

4. Синтез та антиоксидантні властивості 2-аміно-N-арил-3-(2-тієнілкарбоніл)індолізін-1-карбоксамідів / Хайрулін А.Р., Демченко, А. М., Смольський О. С., Лозинський М. О. // Фармацевтичний журнал. - 2006. - №5. - С. 58-61.
5. Синтез та антиоксидантні властивості 2-аміно-3-R-бензоіл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізінкарбоксамідів / Хайрулін А.Р., Демченко А.М., Смольський О.С., Лозинський М.О. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2008. - т. 6. - № 1(21). - С. 38-41.
6. Протизапальна та анальгезуюча активність нових похідних індолізіну / Трінус Ф.П., Бухтіарова Т.А., Демченко А.М., Хайрулін А.Р., Ядловський О.Є., Бершова Т.А., Кокоша О.М., Омеляненко З.П., Хоменко В.С. // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2009. - №2(9). - С. 40-45.
7. L. McMurray Chemical synthesis of Aspidosperma alkaloids inspired by the reverse of the biosynthesis of the Rhazinilam family of natural products / Lindsay McMurray, Elizabeth M. Beck, Matthew J. Gaunt // Angewandte chemie International edition. - 2012. - V.51. - P. 1-5.

УДК 547.327

¹Цвігун Д.І., ¹Суховєєв В.В., ²Демченко А.М., ²Янченко В.О.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,

²ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України»

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПИРИДИНІЙ ХЛОРИДУ НА ОСНОВІ α -ХЛОРАЦЕТАНІЛІДІВ

Синтезовано солі пирідинію на основі α -хлорацетанілідів та похідних ізонікотинової кислоти. Визначено залежності ймовірності прояву біологічної активності від природи замісників в амідному фрагменті молекули та розраховано гостру токсичність синтезованих сполук.

Ключові слова: α -хлорацетаміди, аміди триазолілтіооцтової кислоти, гостра токсичність, прогнозування вірогідної біологічної активності, зв'язок "структура – активність".

Синтезированы соли пиридинию на основе α -хлорацетанилидов и производных изоникотиновой кислоты. Определены зависимости вероятности проявления биологической активности от природы заместителей в амидном фрагменте молекулы и рассчитана острая токсичность синтезированных соединений.

Ключевые слова: α -хлорацетамиды, амиды триазолилтиоуксусной кислоты, острая токсичность, прогнозирование вероятной биологической активности, связь "структура – активность".

Synthesized pyridinium salts based on α -chloroacetanilide and derivatives of isonicotinic acid. The dependence of the probability of biological activity on the nature of substituents on the amide fragment of the molecule and is calculated acute toxicity of the compounds synthesized.

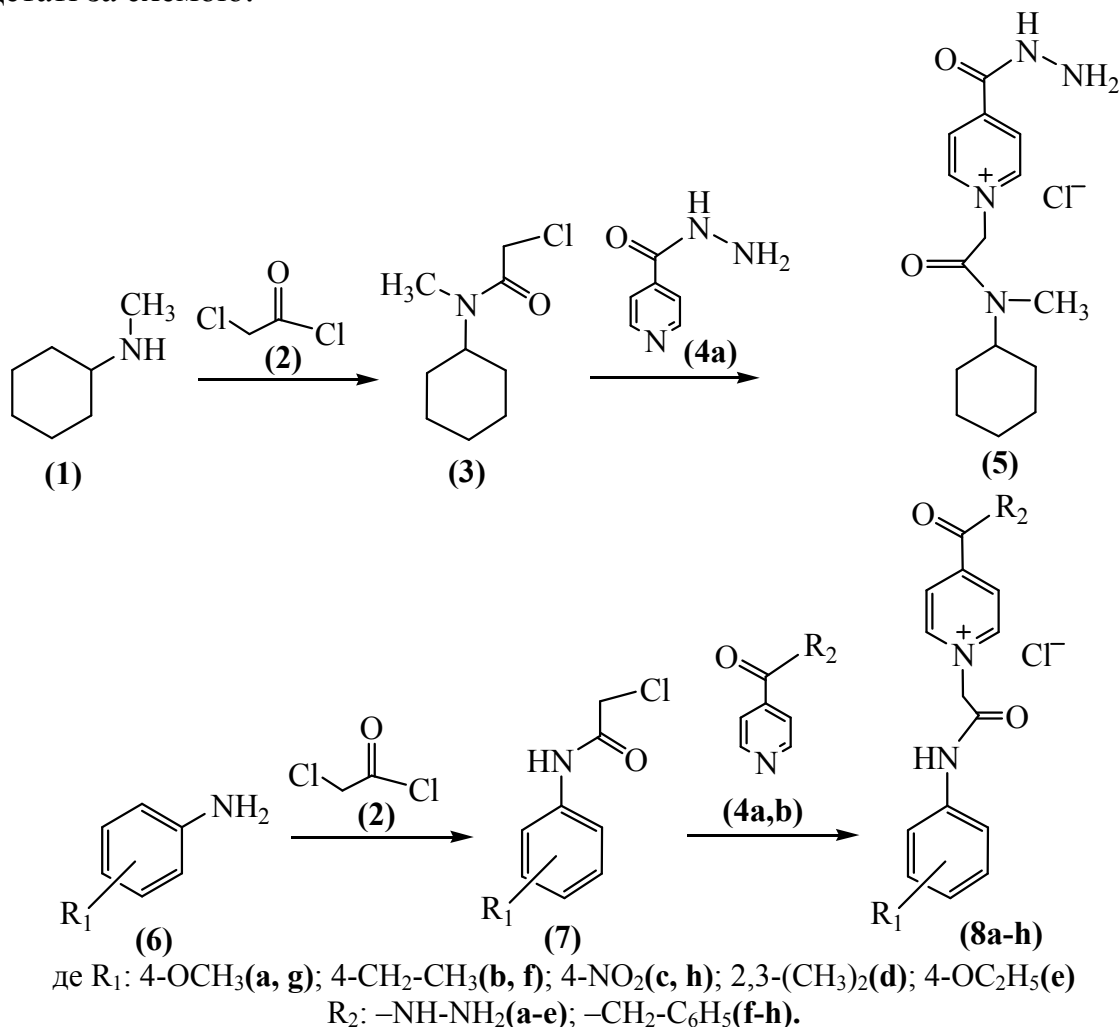
Keywords: α -chloroacetamide, amides triazolilthioacetic acid, acute toxicity, predict the likelihood of biological activity, the link "structure – activity".

