

И. Н. Чернов, С. В. Чащина, Н. М. Игидов, Б. Я. Сыропятов

СИНТЕЗ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия, E-mail: perm@pfa.ru

Ацилированием енаминоамидов ароилпировиноградных кислот получены хлориды N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума. При исследовании их местноанестезирующего действия обнаружены соединения с высокой активностью.

Ключевые слова: енаминоамиды; ацилирование; местноанестезирующая активность.

Ранее проведённые исследования показали, что енаминоамиды ароилпировиноградных кислот, имеющих в аминогруппе диэтиламиноэтильный фрагмент, проявляют местноанестезирующую активность [1–3]. С целью получения местноанестезирующих средств нами впервые осуществлен синтез хлоридов N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVa–h) ацилированием енаминоамидов (III) ацетилхлоридом в среде абсолютного толуола при комнатной температуре.

Полученные соединения IVa–h — бледно-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в воде, ДМСО, ДМФА, хлороформе, этаноле, труднорастворимые в бензоле, толуоле, не растворимые в эфире и гексане.

В ИК-спектрах соединений IIIa, e, f, снятых в пасте вазелинового масла, имеются характеристические полосы валентных колебаний NH группы амидного фрагмента при $3200 - 3186 \text{ см}^{-1}$ и амидного карбонила при $1644 - 1668 \text{ см}^{-1}$. Смещение полосы валентных колебаний кетонного карбонила в низкочастотную область при $1628 - 1592 \text{ см}^{-1}$ свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) и существовании соединений III в кристаллическом состоянии в енаминокетонной форме (А).

В ПМР спектрах соединений IVb–d, f, g, снятых в растворе дейтерохлороформа, отмечено содержание только одной енаминокетонной формы В Е-конфигурации. Это подтверждается наличием только 1 сигнала метинового протона при $5,78 - 6,10 \text{ м.д.}$

Вместе с тем присутствие в спектрах соединений (IVa, e, h) синглетов 2 метиновых протонов при $6,07 - 6,13$ и $6,20 - 6,38 \text{ м.д.}$ соответственно обусловлено содержанием 2 форм А и В.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201, вещества введены в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе TeslaBS-567A (100 МГц), Bruker AC-300 (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО- d_6 или дейтерохлороформе, внутренний стандарт — ГМДС или ТМС. Химическую чистоту со-

единений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol 254 UV” в системе эфир – бензол – ацетон (10:9:1), пятна детектировали парами йода.

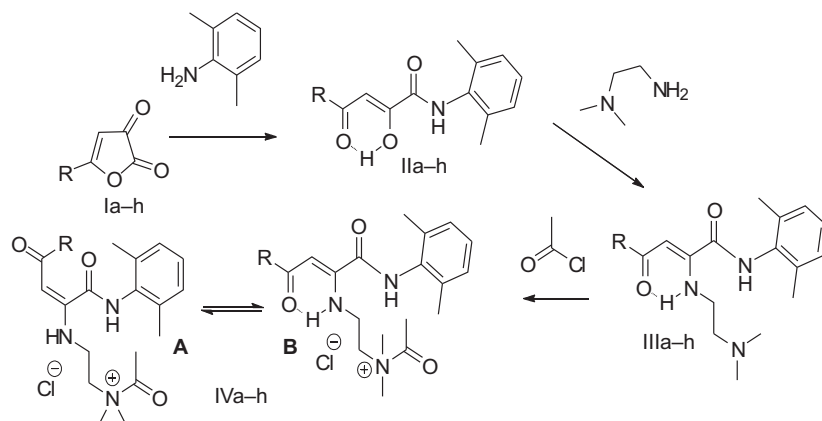
Енаминоамиды (III) получены по модифицированной нами методике [4].

Хлориды N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVa–h). К раствору 0,01 моль соответствующего N-замещенного амида 4-арил-2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты (III), растворенного в 35 мл толуола, при перемешивании добавляют 0,78 г (0,01 моль) ацетилхлорида, растворенного в 5 мл эфира, реакционную смесь выдерживают в течение 45 мин при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этиловым эфиром.

Хлорид N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVa). Выход 4,0 г (90 %), бледно-желтые кристаллы, т. пл. $107 - 109 \text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр, $\nu, \text{ см}^{-1}$: 3200 (NH), 1664 (C=O), 1608, 1592 (C=O, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 2,07–2,87 (гр. с, 15H, 5CH₃), 3,29 (т, CH₂–CH₂), 3,87 (кв, CH₂–CH₂), 6,07 (с, 1H, CH), 6,22 (с, 1H, CH), 7,02–8,04 (м, 8H, C₆H₅, C₆H₃), 9,17 (с, 1H, NHCO), 10,72 (т, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$, 75 МГц: 40,22 (CH₃), 43,40 (CH₃), 57,87 (CH₃), 92,37 (CH), 127,34, 127,97, 128,38, 128,53, 131,85, 132,51, 135,36, 138,92 (C в C₆H₅, C₆H₃), 157,73 (C=O), 162,93 (C=O), 190,94 (C=O). C₂₄H₃₀ClN₃O₃.

