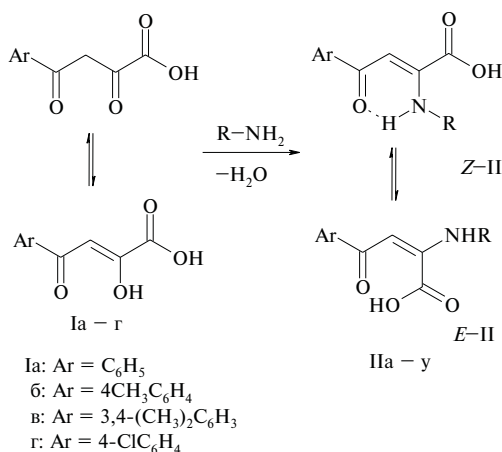


Е. Н. Козьминых, А. О. Беляев, В. О. Козьминых, Р. Р. Махмудов,
Т. Ф. Одегова

СИНТЕЗ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-4-АРИЛ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

Пермская государственная фармацевтическая академия

Известно, что ароилпировиноградные кислоты (I) взаимодействуют с ариламинами в мягких условиях по α -карбонильной группе, образуя 2-ариламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновые кислоты (II) [1–5]. До наших исследований химические и биологические свойства соединений II целенаправленно не изучались. Имеются сведения о том, что кислоты II обладают анальгетической [6] и противовоспалительной активностью [7]. Нами был получен ряд N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (II) реакцией ароилпировиноградных кислот (Ia–г) с циклогексиламином, ариламинами, α -нафтиламином и некоторыми гетериламинами.

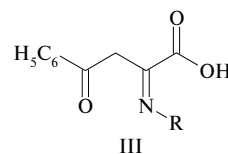


Соединение	Ar	R
IIa	C ₆ H ₅	цикло-C ₆ H ₁₁
IIб	4-ClC ₆ H ₄	цикло-C ₆ H ₁₁
IIв	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
IIг	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
IIд	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄
IIе	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
IIж ([3])	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
IIз	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
IIи	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
IIк	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
IIл	C ₆ H ₅	4-C ₂ H ₅ OCOC ₆ H ₄
IIм	4-ClC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OCOC ₆ H ₄
IIн	C ₆ H ₅	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃
IIо	4-ClC ₆ H ₄	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃
IIп	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₇ (α -нафтил)
IIр	C ₆ H ₅	C ₅ H ₄ N(2-пиридил)
IIс	4-ClC ₆ H ₄	C ₅ H ₄ N(2-пиридил)
IIт	C ₆ H ₅	C ₅ H ₄ N(4-пиридил)
IIу	C ₆ H ₅	C ₅ H ₃ N ₂ (2-пиримидил)

Физико-химические характеристики 2-аминозамещенных кислот II приведены в табл. 1. Строение соединений II подтверждено ИК- и ЯМР ¹H спектрами (табл. 1, 2).

В ИК-спектрах соединений II присутствует полоса валентных колебаний карбоксильной группы в области 1667–1714 см⁻¹ и широкая полоса поглощения в области 1567–1670 см⁻¹, характерная для карбонильной группы C⁴=O, вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь NH...O=C< [3]. Уширенная полоса поглощения присутствует в области 3104–3288 см⁻¹, которая соответствует валентным колебаниям аминогруппы.

В спектрах ЯМР ¹H соединений II наряду с сигналом метинового протона C³H Z-формы при δ 6,03–6,75 м.д. присутствует также сигнал метинового протона C³H, соответствующий E-форме при δ 6,35–6,85 м.д. При этом относительное количество Z/E-изомеров зависит от используемого растворителя. Такие данные хорошо согласуются с известными сведениями об образовании E- и Z-изомеров в реакциях ароилпировиноградных кислот I с аминами [1, 3]. Отметим, что в растворах ДМСО соединений IIa, IIб, IIр и IIс присутствует только Z-форма. Нами также обнаружена минорная иминокетонная форма III в спектрах соединений IIт и IIу.



(R = 4-пиридил или 2-пиримидил)

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений II записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H получены на приборах РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц), WP-80SY (рабочая частота 80 МГц) и Bruker DRX-500 (рабочая частота 500 МГц) в растворах дейтерохлороформа, дейтероацетонитрила-d₃ и ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС или ТМС. Индивидуальность соединений подтверждена с помощью метода ТСХ на пластинках Silufol UV-254[®] в системе бензол — эфир — ацетон, 10 : 9 : 1; хроматограммы проявляли йодом. Ароилпировиноградные кислоты Ia–г получали конденсацией Клайзена соответствующего ацетофенона с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия [8]. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

2-Амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновые кислоты (IIa–у). К раствору 0,01 моль соответствующей ароилпировиноградной кислоты в 15–30 мл бензола прибавляют 0,01 моль амина в том же растворителе.

