

© Коллектив авторов, 2006

А. В. Великородов¹, И. Н. Тюренков², М. В. Тимченко², В. Н. Перфилова²

СИНТЕЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ С КАРБАМАТНОЙ ФУНКЦИЕЙ

¹ Астраханский государственный университет;

² Волгоградский государственный медицинский университет.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения N-оксидов карбонитрилов к функциональным производным N-арилкарбаматов синтезированы 3-арил(метил)-5-(N-фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазолы и натриевые соли 5(6)-алкоксикарбониламинопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов, которые исследованы на сердечно-сосудистую активность. Установлено, что гипертензивный эффект гетарилкарбаматов и антиишемические свойства производных бензимидазол-3-оксида зависят от природы и положения заместителей в бензольном кольце.

Азагетероциклы с карбаматной функцией обладают широким спектром биологической активности [1, 2]. Ранее нами исследованы антимикробные свойства 3,5-дизамещенных карбаматных производных изоксазолина и изоксазола [3].

В настоящей работе приведены данные по синтезу и изучению сердечно-сосудистых свойств 3-арил(метил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазолов (Ia – к) и таутомерных 5(6)-алкоксикарбониламинопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов (IIa – з) — продуктов реакций N-оксидов карбонитрилов с функциональными производными N-арилкарбаматов.

Синтез гетарилкарбаматов I, II мы осуществили по схеме.

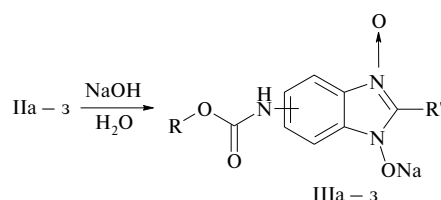
(а) N-оксиды карбонитрилов генерированы из оксимов карбальдегидов при действии хлорамина Б [4];

(б) N-оксиды аренкарбонитрилов генерированы из соответствующих хлорангидридов аренгидроксамовых кислот при дегидрохлорирующем действии Et₃N [5].

Структура 3,5-дизамещенных карбаматных производных 2-изоксазола (Iб – к) и таутомерных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов с карбаматной фун-

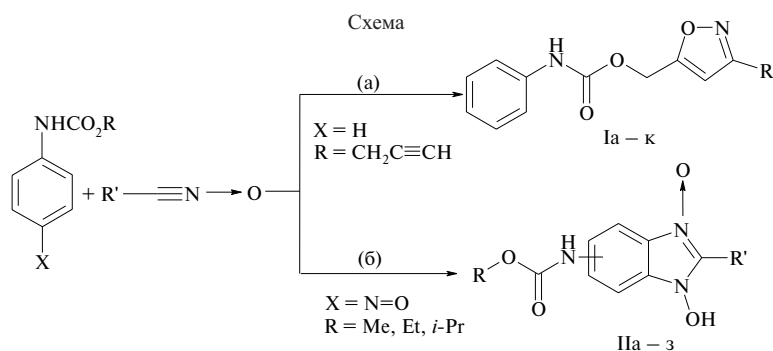
кцией при атомах C⁵ и C⁶ (IIa – г, е – з) подтверждена данными ИК и ПМР спектров [3, 4, 6]. Выходы, температуры плавления и брутто-формулы соединений (IIa – г, е – ж) приведены в табл. 1

При обработке бензимидазол-3-оксидов IIa – з эквивалентным количеством водного раствора гидроксида натрия и удалении растворителя в вакууме получены соответствующие натриевые соли IIIa – з, представляющие собой кристаллические продукты желтого цвета, разлагающиеся без плавления при 170 – 192 °С (табл. 2).



Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе ИКС-29 в суспензии вазелинового масла. ПМР-спектры регистрирова-



I, здесь и далее R=CH₂-C≡CH, R'=Me (а), Ph (б), 2-МеОС₆Н₄ (в), 4-BrС₆Н₄ (г), 4-ClС₆Н₄ (д), 4-О₂NC₆Н₄ (е), 3-О₂NC₆Н₄ (ж), 3,4-(ОМе)₂С₆Н₃ (з), 4-МеОС₆Н₄ (и), 3,4-О(СН₂)ОС₆Н₃ (к).

II, здесь и далее R=Me, R'=Ph (а), 3-О₂NC₆Н₄ (б), 4-BrС₆Н₄ (в), 2-МеО,3,5-Cl₂С₆Н₂ (г), 4-О₂NC₆Н₄ (д); здесь и далее R'=Ph, R=Et (е), PhСН₂ (ж), R=*i*-Pr, R'=3-О₂NC₆Н₄ (з).