Хлорид N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-(4-метилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVb). Выход 3,90 г (85 %), бледно-желтые кристаллы с т. пл. $120 - 122 \text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 2,01–2,78 (гр. с, 18H, 6CH₃), 3,32 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,86 (уш. с, CH₂–CH₂), 6,10 (с, 1H, CH), 6,89–7,79 (м, 7H, C₆H₄, C₆H₃), 8,68 (уш. с, 1H, NHCO), 10,25 (т, 1H, NH). C₂₅H₃₂ClN₃O₃.

Хлорид N- $\{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил\}$ аминоэтил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVc). Выход 4,26 г (90 %), бледно-желтые кри-



Значения R (см. таблицу).

сталлы, с т. пл. 99 – 100 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2,00 – 2,77 (гр. с, 15H, 5CH₃), 3,30 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,69 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,82 (с, 3H, CH₃O), 6,08 (с, 1H, CH), 6,63 – 7,94 (м, 7H, C₆H₄, C₆H₃), 8,85 (с, 1H, NHCO), 10,39 (уш. с, 1H, NH). C₂₅H₃₂ClN₃O₄.

Хлорид N-{2-[[((1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-(4-этилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVd). Выход 3,75 г (80 %), бледно-желтые кристаллы с т. пл. 106 – 108 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,15 (т, 3H, CH₃CH₂), 2,07 – 2,79 (гр. с, 17H, 5CH₃, CH₃CH₂), 3,24 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,74 (уш. с, CH₂–CH₂), 6,08 (с, 1H, CH), 6,70 – 7,87 (м, 7H, C₆H₄, C₆H₃), 8,71 (с, 1H, NHCO), 10,67 (уш. с, 1H, NH). C₂₆H₃₄ClN₃O₃.

Хлорид N-{2-[[((1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-(4-этоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVe). Выход 4,63 г (95 %), бледно-желтые кристаллы, с т. пл. 120 – 122 °С. ИК спектр, δ , см⁻¹: 3186 (NH), 1668 (C=O), 1600 (C=O, C=C, C=N). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,42 (т, 3H, CH₃CH₂O), 2,20 – 2,85 (гр. с, 15H, 5CH₃), 3,29 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,85 (кв, CH₂–CH₂), 4,05 (кв, CH₃CH₂O), 6,13 (с, 1H, CH), 6,20 (с, 1H, CH), 6,88 (д), 7,89 (д, 4H, C₆H₄), 6,92 – 7,26 (м, 3H, C₆H₃), 8,99 (с, 1H, NHCO), 10,68 (т, 1H, NH). C₂₆H₃₄ClN₃O₃.

Хлорид N-{2-[[((1Z)-3-(4-хлорфенил)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-

амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVf). Выход 4,30 г (90 %), бледно-желтые кристаллы с т. пл. 117 – 119 °С, ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1664 (C=O), 1628 (C=O, C=C, C=N).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2,02 – 2,81 (гр. с, 15H, 5CH₃), 3,32 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,92 (уш. с, CH₂–CH₂), 6,07 (с, 1H, CH), 6,98 – 7,96 (м, 7H, C₆H₄, C₆H₃), 8,77 (с, 1H, NHCO), 10,91 (уш. с, 1H, NH). C₂₄H₂₉Cl₂N₃O₃.

Хлорид N-{2-[[((1Z)-3-(2,4-диметилфенил)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVg). Выход 3,77 г (80 %), бледно-желтые кристаллы, с т. пл. 119 – 120 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2,06 – 2,81 (гр. с, 21H, 7CH₃), 3,33 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,88 (уш. с, CH₂–CH₂), 5,78 (с, 1H, CH), 6,69 – 7,75 (м, 6H, 2C₆H₃), 8,42 (уш. с, 1H, NHCO), 10,20 (уш. с, 1H, NH). C₂₆H₃₄ClN₃O₃.

Хлорид N-{2-[[((1Z)-3-(3,4-диметоксифенил)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума (IVh). Выход 4,30 г (85 %), бледно-желтые кристаллы, с т. пл. 128 – 130 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2,02 – 2,81 (гр. с, 21H, 7CH₃), 3,36 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,36 (уш. с, CH₂–CH₂), 3,77 – 3,90 (гр. с, 8H, CH₂–CH₂, 2CH₃O), 6,10 (с, 1H, CH), 6,38 (с, 1H, CH), 6,63 – 7,98 (м, (6H, 2C₆H₃), 8,89 (с, 1H, NHCO), 10,46 (уш. с, 1H, NH). C₂₆H₃₄ClN₃O₅.

