

© Коллектив авторов, 2010

Ф. Г. Шепель¹, Р. Н. Зозуля², Д. Ф. Шепель¹, Ф. З. Макаев¹

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИЛАММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ N,N'-МАЛОНИЛ-БИС-*n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

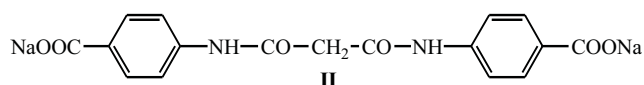
¹ Институт химии АН РМ, Кишинёв, Молдавия;

² Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

Получены аммонийные соли N,N'-малонил-бис-*n*-аминобензойной кислоты с некоторыми алкиламинами. Выявлено их гипотензивное, антиаритмическое и антикоагуляционное действие, которое зависит от строения алкиламинной компоненты.

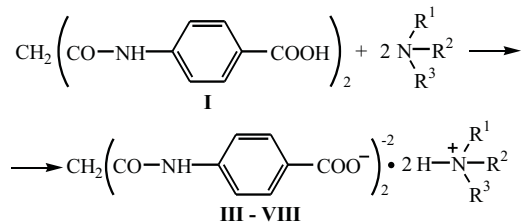
Ключевые слова: аммонийные соли N,N'-малонил-бис-*n*-аминобензойной кислоты, синтез, гипотензивное, антиаритмическое действие.

Ранее были получены и фармакологически исследованы некоторые производные N,N'-малонил-бис-*n*-аминобензойной кислоты (I), так у динатрий N,N'-малонил-бис-*n*-аминобензоата (II) были обнаружены ярко выраженные коронарорасширяющие, гипотензивные свойства и значительное влияние на липоидный обмен [1 – 4].



Задачей настоящей работы являлось введение в структуру I оснований, близких по строению к фрагментам известных противоаритмических препаратов, и предварительное изучение фармакологических свойств полученных аддуктов в сравнении с фармакологическими свойствами II.

Получение аммонийных солей из двухосновной кислоты и алкилзамещённых аминов можно рассматривать как один из наиболее простых способов их химического объединения. Взаимодействием в водной среде из соединения I и этилендиамина, диэтиламина, диметиламинопропанола, этаноламина, диэтиламина, 1-диэтиламино-4-аминопентана в мольном соотношении 1:2 были получены соединения III – VIII по нижеприведённой схеме, структура которых и физико-химические данные приведены в табл. 1.



Доказательство строения III – VIII основывалось на данных элементного анализа, ИК- и УФ-спектрах, определения молекулярной массы и количественном определении массы исходного I и связанного с ним основания в виде гидрохлорида. Исходное соединение

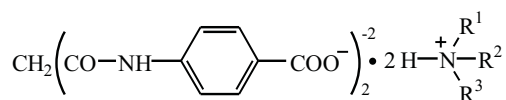
I получали ранее описанными способами [1, 2]. ИК-спектры снимали на приборе Specord 75 IR (Германия) в вазелиновом масле. Молекулярные массы соединений III – VIII определяли методом титрования 0,1 М раствором H₂SO₄ (индикатор метилоранж). Соотношение аминной и кислотной частей III – VIII определяли по массе количественно выпадающего в осадок I при действии на водные растворы аммонийных солей избытка HCl. После отделения осадка I массу аминной компоненты получали из фильтрата при его концентрировании и удалении влаги до постоянного веса. По данным найденных масс и результатам титрования рассчитывали состав соответствующих аммонийных солей.

Экспериментальная химическая часть

Ди(2-гидроксиэтиламмоний) 4-(4-карбоксилато-фенилкарбамоилметилкарбоксамидо)бензоат (VI).

50 г (0,146 моль) кислоты I суспендировали в 100 мл воды, в суспензию при перемешивании прибавляли 18 г (0,295 моль) свежеперегнанного этаноламина. Для полного растворения I реакционную массу нагревали в течение 30 мин на кипящей водяной бане. Раствор соли обрабатывали активированным углем и фильтровали, фильтрат упаривали под вакуумом до появления первых признаков выпадения осадка. Концентрат соли в теплом состоянии разбавляли изопропиловым спиртом 1:10 при интенсивном перемешивании и оставляли на 24 ч при охлаждении. Выпавший объемный осадок фильтровали и отжимали на фильтре от маточного раствора, затем дважды промывали холодным изопропиловым спиртом. Полученную соль сушили 10 – 15 ч в вакууме над NaOH, а затем при 100 ± 2,5 °С до постоянной массы. Выход 58,9 г (86,9 %); т. разл. 280 – 290 °С. C₂₁H₂₈N₄O₈. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3330 – 3210 (OH); 2550 – 2115 (–NH⁺(R)₃); 1580 – 1405 (–RCOO⁻); 1660 – 1665 (–CONH–R) [5].

