e, 100%) указывает на основной путь фрагментации соединения и служит спектральным подтверждением раскрытия эпоксидного цикла в соответствии с правилом Красуского (схема 7).

Исследование острой токсичности соединений проводили по методу Личфилда и Вилкоксона в

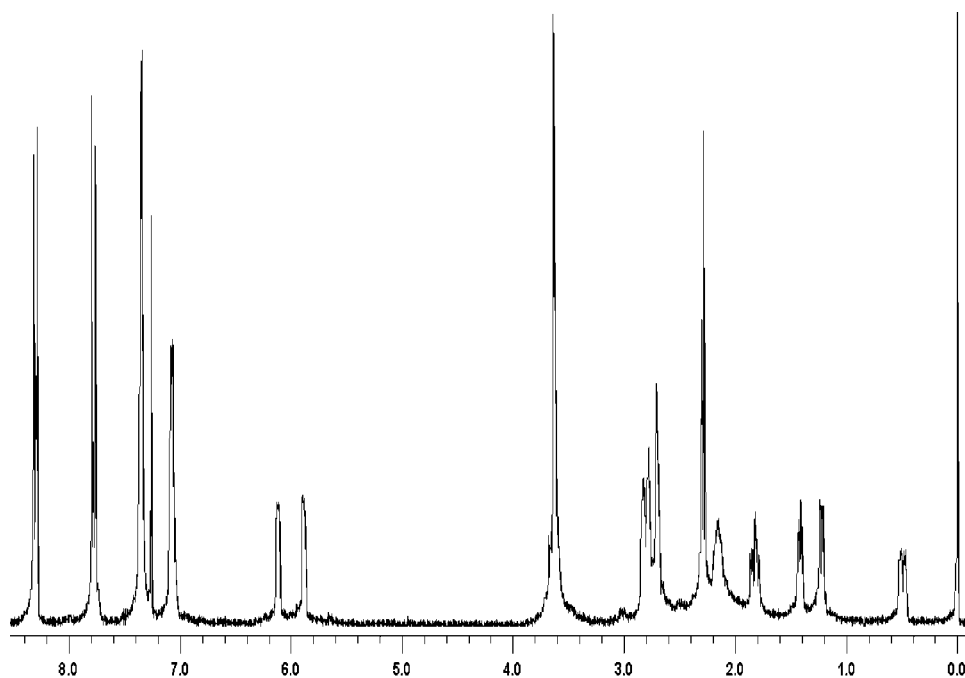


Рис. Спектр ЯМР ^1H соединения 8.

модификации Прозоровского [30]. Транквилизирующее (депримирующее) действие препаратов изучали по тесту увеличения продолжительности барбитурового сна, вызванного гексеналом [31]. Опытным животным вводили препараты в дозе 1/10 ЛД₅₀; данные опытной серии сопоставляли с результатами изучения контрольной группы животных, получивших вместо препарата изотонический раствор хлорида натрия. К растворам обеих серий в качестве солюбилизатора добавляли ТВИН-40. Результаты испытаний приведены в таблице.

Токсичность испытанных соединений находится в пределах 248–1225 мг/кг, что позволяет отнести их к соединениям средней токсичности.

Исследованный набор соединений позволил сделать определенные выводы о связи биологической активности со структурой соединений, которые касаются в первую очередь влияния характера каркаса. Действительно, сравнение транквилизирующего действия п-нитрофенилсульфонамидов **2d**, **f**, **6a-c** свидетельствует о значительном повышении депримирующей активности произ-

водных насыщенных аминов по сравнению с производными норборнена и снижении активности при введении в их молекулы оксианового фрагмента (соединение **2f**). Показательно исчезновение активности производного ремантадина **6d** по сравнению с бициклическим производным дейтифорина **6c** [32, 24].

На примере экзо-стереоизомеров установлено, что транквилизирующая активность сульфонамидов с заместителями в бензольных кольцах (соединения **2d**, **e**) значительно превышает таковую для фенил-, бензил-, циклогексилсодержащих аналогов **2a-c**; наилучшие результаты и в ряду эндо-стереоизомеров получены при изучении хлор-, бром- и нитросодержащих фенилсульфонамидов.

