

ISSN 0367 — 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

I
1991

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 1991

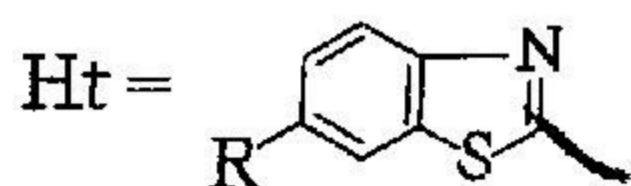
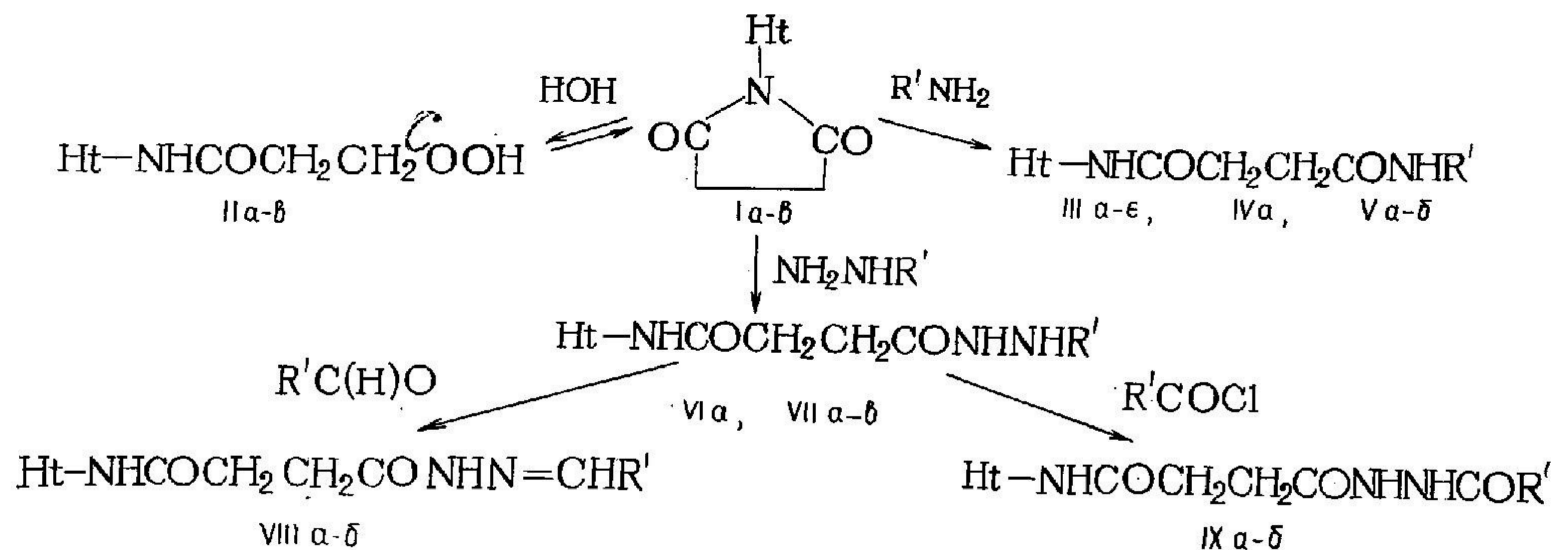
УДК 542.91+615.011:547.461.4+547.789.6

В. І. КАБАЧНИЙ, В. П. ЧЕРНИХ, О. Ф. КОЧІНОВА,
Л. А. ПОРОХНЯК, А. М. БРИЗИЦЬКА

ПОШУК ГЕПАТОЗАХИСНИХ ЗАСОБІВ В РЯДУ ПОХІДНИХ ГЕТЕРИЛАМІДІВ ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ

Харківський державний фармацевтичний інститут

Метою наших досліджень є створення речовин, здатних нормалізувати кисеньзалежні процеси в гепатоцитах. Об'єктом спрямованого синтезу вибрані похідні гетериламідів янтарної кислоти, які поєднують у структурі фармакофорні групи, що діють на енергообмін організму (2).



- I, II — R = H (a), Br (б), OCH₃ (в),
 III — R = H, R' = CH₃ (a), CH₂CH₂OH (б), н-С₃Н₇ (в), н-С₄Н₉ (г),
 цикло-С₆Н₁₁ (д), СH₂С₆Н₅ (е),
 IV — R = Br, R' = H — С₃Н₇ (а),
 V — R = OCH₃, R' = CH₃ (а), СH₂СH₂OH (б),
 VI — R = H, R' = H,
 VII — R = OCH₃, R' = С₆Н₅ (а), 2-Cl — С₆Н₄ (б), 2-СOOH — С₆Н₄ (в),
 VIII — R = OCH₃, R' = 4-Cl — С₆Н₄ (а), 4-СH₃ — С₆Н₄ (б),
 IX — R = H, R' = СH=СH — СOOH (а), (СH₂)₁₄ СH₃ (б).

