

И. А. Толмачева, А. В. Тарантин, А. А. Ботева, Л. В. Аникина,
Ю. Б. Вихарев, В. В. Гришко, А. Г. Толстиков

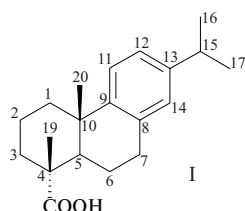
СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛДЕГИДРОАБИЕТАТА

Институт технической химии УрО РАН, Пермь; e-mail: cheminst@mpm.ru

Изучена биологическая активность некоторых новых аминокислотных производных дегидроабиетинового ряда. Установлено, что синтезированный 12-N,N-диэтиламиноацетил-8,11,13-абиеатриен-18-оата гидрохлорид проявляет седативное действие с выраженной анксиолитической направленностью. Жаропонижающая активность данного соединения сравнима с действием известного препарата аналгин.

Дегидроабиетиновая кислота (I) и ее производные обладают ценными физико-химическими свойствами и широким спектром биологического действия. Так, промышленно доступный дегидроабиетиламин используется в качестве оптически активного реагента для расщепления рацемических интермедиатов в производстве полусинтетических пенициллинов α -феноксипропионовой и α -бензоксикарбониламинофенилуксусной кислот [1]. Кислота I с успехом применяется в процессе кинетического разделения β -аминоспиртов, 1,2-диаминов [2]. Среди окисгенированных и азотсодержащих производных I обнаружены вещества с противоязвенной [3], противоопухолевой [4], антибактериальной, фунгицидной [5], противовирусной [6], гипохолестеринемической [7] и антиаритмической [8] активностью.

Настоящая работа посвящена синтезу некоторых новых аминокислотных производных I и первичной оценке их биологической активности.



В качестве ключевых интермедиатов в синтезе целевых продуктов VIa – г и IXa – г (см. схему) использовали соединения III и VII, полученные ацилированием 8,11,13-абиеатриен-18-оата (метилдегидроабиетата) II хлористым ацетилом [9] или хлорангидридом β -хлорпропионовой кислоты. α -Бромирование 12-ацетилметилдегидроабиетата III в соответствующий 12-бромацетилметилдегидроабиеатат IV осуществили согласно методу [10].

Реакции аминирования 12-бромацетил-IV и 12-(3-хлорпропионил)метилдегидроабиетата VII с участием диэтиламина, морфолина, пиперидина или N-метилпиперазина проводили в диэтиловом эфире. После обработки образующихся аминов Va – г и VIIa – г газообразным хлористым водородом получили соответствующие гидрохлориды VIa – г и IXa – г с выходом 55 – 65 %. Строение азотсодержащих производных VIa – г и IXa – г подтвердили с использовани-

ем данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1.

