

А. В. Долженко¹, Н. В. Колотова¹, В. О. Козьминых¹, М. В. Василюк²,
В. П. Котегов², Г. Н. Новоселова¹, Б. Я. Сыропятов¹, М. И. Вахрин¹

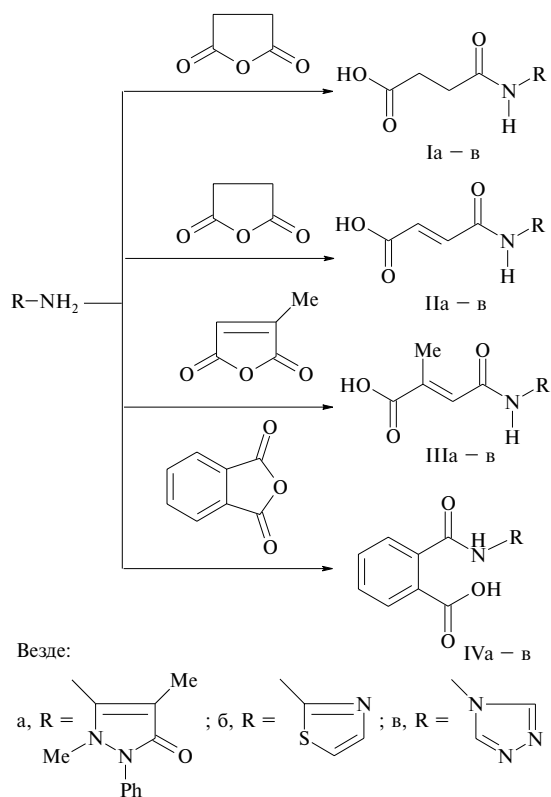
ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ 14*. СИНТЕЗ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АНТИПИРИЛАМИДОВ, 2-ТИАЗОЛИЛАМИДОВ И 1-ТРИАЗОЛИЛАМИДОВ НЕКОТОРЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;

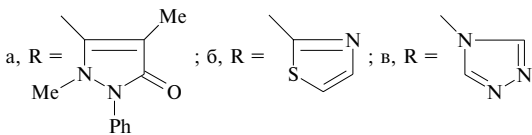
² Пермская государственная медицинская академия

В продолжение исследований по поиску биологически активных веществ среди замещенных амидов дикарбоновых кислот [1] нами получены 4-антипириламиды, 2-тиазолиламиды и 1-триазолиламиды янтарной (Ia – в), малеиновой (IIa – в), цитраконовой (IIIa – в) и фталевой (IVa – в) кислот.

Соединения (I – IV) синтезированы ацилированием соответствующих гетериламинов янтарным, малеиновым, цитраконовым или фталевым ангидридом в мягких условиях по известному методу [2]. Строение впервые полученных соединений подтверждено спектральными данными (табл. 1).



Везде:



Экспериментальная химическая часть

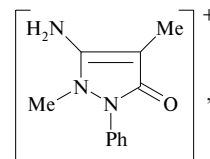
Спектры ¹H ЯМР синтезированных соединений I – IV записаны на приборах РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) и Bruker AC-300 (300 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС или ТМС. Масс-спектры (ЭУ) записаны на спектрометре MS-30

* Сообщение 13 см. [1].

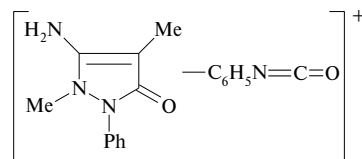
фирмы Kratos (Англия) в режиме прямого ввода образца в ионный источник, ток эмиссии 1000 мА, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура испарителя 100 – 150° С. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон — этилацетат — эфир, 1 : 1 : 1, пятна детектировали парами йода. Физико-химические и спектральные характеристики впервые полученных соединений представлены в табл. 1 и далее в тексте экспериментальной химической части. Данные элементного анализа полученных веществ соответствуют значениям, вычисленным по брутто-формулам.

4-Антипириламиды янтарной (Ia), малеиновой (IIa), цитраконовой (IIIa) и фталевой (IVa) кислот. К раствору 2,03 г (10 ммоль) 4-аминоантипирина в 20 мл этилацетата добавляют при перемешивании раствор 10 ммоль янтарного, малеинового, цитраконового или фталевого ангидрида в 10 – 20 мл этилацетата. Через 4 – 5 ч выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (Ia, IVa) или смесей этанол — ДМСО, 3 : 1 (IIa), хлороформ — ДМСО, 2 : 1 (IIIa).

