

В. Л. Гейн<sup>1</sup>, О. В. Бобровская<sup>1</sup>, Г. В. Селиверстов<sup>1</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>2</sup>,  
В. В. Новикова<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-4-АРОИЛ-1-(4-АЦЕТИЛАМИНОСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)-3- ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Пермская государственная фармацевтическая академия" Минздрава РФ, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: geinvl48@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Россия, Пермь

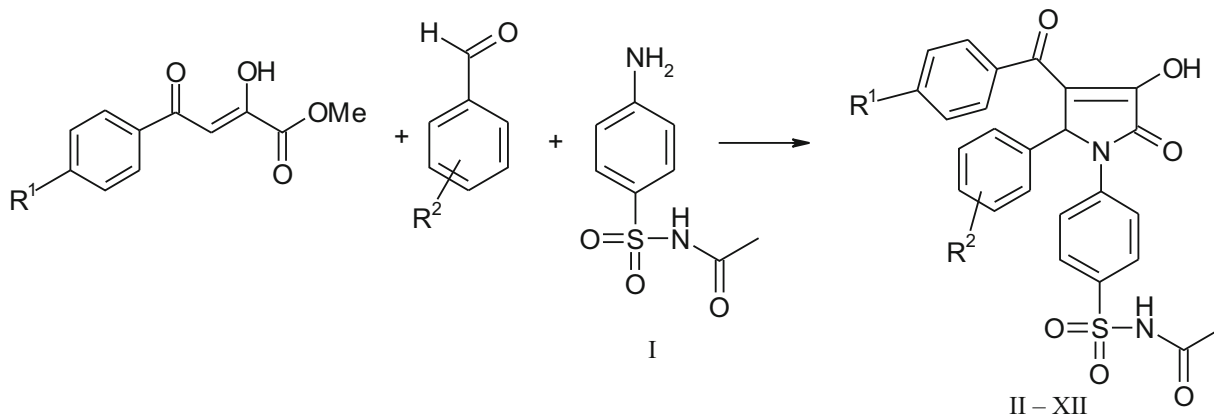
Трехкомпонентной реакцией метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 4-аминобензолсульфонацетамида (сульфацетамида) синтезированы 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Строение соединений установлено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, масс-спектрометрии. Изучена их анальгетическая и антибактериальная активность.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны; синтез; анальгетическая и антибактериальная активность.

К основным направлениям поиска новых биологически активных веществ относится синтез соединений с программируемыми свойствами, в том числе и модификация молекул известных лекарственных средств. В качестве последних можно рассматривать сульфаниламидные препараты, которые широко используются как лекарственные средства, обладающие антибактериальной, гипогликемической и другими видами биологической активности. Ранее нами была показана возможность встраивания субстанций таких лекарственных препаратов как стрептоцид и сульгин в гетероциклическую систему пирролидин-2,3-диона [1, 2]. В продолжение развития данного направления представляло интерес получить 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 4-ацетиламиносульфонилфенильный заместитель, который входит в структуру известного лекарственного средства сульфацетамида натрия (сульфацил-натрия). Сульфацетамида натрия относится к числу химиотерапевтических (антибактериальных) препаратов и эффективен в отношении патогенных кокков, шигелл, холерного вибриона, клостридий, хламидий, актиномицетов, простейших [3]. Ха-

рактерной особенностью сульфацил-натрия является его растворимость в воде, что может увеличить водорастворимость и гетероциклов, полученных на его основе. Однако изучение трехкомпонентной реакции сульфацил-натрия со смесью эфира ароилпировиноградной кислоты и ароматического альдегида показало, что вместо ожидаемого пирролидин-2,3-диона образуются N-(4-ацетиламиносульфонилфенил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [4]. Поэтому для целенаправленного синтеза замещенных пирролидин-2,3-дионов, содержащих в положении 1 остаток сульфацила, нами использована NH кислотная форма (I) последнего, которая легко образуется при обработке водного раствора сульфацил-натрия уксусной кислотой.

