

УДК 547.484.22:, 615.212.3

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АРИЛ-2,4-ДИОКСО-3-(2-ФЕНИЛГИДРАЗОНО)БУТАНАМИДОВ

Чернов И.Н., Буканова Е.В., Махмудов Р.Р., Шумикова И.Н., Игидов Н.М.,
Чащина С.В.

ГБОУ ВПО Росздрава «Пермская государственная фармацевтическая академия» 614990 Пермский край,
г.Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: ximik59@googlemail.com

В настоящее время существует большой арсенал анальгетических средств. Многие современные анальгетики обладают побочными эффектами, поэтому дальнейший поиск более эффективных и безопасных лекарственных средств, среди продуктов органического синтеза остается актуальным. Реакцией азосочетания по активированной метиленовой группе амидов ароилпировиноградных кислот с хлоридом фенилдиазония в среде 1,4-диоксана в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре были получены N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды, которые существуют в растворах в гидразонной форме в виде Z и E изомеров. Структура соединений подтверждена совокупностью данных спектрального анализа ИК-, ЯМР¹H- спектроскопии и масс-спектрометрии. Оценка анальгетических свойств синтезированных соединений изучали по методу «уксусные корчи». Выявлены три соединения с выраженным анальгетическим эффектом. Таким образом, проведенные исследования показали, что дальнейший поиск новых анальгетиков среди гидразоноамидов ароилпировиноградных кислот считается целесообразным.

Ключевые слова: азосочетание, N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды, Z,E-изомеры, анальгетическая активность.

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF N-SUBSTITUED 4-ARYL-2,4-DIOXO-3-(2-PHENYLHYDRAZONE)BUTANAMIDES

Chernov I.N.¹, Bukanova E.V.¹, Makhmudov R.R.¹, Shumikova I.N.¹, Igidov N.M.¹,
Chaschina S.V.¹

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia (614990, Perm, Perm Krai, street Poleyaya, 2), e-mail: ximik59@googlemail.com

²Perm State University, Perm, Russia (614990 Perm, Perm Krai, street Bukireva 15)

Nowadays there is a big arsenal of analgesics. Many contemporary analgesics have side effects, so the further search of more effective and harmless pharmaceutical products among the products of organic synthesis remains important. By a reaction of an azocoupling after activated methylene group of amides of aroylpyroracemic acids with a benzene diazonium chloride within an environment of 1,4-dioxan over natrium acetat at room temperature were afforded N-substitued 4-aryl-2,4-dioxo-3-(2-phenylhydrazone) butanamides, which exist in solutions in a hydrazone shape of Z and E isomers. The structure of coupling is confirmed by the whole of data of spectroscopic analysis of infrared and NMR¹H spectroscopy and mass spectrometry. The assessment of the analgesic properties of synthesized compounds was searched by acetic acid writhing analysis. Three couplings with an expressed analgesic effect were discovered. As a result, the conducted researches showed that the further search of new analgesics among hydrazoamides of aroylpyroracemic acids is considered to be viable.

Keywords: azocoupling, N-substitued 4-aryl-2,4-dioxo-3-(2-phenylhydrazone) butanamides, Z and E isomers, analgesic activity.

Введение

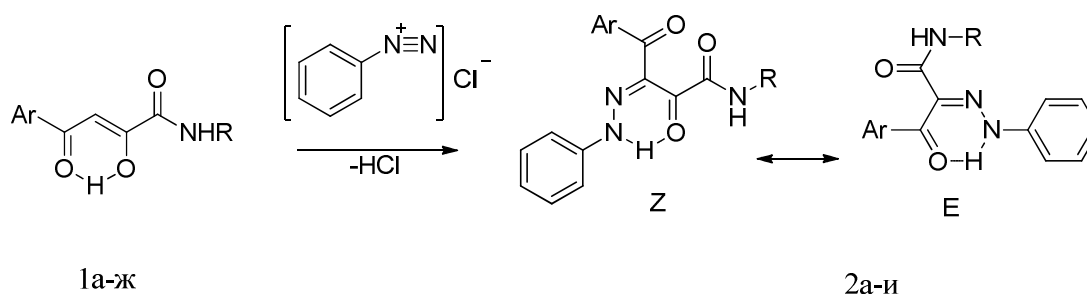
Ранее было показано, что ароилпировиноградные кислоты (АПК) и их эфиры вступают в реакцию азосочетания с солями арилдиазония по активированной метиленовой группе, образуя их 3-арилгидразонопроизводные [3, 6]. Литературные данные об участии амидов ароилпировиноградных кислот в реакциях азосочетания с солями диазония ограничиваются двумя примерами [5]. Также описан метод получения 3-арилгидразонов-4-

арил-2,4-диоксобутирамидов действием ариламинов на 3-ароил-1-фенил-4,5-пиразолдионы [5, 4]. В ряду ранее синтезированных гидразоноамидов анальгетическая активность не изучалась.

