

УДК 547.312:547.269.352

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФОАМИДОВ С КАРКАСНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Л.И.Касьян, Е.Т.Зленко*, А.В.Туров**, С.А.Придьма, А.О.Касьян

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

* Днепропетровская государственная медицинская академия

** Киевский национальный университет им. Т.Г.Шевченко

Ключевые слова: каркасные амины; сульфонамид; антигипоксическая активность

Изучена антигипоксическая активность стереоизомерных (N-арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов. Показана связь биологического действия со структурой сульфонамидов — характером сульфонильного остатка, количеством и характером заместителей в бензольном кольце, а также пространственной ориентацией (экзо- или эндо-) заместителя относительно норборненового каркаса.

THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF SULFONAMIDES WITH FRAME FRAGMENTS

L.I.Kasyan, Ye.T.Zlenko, A.V.Turov, S.A.Pridma, A.O.Kasyan

The antihypoxic activity of stereoisomeric (N-arylsulfonyl)-5-aminomethylbicyclo[2.2.1]hept-2-enes has been studied. The “biological activity-structure” relationship (the character of the sulfonyl fragment, the number and the character of groups in the benzene ring, as well as the space orientation (exo- or endo-) of the substituent in relation to the norbornene frame) has been shown.

АНТИГИПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ СУЛЬФОАМІДІВ З КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Л.І.Касьян, О.Т.Зленко, О.В.Туров, С.О.Придьма, А.О.Касьян

Вивчена антигіпоксична активність стереоізомерних (N-арилсульфоніл)-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-енів. Показано зв'язок біологічної дії зі структурою сульфонамідів — характером сульфонильного фрагменту, кількістю і характером замісників у бензольному кільці, а також просторовою орієнтацією (екзо- або ендо-) замісника відносно норборненового каркасу.

Гипоксия представляет собой стрессорную ситуацию, которая сопровождается развитием разнообразных патологических процессов, возникающих на основе нарушения окислительного метаболизма. Дефицит кислорода наблюдается при различных условиях производственной деятельности человека, например, при работе шахтеров, подводников, космонавтов, альпинистов. Гипоксические состояния возникают при патологии сердечно-сосудистой системы и нарушении кровоснабжения различных органов и тканей и, в первую очередь, ЦНС. Ухудшение поступления кислорода является следствием таких тяжелых заболеваний как бронхоспазм, отек легких, депрессия дыхания.

В условиях кислородного дефицита наблюдаются глубокие нарушения энергетического обмена. Происходит редукция процессов окислительного фосфорилирования, угнетение сукцинат-оксидантной системы, ингибирование активности основных ферментов дыхательной цепи [1, 2]. Активируются процессы свободнорадикального окисления, приводящие к поражению мембран — мембранопатии различных жизненно важных органов и структур головного мозга [3].

Поэтому для эффективной терапии современная медицина нуждается в препаратах, повышаю-

щих устойчивость организма к дефициту кислорода, то есть являющихся антигипоксантами. Поиск новых соединений, способствующих устранению дезадаптации окислительного обмена, является актуальной и важной задачей фармакологии. Решению этой задачи посвящается настоящее исследование.

В данной работе приведены результаты изучения антигипоксической активности сульфонамидов с каркасными фрагментами, прежде всего производных стереоизомерных экзо- и эндо-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов **1a, b**, полученных по схеме 1 [4].

Ранее была отмечена антитромботическая, антигликемическая и антисклеротическая активность соединений этой группы [5-7]. В работах [8-12] проведен анализ аналгетической, противосудорожной активности (N-арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов и их аналогов, получены патенты, подтвердившие актуальность синтетических и фармакологических исследований в этой области [13, 14]. Жесткие каркасы с “закрепленными” в пространстве заместителями представляют собой перспективные модели для изучения зависимости биологической активности от химической структуры соединений. К числу до-

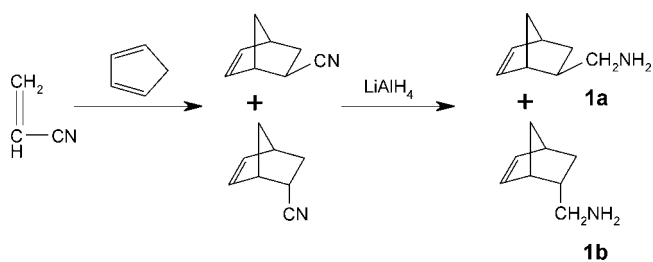
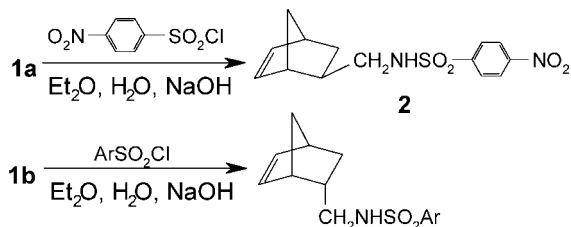


