

Рекомендована д.ф.н., професором О.М.Гайдукевичем

УДК 547.574.3:547.581.2:616.281

ГІДРАЗОНИ ЗАМІЩЕНОЇ О-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ — ПЕРСПЕКТИВНІ АНТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

Є.Я.Левітін

Українська фармацевтична академія

Здійснений синтез бензиліденгідрозидів заміщеної о-хлорбензойної кислоти. В результаті біологічного скринінгу знайдені речовини з високою активністю по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту. Запропоновані перспективні сполуки, ефективні проти рабдовирусів.

Проблема пошуку засобів боротьби з вірусними інфекціями є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я.

Дослідженню вірусів везикулярного стоматиту присвячена велика кількість робіт. Хвороба, що виникає внаслідок зараження цим вірусом, супроводжується дуже високою температурою, м'язовими болями в області спини та болями у суглобах [6]. У таких хворих спостерігається гостро виражений загальний токсикоз, лімфоденіт, пухлинні утворення в ротовій та носовій порожнині. З врахуванням патогенезу цієї вірусної інфекції всім хворим показане призначення антигістамінних препаратів в поєднанні з аскорбіновою кислотою [5]. Але специфічні препарати проти вірусу везикулярного стоматиту у світовій медичній практиці відсутні.

Продовжуючи широкі дослідження з пошуку нових фізіологічно активних сполук в ряду похідних бензойної кислоти та враховуючи дані літератури про те, що гідрозони ароматичних кислот являють собою перспективний клас органічних

речовин з широким діапазоном біологічної дії [2], ми синтезували бензиліденгідрозиди 2,4-дихлор- та 2-хлор-4-нітробензойної кислоти за схемою.

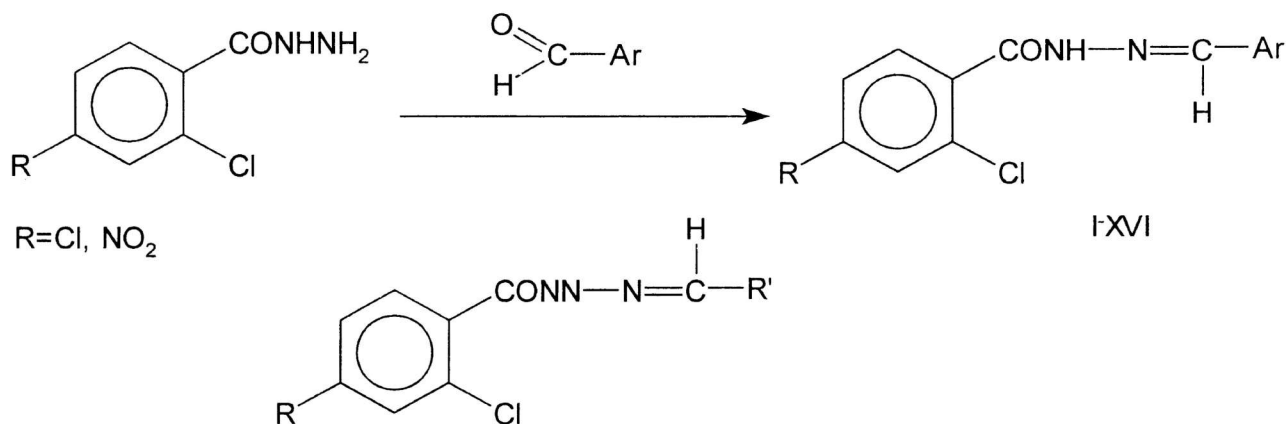
Гідрозони вищезгаданих кислот були одержані в середовищі етанолу нагріванням відповідних гідрозидів з ароматичними альдегідами [1].

Бензиліденгідрозиди I-XVI є кристалічними речовинами білого, кремового та жовтого кольору, добре розчинними у спирті, ацетоні, діоксані, ДМФА, але нерозчинними у воді. Індивідуальність одержаних сполук підтверджували методом тонкошарової хроматографії, а будову — даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії (табл. 1).

