

© Коллектив авторов, 2006

А. Г. Тырков<sup>1</sup>, И. Н. Тюренков<sup>2</sup>, М. В. Тимченко<sup>2</sup>, В. Н. Перфилова<sup>2</sup>

## ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛ-5-НИТРОМЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ И ИХ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ

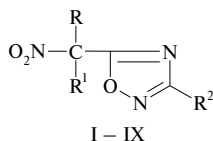
<sup>1</sup> Астраханский государственный университет;

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет

Осуществлен синтез 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолов и их алкилзамещенных, установлено, что они оказывают выраженное прессорное действие, зависящее от природы заместителя в бензольном кольце.

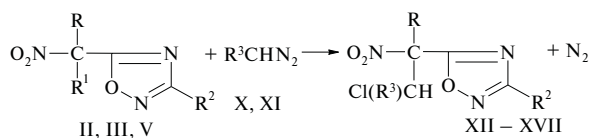
Соединения ряда 1,2,4-оксадиазолов обладают высокой биологической активностью [1, 2]. Ранее нами была исследована антимикробная активность нитропроизводных 1,2,4-оксадиазолов [3]. В данной статье приведены результаты изучения гипертензивной активности замещенных 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолов I – IX и их алкилзамещенных XII – XVII, которая предварительно была подтверждена компьютерным прогнозом по программе PASS.

Синтез, физико-химические и спектральные характеристики ранее полученных азолов I – IX приведены в работах [3, 4].



R = Cl, R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (I);  
 R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II);  
 R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = Ph (III);  
 R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = Ph (IV);  
 R = Cl, R<sup>1</sup> = COOEt, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (V);  
 R = R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (VI);  
 R = R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (VII);  
 R = R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = R-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (VIII);  
 R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IX)

Алкилзамещенные 5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолы XII – XVII синтезированы нами алкилированием диазометаном (X) или диазоэтаном (XI) соответствующих оксадиазолов II, III, V по методу, описанному в работах [5, 6]. Физические характеристики и данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H впервые полученных алкилзамещенных представлены в табл. 1.



R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II, XII, XIII);  
 R = NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (III, XIV, XV);  
 R = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (V, XVI, XVII);  
 R<sup>3</sup> = H (X, XII, XIV, XVI); R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> (XI, XIII, XV, XVII)

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений присутствуют мультиплетные сигналы протонов бензольного кольца при 6,80 – 8,85 м.д. Синглетные сигналы метиленовой группы обнаружены при 4,18 – 4,58 м.д., протоны метинового фрагмента этильной группы дают сигнал в виде квартета при 4,25 – 4,67 м.д., а дуплет при 1,50 – 1,53 м.д. был отнесен к резонансу протонов метильного звена.

Алкилзамещенные 1,2,4-оксадиазолы XII – XVII представляют собой устойчивые бледно-желтые масла или легкоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде.

### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений XII – XVII записаны на приборе Tesla BS-487C (80 МГц) в ацетоне-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. Чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV254 (ЧСФР), восходящее элюирование в системе эфир — гексан, 5:3, детектирование проводили в парах йода [7]. Данные элементного анализа веществ соответствовали значениям, вычисленным по брутто-формулам.

### Общая методика синтеза хлоралкилзамещенных 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолов XII – XVII.

К раствору 6 ммоль соответствующего 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазола II, III или V в 10 мл абсолютного диэтилового эфира при 0 ± 5° С и перемешивании прибавляют по каплям 18 ммоль диазоалкана X или XI в 150 мл эфира. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при 25° С, раствор упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке (250 × 10 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400μ. Элюент для соединений XII – XV бензол, для соединений XVI, XVII — ССl<sub>4</sub>.

### Экспериментальная биологическая часть

Изучение влияния синтезированных соединений на артериальное давление (АД) и частоту сердечных со-

Таблица 1  
Физико-химические характеристики и данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H хлоралкилзамещенных 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолов (XII – XVII)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C η <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Брутто-формула	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, ацетон-d <sub>6</sub> , δ, м.д.
XII	34	85 – 86	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	4,57 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,97 – 8,85 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XIII	26	94	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	1,51 (д, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,63 (к, 1H, CH), 7,96 – 8,84 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XIV	40	1,5220	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	4,58 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,65 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
XV	35	1,5365	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	1,53 (д, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,67 (к, 1H, CH), 7,67 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
XVI	55	43 – 44	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,83 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O), 4,18 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,50 (к, 2H, CH <sub>2</sub> O), 6,85 – 7,82 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XVII	52	67 – 68	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	1,30 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1,52 (д, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,80 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O), 4,25 (к, 1H, CH), 4,52 (к, 2H, CH <sub>2</sub> O), 6,80 – 7,82 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