Строение и физико-химические характеристики соединений III – VIII



Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто формула	Выход, %
III	H	H	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₆	74,3
IV	H	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₆	81,5
V	CH ₃	CH ₃	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₈	68,0
VI	H	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₈	86,9
VII	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₁₀	79,6
VIII	H	H	$\begin{matrix} \text{—CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C ₃₅ H ₅₈ N ₆ O ₆	69,4

Таблица 2

Результаты фармакологических исследований N,N'-малонил-бис-аминобензоатов II – VIII

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Гипотензивное действие ЭД ₂₀ , мг/кг	Длительность аритмий, ч	Время свертываемости крови, мин
II	2000 ± 390*	22,0 ± 2,6	5,4 ± 0,12*	9 ± 1,0
III	2475 ± 433	—	4,4 ± 0,19*	10 ± 1,5*
IV	3417 ± 400	18,1 ± 2,4	3,9 ± 0,21*	13 ± 2,0*
V	3088 ± 385	20,7 ± 2,8	2,9 ± 0,33*	12 ± 1,5*
VI	3167 ± 303	—	3,4 ± 0,29*	10 ± 1,0*
VII	3667 ± 330	20,0 ± 2,1	3,4 ± 0,35*	11 ± 1,5*
VIII	3000 ± 400	19,1 ± 3,0	4,4 ± 0,23*	13 ± 2,0*
Новокаинамид	3,4 ± 0,35*	...
Контроль	—	—	6,4 ± 0,31	8 ± 1,5

Примечания: «...» — эффект не определялся; «—» — эффект отсутствует; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

УФ-спектр (вода), l_{max} , нм: 266 (характерное поглощение фрагмента $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$) [6].

Соединения III – V, VII, VIII были синтезированы и охарактеризованы аналогично, полученные вещества не плавятся при нагревании и имеют растянутый интервал температур разложения, начиная с 280 °С и выше.

Экспериментальная фармакологическая часть

Определение острой токсичности при внутрибрюшинном введении проводили на 120 белых мышках самцах массой 18 – 20 г.

Исследование по выявлению действия соединений III – VIII на АД проводили на кошках массой 2,5 – 3,5 кг, наркотизированных мединалом в дозе 400 мг/кг внутрибрюшинно. Исследуемые соединения вводили в бедренную вену в дозах 10 и 25 мг/кг (каждое соединение вводили 4 – 6 животным). АД регистрировали в сонной артерии согласно [7] через каждые 30 мин.

Определяли величины ЭД₂₀ — дозы веществ, понижающие АД на 20 % по отношению к исходному уровню [8].

Противоаритмическое действие соединений III – VIII исследовали на 110 белых крысах массой 180 –

200 г на фоне аритмии, которую вызывали внутрибрюшинным введением водного раствора аконитина в дозе 0,008 мг/кг (в этой дозе последний вызывает устойчивую аритмию длительностью 6 – 7 ч) [9]. После фиксации аритмии вводили исследуемые вещества в дозе 15 мг/кг (каждое соединение вводили 11 – 15 животным) и отмечали время прекращения аритмии (по ЭКГ).

Антикоагуляционное действие исследовали согласно [10]. В качестве подопытных животных использовали 60 белых крыс массой 180 – 200 г, которым ежедневно на протяжении 10 дней внутримышечно вводили исследуемые вещества в дозе 15 мг/кг (каждое соединение исследовали на 6 – 9 животных). После последней дозы осуществляли забор крови из хвостовой вены под местной анестезией. Для анализа брали третью или четвертую каплю крови. Пробу на свертываемость отобранной крови проводили через каждые 30 с.

Результаты исследований обрабатывали согласно [8, 11].

Установлено, что среди изученных веществ гипотензивное действие оказывают соединения II, IV, V, VII и VIII (табл. 2).

Все изученные соединения, подобно новокаинамиду, сокращают длительность аконитиновых аритмий (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Б. Дашкевич, Е. Н. Кунаева, *Журн. общей химии*, **31**(5), 1669 – 1671 (1961).
2. А. с. СССР 207236; *Открытия*, № 2 (1967).
3. А. Ф. Рыжова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Ленинград (1969).
4. Ф. Г. Шепель, Л. Б. Дашкевич, А. Д. Казанов и др., *Тез. докл. Всесоюз. конф. по синтезу и механизму действия физиологически активных соединений*, Одесса (1976), сс. 115 – 117.
5. К. Наканиси, *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*, Мир, Москва (1965).
6. Э. И. Вейнберг, А. И. Калниньш, М. Я. Пормале и др., *Хим.-фарм. журн.*, **8**(5), 58 – 59 (1974).
7. В. П. Березина, М. Е. Васильевская, М. А. Авербах и др., *Большой практикум по физиологии человека и животных*, Высшая школа, Москва (1961), сс. 162 – 167.
8. М. А. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963), сс. 14 – 32, 45 – 49, 81 – 106.
9. З. Д. Тагиева, *Фармакол. и токсикол.*, **30**(4), 428 – 430 (1967).
10. Л. Г. Смирнова и Е. А. Кост (ред.), *Руководство по клиническим лабораторным исследованиям*, Мед. Лит., Москва (1960), с. 81.
11. П. З. Лившиц, *Фармакол. и токсикол.*, **38**(4), 497 – 502 (1975).

Поступила 15.01.07

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF ALKYLAMMONIUM SALTS OF N,N'-MALONYL-BIS-*p*-AMINO BENZOIC ACID

F. G. Shepel¹, R. N. Zozulya², D. F. Shepel¹, and F. Z. Makaev¹

¹ Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Moldova, Chishinau, Republic of Moldova;

² St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

A series of ammonium salts of N,N'-malonyl-bis-*p*-aminobenzoic acid with some alkylamines have been obtained. It is established these compounds possess hypotensive, antiarrhythmic and anticoagulative activities, which depend on structure of alkylamine constituents.

Key words: Ammonium salts of N,N'-malonyl-bis-*p*-aminobenzoic acid, synthesis, hypotensive effect, antiarrhythmic activity