

Рекомендована д.ф.н., професором І.В.Українцем

УДК 615.012:615.011.547:673.5:547.476.2]001.53

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕФІРІВ І-, 2-АНТРАХІНОНСУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

Т.В.Ільїна, М.С.Журавльов, С.І.Сальнікова

Українська фармацевтична академія

З метою виявлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою та фармакологічними властивостями були синтезовані ефіри І-, 2-антрахінонсукцинамінових кислот. Встановлено, що синтезовані сполуки мають виражену мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію.

Ефіри привертають велику увагу [2], як перспективний клас біологічно активних сполук і знаходять широке використання у медичній практиці. Продовжуючи роботу з вивчення біологічної активності похідних антрахінонамінодикарбонових кислот [1], ми синтезували ефіри антрахінонсукцинамінових кислот і вивчали їх біологічну активність.

Ефіри антрахінонсукцинамінових кислот (II) були отримані шляхом взаємодії антрахінонсукцинамінових кислот (I) з відповідними спиртами при нагріванні у присутності слідів концентрованої сірчаної кислоти (метод А).

З метою підтвердження будови синтезованих сполук метилові ефіри І- та 2-антрахінонсукци-

намінових кислот (II) були отримані також взаємодією відповідних аміноантрахінонів (III) з хлорангідридом монометилсукцината (метод Б).

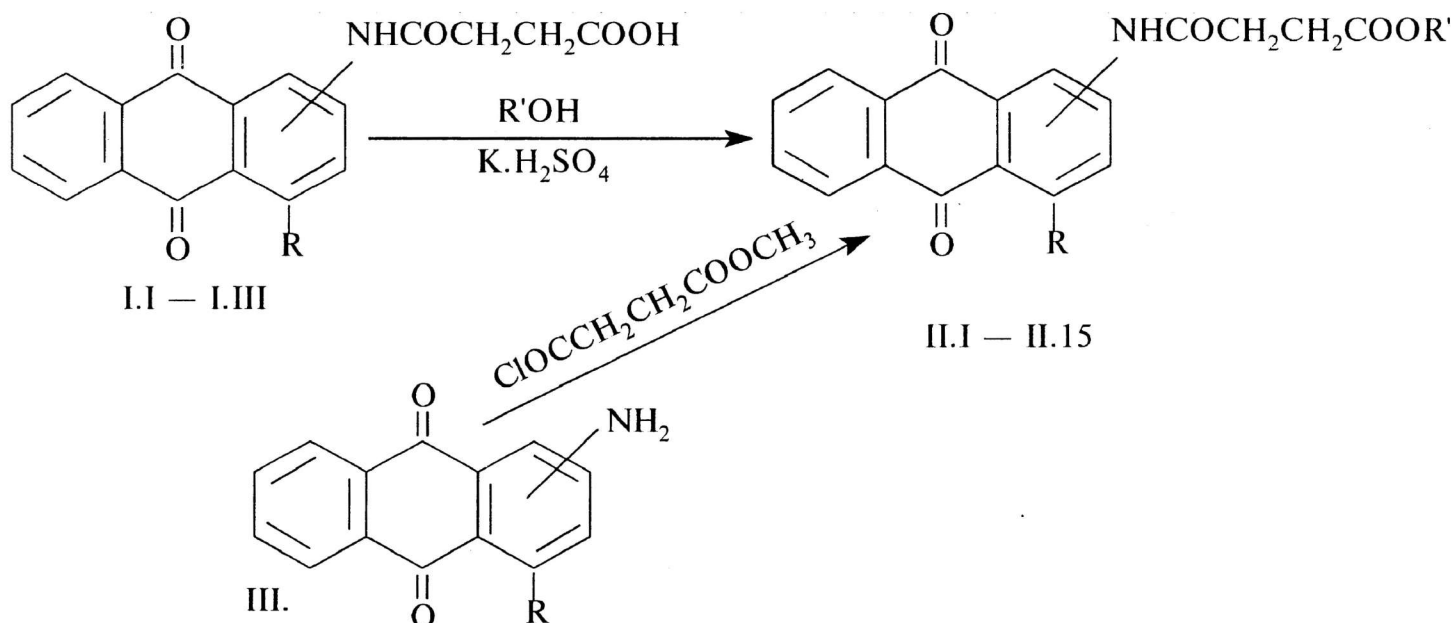
Сполуки II.1-II.5 є ефірами І-антрахінонсукцинамінової кислоти, сполуки II.6-II.10 — ефіри 2-антрахінонсукцинамінової кислоти, сполуки II.11-II.15 — ефіри 4-окси-1-антрахінонсукцинамінової кислоти.

