

ФАРМХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

УДК 615.217.3:54.057

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

А.І. Абу Шарк, П.О. Безуглий, Г.О. Бур'ян

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ В РЯДУ ПОХІДНИХ 2-ГІДРОКСИ-4-ОКСО-7-МЕТИЛ-4Н-ПІРИДО [1,2 - α]ПІРИМІДИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Хімічні речовини, що є похідними піридо [1,2- α] піримідину, представляють значний інтерес для фармацевтичної та медичної практики завдяки досить широкому спектру активності, зокрема антимікробної, діуретичної та протівірусної.

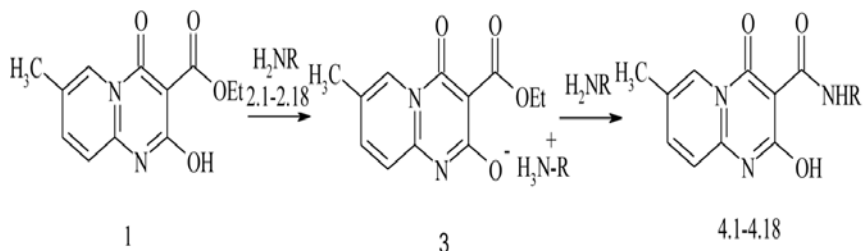
Мета. Розробка методики синтезу алкіламідів 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти з наступним вивченням їх біологічної активності.

Результати. Було здійснено синтез алкіламідів 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти. Досліджені фізико-хімічні властивості алкіламідів 2-гідрокси-4-оксо-7-метил-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти та встановлена їх будова за допомогою методу ЯМР-спектроскопії. За результатами PASS досліджень, синтезовані сполуки мають потенційну спазмолітичну, анагетичну та мембраностабілізуючу активності.

Ключові слова: синтез, 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВА кислота, алкіламиди, фізико-хімічні властивості.

Вступ. Проблема виявлення нових класів біологічно активних речовин та створення на їх основі високоефективних та безпечних лікарських засобів не втрачає своєї актуальності вже досить тривалий час. Хімічні речовини, що мають в своїй будові гетероциклічну конденсовану систему піридо [1,2- α] піримідину, останнім часом привертають до себе чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям [1]. Широкий спектр дії, що мають ці похідні, а саме антимікробну[4], діуретичну [5] протівірусну та протигерпетичну дії [2, 3], спонукав нас поширити їх коло шляхом варіювання різними замісниками. Синтезовані раніше аміди 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти, в досліджах на тваринах продемонстрували протитуберкульозні та діуретичні властивості. З огляду на це, алкіламиди 2-гідрокси-4-оксо-7-метил-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти є досить цікавими об'єктами для подальшого дослідження.

Мета. Синтез потенційних біологічно активних речовин – алкіламідів 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти. Алкіламиди (3.1-3.18) були отримані реакцією етилового естеру 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонОВОЇ кислоти (1) з потрібною кількістю алкіл аміну (2.1-2.18) в киплячому етанолі за наступною схемою.






На особливості перебігу реакції естеру 1 з амінами 2.1-2.18 в значній мірі впливає кислотність 2-ОН-групи, що обумовлює зв'язування відповідної кількості аміну у вигляді солей (3). Під час експерименту було встановлено, що такі амонійні солі дійсно утворюються, за нормальних умов вони є досить стійкими. Проте, реакційна здатність сполук до утворення етоксикарбонільного угруповання суттєво знижується через блокування орто-ОН-групи за рахунок солеутворення (3). Таким чином, спостережувана під час досліду низька швидкість амідування естеру 1, для завершення якого потрібно не менше 25-30 годин, є цілком закономірною. Як довели результати досліджень, застосування наведеної методики дозволяє отримати цільові продукти з високими виходами та достатньої чистоти (табл. 1).

Одержані сполуки безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні у спиртах і практично не розчинні у діетиловому етері з чіткими температурами плавлення.

