

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

(Окремий відбиток)

1

ВИДАВНИЦТВО
«ЗДОРОВ'Я»

1972

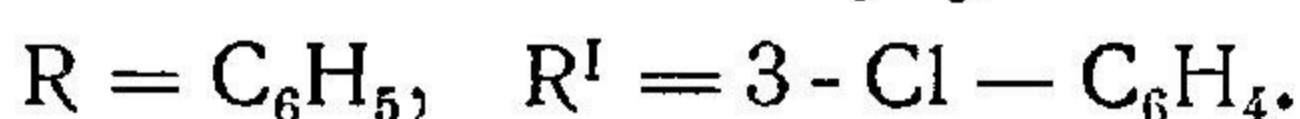
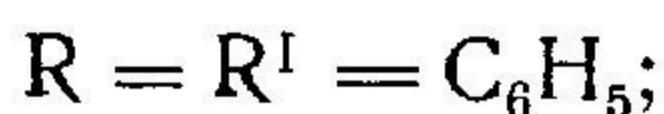
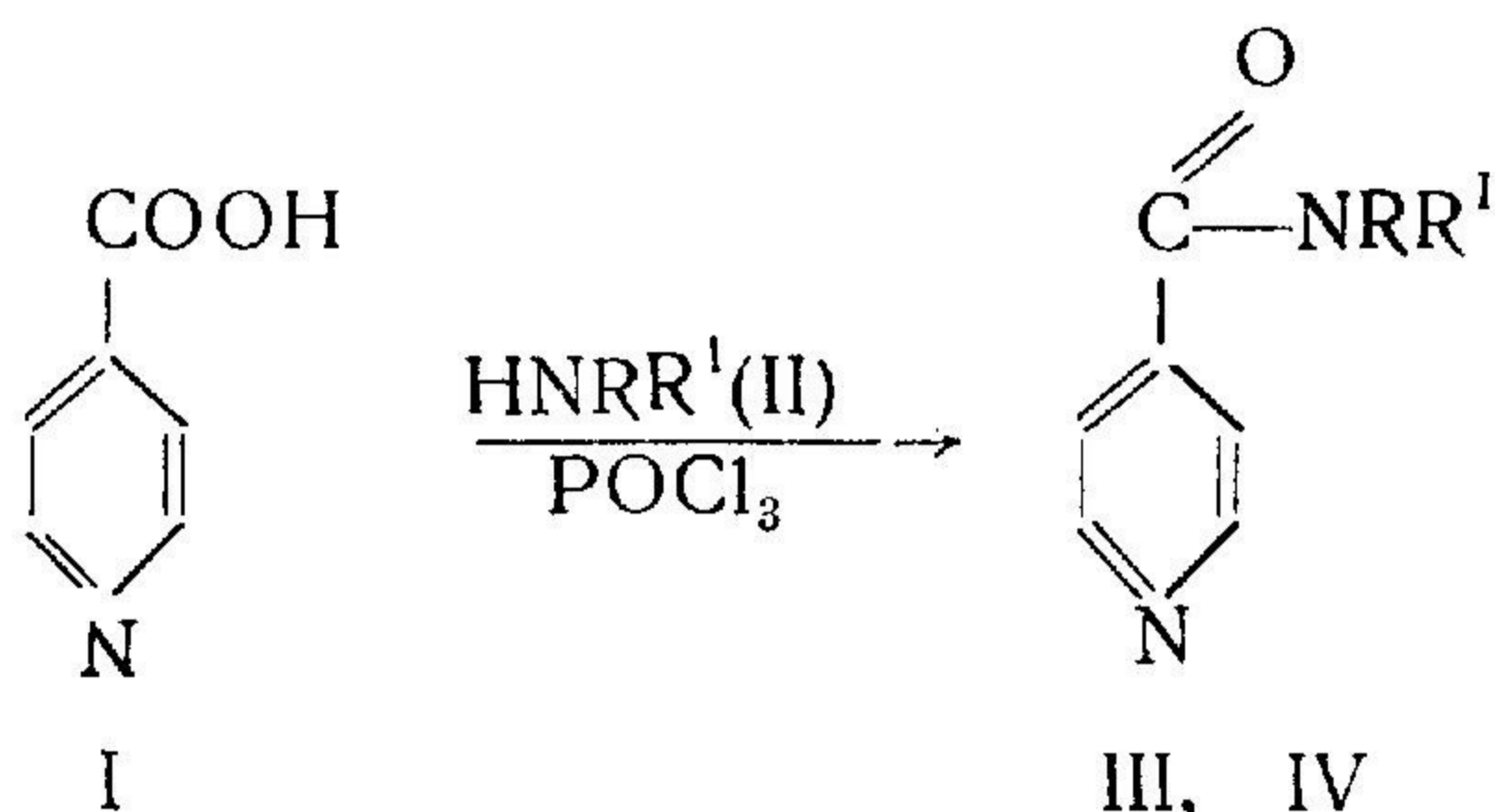
УДК 615.242.3'2/9-012

