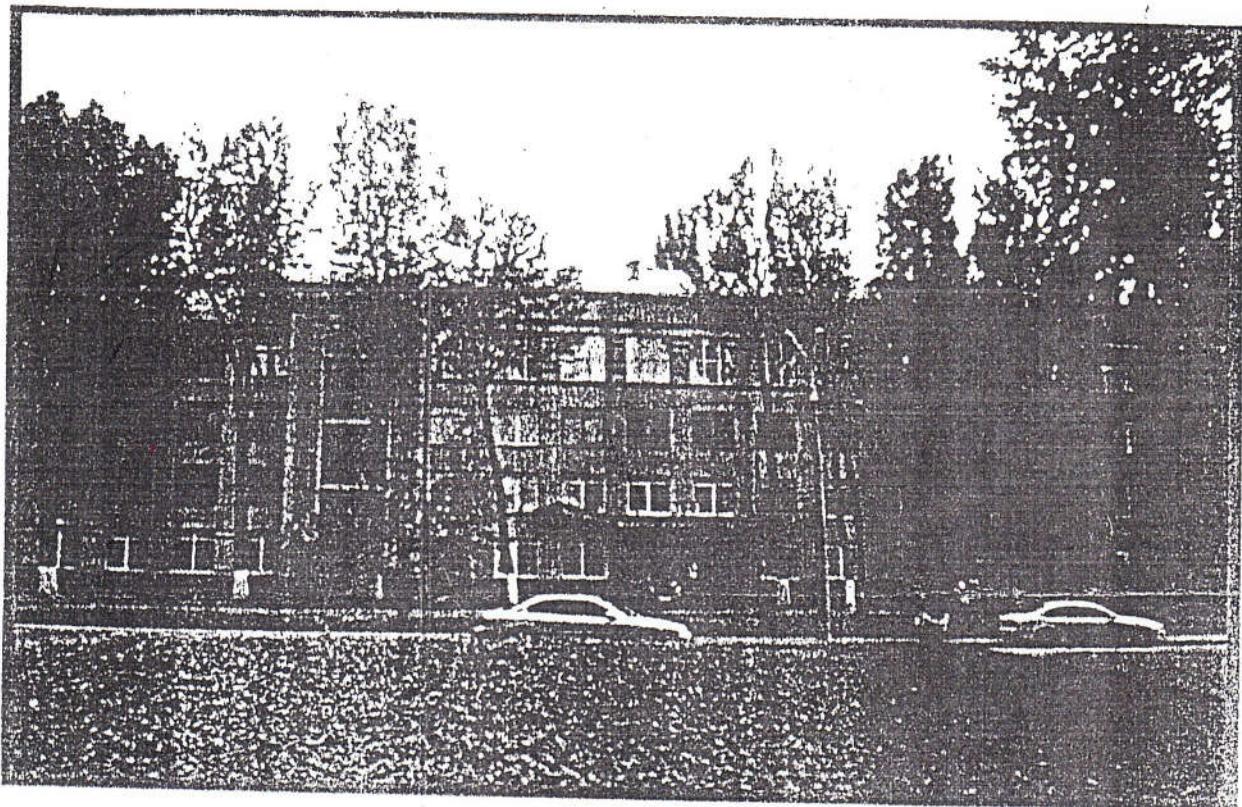


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІНЕТ
З ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА



ЗБІРНИК
НАУКОВИХ ПРАЦЬ
СПІВРОБІТНИКІВ НМАПО
імені П.Л. Шупика

ВИПУСК 18
КНИГА 3

Київ – 2009

МЕТИЛОВІ ЕФРИ АМІДІВ З-КАРБОКСИ-2-ХЛОРСУКЦИНІЛОВОЇ КИСПОТИ, ЇХ СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Ісаєв С.Г., Суплейман М.М., Кобзар Н.П., Єрьоміна З.Г.,

Брунь Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. Здійснено синтез метилових ефірів амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти. Було встановлено, що синтезовані речовини мають протизапальну, діуретичну та бактеріостатичну активність.

Ключові слова: синтез, амінд, амінонензоїна, бурситинова кислота, фармакологічна активність.

ВСТУП

Одним із напрямків пошуку БАР є синтез субстанцій, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що дозволяє модифікувати їх структуру для вивчення залежності "структура-активність-токсичність". Раніше проведени дослідження [2-4] серед похідних карбоксисукцинілової кислоти виявили сполуки з протизапальною, анальгетичною, діуретичною, гіпоглікемічною та іншою активністю.