Вихідні гетерилсукцинамінові кислоти (II) і гетерилсукциніміди (I) одержано за методикою (3).

Аміди (III, IV, V), гідразиди (VI) і арилгідразиди (VII) гетерилсукцинамінових кислот одержано реакцією гетерилсукцинімідів з відповідними амінами і гідразинами за методикою (3).

Реакцією незаміщених гідразидів VI з галогенангідрідами кислот синтезовано ацилгідразиди гетерилсукцинамінових кислот (IX).

Аналогічно, з незаміщених гідразидів VI і альдегідів одержано ариліденгідразиди гетерилсукцинамінових кислот (VIII)

Ідентифікація і будова одержаних речовин підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопією, а індивідуальність — тонкошаровою хроматографією.

Синтезовані сполуки (табл. 1) являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні при нагріванні в ДМФА і ДМСО і погано розчинні у воді, спиртах і ацетоні.

Таблиця 1

Похідні гетерилсукцинамінових кислот

$Ht-NHCOCH_2CH_2CO-R$

Сполука	Вихід, %	Т. топл. °С	Вирахувано, %		Емпірична формула	Знайдено, %	
			N	S		N	S
IIIa	68	226—227	15,95	12,17	$C_{12}H_{13}N_3O_2S$	16,15	11,98
IIIб	81	193—194	14,32	10,93	$C_{13}H_{15}N_3O_2S$	14,08	11,12
IIIв	87	212—213	14,42	11,00	$C_{14}H_{17}N_3O_2S$	14,15	11,21
IIIг	69	195—196	13,75	10,50	$C_{15}H_{19}N_3O_2S$	13,84	10,63
IIIд	79	196—198	12,66	9,67	$C_{17}H_{21}N_3O_2S$	12,70	9,50
IIIе	84	225—226	12,37	9,44	$C_{18}H_{17}N_3O_2S$	12,30	9,52
IVa	73	250—252	11,34	8,65	$C_{14}H_{16}BrN_3O_2S$	11,17	8,41
Va	73	229—231	14,32	10,93	$C_{13}H_{15}N_3O_3S$	14,15	10,80
Vб	65	203—205	12,99	9,91	$C_{14}H_{17}N_3O_4S$	12,76	10,15
VIa	95	190—193 (розкл.)	21,19	12,13	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$	21,38	12,39
VIIa	78	237—238	15,12	8,65	$C_{18}H_{18}N_4O_3S$	15,40	8,74
VIIб	57	225—226	13,83	7,91	$C_{18}H_{17}ClN_4O_3S$	13,65	7,82
VIIв	60	253—254	13,51	7,73	$C_{19}H_{18}N_4O_5S$	13,42	7,84
VIIIa	84	240 (розкл.)	13,43	7,69	$C_{19}H_{17}ClN_4O_3S$	13,59	7,54
VIIIб	75	248—249	14,13	8,08	$C_{20}H_{20}N_4O_3S$	14,36	8,21
IXa	67	167 (розкл.)	15,46	8,84	$C_{15}H_{14}N_4O_5S$	15,67	8,68
IXб	69	162—164	11,14	6,37	$C_{27}H_{42}N_4O_3S$	11,39	6,18

Виходячи з основної мети дослідження, синтезовані речовини підлягали скринінгу на виявлення гепатозахисної і антиоксидантної активностей.

Експериментальна хімічна частина

Бензиламід N-2-бензотіазолілсукцинамінової кислоти (III е). До 2,32 г (0,01 моля) N-2-бензотіазолілсукциніміду в 10 мл сухого ацетону (середовище гетерогенне) додають 2,14 г (0,01 моля) бензиламіну, нагрівають до повної гомогенізації і залишають при кімнатній температурі на 10 год. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 2,85 г (84%). Кристалізують з оцтової кислоти. Т. топл. 225—226°C.

Аналогічно одержують сполуки IIIa-д, IVa, Va-б.