Химическая часть

С целью дальнейшего исследования химического поведения амидов АПК в реакции с солями диазония, особенностей строения, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с хлоридом фенилдиазония. В результате реакции азосочетания амидов(1а-ж) с хлоридом фенилдиазония в диоксане в присутствии ацетата натрия были выделены N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды (2а-и).

Схема



Ar = C₆H₅ (1а,2а), 4-СН₃С₆Н₄ (1б,2е), 4-СН₃ОС₆Н₄ (1в,2б), 4-С₂Н₅С₆Н₄ (1г,2в,2ж), 4-ВrС₆Н₄ (1д,2з), 4-FC₆Н₄ (1е,2г), 4-ClС₆Н₄ (1ж,2д,2и); R = С₆Н₅(СН₂)₂ (2а-д), 2,6-(СН₃)₂С₆Н₃ (2ж-и)

Соединения (2а-и) представляют собой желтые или оранжевые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде и гексане.

В ИК-спектрах соединений 2, снятых в пасте вазелинового масла, наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH группы амидного фрагмента в области 3221-3360 см⁻¹, амидного карбонила в области 1664-1692 см⁻¹, кетонных карбонильных групп в области 1544-1620 см⁻¹. Валентные колебания группы NH гидразонного фрагмента проявляются в низкочастотной области 3172см⁻¹(2б), 3183 см⁻¹(2з) или отсутствуют вследствие образования ВВС с кетонными карбонилами, что соответствует литературным данным о строении близких по структуре гидразоноамидов [4].

В спектрах ПМР соединений (2б,е,ж,з,и), кроме сигналов протонов ароматических ядер и связанных с ними заместителей, наблюдаются по два сигнала протона гидразонной группы в области 11.79-13.34 и 13.18-13.75 м.д., при этом суммарная интенсивность соответствует одному протону. Такой характер сигналов свидетельствует о существовании этих

соединений в растворах в виде смеси Z и E изомеров, что не противоречит литературным данным о строении близких по структуре гидразоноамидов [4].

Присутствие в спектрах ЯМР ^1H соединений (2а,в,г,д) одного набора сигналов свидетельствует об их существовании в виде одного из изомеров.

В масс-спектре соединения (2б) имеются пики молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями m/z (I, %): 430 (5,0) $[\text{M}+1]^+$, 309 (100,0) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}]^+$, 281 (50,0) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}]^+$, 253 (4,0) $[\text{4}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COC}=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5]^+$, 135 (18,0) $[\text{4}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$. Такой характер фрагментации хорошо согласуется со структурой гидразоноамидов АПК 2.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборах Specord M-80, ФСМ-1201 в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР ^1H получены на приборах Varian-MERCURYplus 300 (300.05 МГц), TeslaBS-567A(100 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры соединений сняты на масс-спектрометре серии MicrOTOF-Q II фирмы BrukerDaltonics (Бремен, Германия), оснащённым электроспреем источником ионизации, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kdScientific (скорость потока 180 мкл/час). Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol 254 UV» или «Sorbfil» в системе эфир-бензол-ацетон (10:9:1), пятна детектировали парами йода.

N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды (2а-и). К раствору 0,005 моля соответствующего амида АПК (1) в 100 мл диоксана при перемешивании и охлаждении по каплям добавили раствор соли фенилдиазония, полученного из 0.005 моль анилина, 0.005 моль нитрита натрия, 0.7 мл концентрированной хлороводородной кислоты и 4 мл воды. Добавили 2.0 г ацетата натрия и продолжили перемешивание до полного выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из спирта или ацетонитрила.