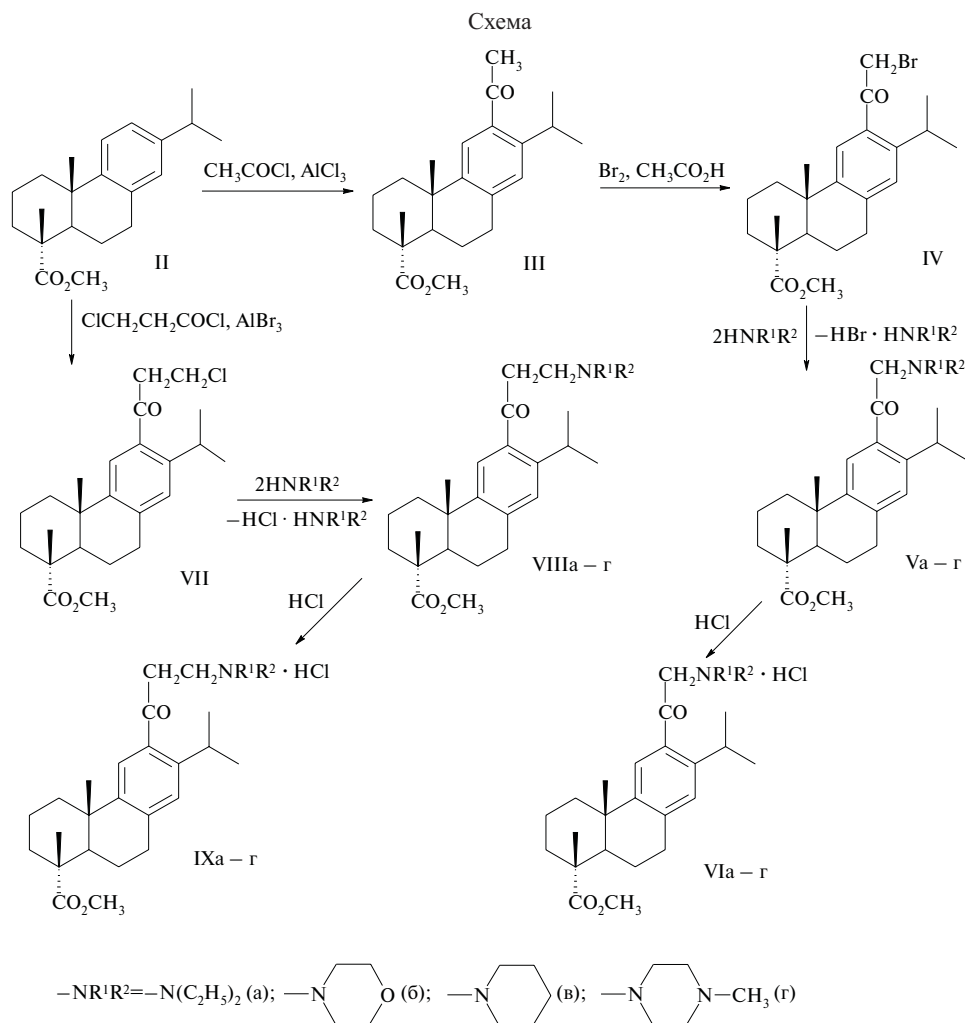
Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры записывали для растворов в CDCl_3 (спектрометр Mercuryplus “Varian”, США), рабочая частота прибора — 300 МГц, внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера. Величины удельного оптического вращения определяли для растворов в этаноле на поляриметре (модель 341 фирмы “Perkin Elmer”, США) при длине волны 589 или 436 нм.

Для ТСХ использовали пластины “Sorbfil” (Россия), продукты реакции обнаруживали после обработки 20 % раствором фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле и прогрева пластины при 100 – 120 °С в течение 2 – 3 мин. Безводные растворители готовили стандартными методами [11].

Кислота I и метиловый эфир II получены согласно стандартным методикам, их физико-химические и спектральные характеристики аналогичны описанным [12, 13].

12-Ацетил-8,11,13-абиеатриен-18-оат (III). К раствору 25,0 г (0,01 моль) соединения II в 260 мл хлороформа, охлажденному до – 5 °С, при перемешивании добавляют 12,5 мл (0,18 моль) хлористого ацетила, затем в течение 45 мин порционно добавляют 22,0 г (0,16 моль) безводного хлористого алюминия. Реакционную смесь перемешивают при – 5 °С 4 ч. Контроль за течением реакции проводят методом ТСХ (система гексан — этилацетат, 10:1). Через 3 суток реакционную смесь выливают в 1 л охлажденной воды, органический слой отделяют, водный слой экстрагируют хлороформом (3 × 100 мл). Объединенные хлороформные экстракты промывают 5 % водным раствором NaHCO_3 , органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют. ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,12 и 1,15 (2д, 2 × 3Н, J 7,2 Гц, – $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 (с, 3Н, CH_3); 1,21 (с, 3Н, CH_3); 2,15 (дд, 1Н, J_1 2,4 Гц, J_2 12,5 Гц); 2,25 (уш.д, 1Н, J 12,3 Гц); 2,48 (с, 3Н, – COCH_3); 2,84 (дд, 2Н, J_1 4,5 Гц, J_2 9,0 Гц); 3,40 (сеп-



тет, 1H, J 7,2 Гц, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,60 (с, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,98 (с, 1H, C(14)H); 7,33 (с, 1H, C(11)H).