Смесь нагревают от 0,5 до 2,5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (табл. 1).

Экспериментальная фармакологическая часть

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M₁₇ и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P-209 определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [9]. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) соединений — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению разви-

тия бактериальных тест-культур. Препаратами сравнения служили оксолиниевая и налидиксовая кислоты, а также флумеквин.

Анальгетическую активность изучали на беспородных мышах массой 18–22 г методом термического раздражения (горячая пластинка) согласно [10].

Исследуемые соединения вводили внутривентриально, в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. У интактных животных латентный период оборонительного рефлекса не превышает 15 с. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. В качест-

Таблица 1
Физико-химические характеристики и ПМР-спектры 2-аминозамещенных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (Па – у)

Соединение	Выход, %	Тпл., °С, разл. (растворитель)	Брутто-формула (молярная масса)	Спектры ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
Па	85	125 – 126 (уксусная кислота)	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ (273,33)	0,88 – 2,35 (гр. с, 11H, C ₆ H ₁₁), 6,15(с, 1H, CH), 7,14 – 8,63 (м, 5H, C ₆ H ₅)* ³
Пб	64	172 – 173 (уксусная кислота)	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₃ (307,77)	0,52 – 2,18 (гр. с, 11H, C ₆ H ₁₁), 6,72 (с, 1H, CH), 7,42 – 8,33 (м, 4H, C ₆ H ₄)
Пв	49	148 – 149 (уксусная кислота)	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ (281,31)	2,25 (с, 3H, CH ₃), 2,32 (с, 3H, CH ₃), 6,33 (с, 1H, CH Z-II, 24 %), 6,47 (с, 1H, CH, E-II, 76 %), 6,84 – 7,95 (м, 9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)* ²
Пг	71	145 – 146 (бензол)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ (295,34)	2,38 (с, 6H, 2CH ₃), 6,68 (с, 1H, CH, Z-II, 88 %), 6,85 (с, 1H, CH, E-II, 12 %), 6,92 – 8,05 (м, 8H, 2C ₆ H ₄), 9,18(с, 1H, NH)* ¹
Пд	89	135 – 136 (бензол)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ (341,36)	2,12 (с, 3H, CH ₃), 2,52 (с, 3H, CH ₃), 3,65 (с, 6H, 2CH ₃ O), 3,85 (с, 6H, 2CH ₃ O), 6,28 (с, 1H, CH, Z-II), 6,52 (с, 1H, CH, E-II), 6,62 – 9,08 (м, 7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 12,58 (с, 1H, NH)* ¹
Пе	72	142 – 143 (бензол)	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃ (315,76)	2,28 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (с, 3H, CH ₃), 6,31 (с, 1H, CH, Z-II, 87 %), 6,55 (с, 1H, CH, E-II, 13 %), 6,81 – 8,22 (м, 8H, 2C ₆ H ₄), 12,25 (с, 1H, NH)* ¹
Пж	90	179 – 180 (бензол)	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (297,31)	3,79 (с, 3H, CH ₃ O), 3,85 (с, 3H, CH ₃ O), 6,24 (с, 1H, CH, Z-II, 83 %), 6,41 (с, 1H, CH, E-II, 17 %), 6,87 – 7,93 (м, 9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 12,12 (с, 1H, NH)* ³
Пз	92	146 – 147 (бензол)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ (311,34)	2,42 (с, 3H, CH ₃), 3,98 (с, 3H, CH ₃ O), 6,75 (с, 1H, CH, Z-II), 6,85 (с, 1H, CH, E-II), 6,98 – 7,98 (м, 8H, 2C ₆ H ₄), 9,12 (с, 1H, NH)* ¹
Пи	92	162 – 163 (бензол)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₆ (357,36)	3,98 (с, 9H, 3CH ₃ O), 6,62 (с, 1H, CH, Z-II), 6,68 (с, 1H, CH, E-II), 6,88 – 7,78 (м, 7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 9,02 (с, 1H, NH)* ¹
Пк	88	159 – 160 (бензол)	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₄ (331,76)	3,72 (с, 3H, CH ₃ O), 3,78 (с, 3H, CH ₃ O), 6,24 (с, 1H, CH, Z-II, 12 %), 6,35 (с, 1H, CH, E-II, 88 %), 6,76 – 8,15 (м, 8H, 2C ₆ H ₄)* ²
Пл	68	140 – 141 (бензол)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ (357,36)	1,45 (т, 3H, CH ₃ в Et), 4,42 (к, 2H, CH ₂ в Et), 6,78 (с, 1H, CH), 7,08 – 8,72 (м, 9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,02 (с, 1H, NH)* ¹
Пм	79	177 – 178 (уксусная кислота)	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₅ (373,79)	1,28 (т, 3H, CH ₃ в Et), 1,30 (т, 3H, CH ₃ в Et), 4,21 (к, 2H, CH ₂ в Et), 4,35 (к, 2H, CH ₂ в Et), 6,47 (с, 1H, CH, Z-II, 48 %), 6,62 (с, 1H, CH, E-II, 52 %), 6,94 – 8,23 (м, 9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 11,80 (с, 1H, NH)* ²
Пн	62	146 – 147 (уксусная кислота)	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₇ (357,28)	4,57 (с, 1H, CH), 6,96 – 9,65 (м, 8H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃)
По	53	146 – 147 (уксусная кислота)	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₇ (391,72)	6,15 (с, 1H, CH), 6,88 – 9,28 (м, 7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃)
Пп	68	135 – 136 (этанол)	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃ (317,34)	6,03 (с, 1H, CH, Z-II, 77 %), 6,54 (с, 1H, CH, E-II, 23 %), 6,93 – 8,32 (м, 11H, C ₆ H ₄ , C ₁₀ H ₇), 11,46 (с, 1H, NH)* ²
Пр	98	150 – 151 (уксусная кислота – бензол 1 : 1)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ (357,28)	6,43 – 8,48 (м, 10H, CH, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ N)
Пс	95	155 – 156 (уксусная кислота – бензол 1 : 1)	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ (391,72)	6,85 (с, 1H, CH), 7,32 – 8,48 (м, 8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄ N)
Пт	81	116 – 118 (уксусная кислота)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ (357,28)	4,33 (с, 2H, CH ₂ , III), 6,52 (с, 1H, CH, Z-II), 6,69 – 8,16 (м, 9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ N)* ²
Пу	75	133 – 135 (этанол)	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ (269,26)	4,42 (с, 2H, CH ₂ , III), 6,59 (т, 3H, C ₆ H ₃ N ₂), 7,04 (с, 1H, CH, Z-IIx), 6,98 – 8,13 (м, 7H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃ N ₂), 8,23 (д, 1H, C ₆ H ₃ N ₂)* ²