N-фенетил-4-фенил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2а)

Выход 1.97 г (63%), Т. пл.= 173-175 °С (ацетонитрил - пропанол-2). $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344 (NH), 1692 (C=O), 1588,1564 ($\text{CO}_{\text{хел}}$, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д: 2.26-3.52 гр. с (4H, CH_2-CH_2), 7.00 – 7.74 м (16H, $3\text{C}_6\text{H}_5$, NH), 9.57 с (1H, NH), 12.86 с (1H, NH).

N-фенетил-4-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2б). Выход 1.43 г (67%), Т. пл.= 141-143 °С (ацетонитрил - пропанол-2). $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322 (NH), 3172 (NH), 1692, 1675 (C=O), 1610, 1585 ($\text{CO}_{\text{хел}}$, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.д: 2.65-3.69 гр. с (4H, CH_2-CH_2), 3.79 с (3H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 6.87 – 8.05

м (15H, 2C₆H₅, C₆H₄, NH), 9,09 с (1H, NH), 13,06 с (1H, NH), 13,47 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 430 (5,0) [M+1]⁺, 309 (100,0) [M-C₆H₅CH₂CH₂NH]⁺, 281 (50,0) [M-C₆H₅CH₂CH₂NHCO]⁺, 253 (4,0) [4-CH₃OC₆H₄COС=N-NHC₆H₅]⁺, 135 (18,0) [4-CH₃OC₆H₄CO]⁺.

N-фенетил-4-(4-этилфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2в). Выход 1,28 г (60%), Т. пл.= 169-170 °С (ацетонитрил - пропанол-2). C₂₆H₂₅N₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3360 (NH), 1692 (C=O), 1600, 1560 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1,21 т (3H, CH₂CH₃), 2,35-3,52 гр. с (6H, CH₂-CH₂, CH₂CH₃), 7,01 – 7,69 м (15H, 2C₆H₅, C₆H₄, NH), 9,54 с (1H, NH), 12,87 с (1H, NH).

N-фенетил-4-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2г). Выход 1,27 г (61%), Т. пл.= 185-187 °С (пропанол-2). C₂₄H₂₀FN₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3328 (NH), 1688 (C=O), 1600, 1544 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 2,37-3,52 гр. с (4H, CH₂-CH₂), 7,03 – 7,77 м (15H, 2C₆H₅, C₆H₄, NH), 9,62 с (1H, NH), 12,84 с (1H, NH).

N-фенетил-4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2д). Выход 1,41 г (65%), Т. пл.= 184-185 °С (ацетонитрил - пропанол-2). C₂₄H₂₀ClN₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3328 (NH), 1688 (C=O), 1616, 1548 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 2,36-3,53 гр. с (4H, CH₂-CH₂), 7,03 – 7,80 м (15H, 2C₆H₅, C₆H₄, NH), 9,66 с (1H, NH), 12,84 с (1H, NH).

N-(2,6-диметилфенил)-4-(4-метилфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2е). Выход 1,92 г (93%), Т. пл.= 185-186 °С (толуол). C₂₅H₂₃N₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3282 (NH), 1684, 1635 (C=O), 1602 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 2,24 с (3H, CH₃), 2,27 с (3H, CH₃), 2,44 с (3H, CH₃), 7,08 – 7,88 м (12H, C₆H₅, C₆H₄, C₆H₃), 10,07 с (1H, NH), 10,16 с (1H, NH), 11,97 с (1H, NH), 13,35 с (1H, NH).

N-(2,6-диметилфенил)-4-(4-этилфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2ж). Выход 1,81 г (85%), Т. пл.= 161-163 °С (толуол). C₂₆H₂₅N₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3232 (NH), 3096 (NH), 1664, 1620 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1,24 т (3H, CH₂CH₃), 2,21 с (3H, CH₃), 2,26 с (3H, CH₃), 2,74 кв (2H, CH₂CH₃), 6,99 – 7,84 м (12H, C₆H₅, C₆H₄, C₆H₃), 9,96 с (1H, NH), 10,05 с (1H, NH), 11,79 с (1H, NH), 13,18 с (1H, NH).

