N.V.Banadyga

IBUPROPHEN EFFICIENCY IN TREATING CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN THE CHILDREN

SUMMARY

Relapsing bronchitis and bronchial asthma exacerbations in the children are associated with considerable inflammatory process in the bronchial wall. The latter is confirmed by bronchoscopic picture and high levels of oxyproline and rumalon antibodies in plasma, respectively. Ibuprophen use in a complex therapy promotes rapid improving the child's general condition, positive dynamics of the clinical course and the connective tissue metabolism indices. Ibuprophen is worth using in rehabilitation of children with such pathology.

●

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 577.15/.17:547.461.5

В.П. ЧЕРНИХ, д-р фармац. та хім. наук, проф., Л.А. ШЕМЧУК, доц., І.С. ГРИЦЕНКО, І.Л. ІВАНОВА, асп., В.Д. ГОРЯЧИЙ, асист., М.Б.ТЮКІН, викл., С.М.КОВАЛЕНКО

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЦИЛ- ТА СУЛЬФАЦИЛГІДРАЗИДІВ ГЛУТАРОВОЇ КИСЛОТИ, ЇХ ІМІДІВ ТА СОЛЕЙ

Українська фармацевтична академія

Мета наших досліджень полягала в цілеспрямованому синтезі нових речовин, похідних ацил- та сульфацилгідразидів глутарової кислоти, вивченні їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності. Як відомо, в ряду дикарбонових кислот знайдено речовини, які проявляють значний фармакологічний ефект та практично нетоксичні [2,3]. Серед похідних глутарової кислоти також є сполуки з антиаритмічною, діуретичною, анальгетичною активністю [1,4-6].

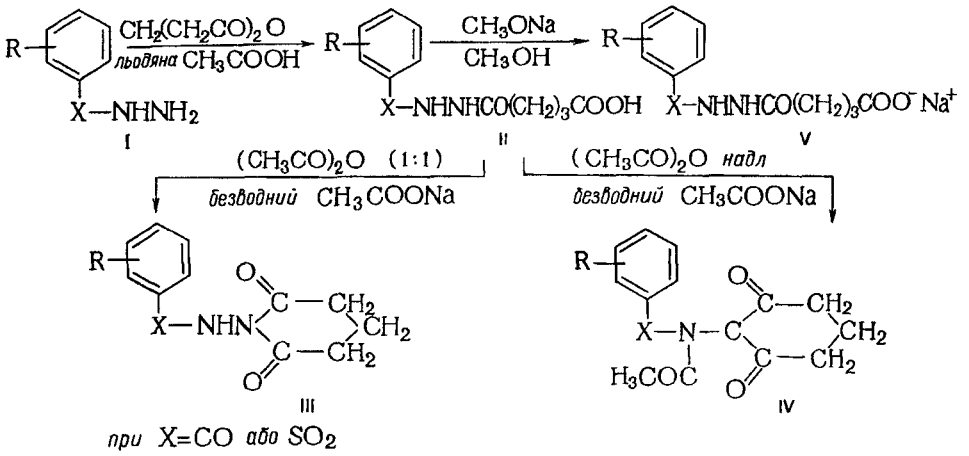
Як вихідні речовини для, одержання N'-ароїл-, N'-арилсульфоногідразидів глутарової кислоти (II) було використано гідразиди заміщених бензойної та бензолсульфонової кислот (I) і глутаровий ангідрид. Ацилування проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти.

Синтез сполук III і IV (схема). При взаємодії кислот (II) з оцтовим ангідридом (1:1) у присутності безводного ацетату натрію було одержано N-(ароїламідо)- і N-(арилсульфонамідо)глутаріміди (III). N-(N'-Ацетилароїламідо)- та N-(N'-ацетиларилсульфонамідо)глутаріміди (IV) одержували шляхом нагрівання кислот (II) в середовищі оцтового ангідриду у присутності безводного ацетату натрію як каталізатора.

При взаємодії метилату натрію та кислот (II) в середовищі метилового спирту було одержано мононатрієві солі β-ароїл- та β-арилсульфоногідразидів глутарової кислоти (V), які добре розчинні у воді і дають лужну реакцію на універсальний лакмус.