Таблица 1
Выходы, температуры плавления и брутто-формулы 5(6)-алкоксикарбониламинопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов (Па – г, е – ж)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (с разложением)	Брутто-формула
Па	68	232	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄
Пб	64	222	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₆
Пв	72	243	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₄
Пг	71	206	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₅
Пе	74	212	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄
Пж	76	217	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄
Пз	64	217	C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ₆

ли на спектрофотометре Bruker AC-200 в растворе ДМСО-d₆, используя в качестве внутреннего стандарта ТМС.

Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ — эфир, 1:1, проявление в парах йода. Методики синтеза соединений Иб – к, Па – г, е – з, их физико-химические константы приведены в работах [3, 4, 6]. Элементный анализ соединений Ia, Пд, Пж соответствует приведенным брутто-формулам.

3-Метил-5-(N-фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Ia). Смесь 0,24 г (1,35 ммоль) пропаргил-N-фенилкарбамата, 0,08 г (1,35 ммоль) оксима ацетальдегида и 0,37 г (1,35 ммоль) тригидрата хлорамин Б в 25 мл абсолютного этанола кипятят 6 ч, рас-

Таблица 3
Гипертензивное действие соединений I, III у наркотизированных кошек

Соединение	Кол-во животных	Доза, мг/кг в/в	Максимальное повышение среднего АД, мм рт. ст.	Продолжительность гипертензивного эффекта, мин
Ia	6	5	8,9 ± 1,12***	30
Iб	“	“	10,3 ± 1,78***	30
Iв	“	“	16,7 ± 2,38**	30
Iг	“	“	20,4 ± 4,52**	30
Id	“	“	27,2 ± 6,57*	30
Ie	“	“	45,4 ± 7,71**	30
Iж	“	“	38,2 ± 6,21**	20
Iз	“	“	15,4 ± 2,32**	10
Iи	“	“	12,6 ± 1,37*	15
Iк	“	“	18,3 ± 2,31**	30
IIIa	“	“	20,4 ± 2,51**	180
IIIб	“	“	35,3 ± 3,26**	120
IIIв	“	“	20,7 ± 2,44*	60
IIIг	“	“	27,0 ± 5,44*	30
IIIд	“	“	21,0 ± 2,36**	90
IIIе	“	“	25,0 ± 4,92**	30
IIIж	“	“	29,3 ± 5,84**	30
IIIз	“	“	31,2 ± 4,68**	90
Мидодрин	5	2,5*	27,6 ± 4,78*	90

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2
Выходы, температуры разложения и формулы натриевых солей таутомерных 5(6)-алкоксикарбонилпроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов (IIIa – з)

Соединение	Выход, %	Т. разлож., °С	Брутто-формула
IIIa	98	185	C ₁₅ H ₁₂ N ₃ NaO ₄
IIIб	89	180	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ NaO ₆
IIIв	94	192	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₃ NaO ₄
IIIг	91	170	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₃ NaO ₅
IIIд	85	189	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ NaO ₆
IIIе	86	190	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ NaO ₄
IIIж	92	186	C ₂₁ H ₁₆ N ₃ NaO ₄
IIIз	91	175	C ₁₇ H ₁₅ N ₄ NaO ₆

твор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме и остаток экстрагируют метиленхлоридом (2 × 20 мл). Экстракт промывают водой (2 × 30 мл), 1 н. водным раствором гидроксида натрия (2 × 25 мл) и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают масло, которое медленно кристаллизуется. Перекристаллизацией из смеси диэтиловый эфир — гексан, 2:1, получают 0,28 г (87 %) соединения Ia в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 52 °С. Спектр ПМР, δ, м.д.: 8,82 уш. с (1Н, NH), 7,35 д (2Н, Н^{2',6'}, J 8 Гц), 7,21 т (2Н, Н^{3',5'}, J 8 Гц), 7,06 – 7,02 м (1Н, Н^{4'}), 6,42 с (1Н, Н⁴), 5,32 с (2Н, ОСН₂), 2,20 с (3Н, Me). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3325 (NH), 1750 (C=O), 1620, 1560, 1515 (C=C, C---C_{аром}). C₁₂H₁₂N₂O₃.

По аналогичной методике получают соединения (Iб – к).

3-Фенил-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iб), 83 %, т. пл. 111 °С. C₁₇H₁₄N₂O₃.