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів 7-метилзамщеної 2-гідрокси-4-оксо-4H-пїридо [1,2-α] пїримїдин-3-карбонної кїслоти

Сполука	R	Емпїрична формула	Знайдено, % Вираховано, %			Т. пл., ° С	Вихід, %
			С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7	8
4.1	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60.23 60.25	5.05 5.07	16.21 16.22	165-167	83
4.2	C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	59.76 59.78	5.79 5.81	16.08 16.11	170-172	80
4.3	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	59.76 59.78	5.79 5.80	16.08 16.09	156-158	76
4.4	C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.08 61.06	6.22 6.24	15.26 15.28	148-150	84
4.5	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.08 61.10	6.22 6.23	15.26 15.28	145-147	72
4.6	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.08 61.06	6.22 6.24	15.26 15.26	140-142	82
4.7	C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	62.27 62.29	6.62 6.65	14.52 14.55	126-128	80
4.8	<i>iso</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	62.27 62.25	6.62 6.63	14.52 14.54	136-138	78

1	2	3	4	5	6	7	8
4.9	C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>63.35</u> 63.36	<u>6.98</u> 6.99	<u>13.85</u> 13.87	115-117	80
4.10	C ₇ H ₁₅	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>64.33</u> 64.35	<u>7.30</u> 7.33	<u>13.24</u> 13.25	110-112	83
4.11	C ₈ H ₁₇	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>65.24</u> 62.26	<u>7.60</u> 7.60	<u>12.68</u> 12.71	112-114	76
4.12	C ₉ H ₁₉	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃	<u>66.06</u> 66.08	<u>7.88</u> 7.90	<u>12.16</u> 12.17	108-110	83
4.13	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₃	<u>68.19</u> 68.22	<u>8.58</u> 8.60	<u>10.84</u> 10.85	107-109	80
4.14		C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>60.23</u> 60.21	<u>5.05</u> 5.07	<u>16.21</u> 16.23	195-197	77
4.15		C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>62.71</u> 62.74	<u>5.96</u> 5.98	<u>14.62</u> 14.65	152-154	76
4.16		C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>63.77</u> 63.79	<u>6.36</u> 6.39	<u>13.94</u> 13.96	154-156	80
4.17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>57.72</u> 57.73	<u>5.88</u> 5.90	<u>14.42</u> 14.43	136-138	85
4.18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- iso-Pr	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>60.18</u> 60.19	<u>6.63</u> 6.65	<u>13.16</u> 13.19	111-113	79

Хімічна будова усіх синтезованих речовин підтверджена спектрами ЯМР 1H (табл. 2.).

У спектрах ЯМР 1H синтезованих речовин присутні усі сигнали, що є характерними для функціональних груп, що містять Гідроген. Сигнали ароматичних протонів дають у протонному спектрі характерну для заміщеного піридину картину. В найбільш слабкому полі, близько 8.7 м.ч., знаходиться сигнал протона Н(6). Його хімічний зсув вірогідно обумовлений наявністю сусіднього гетероциклічного атома нітрогену. У більш слабкому полі, при 8.16 м.ч., знаходиться протон Н(8). Останній ароматичний протон дає сигнал близько 7.35 м.ч. Всі синтезовані сполуки зі спільними протонами метильної групи в ароматичному ядрі мають проявлення у вигляді синглету відповідної інтенсивності в характеристичній області спектру. Одержані сполуки, можливо, існують як резонансний гібрид двох біполярних структур із переважною присутністю 2,4-діоксоформи. За результатами спектроскопії ЯМР 1H у розчині ДМСО синтезовані сполуки існують переважно у 2-гідрокси-4-оксоформі, через те що сигнал протонів гідроксигрупи є уширеним [6, 7].

З метою заощадження тварин та реактивів для наступного планування фармакологічного скринінгу нами було зроблено попередній прогноз щодо можливих видів фармакологічної активності запланованих речовин з використанням комп'ютерної програми PASS. Ця програма дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність

ФАРМХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

сполуки та забезпечує прогнозування всього спектру активності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти, що дозволяє визначити напрямки подальших біологічних досліджень.

Матеріали і методи. Температури плавлення визначали капілярним методом на блоці Кофлера. Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), розчинник – ДМСО – d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Алліламід 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2- α]піримідин-3-карбонової кислоти (4.1). До розчину 2.18г (0.01 моль) етилового естеру 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонової кислоти у 10 мл етилового спирту додають 0.84мл (0.03 моль) алліламіну та кип'ятять зі зворотним холодильником 30 годин. Потім реакційну суміш охолоджують, викристалізований осад аміду відфільтровують, ретельно промивають діетиловим етером, сушать. Вихід 2,12г (82%). Сполуки 4.2-4.18 отримані аналогічно.

Результати та їх обговорення. За результатами досліджень з використанням комп'ютерної програми PASS, синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого вивчення їх біологічної активності. Як показали дані прогнозу, алкіламіди 2-гідрокси-4-оксо-7-метил-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонової кислоти мають потенційну спазмолітичну, анальгетичну та мембраностабілізуючу активності [1]. Зокрема, середній індекс спазмолітичної активності для похідних цієї групи досить високий та складає $P_a=0,67$ при $P_i=0,14$.

