

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 547.461.4+66.095.11:541.697

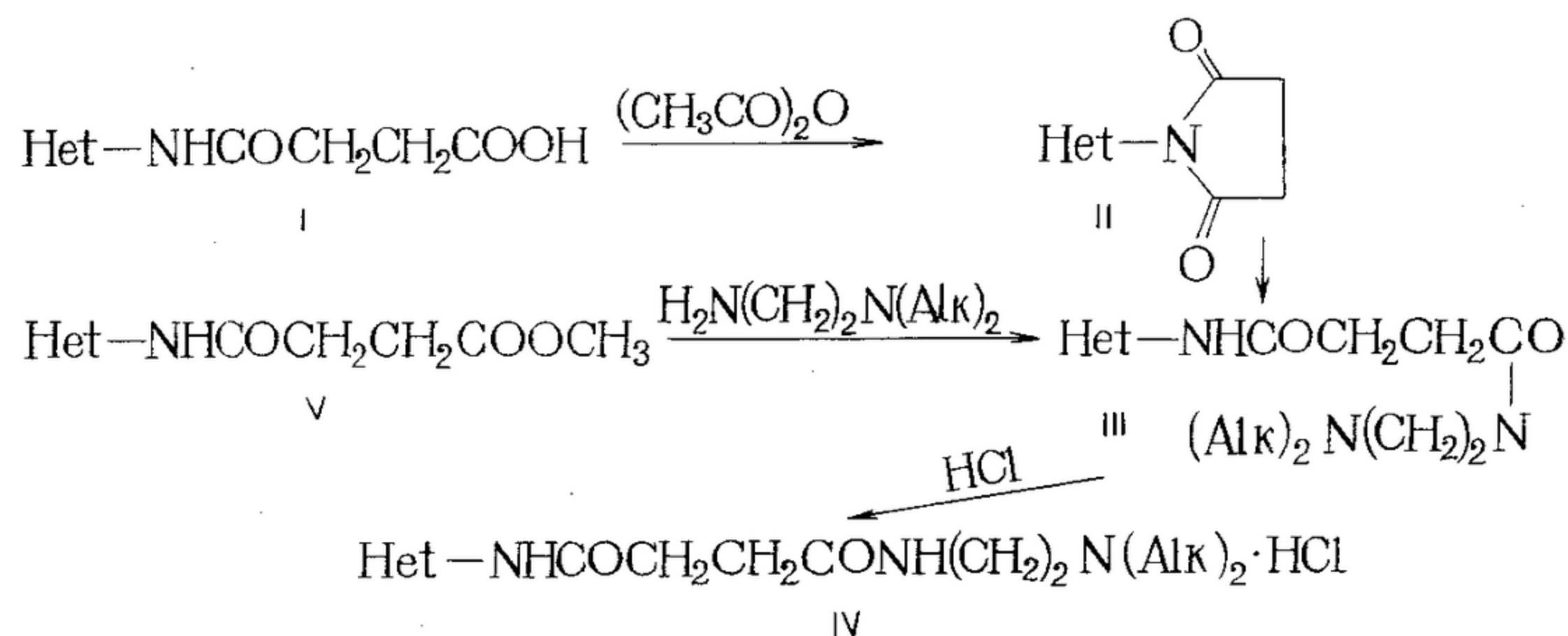
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ГЕТЕРИЛАМІДІВ ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ

В. І. КАБАЧНИЙ, В. П. ЧЕРНИХ, П. О. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСЬКИЙ,
А. В. ТИХОНОВ
Харків. держ. фармац. ін-т, Кубан. мед. ін-т

Гетерилсукциніміди (II) одержано реакцією гетерилсукцинамінових кислот (8) з оцтовим ангідридом у присутності безводного ацетату натрію.

Взаємодією гетерилсукцинімідів (II) з ді-

алкіламіноалкіламінами синтезовано діалкіламіноалкіламіди гетерилсукцинамінових кислот (III), які із спиртовим розчином хлористоводневої кислоти утворюють відповідні солі (IV)



Достовірність амідів підтверджено зустрічним синтезом — взаємодією ефірів гетерилсукцинамінових кислот (9) з діалкіламіноалкіламінами. Змішана проба амідів, одержаних різними методами, не давала депресії температури топлення.