12-Бромацетил-8,11,13-абиетатриен-18-оат (IV). 1,0 г (2,8 ммоль) соединения III растворяют в 50 мл уксусной кислоты и при перемешивании добавляют 0,14 мл (2,8 ммоль) Br_2 и 1–2 капли 40 % HBr в качестве катализатора. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 3 ч, затем выливают в воду. Продукты реакции экстрагируют этилацетатом (3 × 60 мл), объединенный экстракт промывают 5 % водным раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют. ИК-спектр (ν_{max} , см^{-1}): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,13 и 1,15 (2д, 2 × 3H, J 7,2 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 (с, 3H, CH_3); 1,22 (с, 3H, CH_3); 2,15 (дд, 1H, J_1 2,1 Гц, J_2 12,6 Гц); 2,24 (уш. д, 1H, J 11,7 Гц); 2,86 (дд, 2H, J_1 4,5 Гц, J_2 9,0 Гц); 3,30 (септет, 1H, J 7,2 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,61 (с, 3H, COOCH_3); 4,33 (с, 2H, COCH_2Br); 7,03 (с, 1H, C(14)H); 7,33 (с, 1H, C(11)H).

12-(3-Хлорпропионил)-8,11,13-абиетатриен-18-оат (VII). К раствору 1,5 г (5 ммоль) соединения II в 40 мл безводного хлористого метилена при охлаждении до 0 °С и перемешивании приливают 1 мл (10 ммоль) хлорангирида β -хлорпропионовой кислоты, затем в реакционную смесь порциями в течение 30 мин при

энергичном перемешивании прибавляют 2,67 г (10 ммоль) бромистого алюминия. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С 4 ч. Контроль за течением реакции осуществляют методом ТСХ (система гексан — этилацетат, 10:1). Через 3 суток реакционную смесь выливают в 50 мл охлажденной воды, органический слой отделяют, водный слой экстрагируют хлористым метиленом. Объединенный экстракт промывают 5 % водным раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют. Остаток кристаллизуют из этанола. ИК-спектр (ν_{max} , см^{-1}): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,13 и 1,15 (2д, 2 × 3H, J 7,2 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 (с, 3H, CH_3); 1,22 (с, 3H, CH_3); 2,15 (дд, 1H, J_1 2,3 Гц, J_2 13,0 Гц); 2,24 (уш. д, 1H, J 11,8 Гц); 2,82 (дд, 2H, J_1 4,5 Гц, J_2 9,0 Гц); 3,26 (т, 2H, J 5,8, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3,32 (септет, 1H, J 7,2 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,61 (с, 3H, COOCH_3); 3,83 (т, 2H, J 5,8 Гц, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 6,99 (с, 1H, C(14)H); 7,30 (с, 1H, C(11)H).

Общая методика синтеза гидрохлоридов азотсодержащих производных (VIa–г, IXa–г). К 2,5 ммоль 12-ацилпроизводного метилдегидроабиетата IV или VII, растворенного в 30 мл бензола или диэтилового эфира, добавляют двукратный избыток (5 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятят, контро-

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	$[\alpha]_{D}^{22}$, (с, этанол)	Брутто-формула
III	89	131 – 133 этанол	+ 55,0 (2,0)	C ₂₃ H ₃₂ O ₃
IV	75	122 – 124 этанол	+ 117,0 (2,7)*	C ₂₃ H ₃₁ BrO ₃
Vв	97	58 – 61 этанол	+ 123,6 (1,2)*	C ₂₈ H ₄₂ N ₂ O ₃
VI	66	122 – 124 этанол	+ 49,6 (0,9)	C ₂₄ H ₃₃ ClO ₃
VIa	54	218 – 220 ацетон	+ 65,4 (2,5)	C ₂₇ H ₄₂ ClNO ₃
VIб	61	254 – 255 ацетон	+ 82,8 (3,1)	C ₂₇ H ₄₀ ClNO ₄
VIв	73	255 – 257 ацетон	—	C ₂₈ H ₄₃ ClN ₂ O ₃
VIг	61	239 – 240 ацетон	+105,2 (2,1)*	C ₂₈ H ₄₂ ClNO ₃
IXa	56	218 – 220 ацетон	+ 49,6 (2,0)	C ₂₈ H ₄₄ ClNO ₃
IXб	63	191 – 193 ацетон	+ 55,2 (2,9)	C ₂₈ H ₄₂ ClNO ₄
IXв	58	217 – 218 ацетон	+ 58,2 (7,7)	C ₂₉ H ₄₅ ClN ₂ O ₃
IXг	56	206 – 207 ацетон	+ 51,9 (2,8)	C ₂₉ H ₄₄ ClNO ₃

* Угол вращения регистрировали при длине волны 436 нм и температуре 18 °С.

