

## СИНТЕЗ, СТРУКТУРЫ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТ

Хома Р. Е.<sup>1,2</sup>, Эннан А. А.<sup>2</sup>, Гридина Т. Л.<sup>3</sup>, Федчук А. С.<sup>4</sup>, Лозицкий В. П.<sup>4</sup>,  
Годован В. В.<sup>3</sup>, Антоненко П. Б.<sup>3</sup>, Трокай И. И.<sup>1</sup>, Гельмбольдт В. О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, г. Одесса, Украина

<sup>2</sup>Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека

МОН и НАН Украины, г. Одесса, Украина

<sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

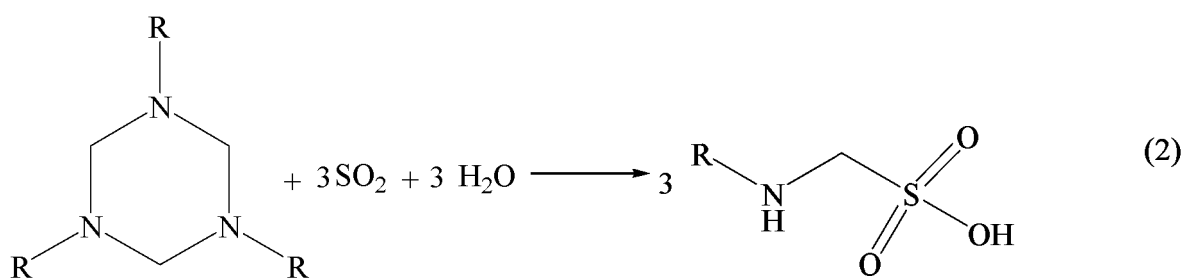
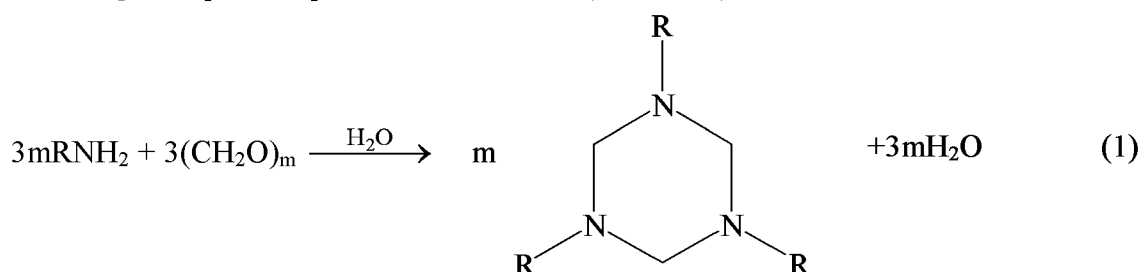
<sup>4</sup>Научно-Исследовательский Центр БППП

«Биомедицинская проверка продуктов и препаратов», г. Одесса, Украина

e-mail: rek@onu.edu.ua

Аминометансульфокислота (АМСК, I), ее N-замещенные производные и их соли обладают широким спектром биологической активности – противовирусной (противогриппозной), антимиотической, цитостатической, бактерицидной [1, 2], что стимулирует поиск новых потенциальных лекарственных препаратов на их основе.

Ранее [3] нами был предложен новый метод синтеза N-производных аминометансульфокислоты, отличающийся от известных высоким выходом целевых продуктов (до 95%), дешевизной и доступностью используемого сырья. По оригинальной методике синтезирован ряд N-производных АМСК (R-АМСК):



где R – CH<sub>3</sub> (II), HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (III), (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C (IV), (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C (V) и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (VI).

Полученные соединения охарактеризованы методами элементного анализа, РСА, КР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. По данным РСА, в случае реакционной системы с участием Трис (IV) образуется продукт гидролиза целевого соединения – гидроксиметансульфонат *трис*(оксиметил)аминометана.