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих речовин N-R-амідів 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонової кислоти

Сполука	ОН 1H, с	NH 1H	CH ₃ , 3H,с	Піридо [1,2- α] піримідинове ядро			Сигнали протонів інших функціональних груп
				Н-6 (1H,с)	Н-8 (1H,д)	Н-9 (1H,д)	
4.1	-	9,80 с	2,30	8,77	7,91	7,36	5,90 (2H, м, CH=CH ₂) 5,13 (1H, д, N CH ₂ CH=CH ₂) 4,01 (2H, т, NCH ₂)
4.2	-	9,90 т	2,40	8,75	7,81	7,30	3,35 (2H, к, NHCH ₂) 2,60 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂ CH ₃) 1,56 (3H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₃)
4.3		9,80 д	2,45	8,70	7,75	7,25	3,35 (1H, м, NHCH) 2,60 (3H, д, NHCHCH ₃ CH ₃) 2,06 (3H, д, NHCHCH ₃ CH ₃)
4.4		10,10 т	2,25	8,60	7,70	7,15	3,35 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 2,75 (3H, т, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1,45 (4H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4.5	13,60 уш. с	9,75	2,30	8,70	7,91	7,35	3,20 (2H, т, NHCH ₂) 1,80 (1H, м, CH), 0,85 (6H, м, CH(CH ₃) ₂)
4.6	-	9,91	2,55	8,77	7,90	7,25	3,20 (1H, т, NHCH), 1,80 (2H, к, CH ₂ CH ₃) 0,95 (6H, м, CH ₃ CHCH ₂ CH ₃)

1	2	3	4	5	6	7	8
4.7	-	9,95 с	2,32	8,62	7,75	7,25	3,20 (2H, т, NHCH ₂) 1,45 (6H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 0,95 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4.8	-	9,75 т	2,33	8,70	7,85	7,35	3,23 (2H, т, NHCH ₂), 2,75 (1H, м, CH(CH ₃) ₂) 1,45 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 0,82 (6H, м, CH(CH ₃) ₂)
4.9	-	10,20 т	2,30	8,60	7,76	7,25	3,22 (2H, т, NHCH ₂) 2,60 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 1,28 (6H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 0,85 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
4.10	15,98	9,62 т	2,35	8,75	7,95	7,40	3,45 (2H, т, NHCH ₂) 1,60 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 1,35 (8H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 0,82 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
4.11	13,10	9,70 т	2,32	8,70	7,90	7,38	3,35 (2H, т, NHCH ₂) 1,52(2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 1,33 (12H, м, CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃) 0,81 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
4.12	15,90	9,65 т	2,40	8,72	7,85	7,43	3,28 (2H, т, NHCH ₂) 1,50 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 1,38 (10H, м, CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃) 0,75 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
4.13	-	9,63 т	2,38	8,78	7,98	7,48	3,31 (2H, т, NHCH ₂) 1,56 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂) 1,29 (18H, м, CH ₂ (CH ₂) ₉ CH ₃) 0,81 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
4.14	-	9,75 д	2,35	8,75	7,80	7,40	2,95 (1H, к, NHCH), 0,85 (2H, к, CH ₂ CH ₂) 0,55 (2H, к, CH ₂ CH ₂)
4.15	-	10,20 д	2,28	8,60	7,76	7,25	3,35 (1H, к, NHCH) 1,85 (4H, к, 2'-CH ₂ , 5'-CH ₂) 0,45 (4H, к, 3'-CH ₂ , 4'-CH ₂)
4.16	-	9,85 д	2,36	8,70	7,88	7,32	3,82 (1H, к, NHCH) 1,75 (4H, м, 2'-CH ₂ , 6'-CH ₂) 1,35 (6H, м, 3'-CH ₂ , 4'-CH ₂ , 5'-CH ₂)
4.17	15,98	9,68 т	2,42	8,76	7,92	7,48	3,43 (3H, с, OCH ₃), 3,28 (2H, т, NHCH ₂) 3,18 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂) 1,75 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂)
4.18	15,95	9,65 т	2,40	8,72	7,95	7,46	3,53 (1H, м, OCH), 3,35 (2H, т, NHCH ₂) 3,21 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂) 1,73 (2H, к, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂) 1,10 (6H, к, CH(CH ₃) ₂)

Висновки. Взаємодією етилового естеру 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбонової кислоти з відповідними алкіламінами синтезовано ряд алкіламідів 7-метилзаміщеної 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2- α]піримідин-3-карбонової кислоти. Будова усіх синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, спектрами ЯМР ¹H. З. Алкіламиди 2-гідрокси-4-оксо-7-метил-4Н-піридо[1,2- α]піримідин-3-карбонової кислоти є перспективними об'єктами для подальшого вивчення їх біологічної активності.