СИНТЕЗ І ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В. П. ЧЕРНИХ, Г. П. ПЕТЮНІН, О. О. КРАСНОВСЬКА
Харківський фармацевтичний інститут, Харківський медичний інститут

В ряді амідів піридинкарбонних кислот знайдено цінні лікарські засоби: фенатин, кордіамін, нікодин, нікофезон (4, 7, 11, 13). За даними патентів (1—3, 5, 6, 9, 10) дифеніламід ізонікотинової кислоти є ефективним транквілізатором, що у 8 разів перевищує за активністю андоксин.

Було цікаво поширити пошуки біологічно активних сполук у ряді амідів піридинкарбонових кислот. З цією метою здійснено синтез заміщених амідів нікотинової та ізонікотинової кислот. На відміну від описаного в літературі методу (13) для синтезу третинних амідів ізонікотинової кислоти (III, IV) нами була використана реакція між вторинними амінами (II) та ізонікотиновою кислотою (I) у присутності хлорокису фосфору в розчині толуолу.



Реакція протікає в одну стадію з виходом продукту 75—82%.

Заміщені амідні нікотинової кислоти (V—VII) одержували за хлорангідридним методом (13).

Заміщені амідні піридинкарбонових кислот

| Сполуки | Положення CONRR ^I | R | R ^I | Вихід в % | Т. топл. (в градусах), роз- чинник для кристалізації- водний етанол | Знай- дено N в % | Емпірична формула | Вира- хувано N в % | Т. топл. гідрохло- риду в градусах |
|---------|---------------------------------|-------------------------------|--|--------------|---|------------------------|---|--------------------------|---|
| III | 4 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 82 | 165—166 | — | C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O | — | — |
| IV | 4 | C ₆ H ₅ | 3-Cl-C ₆ H ₄ | 75 | 103—104* | 9,19 | C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O | 9,07 | — |
| V | 3 | H | $ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array} $ | 93 | 89—90 | 10,68 | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O | 10,84 | 225 (розк.) |
| VI | 3 | | 3,4- -(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ | 79 | 152—153 | 10,91 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | 10,85 | 234—236 |
| VII | 3 | | 3,4,5- -(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ | 80 | 190—191 | 10,00 | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 9,72 | 214—215 |

* З водного диметилформаміду.

Амідні піридинкарбонових кислот (табл.) — кристалічні речовини з слабким основним характером; гідрохлориди їх розчинні у воді, але легко піддаються гідролізу з виділенням вільних амідів.

Найбільш цікавим з одержаних амідів є 3-хлордифеніламід ізонікотинової кислоти (IV): він виявляє м'язево-розслаблюючу, седативно-наркотичну та гіпотермічну активність; LD₅₀ та LD₁₀₀ для мишей 550 і 900 мг/кг, для пацюків 683 і 1000 мг/кг відповідно. У хронічному досліді не впливає на печінку, нирки та кров.