Найбільш цікавими при аналізі ІЧ-спектрів вбирання є ділянки валентних коливань, що відповідають $\nu_{C=O}$ та ν_{NH} . Аналіз даних ІЧ-спектрів свідчить про те, що порядок зв'язку $\nu_{C=O}$ та, відповідно, частота валентних коливань змінюються в широких межах від 1600 см^{-1} для XIV до 1680 см^{-1} для III та XVI. Слід зазначити, що на розташування максимумів смуг поглинання валентних коливань карбонільної групи впливають замісники як в альдегідному фрагменті молекули, так і в бензойному.

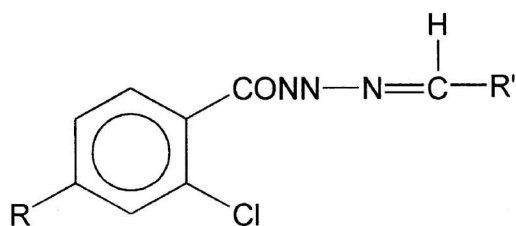
В області ν_{NH} знаходиться одна широка смуга поглинання при $3300\text{--}3160\text{ см}^{-1}$. Деформаційні коливання δ_{NH} зсунуті в бік високих частот ($1580\text{--}1480\text{ см}^{-1}$), що, напевне, зумовлено існуванням водневого зв'язку між $C=O$ та NH -групами.

З врахуванням літературних даних [2-4] та структурних передумов була досліджена антивіру-



Таблиця 1

Гідразони заміщеної о-хлорбензойної кислоти



Сполука	R	R'	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайде-но N,%	Емпірична формула	Виразува-но N, %	Rf ₁	Rf ₂
I	Cl	феніл	82	180	9,5	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	9,6	0,75	0,60
II	Cl	о-нітрофеніл	81	204-5	12,6	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ O ₃	12,6	0,76	0,61
III	Cl	п-нітрофеніл	68	206-7	12,6	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ O ₃	12,6	0,77	0,61
IV	Cl	п-фторфеніл	77	108-1	8,7	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ O ₂	8,7	0,77	0,62
V	Cl	п-диметиламінофеніл	91	222	12,6	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	12,6	0,74	0,53
VI	Cl	2-гідроксонафтил-3	82	262	7,7	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	7,7	0,78	0,63,
VII	Cl	п-метоксифеніл	65	182	8,2	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	8,2	0,76	0,64
VIII	NO ₂	феніл	78	194	13,9	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	13,9	0,80	0,55
IX	NO ₂	п-фторфеніл	98	189	13,1	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	13,1	0,79	0,52
X	NO ₂	п-етоксифеніл	81	189-191	12,0	C ₁₄ H ₉ ClFN ₃ O ₃	12,0	0,84	0,54
XI	NO ₂	п-метоксифеніл	97	190-2	13,0	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	13,0	0,82	0,56
XII	NO ₂	о-метоксифеніл	98	193-5	12,5	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₄	12,5	0,72	0,49
XIII	NO ₂	2-нафтил	91,5	199-201	12,0	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	12,0	0,75	0,61
XIV	NO ₂	2-гідроксонафтил-3	94	212	11,2	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₄	11,2	0,70	0,48
XV	NO ₂	9-антраценіл		170	10,5	C ₂₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	10,5	0,81	0,60
XVI	NO ₂	п-диметиламінофеніл		238	16,2	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₄ O ₃	16,1	0,69	0,62

* Сполуки I-VII кристалізували з водного ДМФА; сполуки VIII-XVI кристалізували з водного етанолу.

** Значення Rf₁ для сполук I-VII визначали в системі пропанол-вода (1:1); для сполук VIII-XVI визначали в системі пропанол-хлороформ (1:1); значення Rf₂ для сполук I-XVI визначали в системі етилацетат-хлороформ (4:1).

сна дія зазначених сполук в Новосибірському медичному інституті В.С.Яворською та О.М.Євстроповим, а також в Київському НДІ епідеміології та інфекційних захворювань А.Ф.Фроловим, С.Л.Рибалко та С.Т.Дядюном.

Серед усіх синтезованих сполук антивірусну активність виявляють лише бензиліденгідразиди 2-хлор-4-нітробензойної кислоти. Найцікавішими виявилися п-етоксифенілбензиліденгідразид 2-хлор-4-нітробензойної кислоти (X), п-метоксифенілбензиліденгідразид 2-хлор-4-нітробензойної кислоти (XI) та о-метоксифенілбензиліденгідразид 2-хлор-4-нітробензойної кислоти (XII).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри вимірювали на приладі "Specord-75-IR" в таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%).

