

А. В. Долженко¹, В. О. Козьминых^{1, 2}, Н. В. Колотова¹, Н. З. Бурди³,
В. П. Котегов³, Г. Н. Новоселова¹, Б. Я. Сыропятов¹

ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ 17*. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И АЦИЛГИДРАЗИДОВ ФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;

² Пермский государственный педагогический университет;

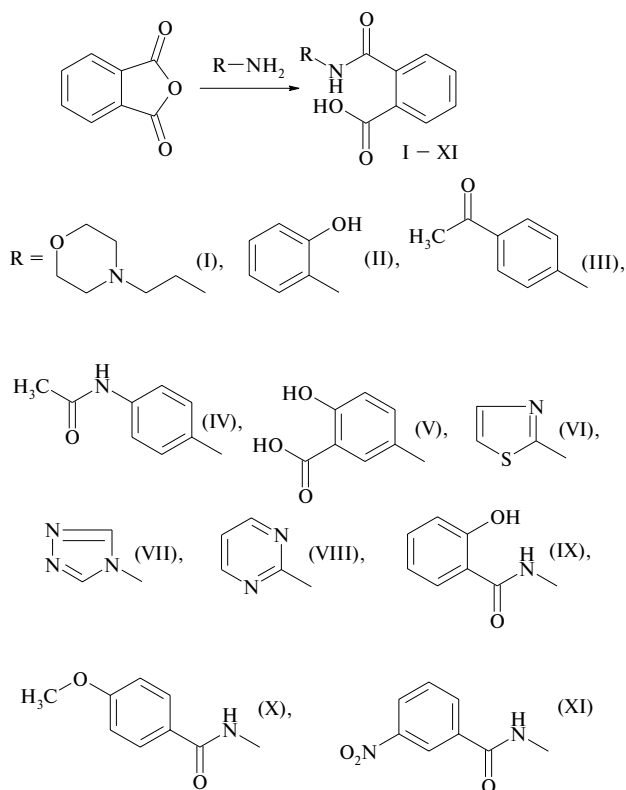
³ Пермская государственная медицинская академия

Ранее среди амидов и ацилгидразидов фталевой кислоты нами были обнаружены вещества с гипертензивными [2] и гипогликемическими свойствами [3, 4]. Замещенные моноамиды и ацилгидразиды фталевой кислоты (I – XI) могут представлять интерес в качестве потенциальных антибактериальных [5, 6] и противосудорожных средств [7 – 12].

Соединения I – XI синтезированы ацилированием некоторых аминов и гидразидов карбоновых кислот фталевым ангидридом в мягких условиях по известному методу [2 – 4]. Строение впервые полученных соединений подтверждено спектральными данными (табл. 1).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС.



* Сообщение 16 см. [1].

Для контроля полноты протекания реакций и чистоты полученных соединений использовали ТСХ на пластинах Silufol UV-254® (восходящее элюирование в системе ацетон — этилацетат — эфир, 1:1:1), детектирование проводили парами йода [13]. Физико-химические и спектральные характеристики впервые полученных веществ (I – V, X, XI) представлены в табл. 1. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют значениям, вычисленным по брутто-формулам.

Синтез гетериламидов фталевой кислоты (VI – VIII) и *o*-гидроксibenзоилгидразида фталевой кислоты (IX), их физико-химические и спектральные данные описаны нами ранее в работах [3, 4, 14].

Амиды фталевой кислоты (I – V). К раствору 10 ммоль соответствующего амина в 20 – 30 мл этил-

Таблица 1
Физико-химические характеристики замещенных амидов и ацилгидразидов фталевой кислоты (I – V, X, XI)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Спектры ПМР (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
I	67	128 – 130	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	2,32 – 2,88 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 3,32 – 3,92 (м, 8H, C ₄ H ₈ NO), 7,45 – 8,05 (м, 4H, C ₆ H ₄), 12,05 (уш. сигнал, 1H, NH)
II	78	214 – 215	C ₁₄ H ₁₁ NO ₄	6,38 – 7,81 (м, 9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄ OH), 9,41 (с, 1H, NH), 10,21 (уш. сигнал, 1H, COOH)
III	80	232 – 234	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	2,45 (с, 3H, CH ₃), 7,22 – 8,12 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄), 10,58 (с, 1H, NH)
IV	96	290 – 292	C ₁₆ H ₁₄ NO ₄	1,98 (с, 3H, CH ₃), 7,25 – 8,05 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄), 9,82 (с, 1H, NH), 10,32 (с, 1H, NH)
V	87	268 – 270	C ₁₅ H ₁₁ NO ₆	6,78 – 8,35 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ OH), 10,28 (с, 1H, NH), 11,45 (уш. сигнал, 2H, COOH, COOH)
X	97	233 – 235	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅	3,82 (с, 3H, OCH ₃), 6,85 – 8,15 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄), 10,22 (с, 1H, NH), 10,52 (с, 1H, NH), 12,38 (уш. сигнал, 1H, COOH)
XI	97	236 – 237	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₆	7,25 – 8,85 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄), 10,35 (с, 1H, NH), 10,98 (с, 1H, NH), 13,82 (уш. сигнал, 1H, COOH)

Таблица 2
Антибактериальная активность замещенных амидов и ацил-гидразидов фталевой кислоты (I – XI)

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P
I	1000	1000
II	1000	1000
III	1000	500
IV	500	500
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	> 1000	1000
VIII	500	500
IX	1000	500
X	1000	1000
XI	> 1000	1000
Этакридина лактат	2000	500

ацетата (для соединений I, II, IV, V) или в 30 мл диоксана (при получении амида III) добавляют при перемешивании раствор 1,48 г (10 ммоль) фталевого ангидрида в 20 – 30 мл этилацетата. Через 4 – 5 ч выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (амид I), диоксана (V) или смесей этилацетат — этанол, 10:1 (II), этанол — диоксан, 1:2 (III), этанол — ДМФА, 1:1 (IV).