Гідрохлориди амідів речовин V—VII короткочасно знижують артеріальний тиск.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

N, N-Дифеніламід ізонікотинової кислоти (III). До суміші 8,61 г ізонікотинової кислоти і 11,83 г вторинних амінів ($R = R' = C_6H_5$) в 50 мл сухого толуолу додають 10,71 г хлорокису фосфору в 25 мл толуолу. Суміш нагрівають протягом 4 годин, охолоджують, додають 100 мл води, підкислюють хлоридною кислотою (1 : 1) до кислої реакції на лакмус і фільтрують. Водний шар відокремлюють, кип'ятять з 3 г активованого вугілля і фільтрують. Фільтрат підлужують 5% розчином лугу, осад відфільтровують, промивають водою і кристалізують. Вихід 15,8 г.

Аналогічно з ізонікотинової кислоти та 3-хлордифеніламіну був одержаний амід IV.

3, 4, 5-Триметоксіанілід нікотинової кислоти (VII). До 1,83 г 3, 4, 5-триметоксіаніліну (8, 12) у 3 мл піридину додають 1,78 г гідрохлориду нікотиноїлхлориду (7). Нагрівають на водяному огрівнику протягом 30 хвилин, охолоджують, розводять п'ятиразовою кількістю води, фільтрують і сушать. Вихід 2, 3 г. Аналогічно синтезують сполуки V і VI.

Гідрохлориди амідів (V—VII) одержують змішуванням спиртових розчинів амідів і хлориду водню.

ВИСНОВКИ

Аміди нікотинової кислоти можуть бути одержані взаємодією амінів з гідрохлоридом нікотиноїлхлориду в піридиновому середовищі, а аміди ізонікотинової кислоти — взаємодією амінів з ізонікотиновою кислотою у присутності фосфороксихлориду в толуолі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Австрійський пат. № 226705; Zbl., 1965, 136, 1701.— 2. Венг. пат. № 149877; Zbl., 1963, 134, 4150.— 3. Гол. пат. № 108136; Реф. ж. «Химия», 1965, 7Н 177.— 4. Машковський М. Д., Лекарственные средства, Кишинев, 1962, 93, 97.— 5. Пат. США № 3155672; Реф. ж. «Химия», 1966, 14Н 258.— 6. Пат. ЧССР № 111445; Реф. ж. «Химия», 1966, 20Н 292.— 7. Петюнин П. А., Тетюева Л. А., Мед. промышл. СССР, 1966, № 3, 7.— 8. Синтезы органических препаратов, ИЛ, 1932, сб. 2, 216.— 9. Франц. пат. № 1096 М; Реф. ж. «Химия», 1963, 24Н 139.— 10. Франц. пат. № 1382052; Реф. ж. «Химия», 1966, 14Н 260.

11. Negwer M., Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Berlin, 1967, 98, 476.— 12. Schiemner G. P., Engelhard H., Chem. Ber., 1959, 92, 862.— 13. Societa Farmaceutici Italia, Brit., 1962, 22, 903, 968; С.А., 1963, 58, 514.

Надійшла 16.II 1971 р.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES OF PYRIDINECARBOXYLIC ACIDS

V. P. CHERNYKH, G. P. PETIUNIN and O. O. KRASNOVSKAYA
Kharkov Pharmaceutical and Medical Institutes

SUMMARY

Synthesis of substituted amides of pyridinecarboxylic acids was undertaken with the purpose of a search for more biologically active compounds.

Pharmacological studies indicate that hydrochlorides of substituted nicotinic acid amides induce a short-term decrease of the arterial pressure and 3-chlorodiphenylamide of isonicotinic acid (being of low toxicity) has myorelaxant, sedative-narcotic and hypothermic effects.