Гідразид N-2-бензотіазолілсукцинамінової кислоти (VIa). До суспензії 2,32 г (0,01 моля) N-2-бензотіазолілсукциніміду в 20 мл діоксану додають при перемішуванні 0,51 мл (0,01 моля) гідразин-гідрату. Через 2 години осад відфільтровують, сушать. Вихід 2,06 г (95%). Кристалізують з водного ДМФА. Т. топл. 190—193°C.

o-Карбоксифенілгідразид-N-2(6-метоксибензотіазоліл) сукцинамінової кислоти (VIIa). В 40 мл ізопропілового спирту розчиняють 0,23 г (0,01 моля) металічного натрію і додають 1,89 г (0,01 моля) гідрохло-

риду 2-карбоксіфенілгідразину, перемішують і додають 2,63 г (0,01 моля) подрібненого N-2-(6-метоксибензотіазоліл)сукциніміду. Нагрівають при перемішуванні, не допускаючи кипіння, протягом години. Охолоджують і осад, що випав, відфільтровують, сушать. Вихід 2,48 г (60%). Кристалізують з водного ДМФА. Т. топл. 253—254°C.

Аналогічно одержані сполуки VIIIa-б.

Таблиця 2
Гепатозахисна і антиоксидантна активність
гетерилсукцинамінових кислот та їх похідних

Сполука	Гепатозахисна активність		Антиоксидантна активність	
	АЛАТ, ммоль/г·л	%	МДА, ммоль/г·л	%
IIa	3,97±0,3	6,8	—	—
IIIa	4,44±0,19	23,9	241,5±9,3	38,2
IIIб	4,24±0,21	30,7	192,3±15,5	49,2
IIIв	4,27±0,13	29,7	180,7±3,0	50,05
IIIг	4,21±0,14	31,6	229,7±13,5	42,5
IIIд	—	—	213,7±10,5	48,0
IIIе	4,32±0,13	23,0	—	—
IIб	4,32±0,11	28,0	331,0±16,6	8,1
IVa	4,41±0,27	20,1	270,3±8,2	28,8
IIв	4,88±0,11	5,1	—	—
Va	2,99±0,08	34,4	123,5±5,2	57,8
Vб	3,52±0,11	54,9	275,7±14,3	26,9
VIa	2,83±0,14	47,7	346,8±9,7	0
VIIa	4,55±0,16	20,3	—	—
VIIб	3,88±0,16	42,8	—	—
VIIв	3,57±0,16	29,4	—	—
VIIIa	4,52±0,11	21,2	286,0±8,2	23,4
VIIIб	4,07±0,11	12,3	278,3±23,4	15,9
IXa	3,05±0,08	47,1	—	—
IXб	3,68±0,16	49,5	240,3±11,4	38,6
Силібор	—	48,0	—	—
α-Токоферолу ацетат	—	—	—	42,5

4-Хлорбензиліденгідразид N-2-(6-метоксибензотіазоліл)-сукцинамінової кислоти (VIII a). 2,94 г (0,01 моля) гідразиду N-2-(6-метоксибензотіазоліл)-сукцинамінової кислоти і 1,4 г (0,01 моля) 4-хлорбензальдегіду в 20 мл ДМФА нагрівають при 100° протягом 30 хв. Після охолодження додають дворазову кількість води. Осад відфільтровують і сушать. Вихід 3,5 г (84%). Кристалізують з водного ДМФА. Т. топл. 240°C (розкл.).

Аналогічно одержана сполука VIIIб.

Пальмітоїлгідразид N-2-бензотіазолілсукцинамінової кислоти (IXб). До суспензії 2,6 г (0,01 моля) гідразиду бензотіазолілсукцинамінової кислоти в 10 мл діоксану додають 1,39 мл (0,01 моля) тріетиламіну (акцептор хлориду водню), потім при перемішуванні частково приливають 3,01 г (0,01 моля) хлорангідриду пальмітинової кислоти. Залишають реакційну масу при кімнатній температурі на 2 години, потім осад відфільтровують і сушать. Вихід 3,46 г (69%). Кристалізують з водного ДМФА. Т. топл. 162—164°C.

Аналогічно одержана сполука IX a.

Експериментальна фармакологічна частина

Гостру токсичність синтезованих сполук визначали на білих мишах при пероральному введенні і ЛД₅₀ вираховували за Прозоровським (5).

Гепатозахисний ефект вивчали в дозі 25 мг/кг на моделі (7). Його величину оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АЛАТ) сироватки крові у порівнянні з силібором (25 мг/кг).

Вивчення антиоксидантної активності провели на моделі (1) за наявністю малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті печінки (4)

порівняно з α -токоферолу ацетатом і в дозі, еквімолекулярній його ЕД₅₀ (30 мг/кг).