3-(2-Метоксифенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iв), 85 %, т. пл. 109 °С. C₁₈H₁₆N₂O₄.

3-(4-Бромфенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iг), 63 %, т. пл. 132 °С. C₁₇H₁₃BrN₂O₃.

3-(4-Хлорфенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Id), 54 %, т. пл. 101 °С. C₁₇H₁₃ClN₂O₃.

3-(4-Нитрофенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Ie), 57 %, т. пл. 147 °С. C₁₇H₁₃N₃O₅.

3-(3-Нитрофенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iж), 61 %, т. пл. 138 °С. C₁₇H₁₃N₃O₅.

3-(3,4-Диметоксифенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iз), 94 %, т. пл. 132 °С. C₁₉H₁₈N₂O₅.

3-(4-Метоксифенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iи), 89 %, т. пл. 107 °С. C₁₈H₁₆N₂O₄.

3-(3,4-Метилендиоксифенил)-5-(фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазол (Iк), 85 %, т. пл. 120 °С. C₁₈H₁₄N₂O₅.

Натриевые соли таутомерных 5(6)-метоксикарбониламинопроизводных 2-(4-нитрофенил)-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов (IIIд). К раствору 1 г (5,2 ммоль) хлорангидрида 4-нитрофенилгидроксиамовой кислоты в 20 мл абсолютного диэтилового эфира при энергичном перемешивании при – 5 °С прибавляют 0,5 г триэтиламина в 10 мл абсолютного эфира. Через 10 мин раствор фильтруют и фильтрат прибавляют

по каплям к охлажденному до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 0,9 г (5 ммоль) метил-N-(4-нитрозофенил)карбамата в 20 мл метилхлорида. Смесь выдерживают 8 ч при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 20 мл эфира и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,1 г (65 %) 1-гидрокси-5(6)-метоксикарбониламино-2-(4-нитрофенил)бензимидазол-3-оксида (Пд). Т. пл. $221\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением).

К 1 г (2,9 ммоль) 1-гидрокси-5(6)-метоксикарбониламино-2-(4-нитрофенил)бензимидазол-3-оксида (Пд) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ прибавляют 0,12 г (2,9 ммоль) гидроксида натрия в 30 мл воды. После удаления растворителя в вакууме, сушки на воздухе и пересаживания бензолом из ДМФА получают 0,9 г (85 %) соли Шд.

По аналогичной методике получены соли Ша – г, е – з.

Экспериментальная фармакологическая часть

Влияние гетарилкарбаматов I, III на системное артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также их антиишемических свойств

изучали на наркотизированных этаминалом натрия (40 мг/кг внутривенно) кошках массой 2 – 4 кг.

За исходный уровень принимали усредненные (за 10 мин) значения среднего АД и ЧСС. Регистрируемые параметры записывали в течение 120 мин (иногда до 210 мин) после введения исследуемых соединений в виде водных растворов соединений III и растворов в ДМСО соединений I. Исследуемые вещества вводили внутривенно (после 30 – 40 мин стабилизационного периода) в дозах 1/100 – 1/200 от ЛД₅₀, но не более 25 мг/кг. В случае соединений I животным контрольной группы вводили ДМСО. В качестве препарата сравнения при изучении гипертензивного действия соединений I, III использовали мидодрин гидрохлорид (гутрон, Никомед, Австрия) в дозе 2,5 мг/кг внутривенно.

Антиишемическую активность соединений оценивали по уменьшению сдвига сегмента ST эпикардиальной электрограммы, регистрируемой с зон параишемии и ишемии при транзиторной окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (НВЛКА), сравнивая с динамикой ишемии миокарда контроль-

Таблица 4
Антиишемическое действие соединений III при транзиторной коронарной окклюзии у наркотизированных кошек