Структура отриманих сполук (табл. 1, 2) підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та УФ-спектроскопії, а на окремих прикладах — зустрічним синтезом; індивідуальність речовин встановлена методом тонкошарової хроматографії.

Була вивчена протизапальна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча та анаболічна активність отриманих сполук.

Токсичність досліджуваних сполук вивчали на білих мишах масою 16-18 г при внутрішньошлунковому введенні, яку розраховували за методом Прозоровського [3].

Протизапальну активність речовин вивчали на моделі карагенінового набряку лап у щурів. Спо-



де R — H, -OH; R' — CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ізо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, ізо-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості ефірів антрахінонсукцинамінних кислот

Сполука	R'	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, N%	Емпірична формула	Вирахувано, N%	Rf
II.1	CH <sub>3</sub>	68,5	148-150	4,35	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	4,15	0,55
II.2	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78,4	111-113	3,80	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	3,69	0,60
II.3	ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	74,6	131-133	3,82	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	3,69	0,67
II.4	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	76,2	118-120	3,84	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	3,56	0,73
II.5	ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	71,3	124-126	3,83	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	3,56	0,70
II.6	CH <sub>3</sub>	68,3	206-208	4,32	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	4,15	0,38
II.7	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	74,5	182-184	3,87	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	3,69	0,59
II.8	ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70,6	197-199	3,91	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	3,69	0,42
II.9	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,4	173-175	3,69	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	3,56	0,64
II.10	ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	78,1	188-190	3,87	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	3,56	0,55
II.11	CH <sub>3</sub>	71,7	176-178	4,15	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>	3,96	0,56
II.12	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83,1	129-130	3,95	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	3,54	0,61
II.13	ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	75,9	135-137	3,87	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	3,54	0,69
II.14	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	72,3	114-116	3,65	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	3,42	0,65
II.15	ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	74,6	125-127	3,69	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	3,42	0,71

луки в дозі, яка дорівнювала ED<sub>50</sub> індометацину (5 мг/кг), вводили внутрішньошлунково за 2 год. до субплантарної ін'єкції 1% розчину карагеніну. Антиексудативний ефект визначали онкометрично через 2,5 год. після впливу флогогенного фактору [5].

Вивчення антиоксидантної дії проводили в дозі ED<sub>30</sub> силібору (25 мг/кг) за методом Стальної І.Д.,

Гаришвілі Т.Г. [4], а мембраностабілізуючої — за Reitman S., Frankel S. [6] в дослідах на 90 білих щурах лінії Вістар масою 140-200 г. Результати дослідів наведені в табл. 3.

З отриманих даних видно, що в порівнянні з вітаміном Е в дозі 50 мг/кг антиоксидантна активність сполук П.4, П.6, П.10 в дозі 25 мг/кг і

Таблиця 2

ІЧ- та УФ-спектри ефірів антрахінонсукцинамінних кислот

Сполука	Частоти смуг поглинання, см <sup>-1</sup>							λ, нм (log ε)
	NH	σ CH <sub>2</sub>	νCO ефірної групи	νCO I амідної	νCO антрахінону	νC—C	σNH II амідної	
П.1	3190	2950	1735	1700	1670	1580	1510	262 (4,82); 328 (3,50); 405 (3,79)
П.2	3130	2935-2870	1730	1700	1680	1585	1520	226 (4,51); 265 (4,57); 330 (3,49); 410 (3,68)
П.3	3170	2950-2860	1730	1705	1670	1580	1510	265 (4,73); 405 (3,70)
П.4	3180	2940-2875	1730	1700	1670	1590	1520	226 (4,45); 264 (4,51); 336 (3,41); 410 (3,68)
П.5	3190	2950-2865	1735	1705	1665	1590	1510	260 (4,52); 330 (3,46); 390 (3,76)
П.6	3320	2935-2850	1730	1700	1670	1595	1520	245 (4,70); 275 (4,84); 370 (3,15)
П.7	3330	2845-2860	1720	1685	1670	1585	1515	244 (4,54); 278 (4,60)
П.8	3340	2950-2875	1725	1690	1670	1580	1520	240 (4,45); 275 (4,52)
П.9	3335	2940-2860	1725	1700	1675	1580	1530	245 (4,67); 275 (4,69)
П.10	3340	2950-2870	1720	1690	1665	1585	1520	242 (4,43); 277 (4,56)
П.11	3150		1720	1670	1625	1580	1500	250 (4,54); 470 (3,85)
П.12	3150	2945-2850	1720	1680	1620	1580	1510	254 (4,59); 490 (3,83)
П.13	3210	2935-2870	1710	1680	1630	1585	1500	250 (4,69); 470 (3,93)
П.14	3100	2940-2860	1720	1675	1620	1590	1500	252 (4,63); 475 (3,92)
П.15	3160	2940-2855	1720	1680	1670	1580	1500-1550	251 (4,66); 470 (3,90)