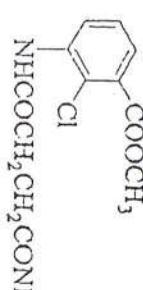
Метою роботи є синтез нових потенційних субстанцій в ряду 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти, а саме – алікінаміди та іх метилові ефіри, астановлення їх будови та вивчення біологічної активності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метилові ефіри амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти (1-8) синтезовано на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету (зав. каф. проф. І.С. Гриценко). Вихідні аміди 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти одержано взаємодією первинних алікінамідів з N-індідом в середовищі метанолу [2]. Метилові ефіри алікінамідів 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти синтезовано шляхом взаємодії кислот з абсолютним метанолом при нагріванні у присутності концентрованої сульфатної кислоти. Будова, індивідуальність синтезованих речовин (1-8) підтверджена даними елементного аналізу, і-спектрів, якісними реакціями та методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту (табл. 1). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Для виявлення протизапальної активності у сполук (1-8) досліджували їх здатність припиняти розвиток набряку при гострому запаленні, викликаному субплантарним введенням 1% карагену в папку міші [1]. Досліджувані сполуки (1-8) вводили перорально у вигляді супензії, стабілізованої емульгатором твіном-80 у дозі 20 мг/кг маси тіла тварини. Аналігетичну дію вивчали на білих щурах на моделі гарячої пластиинки у дозі 20 мг/кг [1]. Як препарат порівняння в експерименті було використано анальгін. Діуретичний ефект кожної речовини досліджували за методом Є.Б.

Метилові ефіри амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти



Спо- лука	R	Вихід %	T, при °C	Частота поділивання	Частота поділивання	R ^a
1	C ₆ H ₅	82	155-158	1302	1705	1280
2	CH ₃ COON	78	131-133	3370	1690	1275
3	C ₆ H ₅	79	158-161	3376	1722	1268
4	C ₆ H ₅ CO	80	140-142	3375	1716	1290
5	C ₆ H ₅ Cl	81	170-171	3376	1672	1054
6	C ₆ H ₅ N	80	165-167	3355	1700	1254
7	C ₆ H ₅ OH	85	170-172	3362	1672	1290
8	C ₆ H ₅ CO ₂ H	88	182-184	3331	1724	1292

Примітка: *кристалізують із етаного метанолу; **значення R^a наведені в системі етенол-хлороформ-гексан (2:1:1).

Вивчали діуретичну активність порівняно з гіпоглікемидом. Дослідження протимікробної активності проводили за методикою двохкратних серійних розведень у рідкому живильному середовищі видноємо грампозитивних і-спектрах синтезованих речовин. Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали на білих мішах при внутрішньошлунковому їх введенні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метилові ефіри амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинілової кислоти (1-8) мають кристалічну будову, нерозчинні у воді, розчинні лугів (на відміну від вихідних речовин), у гексані, розчинні в етанолі, ДМФА, діоксані. В і-спектрах синтезованих речовин спостерігаються смуги поглинання валентних коливань NH-групи при 3381-3358 см⁻¹, карбонільної групи в ділянці 1724-1653 см⁻¹. Валентні коливання складноефірної групи представлені в спектрах смуги поглинання в межах 1292-1275 см⁻¹ (і-спектр).

піком є 55-57 см, а висота – 1578-1562 см³, а метапеново – 1418-1405 см³. Коливання
від 1418 до 1578 см³ (табл. 1).