Ароилгидразиды фталевой кислоты (X, XI). К раствору 1,66 г (10 ммоль) гидразида анисовой кислоты или 1,81 г (10 ммоль) гидразида *m*-нитробензойной кислоты в 30 – 50 мл этилацетата добавляют при перемешивании раствор 1,48 г (10 ммоль) фталевого ангидрида в 40 – 50 мл этилацетата. Через 4 – 6 ч выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50 % водного раствора этанола (соединение X) или смеси диоксан — ДМСО, 10:1 (гидразид XI).

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P определяли стандартным методом серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [15]. Действие изученных соединений и препарата сравнения этакридина лактата оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) — максимальному разведению, приводящему к полному подавлению развития бактериальных тест-культур.

Противосудорожное действие изучали на белых мышцах обоего пола массой 18 – 24 г по тесту максимального электрошока [16, 17]. Все соединения вводили в дозе 50 мг/кг (соединения III, VII – IX изучали также в дозе 100 мг/кг и соединение VII — 300 мг/кг) внутривенно в виде суспензии в 2 % крахмальной

Таблица 3
Влияние замещенных амидов и ацилгидразидов фталевой кислоты (I – XI) на судорожное и летальное действие при максимальном электрошоке у мышей

Соединение	Доза, мг/кг (внутрибрюшинно)	Защита от судорог*	Защита от гибели*
I	50	0/6	0/6**
II	50	0/6	2/6
III	50	0/6	5/6
	100	0/5	3/5
IV	50	0/6	3/6
V	50	0/6	4/6
VI	50	0/6	3/6
VII	50	0/6	6/6
	100	0/6	6/6
	300	3/6**	5/6
VIII	50	0/6	5/6
	100	0/6	3/6
IX	50	0/6	5/6
	100	0/5	4/5
X	50	0/6	3/6
XI	50	0/6	4/6
Контроль	—	0/9	6/9

* В числителе — число животных, защищенных от судорог (гибели), в знаменателе — общее число животных в группе.

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

слизи за 30 мин до воздействия электрическим током. Контрольной группе животных вводили эквивалентное количество крахмальной слизи. Активность веществ оценивали по защите ими животного от тетануса и гибели по сравнению с контролем. Результаты опытов обрабатывали статистически по методу Фишера [18].

Установлено, что все исследованные соединения проявляют слабую противомикробную активность (табл. 2). Если амид I потенцирует гибель мышей при электрошоке, то соединение VII в большой дозе (300 мг/кг) оказывает противосудорожное действие (табл. 3). Остальные соединения не оказывают существенного влияния на судорожное и летальное действие электрошока.

Авторы выражают свою сердечную благодарность д.б.н., проф., засл. деят. науки В. Э. Колла за рекомендации по биологической части статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(5), 10 – 12 (2003).
2. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 17 – 19 (2002).
3. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(1), 21 – 23 (2003).
4. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 26 – 30 (2001).
5. G. Ciuhandu and D. Vioculescu, *Z. Gez. Inn. Med.*, **15**(1), 42 – 46 (1960).
6. G. Neagoe, *Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd. Infektionsk. Hyg.*, **122**(5), 533 – 537 (1968).
7. А. П. Гаряев, О. В. Кононов, М. А. Думпис, Л. Б. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **24**(5), 20 – 22 (1990).

8. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 22 – 28 (1999).
9. О. Н. Корешонков, П. В. Перестенко, М. А. Думпис, Л. Б. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(8), 6 – 8 (1995).
10. О. Н. Корешонков, П. В. Перестенко, М. А. Думпис, Л. Б. Пиотровский, *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **113**(6), 563 – 565 (1992).
11. N. I. Kiskin, A. Ya. Tsyndrenko, M. A. Dumpis, et al., *Neuro Report*, **2**(1), 29 – 32 (1991).
12. L. B. Piotrovsky, M. A. Dumpis, A. P. Garyaev, Yu. V. Zaitzev, *Trends Med. Chem. 90, Proc. Int. Symp. Med. Chem., 11th*, S. Sarel, R. Mechoulam, I. Agranat (eds.), Blackwell, Oxford, UK (1992), pp. 183 – 189.
13. Ю. Кирхнер, *Тонкослойная хроматография*, Т. 1, Мир, Москва (1981), сс. 129, 218.
14. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 42 – 44 (2003).
15. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Изд-во медицинской литературы, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.
16. К. С. Раевский, *Фармакол. токсикол.*, **24**(4), 495 – 497 (1961).
17. Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, в: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Фисенко В. П. (ред.), ИИА “Ремедиум”, Москва (2000), сс. 138 – 139.
18. В. И. Сергиенко, И. В. Бондарева, Е. И. Маевский, в: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Фисенко В. П. (ред.), ИИА “Ремедиум”, Москва (2000), сс. 375 – 376.

Поступила 28.11.02