

Рекомендована д.х.н., професором І.С.Гриценком

УДК 615.216.2:612.887:616-089.5-031.84

## СИНТЕЗ ТА МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ДИБЕНЗИЛАМІДІВ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ

В.А.Георгіянц, Л.М.Малоштан, В.О.Косточка, І.А.Сич,  
О.Л.Куршина, О.А.Валькович

Національна фармацевтична академія України

**Здійснений синтез дибензиламідів R-аміномалонової кислоти, вивчені їх хімічні та фармакологічні властивості. Встановлено, що виражену анестезуючу активність серед синтезованих сполук має дибензиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти.**

Серед традиційних препаратів, які мають місцевоанестезуючу активність, найчастіше зустрічаються фрагменти діетиламіну, морфоліну і піперидину [5, 6]. Проведення синтезу та вивчення фармакологічної активності похідних дибензиламіду малонової кислоти дозволили виявити вплив на місцевоанестезуючу активність сполук з однією молекулою малондіаміду і залишків анестезіофорних амінів.

### Матеріали та методи

Для одержання цільових продуктів (II а,б) була використана реакція взаємодії дибензиламіду броммалонової кислоти (I) з відповідними амінами в спиртовому середовищі в присутності акцептора бромистого водню — триетиламіну (схема 1).

Для синтезу похідних діалкіламіноалкіламінів (II д-ж) в якості вихідної речовини використовували дибензиламід 2-хлоретиламіномалонової кислоти (II г), одержаний в свою чергу обробкою 2-оксиетиламінопохідного тіонілхлоридом (II в) (схема 2).

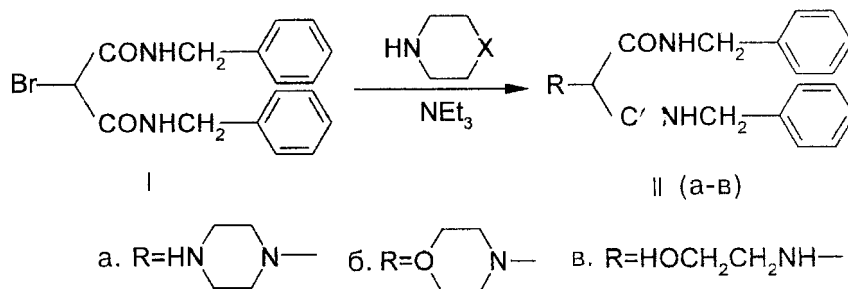
Про відсутність домішки вихідної речовини (I, II г) свідчить негативна проба Бейльштейна, а також розчинність синтезованих сполук у розчинах кислот.

Одержані речовини — білі кристали, розчинні в більшості органічних розчинників, але нерозчинні у воді.

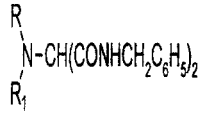
Структура синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, на прикладі деяких — зустрічним синтезом, методами ІЧ- і ПМР-спектроскопії.

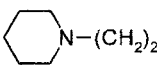
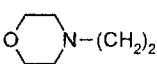
В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук спостерігали смуги поглинання, характерні для амідної групи, найбільш інформативною з яких є смуга "амід-І" (табл. 1). У спектрах ПМР разом з рядом спільних сигналів присутні сигнали протонів замісників, які інтерпретуються з їх хімічними зсувами і мультиплетністю.

