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

УДК 615.00.57.5.84

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ГЕТЕРИЛФТАЛАМІНОВИХ КИСЛОТ

Я.А.Лабузова, Т.О.Томаровська, В.І.Кабачний

Українська фармацевтична академія

Описані методики синтезу похідних гетерилфталамінових кислот, а також вивчені фізико-хімічні характеристики одержаних речовин. На моделі лінійних ран проведене визначення впливу похідних гетерилфталамінових кислот на швидкість загоювання шва. Здійснений фармакологічний скринінг та досліджена гостра токсичність синтезованих структур. Показана перспективність пошуку ранозагоюючих засобів у вивчаємому ряду сполук.

З метою вивчення біологічної активності та структурно-фармакологічного зв'язку нами був здійснений синтез гетероциклічних похідних фталамінової кислоти, представлений на схемі.

Приймаючи до уваги високу нуклеофільність карбонільної групи, сполуку I синтезували прямою взаємодією фталевого ангідриду з відповідним гетериламіном. Одержана сполука являє собою незабарвлені кристали, що розчиняються в спиртах, кетонах, ДМФА, ДМСО.

Сполуки II-V (див. схему) одержували взаємодією сполуки I з алкіл-арил-амінами. Речовини II-V — це білі кристали, що розчиняються у спиртах, ДМФА та ДМСО.

В основі синтезу ефірів (VI-VIII) лежить реакція заміщення гетерилфталімідів у електрофільному атомі вуглецю. Сполуки VI-VIII — незабарвлені кристали, що розчиняються у воді, лугах, спиртах та ДМФА.

Усі похідні отримані вперше. Виходи, фізико-хімічні параметри та результати біологічних досліджень наведені в таблиці.

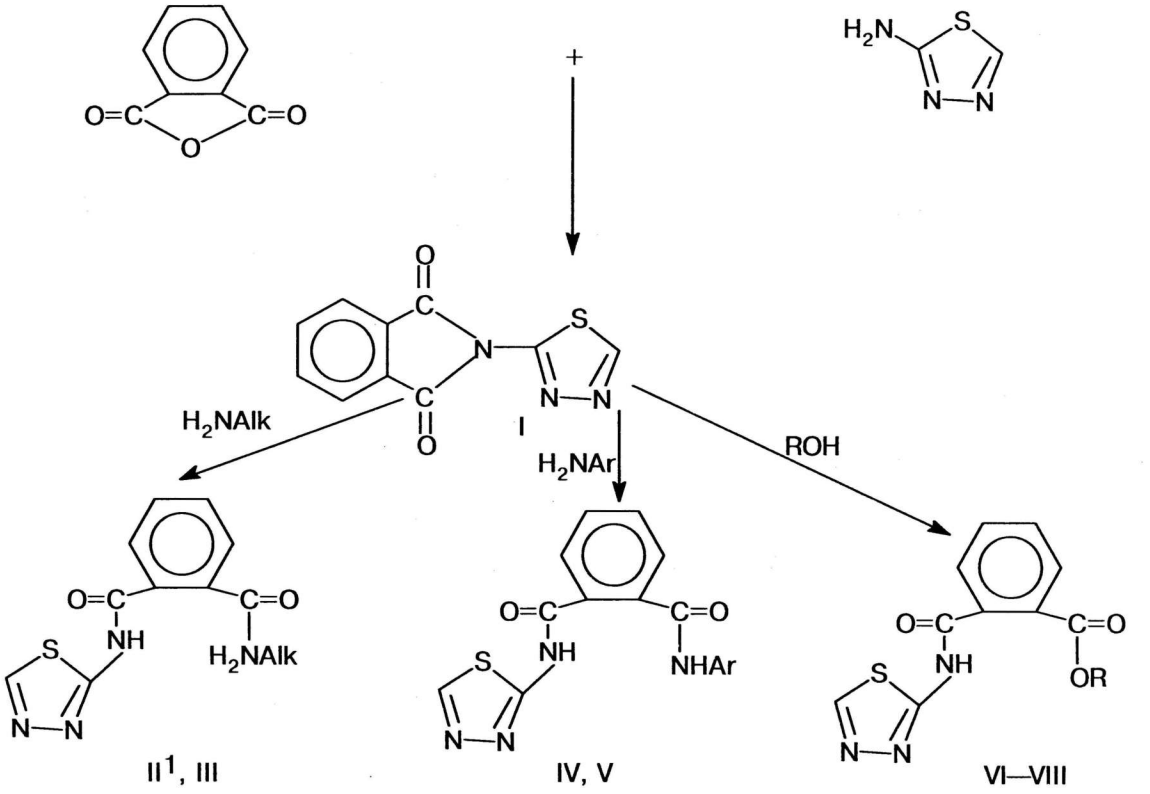
Вивчення впливу похідних фталамінової кислоти на загоювання ран проводили в дослідах на щурах обох статей на найбільш доступній моделі лінійних ран шкіри [4]. В ролі препарату порівняння використовували метилурацил в терапевтичній дозі 25 мг/кг [1].