Одержані N-(N'-ацетилароїламідо)глутаріміди (IV) було гідралізовано в лужному середовищі. У результаті проведених дослідів установлено, що на результат гідролізу впливає природа замінника в бензольному ядрі.

© Колектив авторів, 1998



У випадку електроноакцепторного замінника (наприклад, нітрогрупа) при співвідношенні іміду та лугу 1:1 гідроліз йде до іміду (III), а при співвідношенні 1:2 речовини гідролізуються до кислот (II). У разі коли є електронодонорний замінник (наприклад, метоксигрупа), то при еквімолекулярній кількості імід—луг утворюються кислоти (II), а при збільшенні кількості лугу 1:2 гідроліз йде до вихідних бензойних кислот.

Синтезовані сполуки являють собою білі (а якщо до їх складу входить нітрогрупа — жовті) кристалічні речовини, розчинні на холоду або при нагріванні у воді, спиртах, оцтовій кислоті, ДМФА, діоксані (табл.).

Будову синтезованих сполук підтверджено даними спектрального аналізу. В ІЧ-спектрах кислот (II) спостерігаються смуги валентних коливань в ділянці $\nu_{\text{сокисл}}$ 1724—1696 см$^{-1}$, ν_{NH} 3376—3232 см$^{-1}$, $\nu_{\text{соамід}}$ 1688—1648 см$^{-1}$, деформаційні коливання $\delta_{\text{NHамід смуга}}$ у ділянці 1560—1528 см$^{-1}$ валентні асиметричні коливання групи — SO_2 у ділянці 1360—1336 см$^{-1}$ та валентні симетричні коливання групи SO_2 в ділянці 1172—1152 см$^{-1}$. У спектрах імідів (III) спостерігаються валентні коливання групи CO- в ділянці 1760—1700 см$^{-1}$ та ν_{NH} 3256—3160 см$^{-1}$. У синтезованих сполуках (IV) відсутні смуги, пов'язані з коливаннями NH групи.

Синтезовані сполуки було тестовано на біологічну активність. Кислоти (II) проявляють помірну діуретичну, протизапальну й анальгетичну активність, а також мають легку потенціюючу дію барбітуратів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M 80" в ділянці 4000—400 см$^{-1}$ в таблетках броміду калію.

N'-Бензоілгідразид глутарової кислоти (IIа). До розчину 1,81 г (0,01 моль) 4-нітробензгідразиду у 5 мл льодяної оцтової кислоти додавали розчин 1,21 г (0,011 моль) глутарового ангідриду у 5 мл льодяної оцтової кислоти. Одержану суміш охолоджували при кімнатній температурі, після чого розводили холодною водою і залишали на 5—10 год. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували. Вихід продукту 77 %. Аналогічно отримували сполуки IIб—IIз.

N-(Бензоіламідо)глутарімід (IIIа). До розчину 3,31 г (0,01 моль) кислоти (IIа) додавали 0,94 мл (0,01 моль) оцтового ангідриду та 0,82 г (0,01 моль) безводного ацетату натрію. Суміш нагрівали протягом 30 хв, охолоджували при кімнатній температурі, розводили холодною водою і залишали на 10—12 год. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували. Вихід продукту — 83 %. Аналогічно отримували сполуки (IIIб—IIIз).

N-(N'-Ацетилбензоіламідо)глутарімід (IVа). До 3,31 (0,01 моль) кислоти (IIа) додавали 10 мл оцтового ангідриду та 0,82 г (0,01 моль) безводного ацетату натрію. Суміш нагрівали протягом 30 хв, після чого охолоджували