IIIa. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %), приведены пики с *I*_{отн} > 5 %: сигнал молекулярного иона отсутствует, 298 (10), 297 (37) [M–H₂O]⁺, 219 (5), 203 (50)



201 (16), 181 (7), 148 (17), 146 (6), 136 (13), 131 (23), 120 (5), 119 (35) [C₇H₅ON]⁺, 107 (47) [C₆H₇N₂]⁺, 106 (42), 105 (15), 104 (5), 96 (28), 93 (5), 91 (30)[C₆H₅N]⁺, 90 (7), 85 (7), 84(91)



83 (36), 82 (13), 78 (61) [C₆H₆]⁺, 77 (48) [C₆H₅]⁺, 69 (30), 68 (57), 65 (7), 64 (10), 63 (100), 62 (17). Молекулярная масса 314,34.

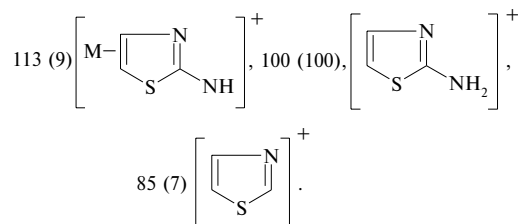
Физико-химические характеристики 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Спектры ПМР (ДМСО-d ₆), м.д.
Ia	96	204 – 205	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	1,98 (с, 3H, N-CH ₃), 2,45 (с, 4H, CH ₂ -CH ₂), 2,98 (с, 3H, C-CH ₃), 7,18 – 7,62 (м, 5H, C ₆ H ₅), 9,15 (с, 1H, NH), 12,18 (уш. сигнал, 1H, COOH)
Iб	86	166 – 168	C ₇ H ₈ N ₂ O ₃ S	2,55 (с, 4H, CH ₂ -CH ₂), 7,15 и 7,42 (оба д, 2H, CH=CH _{тиазолил}), 11,98 (уш. сигнал, 1H, NH)
IIa	92	185 – 186	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	2,08 (с, 3H, N-CH ₃), 6,32 и 6,42 (оба д, 4H, CH=CH), 2,98 (с, 3H, C-CH ₃), 7,25 – 7,58 (м, 5H, C ₆ H ₅), 9,98 (уш. сигнал, 1H, NH), 12,32 (уш. сигнал, 1H, COOH)
IIб	95	151 – 152	C ₇ H ₆ N ₂ O ₃ S	6,35 (с, 2H, CH=CH), 7,05 и 7,32 (оба д, 2H, CH=CH _{тиазолил}), 12,13 (уш. сигнал, 1H, NH)
IIв	74	154 – 155	C ₆ H ₆ N ₄ O ₃	6,41 (с, 2H, CH=CH), 8,58 (с, 2H, C ₂ N ₃ H ₂), 10,68 (уш. сигнал, 1H, NH)
IIIa	90	162 – 163	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄	1,95 (с, 3H, CH ₃), 2,15 (с, 3H, N-CH ₃), 3,06 (с, 3H, C-CH ₃), 6,18 (с, 1H, CH), 7,28 – 7,57 (м, 5H, C ₆ H ₅), 9,38 (с, 1H, NH), 12,58 (уш. сигнал, 1H, COOH)
IIIв	87	140 – 142	C ₇ H ₈ N ₄ O ₃	2,05 (с, 3H, CH ₃), 7,71 (с, 1H, CH), 8,65 (с, 2H, C ₂ N ₃ H ₂), 11,95 (уш. сигнал, 1H, NH)
IVa	80	169 – 170	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	2,15 (с, 3H, N-CH ₃), 3,02 (с, 3H, C-CH ₃), 7,05 – 8,25 (м, 9H, C ₆ H ₅ и C ₆ H ₄), 9,62 (с, 1H, NH), 12,62 (уш. сигнал, 1H, CO-OH)
IVв	73	238 – 240	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₃	7,25 – 8,45 (м, 4H, C ₆ H ₄), 8,72 (с, 2H, C ₂ N ₃ H ₂), 11,65 (уш. сигнал, 1H, NH)

2-Тиазолиламиды янтарной (Iб), малеиновой (IIб) и цитраконовой (IIIб) кислот. К раствору 1,00 г (10 ммоль) 2-аминотиазола в 30 мл этилацетата добавляют при перемешивании раствор 10 ммоль янтарного, малеинового или цитраконового ангидрида в 40 – 50 мл этилацетата. Через 4 – 5 ч выпавший осадок

отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

IIб. Выход 2,0 г (94 %). Т. пл. 129 – 130°С (разл.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 (6) [M]⁺, 194 (11) [M-H₂O]⁺, 166 (6) [M-CO₂-2H]⁺,



C₈H₈N₂O₃S. Молекулярная масса 212,22.

