Рекомендована д.х.н., професором С.М.Коваленком

УДК 547.461.3:542.91+615.213

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АЦИЛОКСИМАЛОНОВИХ КИСЛОТ ЯК МОЖЛИВИХ ПРОЛІКІВ НОВИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ

В.А.Георгіянц, В.М.Савченко

Національна фармацевтична академія України
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

Взаємодією дибензиламіду бромималонової кислоти з натрієвими солями аліфатичних та ароматичних карбонових кислот у середовищі ацетону синтезовані відповідні ацилоксипохідні. Будову синтезованих сполук доведено за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічний скринінг синтезованих речовин проводили на щурах на моделі коразолових судом. Як показали результати досліджень, синтезовані сполуки за своєю протисудомною активністю поступаються своїм попередникам і майже не відрізняються між собою, на основі чого можна зробити висновок, що вони піддаються гідролізу in vivo з утворенням одного продукту.

Останнім часом одним з найбільш перспективних шляхів створення нових лікарських засобів є біозворотна модифікація існуючих препаратів. Такі перетворення дозволяють отримувати речовини, які в організмі людини здатні розкладатися або циклізуватися з утворенням певних біологічно активних сполук. Є приклади, коли завдяки цьому вдалося уникнути негативних побічних ефектів або поліпшити проникнення препарату до біомішені [7]. Були синтезовані і досліджені перспективні проліки фенітоїну [9], вальпроєвої [10] та ніпекотової [8] кислот. Безсумнівною перевагою цього напрямку створення БАР є нескладність реакцій, які відбуваються, доступність реагентів, відносна простота фармакологічних досліджень, що значно знижує собівартість у порівнянні з принципово новими хімічними сполуками.

Раніше нами були синтезовані симетричні діаміди малонових кислот, які виявили високу протисудомну активність [3, 5, 6]. І якщо у випадку дибензиламідів алкілмалонових кислот [3] цей фармакологічний ефект навряд чи пов'язаний з їх розкладенням, то заміщена аміногрупа [6] та залишок азетидин-2-ону [5] вірогідно in vivo піддаються гідролізу під дією ферментів.

Встановлено [4], що на прояв антиконвульсивного ефекту позитивно впливає введення в метиленову групу малонової кислоти залишків фенолів. Тому ми вважали за доцільне отримати можливі аналоги останніх — ацилоксипохідні.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук були зняті на приладі "Bruker WP-100 SY", робоча частота — 100 МГц, розчинник — ДМСО-D_6. ІЧ-спектри зняті на приладі "Specord M-80" в таблетках KBr, концентрація — 1%. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Увесь експериментальний біологічний матеріал був оброблений методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Ст'юдента.

Дибензиламід ацетилоксималонової кислоти (2а)

До розчину 3,61 г (0,01Моль) дибензиламіду бромималонової кислоти (1) в ацетоні додають 0,98 г (0,01 Моль) ацетату калію та кип'ятять протягом 8 годин зі зворотним холодильником. Після охолодження осад броміду калію відфільтровують, промивають ацетоном. Фільтрат виливають у підкислену HCl воду. Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 2,8 г (84%). Безбарвні голки з Т.топл. 98-100°С (етанол). Сполуки 2б-д отримують аналогічно.

Для синтезу цільових продуктів ми здійснили взаємодію дибензиламіду бромималонової кислоти (1) з солями ароматичних та аліфатичних карбонових кислот за схемою 1.

Реакцію проводили в середовищі ацетону. Протягом реакції у реакційній суміші утворюється осад броміду калію або натрію, який відфільтро-

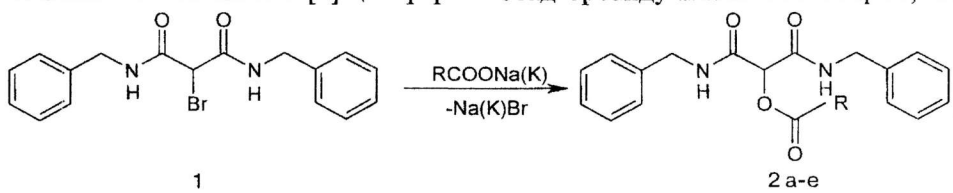


Схема 1

Таблиця

Виходи, температури плавлення та дані спектрів ПМР дибензиламідів ацилоксималонових кислот