Ідентифікацію синтезованих сполук проводили методом елементного, хроматографічного та спектрального аналізів (табл. 1, 2).

В ІЧ спектрах синтезованих сполук (II а, б) спостерігаються характерні смуги вбирання валентних коливань (cm^{-1}): 1720—1700 (ν_{CO}), а для сполук (III а-д, IV а-д) виявлено смуги 3300—3180 (ν_{NH}), 1705—1680 (ν_{CO}), 1580—1550 (σ_{NH}).

Одержані сполуки випробували на протисудорожну, термінальноанестезійну, протиаритмічну, релаксантивну та спазмолітичну активність (1, 2, 5—7). Первинний фармакологічний скринінг показав відсут-

ність у синтезованих сполук протисудорожної, анестезійної, протиаритмічної активності. Сполуки IV б, г, д виявляють значно меншу релаксантивну та спазмолітичну активність, ніж атропін та папаверин.

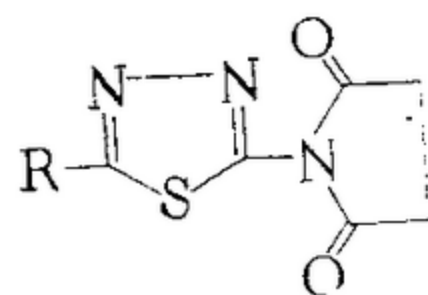
Експериментальна частина

Сполуки II а-в (табл. 1) одержують за реакцією дегідратації гетерилсукцинамінових кислот оцтовим ангідридом у присутності безводного ацетату натрію (3).

Аміди III а-д (табл. 2) одержано аналогічно (4). Відповідні кислоти I та ефіри V синтезовано за методом (1, 2).

Діетиламіноетиламід 2-(1,3,4-тіадіазоліл)-сукцинамінової кислоти гідрохлорид (IV а). До розчину 0,01 моля IIIа в 15 мл сухого ацетону додають кілька крапель розчину водню хлориду в абсолютному метанолі до рН5 і залишають на одну годину

Таблиця 1
N-Гетерилсукциніміди

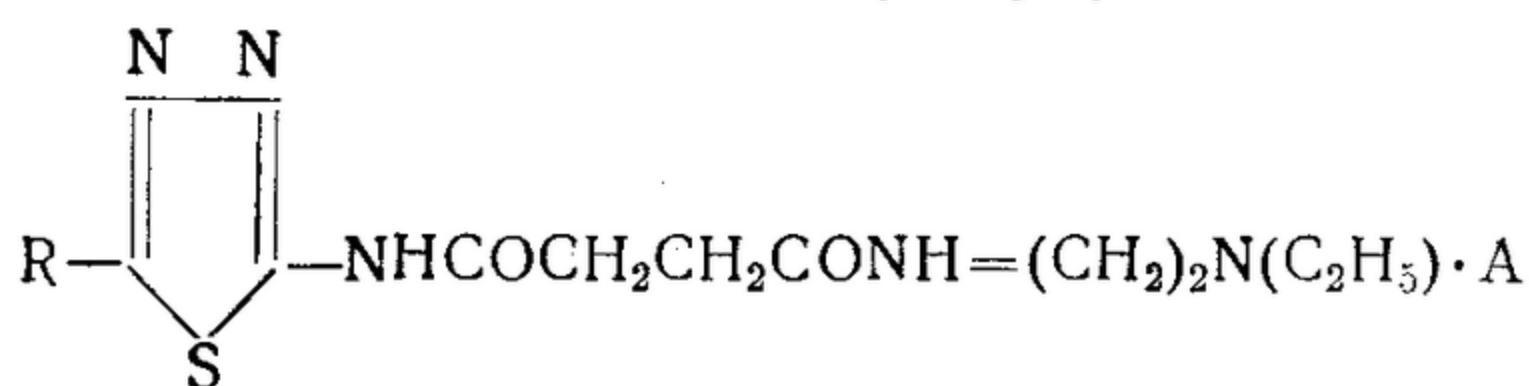


Сполуки	R	Вихід, %	Т. топл., °С *	Вираховано, %		Емпірична формула	Знайдено, %	
				N	S		N	S
IIa	CH ₃	58	180 (розкл.)	21,30	16,25	C ₇ H ₇ N ₃ O ₂ S	21,16	16,32
IIб	C ₄ H ₉	61	170 (розкл.)	17,55	19,39	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	17,63	19,28
IIв	i-C ₄ H ₉	73	139—141	17,55	19,39	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	17,56	19,15

* Розчинник для кристалізації — вода.