Ацил- та сульфацилгідразиди глутарової кислоти, їх іміди та солі

Сполуки	R	X	Вихід, %	Т. пл., °С*	Знайдено, %				Формула	Вирахувано, %			
					C	H	N	S		C	H	N	S
N'-Ариїл- і N'-арилсульфоногідразиди глутарової кислоти													
IIа	4-NO_2	CO	77	191-193	58,01	5,93	11,72	—	$C_{12}H_{13}N_3O_6$	57,59	5,64	11,19	—
IIб	4-Br	CO	95	172-173	56,19	6,42	10,27	—	$C_{12}H_{13}BrN_2O_4$	55,71	5,75	9,99	—
IIв	2-OH	CO	92	187-189	44,24	4,64	8,74	—	$C_{12}H_{14}N_2O_5$	43,79	3,98	8,51	—
IIг	4-OCH_3	SO_2	85	159-160	45,81	4,70	9,76	11,04	$C_{12}H_{16}N_2O_6S$	46,15	4,93	9,78	11,20
IIд	4-NO_2	SO_2	81	168-170	47,73	5,19	9,16	10,72	$C_{11}H_{13}N_3O_7S$	47,99	5,37	9,33	10,68
IIе	4-Br	SO_2	88	160-162	39,80	3,72	12,40	9,56	$C_{11}H_{13}BrN_2O_5S$	39,98	3,96	12,68	9,68
IIж	4-CL	SO_2	87	145-147	41,24	4,17	8,66	9,92	$C_{11}H_{13}CLN_2O_5S$	41,19	4,09	8,73	10,00
IIз	4-$NHCOCH_3$	SO_2	84	201-203	45,40	4,90	12,31	9,38	$C_{13}H_{17}N_3O_6S$	45,48	4,99	12,24	9,34
N-(Ароїламідо) та N- (арилсульфонамідо)глутаріміди													
IIIа	4-NO_2	CO	90	190-192	58,01	5,93	11,72	—	$C_{12}H_{11}N_3O_5$	57,59	5,64	11,19	—
IIIб	4-Br	CO	66	125-127	56,19	6,42	10,27	—	$C_{12}H_{11}BrN_2O_3$	55,71	5,75	9,99	—
IIIв	4-OCH_3	SO_2	87	181-183	48,24	4,64	9,54	10,70	$C_{12}H_{14}N_2O_5S$	48,32	4,73	9,39	10,75
IIIг	4-NO_2	SO_2	89	203-205	45,81	4,70	9,76	11,04	$C_{11}H_{11}N_3O_6S$	46,15	4,93	9,78	11,20
IIIд	3-NO_2	SO_2	83	178-180	47,73	5,19	9,16	10,72	$C_{11}H_{11}N_3O_6S$	47,99	5,37	9,33	10,68
IIIе	4-CL	SO_2	87	147-149	39,80	3,72	12,40	9,56	$C_{11}H_{11}CLN_2O_4S$	39,98	3,96	12,68	9,68
IIIж	4-$NHCOCH_3$	SO_2	89	207-209	47,80	4,60	12,99	9,72	$C_{13}H_{15}N_3O_5S$	47,99	4,65	12,92	9,86
IIIз	4-Br	SO_2	86	179-180	38,15	3,22	8,12	9,11	$C_{11}H_{11}BrN_2O_4S$	38,05	3,19	8,07	9,24
N'-(N'-Ацетилариламідо)-, N-(N'-ацетиларилсульфонамідо)глутаріміди (IV)													
N'-(N'-ацетиларилсульфонамідо)сукциніміди													
IVа	4-NO_2	CO	63	173-175	58,01	5,93	11,72	—	$C_{14}H_{13}N_3O_6$	57,59	5,64	11,19	—
IVб	4-Br	CO	70	122-123	56,19	6,42	10,27	—	$C_{14}H_{13}BrN_2O_4$	55,71	5,75	9,99	—
IVв	4-OCH_3	SO_2	94	141-142	49,24	4,64	8,11	9,35	$C_{14}H_{16}N_2O_6S$	49,41	4,74	8,23	9,42
IVг	4-NO_2	SO_2	90	191-192	45,81	4,70	9,76	11,04	$C_{13}H_{13}N_3O_7S$	46,15	4,93	9,78	11,20
IVд	3-NO_2	SO_2	93	156-157	47,73	5,19	9,16	10,72	$C_{13}H_{13}N_3O_7S$	47,99	5,37	9,33	10,68
IVе	4-CL	SO_2	90	188-190	39,80	3,72	12,40	9,56	$C_{13}H_{13}CLN_2O_5S$	39,98	3,96	12,68	9,68
IVж	4-$NHCOCH_3$	SO_2	93	215-217	49,16	4,72	11,34	8,70	$C_{15}H_{17}N_3O_6S$	49,04	4,66	11,44	8,73
IVз	4-Br	SO_2	92	181-183	40,01	3,45	7,12	8,33	$C_{13}H_{13}BrN_2O_5S$	40,12	3,37	7,20	8,24