лируя образование продуктов реакции методом ТСХ. Образующиеся в процессе реакции гидробромиды (в случае Va – г) и гидрохлориды (в случае VIIa – г) вторичных аминов (диэтиламина, морфолина, пиперидина или N-метилпиперазина) удаляют фильтрованием. В результате обработки эфирного раствора аминов (Va – г или VIIa – г) хлористым водородом получают соответствующий гидрохлорид (VIa – г или IXa – г), который отделяют фильтрованием. После перекристаллизации из ацетона получают бесцветные кристаллы.

Учитывая низкую растворимость в дейтерированных растворителях, гидрохлорид VI г переводят в соответствующий амин: смесь 0,1 г гидрохлорида VI г в 30 мл этилацетата и 30 мл 5 % Na₂CO₃ встряхивают при 20 °С, через 15 мин этилацетатный слой отделяют, промывают водой, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют. После перекристаллизации из ацетона получают бесцветные кристаллы амина V г.

12-N,N-Диэтиламиноацетил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (VIa). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 1720, 1680, 1460, 1380, 1255, 1080, 1040. ПМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 1,14 и 1,16 (2д, 2 × 3H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 1,17 (с, 3H, CH₃); 1,22 (с, 3H, CH₃); 1,43 (т, 6H, J 6,9 Гц, N(CH₂CH₃)₂); 2,11 (дд, 1H, J₁ 2,4 Гц, J₂ 12,6 Гц); 2,26 (уш.д, 1H, J 12,9 Гц); 2,87 (дд, 2H, J₁ 4,8 Гц, J₂ 8,9 Гц); 3,38 (септет, 1H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 3,50 (м, 2H, N(CH₂CH₃)₂); 3,62 (с, 3H, COOCH₃); 4,43 (с, 2H, COCH₂N); 7,07 (с, 1H, C(14)H); 7,29 (с, 1H, C(11)H); 12,44 (уш.с, 1H, HCl).

12-Морфолиноацетил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (VIб). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 1,13 и 1,15 (2д, 2 × 3H, J 6,8 Гц, CH(CH₃)₂); 1,14 (с, 3H, CH₃); 1,22 (с, 3H, CH₃); 2,11 (уш.д, 1H, J 10,8 Гц); 2,30 (уш.д, 1H, J 12,3 Гц); 2,86 (дд, 2H, J₁ 4,5 Гц, J₂ 8,9 Гц); 3,40 (септет, 1H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 3,49 (м, 4H, NCH₂, морфолин); 3,61 (с, 3H, COOCH₃); 4,11 (м, 4H, OCH₂, морфолин); 4,35 и 4,47 (2д, 2H, J 18,0 Гц, COCH₂N); 7,05 (с, 1H, C(14)H); 7,31 (с, 1H, C(11)H); 10,23 (уш.с, 1H, HCl).

12-Пиперидиноацетил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (VIв). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 1,13 и 1,15 (2д, 2 × 3H, J 6,8 Гц, CH(CH₃)₂); 1,16 (с, 3H, CH₃); 1,21 (с, 3H, CH₃); 2,09 (уш.д, 1H, J 9,6 Гц); 2,30 (уш.д, 1H, J 11,4 Гц); 2,85 (дд, 2H, J₁ 4,5 Гц, J₂ 8,7 Гц); 3,38 (септет, 1H, J 6,9 Гц, CH(CH₃)₂); 3,38 – 3,53 (м, 4H, NCH₂, пиперидин); 3,61 (с, 3H, COOCH₃); 4,32 и 4,43 (2д, 2H, J 18,0 Гц, COCH₂N); 7,04 (с, 1H, C(14)H); 7,27 (с, 1H, C(11)H); 12,22 (уш.с, 1H, HCl).