о-Метоксифенілбензиліденгідразид 2-хлор-4-нітробензойної кислоти (XII, табл. 1).

2,5 г (0,0116 Моль) гідразиду 2-хлор-4-нітробензойної кислоти та 1,6 г (0,0116 Моль) о-метоксифенілбензиліденгідразиду розчиняють в 50 мл етанолу і нагрівають на киплячому водяному огрівнику протягом 1 хв. Після охолодження розбавляють водою, кристали, що при цьому випадають, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Аналогічно одержують сполуки I-XI, XIII-XVI.

Вивчення фізіологічної активності здійснювалося наступним чином. Визначення токсичності досліджених сполук проводили в культурі фібробластів ембріону людини (ФЕЛ). За максимально переносиму дозу (МПД) сполук приймали їх найбільшу кількість, що не спричиняла дегенерації клітин (табл. 2).

Таблиця 2

Визначення максимальної переносимої дози (МПД)

Сполука (доза в мкг/мл)	X	XI	XII
1000,0	++++	++++	++++
500,0	++++	+	+++
250,0	+	-	+
125,0	-	-	-
62,5	-	-	-

Примітка: ++++ — дегенерація 100% клітин;
 +++ — дегенерація 75% клітин;
 ++ — дегенерація 50% клітин;
 + — дегенерація 25% клітин;
 - — відсутність дегенерації.

Визначення антивірусної активності щодо РНК-вміщуючих вірусів Коксакі А 13 (Flores), Коксакі В 4 (Power), ЕСНО 11 (Upsala), везикулярного стоматиту (Indiana) та ДНК-вірусу простого герпесу 1 типу (штам Л-2) проводили в культурах клітин ФЕЛ та Нер-2 в умовах одноциклового досліду (табл. 3).

Таблиця 4

Залежність антивірусної активності в lg від дози сполук

Сполука (доза в мкг/мл)	X	XI	XII
250,0	н.д.	4,0	н.д.
125,0	4,0	3,5	5,5
62,5	3,0	1,0	5,5
31,25	0,5	0	0,5

Примітка. Н.д. — не досліджували.

Слід відзначити, що крім зазначених вірусів сполука X виявляла активність до аденовірусу 23-типу, а сполука IV — до вірусу вісповакцини.

Аналізуючи взаємозв'язок "біологічна дія—будова", можна відзначити такі закономірності: по-перше, для виявлення антивірусної активності обов'язково потрібна нітрогрупа в бензойному фрагменті; по-друге, наявність метоксигрупи в орто-положенні бензиліденового залишку. Переміщення метоксигрупи в пара-положення суттєво послаблює антивірусну активність, а заміна метоксигрупи на етоксигрупу в сполуці X призводить до ще більшого зниження зазначеної дії.

Таблиця 3

Антивірусна активність

Сполука	Затримання репродукції вірусів в культурах клітин ФЕЛ, Нер-2, курячих ембріонів в lg					
	Коксакі А 13	Коксакі В 4	ЕСНО 11	Вірус везикулярного стоматиту	Вірус грипу А	Вірус простого герпесу 1 типу
X	0,5	0	0,5	3,0	0	0,5
XI	1,0	0	0,5	3,5	0	0
XII	1,0	0	0,5	5,5	0	0

Примітка. Сполука виявляє активність при зниженні рівня репродукції вірусу на 2,0 lg та більше.

Виходячи з даних, наведених в табл. 3, ми встановили, що сполуки X-XII знижують репродукцію вірусу везикулярного стоматиту на 3,0 lg(X), 3,5 lg(XI), 5,5 lg(XII) відповідно.

Аналог за дією — препарат широкого антивірусного спектру "Рибамідил" в 2-2,5 рази токсичніший, а структурний аналог "Кутізон", який є похідним гідразину, в 4-5 разів токсичніший, ніж досліджені сполуки LD₅₀XI — 250 мг/кг, LD₅₀X та XII — 200 мг/кг.

