

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.461.3:542.91:615.256.55

## СИНТЕЗ ТА ТОКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ 4-КАРБОКСИМАЛОНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

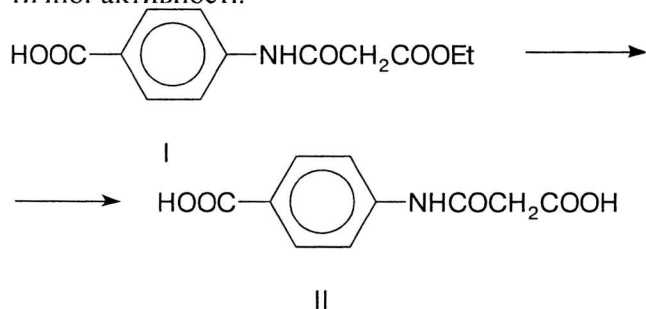
Н.Ю.Бевз, М.В.Рахімова, І.А.Сич, Н.В.Гарная, М.В.Бистрова

Українська фармацевтична академія

Гідролізом етилового ефіру 4-карбоксималонанілової кислоти синтезовано відповідну кислоту. В дослідях *in vitro* була вивчена токолітична дія синтезованої сполуки. Встановлено, що досліджувана речовина, маючи нижчу токсичність, за активністю значно перевищує мелатонін.

При медикаментозному підході до зберігання вагітності досить обмежений вибір лікарських засобів.  $\beta$ -Адреноміметики є єдиною групою препаратів, які в наш час використовуються в медичній практиці [4]. Однак, їх використання негативно впливає як на організм матері, так і на плід [3]. Крім того, в гострих ситуаціях  $\beta$ -адреноміметики інколи не можуть привести матку в стан спокою [3]. Нещодавно в ролі нового токолітика був запропонований мелатонін, синтезований у ВНДХФІ ім. С.Орджонікідзе [2]. Суттєвим недоліком цього препарату є те, що він — гормон епіфізу, тобто має досить складну для широкого промислового виробництва будову. Тому пошук нових малотоксичних і високоєфективних токолітиків з простою структурою залишається актуальною задачею вітчизняної фармації.

Гідролізом етилового ефіру 4-карбоксималонанілової кислоти (I) нами була одержана 4-карбоксималонаніловова кислота (II), висока розчинність якої у воді дозволила здійснити вивчення токолітичної активності:



Токолітичну активність сполуки (II) вивчали в дослідях *in vitro* за методом Магнус-Керера [5] на моделі гіперстимуляції міометрію окситоцином у діапазоні концентрацій від  $1 \cdot 10^{-8}$  до  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл.

Всього було проведено 28 дослідів на 9 безпородних білих щурах. Про ефективність дії сполуки (II) судили за відношенням до показників скорочувальної діяльності матки після введення окситоцину, прийнятому за 100%. ЕД<sub>50</sub> та її достовірність розраховували за величиною тонусу методом Я.І.Хаджая [6].

В результаті дослідів встановлено, що 4-карбоксималонаніловова кислота (II) розслаблює міометрій вже в концентрації  $1 \cdot 10^{-7}$  г/мл. Зі збільшенням концентрації інгібуючий ефект закономірно зростає (див. табл.). Мелатонін також зменшує показники тонусу прямопропорційно введеній дозі, однак співставлення ЕД<sub>50</sub> показує, що сполука (II) за активністю перевершує аналог за дією в 10,5 разів при значно нижчій токсичності.

Зі зменшенням тонусу спостерігалось збільшення амплітуди скорочень як при введенні сполуки (II), так і при введенні мелатоніну. Скорочення були більш рідкими і тривалими. Так при концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл сполука (II) знижує частоту скорочень матки на 38%, тоді як при введенні мелатоніну в аналогічній дозі — лише на 5,3% (табл.).

### Експериментальна частина

Спектр ПМР кислоти записаний на приладі "Bruker WP-100SY" (Німеччина), внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектр записаний на приладі "Specord IR-75" в таблетках KBr; концентрація становила 1%. Етиловий ефір 4-карбоксималонанілової кислоти (I) отриманий за відомою методикою.