	R	Вихід, %	Т.пл.	NH, 2H, т	Ar-H, 10H, с	Ph-CH_2	COCH-CO, 1H	Сигнали протонів інших замісників
2а	CH_3	84	98-100	8,33	7,26	4,30	3,16, д	1,77(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,22(10H, с, (C$\underline{H}_2$)$_5$); 0,85(3H, т, C$\underline{H}_3$)
2б	C_2H_5	73	118-20	8,32	7,25	4,29	3,16, т	1,75(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,22(12H, с, (C$\underline{H}_2$)$_6$); 0,85(3H, т, C$\underline{H}_3$)
2в	C_3H_7	69	115-7	8,31	7,25	4,28	3,15, т	1,71(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,22(14H, с, (C$\underline{H}_2$)$_7$); 0,85(3H, т, C$\underline{H}_3$)
2г	C_4H_9	78	114-6	8,32	7,25	4,39	3,09, с	1,94(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,23(16H, с, (C$\underline{H}_2$)$_8$); 0,88(3H, т, C$\underline{H}_3$)
2д	C_6H_5	86	123-5	8,29	7,25	4,29	3,15, т	1,78(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,24(18H, с, (C$\underline{H}_2$)$_9$); 0,86(3H, т, C$\underline{H}_3$)
2е	C_6H_4-OH-2	81	126-8	8,30	7,25	4,29	3,15, т	1,75(2H, к, CHC$\underline{H}_2$); 1,23(20H, с, (C$\underline{H}_2$)$_{10}$); 0,85(3H, т, C$\underline{H}_3$)

вується після закінчення взаємодії. Для проведення реакції утворення ефірів аліфатичних кислот достатньо 1 години, тоді як взаємодію з солями ароматичних кислот виявилось доцільним проводити не менше 4 годин. Оскільки реакція перебігає з відщепленням галогену, про відсутність домішки вихідної речовини свідчить негативна проба Бейльштейна.

Синтезовані речовин являють собою білі кристалічні сполуки з чіткими температурами плавлення (табл.), добре розчиняються у спирті та хлороформі і не розчиняються у воді. Будову речовин доведено методами елементного аналізу, даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

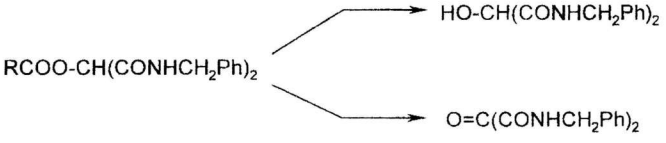
У спектрах ПМР синтезованих сполук на відміну від вихідного бромпохідного (1) з'являються сигнали протонів залишків уведених кислот. У випадку ароматичних кислот (2д,е) вони накладаються на сигнали ароматичних протонів бензиламідних залишків і відрізняються завдяки своїй мультиплетності та інтенсивності (табл.).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук вельми характерними є інтенсивні смуги валентних коливань зв'язків C=O у діапазоні 1750-1735 $см^{-1}$ для ефірів аліфатичних (2а-г) та 1730-1715 $см^{-1}$ — ароматичних (2д,е) кислот. Валентні коливання зв'язку C-O складноефірного залишку спостерігаються у вигляді двох інтенсивних смуг біля 1330-1050 $см^{-1}$ [2]. Поряд із зазначеними вище в ІЧ-спектрах у порівнянні з вихідною речовиною зберігаються характеристичні смуги поглинання амідних угрупувань — амід-І та амід-ІІ.

Експериментальна фармакологічна частина

Протисудомну активність синтезованих сполук вивчали на білих безпородних щурах масою 150-180 г. Коразол вводили в дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно через 1 год. після введення досліджуємих речовин. Досліджуємі речовини вводили перорально у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80, в дозі 1/20 $ЛД_{50}$. Тваринам контрольної групи вводили 0,3 мл твіну-80. Контрольна та дослідні групи містили по 6 тварин.