Проведенные исследования показали, что трехкомпонентная реакция метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью 4-аминобензолсульфонацетамида (сульфацетамида) (I) и ароматического альдегида протекает при кратковременном кипячении в среде ледяной уксусной кислоты с образованием



R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (II – IV), Br (V – VII), H (VIII, XI), Cl (IX, X), CH<sub>3</sub>O (XII);

R<sup>2</sup> = 4-F (II, XII), 3-F (III), 2-F (IV, IX), 4-Cl (V, VIII), 2-Cl (VI), 4-Br (VII), 4-CH<sub>3</sub>O (X), 2-NO<sub>2</sub> (XI).

Таблица 1  
Физико-химические характеристики соединений II – XII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Масс-спектр, $m/z$ ( $I_{\text{отн.}}$ , %)
II	63	223 – 225	$C_{27}H_{23}FN_2O_7S$	
III	57	246 – 248	$C_{27}H_{23}FN_2O_7S$	538 (100) [M] <sup>+</sup>
IV	55	242 – 244	$C_{27}H_{23}FN_2O_7S$	538 (100) [M] <sup>+</sup>
V	59	250 – 252	$C_{25}H_{18}BrClN_2O_6S$	589 (4) [M] <sup>+</sup>
VI	66	236 – 238	$C_{25}H_{18}BrClN_2O_6S$	
VII	75	256 – 258	$C_{25}H_{18}Br_2N_2O_6S$	
VIII	71	244 – 246	$C_{25}H_{19}ClN_2O_6S$	
IX	69	264 – 266	$C_{25}H_{18}ClFN_2O_6S$	551 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 567 (100) [M+K] <sup>+</sup>
X	72	228 – 230	$C_{26}H_{21}ClN_2O_7S$	
XI	70	243 – 245	$C_{25}H_{19}N_3O_8S$	
XII	64	236 – 238	$C_{26}H_{21}FN_2O_7S$	

5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II – XII).

Синтезированные соединения II – XII представляют собой белые или слегка желтоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании — в диоксане, ледяной уксусной кислоте, трудно растворимые в этаноле и не растворимые в

воде. Физико-химические характеристики соединений II – XII приведены в табл. 1.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H, ИК, спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектрах соединений II – XII присутствуют полосы валентных колебаний NH-группы при 3400 – 3232 см<sup>-1</sup>, гидроксильной группы при 3232 – 3100 см<sup>-1</sup>, лактамного карбонила при 1728 – 1692 см<sup>-1</sup>, амидного карбонила при 1704 – 1652 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила при 1640 – 1612 см<sup>-1</sup>, SO<sub>2</sub>-группы в 2 интервалах 1376 – 1360 и 1176 – 1160 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений II – XII наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,63 – 8,02 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 6,25 – 7,01 м.д., синглет протона аминогруппы при 11,89 – 12,07 м.д., синглет 3 протонов метильной группы (CH<sub>3</sub>CO) при 1,86 – 1,91 м.д., уширенный синглет енольного гидроксила в положении 3 гетероцикла в области 11,80 – 12,25 м.д. Отсутствие сигнала протона енольного гидроксила в положении 3 гетероцикла в некоторых спектрах ЯМР <sup>1</sup>H обусловлено, вероятно, его значительным уширением в результате обменных процессов [5]. Спектральные характеристики соединений приведены в табл. 2.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений II – XII