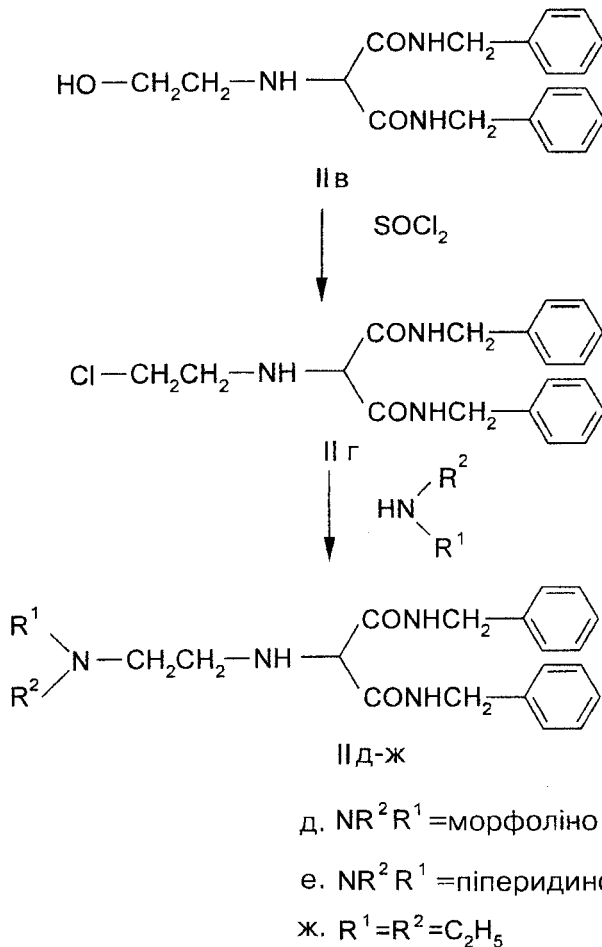
Місцевоанестезуючу активність одержаних сполук досліджували на моделі поверхневої анестезії рогівки ока кролика за методом Реньє [1, 2]. Вивчали чутливість рогівки до тактильного подразнення до і після дії на неї розчинів досліджуваних сполук. Про чутливість рогівки судили за змиканням вік після подразнення її центру тонким волоском. Після інстиляції розчинів досліджуваних сполук у кон'юнктивальному мішку ока кролика послідовно з витриманням визначеного ритму на хвилину здійснювали подразнення волоском та відзначали те торкання, у відповідь на яке відбувалося зімкнення вік. Випробування проводили повторно через 5 хв. на протязі години. Із суми одержаних у кожному досліді величин вираховували одну усереднену, яка приймалась за індекс анестезуючої дії взятого розчину — індекс Реньє.



Дибензиламиди R-аміномалонових кислот загальної формули:



Сполука	R	R'	Вихід, %	T <sub>топл.</sub> , °C	ІЧ-спектр, см <sup>-1</sup> , ν <sub>C=O</sub>	Спектри ПМР, δ, М. д.				
						NH, 2H, т.	Ar-H, 10H, с.	PhCH <sub>2</sub> , 4H, д.	COCHCO, 1H	Сигнали протонів інших функціональних груп
IIa	 N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	53,5	99-101	1663,1607	8,30,3H	7,27	4,46	3,74,с.,2,54	2,54 (4H, м., (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
IIб	 N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	58,2	109-111	1665,1603	7,80	7,28	4,46	3,68,с.	2,74 (4H, м., CH <sub>2</sub> -морфоліну) 2,53 (4H, м., (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
IIв	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	87,5	102-3	1672,1652	8,27,3H	7,28	4,45	3,80,с.	2,29 (4H, т., (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
IIг	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	H	72,6	98-99	1660,1630	9,80	7,30	4,39	5,08,с.	9,99 (1H, м., CHNH) 3,90 (4H, т., (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
IIд	NRR'-морфоліно		43,2	164-166	1659,1602	7,76	7,29	4,45	3,67,д.	3,39 (4H, м.) + 2,73 (4H, м.) CH <sub>2</sub> -морфоліну
IIе	NRR'-піперидино		51,0	136-138	1662,1604	8,16	7,29	4,46	3,64,с.	2,76 (4H, м.) + 1,48 (6H, м.) CH <sub>2</sub> -піперидину
IIж	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	57,0	108-110	1620,1602	8,29,3H	7,26	4,45	3,80,с.	2,65-2,47 (8H, м., 4CH <sub>2</sub> ) 0,95 (6H, т., 2CH <sub>3</sub> )



Як препарат порівняння використовували три-мекаїн в концентраціях 0,5%, 2% та 5%, який широко використовують для проведення поверхневої анестезії.

#### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри записані на приладі М-40 (Німеччина) в таблетках КВг, концентрація речовини — 1%. Спектри ПМР зняті на приладі "Bruker WR-100 SY" (Німеччина), розчинники — СДCl<sub>3</sub> і ДМСО-Д<sub>6</sub>, робоча частота — 100 МГц, хімічні зсуви наведені у шкалі δ по відношенню до ТМС (внутрішній стандарт) [7].

Дибензиламід 2-оксиетиламіномалонової кислоти (IIв).

До розчину 10,8 (0,03 Моль) дибензиламіду броммалонової кислоти (I) в 50,0 мл етанолу додають 3,6 мл (0,06 Моль) моноетаноламіну, нагрівають і залишають на 1 годину. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 9,5 г (87,6%) (етанол).

Сполуки IIа,б,ж одержували аналогічно.

Дибензиламід 2-хлоретиламіномалонової кислоти (IIг).