Фармакологічну активність синтезованих сполук вивчали на безпородних білих щурах на коразоловій моделі судом у порівнянні з можливими продуктами деацилювання — дибензиламідом малонової кислоти та його арилоксипохідними. Як показали результати досліджень, протисудомні властивості синтезованих сполук не перевищують дії ні еталонних сполук, ні препаратів порівняння — фенобарбіталу та дифеніну, а в окремих фазах судомної реакції синтезовані сполуки навіть виступають у ролі конвульсантів. Аналізуючи результати скринінгу, ми зробили припущення, що в організмі найвірогідніше відбувається гідроліз складноефірного угрупування з утворенням похідного гідрокси- або оксомалонової кислоти за наступною схемою:



Як відомо [1], наявність гідроксильних або оксогруп у молекулі значно знижує її ліпофільність, і, як наслідок, погіршує проникнення речовини крізь гематоенцефалічний бар'єр, що є необхідною умовою дії на центральну нервову систему.

Майже однакова фармакологічна активність вивчаємих сполук підтверджує наше попереднє припущення, що всі вони є попередниками одного біологічно активного агента, який утворюється в результаті біохімічних перетворень.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією дибензиламіду бромалонової кислоти з натрієвими солями аліфатичних та ароматичних кислот отримані відповідні ацилоксипохідні, будову яких підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектрів.

2. Фармакологічні дослідження показали, що синтезовані сполуки за своєю протисудомною активністю поступаються своїм попередникам і майже не відрізняються між собою, на основі чого можна зробити висновок, що вони піддаються гідролізу in vivo з утворенням одного продукту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / Пер с англ. В 2 томах. Т.2. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.*
2. *Безуглий П.О., Українець І.В., Георгіянц В.А. та ін. // Фармац. журн. — 1990. — №4. — С. 35-38.*
3. *Браун Д., Флойд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. — М.: Мир, 1992. — 300 с.*
4. *Георгіянц В.А. / В кн.: Наукові основи розробки лікарських препаратів: мат. наук. сесії відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 307-310.*
5. *Георгіянц В.А., Безуглий П.О., Сич І.А. та ін. // Фармац. журн. — 1997. — №6. — С. 65-67.*
6. *Георгіянц В.А., Сич І.А., Безуглий П.О. та ін. // Ліки. — 1998. — №1. — С. 62-63.*
7. *Кузнецов С.Г., Чигарева С.М., Рамш С.М. Пролекарства. Химический аспект // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Сер. Орг. химия. — 1991. — 19. —176 с.*
8. *Bonina F.P., Arenare L., Palagiano F. et al. // J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 88, №5. — P. 561-567.*
9. *Knutsen L.J., Andersen K.E., Lau J. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. 42. — P. 549-53.*
10. *Scriba G.K. // Arch. Pharm. Weinheim. — 1996. — Vol. 329, №12. — P. 554-555.*

УДК 547.461.3:542.91+615.213

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЦИЛОКСИМАЛОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ВОЗМОЖНЫХ ПРОЛЕКАРСТВ НОВЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ

В.А.Георгиянц, В.Н.Савченко

Взаимодействием дибензиламида бромалоновой кислоты с натриевыми солями алифатических и ароматических карбоновых кислот в среде ацетона синтезированы соответствующие ацилоксипроизводные. Строение синтезированных соединений доказано методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологический скрининг синтезированных веществ проводился на крысах на модели коразоловых судорог. Как показали результаты исследований, синтезированные соединения по своей противосудорожной активности уступают своим предшественникам и почти не отличаются между собой, на основе чего можно сделать вывод о том, что в организме они подвергаются гидролизу in vivo с образованием одного продукта.

UDC 547.461.3:542.91+615.213

SYNTHESIS OF ACYLOXYMALONIC ACIDS' DERIVATIVES AS POSSIBLE PRODRUGS OF THE NEW ANTICONVULSANTS

V.A.Georgiyants, V.N.Savchenko

The corresponding acyloxyderivatives have been synthesized by action of brommalonic acid dibenzylamide with natrium salts of the alyphatic and aromatic carboic acids in acetone. The structure of the substances synthesized has been confirmed by IR- and NMR-spectroscopy methods. Pharmacological screening of the substances synthesized was carried out on rats on corazol model of convulsant attack. According to the investigation data anticonvulsant activity of the compounds synthesized is less than that of their analogues, and these compounds are identical. On this basis it is possible to draw a conclusion, that these compounds in organism are hydrolyzed in vivo with forming only one product.