Література

1. А.І. Абу Шарк. Використання попереднього планування в процесі оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин в ряду похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика.-2013.-№22(4). - С. 342-347.
2. Українець І.В. N-фенетил -2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо [1,2- α] піримідин-3-карбоксамиди як можливі противірусні агенти / Українець І.В., Таран Е.А., Березнякова Н.Л. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2014. – Т. 12, вип. 2 (46). - С. 65-69.
3. Улучшенный синтез, спектральные характеристики и пространственное строение этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4н-пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоновой кислоты / [И.В. Украинец, Н.Л. Березнякова, Е.А. Таран, А.А. Давиденко] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2014. – Т. 12, вип. 3 (47).-С. 23-27.
4. Щербак О.М. Перспективи вивчення протимікробної дії нових похідних 4н-піридо [4',3':5,6] пірано [2,3-d] піримідину / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2011. - вип. XXIV, №2. - С. 116-118.
5. Ukrainets I.V. Heterocyclic diuretics / I.V. Ukrainets, N.L. Bereznycova // Chem. of Heterocycl. Comp. – 2012. – №1. – С. 155–165.
6. Keeler J. Understanding NMR Spectroscopy. – 2nd Ed. – NY: Wiley, 2010. - 526 p.
7. Friebolin, H. Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy. – 5th Ed. - Wiley-VCH, Weinheim, 2010. – 418 p.

А.И. Абу Шарк, П.А. Безуглый, А.А. Бурьян

Синтез и исследование свойств в ряду производных 2-гидрокси-4-оксо-7-метил-4Н-пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоновой кислоты

Национальный фармацевтический университет

Вступление. Химические вещества, являющиеся производными пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоксамидов, представляют значительный интерес для фармацевтической и медицинской практики благодаря достаточно широкому спектру активности, в частности антимикробной, диуретической и противовирусной.

Цель. Разработка методики синтеза алкиламидов 7-метилзамещенной 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоновой кислоты с последующим изучением их биологической активности.

Результаты. Был осуществлен синтез алкиламидов 2-гидрокси-4-оксо-7-метил-4Н-пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоновой кислоты. Исследованы физико-химические свойства алкиламидов 2-гидрокси-4-оксо-7-метил-4Н-пиридо [1,2- α] пиридин-3-карбоновой кислоты и установлено их строение с помощью метода

ЯМР-спектроскоpii. По результатам PASS исследований, синтезированные соединения имеют потенциальную спазмолитическую, анальгезирующую и мембраностабилизирующую активности.

Ключевые слова: синтез, 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо [1,2- α] пиримидин-3-карбоновая кислота, алкиламиды, физико-химические свойства.

A.I. Abu Shark, P.O. Bezuglyi, G.O. Burian

Synthesis and research of peculiarities in range of derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Chemical compounds, which are the derivatives of pyrido[1,2- α]pyrimidine, are of considerable interest for the pharmaceutical and medical practice due to the enough wide spectrum of activity, in particular antibacterial, diuretic and antiviral. The **aim** of this study was to develop the methods of the synthesis of 7-methyl-substituted alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid, with following studying of their biological activity.

Results. The synthesis of alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid has been implemented. The physico-chemical properties of alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid have been researched and their structures have been stated by NMR spectroscopy. According to the results of PASS researches the synthesized compounds have the potential antispasmodic, analgesic and membrane stabilizing activity.

Key words: synthesis, 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid, alkylamides, physico-chemical properties.

Відомості про авторів:

Абу Шарк Амжад Ібрагім – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

Безуглий Петро Овксентійович – д. фарм. н., професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

Бур'ян Ганна Олександрівна – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

УДК 547.815.099-047.37

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

*I.M. Білай, К.В. Александрова, Д.М. Данільченко,
С.В. Левіч, Є.О. Михайлюк, О.В. Гетало, *А.О. Остапенко*

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-МЕТИЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Вступ. На сьогоднішній день дуже гостро стоїть питання пошуку нових лікарських засобів для боротьби з цукровим діабетом. Це обумовлено хронічним перебігом цього захворювання й потребою вживати цукрознижуючі препарати