На примере нитрофенилсульфонамидов **3a-c** замечено снижение активности в ряду орто-, пара- и мета-нитроизомеров (172.5, 134.0 и 41.2%). Установлено, что дополнительное введение в ароматический фрагмент метильных групп (соединения **3e**, **f**), а также атома хлора (соединение **3h**) приводит к уменьшению их транквилизирующего

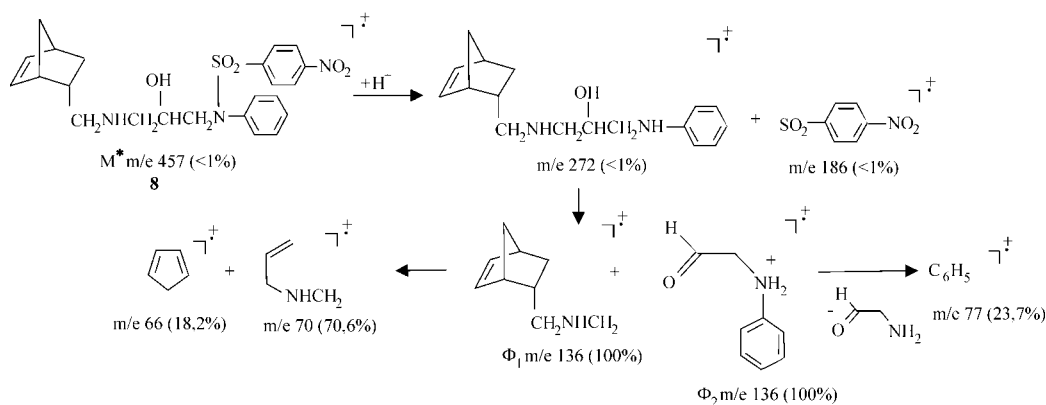


Схема 7

Транквилизирующая активность соединений 2-8

№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Транквилизирующая активность по отношению к контролю, %	№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Транквилизирующая активность по отношению к контролю, %
2a	358.4±31.5	56.4	3i	444.0±44.0	337.2
2b	235.2±33.9	90.3	3j	822.0±81.3	320.2
2c	518.0±35.2	60.0	3k	1000.2±115.1	89.2
2d	434.0±45.0	243.9	4	1066.0±83.3	66.8
2e	400.2±62.0	339.8	5a	349.0±37.4	215.3
2f	792.0±59.2	83.9	5b	268.0±42.0	129.8
3a	1225.0±125.0	134.0	5c	335.0±28.9	110.0
3b	300.1±21.0	41.2	6a	968.0±41.0	358.1
3c	949.0±92.5	172.5	6b	838.0±42.0	605.2
3d	248.3±52.3	122.3	6c	875.0±91.2	663.0
3e	469.3±40.7	58.5	6d	546.1±53.1	0
3f	868.0±57.0	115.8	7a	840.0±91.6	180.1
3g	284.1±25.2	180.2	7b	1045.0±22.9	189.3
3h	350.1±28.6	91.0	8	375.0±40.2	26.7

действия. Сравнение активности соединений **3a** и **4** свидетельствует о таком же влиянии бензильной группы у атома азота.

Сравнение транквилизирующего действия стереоизомеров **2d** и **3a**, **2e** и **3i** не позволяет выявить вклад стереохимического фактора, который был однозначно оценен как решающий в проявлении анальгетического и противосудорожного действия сульфонамидов [5].

На примере *p*-нитрофенилсульфонамидов эндо-ряда **5b**, с показано, что как уменьшение, так и рост числа метиленовых групп в заместителе по сравнению с ключевым образцом **3a** не привело к существенному изменению биологического действия, причем последнее заметно возрастает при появлении атома азота в каркасе (соединение **5a**).