Соединение	Зона миокарда	Исходная величина сегмента ST, мВ	Сдвиг сегмента ST эпикардиальной электрограммы при окклюзии НВЛКА, мВ					
			Время после окклюзии НВЛКА, мин			Время после снятия окклюзии НВЛКА, мин		
			5	15	30	5	15	30
Ша ¹⁾	ЗП ³⁾	1,3 ± 0,03	3,8 ± 0,14*	4,1 ± 0,12*	4,6 ± 0,12	1,6 ± 0,05	1,3 ± 0,01*	1,5 ± 0,01*
	ЗИ ⁴⁾	1,3 ± 0,02	5,7 ± 0,12*	6,4 ± 0,14*	6,9 ± 0,14*	3,9 ± 0,12	3,6 ± 0,04*	3,2 ± 0,04*
	ΣST ⁵⁾	1,3 ± 0,03	4,8 ± 0,13*	5,3 ± 0,13*	5,8 ± 0,13*	2,7 ± 0,08	2,4 ± 0,03	2,3 ± 0,03*
Шб ²⁾	ЗП	1,3 ± 0,02	3,9 ± 0,02*	4,2 ± 0,19	4,2 ± 0,05*	2,0 ± 0,01*	2,0 ± 0,01*	2,0 ± 0,01*
	ЗИ	1,4 ± 0,03	5,7 ± 0,14*	6,0 ± 0,15*	6,5 ± 0,12	4,0 ± 0,06*	2,5 ± 0,02*	1,4 ± 0,02*
	ΣST	1,4 ± 0,03	5,2 ± 0,08*	5,4 ± 0,17*	5,7 ± 0,09*	3,3 ± 0,04*	2,3 ± 0,02*	1,7 ± 0,02*
Шв ¹⁾	ЗП	1,4 ± 0,02	3,8 ± 0,07	4,6 ± 0,09	5,0 ± 0,1	2,0 ± 0,03	1,5 ± 0,02	1,4 ± 0,02
	ЗИ	1,4 ± 0,02	5,9 ± 0,11	6,5 ± 0,01	7,0 ± 0,12	3,8 ± 0,05	3,6 ± 0,06	3,3 ± 0,06
	ΣST	1,4 ± 0,02	4,7 ± 0,09	5,4 ± 0,05	5,9 ± 0,11	2,9 ± 0,04	2,5 ± 0,04	2,3 ± 0,04
Шг ¹⁾	ЗП	1,3 ± 0,01	4,1 ± 0,03	4,4 ± 0,05	4,8 ± 0,1	1,8 ± 0,02	1,4 ± 0,02	1,4 ± 0,02
	ЗИ	1,4 ± 0,02	6,1 ± 0,1	6,6 ± 0,12	8,1 ± 0,1	4,3 ± 0,02	4,1 ± 0,03	3,7 ± 0,03
	ΣST	1,4 ± 0,02	5,1 ± 0,07	5,5 ± 0,08	6,4 ± 0,1	3,0 ± 0,02	2,7 ± 0,03	2,5 ± 0,03
Шд ²⁾	ЗП	1,1 ± 0,01	2,8 ± 0,02*	3,0 ± 0,03*	3,1 ± 0,04*	1,7 ± 0,02*	1,7 ± 0,01*	1,7 ± 0,01*
	ЗИ	1,5 ± 0,02	6,3 ± 0,15	6,7 ± 0,13	7,1 ± 0,14	4,6 ± 0,05*	2,9 ± 0,03*	1,7 ± 0,02*
	ΣST	1,3 ± 0,02	4,6 ± 0,09*	4,9 ± 0,08*	5,1 ± 0,09*	3,2 ± 0,04*	2,3 ± 0,02*	1,7 ± 0,02*
Ше ¹⁾	ЗП	1,4 ± 0,03	3,8 ± 0,07	4,1 ± 0,02	4,5 ± 0,1	1,7 ± 0,03	1,3 ± 0,01*	1,3 ± 0,02
	ЗИ	1,3 ± 0,02	5,4 ± 0,12	6,1 ± 0,12	6,8 ± 0,1	3,8 ± 0,05	3,4 ± 0,03	3,2 ± 0,02
	ΣST	1,4 ± 0,03	4,6 ± 0,1	5,1 ± 0,07	5,7 ± 0,1	2,7 ± 0,04	2,4 ± 0,02	2,3 ± 0,02
Шж ¹⁾	ЗП	1,4 ± 0,02	3,9 ± 0,03	4,1 ± 0,02	4,4 ± 0,03	2,8 ± 0,02	2,3 ± 0,01	2,1 ± 0,02
	ЗИ	1,5 ± 0,01	6,3 ± 0,10	7,0 ± 0,15	7,5 ± 0,12	4,6 ± 0,05	2,7 ± 0,05	1,6 ± 0,02*
	ΣST	1,5 ± 0,02	5,1 ± 0,07	5,6 ± 0,09	6,0 ± 0,08	3,8 ± 0,04	2,6 ± 0,03	1,9 ± 0,02*
Шз ²⁾	ЗП	1,1 ± 0,01	3,0 ± 0,05*	3,2 ± 0,05*	3,2 ± 0,07*	1,4 ± 0,03*	1,9 ± 0,02*	1,8 ± 0,02*
	ЗИ	1,5 ± 0,02	6,6 ± 0,12	6,9 ± 0,13	7,5 ± 0,15	4,8 ± 0,1	2,6 ± 0,04*	1,7 ± 0,02*
	ΣST	1,3 ± 0,02	4,8 ± 0,09*	5,1 ± 0,09*	5,5 ± 0,11*	3,1 ± 0,07*	2,3 ± 0,03*	1,8 ± 0,02*
Контроль	ЗП	1,3 ± 0,02	4,9 ± 0,05	5,2 ± 0,03	5,4 ± 0,02	3,0 ± 0,02	2,7 ± 0,01	2,5 ± 0,01
	ЗИ	1,4 ± 0,02	6,7 ± 0,1	7,1 ± 0,12	7,6 ± 0,15	5,3 ± 0,09	4,8 ± 0,08	4,4 ± 0,08
	ΣST	1,4 ± 0,02	5,8 ± 0,08	6,2 ± 0,08	6,5 ± 0,09	4,2 ± 0,06	3,8 ± 0,05	3,5 ± 0,05