12-N-Метилпиперазиноацетил-8,11,13-абиегатириен-18-оат (VIг). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 1720, 1680. ПМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 1,12 и 1,14 (2д, 2 × 3H, J 6,8 Гц, CH(CH₃)₂); 1,15 (с, 3H, CH₃); 1,22 (с, 3H, CH₃); 2,14 (дд, 1H, J₁ 2,1 Гц, J₂ 12,5 Гц); 2,24 (уш.д, 1H, J 13,8 Гц); 2,46 (с, 3H, NCH₃); 2,60 – 2,92 (м, 8H, NCH₂, пиперазин); 2,84 (дд, 2H, J₁ 4,5 Гц, J₂ 8,9 Гц); 3,24 (септет, 1H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 3,60 (с, 3H, COOCH₃); 3,64 (с, 2H, COCH₂N); 6,98 (с, 1H, C(14)H); 7,24 (с, 1H, C(11)H).

12-N,N-Диэтиламинопропионил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (IXa). ИК-спектр (ν_{\max} ,

Таблица 2

Влияние производных метилдегидроабиегата на двигательную и исследовательскую активность мышей-самцов в тесте "открытое поле"

Соединение	Количество	
	пересеченных квадратов	исследованных отверстий
VIa	34,40 ± 12,24*	10,20 ± 3,81*
VIб	74,40 ± 17,07	16,40 ± 4,42
VIв	51,80 ± 9,69	9,80 ± 2,03*
IXa	103,80 ± 19,48*	22,80 ± 6,42
IXб	63,30 ± 7,19	27,50 ± 8,66
IXв	94,40 ± 9,40*	24,20 ± 7,13
Кофеин-бензоат натрия	84,30 ± 5,02*	44,00 ± 3,63*
Контроль	67,00 ± 4,21	25,20 ± 3,34

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

см⁻¹): 1720, 1680, 1465, 1380, 1250. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,12 и 1,14 (2д, 2 × 3Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 1,15 (с, 3Н, CH₃); 1,21 (с, 3Н, CH₃); 1,38 (т, 6Н, J 7,2 Гц, N(CH₂CH₃)₂); 2,12 (дд, 1Н, J₁ 2,1 Гц, J₂ 12,5 Гц); 2,37 (уш.д, 1Н, J 11,7 Гц); 2,84 (дд, 2Н, J₁ 5,1 Гц, J₂ 9,0 Гц); 3,06 (м, 4Н, N(CH₂CH₃)₂); 3,31 (септет, 1Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 3,38 (т, 2Н, J 5,7 Гц, COCH₂CH₂N); 3,60 (т, 2Н, J 5,7 Гц, COCH₂CH₂N); 3,61 (с, 3Н, COOCH₃); 7,01 (с, 1Н, C(14)H); 7,47 (с, 1Н, C(11)H); 12,10 (уш.с, 1Н, HCl).

12-Морфолинопропионил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (IXб). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 1710, 1675, 1625, 1460, 1380, 1255. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,12 и 1,14 (2д, 2 × 3Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 1,15 (с, 3Н, CH₃); 1,21 (с, 3Н, CH₃); 2,12 (дд, 1Н, J₁ 1,8 Гц, J₂ 11,0 Гц); 2,35 (уш.д, 1Н, J 12,3 Гц); 2,84 (дд, 2Н, J₁ 4,2 Гц, J₂ 8,9 Гц); 3,33 (септет, 1Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂); 3,40 (м, 4Н, COCH₂CH₂N); 3,61 (с, 3Н, COOCH₃); 3,65 (м, 2Н, COCH₂CH₂N); 3,92 (м, 4Н, морфолин); 4,21 (м, 4Н, морфолин); 7,01 (с, 1Н, C(14)H); 7,47 (с, 1Н, C(11)H); 13,11 (уш.с, 1Н, HCl).

12-Пиперидинопропионил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (IXв). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 1720, 1680, 1460, 1380. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,11 и 1,14 (2д, 2 × 3Н, J 6,9 Гц, CH(CH₃)₂); 1,15 (с, 3Н, CH₃); 1,21 (с, 3Н, CH₃); 2,12 (уш.д, 1Н, J 12,3 Гц); 2,22 (уш.д, 1Н, J 12,6 Гц); 2,36 – 2,65 (м, 6Н, пиперидин); 2,84 (дд, 2Н, J₁ 4,2 Гц, J₂ 8,9 Гц); 3,32 (септет, 1Н, J 6,9 Гц, CH(CH₃)₂); 3,37 (т, 2Н, J 6,6 Гц, COCH₂CH₂N); 3,47 (м, 4Н, NCH₂, пиперидин); 3,61 (с, 3Н, COOCH₃); 3,64 (т, 2Н, J 6,6 Гц, COCH₂CH₂N); 7,00 (с, 1Н, C(14)H); 7,47 (с, 1Н, C(11)H); 12,18 (уш.с, 1Н, HCl).