N-(2,6-диметилфенил)-4-(4-бромфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2з). Выход 2,27 г (95%), Т. пл.= 215-217 °С (толуол). C₂₄H₂₀BrN₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3221 (NH), 3183 (NH), 1665, 1644 (C=O), 1587 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 2,23 с (3H, CH₃), 2,27 с (3H, CH₃), 7,04 – 7,90 м (12H, C₆H₅, C₆H₄, C₆H₃), 10,06 с (1H, NH), 10,16 с (1H, NH), 12,26 с (1H, NH), 13,40 с (1H, NH).

N-(2,6-диметилфенил)-4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамид (2и). Выход 2,08 г (96%), Т. пл.= 211-213 °С (толуол). C₂₄H₂₀ClN₃O₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3227 (NH), 1667, 1642 (C=O), 1595 (CO_{хел.}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ, м.д.: 2,15 с (3H, CH₃),

2.27 с (3H, CH₃), 6.98 – 7.90 м (13H, C₆H₅, C₆H₄, C₆H₃, NH), 13,34 с (1H, NH), 13.75 уш. с (1H, NH).

Биологическая часть

Оценку анальгетических свойств гидразоноамидов 2 изучали на беспородных мышах массой 18-22 г. методом «уксусных корчей» [2]. Исследуемые соединения и препарат сравнения (метамизол натрия) вводили в дозе 25 мг/кг внутривентриально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи за 30 мин до внутривентриального введения 0,75% раствора уксусной кислоты (0,1 мл/10 г массы тела). В течение последующих 15 мин. после инъекции подсчитывали количество корчей для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Каждое соединение исследовали на 6 животных. Животным контрольной группы вводили только 2% крахмальную слизь.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием t критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$ [1].

Таблица

Анальгетическая активность синтезированных соединений

№ п/п	Шифр Соединения	Доза, мг/кг	«Уксусные корчи»		
			Количество корчей	% , к контролю	Активность, %
1	Контроль 2% крахм. Слизь		25,2±2,32	100	-
2	Метамизол натрия	25	10,6±1,38	42,6	57,9
3	2а	25	14,6±1,26*	57,94	42,06*
4	2б	25	18,3± 1,32	72,62	27,38
5	2в	25	16,0±1,36	63,49	36,51
6	2г	25	19,8±1,21	78,57	21,43
7	2д	25	18,6±1,27	73,81	26,19
8	2е	25	13,2±1,08*	52,38	47,62*
9	2ж	25	17,8±1,52	70,63	29,37
10	2з	25	13,8±1,53*	54,76	45,24*
11	2и	25	19,6±1,22	77,78	22,22

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,05$

Анализ экспериментальных данных (табл.) показывает, что среди испытанных соединений выраженную анальгетическую активность проявили гидразоноамиды(2а, 2е, 2з), которые в дозе 25 мг/кг вызывали у животных уменьшение количества укусных корчей на 42,06%, 47,62 %, 45,24% соответственно при $p < 0,05$.

Среди производных гидразоноамидов АПК анальгетическая активность обнаружена впервые. Таким образом, проведенные исследования показали, что дальнейший поиск новых, более активных, анальгетиков среди гидразоноамидов ароилпировиноградных кислот считается целесообразным.

Список литературы

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький 2-е изд. – 1963. – 152 с.
2. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / А.Н. Миронов Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 197 с.
3. Пятичленные 2,3 –диоксогетероциклы XXIII. Синтез 1-арил-3-ароил-4,5-дигидро-4,5-пиразолдионов и их взаимодействие с водой и спиртами. / Е.В. Пименов, Андрейчиков Ю.С. // журн. орг. хим. – 1992. – Т. 28. – Вып. 2. – С. 376-389.
4. Пятичленные 2,3 –диоксогетероциклы XXXVIII. взаимодействие 3-ароил-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-4,5-пиразолдионов с ариламинами. / Е.В. Пименов, Масливец А.Н., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. // Журн. орг. хим. – 1995. – Т. 31. – Вып. 4. – С. 604-609.
5. Синтез и антимикробная активность производных 4-арил-3-фенилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот / Е.В. Пименова, Р.А. Хаматгалеев, Э.В. Воронина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т.33. - №8. – С. 22-23.
6. Химия оксалильных производных метилкетонов. Сообщение 6. 1-(хиноксалон-2-ил-3)-1-фенилазоацетофеноны / Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т.11. - №4. – С. 17-19.

Рецензенты:

Сыропятов Б.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и патологии Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.

Михайловский А. Г., д.фарм.н., доцент, профессор, кафедры общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.