**4-Карбоксималонаніловова кислота (II).** 12,56 г (0,05 Моль) етилового ефіру 4-карбоксималонанілової кислоти (I) в 25 мл 20% розчину NaOH нагрівають при температурі 60-70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, підкислюють HCl до рН 3. Осад відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід становить 11,12 г (кількісний), T<sub>топл.</sub> — 264-8°C (вода). Знайдено у %: С — 53,74; Н — 3,98; N — 6,32 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>). Вирахувано у %: С складає 53,82; Н — 4,06; N — 6,28. R<sub>f</sub> становить 0,56 (силуфол UV-254, Н—бутанол—ацетон—вода, 13:3:3). ІЧ-

Таблиця

Гостра токсичність та токолітична активність 4-карбоксималонанілової кислоти (II) і мелатоніну

Сполука	Концентрація, г/мл	Приріст показників скорочувальної діяльності матки, %					ЕД <sub>50</sub> , мл розчину з концентрацією $2,03 \cdot 10^{-5}$ г/мл	LD <sub>50</sub> мг/кг	Терапевтичний індекс
		Кількість скорочень	Сумарний показник величини амплітуди і тону	Величина тону	Величина амплітуди	Тривалість одного скорочення			
II	$1 \cdot 10^{-5}$	0	-0,76	-35,30*	+69,74*	-13,34	0,79	5220	6607
	$5 \cdot 10^{-5}$	-20	-24,30	-60,58*	+29,08*	+31,25*			
	$1 \cdot 10^{-4}$	-32*	-43,32*	-82,78*	+62,81*	+54,03*			
Мелатонін	$8,35 \cdot 10^{-6}$	-11,1	-5,7	-13,48	+88	+0,9	8,32	930	111,7
	$8,35 \cdot 10^{-5}$	-5,3	-18,70	-48,90*	+183*	+27,75*			
	$2,5 \cdot 10^{-4}$	-31,8	-34,40*	-67,70*	+202,7*	+41,40*			

Примітка: - (+) — зменшення або збільшення (у %) показників скорочувальної діяльності матки; \* —  $P < 0,05$ .

спектри: 1639, 1653, 1685 ( $\nu_{C=O}$ ); 2300-2600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{COOH}$ -димер.). Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 3,38 (2H, с,  $COCH_2CO$ ); 7,66 (2H, д, Ar-H); 7,89 (2H, д, Ar-H); 10,35 (1H, с, NH); 12,48 (1H, с,  $C_6H_5-COOH$ ).

### ВИСНОВКИ

Гідролізом етилового ефіру 4-карбоксималонанілової кислоти була одержана 4-карбоксималонанілова кислота, яка за своїми токолітичними властивостями значно перевищує мелатонін.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглий П.О., Українець І.В., Тріскач В.Й. та ін. // Фармац. журн. — 1990. — №4. — С. 37-41.
2. Быстрова М.В., Карножицкая Т.М., Божко Т.С. Фармакология: состояние и перспективы исследований. Тез. докл. VI съезда фармакологов Украинской ССР, Харьков, 25-27 сент. 1990. — Харьков, 1990. — С. 43-44.
3. Кудрина Е.А., Омеляненко А.И., Белеглазова С.Е. // Акуш. и гин. — 1988. — №2. — С. 5-9.
4. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Ч. 1. — С. 69.
5. Николаев М.П. // Эксперим. основы фармакол. и токсикол. — 1941. — С. 69.
6. Хаджай Я.И. // Фармакол. и токсикол. — 1965. — №1. — С. 118-122.

УДК 547.461.3:542.91:615.256.55

#### СИНТЕЗ И ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-КАРБОКСИМАЛОНАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Н.Ю.Бевз, М.В.Рахимова, И.А.Сыч, Н.В.Гарная, М.В.Быстрова  
Гидролизом этилового эфира 4-карбоксималонанілової кислоти синтезирована соответствующая кислота. В опытах *in vitro* было изучено токолитическое действие синтезированного соединения. Установлено, что исследуемое вещество, обладая более низкой токсичностью, по активности значительно превышает мелатонин.

UDC 547.461.3:542.91:615.256.55

#### SYNTHESIS OF THE 4-CARBOXIMALONANILINE ACID AND ITS TOCOLYTICAL ACTIVITY

N.Yu.Bevz, M.V.Rakhimova, I.A.Sych, N.V.Garnaya, M.V.Bystrova

By hydrolysis of ethyl of the 4-carboximalonaniline acid ether the obtained acid was synthesized. The tocolytical action of the synthesized combination was studied *in vitro*. It was established, that the activity of the researching substance is more, than the activity of melatonin. It has small toxic effect.