* Сполуки IIа-з, IIIа,б кристалізували з води, IIIв-з, IVв-з — з оцтової кислоти, IVа—з етилового спирту, IVб — з водного етанолу.

при кімнатній температурі, розводили холодною водою і залишали на 10—12 год. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували. Вихід продукту — 65 %. Аналогічно отримували сполуки IVa—IVз.

Мононатрієва сіль N'-бензоілгідразиду глутарової кислоти (Va). 0,23 г (0,01 моль) металічного натрію розчиняли в 10—15 мл метилового спирту і додавали розчин 2,85 г (0,01 моль) кислоти (IIa) в 10 мл метилового спирту. Реакційну суміш залишали на деякий час, щоб частково випарувався спирт, потім додавали ефір для осаджування утвореної солі. Осад відфільтровували, промивали ефіром, висушували. Вихід продукту — 79 %. Т.топл. 397 °С.

Знайдено, %: С 52,86, Н 4,85, N 10,38. $C_{12}H_{13}N_2O_4Na$.

Вирахувано, %: С 52,94, Н 4,81, N 10,29

Аналогічно отримували сполуку (Vб R = 4-NO_2). Вихід продукту — 74 %. Т.топл. 420 °С.

Знайдено, %: С 45,54, Н 3,72, N 13,19. $C_{12}H_{12}N_3O_6Na$.

Вирахувано, %: С 45,43, Н 3,81, N 7,25.

Аналогічно отримували сполуку (Vв R = 4-OCH_3). Вихід продукту — 78 %. Т.топл. 387 °С.

Знайдено, %: С 51,54, Н 4,91, N 9,36. $C_{13}H_{15}N_2O_5Na$.

Вирахувано, %: С 51,66, Н 5,00, N 9,27.

Гідроліз N-(4-нітро-бензоіламідо)глутаріміду (IVa) (співвідношення імід—луг 1:1). До розчину 3,19 г (0,01 моль) N-(4-нітро-бензоіламідо) глутаріміду (IVa) в 7 мл етилового спирту додавали розчин, що утворився при розчиненні 0,23 г натрію металічного в 5 мл етилового спирту, і додавали 5 мл води. Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником, охолоджували, розводили водою, розчин підкислювали соляною кислотою (1:1) до слабкокислої реакції. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували. Вихід N-(4-нітро-бензоіламідо)глутаріміду (IIIa) — 52 %.

Гідроліз N-(4-нітро-бензоіламідо)глутаріміду (IVa) (співвідношення імід—луг 1:2). До розчину 3,19 г (0,01 моль) N-(4-нітро-бензоіламідо) глутаріміду (IVa) в 7 мл етилового спирту додавали розчин 0,46 г натрію металічного у 5 мл етилового спирту і 5 мл води. Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником, охолоджували, розводили водою, розчин підкислювали солоною кислотою (1:1) до слабкокислої реакції. Осад відфільтровували, промивали водою, висушували. Вихід N' 4-нітробензоілгідразиду глутарової кислоти (IIIa) — 31 %.

Висновки

1. Здійснено синтез N'-ароїл-, N'-арилсульфоногідразидів глутарової кислоти, їх натрієвих солей та N-(ароїламідо)-, N-(арилсульфонамідо) глутарімідів та N-(N'-ацетилароїламідо)-, N-(N'-ацетиларилсульфонамідо) глутарімідів.

2. Одержані сполуки проявляють помірну діуретичну, протизапальну й анальгетичну активність.