Местноанестезирующая активность соединений IV в опытах на кроликах

Соединение	R	Концентрация, %	Индекс Ренье	Время действия, мин
IVa	C ₆ H ₅	1	902 ± 96,7*	47,5 ± 3,3*
IVb	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1	не активно	
IVc	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	не активно	
IVd	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	1	274,3 ± 71,0	28,7 ± 1,2
IVe	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	1	1159,7 ± 73,6*	65,0 ± 2,9*
IVf	4-Cl-C ₆ H ₄	1	1091,0 ± 15,0*	48,8 ± 5,2*
IVg	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1	1033,7 ± 84,6*	55,0 ± 2,9*
IVh	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	1	не активно	
Лидокаин		1	552,0 ± 57,9	35,0 ± 3,7

* — соединения имеют статистически более высокую местноанестезирующую активность по сравнению с лидокаином при $p \leq 0,05$.

Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты проводили на ненаркотизированных кроликах-самцах массой 2,0–2,5 кг. Активность при поверхностной анестезии изучена в опытах на роговице глаза кролика методом Ренье [5].

Кролика помещали в специальный ящик с отверстием, фиксирующим голову, и с помощью петли из тонкой металлической проволоки определяли порог чувствительности роговицы глаза к тактильному воздействию.

Исходную чувствительность роговицы глаза кролика (контроль) определяли дважды с интервалом в 5 мин. Раствор исследуемого вещества в объеме 0,4 мл инстиллировали в конъюнктивальный мешок глаза кролика 2 раза с интервалом 30 с. Первое определение поверхностной анестезии проводили на 8 мин опыта и повторяли на 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 мин (13 определений). Каждый раз отмечали минимальное число прикосновений одинаковой силы и ритма, вызывающих смыкание век.

За индекс Ренье, характеризующий степень анестезии, принимали среднюю величину, вычисленную из суммы механических раздражений, полученных при испытании исследуемого вещества в течение 60 мин у каждого животного. Отсутствие мигательного рефлекса в течение 1 мин (100 прикосновений) расценивали как показатель полной анестезии. Максимальный индекс Ренье для высокоактивных веществ равен 1300, минимальный — 13 для неактивных соединений.

Исходя из полученных данных, отражающих изменения чувствительности роговицы под воздействием местноанестезирующего соединения, определяли начало (для активных веществ с 1 мин после введения), длительность полной (100 %) анестезии, общую длительность анестезии. При определении длительности анестезии, вызываемой высокоактивными соединениями, опыты можно продолжать до 120 мин и более [6].

Изучена местноанестезирующая активность 1 % водных растворов 8 соединений, относящихся к хлоридам IVa–h. Активность каждого соединения исследована в опытах на 6 кроликах. В качестве препарата

сравнения был взят лидокаин, 1 % раствор в ампулах промышленного производства (Россия). Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Как видно из таблицы, соединение IVa, содержащее в положении 4 молекулы фенильный радикал, обладает достаточно высокой активностью при поверхностной анестезии, превосходя по глубине и продолжительности анестезии препарат сравнения. При введении как электроноакцепторного (IVh), так и электронодонорных заместителей в ароматический фрагмент (IVe, g) молекулы значительно повышается местноанестезирующий эффект. Эти вещества превосходят препарат сравнения по показателям глубины анестезии и продолжительности действия. Введение в ароматическое кольцо соединений IVd, IVb, IVc этильной или метоксигрупп приводит к резкому падению (IVd) или исчезновению активности (IVb, IVc).

Полученные в ходе работы результаты говорят о перспективности целенаправленного синтеза соединений с высокой местноанестезирующей активностью в ряду енаминоамидов ароилпировиноградных кислот, а соединения IVf и IVg могут быть рекомендованы для проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Бородин, Н. М. Игидов, С. В. Чащина и др., *Тез. докл. Российской науч.-практ. конф. ПГФА, проводимой в рамках между. выставки "Медицина и здоровье"*, Пермь (2008), сс. 196–198.
2. А. Ю. Бородин, И. Н. Чернов, Н. М. Игидов и др., *Вестн. ПГФА*, № 6, 129–131 (2010).
3. Патент России № 2428412 (2011).
4. И. Н. Чернов, Н. М. Игидов, *Тез. докл. II Всеросс. науч. конф. студ. и асп. с между. участ. "Молодая фармация — потенциал будущего"*, Санкт-Петербург (2012), сс. 57–58.
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
6. В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов, *Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных*, Медицина, Москва (1998).

Поступила 21.05.13

SYNTHESIS AND LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF ARYLPYRUVIC ACIDS

I. N. Chernov*, S. V. Chashchina, N. M. Igidov, and B. Ya. Syropyatov

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia;

* e-mail: perm@pfa.ru

Chlorides of N-{2-[(1Z)-1-[(2,6-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-3-oxo-3-arylprop-1-en-1-yl)amino}ethyl-N,N-dimethyl-1-oxoethanaminium were synthesized by acylation of enaminoamides of arylpyruvic acids. The local anesthetic properties of the synthesized compounds were investigated. Some of these compounds exhibited significant local anesthetic activity.

Keywords: enaminoamides, acylation, local anesthetic activity