Як видно з одержаних даних (табл. 2-4), досліджені сполуки не тільки менш токсичні, ніж препарати порівняння, але й мають виражену активність (ХТІ=2) щодо вірусу везикулярного стоматиту, в той час як рибамідил та кутізон зовсім не виявляли впливу на репродукцію вірусу.

Враховуючи повну відсутність в світовій медичній практиці препаратів, ефективних у відношенні рабдовирусів (до яких належить і вірус сказу), слід відмітити, досліджені сполуки можуть знайти застосування в експериментальній терапії рабдовирусних інфекцій, а також бути модельними для цілеспрямованого синтезу більш активних та менш токсичних сполук.

ВИСНОВКИ

1. Вперше було синтезовано 16 бензиліденгідрозидів заміщеної бензойної кислоти.

2. Вивчені фізико-хімічні константи та антивірусна активність синтезованих сполук.

3. В результаті біологічного скринінгу синтезованих гідрозонів знайдені речовини з високою активністю у відношенні вірусу везикулярного стоматиту та низькою токсичністю, а також виявлені окремі закономірності зв'язку "структура-активність".

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. №1367393 СССР. Бензилиденгидразиды 2-хлор-4-нитробензойной кислоты, проявляющие активность в отношении вируса везикулярного стоматита/ А.Н.Гайдукевич, Е.Я.Микитенко, Е.Я.Левитин, В.Е.Ярковская, А.Н.Евстропов. — 15.09.1987.
2. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. — М.: Наука, 1974. — 415 с.
3. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. — Йошкар-Ола. — 1976. — С. 169-170.
4. Линицкая Г.Л., Кройча Ю.Т., Телегов Г.А.// Вопросы вирусологии. — 1983. — №6. — С. 673-675.
5. Мельниченко Э.М.// Здравоохр. Белоруссии. — 1981. — №1. — С. 14-19.
6. Уваров В.Н. Клиника вирусного стоматита. В кн.: Труды стоматологов Литовской ССР. — 1967. — Т. IV. — С. 39-40.

УДК 547.574.3:547.581.2:616.281

ГИДРАЗОНЫ ЗАМЕЩЕННОЙ О-ХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ — ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Е.Я.Левитин

Произведен синтез бензилиденгидразидов замещенной о-хлорбензойной кислоты. В результате биологического скрининга найдены вещества с высокой активностью по отношению к вирусу везикулярного стоматита. Впервые предложены перспективные соединения, эффективные против рабдовирусов.

UDC 547.574.3:547.581.2:616.281

HYDRAZONES OF SUBSTITUTED ORTHO-CHLOR-BENZOIC ACID ARE PERSPECTIVE ANTIVIRUS COMPOUNDS

E.Ya.Levitin

Synthesis of substituted ortho-chlorbenzoic acid benzilidenhydrazides has been carried out. As a result of biological screening substances of high activity to vesicular stomatitis virus have been found. At first the perspective compounds with the above-mentioned action effective against rabdoviruses have been proposed.

Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

МАЗЬ “МЕТРОКАЇН”

Метрокаїн — комбінована мазь, до складу якої входять метронідазол, левоміцетин, тримекаїн, поліетиленоксид 1500, поліетиленоксид 400.

Фармакологічні властивості

Метрокаїн має антимікробну, протизапальну, знеболюючу, місцевоанестезуючу, некролітичну та виражену дегідратуючу дію. Він активний по відношенню до стафілококів, кишкової палички, анаеробних збудників раневої інфекції.

Показання до застосування

Мазь “Метрокаїн” рекомендується для лікування гнійних ран в першій фазі раневого процесу, ускладнених анаеробною неклостридіальною інфекцією.

Спосіб застосування і дози

Метрокаїн застосовується шляхом накладання на раневу поверхню або її тампонування.

Протипоказання

Індивідуальна непереносимість організму по відношенню до лікарських препаратів, які входять до складу мазі.

Лікарська форма

Мазь.

Умови зберігання

Зберігати в темному, прохолодному місці.

Препарат розроблений на кафедрі фармацевтичної технології і фармакології УкрФА.

Запрошуємо до співробітництва · Запрошуємо до співробітництва · Запрошуємо до співробітництва