Біологічна активність метилових ефірів амідів 3-карбокси-2-

167

Способ	Произв. изделий, % у доз 20 мкг	Активн- ость, % у доз 20 мкг	Бактериостатична МПК (мкг/мл)				DL ₅₀ мкг (доза- ния)
			Діїретич- на, % у доз 50 мкг	Засоцис- тн. стабі- лізатор	Синт. Кшико- вий пак- етич-	Синт. пак- етич-	
1	14,1	20,7	140	125	250	62,5	250
2	32,5	37,4	238	62,5	125	31,2	>2000
3	0	25,4	124	125	250	62,5	250
4	30,7	39,2	62	62,5	250	62,5	>2000
5	25,3	45,4	80	125	250	62,5	>2000
6	0	5	125	125	250	125	250
7	0	0	145	62,5	250	62,5	125
8	33,2	45,5	214	62,5	125	31,2	250
9	35,5	-	-	-	-	-	360
10	-	55,0	-	-	-	-	1197
11	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-
56	-	-	-	-	-	-	-
57	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-
59	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-
62	-	-	-	-	-	-	-
63	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-
66	-	-	-	-	-	-	-
67	-	-	-	-	-	-	-
68	-	-	-	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-
74	-	-	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	-	-	-
76	-	-	-	-	-	-	-
77	-	-	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-	-	-
79	-	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-	-
81	-	-	-	-	-	-	-
82	-	-	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	-	-	-
84	-	-	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	-	-	-
86	-	-	-	-	-	-	-
87	-	-	-	-	-	-	-
88	-	-	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	-
91	-	-	-	-	-	-	-
92	-	-	-	-	-	-	-
93	-	-	-	-	-	-	-
94	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	-	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-
97	-	-	-	-	-	-	-
98	-	-	-	-	-	-	-
99	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-
101	-	-	-	-	-	-	-
102	-	-	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	-	-	-
104	-	-	-	-	-	-	-
105	-	-	-	-	-	-	-
106	-	-	-	-	-	-	-
107	-	-	-	-	-	-	-
108	-	-	-	-	-	-	-
109	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	-	-	-	-	-
111	-	-	-	-	-	-	-
112	-	-	-	-	-	-	-
113	-	-	-	-	-	-	-
114	-	-	-	-	-	-	-
115	-	-	-	-	-	-	-
116	-	-	-	-	-	-	-
117	-	-	-	-	-	-	-
118	-	-	-	-	-	-	-
119	-	-	-	-	-	-	-
120	-	-	-	-	-	-	-
121	-	-	-	-	-	-	-
122	-	-	-	-	-	-	-
123	-	-	-	-	-	-	-
124	-	-	-	-	-	-	-
125	-	-	-	-	-	-	-
126	-	-	-	-	-	-	-
127	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-
129	-	-	-	-	-	-	-
130	-	-	-	-	-	-	-
131	-	-	-	-	-	-	-
132	-	-	-	-	-	-	-
133	-	-	-	-	-	-	-
134	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	-	-	-	-	-
136	-	-	-	-	-	-	-
137	-	-	-	-	-	-	-
138	-	-	-	-	-	-	-
139	-	-	-	-	-	-	-
140	-	-	-	-	-	-	-
141	-	-	-	-	-	-	-
142	-	-	-	-	-	-	-
143	-	-	-	-	-	-	-
144	-	-	-	-	-	-	-
145	-	-	-	-	-	-	-
146	-	-	-	-	-	-	-
147	-	-	-	-	-	-	-
148	-	-	-	-	-	-	-
149	-	-	-	-	-	-	-
150	-	-	-	-	-	-	-
151	-	-	-	-	-	-	-
152	-	-	-	-	-	-	-
153	-	-	-	-	-	-	-
154	-	-	-	-	-	-	-
155	-	-	-	-	-	-	-
156	-	-	-	-	-	-	-
157	-	-	-	-	-	-	-
158	-	-	-	-	-	-	-
159	-	-	-	-	-	-	-
160	-	-	-	-	-	-	-
161	-	-	-	-	-	-	-
162	-	-	-	-	-	-	-
163	-	-	-	-	-	-	-
164	-	-	-	-	-	-	-
165	-	-	-	-	-	-	-
166	-	-	-	-	-	-	-
167	-	-	-	-	-	-	-
168	-	-	-	-	-	-	-
169	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	-	-	-	-
171	-	-	-	-	-	-	-
172	-	-	-	-	-	-	-
173	-	-	-	-	-	-	-
174	-	-	-	-	-	-	-
175	-	-	-	-	-	-	-
176	-	-	-	-	-	-	-
177	-	-	-	-	-	-	-
178	-	-	-	-	-	-	-
179	-	-	-	-	-	-	-
180	-	-	-	-	-	-	-
181	-	-	-	-	-	-	-
182	-	-	-	-	-	-	-
183	-	-	-	-	-	-	-
184	-	-	-	-	-	-	-
185	-	-	-	-	-	-	-
186	-	-	-	-	-	-	-
187	-	-	-	-	-	-	-
188	-	-	-	-	-	-	-
189	-	-	-	-	-	-	-
190	-	-	-	-	-	-	-
191	-	-	-	-	-	-	-
192	-	-	-	-	-	-	-
193	-	-	-	-	-	-	-
194	-	-	-	-	-	-	-
195	-	-	-	-	-	-	-
196	-	-	-	-	-	-	-
197	-	-	-	-	-	-	-
198	-	-	-	-	-	-	-
199	-	-	-	-	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-	-
201	-	-	-	-	-	-	-
202	-	-	-	-	-	-	-
203	-	-	-	-	-	-	-
204	-	-	-	-	-	-	-
205	-	-	-	-	-	-	-
206	-	-	-	-	-	-	-
207	-	-	-	-	-	-	-
208	-	-	-	-	-	-	-
209	-	-	-	-	-	-	-
210	-	-	-	-	-	-	-
211	-	-	-	-	-	-	-
212	-	-	-	-	-	-	-
213	-	-	-	-	-	-	-
214	-	-	-	-	-	-	-
215	-	-	-	-	-	-	-
216	-	-	-	-	-	-	-
217	-	-	-	-	-	-	-
218	-	-	-	-	-	-	-
219	-	-	-	-	-	-	-
220	-	-	-	-	-	-	-
221	-	-	-	-	-	-	-
222	-	-	-	-	-	-	-
223	-	-	-	-	-	-	-
224	-	-	-	-	-	-	-
225	-	-	-	-	-	-	-
226	-	-	-	-	-	-	-
227	-	-	-	-	-	-	-
228	-	-	-	-	-	-	-
229	-	-	-	-	-	-	-
230	-	-	-	-	-	-	-
231	-	-	-	-	-	-	-
232	-	-	-	-	-	-	-
233	-	-	-	-	-	-	-
234	-	-	-	-	-	-	-
235	-	-	-	-	-	-	-
236	-	-	-	-	-	-	-
237	-	-	-	-	-	-	-
238	-	-	-	-	-	-	-
239	-	-	-	-	-	-	-
240	-	-	-	-	-	-	-
241	-	-	-	-	-	-	-
242	-	-	-	-	-	-	-
243	-	-	-	-	-	-	-
244	-	-	-	-	-	-	-
245	-	-	-	-</			