*¹ Спектр снят в дейтерохлороформе.

*² Спектр снят в CD₃CN.

*³ Спектр снят в смеси ДМСО-d₆ — CCl₄, 4 : 1

Таблица 2
Характеристики ИК-спектров N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот II

Соединение	ν , см ⁻¹ (вазелиновое масло)
Па	3190 – 3237 (NH), 1690 (COOH), 1594 – 1634 (CO, NH-хелат), 1539, 1462
Пб	3195 – 3261 (NH), 1667 (COOH), 1592 – 1638 (CO, NH-хелат), 1534, 1464
Пв	3154 – 3277 (NH), 1714 (COOH), 1616 – 1670 (CO, NH-хелат), 1514, 1462
Пе	3104 – 3247 (NH), 1685 (COOH), 1572 – 1602 (CO, NH-хелат), 1529, 1460
Пж	3133 – 3266 (NH), 1690 (COOH), 1567 – 1608 (CO, NH-хелат), 1522, 1460
Пк	3128 – 3275 (NH), 1678 (COOH), 1568 – 1608 (CO, NH-хелат), 1524, 1464
Пл	3127 – 3280 (NH), 1722 (COOC ₂ H ₅), 1582 – 1610 (CO, NH-хелат), 1520, 1462
Пм	3133 – 3280 (NH), 1720 (COOC ₂ H ₅), 1564 – 1608 (CO, NH-хелат), 1518, 1464
Пн	3114 – 3237 (NH), 1730 (COOH), 1572 – 1634 (CO, NH-хелат), 1501, 1454
Пр	3113 – 3227 (NH), 1682 (COOH), 1608 – 1638 (CO, NH-хелат), 1567, 1462
Пс	3142 – 3208 (NH), 1678 (COOH), 1594 – 1643 (CO, NH-хелат), 1572, 1462
Пт	3159 – 3246 (NH), 1712 (COOH), 1658, 1540 – 1594 (CO, NH-хелат), 1458, 1370
Пу	3151 – 3288 (NH), 1696 (COOH), 1649, 1540 – 1600 (CO, NH-хелат), 1460, 1372

ве препарата сравнения использовали ортофен в дозе 10 мг/кг.