До розчину 0,03 Моль сполуки II в у 50 мл хлороформу додають 3,23 мл (0,045 Моль) тіонілхлориду. Суміш кип'ячать протягом 2 годин і залишають на добу. Потім хлороформ і надмір тіонілхлориду відганяють при зменшеному тиску. До сухого залишку додають розчин розведеної хлороводневої кислоти та етанол; після повного розчинення додають концентрований розчин натрію гідрокарбонату до лужного середовища. Осад

Таблиця 2

Анестезуюча активність при поверхневій анестезії дибензиламід  
діетиламіноетиламіномалонової кислоти (сполука 2ж)

Концентрація сполуки 2ж	Час настання анестезії, хв.	Індекс Реньє	Тривалість анестезії, хв.
0,5%	5,3±0,2	509,2±9,4	55,0±3,5
2%	15,2±0,3	230,0±6,3	45,5±4,2
5%	14,3±1,6	275±10,5	35,2±2,8

Таблиця 3

Порівняльна активність при поверхневій анестезії дибензиламід  
діетиламіноетиламіномалонової кислоти і тримекаїну

Концентрація	Індекс Реньє	
	дибензиламід діетиламіноетил-аміномалонової кислоти	тримекаїн
0,5%	509,2±9,4	469,8±12,4
2%	230±6,3	616,0±20,2
5%	275,0±10,5	964,1±21,4

відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 6,9 г (72,6%) (етанол).

Дибензиламід 2-морфоліноетиламіномалонової кислоти (ІІд).

Отримують аналогічно Ів дибензиламід 2-хлоретиламіномалонової кислоти (ІІг) і морфоліну. Так само отримують сполуки ІІе,ж. Дані елементного аналізу сполук ІІа-ж відповідають вирахуваням.

#### Експериментальна фармакологічна частина

Вивчена місцевоанестезуюча активність 7 нових синтезованих сполук на моделі поверхневої анестезії за методом Реньє [3, 4].

Досліди були проведені на кроликах породи Шиншила вагою 2,5 кг. Активність сполук при поверхневій анестезії вивчали на рогівці ока кролика з концентрацією 0,5%, 2%, 5%.

Визначали час настання анестезії, її глибину та тривалість. Як препарат порівняння використовували тримекаїн. Було встановлено, що серед 7 вивчених сполук 6 мають недостатню місцевоанестезуючу активність. Інтерес викликав дибензиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти, який проявляв виражений і швидкий місцевоанестезуючий ефект, особливо в 0,5% концентрації (табл. 2).

З табл. 2 видно, що час настання анестезії у дибензиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти в концентрації 0,5% у 3 рази менший, ніж у 2% та 5% концентраціях. Індекс Реньє або анестезуюча активність і тривалість анестезії у дибен-

зиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти в концентрації 0,5% вища, ніж у концентраціях 2% та 5%.

При порівнянні анестезуючої активності досліджуємої сполуки в 0,5%, 2%, 5% концентраціях з тримекаїном [4] було встановлено, що анестезуюча активність дибензиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти в концентрації 0,5% співпадає з такою у тримекаїну з 0,5% концентрацією (табл. 3).

Анестезуюча активність досліджуємої сполуки в концентраціях 2% і 5% була в 3 (для 2%) та 3,5 рази (для 5%) менше, ніж у тримекаїну в цих же концентраціях.

#### ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу похідних дибензиламідів малонової кислоти, вивчені їх хімічні властивості. Взаємодією дибензиламід броммалонової кислоти з деякими аміноалкіламінами отримані потенційні місцеві анестетики. Структуру синтезованих сполук підтверджено ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. Досліджена місцевоанестезуюча активність похідних дибензиламідів аміномалонових кислот за методом Реньє.

3. Проведені фармакологічні дослідження довели, що дибензиламід діетиламіноетиламіномалонової кислоти в концентрації 0,5% за активністю не поступається тримекаїну при поверхневій анестезії і є перспективним для дослідження при інших видах анестезії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гатаулин Р.Р., Кажанова Г.В., Давид В.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — №4. — С. 17-20.
2. Жуков В.Н., Чернякова И.В. Оценка фармакологической активности химических соединений. Принципы и подходы. — М., 1990. — Ч. I. — С. 118.
3. Даукшас В.К., Раманауксас Ю.Ю. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — №8. — С. 26-29.

4. Лебедева А.С., Чернякова И.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №2. — С. 13-15.
5. Bran A., Hosmane R.S., Zhand H., Hosmane N.S. // *Synth. Commun.* — 1995. — Vol. 25, №18. — P. 2723-2737.
6. Zhy J., Galons H., Pigeon P., Loupy A. // *Synth. Commun.* — 1995. — Vol. 25, №2. — P. 215-218.
7. Nicolini M., Citterio A. // *Org. Prep. and Proced. Int.* — 1993. — Vol. 25, №2. — P. 229-231.