1-Триазолиламиды малеиновой (IIв), цитраконовой (IIIв) и фталевой (IVв) кислот. К раствору 0,84 г (10 ммоль) 1-аминотриазола в 15 мл этанола (IIв, IVв) или в 15 мл ацетонитрила (IIIв) добавляют при перемешивании раствор 10 ммоль малеинового, цитраконового или фталевого ангидрида в 10 – 20 мл этилацетата. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч (при получении соединения IIв растворитель упаривают), осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилацетата (IIв), этанола (IIIв) или изопропанола (IVв).

Синтез 1-триазолиламида янтарной кислоты (Iв) и 2-тиазолиламида фталевой кислоты (IVб), их физико-химические и спектральные данные описаны нами ранее в работах [1, 3].

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia*

Таблица 2
Бактериостатическая активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов янтарной (Ia – в), малеиновой (IIa – в), цитраконовой (IIIa – в) и фталевой (IVa – в) кислот

Соединение	Результаты предсказания противомикробной активности PASS		Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл	
	Pa	Pi	<i>Escherichia coli</i> M-17	<i>Staphylococcus aureus</i> P-209
Ia	-	-	> 1000	1000
Iб	0,364	0,021	1000	1000
Iв	0,220	0,088	> 1000	1000
IIa	-	-	1000	250
IIб	0,389	0,017	1000	1000
IIв	0,201	0,106	1000	1000
IIIa	-	-	1000	500
IIIб	0,367	0,020	1000	1000
IIIв	0,199	0,108	500	500
IVa	0,202	0,105	1000	500
IVб	0,404	0,015	1000	1000
IVв	0,331	0,028	> 1000	1000
Этакридина лактат	2000	500
Фурацилин	125	250

- отсутствие активности в спектре прогноза для соединения.

... прогноз активности не проводился.

Противовоспалительное действие 4-антипириламидов некоторых дикарбоновых кислот (Ia, IIa, IIIa, IVa)

Соединение	Результаты прогноза противовоспалительного эффекта PASS		Кол-во животных	Доза, мг/кг, внутривнутрибрюшинно	Прирост отека стопы по сравнению с исходным объемом, %				Торможение отека стопы по сравнению с контролем, %	
	Pa	Pi			Через 3 ч		Через 5 ч		Через 3 ч	Через 5 ч
					Через 3 ч	Через 5 ч	Через 3 ч	Через 5 ч		
Ia	0,857	0,007	5	50	36,5	6,7*	28,3	8,0**	39,2	58,2
IIa	0,853	0,007	5	50	42,3	8,7	53,2	8,6	29,5	21,5
IIIa	0,824	0,007	5	50	33,0	3,4**	27,7	10,0*	45,0	59,1
IVa	0,865	0,007	5	50	45,7	7,8	49,0	12,2	23,8	27,7
Ортофен	-	25	27,7	5,0**	23,8	6,0**	53,8	64,9
Контроль	-	-	5	-	60,0	5,7	67,8	8,2	-	-

* $p < 0,05$.** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

coli M₁₇ и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P-209 определяли стандартным методом двукратных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [4]. Действие соединений оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) веществ — максимальному разведению, приводящему к полному подавлению развития бактериальных тест-культур. Препаратами сравнения служили этакридин и фурацилин.

Противовоспалительное действие исследовали на белых нелинейных крысах массой 160 – 220 г на модели каррагенинового отека [5]. Изучаемые соединения вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии, стабилизированной Твином-80, за 1 ч до введения каррагенина. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество раствора Твина. В качестве препарата сравнения использовали ортофен, который вводили в дозе 25 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 3 и 5 ч после введения флоггена. Эффект оценивали по уменьшению прироста отека лап по сравнению с контрольной группой крыс. Во всех сериях эксперимента использовали по 5 животных.

Для прогнозирования спектра потенциальной биологической активности веществ применяли компьютерную программу PASS 1.511 (Prediction of Activity Spectra for Substances) [6], позволяющую определить

вероятность наличия активности (Pa) и вероятность ее отсутствия (Pi).

Установлено, что все исследованные гетериламиды проявляют слабую противомикробную активность (табл. 2). Наиболее активный по отношению к *Staphylococcus aureus* 4-антипириламид малеиновой кислоты (IIa) по силе действия не уступает фурацилину, однако по отношению к *Escherichia coli* его эффект значительно меньше.

Среди 4-антипириламидов дикарбоновых кислот Ia, IIa, IIIa, IVa достоверное противовоспалительное действие оказывают лишь соединения Ia и IIIa (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(1), 21 – 23 (2003).
2. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 26 – 30 (2001).
3. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(2), 6 – 8 (2002).
4. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Изд-во медицинской литературы, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.
5. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, МЗ СССР, Москва (1983).
6. V. Poroikov and D. Filimov, in: *Rational Approaches to Drug Design*, H.-D. Holtje and W. Sippl (eds.), Prous Science, Barcelona (2001), pp. 403 – 407.

Поступила 16.07.02