Результати спостережень за станом ран показали, що на другий день у всіх прооперованих тварин краї ран співпадали і були сухими. Незначна припухлість на протязі 4-5 днів спостерігалась тільки у контрольних тварин, тоді як у тварин, які піддавались лікуванню, через 2-3 доби вона повністю зникала.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та біологічна активність похідних гетерилфталамінових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Тпл.,°С	№ обрах.	Брутто-формула	N знайд.	ІЧ-спектри			τ	Репаративна активність,%
							νC=O	σNH	νNH		
I		98,5	153-155	18,17	$C_{10}H_5O_2N_3S$	18,40	1732	-		3,09	91,5
II	NHC_3H_7-i	75,0	160-161	19,32	$C_{13}H_{14}O_2N_4S$	19,00	1684	1540	3243	2,20	59,6
III	Ц-C_6H_{11}	68,0	161-162	16,96	$C_{16}H_{18}O_2N_4S$	16,67	1684	1540	3128	2,15	79,1
IV	NHC_6H_4-Br-n	92,0	199-200	14,39	$C_{16}H_{11}N_4O_2SBr$	14,22	1714	1576	3468	2,29	48,5
V	NHC_6H_4-OH-o	81,0	219-220	13,53	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$	13,28	1700	1576	3468	2,01	93,0
VI	OCH_3	58,0	141-142	15,96	$C_{11}H_9O_3N_3S$	15,84	1654	1582	2752	2,39	18,6
VII	OC_2H_5	70,0	144-146	15,15	$C_{12}H_{11}O_3N_3S$	15,35	1654	1540	3138	2,36	25,8
VIII	OC_6H_{11}	75,0	135-137	13,16	$C_{15}H_{17}O_3N_3S$	13,41	1656	1535	3128	2,70	7,4
Метилурацил											37,8
Контроль											0



Схема

Отримані в ході експерименту дані свідчать про значну активність досліджуваних сполук.

Узагальнюючи дані щодо впливу похідних фталевої кислоти на швидкість загоювання ран, можна відмітити, що найбільш перспективною групою сполук є арильні похідні гетерилфталамінових кислот. При цьому суттєвий вплив на швидкість загоювання ран чинить не тільки природа замісника, але і його положення у фенільному радикалі. Так, у бромпохідних міцність шва на 48,5% вища в порівнянні з контролем, в той час як при введенні вільної карбоксильної групи у фенільний радикал спостерігається підвищення активності на 93% (о-положення).

Зміна арильного радикалу на алкільний супроводжується деяким зниженням ефекту, величина якого залежить від числа атомів вуглецю в алкільному фрагменті. При переході до вторинних циклічних амінів спостерігається збільшення ефекту до 59,6%. Збільшення числа вуглецевих атомів до двох у ефіропохідних супроводжується підсиленням активності до 25,8%. Подальше збільшення числа вуглецевих атомів спричиняє різке падіння ефекту до 7,4%.

Крім того, слід відмітити той позитивний факт, що сполуки I-VIII є практично нетоксичними (LD_{50} — 3170-11300 мг/кг) [3].

Таким чином, на підставі вищесказаного можна судити про перспективність пошуку нових структур в ряду гетероциклічних похідних фталамінових кислот.

Методика визначення ІЧ-спектрів

ІЧ-спектри досліджуваних сполук знімали на спектрофотометрі "SPECOND-M82" в області 4000-400 $см^{-1}$ в таблетках калію броміду.

При цьому умови сканування передбачали такі параметри: швидкість реєстрації — 64 $см^{-1}$/хв.; масштаб — 10 мм (100 $см^{-1}$); щільова програма — 4; час запису — 27 хв.; підсилення — 7,7-7,8.

Таблетки готували шляхом сумісного розтирання 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної речовини з наступним пресуванням під тиском 300 кг/$см^2$. При скануванні спектрів для компенсації фонового поглинання використовували таблетку з чистим KBr (200 мг).

Методика хроматографування

Час утримання вивчаємих сполук визначали на газорідинному хроматографі "Міліхром-2", колонка КАХ-4.64.3.

В ролі елюента використовували суміш ацетонітрил—вода у співвідношенні 85:15, витрата елюента становила 50,0 мкл/хв., довжина хвилі — 254 нм, масштаб реєстрації — 02,00, час вимірювання — 50 хв.