Фармакологічна активність ефірів антрахінонсукуцинамінових кислот

Сполука	R	R <sup>I</sup>	Види активності (%) M±m			Токсичність, мг/кг
			протизапальна	мембранозахисна	антиоксидантна	
II.1	-CH <sub>3</sub>	H	21,0±1,75	70,4±8,16*	48,7±8,16*	15000
II.2	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-	0	108,4±8,20*	10000
II.3	-ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-	0	45,7±8,70*	10000
II.4	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	15,8±2,00	78,5±17,60*	88,0±7,16*	15000
II.5	-ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	0	33,3±1,40*	36,9±6,13*	15000
II.6	-CH <sub>3</sub>	H	30,4±4,17*	100,0±2,71*	86,0±3,21*	8000
II.8	-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-	0	46,9±9,02*	8200
II.9	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	22,1±2,40*	59,2±1,40*	53,2±3,49*	7500
II.10	-ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	0	102,9±7,00*	94,0±1,90*	7700
II.14	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	OH	-	97,0±3,40*	111,0±3,00*	8200
II.15	-ізо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	OH	-	36,9±4,50*	102,0±0,30*	8100
Індометацин			71,4±1,50	-	-	30,6
Вітамін Е		-	-	-	50,3±7,00*	8000
Силібор		-	-	30,0±5,4*	-	6200

Примітка: \* — вірогідно при P<0,05.

сполук П.2, П.14, П.15 в дозі 30 мг/кг вища в середньому в 1,9 рази. При цьому антиоксидантна активність ефірів антрахінонсукуцинамінових кислот суттєво не змінюється із збільшенням атомів вуглецю в спиртовій частині молекул. Але серед похідних І- та 4-окси-І-антрахінонсукуцинамінових кислот ізо-форми ефірів проявляють нижчу антиоксидантну активність, ніж н-ефіри. І, навпаки, ізо-ефіри 2-антрахінонсукуцинамінової кислоти активніші, ніж її ефіри нормальної будови.

Мембраностабілізуюча дія сполук П.1, П.4, П.6, П.9, П.10, П.14 на 30-70% вища, ніж у силібору. При цьому сполуки П.6, П.10, П.14, П.4 практично повністю стабілізують синдром цитолізу в гепатоцитах.

Протизапальну активність різного ступеня вираженості проявляють метилові (П.1, П.6) та амілові (П.4, П.9) ефіри 1- та 2-антрахінонсукуцинамінових кислот. Але у порівнянні з індометацином це не становить практичного інтересу, так як дані сполуки вдвічі менш активні, ніж препарат порівняння.

Вивчені сполуки практично нетоксичні: в дозі 7,5-15,0 г/кг живої маси вони не викликають загибелі мишей (ЛД<sub>50</sub> силібору складає 6,2 г/кг, вітаміну Е — 8,0 г/кг).

#### Експериментальна частина

Хід реакції і чистоту синтезованих сполук контролювали за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту на пластинках "Silufol" в системі розчинників толуол—ацетон—50% оцтова кисло-

та (4:1:0,5). ІЧ-спектри були зняті на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr, а УФ-спектри — на спектрофотометрі СФ-26 в етанолі ( $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

*Метиловий ефір 1-антрахінонсукуцинамінової кислоти.*

Метод А. До розчину 3,23 г (0,01 Моль) 1-антрахінонсукуцинамінової кислоти у 50 мл абсолютного метанолу додають 2 краплі концентрованої сірчаної кислоти і кип'ятять протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші осад, який випадає, відфільтровують, промивають метанолом, сушать. Вихід — 2,32 г (68,5%). Т.пл. — 148-150°C (діоксан). Аналогічно були отримані сполуки П.2-П.15.

