

Р. Р. Шакиров, Н. Н. Ярмухамедов, Л. И. Власова, Н. З. Байбулатова,
Р. Ю. Хисамутдинова, С. Ф. Габдрахманова, Л. Т. Карачурина, Н. Ж. Басченко

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА (1,3-ДИМЕТИЛ-5-НИТРО-5-ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа.

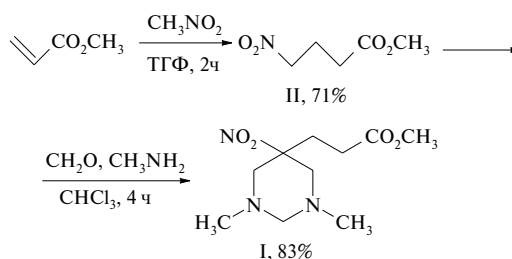
Взаимодействием метилового эфира 4-нитробутановой кислоты с избытком формалина и метиламина в условиях реакции Манниха синтезирован метиловый эфир (1,3-диметил-5-нитро-5-гексагидропиримидинил)пропионовой кислоты (I) с выходом 83 %. Показано, что соединение I обладает низкой токсичностью и проявляет антиаритмическую активность на моделях аритмий, вызванных внутривенным введением аконитина и хлорида кальция крысам.

Производные пиримидина обладают высокой биологической активностью и используются в медицинской практике в качестве антимикробных, противовирусных, противоопухолевых и других медицинских препаратов [1, 2]. В литературе отсутствуют сведения по антиаритмической активности данных соединений. Однако известно, что близкие им по химическим свойствам и строению азотистые гетероциклы, такие как пиразины, 3-аза- и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны проявляют антиаритмическую активность [1, 3, 4]. Этот факт, а также то, что нитрогруппа является структурным элементом ряда лечебных препаратов [1], позволило нам предположить, что нитрогексагидропиримидины могут обладать антиаритмическими свойствами.

В настоящей работе представлен синтез метилового эфира (1,3-диметил-5-нитро-5-гексагидропиримидинил)пропионовой кислоты (I) и изучены его антиаритмические свойства. Синтез соединения I с выходом 83 % осуществлен реакцией Манниха из метилового эфира 4-нитробутановой кислоты (II), метиламина и формальдегида (при мольном соотношении 1:5:10) в хлороформе за 4 ч при температуре 20 °С. Соединение II получено взаимодействием метилакрилата с нитрометаном по реакции Михаэля в присутствии KF/Al_2O_3 [5].

Структура гексагидропиримидина I подтверждена методами ЯМР 1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и данными элементного анализа. Так, в одномерном спектре ЯМР ^{13}C , снятом в режиме J-модуляции по СН константам, однозначно определяются атомы углерода функциональных групп $\underline{C}H_3N$, $\underline{C}O_2\underline{C}H_3$, $\underline{C}O_2$, $\underline{C}NO_2$, химические сдвиги (ХС) которых равны 42,25, 51,76, 171,99 и 86,48 соответственно. Характерный для гексагидропиримидинов сигнал атома углерода $\underline{N}CH_2N$ проявляется в области 78,13 м.д. Спектр ПМР, снятый при 50° С, позволяет с достаточной точностью соотнести ХС сигналов аксиальных и экваториальных протонов гексагидропиримидинового кольца. Так, сигналы экваториальных протонов при атомах углерода в $2N\underline{C}H_2$ - и $\underline{N}CH_2N$ -группах выходят в более сильном поле по сравнению с аксиальными протонами и резонируют в области 2,44 и 2,79 м.д., а сигналы аксиальных прото-

нов в области 3,20 и 3,26 м.д. соответственно. Синглетные сигналы протонов при 2,29 и 3,66 м.д. относятся к метильным группам при атомах азота и карбоксильной группе.



Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре "Bruker AM-300" (300,13 и 75,47 МГц соответ-

Т а б л и ц а 1
Влияние соединения I на течение аконитиновых аритмий у крыс

Соединение	Число животных	Доза, мг/кг	% развития аритмий	Длительность аритмии, мин
Контроль	6	—	100	120,6 ± 1,02 $p_2 < 0,001$
I	6	0,5	50	59,3 ± 3,40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
		0,3	50	65,8 ± 3,48 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
		0,2	67	73,3 ± 14,11 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
		0,15	83	91,5 ± 8,67 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Аллапинин	6	0,15	33	26,5 ± 1,49 $p_1 < 0,001$
		0,05	50	28,3 ± 1,66 $p_1 < 0,001$
		0,04	83	36,9 ± 0,95 $p_1 < 0,001$

p_1 — результаты достоверны по отношению к контролю. p_2 — результаты достоверны по отношению к аллапинину.

Таблица 2

Влияние соединения I на течение хлоридкальциевых аритмий

Соединение	Число животных	Доза, мг/кг	% развития аритмий	% развития фибрилляции желудочков	% гибели животных
Контроль	6	—	100	100	100
I	6	0,20	67	33	17
		0,15	83	50	33
		0,10	100	67	50
Аллапинин	6	0,35	17	17	0
		0,30	50	17	0
		0,25	83	17	0

ственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт — Me_4Si . ИК-спектры получены на приборе “Spekord M-80” в тонком слое или в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на спектрометре “MX-1300” с температурой баллона напуска 100°C при ионизирующем напряжении 12 и 70 эВ. ГЖХ-анализы выполнены на хроматографе “Сром-5” (пламенно-ионизационный детектор, колонка (нержавеющая сталь) 1200×5 мм, 5 % SE-30 на Inerton N-AW DMCS (0,125 – 0,160)), газ-носитель — гелий. ТСХ-анализы проведены на хроматографических пластинках Silufol.