Фармакологічний скринінг виявив, що вихідна бензотіазолілсукцинамінова кислота, її бром- і метоксианалоги майже не проявляють гепатозахисної (5,1—28%) і антиоксидантної дії (8,1%).

В амідів кислоти з'являється антиоксидантна (27—58%) і гепатозахисна (30—50%) дія, порівняна з дією силібору (48%) і вітаміну Е (45,2%), причому гепатозахисна активність зростає із збільшенням довжини алкіламідного залишку і при підвищенні електронної щільності в гетероамідному фрагменті (54,9% у сполуки Vб). Заміна карбамідного фрагменту молекули карбогідразидним або ацилкарбогідразидним мало підвищує нижній рівень гепатозахисної активності сполук (40%), у той час як верхній рівень залишається без змін (50%).

Таким чином, гепатозахисна активність похідних бензотіазоліламідів янтарної кислоти зумовлена наявністю у структурі карбамідного фармакофору (—CONH), не зв'язаного з гетерильним радикалом, і не зростає з їх нагромадженням у структурі (сполуки IXа-б).

Порівняння гепатозахисної і антиоксидантної активностей синтезованих сполук показало, що більшість з них поряд з високою гепатозахисною проявляють і виражену антиоксидантну дію, що зумовлено спільністю базових структур. Разом з тим відсутність гепатозахисної дії при наявності антиоксидантної дає підставу припустити, що гепатозахисний ефект не є наслідком антиоксидантної дії на гепатоцити. Гостра токсичність синтезованих сполук лежить у межах 1500—1650 мг/кг, що свідчить про їх малу токсичність (6).

В и с н о в к и

1. Здійснено синтез похідних гетериламідів янтарної кислоти, вивчено їх хімічні та фізико-хімічні властивості.

2. Вивчено гепатозахисну й антиоксидантну активність синтезованих сполук та їх гостру токсичність.

3. Амідні і гідразидні гетерилсукцинамінової кислоти проявляють виражену гепатозахисну й антиоксидантну активність.

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М., 1972.— С. 157.
2. Кабачний В. І., Черних В. П., Галенко-Ярошевський П. А. та ін. // Фармац. журн.— 1984.— № 5.— С. 69—70.
3. Кабачний В. І., Черних В. П., Самура Б. А. // Там же.— 1988.— № 5.— С. 29—31.
4. Плацер З. Научная сессия института питания АМН СССР, 16-ая: Материалы.— М., 1966.— Вып. 1.— С. 39—44.
5. Прозоровский В. Б. // Фармакология и токсикология.— 1962.— № 1.— С. 115—119.
6. Сидоров К. К. // Токсикология новых промышленных химических веществ.— М., 1979.— Вып. 13.— С. 47—51.
7. Reitman S., Frankel S. // Amer. J. Clin. Pathol.— 1957.— Vol. 28.— N 1.— P. 56—63.

Надійшла в редакцію 15.11.89

**В. И. КАБАЧНЫЙ, В. П. ЧЕРНЫХ, О. Ф. КОЧИНОВА, Л. А. ПОРОХНЯК,
А. Н. БРИЗИЦКАЯ**

ПОИСК ГЕПАТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРИЛАМИДОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский государственный фармацевтический институт

Ацилированием янтарным ангидридом 2-аминобензтиазола и его аналогов синтезированы исходные гетерилсукцинаминовые кислоты, при дегидратации которых получены гетерилсукцинимиды. Алкиламиды, гидразиды и арилгидразиды гетерилсукцинаминовых кислот синтезированы реакцией гетерилсукцинимидов с соответствующими алкиламинами и гидразинами. Реакцией незамещенных гидразидов с галогенангидридами и альдегидами получены ацилгидразиды и арилиденгидразиды гетерилсукцинаминовых кислот. Изучение фармакологической активности синтезированных соединений показало, что алкиламиды гетерилсукцинаминовых кислот проявляют выраженную гепатозащитную и антиоксидантную активность.

*V. I. Kabachny, V. P. Chernykh, O. F. Kochinova,
L. A. Porokhniak, A. M. Brizitskaya*

SEARCH FOR HEPATOPROTECTIVE AGENTS IN THE SERIES
OF SUCCINIC ACID HETERYLAMIDE DERIVATIVES

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The authors synthesized succinic acid heterylamide derivatives, examined their chemical and physico-chemical properties.

Amides and hydrazides of heterylsuccinaminic acid possess a pronounced hepato-protective and antioxydant activity.