1), 2) Доза соединений равна соответственно 10 и 20 мг/кг; 3) зона параишемии; 4) зона ишемии; 5) суммарная величина подъема сегмента ST.
* подъем сегмента ST статистически достоверен ($p < 0,05$) и меньше по сравнению с таковым у контрольной группы животных.

ной группы животных, которым до окклюзии вводили 0,9 % раствор натрия хлорида. При этом первый электрод вводили на 1 см ниже перевязки и на 1 – 2 мм левее НВЛКА (зона ишемии), а второй электрод — на 1 см левее первого (зона параишемии). Вещества вводились в наружную яремную вену за 10 мин до окклюзии в дозе 10 и 20 мг/кг.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что исследованные соединения оказывают гипертензивное действие, при этом соединения Iе, ж и Шб, ж, з по эффективности не уступают мидодрину и соединения Ша, б по сравнению с последним действуют более длительно (табл. 3). Изученные гетарилкарбаматы практически не влияют на ЧСС.

Среди изученных соединений наиболее выраженное антиишемическое действие проявляют вещества Ша, б (табл. 4).

Таким образом, величина и длительность гипертензивного эффекта соединений I, III и их антиишемиче-

ские свойства зависят от электронной природы и положения заместителей в бензольном кольце соответственно при атомах С³ и С² гетарилкарбаматов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Великородов, *N*-Замещенные арил- и гетарилкарбаматы: методы синтеза, строение, реакционная способность и применение, Изд-во Астрах. гос. ун-та, Астрахань (2003), сс. 135 – 156.
2. А. В. Великородов, А. Г. Тырков, И. Н. Тюренков, Н. Г. Урляпова, *Сб. тр. конф. "Кислород- и серусодержащие гетероциклы"*, Карцев В. Г. (ред.), IBS PRESS, Москва, 2, 45 (2003).
3. А. В. Великородов, Л. Т. Сухенко, *Хим.-фарм. журн.*, 37(1), 24 – 26 (2003).
4. А. В. Великородов, В. Б. Мочалин, *Ж. орган. химии*, 38(1), 72 – 74 (2002).
5. A. Quilico, *Experientia*, 26(11) 1169 – 1288 (1970).
6. А. В. Великородов, *Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология*, 46(5), 123 – 125 (2003).

Поступила 24.11.03

SYNTHESIS AND CARDIOVASCULAR ACTIVITY OF SOME AZAHETEROCYCLES WITH CARBAMATE MOIETY

A. V. Velikorodov¹, I. N. Tyurenkov², and V. N. Perfilova²

¹ Astrakhan State Pedagogical University, Astrakhan, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

A series of 3-aryl(methyl)-5-(N-phenylaminocarbonylmethyl)-2-isoxazoles and 5(6)-alkoxycarbonylamino derivatives of 2-aryl-1-hydroxybenzimidazole-3-oxide sodium salts were synthesized using 1,3-dipolar cycloaddition reactions between carbonitrile N-oxides and functional derivatives of N-arylcarbamates. The obtained compounds were tested for the cardiovascular activity. The hypertensive effect of hetarylcarbamates and the antiischemic properties of benzimidazole-3-oxide derivatives are influenced by the nature (electronic structure) and by the position of substituents in the benzene ring.