Схема 1



3a-g

Ar = C₆H₄NO₂-п (3a), C₆H₄NO₂-м (3b),
C₆H₄NO₂-о (3с), C₆H₃(NO₂)₂-о,п (3d),
C₆H₃NO₂-п,CH₃-о (3e), C₆H₃NO₂-о,CH₃-п (3f),
C₆H₃NO₂-о,Cl-п (3g)

Схема 2

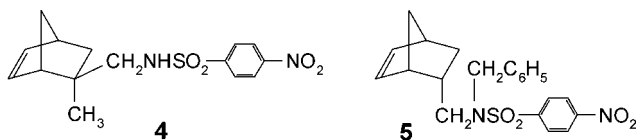


Схема 3

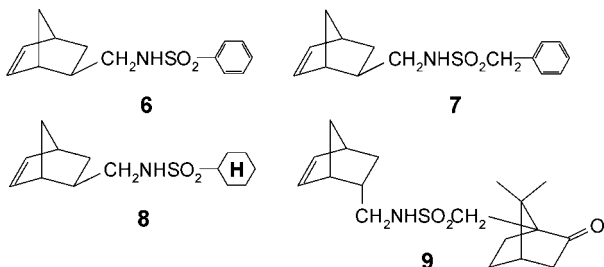


Схема 4

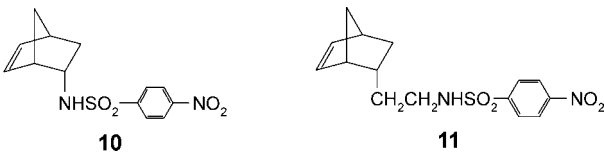


Схема 5

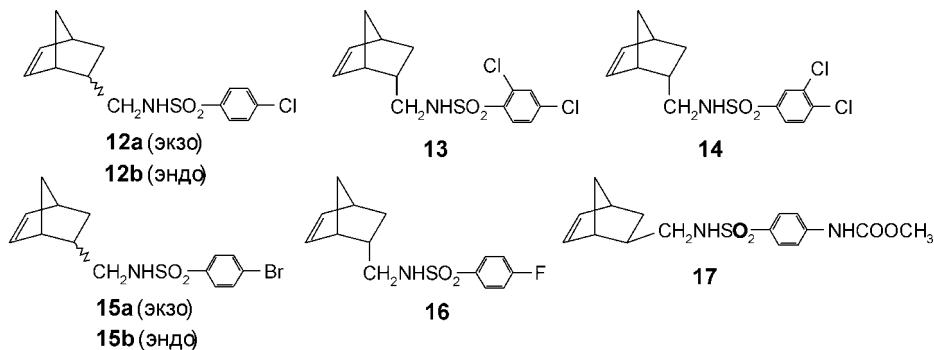


Схема 6

стоинств предложенных препаратов относится возможность их синтеза на основе циклопентадиена — доступного продукта коксохимического и нефтехимического производств.

Исследованные в данной работе соединения входят в группу нитрофенилсульфонамидов, а также их галогенсодержащих аналогов. Получение и свойства, а также строгое подтверждение химического строения соединений приведены в работах [15-17]. Нитрофенилсульфонамиды получены по схеме 2.