Установлено, что испытанные соединения II обладают незначительной противомикробной активностью при МИК от 125 до 1000 мкг/мл (табл. 3).

Для всех исследованных соединений II характерна средневывраженная анальгетическая активность, зави-

Таблица 4
Анальгетическая активность N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (II)

Соединение	Время пребывания на горячей пластинке, с
Па	20,58 ± 2,09 $p < 0,01$
Пб	20,66 ± 1,98 $p < 0,1$
Пв	22,90 ± 1,00 $p < 0,01$
Пг	23,60 ± 0,66 $p < 0,01$
Пд	19,08 ± 3,86 $p < 0,05$
Пе	19,83 ± 2,36 $p < 0,001$
Пж	27,90 ± 2,50 $p < 0,05$
Пз	21,30 ± 0,75 $p < 0,05$
Пи	21,60 ± 0,56 $p < 0,05$
Пк	22,60 ± 0,66 $p < 0,05$
Пл	19,20 ± 0,41 $p < 0,05$
Пм	20,20 ± 0,41 $p < 0,05$
Пн	23,70 ± 0,62 $p < 0,05$
Пр	21,20 ± 0,51 $p < 0,01$
Пт	25,00 ± 0,72 $p < 0,01$
Пу	17,05 ± 2,87 $p < 0,01$
Контроль (2 % крахмальная слизь)	10,10 ± 0,29
Ортофен	26,20 ± 0,00

Таблица 3
Бактериостатическая активность 2-аминозамещенных-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (II)

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i> M ₁₇	<i>Staphylococcus aureus</i> P-209
Па	1000	1000
Пб	500	500
Пв	500	1000
Пе	1000	1000
Пж	1000	1000
Пк	1000	1000
Пл	1000	1000
Пм	500	1000
Пн	250	250
По	125	250
Пр	500	1000
Пс	250	500
Оксалиниевая кислота*	0,5 – 16	12,5 – 256
Налидиксовая кислота*	0,5 – 8	12,5 – 256
Флумеквин*	0,5 – 16	12,5 – 256

* Указаны пределы колебаний МИК.

сячая в большей степени от характера заместителя R, чем от заместителей в арильном фрагменте Ar. Наиболее активной является кислота Пж, у которой эффект сопоставим с ортофеном (табл. 4). Среди 2-гетериламинопроизводных кислот Пр – у наименьшей активностью обладает 2-пиримидиламинозамещенная кислота Пу, эффект увеличивается с переходом к 2-пиридиламинозамещенной кислоте Пр и значительно возрастает у производного 4-пиридиламина Пт.

Таким образом, проведенные биологические испытания свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих анальгетическим действием, среди 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Шапетько, С. А. Хатилов, Ю. С. Андрейчиков и др., *Ж. общей химии*, **55**(3), 661 – 667 (1985).
2. А. П. Козлов, В. В. Рябова, Ю. С. Андрейчиков, *Ж. орган. химии*, **23**(8), 1665 – 1670 (1987).
3. А. П. Козлов, *Автореф. дис. доктора хим. наук*, Саратов (1996).
4. А. П. Козлов, В. В. Рябова, Г. А. Козлова и др., *Ж. орган. химии*, **33**(3), 406 – 412 (1997).
5. А. П. Козлов, В. В. Рябова, Г. А. Козлова и др., *Ж. орган. химии*, **33**(3), 413 – 417 (1997).
6. А. Е. Рубцов, Р. Р. Махмудов, В. В. Залесов, *Тез. докл. Молодежной науч. школы по органической химии*, УрО РАН, Екатеринбург (2000), с. 201.
7. Е. Рубцов, Р. Р. Махмудов, Н. В. Ковыляева и др., *Труды Международной науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, т. 1, Пермский ун-т, Пермь (2001), сс. 171 – 175.
8. О. А. Софьина, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых и др., *Ж. орган. химии*, **37**(7), 1067 – 1075 (2001).
9. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Изд-во медицинской литературы, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.
10. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 311 – 315 (1960).

Поступила 18.07.02