С целью установления температурной зависимости ионизации АМСК, R-АМСК и сравнения с известными данными проведено рН-метрическое исследование их поведения при 298 – 313 К. На основании полученных данных определены значения  $pK'_2$ , границы рН буферного действия и оценена буферная емкость растворов R-АМСК. Методом QSAR рассчитаны значения липофильности ( $\log P_{ow}$ ) и молярной рефракции ( $MR$ ) для

последующего прогнозирования физико-химических и токсикологических свойств указанных соединений (таблица). Определены термодинамические функции ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$  и  $\Delta S$ ) диссоциации по второй ступени соединений (I)–(III), (V) и (VI) в изоэлектрической точке ( $\mu = 4,75 \cdot 10^{-4}$  М) при 298-313 К.

Таблица

**Структурные и физико-химические характеристики аминотансульфонокислот**

Кислота	$M$ , г/моль	$V$ , E <sup>3</sup>	$pK_2$	$pH_{буф}$	$\Delta pH/\Delta T$	$MR$ , Å	$\log P_{ow}$
<b>I</b>	111,12	192,809	5,75	5,95 – 11,75	0,0438	19,38	-0,67
<b>II</b>	125,15	506,8(3)	9,67	7,05 – 11,70	0,0465	24,15	-0,27
<b>III</b>	155,17	637,32(8)	9,36	7,55 – 11,70	0,0490	30,44	-0,71
<b>V</b>	167,23	825,9(5)	9,96	8,06 – 11,35	0,0511	37,95	0,57
<b>VI</b>	201,25		8,76	6,50 – 11,15	0,0997	48,76	1,51

Обозначение:  $M$  – молярная масса;  $V$  – молярный объем;  $pK_2$  – отрицательный десятичный логарифм  $K_2$ ;  $MR$  – молярная рефракция;  $P_{ow}$  – коэффициент распределения в системе октанол – вода.

Данная группа производных АМСК обладает приемлемыми физико-химическими свойствами (стабильность, водорастворимость и др.), что предполагает целесообразность их всестороннего фармакологического исследования.

Для соединений **I**, **II**, **V** и **VI** (в виде натриевых солей) была определена острая токсичность на крысах-самцах линии Вистар при пероральном и парентеральном путях введения. Результаты исследования соли соединения **II** при внутрибрюшинном введении в дозе 2000 мг/кг позволили отнести его к классу практически нетоксичных веществ по классификации К. К. Сидорова (1973). Однако при парентеральном применении других солей (**I**, **V** и **VI**) в дозах от 1000 до 2000 мг/кг наблюдалось выраженное местнораздражающее действие в месте введения. Пероральное применение Na солей **I**, **II**, **III**, **V** и **VI** в дозе 5000 мг/кг не вызывало гибели крыс, то есть исследуемые соединения при данном пути введения относятся к практически нетоксичным веществам.

Противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1) изучали с использованием культуры ткани хорион-аллантоисных оболочек (ХАО) 10-12-дневных куриных эмбрионов [4]. Получены результаты, свидетельствующие о статистически значимом подавлении репродукции вируса гриппа А/Гонконг/1/68 (H3N2) препаратами **V** и **VI** на культуре ХАО. Аналогичные результаты получены и в отношении штамма вируса гриппа А/PR/8/34(H1N1). Препараты **V** и **VI** статистически достоверно тормозили репродукцию этого вируса на тканевой культуре ХАО.

Это свидетельствует о целесообразности дальнейших исследований токсико-фармакологического профиля новых производных аминотансульфонокислоты.

**Список литературы**

1. *Batyeva É.S., Andreev S.V.* // Pharm. Chem. J. – 1991. – Vol. 25, No 4. – P. 272-274.
2. *Gryaznov P.I., Kataeva O.N., Naumova O.E., Musin R.Z., Al'fonsov V.A.* // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – V. 80, No 4. – P. 761-764.
3. *Хома Р.Е., Шестак А.А., Шнишкин О.В., Баумер В.Н., Брусилковский Ю.Э., Короева Л.В., Эннан А.А., Гельмбольдт В.О.* // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 3. – С. 525-526.
4. *Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации: [ред. А.В.Стефанов].* – К.: Авиценна, 2002. – С.395-420.