Сравнение активности бициклических сульфонамидов с активностью соединений **7a**, **b** свидетельствует о высокой активности сульфониломочевин (180.1, 189.3%) и наименьшем в данном ряду транквилизирующем действии аминокспирта **8**.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре Spcoгd 75-IR в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ¹H записывали на радиоспектрометре с рабочей частотой 300 МГц для растворов соединений в дейтерохлороформе с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", элюент эфир, проявитель — пары йода.

Синтез стереоизомерных аминов **1a**, **b** проведен по методике [33], их насыщенных аналогов — по методикам [23, 24, 32]. Получение сульфонами-

дов проводили взаимодействием аминов и арилсульфонилхлоридов по одной из двух методик — в двухфазной системе (вода-эфир) в присутствии гидроксида натрия и в хлороформе в присутствии триэтиламина. Получение соединений **2a-e** описано в работах [16, 17], соединений **3a-k** — в работах [18-20], сульфонамидов **5b**, **c** — в работах [21, 22]. Свойства насыщенных сульфонамидов **6a-c** описаны в работах [23, 24, 32], сульфониломочевин **7a**, **b** — в работе [25]. Физические свойства и спектральные параметры полученных образцов соответствуют опубликованным данным.

N-Глицидил-N-фенил-4-нитрофенилсульфонамид (9). К смеси 16,7 г (0,05 Моль) *N*-фенил-4-нитрофенилсульфонамида и 69,4 г (0,75 Моль) эпихлоргидрина добавляли при перемешивании и нагревании до 90-95°C 0,12 г тетраметиламмонийхлорида. Смесь выдерживали в этих условиях 3 ч, после чего раствор обрабатывали кристаллическим едким натром (2,8 г, 0,07 Моль) при 30-40°C и дополнительно перемешивали 1,5 ч. Раствор, оставшийся после фильтрования смеси, промывали несколько раз дистиллированной водой, остаток эпихлоргидрина удаляли при пониженном давлении (115-125°C). Выход эпоксида **9** в виде кристаллизирующейся при хранении жидкости составляет 96%. Т.пл. — 127-129°C (из 2-пропанола). R_f 0.78 (эфир). ИК-спектр, см⁻¹: 1587, 1528, 1490, 1355, 1348, 1167, 1091, 851, 742. Найдено, %: С — 51.93, Н — 3.51, N — 10.17. C₁₂H₁₀N₂O₄S. Вычислено, %: С — 51.80, Н — 3.60, N — 10.07.

N-{3-[(Бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5-илметил)амино]-2-гидроксипропил}-N-(фенил)-4-нитрофенилсульфонамид (8). К раствору 0,12 г (1 ммоль) амина (**1b**) в 10 мл 2-пропанола добавляли 0,28 г

(1 ммоль) эпоксида (9), реакционную смесь перемешивали, после завершения реакции (данные ТСХ) растворитель удаляли в вакууме, полученный с количественным выходом остаток очищали хроматографированием в колонке, заполненной силикагелем, элюенты — диэтиловый эфир, его смесь с 2-пропанолом. Выход аминоспирта **8** — 80%. Т.пл. — 154-156°C, R_f 0.63 (эфир:2-пропанол 10:1). ИК-спектр, cm^{-1} : 3360, 3070, 1595, 1531, 1352, 1335, 1165, 1090, 854, 775, 754, 721. Найдено, %: С — 60.47, Н — 6.03, N — 9.09. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С — 60.38, Н — 5.95, N — 9.18.

Выводы

1. Изучена транквилизирующая активность стереоизомерных N-(арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов, сульфонамидов с бензильной, циклогексильной группами и их аналогов с насыщенными углеродными каркасами.

2. Представлены данные зависимости биологической активности от характера углеродного каркаса, заместителей у сульфониольной группы, а также вида и положения заместителей в бензольном кольце.