Експериментальна хімічна частина

N-(1,3,4-тіадіазоліл-2)фталімід (I). 1,01 г (0,1 Моль) тіадіазоліл-2-аміну розчиняють в суміші оцтова кислота—ацетон (1:1) і додають розчин 1,48 г (0,1 Моль) фталевого ангідриду в ацетоні, нагрівають в круглодонній колбі із зворотним холодильником на протязі 5 хв. Надлишок

розчинника упарюють, фільтрують і сушать, кристалізують з води. Голки. Тпл. = 159-185°С.

Алкіл-арил-аміди гетерилфталамінової кислоти II-V.

4-броманілід(1,3,4-тіадіазоліл-2)аміду фталевої кислоти (IV).

2,49 г (0,01 Моль) 1,3,4-тіадіазоліл-2-іміду фталевої кислоти розчиняють в 5 мл ДМФА і додають 1,7 г (0,01 Моль) п-броманіліну в ДМФА. Кип'ятять на протязі 30 хв. і охолоджують. Осаджують водою, фільтрують, сушать. Кристалізують з етанолу. Голки. Т пл. = 199-200°С. Сполуку (V) отримують аналогічно.

І-пропіламід(1,3,4-тіадіазоліл-2)-аміду фталевої кислоти (II).

До 2,49 г (0,01Моль) (1,3,4-тіадіазоліл-2)іміду фталевої кислоти в 10 мл ацетону додають 0,99 г (0,01 Моль) і-пропіламіну в 5 мл ацетону при кімнатній температурі. Через 2-3 год. випадає осад. Фільтрують і сушать. Кристалізують з води. Голки. Т пл. = 160-161°С. Сполуку (III) одержують аналогічно.

Метиловий ефір (1,3,4-тіадіазоліл-2)аміду фталевої кислоти (VI).

2,49 г (0,01 Моль) 1,3,4-тіадіазоліл-2 іміду фталевої кислоти нагрівають з 10 мл метанолу. Після охолодження випадає осад, який фільтрують, сушать. Кристалізують з метанолу. Кристали. Т пл. = 141-142°С. Сполуки (VII-VIII) одержують аналогічно.

Виходи та фізико-хімічні характеристики сполук I-VIII наведені в таблиці. Знайдені величини елементних аналізів відповідають розрахованим.

Експериментальна фармакологічна частина

Методика визначення репаративної активності.

Усім тваринам під гексеналовим наркозом на оголену і продезинфіковану шкіру спини вздовж хребта наносили лінійні рани всіх шарів шкіри довжиною 5 см. Рани зашивали трьома швами. Спостереження за станом ран проводили щоденно. Про ефективність досліджуваних речовин судили за міцністю на розрив утвореного на місці рани рубця, що визначали на сьому добу [4], так як наприкінці сьомої доби закінчується фагоцитоз, розсмоктування відмерлих тканинних елементів.

Методика визначення гострої токсичності.

Вивчення гострої токсичності проводили на мишах масою 18-20 г. Досліджувані сполуки вводили в дозах 1000-10000 мг/кг [1]. Про токсичну дію досліджуваних речовин судили за загальним станом тварин і за їх життєздатністю. За результатами слідкували на протязі двох тижнів.

ВИСНОВОК

В роботі представлені методики синтезу похідних гетерилфталамінових кислот. Проведено вивчення фізико-хімічних характеристик та фармакологічний скринінг досліджуваних сполук з метою встановлення структурно-фармакологічних зв'язків. Показана перспективність пошуку репарантів в ряду гетерилфталамінових кислот та їх похідних.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. — II-е изд. стер. — М.:Медицина, 1988. — 2 т.*
2. *Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения.//Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-51.*
3. *Штабский Б.М., Бжегоцкий М.И., Бжегоцкий М.Р. и др.//Гигиена и санитария. — 1980. — №10. — С. 49-51.*
4. *Фенчин К.М. Заживление ран. — Киев:Здоров'я, 1979. — 166 с.*

УДК 615.00.57.5.84

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРИЛФТАЛАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Я.А.Лабузова, Т.А.Томаровская, В.И.Кабачный

Описаны методики синтеза производных гетерилфталаминовых кислот, а также изучены физико-химические характеристики полученных веществ. На модели линейных ран проведено определение влияния производных гетерилфталаминовых кислот на скорость заживления шва. Осуществлен фармакологический скрининг, исследована острая токсичность синтезированных структур. Показана перспективность поиска ранозаживляющих средств в изучаемом ряду соединений.

UDC 615.00.57.5.84

SYNTHESIS AND STUDY OF REPARATIVE ACTIVITY OF HETERYLPHTHALAMINIC ACIDS DERIVATIVES

Ya.A.Labuzova, T.A.Tomarovskaya, V.I.Kabachny

Methods of synthesis of heterylphthalaminic acids derivatives were described. The physico-chemical properties of the substance obtained were studied. The pharmacological screening was performed and the "structure-action" dependence on the studide substances was established. The acute toxicity of the synthesized structures and the perspective of wound-healing drugs search in the range of compounds studied was shown.