Метод Б. До суміші 2,23 г (0,01 Моль) 1-аміноантрахінону та 0,9 г (0,011 Моль) піридину в 25 мл сухого діоксану при охолодженні та перемішуванні додають 1,4 мл (0,011 Моль) хлорангідриду монометилсукуцинату і залишають на 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну масу розводять водою, підкислюють соляною кислотою (1:1) до рН 5,0. Осад, який при цьому випадає, відфільтровують, висушують. Вихід — 2,98 г (82,4%). Т.пл. — 148-150°C (діоксан). Змішана проба зі зразком, отриманим за способом А, не дає депресії температури плавлення. ІЧ- та УФ-спектри у них ідентичні.

#### ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез ефірів 1- та 2-антрахінонсукуцинамінових кислот.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки проявляють виражену мембраностабілізуючу та антиоксидантну активність. При цьому тільки у метилового ефіру 2-антрахінонсукуцинамінової кислоти (П.6) механізм гепатозахисної дії в рівній мірі з високою вірогідністю зумовлений високою антиоксидантною, анаболічною та протизапальною дією речовини.

3. В цілому ефіри 2-антрахінонсукуцинамінової кислоти проявляють більш виражену гепатозахисну активність, ніж їх 1-заміщені аналоги. При цьому активність ефірів залежить не від кількості атомів вуглецю в спиртовій частині молекули, а від будови.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглий П.О., Штефан Л.М., Журавльов М.С. та ін.// *Фармац. журн.* — 1985. — №6. — С. 38-41.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х томах.* — 10-е изд. стер. — М.: Медицина, 1986. — Т. 2. — С. 516.
3. Прозоровский В.Б.// *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — №1. — С. 115-118.
4. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Современные методы в биохимии/ Под ред. В.Н.Ореховича.* — М.: Медицина, 1977. — С. 57-59.
5. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. *Методы скрининга и фармакологическое изучение противопалительных, анальгетических и жаропонижающих средств: Метод. рекомендации.* — К.: Б.И., 1974. — 27 с.
6. Reitman S., Frankel S.// *Amer.J. Clin. Path.* — 1957. — Vol. 28. — №1. — P. 56-63.

УДК 615.012:615.011:547.673.5:547.476.2001.53  
 СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ 1-, 2-АНТРАХИНОНСУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ  
 Т.В.Ильина, Н.С.Журавлев, С.И.Сальникова  
 Синтезированы различные эфиры 1-, 2-антрахинонсукуцинаминовых кислот с целью выявления взаимосвязи между химическим строением и фармакологическими свойствами. Установлено, что синтезированные соединения обладают выраженной мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью.

UDC 615.012:615.011:547.673.5:547.476.2001.53  
 SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE ESTERS OF 1-, 2-ANTHRAQUINONESUCCINAMINIC ACIDS  
 T.V.Ilina, N.S.Zhuravlyov, S.I.Salnikova  
 In order to establish regularities between the chemical structure and pharmacological properties have been synthesized the esters of 1-, 2-anthraquinonesuccinaminic acids. It is proved that the compounds synthesized substances have a clearly-pronounced membrane-stabilising and antioxidant activities.

Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА

## МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

### УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

#### ГЛІФАЗИН

Гліфазин — очищений сухий екстракт трави квасолі, який є біологічно активною субстанцією гранул, являє собою сукупність ідентифікованих сполук, що відносяться до флавоноїдів, оксикумаринів та азотутримуючих сполук.

#### Фармакологічні властивості

Гліфазин характеризується антидіабетичною дією.

#### Показання до застосування

Гліфазин рекомендується при інсуліннезалежному типі цукрового діабету легкого та середнього ступеня тяжкості, а також зі схильністю до кетоацидозу.

#### Спосіб застосування і дози

Гліфазин приймають у вигляді таблеток, гранул, перорально; разова доза — 4 г, добова — 6-8 г.

#### Побічні явища

Не встановлені.

#### Протипоказання

Не встановлені.

#### Форма випуску

Гліфазин випускається в таблетках і гранулах. Препарат розроблений на кафедрі фармакогнозії УкрФА.

Запрошуємо до співробітництва • Запрошуємо до співробітництва • Запрошуємо до співробітництва