УДК 615.216.2:612.887:616-089.5-031.84

**СИНТЕЗ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗИЛАМИДОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

В.А.Георгиянц, Л.Н.Малоштан, В.А.Косточка, И.А.Сыч, О.Л.Куршина, О.А.Валькович

Осуществлен синтез дибензиламидов R-аминомалоновой кислоты, изучены их химические и фармакологические свойства. Установлено, что среди синтезированных соединений дибензиламид диэтиламиноэтиламиномалоновой кислоты обладает четко выраженной анестезирующей активностью.

UDC 615.216.2:612.887:616-089.5-031.84

**SYNTHESIS AND LOCAL ANAESTHETIC ACTIVITY OF MALONIC ACID'S DIBENZYLAMIDES' DERIVATIVES**

V.A.Georgiyants, L.N.Maloshtan, V.A.Kostochka, I.A.Sych, O.L.Kurshina, O.A.Valkovich

Synthesis of R-aminomalonic acid's dibenzylamides has been carried out. Their chemical and pharmacological properties have been studied. It has been determined that among the compounds synthesized dibenzylamide of diethylaminoethylaminomalonic acid possesses strongly-pronounced anaesthetic activity.

### Довідник "ВФ"

14-15 листопада 2000 року на базі Національної фармацевтичної академії України був проведений науково-практичний семінар "**Клінічна фармація: освітні та правові аспекти**", організований Міністерством охорони здоров'я України, Головним управлінням освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення МОЗ України, Центральним методичним кабінетом з вищої медичної (фармацевтичної) освіти МОЗ України та Національною фармацевтичною академією України.

Мета семінару полягала в обговоренні в широкому колі фахівців медицини та фармації актуальних питань розвитку нового напрямку у фармації — клінічної фармації: визначення ролі та місця клінічного провізора в аптечних та лікувальних закладах, обмін досвідом підготовки нового фахівця в системі вищої фармацевтичної освіти, а також надання консультацій з питань ліцензування спеціальності "Клінічна фармація".

Семінар зібрав велику аудиторію. У Харків з'їхались представники вузів Львова, Запоріжжя, Луганська, Донецька, Дніпропетровська, Тернополя, Вінниці, Одеси та ін. Були присутні керівники фармацевтичних виробництв, які надали спонсорську допомогу, а саме: ВАТ "Фармацевтична фірма здоров'я", ЗАТ "Лікхім-Харків", Дослідний завод ДНЦЛЗ, ЗАТ "Біолік", СП "Магік", Державне підприємство "Завод хімічних реактивів", Харківське державне фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу" та Інноваційний науково-виробничий клініко-фармацевтичний центр "Синергія".

З доповідями виступили:

"Клінічна фармація — етапи становлення нової спеціальності" (В.П.Черних — член-кор. НАН України, доктор фарм. наук, доктор хім. наук, професор, ректор НФАУ); "Формування навичок з клінічної фармації — нові горизонти терапії" (І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, перший проректор НФАУ); "Клінічний провізор в аптеці (прикладні аспекти)" (В.Ф.Черних — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти); "Фармацевтична опіка в діяльності провізора та клінічного фармацевта" (Т.Г.Калинюк — доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри технології ліків з курсом промислової фармації, декан фармацевтичного факультету Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького); Г.В.Зайченко — канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармації, проректор з навчальної роботи та міжнародних зв'язків НФАУ); "Основні вимоги до ліцензування спеціальності "Клінічна фармація" (І.С.Вітенко — канд. мед. наук, доцент, директор Центрального методичного кабінету з вищої медичної (фармацевтичної) освіти МОЗ України); В.А.Георгиянц — канд. фарм. наук, доцент, завідувач науково-методичної лабораторії з питань фармацевтичної освіти МОЗ України); "Правові аспекти відкриття нової спеціальності" (М.А.Вороніна — канд. юрид. наук, доцент кафедри теорії держави та права Національної юридичної академії України ім. Ярослава Мудрого); Навчальний план зі спеціальності "Клінічна фармація" представили доктор мед. наук, професор кафедри клінічної фармації НФАУ С.Б.Попов та кандидат мед. наук, доцент кафедри клінічної фармації НФАУ Н.В.Бездітко.

Учасники семінару одержали пакет офіційних документів, методичних рекомендацій, положень, навчальні плани та програми з клінічної фармації — все необхідне для того, щоб до 1 вересня 2001 року відкрити у своїх вузах нову спеціальність.

Без сумніву тепер перспективній спеціальності буде легше увійти до арсеналу інших фармацевтичних факультетів України, кількість яких в останні роки швидко зростає. НФАУ прагне активно їм у цьому допомогти та поділитись досвідом. Саме з цією метою було проведено конференцію з клінічної фармації у Харкові та декілька виїзних семінарів у різних містах України.