

© Коллектив авторов, 2002

А. В. Долженко<sup>1</sup>, Н. В. Колотова<sup>1</sup>, В. О. Козьминых<sup>1</sup>, Б. Я. Сыропятов<sup>1</sup>,  
В. П. Котегов<sup>2</sup>, А. Т. Година<sup>2</sup>

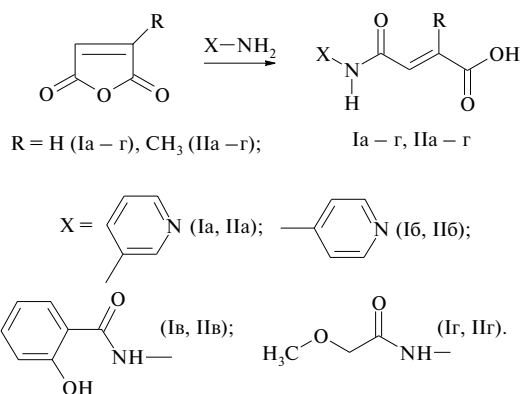
## ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ 12\*. СИНТЕЗ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ И ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДИЛАМИДОВ И НЕКОТОРЫХ АЦИЛГИДРАЗИДОВ МАЛЕИНОВОЙ И ЦИТРАКОНОВОЙ КИСЛОТ

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия;

<sup>2</sup> Пермская государственная медицинская академия

Ранее нами получены замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот и изучено их влияние на уровень глюкозы в крови и артериальное давление [1–4]. Найдены соединения с гипогликемическим [2–4] и гипертензивным действием [1–3].

С целью поиска новых биологически активных веществ среди амидов и гидразидов дикарбоновых кислот, а также изучения зависимости проявляемых эффектов от строения соединений нами были получены некоторые пиридиламиды и ацилгидразиды малеиновой (Ia–г) и цитраконовой (IIa–г) кислот.



Соединения Ia–г и IIa–г синтезированы ацилированием соответствующих аминопиридинов и гидразидов карбоновых кислот малеиновым или цитраконо-

\* Сообщение 11 см. [1].

вым ангидридами в мягких условиях по известному методу [3].

Строение впервые полученных соединений подтверждено спектральными данными (табл. 1) и сопоставлением с ранее синтезированными амидами и гидразидами дикарбоновых кислот [1–4].

### Экспериментальная химическая часть

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон – этилацетат – эфир, 1 : 1 : 1, проявляли парами йода. Физико-химические и спектральные характеристики впервые полученных соединений представлены в табл. 1. Данные элементного анализа полученных веществ соответствуют значениям, вычисленным по брутто-формулам.

Синтез 3- и 4-пиридиламидов малеиновой кислоты (Ia, б), их физико-химические и спектральные характеристики описаны нами ранее в работе [1].

**3- и 4-Пиридиламиды цитраконовой кислоты (IIa, б).** К суспензии 0,94 г (10 ммоль) 3-аминопиридина в 30 мл этилацетата или к раствору 0,94 г (10 ммоль) 4-аминопиридина в 10 мл воды добавляют при перемешивании раствор 1,12 г (10 ммоль) цитра-

Таблица 1

### Физико-химические характеристики новых пиридиламидов и ацилгидразидов малеиновой и цитраконовой кислот

Соединение	Выход, %	T пл., °С	Брутто-формула	Спектры ПМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.
Iв	94	185 – 187	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	6,38 (с, 2H, CH=CH), 6,78 – 8,18 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,81 (уш. сигнал, 2H, NHNH), 11,71 (уш. сигнал, 1H, COOH)
Iг	82	140 – 141	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3,25 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,91 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,28 (с, 2H, CH=CH), 9,98 (с, 2H, NHNH), 11,58 (уш. сигнал, 1H, COOH)
IIa	78	131 – 133	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,78 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6,18 (с, 1H, CH), 6,68 – 8,22 (м, 4H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N), 7,92 (уш. сигнал, 1H, NH)
IIб	98	155 – 157	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,98 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 5,88 (с, 1H, CH), 6,98 – 8,88 (м, 4H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N), 10,28 (уш. сигнал, 1H, NH)
IIв	95	153 – 155	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	1,98 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6,08 (с, 1H, CH), 6,68 – 8,18 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,78 (уш. сигнал, 2H, NHNH), 11,88 (уш. сигнал, 1H, COOH)
IIг	67	91 – 93	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	1,85 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,22 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,45 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,82 (с, 1H, CH), 9,75 и 10,38 (два с, 2H, NHNH), 11,12 (уш. сигнал, 1H, COOH)

Таблица 2  
Гипертензивная активность 4-пиридиламидов малеиновой (Iб) и цитраконовой (IIб) кислот<sup>1</sup>

Соединение	Доза, мг/кг, внутривенно	Повышение артериального давления, мм. рт. ст.	Продолжительность гипертензивного эффекта, мин
Iб	5	54,0 ± 18,91*	30
IIб	5	49,6 ± 11,09**	60
Мидодрин	2,5	26,4 ± 5,81**	90

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,02$  по сравнению с контролем.

<sup>1</sup> Соединения (Iа, в, г и IIа, в, г) на артериальное давление не влияют.

конового ангидрида в 30 мл этилацетата или в 10 мл воды. Через 4–5 ч выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (IIб) или из смеси этанол – ДМСО, 4 : 1 (IIа).