рэзюме. Осуществлен синтез метиловых эфиров амида 3-карбокси-2-хорсуланониловой кислоты. Строение и частота соединений подтверждены данными ИК-спектрального, элементного и хроматографического анализа. Установлено, что синтезированы соединения промежуточного пропиленового типа, анальгетическую, дигидропирамидную и бактериостатическую активность.

Ключевые слова: синтез, аминоизонитрил, янтарная кислота, фармакологическая активность.

Метиловые эфиры амидов 3-карбокси-2-хлорсукциниловой кислоты, их синтез

Исаев С.Г., Сулейман М.М., Кобзарь Н.П., Еремина З.Г.,

כינור מודרני

Резюме. Осуществлен синтез метиловых эфиров амидов 3-карбокси-2-хлорсукцинаниптовой кислоты. Строение и чистота соединений подтверждены данными

ИК-спектрального, зондового и хроматографического анализа. Установлено, что

дигидроэстрон-17 β -олеин и пропионат-17 β -гидроксистероидов, а также эстрогенов.

Ключевые слова: синтез, аминобензойная, янтарная кислоты, фармакологическая активность.

בְּרִית מָשֶׁה וְעֵדוֹת

Methyl esters of 3-carboxy-2-chlorosuccinic acid amides. synthesis and pharmacological activity.

S.G. Isayev, M.M. Suleyman, N.P. Kobzar, Z.G. Yeriomina
Simances, Syntheses and pharmacological activity

ל. י. ד. מ.

Summary. The synthesis of methylesters of 3-carboxy-2-chlorosuccinic acid amides has been carried out. The structure of the received substance is confirmed by means of IR-, element and chromatographic methods. It was established that the synthesized substances have antiinflammatory, analgetic, diuretic and bacterostatic activity.

активність (табл. 2) в дозі 20 мг/кг виявив сполуки з антиексудативним ефектом на рівні медленної кислоти (2, 4, 8). Також виявлено, що для ефірів 2-5 є характерною анальгетична дія, але за ефектом вони поступаються анальгіну. Слід відзначити, що ефери проявляють більш виражений анальгетичний ефект, ніж вихідні кислоти. Метилові ефери амідов 3-карбокси-2-хлоруксусноголової кислоти (2, 8) проявляють діуретичні властивості на рівні гіпотазиду, але взагалі ефери (1-8) є менш активними, ніж кислоти. Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезовані речовини відносно стафілококу та кишкової палічки ініціують їх ріст в концентрації 31,2-125 мкг/мл. Гостра токсичність синтезованої групи знаходитьться в межах 2000-3000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні (табл. 2).

* З метою пошуку біологічно активних речовин здійснено синтез і встановлено будову метилових ефірів амідів 3-карбокси-2-хлор-сукинінілової кислоти.

065