Метилловый эфир 4-нитробутановой кислоты (II) [6].

К раствору 11,9 г (138 ммоль) метилакрилата и 34,18 г (560 ммоль) нитрометана в 450 мл сухого ТГФ добавляют 20 г $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (основная) и перемешивают в течение 2 ч при 20°C . Затем реакционную массу отфильтровывают, промывают осадок этилацетатом (2×50 мл), растворители удаляют при пониженном давлении, остаток перегоняют на колонке Вигре длиной 10 см в вакууме и получают 15,19 г (75 %) соединения II, т. кип. $90 - 92^\circ\text{C}/2$ мм., физико-химические константы которого совпадают с литературными данными [6].

Метилловый эфир (1,3-диметил-5-нитро-5-гексагидропиримидинил)пропионовой кислоты (I)

К раствору 0,32 г (2,17 ммоль) метилового эфира 4-нитробутановой кислоты (II) в 15 мл CHCl_3 при $0 - 10^\circ\text{C}$ прибавляют при перемешивании смесь 2,17 г (21,7 ммоль) 30 % формалина и 1,40 г (10,85 ммоль) 24 % водного метиламина и перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь промывают водой (3×5 мл), сушат Na_2SO_4 и удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент: петро-

лейный эфир – хлороформ, 9:1). Получают 0,44 г белых кристаллов (I), выход 83 %. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Масс-спектр, m/z : 245 $[\text{M}^+]$. Спектр ПМР CDCl_3 , $t = 50^\circ\text{C}$ (d , м.д., J/Гц): 2,20 – 2,36 (м, 4H, $2\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2)$); 2,26 (с, 6H, $2\text{CH}_3\text{N}$); 2,44 (д, 2H, He ($2\text{CH}_2\text{N}$), J 12,2 Гц); 2,79 (д, 1H, He (NCH_2N), J 8,6 Гц); 3,20 (д, 1H, Ha (NCH_2N), J 8,6 Гц); 3,26 (д, 2H, Ha ($2\text{CH}_2\text{N}$), J 12,2 Гц); 3,65 (с, 3H, CO_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C CDCl_3 (δ , м.д.): 27,71 (т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$); 31,29 (т, CH_2CO_2); 42,25 (к, $2\text{CH}_3\text{N}$); 51,75 (к, CO_2CH_3); 58,95 (т, $2\text{CH}_2\text{N}$); 78,13 (т, NCH_2N); 86,48 (с, CNO_2); 171,99 (с, CO_2).

*Экспериментальная фармакологическая часть***Материалы и методы**

Антиаритмическое действие изучали на беспородных наркотизированных уретаном крысах массой 160 – 200 г на моделях аритмии, вызванных внутривенным введением аконитина в дозе 50 мг/кг и хлорида кальция в дозе 250 мг/кг (в виде 10 % раствора). Изучаемое вещество I и препарат сравнения аллапинин вводили в хвостовую вену за 1 – 2 мин до введения аритмогенов однократно в указанных дозах [7]. Антиаритмическое действие оценивали по уменьшению частоты возникновения аритмии и гибели животных, а также длительности аритмий.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что соединение I проявляет антиаритмическое действие на обеих моделях аритмий, уступая по активности аллапинину (табл. 1 и 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Торсинг, Харьков (1998), сс. 370 – 388.
2. A. J. Boulton, A. McKillop (ed), *Comprehensive heterocyclic chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt (1984), pp. 57 – 155.
3. А. М. Лихошерстов, О. В. Филипова, В. П. Пересада и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(1), 8 – 11 (2003).
4. Н. Н. Ярмухамедов, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Уфа (2002).
5. D. E. Bergbreiter, and J. J. Lalonde, *J. Org. Chem.*, **52**, 1601 – 1603 (1987).
6. J. Colonge, J. M. Pouchol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **3**, 596 – 598 (1962).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ремедиум, Москва (2000), сс. 209 – 217.

Поступила 17.07.03

SYNTHESIS AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF (1,3-DIMETHYL-5-NITRO-5-HEXAHYDRO-PYRIMIDINYL)PROPIONIC ACID METHYL ESTER

R. R. Shakirov, N. N. Yarmukhamedov, L. I. Vlasova, N. Z. Baibulatova, R. U. Khisamutdinova, S. F. Gabdrakhmanova, L. T. Karachurina, and N. Zh. Baschenko

Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, Russia

(1,3-Dimethyl-5-nitro-5-hexahydropyrimidinyl)propionic acid methyl ester (I) was obtained with a 83 % yield using a Mannich type reaction of methyl ester of 4-nitrobutanoic acid with excess formalin and methylamine. It was found that compound I possess low toxicity and shows antiarrhythmic activity on the models of arrhythmia induced by intravenous injections of calcium chloride and aconitine in rats.