Литература

1. Ленева И.А., Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 2004. — Т. 38, №11. — С. 8-13.
2. Даниленко Г.І. // *Фізіологічно активні речовини.* — 1999. — №1 (27). — С. 41-44.
3. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. *Фармакология адамантанов.* — Волгоград: Волгоградская медицинская академия, 2001. — 320 с.
4. Zoidis G., Fytas S., Papanastasiou I. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №10. — P. 3341-3348.
5. Касьян Л.І., Зленко О.Т., Мамчур В.І. та ін. // *Фармац. журн.* — 2002. — №2. — С. 59-62.
6. Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Касьян Л.И. и др. // *Запорожский мед. журн.* — 2004. — Т. 2, №1 (22). — С. 48-50.
7. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Карпенко Д.В., Касьян Л.И. // *Вопр. химии и хим. технол.* — 2005. — №4. — С. 20-23.
8. Макаров В.А., Кудрин А.Н., Черных В.П., Дрогвозов С.М. *Фармакотерапия сульфониламидными и сульфамидными препаратами.* — К.: Здоров'я, 1991. — 183 с.
9. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т. — Изд. 14-е.* — М.: Новая Волна, 2002. — Т. 1. — 540 с.
10. Заявка 3720760 (1989) ФРГ. // *РЖХим.* — 1990. — 2080П.
11. Bondavalli F., Bruno O., Maricani E. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1987. — Vol. 42, №12. — P. 941-946.
12. Ranise A., Bondavalli F., Schenone P. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1988. — Vol. 43, №1. — P. 79-81.
13. Новаков И.А., Кулев И.А., Радченко С.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1987. — №4. — С. 454-458.
14. Тимофеев Д.И., Перминова Н.Г., Сербин А.В. и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2003. — Т. 48, №5. — С. 7-15.
15. Пат. 28197 (2006) Российская Федерация. — Бюл. №22.
16. Марков В.И., Касьян А.О., Селютин О.Б. // *Укр. хим. журн.* — 1994. — Т. 60, №8. — С. 575-581.
17. Касьян Л.И., Касьян А.О., Горб Л.Г., Клебанов Б.М. // *ЖОрХ.* — 1995. — Т. 31, вып. 5. — С. 678-688.
18. Kasyan L.I., Sereda S.V., Potekhin K.A., Kasyan A.O. // *Heteroatom Chem.* — 1997. — Vol. 8, №2. — P. 177-184.
19. Касьян А.О., Исаев А.К., Касьян Л.И. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, вып. 4. — С. 579-590.
20. Kasyan L.I., Tarabara I.N., Kasyan A.O. et al. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №8. — P. 1790-1797.
21. Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Касьян А.О. // *ЖОрХ.* — 1999. — Т. 35, вып. 4. — С. 647-648.
22. Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Касьян А.О. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, вып. 1. — С. 29-35.
23. Касьян А.О., Красновская О.Ю., Зленко Е.Т. и др. // *ЖОрХ.* — 1996. — Т. 32, вып. 8. — С. 1156-1164.
24. Касьян А.О., Оковитый С.И., Красновская О.Ю., Касьян Л.И. // *ЖОрХ.* — 1997. — Т. 33, вып. 7. — С. 1058-1063.
25. Касьян А.О., Тарабара И.Н., Голодаева Е.А., Касьян Л.И. // *ЖОрХ.* — 2001. — Т. 37, вып. 11. — С. 1729-1731.
26. Наканиси К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений.* — М.: Мир, 1965. — 209 с.
27. Зефирова Н.С., Соколов В.И. // *Усп. хим.* — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
28. Parker R.E., Isaacs N.S. // *Chem. Rev.* — 1959. — Vol. 59, №4. — P. 737-799.
29. Касьян Л.И., Касьян А.О., Оковитый С.И., Тарабара И.Н. *Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность.* — Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 2003. — 516 с.
30. Прозоровский В.Б. // *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
31. *Фармакологія / За ред. Чекмана І.С.* — К.: Вища школа, 2001. — 597 с.
32. Пат. 46830 (2002). Україна. — Бюл. №6.
33. Alder K., Heimbach K., Reubke R. // *Chem. Ber.* — 1958. — Bd. 97, №7. — S. 1516-1524.

Надійшла до редакції 23.02.2009 р.