12-N-Метилпиперазинопропионил-8,11,13-абиегатириен-18-оата гидрохлорид (IXг). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 1710, 1680, 1460, 1380, 1250. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,11 и 1,13 (2д, 2 × 3Н, J 6,9 Гц, CH(CH₃)₂); 1,15 (с, 3Н, CH₃); 1,21 (с, 3Н, CH₃); 2,12 (уш.д, 1Н, J 10,8 Гц); 2,33 (уш.д, 1Н, J 12,0 Гц); 2,84 (дд, 2Н, J₁ 4,5 Гц, J₂ 9,0 Гц); 2,87 (с, 3Н, N-CH₃); 3,29 (септет, 1Н, J 6,9 Гц, CH(CH₃)₂); 3,52 (м, 6Н, NCH₂, пиперазин, COCH₂CH₂N); 3,61 (с, 3Н, COOCH₃); 3,66 (м, 2Н, COCH₂CH₂N); 3,98 (м, 4Н, NCH₂, пиперазин); 7,01 (с, 1Н, C(14)H); 7,44 (с, 1Н, C(11)H); 13,88 (уш.с, 1Н, HCl).

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность при внутрибрюшинном способе введения исследовали на беспородных белых мышак обоего пола [14].

Двигательную и исследовательскую активность изучали на мышак-самцах массой 20 – 22 г с использованием теста “открытое поле” [15]. Исследуемые соединения в дозе 10 мг/кг и препарат сравнения кофеин-бензоат натрия в дозе 30 мг/кг в 2 % крахмальной слизи вводили внутрибрюшинно за 1 ч до опыта. Контрольной группе вводили 2 % крахмальную слизь. Каждая группа включала 10 животных. Двигательную активность определяли в течение 3 мин по количеству пересеченных квадратов, исследовательскую активность — по количеству исследованных отверстий.

Анксиолитическую активность изучали на мышак-самцах массой 18 – 22 г в приподнятом крестообразном лабиринте [16]. Соединение VIа в дозе 10 мг/кг и диазепам (препарат сравнения) — 1 мг/кг вводили в 2 % крахмальной слизи внутрибрюшинно за 1 ч до тестирования. Активность мышак в лабиринте оценивали в течение 3 мин. В каждой группе использовали по 10 животных. Анксиолитическую активность оценивали по числу заходов в открытые рукава лабиринта и времени нахождения в них, двигательную активность — по общему числу заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта, эмоциональную активность — по количеству актов груминга.

Жаропонижающую активность исследовали на модели пирогеналовой лихорадки на крысах-самцах массой 240 – 260 мг/кг согласно [17]. В каждой группе использовали по 6 животных. Лихорадку вызывали подкожным введением пирогенала в дозе 500 мпд/кг. Через 2 ч вводили внутрибрюшинно соединение VIа в дозе 10 мг/кг и препарат сравнения анальгин — 100 мг/кг. Ректальную температуру измеряли через 1, 2 и 3 ч после введения исследуемых соединений.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [18]. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, среди исследованных соединений N,N-диэтиламиноацетилпроизводное VIа проявляет седативный эффект (уменьшение двигательной и исследовательской активности), тогда как N,N-диэтиламинопропионилпроизводное IXа оказывает психостимулирующее действие.