**Ацилгидразиды малеиновой (Iв, г) и цитраконовой (IIв, г) кислот.** К раствору 1,52 г (10 ммоль) гидразида салициловой кислоты или 1,04 г (10 ммоль) гидразида метоксиуксусной кислоты в 30–50 мл этилацетата добавляют при перемешивании раствор 0,98 г (10 ммоль) малеинового или 1,12 г (10 ммоль) цитраконового ангидрида в 40–50 мл этилацетата. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смесей этанол – ДМСО (Iв), этанол – ДМФА, 2 : 1 (IIв); этилацетат – этанол, 10 : 1 (Iг, IIг).

### Экспериментальная биологическая часть

Исследование влияния синтезированных соединений на артериальное давление проводили на кошках, наркотизированных барбиталом натрия (400 мг/кг, внутривенно). Артериальное давление измеряли в сонной артерии ртутным манометром [5]. Тестируемые вещества вводили в дозе 5 мг/кг в 3 мл изотонического раствора хлорида натрия в бедренную вену в течение 2 мин. В качестве препарата сравнения использовали гипертензивный препарат мидодрина гидрохлорид (гутрон, “Никомед” — Австрия) в дозе 2,5 мг/кг внутривенно. Каждое соединение протестировано на 5 животных.

Влияние соединений на уровень глюкозы в крови исследовали на интактных белых нелинейных крысах массой 200–250 г. Изучаемые производные и препарат сравнения глипизид (глюкотрол, “Пфайзер” — Франция) вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг; дозы 4-пиридиламидов малеиновой (Iб) и цитраконовой (IIб) кислот ввиду их токсичности были снижены до 5 мг/кг. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом [6] до и через 3 и 5 ч после введения веществ. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество 1% крахмальной слизи. Животных лишали пищи за 14 ч до опыта и на время его проведения, питьевой режим не ограничивали.

Установлено, что среди изученных соединений гипертензивное действие проявляют только 4-пиридиламиды малеиновой (Iб) [1] и цитраконовой (IIб) кис-

Таблица 3  
Влияние замещенных амидов и гидразидов малеиновой (Iа – д) и цитраконовой (IIа – д) кислот на уровень глюкозы в крови интактных крыс

Соединение	Количество животных	Доза, мг/кг, внутривенно	Исходный уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Изменение концентрации глюкозы в крови, %	
				через 3 ч	через 5 ч
Iа	5	50	5,4 ± 0,2	+5,6 ± 4,8*	+1,9 ± 5,6
Контроль	6	–	5,4 ± 0,2	–8,5 ± 1,6	–7,8 ± 2,2
IIб	5	5	4,0 ± 0,4	–25,0 ± 5,1**	–22,5 ± 3,1**
Контроль	6	–	4,1 ± 0,2	–3,7 ± 3,3	–13,5 ± 4,3
Iв	6	50	5,6 ± 0,1	–11,7 ± 3,1	–9,9 ± 7,2
Контроль	6	–	5,4 ± 0,2	–8,5 ± 1,6	–7,8 ± 2,2
Iг	7	50	5,0 ± 0,1	–16,0 ± 6,8	–14,0 ± 3,2
Контроль	6	–	4,7 ± 0,2	–4,2 ± 1,2	–8,9 ± 2,8
IIа	5	50	4,8 ± 0,4	–6,3 ± 4,9	–18,8 ± 3,0*
Контроль	6	–	4,7 ± 0,2	–4,2 ± 1,2	–8,9 ± 2,8
IIб	5	5	3,8 ± 0,3	–28,3 ± 6,0**	–31,6 ± 2,6**
Контроль	6	–	4,1 ± 0,2	–3,7 ± 3,3	–13,5 ± 4,3
IIв	6	50	4,7 ± 0,5	+66,1 ± 33,7	+82,0 ± 41,3
Контроль	6	–	4,7 ± 0,2	–4,2 ± 1,2	–8,9 ± 2,8
IIг	5	50	5,0 ± 0,2	–12,0 ± 3,3	+6,0 ± 3,3**
Контроль	6	–	4,7 ± 0,2	–4,2 ± 1,2	–8,9 ± 2,8
Глипизид	6	50	5,4 ± 0,2	–28,5 ± 5,6**	–31,9 ± 6,4**
Контроль	6	–	5,4 ± 0,2	–8,5 ± 1,6	–7,8 ± 2,2

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

лот (табл. 2). Их эффекты более выражены, чем у мидодрина, но менее продолжительны.

Среди изученных веществ гипогликемический эффект характерен только для 4-пиридиламида малеиновой (Iб), 3- и 4-пиридиламидов цитраконовой кислоты (IIа, IIб), а 3-пиридиламид малеиновой кислоты (Iа) и метоксиацетилгидразид цитраконовой кислоты (IIг) оказывают слабое гипергликемическое действие (табл. 3). Тенденция к гипергликемии отмечается и под влиянием 2'-гидроксибензоилгидразида цитраконовой кислоты (IIв).

Таким образом, изученные 4-пиридиламиды малеиновой и цитраконовой кислот проявляют гипертензивные и гипогликемические свойства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 17–19 (2002).
2. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(2), 6–8 (2002).
3. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 26–30 (2001).
4. Н. В. Колотова, А. В. Долженко, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(12), 9–11 (1999).
5. Л. Л. Васильева, И. А. Ветюкова (ред.), *Большой практикум по физиологии человека и животных*, Изд-во “Высшая школа”, Москва (1961), сс. 164–166.
6. З. И. Цюхно, В. Н. Славнов, Н. И. Панченко и др., *Функциональные методы исследования в эндокринологии*, Изд-во “Здоровье”, Киев (1981), с. 238.

Поступила 13.12.2001