крашений (ЧСС) проводили на наркотизированных этаминалом натрия (40 мг/кг внутривенно) кошках массой 2 – 4 кг (по 4 – 6 животных в каждой группе). За исходный (фоновый) уровень принимали усредненные (за 10 мин) значения систолического и диастолического АД и ЧСС. АД регистрировалось в сонной артерии, ЧСС по пульсовым колебаниям с помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT. Регистрируемые параметры записывали в течение 120 – 240 мин после внутривенного введения исследуемых веществ в дозах 1/100 – 1/200 от ЛД<sub>50</sub> (5 мг/кг). В качестве препарата сравнения был использован мидодрина гидрохлорид (гутрон), оказывающий в той же дозе выраженное и продолжительное прессорное действие.

ЛД<sub>50</sub> соединений при внутривенном введении определяли на белых мышах согласно [8, 9].

Установлено, что большинство исследуемых соединений (за исключением соединений II, VI и XII) оказывают умеренное прессорное действие, сравнимое с таковым мидодрина; а соединения V, VIII, IX, XVI и XVII по продолжительности действия превосходят последний (табл. 2).

Таким образом, производные оксадиазола оказывают выраженное прессорное действие, которое зависит от природы заместителя в бензольном кольце.

## HYPERTENSIVE ACTIVITY OF 3-ARYL-5-NITROMETHYL-1,2,4-OXADIAZOLES AND THEIR ALKYL SUBSTITUTED DERIVATIVES

A. G. Tyrkov<sup>1</sup>, I. N. Tyurenkov<sup>2</sup>, M. V. Timchenko<sup>2</sup>, and V. N. Perfilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State University, Astrakhan, Russia;

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

A series of new 3-Aryl-5-nitromethyl-1,2,4-oxadiazoles and their alkyl substituted derivatives were synthesized, and it was established that they exhibit pronounced hypertensive action dependent on the nature of the substituent in the benzene ring.

Таблица 2  
Гипертензивная активность и острая токсичность 3-арил-5-нитрометил-1,2,4-оксадиазолов (I – IX) и их алкилзамещенных (XII – XVII) у кошек

Соединение	Количество во животных	Доза мг/кг, внутривенно	Максимальное повышение артериального давления (в % к исходному)	Продолжительность прессорного эффекта, мин.	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
I	5	5,0	14,4 ± 2,7*	60	810
II	4	–	6,5 ± 5,1	30	861
III	5	–	13,8 ± 4,1*	60	852
IV	5	–	14,9 ± 3,6*	60	1070
V	6	–	15,0 ± 3,1	180	1127
VI	5	–	7,6 ± 4,5	20	962
VII	5	–	14,3 ± 2,6*	60	1056
VIII	5	–	22,9 ± 4,7*	180	921
IX	5	–	22,5 ± 6,1*	180	755
XII	5	–	6,8 ± 4,3	30	872
XIII	5	–	9,1 ± 5,1	50	783
XIV	5	–	14,2 ± 2,5*	70	806
XV	6	–	13,7 ± 2,3*	60	968
XVI	5	–	18,7 ± 4,9*	210	1263
XVII	5	–	20,8 ± 5,3*	180	1215
Мидодрин	5	–	19,8 ± 4,7*	90	—
Контроль	5	—	5,2 ± 2,2	—	—

\*  $p < 0,05$  по отношению к исходному уровню артериального давления

## ЛИТЕРАТУРА

1. E. D. Bergmann, H. Bendas, and U. D'Avila, *J. Org. Chem.*, **18**(1), 64 – 66 (1953).
2. G. Palazzo, M. Tavella, and G. Strani, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 351 – 354 (1961).
3. А. Г. Тырков, Л. Т. Сухенко, *Хим.-фарм.журн.*, **36**(1), 14 – 15 (2002).
4. Т. Д. Ладыжникова, К. В. Алтухов, Н. А. Соловьев, *Ж. орган. химии*, **22**(12), 2618 – 2619 (1986).
5. А. Г. Тырков, *Ж. орган. химии*, **36**(10), 1580 – 1581 (2000).
6. А. Г. Тырков, *Ж. орган. химии*, **36**(5), 788 – 789 (2000).
7. Ю. Кирхнер, *Тонкослойная хроматография*, Мир, Москва (1981), т. 1, сс. 129, 218.
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармацевтических веществ*, ИИА, Ремедиум, Москва (2000), сс. 360 – 385.
9. О. Н. Елизарова, *Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении*, Медицина, Москва (1971), сс. 240, 207.

Поступила 27.11.03