Таблица 3
Анксиолитическая активность соединения VIа в тесте крестообразного лабиринта

Соединение	Число заходов		Время нахождения в открытом рукаве, с	Груминг
	в открытые рукава	общее		
VIа	3,30 ± 0,67	6,00 ± 1,51	76,00 ± 19,34*	0,80 ± 0,40
Диазепам	4,80 ± 1,35	7,20 ± 1,93	123,30 ± 14,96*	0,30 ± 0,15*
Контроль	2,80 ± 0,38	6,10 ± 0,67	29,00 ± 7,61	1,30 ± 0,16

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Таблица 4
Жаропонижающая активность соединения VIа на модели пирогеналовой лихорадки у крыс

Соединение	Ректальная температура после введения соединений, °С		
	через 1 ч	через 2 ч	через 3 ч
VIа	37,05 ± 0,36*	37,28 ± 0,30	37,20 ± 0,15*
Анальгин	36,86 ± 0,09*	36,24 ± 0,19*	36,94 ± 0,30*
Контроль	38,05 ± 0,21	37,97 ± 0,13	37,99 ± 0,22

* $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Соединение VIa обладает также анксиолитическими свойствами (увеличивает время нахождения мышей в открытых рукавах), хотя и уступает по активности диазепаму (табл. 3), а также жаропонижающим действием (на уровне анальгина) на модели пирогеновой лихорадки (табл. 4).

Результаты исследования токсичности показали, что ЛД₅₀ соединения VIa составляет 137 (100 – 190) мг/кг, соединения IXб – 1480 (1000 – 2100) мг/кг, соединений IXа и VIб – более 1500 мг/кг.

Авторы благодарят сотрудников лаборатории физико-химических методов исследования ИТХ УрО РАН за техническую помощь в записи ПМР- и ИК-спектров.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов “Президент РФ молодым российским ученым и поддержка ведущих научных школ” № НШ-2020.2003.3 и РФФИ № 04-03-32063.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. Gottstein and L. Cheny, *J. Org. Chem.*, **30**(6), 2072 – 2073 (1965).
2. Z. Guangyou, L. Yuqing, W. Zhaohui, et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3297 – 3300 (2003).
3. Le-Van-Thoi and A. Belloc, *Industr. Plast. Mod.*, **6**(3), 90 – 92 (1954).
4. H. Wada, S. Kodato, M. Kawamori, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1472 – 1487 (1985).
5. T. Minami, S. Mada, H. Tokuda, et al., *J. Nat. Prod.*, **12**, 1921 – 1923 (2002).
6. J. R. Tagat, D. V. Nazareno, M. S. Puar, et al., *Biochem. Med. Chem. Lett.*, **4**(9), 1101 – 1104 (1994).
7. Y. Fujita, Y. Yoshikuni, T. Sotomatsu, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(5), 1193 – 1198 (1991).
8. Патент Чехословакии 1062506 (1961); *РЖ Химия*, 13Н 203П (1964).
9. L. F. Fieser and W. P. Campbell, *J. Am. Chem. Soc. C*, **61**, 2528 – 2534 (1939).
10. М. Т. Ирисметов, Г. А. Толстикова, М. И. Горяев, *Изв. АН Каз. ССР, сер. хим.*, **6**, 42 – 45 (1969).
11. Б. Кейл (ред.), *Лабораторная техника органической химии*, Мир, Москва (1966).
12. N. J. Halbrook and R. V. Lawrence, *J. Org. Chem.*, **31**, 4246 – 4247 (1966).
13. L. F. Fieser and W. P. Campbell, *J. Am. Chem. Soc. C*, **60**, 2631 – 2636 (1939).
14. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 497 – 502 (1978).
15. I. R. Bossier, P. Simon, I. M. Zwolf, *Therapie*, **19**(3), 571 – 583 (1964).
16. И. П. Лапин, С. М. Мирзаев, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **3**, 355 – 356 (1996).
17. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Фармакологический комитет МЗ СССР, Москва (1982).
18. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, 2-е изд., Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 19.04.05

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES OF METHYL DEHYDROABIETATE

I. A. Tolmacheva, A. V. Tarantin, A. A. Boteva, L. V. Anikina,
Yu. B. Vikharev, V. V. Grishko, and A. G. Tolstikov

Institute of Technical Chemistry, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia
e-mail: cheminst@mpm.ru

Pharmacological activity of a series of new amino derivatives of dehydroabietic acid has been studied. 12-N,N-Diethylaminoacetyl-8,11,13-abietatrien-18-oate hydrochloride produces a calming effect, shows a pronounced anxiolytic activity, and exhibits antipyretic action comparable to that of the reference drug (analgin).