1. *Ісаєв С.Г., Шербак Н.М., Силаєва Л.Ф. та ін.* // Вісн. фармації. — 1994. — № 3-4. — С. 115-117.
2. *Каратасюк В.А., Макурина В.А., Кузнецов А.М.*// Прикл. биохим. и микробиол. — 1991. — Т. 20, Вып. 1. — С. 127-133.
3. *Черних В.П., Гриценко І.С., Гридасов В.І. та ін.* // Фармац. журн. — 1991. — № 4. —С. 48-63.
4. *Черних В.П., Зупанець І.А., Коваленко З.І. та ін.* // Вісн. фармації. — 1994. — № 3-4. — С. 110-114.
5. *Черних В.П., Шемчук Л.М., Березнякова А.І. та ін.* // Фармац. журн. —1991. — № 2. — С. 59-61.
6. *Шемчук Л.А., Чуев В.П., Шемчук Л.М. и др.* // Фармация. —1992. — № 6. — С. 26-30.

Надійшла до редакції 16.01.97.

В.П.Черных, Л.А.Шемчук, И.С.Гриценко, И.Л.Иванова,
В.Д.Горячий, Н.Б.Тюкин, С.Н.Коваленко

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛ-
И СУЛЬФАЦИЛГИДРАЗИДОВ ГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ, ИХ ИМИДОВ И СОЛЕЙ

Осуществлен синтез N'-арил-, N'-арилсульфоногидразидов глутаровой кислоты, их натриевых солей, а также N-(ароиламидо)-, N-(арилсульфонамидо)глутаримидов и N-(N'-ацетилароиламидо)-, N-(N'-ацетиларилсульфонамидо)глутаримидов. Полученные соединения проявляют умеренную диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность.

V.P. Chernikh, L.A. Shemchuk, I.S.Gritsenko, I.L. Ivanova,
V.D. Goryachy, N.M.Tuakin, S.M. Kovalenko

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ACYL-
AND SULPHACYLHYDRASIDES OF GLUTARIC ACID, THEIR VARIETIES AND SALTS

SUMMARY

Syntesis of N'-aroyl-N'-arylsulphonohydrasides of glutaric acid, their sodium salts and N-(aroylamido)-, N-(arylsulphonamido)glutarimides and N-(N'-acetylaroylamido)-, N-(N'-acetylarylsulphonamido)glutarimides. The compounds formed show moderate diuretic, anti-inflammatory and analgesic activities.

●

УДК 547.856.03(088.8)

С.І. КОВАЛЕНКО

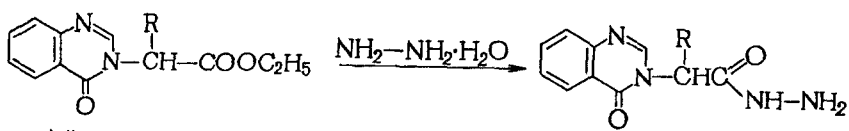
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ (3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛОН-4-ІЛ-3)-α-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет

Відомо, що природні та синтетичні похідні хіназолону проявляють протимікробну активність і що цей вид активності залежить від природи замісників, які знаходяться в різних положеннях гетероциклу [1,5]. Раніше проведені дослідження показали, що протимікробну активність проявляють похідні 4-гідразинохіназоліну, N-(хіназоліл-4)-α-амінокарбонові кислоти та їх іліденгідразиди [2,4,6].

Виходячи з цього, ми поставили собі за мету синтезувати ряд гідразидів та іліденгідразидів (3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3)-α-карбонових кислот, вивчити їх фізико-хімічні властивості, встановити вплив вищезазначених груп на протимікробну активність.

Синтез гідразидів (3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3)-α-карбонових кислот проведено шляхом взаємодії етилових ефірів (I,II,III) з п'ятикратною кількістю гідразин-гідрату в середовищі етилового спирту. Реакцію проводили при кімнатній температурі протягом 24 год або нагріванні реакційної маси протягом 30 хв.



I, II, III IV, XII, XIX

© С.І. Коваленко, 1998