

М. Е. Коньшин, Б. Я. Сыропятов, А. Л. Ефремов, Т. Ф. Одегова, М. М. Вахрин

СИНТЕЗ, ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ ПИРИДИНАОЦЕТИЛГИДРАЗИДОВ 2-АРИЛАМИНОЦИНХОНИНОВЫХ КИСЛОТ

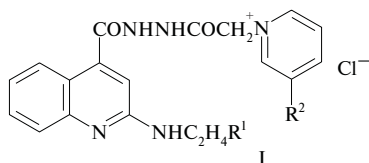
Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Взаимодействием хлорацетилгидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот с пиридином и его замещенными получены хлориды пиридилиоацетильных производных этих гидразидов, которые обладают противомикробной активностью и влияют на свертывание крови.

Ранее нами были получены гидразиды 2-ариламиноцинхониновых кислот, причем гидрохлорид гидразида 2-анилиноцинхониновой кислоты проявил высокую антиагрегантную активность, а диалкиламиноацетильные производные гидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот показали противовоспалительную активность [1].

Пиридиновые соли обладают противомикробным действием. Некоторые из них находят применение в качестве лекарственных средств, например, цетилпиридиний хлорид входит в состав препарата “Церигель” [2]. У пиридилиоацетильных производных гидразидов жирных кислот найдена бактериостатическая активность [3].

В связи с вышесказанным в развитие наших предыдущих исследований осуществлен синтез хлоридов пиридилиоацетилгидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот общей формулы I.



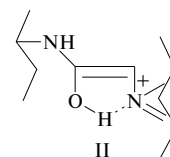
Ia – г: R² = H; Ia: R¹ = H, Ib: R¹ = *n*-CH₃, Ib: R¹ = *m*-CH₃O,
Iг: R¹ = *n*-CH₃O, Id: R¹ = H, R² = NH₂CO, Ie: R¹ = *n*-CH₃, R² = NH₂CO,
Iж: R¹ = *n*-CH₃, R² = C₂H₅OCO, Iz: R¹ = *n*-CH₃O, R² = C₂H₅OCO,
Iи: R¹ = *m*-CH₃O, Ik: R¹ = *n*-CH₃O, Il: R¹ = *n*-CH₃;
Iи – л: R² = (C₂H₅)₂NCO.

Таблица 1
Характеристика ацильных производных гидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот

Соединение	Выход, %	Т. пл. (разл.), °С	Брутто-формула
Ia	90	144 – 145	C ₂₃ H ₂₀ Cl N ₅ O ₂
Iб	72	175 – 180	C ₂₄ H ₂₂ Cl N ₅ O ₂
Iв	79	229 – 230	C ₂₄ H ₂₂ Cl N ₅ O ₃
Iг	85	175 – 176	C ₂₄ H ₂₂ Cl N ₆ O ₃
Id	20	117 – 118	C ₂₄ H ₂₁ Cl N ₆ O ₃
Ie	80	140 – 141	C ₂₅ H ₂₃ Cl N ₆ O ₃
Iи	33,5	116 – 118	C ₂₉ H ₃₁ Cl N ₆ O ₄
Ik	32,5	115 – 116	C ₂₉ H ₃₁ Cl N ₆ O ₄
Il	20	122 – 123	C ₂₉ H ₃₁ Cl N ₆ O ₃

Исследования показали, что соединения Ia – л (табл. 1) в основном с хорошими выходами образуются при нагревании при 100 °С хлорацетилгидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот с избытком пиридина или производных никотиновой кислоты в диоксане. Это желтые кристаллические вещества, растворимые в воде.

В ЯМР ¹H спектре соединений Ia – л имеются: мультиплет ароматических протонов в области 6,87 – 8,2 м. д., триплет при 8,6 м. д. и дублет при 9,04 м. д. 2 протонов гидразидной группы, синглет одного протона ариламиногруппы при 9,8 м. д. Наблюдается также синглет при 5,7 – 5,8 м. д., который нами отнесен к сигналу протона группы =CH–N⁺ ацильного остатка. Наличие этого сигнала, а также широкой полосы слабой интенсивности в области 11 м. д., которая, по-видимому связана с поглощением гидроксильной группы, свидетельствуют о существовании пиридилиоацетильного фрагмента в енольной форме с внутримолекулярной водородной связью хелатного типа (см. формулу II).



Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H получены на Фурье-спектрометре BS-567A, рабочая частота прибора 100 МГц для 5 % растворов соединений в DMSO-d, внутренний стандарт ГМДС.

Хлориды пиридилиоацетилгидразидов 2-ариламиноцинхониновых кислот (Ia – л) (общая методика). Смесь 1,25 ммоль хлорацетилгидразида 2-ариламиноцинхониновой кислоты, 12 ммоль пиридина (или 2 ммоль соответствующего производного никотиновой кислоты) и 20 мл диоксана нагревают при 100 °С, при использовании пиридина в течение 4 ч, а в случае его замещенных – 8 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Затем растворяют в воде, отделяют от

Биологическая активность соединений Ia – л

Соединение	Влияние на свертывание крови			ПМА, МИК, мкг/мл		
	Время свертывания, с		% изменения свертываемости	P	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	контроль	опыт				
Ia	50,7 ± 1,39	42,3 ± 2,42	+ 16,6	< 0,01	250	250
Iб	54,1 ± 2,32	46,1 ± 1,88	+ 14,8	< 0,02	500	500
Iв	31,5 ± 1,53	53,4 ± 4,58	– 69,5	< 0,001	250	250
Iг	40,8 ± 2,08	40,6 ± 4,30	+ 0,5	> 0,05	800	800
Iд	25,9 ± 1,17	31,2 ± 1,30	– 20,5	< 0,01	250	250
Iе	29,1 ± 0,95	39,0 ± 3,59	– 34,0	< 0,02	125	125
Iж	29,6 ± 1,41	35,1 ± 3,34	– 18,6	> 0,05	250	250
Iк	125	125
Iл	37,9 ± 3,67	36,2 ± 2,45	+ 4,5	> 0,05	1000	1000
Гепарин	29,9 ± 0,48	36,6 ± 1,82	– 22,4	< 0,01
Этамзилат	28,9 ± 1,11	24,5 ± 0,94	+ 15,2	< 0,01
Этакридина лактат	500	500

нерастворимых частиц, воду испаряют и получают соединение Ia – л.

Экспериментальная биологическая часть

Изучено влияние соединений Ia – е в концентрации 1 мг/мл на свертывание крови с помощью коагулометра “Минилаб 701” при использовании цитратной (3,8 %) крови (9:1). Препаратом сравнения антикоагулянтной активности служил гепарин в концентрации 1 ЕД/мл крови, гемостатической активности – этамзилат в концентрации 1 мг/мл крови.

Исследована противомикробная активность соединений в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка по методу серийных разведений [4]. Определялась минимальная ингибирующая концентрация (МИК) веществ в мкг/мл. Обнаружено, что соединения Ia, б, г, л уменьшают время свертывания крови, а соединения Iв, д, е, ж увеличивают это время (табл. 2). При этом соединение Iв в 3 раза активнее гепарина.

Все исследованные соединения проявляют слабую противомикробную активность, угнетая рост культур при концентрации 150 – 1000 мкг/мл. Наибольшая активность присуща соединениям Iе – к, которые действуют в 4 раза сильнее, чем этакридина лактат. Полученные результаты позволяют сделать заключение о перспективности дальнейших исследований гидразидов цинхониновых кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Янборисова, М. Е. Коньшин, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(3), 23 – 25 (1991).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 2, Москва (2000), с. 390.
3. S. M. Sicard, C. M. Vega, *J. Med. Chem.*, **23**(10), 1139 – 1142 (1980).
4. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1959), сс. 109 – 111, 456 – 460.

Поступила 09.04.07

SYNTHESIS, INFLUENCE ON BLOOD COAGULATION, AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CHLORIDES OF 2-ARYLAMINOCINCHONIC ACID PYRIDINIOACETYLHYDRAZIDES

M. E. Kon'shin, B. Ya. Syropyatov, A. L. Efremov, T. F. Odegov, and M. M. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Chlorides of pyridinioacetylhydrazides of 2-arylamino-cinchonic acids were synthesized via interaction between chloracetylhydrazides of these acids with pyridine and its derivatives. These compounds showed antimicrobial activity and influenced blood coagulation.