Соединение	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.						ИК, ν, см <sup>-1</sup>					
	CH <sub>3</sub> CO (с)	C <sub>(5)</sub> H (с)	Ar (м)	NH (с)	ОН (уш.с)	Другие протоны	NH	ОН	СО лакт.	СО амид.	СО кет.	SO <sub>2</sub>
II	1,89	6,33	6,85 – 8,02	11,89	-	1,31 (т) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O; 4,07 (к) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	3272	3130	1710	1696	1624	1376 1176
III	1,91	6,41	6,96 – 7,93	12,05	11,80	1,33 (т) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O; 4,09 (к) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	3280	3120	1720	1696	1636	1372 1168
IV	1,90	6,53	6,96 – 7,87	12,05	12,05	1,33 (т) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O; 4,09 (к) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	3272	3180	1720	1692	1624	1372 1172
V	1,91	6,39	7,27 – 7,92	12,07	-	-	3312	3112	1712	1680	1612	1368 1168
VI	1,86	6,31	7,03 – 7,86	11,90	-	-	3328	3160	1712	1660	1632	1360 1160
VII	1,91	6,38	7,40 – 7,91	12,07	-	-	3400	3232	1710	1680	1636	1372 1168
VIII	1,90	6,31	7,23 – 7,93	12,05	-	-	3260	3100	1708	1670	1616	1372 1168
IX	1,90	6,55	7,05 – 7,88	12,05	12,25	-	3240	3140	1725	1704	1636	1372 1160
X	1,88	6,25	6,63 – 7,97	11,91	11,94	3,57 (с) CH <sub>3</sub> O	3232	3100	1728	1684	1640	1376 1164
XI	1,88	7,01	7,16 – 7,99	11,94	-	-	3280	3160	1720	1680	1628	1368 1168
XII	1,90	6,35	6,85 – 8,00	12,01	11,96	3,76 (с) CH <sub>3</sub> O	3232	3100	1692	1652	1624	1372 1172

В масс-спектрах соединений III – V, IX наблюдаются пики молекулярных ионов (табл. 1) и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

Все полученные соединения II – XII дают вишнево-красное окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их преимущественно в енольной форме.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений сняты на приборе Specord M-80 в виде пасты в вазелиновом масле (III, IV, VIII – X) и в таблетках калия бромида (II, V – VII, XI, XII). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборе Bruker DRX 500 (рабочая частота 500,13 МГц) и Bruker AM-300 (300 МГц), растворитель — ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ (III – V); LCQ (Finnigan MAT), метод — электрораспыление (electrospray), шприцевой ввод, 10 мкл/мин раствора в CH<sub>3</sub>CN (IX). Данные элементного анализа, полученные на приборе Perkin Elmer 2400, соответствуют вычисленным значениям. Температура плавления синтезированных соединений определена на приборе Melting Point M-565.

**4-Аминобензолсульфонилацетамид (I).** К раствору 0,1 моль 4-аминобензолсульфонилацетамида натрия (сульфацетамида натрия) в 200 мл воды при комнатной температуре добавляют эквимолярное количество ледяной уксусной кислоты, перемешивают, постепенно выпадает белый хлопьевидный осадок I. Далее прибавляют ледяную уксусную кислоту до слабокислой реакции (по индикаторной бумаге). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 15,84 г (74 %); т. пл. 172 – 174 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 6,05 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,55 (д, 2H, H-3, H-5 в C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8,35 Гц); 7,47 (д, 2H, H-2, H-6 в C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8,35 Гц); 11,52 (с, 1H, NH).

**5-Арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (II – XII).** Общая методика. К раствору 0,01 моль I и 0,01 моль ароматического альдегида в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты в 5 – 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 3 – 5 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана (II – V), смеси этанол — диоксан (VI – XII).

#### Экспериментальная биологическая часть

Изучена анальгетическая и антибактериальная активность 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (II – XII).

Анальгетическую активность соединений II, V – VII, IX, XII определяли на белых нелинейных мышцах (самках) массой 18 – 22 г методом термического раздражения “горячая пластинка” [6]. Исследуемые

вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 2 ч до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания на горячей пластинке до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2 % крахмальный раствор, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО “Фармхимкомплект” в дозе 93 мг/кг, соответствующей ЕД<sub>50</sub> по тесту “горячая пластинка”. Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием *t* критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при *p* < 0,05. Результаты фармакологических испытаний представлены в табл. 3.

При изучении анальгетической активности 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов выявлено, что все исследованные соединения проявляют выраженное действие и превосходят по активности метамизол натрия.

Определение острой токсичности соединений II, V – VII, IX, XII проводили на мышцах обоего пола массой от 18 до 22 г по 10 животных в группе на дозу. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в 3 % крахмальной слизи в диапазоне от 500 до 1600 мг/кг. Наблюдение за животными осуществляли в течение 10 дней. Оценивали состояние волосяного и кожного покровов, окраску слизистых оболочек, интенсивность и характер двигательной активности, потребление воды и пищи, изменение массы тела. Контрольной группе животных вводили перорально 3 % крахмальную слизь. Показателем токсичности служила доза, вызывающая к концу опыта гибель 50 % животных (ЛД<sub>50</sub>). Острую токсичность рассчитывали, соблюдая рекомендации государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [7].