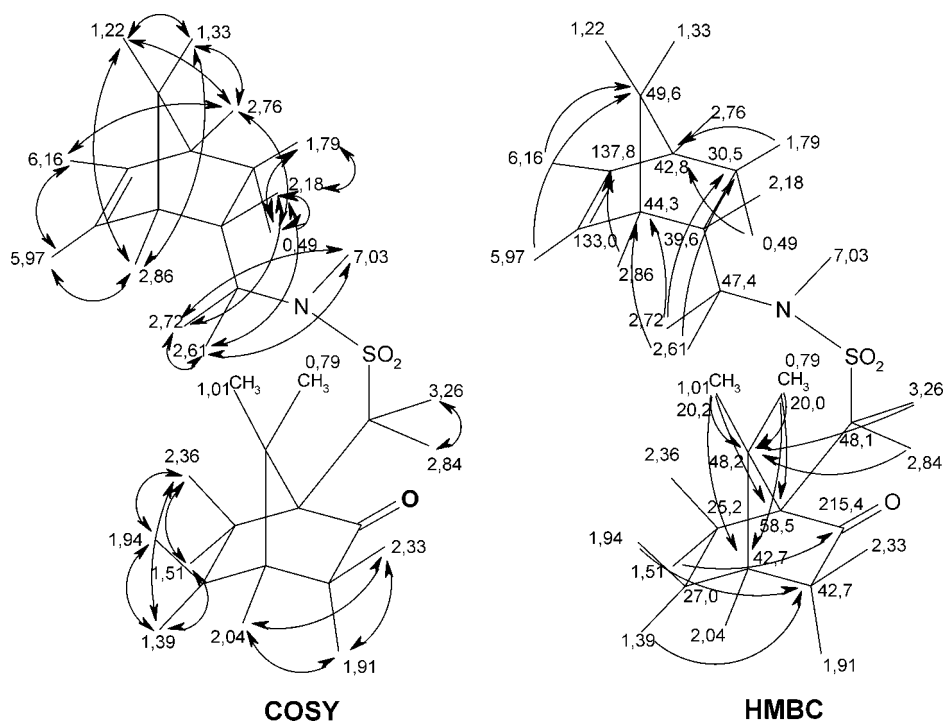
Варианты размещения нитрогрупп в бензольном кольце изучены на примере эндо-стереоизомеров **3a-g**. Для сравнения исследованы сульфонамиды **4, 5** [18, 19] (схема 3).

Для изучения вклада нитрогруппы и ароматического фрагмента получены и исследованы сульфонамиды **6-9** [16, 20] (схема 4).

Для установления влияния длины спейсерной группы, связывающий углеродный каркас с атомом азота, исследованы сульфонамиды **10, 11** [21, 22] (схема 5).

В группу галогенсодержащих сульфонамидов включены соединения **12-16**, полученные, как и вышеописанные, взаимодействием аминов **1a, b** с соответствующими арилсульфонилхлоридами [16, 17, 19]. Для сравнения использован уретан (**17**) (схема 6).

В данной работе впервые получен и исследован как потенциальный нейротропный агент сульфонамид **9**, включающий два родственных бициклических углеродных каркаса. Строение соединения подтверждено спектральными методами. В ИК-спектре соединения наблюдались полосы связей NH (3300 см⁻¹), карбонильной группы фрагмента камфоры (1741 см⁻¹), сульфонильной группы (1335, 1154 см⁻¹). Присутствие норборненового фрагмента следует из наличия полос в областях 3072 и 730 см⁻¹, которые отнесены соответственно к валентным и деформационным колебаниям связи =C—H [23]. В спектре ЯМР ¹H наблюдались сигналы протонов метильных групп и другие, но этого недостаточно для характеристики сложной структуры сульфонамида. В связи с этим проведены эксперименты по гомоядерной (COSY) и гетероядерной ¹H-¹³C (HMQC, HMBC) корреляции [24], результаты которых и значения химических сдвигов ядер отражены на рисунке.

Рис. Важнейшие корреляции, использованные для отнесения сигналов в спектрах ЯМР соединения **9**.

Изучение острой токсичности проводили по методу Литчфилда и Вилкоксона в модификации Прозоровского [25], антигипоксической активности — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [26]. Во всех случаях животным вводили испытуемые соединения в дозе 1/10 ЛД₅₀. Данные опытной серии сопоставляли с результатами изучения контрольной группы животных, получавших вместо препарата изотонический раствор хлорида натрия. К растворам обеих серий добавляли в качестве солюбилизатора ТВИН-40.

Результаты исследования токсичности и антигипоксической активности гидрохлоридов аминов **1a, b** и сульфонамидов приведены в табл.

Токсичность соединений обнаружена в пределах 56.3–1225.0 мг/кг. Наиболее токсичны в изученном ряду амид 10-камфорсульфокислоты **9** и уретан **17**, наименее токсичен эндо-сульфонамид **3a**, среди галогенсодержащих соединений — N-(п-фторфенилсульфонил)-эндо-5-аминометилбисцикло[2.2.1]гепт-2-ен **16** (1000.2 мг/кг). Более токсичны п-бромсульфонамиды **15a, b** (903.1 и 822.0 мг/кг) и хлорсодержащие сульфонамиды **12-14** (400–700 мг/кг).

Из 26 изученных соединений антигипоксантами оказались 16, диапазон их активности составил 13.3–144.2% по отношению к контролю. Значительный набор соединений позволил сделать ряд выводов о связи структуры соединений с биологической активностью.

