

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.07:547.398.1:547.462.1:54.057:577.15/.17

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ДІУРЕТИЧНА ТА АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ 2-КАРБОКСИФУМАРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

В.П.Черних, Т.В.Вошко, О.М.Сергієнко, З.І.Коваленко, А.І.Березнякова

Національна фармацевтична академія України

Здійснений синтез і вивчені фізико-хімічні властивості амідів 2-карбоксифумаранілової кислоти. Проведений первинний фармакологічний скринінг дозволив виявити речовини з діуретичною та антигіпоксичною дією, яка значно перевищує таку у препаратів порівняння.

Незначні публікації стосовно амідних похідних фумарової (транс-етилендикарбонової) кислоти [3, 6, 7], які свідчать про досить високий рівень їх біологічної активності, спонукали нас до розширення цього класу сполук.

З метою пошуку перспективних біологічно активних речовин був проведений синтез амідів 2-карбоксифумаранілової кислоти.

Аміди жирного, жирно-ароматичного і гетероциклічного ряду IIIa-з були отримані при нагріванні метилового ефіру 2-карбоксифумаранілової кислоти I та аміаку або відповідних амінів II (схема).

Нами було встановлено, що в органічному розчиннику реакція практично не відбувається. Цільові продукти із значним виходом були отримані в надлишку аміну без розчинника або з використанням водних розчинів амінів.

Спроба отримати ариламиди в зазначених та інших умовах виявилась невдалою. Тіазоламід був синтезований при тривалому кип'ятінні у метанолі.

У молекулі вихідного ефіру I є два реакційних центри — складноєфірна група і етиленовий зв'яз-

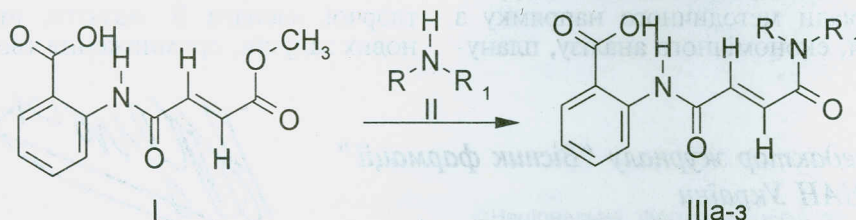
зок, за яким можлива нуклеофільна атака амінів. Однак, отримані нами результати узгоджуються з літературними даними [5], що вказують на перевагу перебігу реакції амідування при дії водного розчину аміаку та амінів на метиловий ефір фумарової кислоти.

Вихід амідів складає від 46 до 95%, а у випадку n-бутиламіду — лише 14%, що дозволяє передбачити можливість проходження побічної реакції утворення похідних аміноянтарної кислоти, виділити які через високу розчинність у воді, зумовлену утворенням внутрішньомолекулярної солі, було неможливо. Крім того, наявність в орто-положенні вихідного ефіру I вільної карбоксильної групи також впливає на зниження виходу кінцевого продукту з причини солеутворення.

Аміди 2-карбоксифумаранілової кислоти (табл. 1) — безбарвні або слабко забарвлені у жовтий колір кристалічні речовини, майже не розчинні у воді і в більшості органічних розчинників.

Будова та індивідуальність амідів III a-з підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії і тонкошарової хроматографії.

Результати спектральних досліджень (табл. 1) свідчать про те, що в спектрах синтезованих сполук відсутні смуги поглинання складноєфірної групи, а в області $980-940\text{ см}^{-1}$ міститься смуга середньої інтенсивності, що відповідає непласким деформаційним коливанням СН-групи транс-етиленового зв'язку ($\delta_{\text{CH}=\text{CH}}$).