Таблица 3  
Анальгетическая активность соединений II, V-VII, IX, XII

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса, с
II	19,30 ± 0,20*
V	20,60 ± 0,93*
VI	23,50 ± 0,84*
VII	22,80 ± 1,02*
IX	20,10 ± 1,00*
XII	21,70 ± 2,13*
Контроль	10,00 ± 0,57
Метамизол натрия	16,33 ± 3,02

\* *p* < 0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 4  
**Антибактериальная активность соединений II – XII**

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922
II	500	250
III	500	500
IV	1000	1000
V	> 1000	> 1000
VI	1000	1000
VII	500	1000
VIII	500	250
IX	250	500
X	500	1000
XI	1000	1000
XII	1000	1000
Фурацилин	250	125
Хлорамин Б	500	250

Как показали результаты исследования острой токсичности синтезированных соединений II, V – VII, IX, XII, достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных и других симптомов интоксикации не выявлено. ЛД<sub>50</sub> исследуемых соединений при однократном пероральном введении составляет более 1000 мг/кг.

Данные соединения, согласно классификации К. К. Сидорова, относятся к разряду малотоксичных [8].

Антибактериальную активность синтезированных соединений по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P определяли методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 тыс микробных единиц в 1 мл раствора [9]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединений — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных тест-культур [10]. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием фурацилина

и хлорамина Б. Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Установлено, что соединения II и VIII проявляют антибактериальную активность на уровне хлорамина Б в отношении обоих штаммов, но при этом уступают препарату сравнения фурацилину. Соединение IX активнее хлорамина Б в 2 раза в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P. Остальные соединения обладают низкой антибактериальной активностью в отношении обоих штаммов. Некоторое увеличение антибактериальной активности у соединений II, VIII и IX, по-видимому, объясняется присутствием в их молекулах атомов хлора и фтора.

Таким образом, проведенные биологические испытания свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих анальгетическим и антибактериальным действием в ряду 5-арил-4-аройл-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Т. Ф. Одегова, К. А. Ткаченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(7), 31 – 33 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(7), 371 – 373 (2013).
2. В. Л. Гейн, И. В. Ковтоногова, О. В. Бобровская и др., *Ж. общей химии*, **84**(2), 271 – 274 (2014).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, РИА Новая волна, Москва (2008), сс. 828 – 829.
4. В. Л. Гейн, О. В. Бобровская, А. А. Ситникова, *Ж. общей химии*, **84**(4), 548 – 551 (2014).
5. М. А. Марьясов, В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2013).
6. N. V. Eddy, D. J. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
7. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012), сс. 212.
8. Н. Ф. Измеров, И. В. Саноцкий, К. К. Сидоров, *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении*, Медицина, Москва (1997), сс. 196 – 197.
9. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицинская литература, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.
10. Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов (ред.), *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*, ЗАО “Боргес”, Москва (2002), сс. 17, 73 – 78

Поступила 05.03.15

## SYNTHESIS, ANALGESIC AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 5-ARYL-4-AROYL-1-(4-ACETYLAMINOSULFONYLPHENYL)-3-HYDROXY-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein<sup>1</sup>, O. V. Bobrovskaya<sup>1</sup>, G. V. Seliverstov<sup>1</sup>,  
 R. R. Makhmudov<sup>2</sup>, and V. V. Novikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State University, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 5-aryl-4-aryl-1-(4-acetylaminosulfonylphenyl)-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones were synthesized by three-component reaction of methyl ester of aroylpyruvic acid with a mixture of aromatic aldehyde and 4-aminobenzenesulfonylacetamide (sulfacetamide). The proposed structures are confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and mass spectrometry. The analgesic and antibacterial activity of the synthesized compounds was studied.

**Keywords:** 5-aryl-4-aryl-1-(4-acetylaminosulfonylphenyl)-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones; synthesis; analgesic activity; antibacterial activity.