Первый из выводов свидетельствует о связи проявления антигипоксического действия с присутствием в молекулах нитро- или галогензамещенного бензольного кольца. Показательно пол-

ное отсутствие активности у обеих стереоизомерных форм базовых аминов **1a, b**, а также производных бензил- и циклогексилсульфокислот **7, 8**; незначительно действие амида камфорсульфокислоты **9** и незамещенного по бензольному кольцу амида **6**. Наблюдается влияние на биологическую активность локализации заместителей в различных положениях бензольного кольца. Действительно, антигипоксическое действие нитрофенилсульфонамидов эндо-ряда **3a-c** возрастает в ряду пара- < мета- < орто-изомеров (0, 42.1, 80.3%) и максимально для динитрофенилсульфонамидов (**13, 14** с двумя атомами хлора также существенно различаются по активности (86.7 и 0%).

Набор стереоизомеров **2** и **3a, 12a, b, 15 a, b** позволил сделать вывод о связи биологической активности с ориентацией заместителей в норборненовом фрагменте, а именно о преобладающей активности экзо-сульфонамидов по сравнению с эндо-стереоизомерами, два из которых (соединения **3a, 12b**) полностью неактивны как и фторсодержащий эндо-сульфонамид **16**. Показательно, что неактивен также продукт алкилирования **5** базового эндо-сульфонамида **3a**. Введение в орто-положения бензольных колец молекул эндо-сульфонамидов **3a, 12b** дополнительных активирующих заместителей позволило получить сульфонамиды **3g, 13**, обладающие антигипоксической активностью. Активация мета-положения не приводит к успеху (соединение **14**).

Показано, что пассивность эндо-стереоизомеров связана с характером спейсера — метиленовой группы, связывающей углеродный каркас с атомом азота. Об этом свидетельствует обнаруженная

Таблица

Острая токсичность и антигипоксическая активность аминов 1а, б и фенилсульфонамидов 2-17

№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Увеличение продолжительности жизни в условиях гипоксии по отношению к контролю, %	№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Увеличение продолжительности жизни в условиях гипоксии по отношению к контролю, %
1a HCl	335.0±28.9	0	7	235.2±33.9	0
1b HCl	331.0±31.0	0	8	518.0±35.2	0
2	434.0±45.0	95.7	9	56.3±12.0	30.8
3a	1225.0±125.0	0	10	268.0±42.0	18.7
3b	324.5±19.3	42.1	11	335.0±28.9	52.7
3c	949.0±92.5	80.3	12a	400.2±62.0	144.2
3d	248.3±52.3	86.0	12b	444.0±44.0	0
3e	469.3±40.7	54.2	13	350.1±28.6	86.7
3f	868.0±57.0	20.8	14	700.0±76.2	0
3g	284.1±25.2	98.2	15a	903.1±101.0	59.1
4	600.0±72.1	28.4	15b	822.0±81.3	13.3
5	1066.0±83.3	0	16	1000.2±115.1	0
6	358.4±31.5	23.0	17	146.1±44.0	0

активность аналогов соединения **3a** — сульфонида **10**, не содержащего метиленовой группы, и гомолога с двумя упомянутыми группами **11**.

На примере экзо-стереоизомеров показано, что хлорсодержащий изомер **12a** активнее аналогичного нитро- **2** и бромпроизводного **15a** (144,2%, 95,7%, 59,1%). Присутствие ангулярной по отношению к заместителю метильной группы снижает активность (для соединения **4** — 28,4%).

Механизм антигипоксического действия не изучен, однако обнаружены данные, свидетельствующие о связи этого вида нейротропной активности с транквилизирующим действием. Например, антигипоксическому действию шести наиболее активных соединений (**2**, **3c**, **3d**, **3g**, **12a**, **13**) соответствует высокая транквилизирующая активность (243,9, 172,5, 122,3, 180,2, 339,8, 91,0%); последняя присуща в разной мере всем исследованным сульфонидами (**1-17**).

Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре Spеcord 75-IR в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ¹H записывали на радиоспектрометрах с рабочими частотами 300 и 400 МГц для растворов соединений в дейтерохлороформе или дейтеродиметилсульфоксиде 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. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Синтез экзо- и эндо-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов **1a**, **б** проведен по методике [4], полу-

чение соединения **2** описано в работе [14], соединений **6**, **12a**, **15a** — в работе [16], соединений **3a**, **с**, **d**, **g**, **12b**, **15b**, **16**, **17** — в работе [17], соединения **4** — в работе [18], соединений **3b**, **e**, **f**, **5**, **8**, **14** — в работе [19], сульфонидами **7**, **8** — в работе [20], соединений **10**, **11** — в работах [21, 22]. Физические свойства и спектральные параметры полученных образцов соответствуют опубликованным данным.