Таблиця 1

Аміди 2-карбоксіфумаранілової кислоти та показники їх ІЧ-спектрів

Сполука III	R	R ₁	Вихід, %	T _{топл.} , °C*	Брутто-формула	Вираховано	Знайдено, N, %	ІЧ-спектри, см ⁻¹						Rf ₁ **	Rf ₂
								ν _{CO} I амід	δ _{NH} II амід	ν _{C-C}	ν _{NH}	δ _{OH}	δ _{CH=CH} транс		
а	H	H	92	220 (розкл.)	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄	12,61	12,84	1680	1590	1610	3400 3200	1410	980	0,30	0,66
б	H	CH ₃	56	177-179	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	11,29	11,50	1680	1590	1610	3350	1440	980	0,53	0,92
в	H	ізо-C ₃ H ₇	46	202-205	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	10,14	10,28	1680	1580	1610	3200	1420	970	0,76	0,26
г	H	н-C ₄ H ₉	14	213-215	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	9,65	9,81	1680	1570	1600	3160	1420	970	0,36	0,68
д	CH ₃	CH ₃	65	188-190	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	10,68	10,72	1690	1595	1600	3150	1420	980	0,27	0,73
е	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	57	233-235	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	9,65	9,73	1680	1580	1600	3200	1420	980	0,37	0,67
є	H	цикло-C ₆ H ₁₁	68	151-153	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	8,86	9,01	1680	1590	1600	3600 3300	1420	980	0,26	0,75
ж	H	CH ₂ C ₆ H ₅	95	162-164	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	8,64	8,79	1680	1590	1610	3160	1420	980	0,50	0,91
з	H	2'-тіазоліл	55	183-185	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	13,24	13,38	1690	1560	1600	3660 3200	1410	980	0,54	0,74

*Сполуки IIIа-є,з кристалізували з водного ДМФА, IIIж — з етанолу.

**Системи для хроматографування: 1. бензол-діоксан-льодяна оцтова кислота (90:25:4); 2. етанол-діоксан (1:1).

ІЧ-спектри амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти характеризуються наявністю смуг високої інтенсивності, що відповідає характеристичним коливанням карбонільної групи -CONH-.

Смуга валентних коливань ν_{C=O} (I амідна смуга) знаходиться біля 1680 см⁻¹, а деформаційних коливань δ_{NH} (II амідна смуга) — в інтервалі 1595-1560 см⁻¹.

У молекулі амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти присутні дві карбонільні групи, розділені етиловим зв'язком, який легко поляризується. При цьому створюється можливість їх додаткової взаємної поляризації, що поряд з фактором адитивності впливає на підвищення інтенсивності смуг відповідних коливань. З цієї причини в спектрах амідів, що досліджувались, смуги ν_{C=O} і δ_{NH} мають інтенсивність, яка значно перевищує інтенсивність інших смуг спектра [4].

Крім того, в області 3400 см⁻¹ і 1680 см⁻¹ спостерігаються смуги середньої інтенсивності, які належать відповідно до деформаційних (δ_{C=O}) і валентних (ν_{NH}) коливань NH-групи, зумовлених наявністю в структурі незаміщеного амиду IIIа аміногрупи NH₂.

Первинний фармакологічний скринінг синтезованих амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти з виявлення діуретичної і антигіпоксичної активності проводили за методиками [1, 2].

Серед амідів, що вивчались, спостерігається різноманітність впливу на видільну функцію нирок.

Так, аміди III а,б,є,ж виявляють антидіуретичний ефект, оскільки по відношенню до контролю він складає 10-44%. Зовсім інша картина спостерігається серед діалкіламідів IIIд-є. Діетиламід IIIє збільшує діурез на 26% інтенсивніше, ніж

препарат порівняння гіпотіазид. А сечогінна дія диметиламідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти III д перевищує активність гіпотіазиду в 2,3 рази. Діурез при цьому збільшується в 3,5 рази відносно контролю.

Антигіпоксичну активність виявляють аміди III а,є,ж, збільшуючи тривалість життя тварин відносно контролю на 65,25 і 33% відповідно.

Метиламід 2-карбоксіфумаранілової кислоти III б виявляє антигіпоксичну дію на рівні препарату порівняння оксидутирату натрію.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M-80" в області 4000-400 см⁻¹ в таблетках броміду калію (концентрація 1%).

Амід 2-карбоксіфумаранілової кислоти (IIIа). До 2,49 г (0,01 Моль) метилового ефіру 2-карбок-

Таблиця 2

Діуретична та антигіпоксична активність амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти

Сполука	Діуретична активність, %	Тривалість життя в % у відношенні до контролю
III а	44,0	163,0
III б	10,0	196,0
III д	255,0	63,0
III е	86,0	104,0
III є	17,0	133,0
III ж	44,0	125,0
Гіпотіазид	170,0	
Оксидутират натрію		200,0

сифумаранілової кислоти додають (I) 10 мл 25% розчину аміаку і нагрівають до повного розчинення осаду. Залишають при кімнатній температурі на 24 год. Потім розчин підкислюють HCl (1:1) до рН 3,0-4,0. Осад, що виділяється, відфільтровують і сушать. Кристалізують із водного ДМФА. Вихід — 2,04 г (92%). Пластинки, $T_{\text{топл.}}$ — 220°C (розкл.). Аналогічно були отримані сполуки IIIб-ж.