Таблиця 2

Діалкіламіноалкіламіди гетерилсукцинамінових кислот та їх гідрохлориди



Сполуки	R	A	Вихід, %	T топл. °C*	Вираховано, %		Емпірична формула	Знайдено, %	
					N	S		N	S
IIIa	H	—	87	139—140	23,39	10,70	C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	23,30	10,82
IIIб	CH ₃	—	85	160—162	22,34	10,23	C ₁₃ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	22,45	10,15
IIIв	C ₂ H ₅	—	69	155—156	21,38	9,79	C ₁₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	21,44	9,85
IIIг	C ₃ H ₇	—	78	154—156	20,50	9,38	C ₁₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	20,56	9,21
IIIд	C ₄ H ₉	—	51	151—152	19,70	9,01	C ₁₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	19,63	9,18
IVa	H	HCl	92	157—159	20,85	9,54	C ₁₂ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S	20,93	9,41
IVб	CH ₃	HCl	90	194—196	20,01	9,16	C ₁₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ S	20,15	9,28
IVв	C ₂ H ₅	HCl	87	177—179	19,24	8,81	C ₁₄ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S	19,36	8,79
IVг	C ₃ H ₇	HCl	91	173—175	18,53	8,48	C ₁₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S	18,61	8,53
IVд	C ₄ H ₉	HCl	70	138—140	17,86	8,18	C ₁₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S	17,92	8,26

* Розчинник для кристалізації — ацетон.

при кімнатній температурі. Осад відфільтровують і сушать.

Аналогічно одержано сполуки IV б-д (табл. 2).

Висновки

1. Здійснено синтез гетерилсукцинімідів,

діалкіламіноалкіламідів гетерилсукцинамінових кислот та їх солей.

2. Встановлено, що в одержаних сполук відсутні протисудорожна, термінально анестезійна, протиаритмічна активність, а спазмолітична та міорелаксантивна дія дещо слабша, ніж в атропіну та папаверину.

1. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.— Л.: 1963.— 152 с.; 2. *Брыскин А. И., Соколов И. К., Беленький Е. Е. и др.* О противоаритмических свойствах тиреокальтонина.— Фармакология и токсикология, 1974, т. 37, № 3, с. 303—306; 3. *Кретов А. Е., Кульчицкая Н. Е.* Арилмаленимиды, их получение и свойства.— Журн. орган. химии, 1956, т. 26, № 1, с. 208—213; 4. *Маличенко Н. А., Краснощек А. П., Медведева Т. П. и др.* (Бензимидазол-2-) перфторкарбоновые кислоты и их производные.— Химия гетероцикл. соединений, 1976, № 9, с. 1262—1265; 5. *Матковский К. Л.* О противосудорожном действии новокаина, ксилокаина и тримекаина.— Здравоохранение, 1964, № 6, с. 49—52; 6. *Раевский К. С.* Сравнительная противосудорожная активность производных фенотиазина при экспериментальном электрошоке.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1961, № 2, с. 64—68; 7. *Степанюк Г. И., Галенко-Ярошевский П. А., Столярчук А. А. и др.* К фармакологии некоторых производных бензофурана.— В кн.: Фармакология и токсикология, Киев: Здоров'я, 1974, № 9, с. 159—164; 8. *Черных В. П., Макурина В. И., Кабачный В. И. и др.* Кислотно-основные свойства гетерилсукцинаминных кислот.— Журн. физ. химии, 1981, т. 55, № 7, с. 1893—1894; 9. *Черних В. П., Сопельник О. М., Кабачный В. И. та ін.* Синтез та біологічна активність похідних гетериламідів фумарової кислоти.— Фармац. журн., 1983, № 5, с. 26—29.

Надійшла в редакцію 29.02.84.