N-(Бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5-илметил)-10-камфорсульфонидамид (9). К смеси 0,40 г (0,0032 Моль) амина **1b**, 0,32 г (0,45 мл, 0,0032 Моль) триэтиламина и 8 мл хлороформа добавляли по каплям при перемешивании раствор 0,80 г (0,0032 Моль) 10-камфорсульфохлаорида, затем продолжали перемешивание, окончание реакции определяли по данным ТСХ. Раствор промывали 10 мл 5%-ной соляной кислоты, растворитель удаляли, сульфонидамид перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход — 74,7%, Т. пл. — 94-95°C, R_f 0,91. ИК-спектр, см⁻¹: 3300, 3072, 1741, 1335, 1154, 730. Найдено, %: С — 64,16, Н — 7,97, N — 4,09. С₁₈H₂₇NO₃S. Вычислено, %: С — 64,09, Н — 8,01, N — 4,15.

Выводы

1. Изучена антигипоксическая активность стереоизомерных N-(арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов и их аналогов с бензильной, циклогексильной группой и дополнительным каркасным фрагментом камфоры.

2. Показана зависимость биологической активности от характера заместителей у атома азота и в бензольном кольце, а также от пространственной ориентации заместителей относительно норборненового каркаса.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Хачатурян М.Л., Панченко Л.А. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 1999. — Т. 127, №6. — С. 625-628.
2. Nitagami Y., Zubrov A.B., Mishra O.P., Delivoria-Papadouroulus M. // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 69, № 4. — P. 1542-1547.
3. Талкин Б.Н., Баринов В.А., Гунов Л.А. и др. // *Вопр. мед. хим.* — 1994. — Т. 40, №1. — С. 16-18.
4. Alder K., Heimbach K., Reubke R. // *Chem. Ber.* — 1958. — Bd. 97, №7. — S. 1516-1524.
5. Заявка 3720760 (1989) ФРГ. // *РЖХим.* — 1990. — 2080П.
6. Bondavalli F., Bruno O., Mariani E. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1987. — Vol. 42, №12. — P. 941-946.
7. Ranise A., Bondavalli F., Schenone P. et al. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1988. — Vol. 43, №1. — P. 79-81.
8. Касьян Л.И., Зленко О.Т., Мамчур В.И. та ін. // *Фармац. журн.* — 2002. — №2. — С. 59-62.
9. Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Касьян Л.И. и др. // *Запорожский мед. журн.* — 2004. — Т. 2, №1 (22). — С. 48-50.
10. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Карпенко Д.В., Касьян Л.И. // *Вопр. химии и хим. технол.* — 2005. — №4. — С. 20-23.
11. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Тарабара И.Н. и др. // *Вопр. химии и хим. технол.* — 2004. — №4. — С. 85-89.
12. Тарабара И.Н., Зленко Е.Т., Бондаренко Я.С. и др. // *ЖОрФХ.* — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 54-59.
13. Пат. 10504 (1996). Україна. — Б.В. №6.
14. Пат. 46836 (2002). Україна. — Б.В. №6.
15. Марков В.И., Касьян А.О., Селютин О.Б. // *Укр. хим. журн.* — 1994. — Т. 60, №8. — С. 575-581.
16. Касьян Л.И., Касьян А.О., Горб Л.Г., Клебанов Б.М. // *ЖОрХ.* — 1995. — Т. 31, вып. 5. — С. 678-688.
17. Kasyan L.I., Sereda S.V., Potekhin K.A., Kasyan A.O. // *Heteroatom Chem.* — 1997. — Vol. 8, №2. — P. 177-184.
18. Касьян А.О., Зленко Е.Т., Оковитый С.И. и др. // *ЖОрХ.* — 2001. — Т. 37, вып. 11. — С. 1640-1645.
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. Зефиоров Н.С., Соколов В.И. // *Усп. хим.* — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
24. Кларидж Т.Д.В. *Современные методики ЯМР высокого разрешения в химии / Пер. с англ.* — К., 2006. — 350 с.
25. Прозоровский В.Б. // *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
26. Лукьянова Л.Д. // *Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства.* — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.

Надійшла до редакції 29.01.2008 р.