2'-гіазоліамід 2-карбоксіфумаранілової кислоти (IIIз). До розчину 0,23 г (0,01 Моль) металічного натрію в 10 мл абсолютного метанолу додають 2,49 г (0,01 Моль) метилового ефіру 2-карбоксіфумаранілової кислоти (I). Окремо готують суміш із 1,1 г (0,011 Моль) 2-аміногіазолу і 0,25 г (0,011 Моль) металічного натрію в 20 мл абсолютного метанолу, яку додають до першого розчину і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 20 хв. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють подвійною кількістю води і підкислюють HCl (1:1) до рН 3,0-4,0. Кристалізують із водного ДМФА. Вихід — 1,75 г (55%). Голки, $T_{\text{топл.}}$ — 183-185°C.

Експериментальна біологічна частина

Діуретичну активність вивчали за методом Є.Б.Берхіна [1] при пероральному введенні досліджуваних речовин і препарату порівняння гі-

потіазиду. Тваринам давали водне навантаження із розрахунку 25 мг/кг.

Антигіпоксичну активність визначали в умовах рівнинної гострої гіпоксичної гіпоксії [2].

Аміди, що вивчались і еталонний препарат оксидутират натрію вводили внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 1 годину до початку експерименту.

ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез і вивчені фізико-хімічні властивості амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти.

2. Встановлено, що цільові продукти можуть бути отримані лише у водному розчині і в надлишку аміну.

3. Проведене первинне фармакологічне дослідження синтезованих сполук з виявлення діуретичної і антигіпоксичної активності. Встановлено, що діетиламід збільшує діурез на 26% інтенсивніше за препарат порівняння. Диметиламід 2-карбоксіфумаранілової кислоти перевищує активність гіпотіазиду в 2,3 рази, діурез при цьому збільшується в 3,5 рази відносно контролю. Антигіпоксичну активність виявляють майже всі аміди на рівні 25-65% відносно контролю, а метиламід виявляє антигіпоксичну дію на рівні препарату порівняння оксидутирату натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // *Хим.-фарм. журн.* — 1977. — Т. 11, №5. — С.3-11.
2. Гацура В.В. *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.* — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
3. Черных В.П., Сопельник Е.М., Снитковский Е.Л. и др. В сб. науч.тр. Рязанского мед. ин-та. "Синтез и контроль качества лекарств". — Рязань, 1991. — С. 68-75.
4. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Моррил Т. *Идентификация органических соединений / Пер. с англ. С.С.Юфита; Под ред. Б.А.Руденко.* — М.: Мир, 1983. — 703 с.
5. Augustin M., Kohler M. // *Tetrahedron Lett.* — 1976. — Vol. 32, №7. — P. 2141-2145.
6. Sahara Y., Maruyama H.D., Koto Y. et al. // *J. Antibiot. (Tokyo).* — 1975. — Vol. 28, №9. — P. 648-655.
7. Tsai J.H., Waldman A.S., Nowick J.S. // *Bioorg. Med.Chem.* — 1999. — Vol.7, №1. — P. 29-38.

УДК 615.07:547.398.1:547.462.1:54.057:577.15/17

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2-КАРБОКСИФУМАРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В.П.Черных, Т.В.Вошко, Е.М.Сергиенко, З.И.Коваленко, А.И.Березнякова

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства амидов 2-карбоксіфумаранілової кислоти. Проведенный первичный фармакологический скрининг позволил обнаружить вещества, проявляющие диуретическое и антигіпоксическое действие, значительно превышающее препараты сравнения.

UDC 615.07:547.398.1:547.462.1:54.057:577.15/17

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, DIURETIC AND ANTIHYPOXANT ACTIVITIES OF 2-CARBOXYFUMARANILIC ACID' AMIDES

V.P.Chernykh, T.V.Voshko, E.M.Sergiyenko, Z.I.Kovalenko, A.I.Berezyakova

Synthesis and physico-chemical properties of 2-carboxyfumaranilic acid' amides have been studied. The initial pharmacological screening obtained allowed to find substances with diuretic and antihypoxic effect as active as the model preparations.