Хлороцтова кислота та її аміди за рахунок високої реакційної здатності в реакціях алкілування є перспективними синтонами для синтезу нових біологічно активних сполук. Залишок хлороцтової кислоти зустрічається в ряді препаратів, серед яких є перспективним протираковий препарат TNP-470 (розробка Takeda) алкілюючої дії [1–3].

Тому метою нашого дослідження є синтез нових перспективних похідних α -хлорацетанлідів на основі комерційно доступної сировини та визначення їх ймовірної біологічної дії.

Як об'єкт дослідження нами було обрано солі піридинію, що синтезовані на основі α -хлорацетанлідів та похідних ізонікотинової кислоти.

Вихідні α -хлорацетаміди (**3**, **7**) одержані нами за реакцією ацилування відповідних амінів хлорацетилхоридом в ксилені. Алкілування гідразиду (**4a**) ($R_2 = \text{NH-NH}_2$) та бензиламиду (**4b**) ($R_2 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) α -хлорацетанлідів проводили в етилацетаті за схемою:



Одержані сполуки є кристалічними речовинами, що розчинні в ізопропіловому спирті та етанолі (табл. 1). Склад і будову зазначених сполук підтверджено елементним аналізом методом ЯМР ¹H-спектроскопії.

Таблиця 1.

Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула
5	183–185	79	C ₁₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₂
8a	118–120	43	C ₁₅ H ₁₇ N ₄ O ₃
8b	146–148	39	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₂
8c	178–180	44	C ₁₄ H ₁₄ N ₅ O ₄
8d	159–160	54	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₂
8e	130–132	68	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₃
8f	153–155	44	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₂
8g	213–215	57	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₃
8h	208–210	78	C ₂₁ H ₁₉ N ₄ O ₄

Для визначення залежності фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови нами використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії v. 1.703 [4], яка дає змогу прогнозувати широке коло фармакологічної дії органічних сполук.

Експериментальна хімічна частина

Синтез 1-(2-(циклогексил(метил)аміно)-2-оксоетіл)-4-(гідразин карбоніл)піридин-1-ій хлориду (5).

В круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 1,89 г (0,01 моль) 2-хлор-N-циклогексил-N-метилацетаміду (3) та 1,37 г (0,01 моль) ізонікотингідрозиду (4) та 30 мл етилацетату і кип'ятили з оберненим холодильником протягом 2 год. Одержану кристалічну речовину (5) відфільтрували і перекристалізували в ізопропанолі. Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO-d₆, TMC) δ, м.д.: 2.46 (3H, с, CH₃); 1.11-2.03 (10H, м, C₆H₁₁); 2.88 (1H, к, C₆H₁₁); 4.69 (2H, с, CH₂); 7.74 і 8.72 (4H, д-д, Py); 8.96 (2H, с, NH₂); 10.18 (2H, с, NH).

Аналогічно до сполуки (5) одержано похідні (8a-h).

Експериментальна фармакологічна частина

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (4a-e) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [5].

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 2).

Знайдено, що активність синтезованих сполук суттєво залежить від електронних властивостей замісника в ароматичному кільці. Так, при дослідженні залежності активності від будови сполук (8a) і (8e) виявлено, що з при заміщенні –OCH₃ групи на –OCH₂CH₃ спостерігається чітке зниження всіх видів активності в межах від 0,2% до 18,9% (рис.1).

Таблиця 2.

Імовірна фармакологічна активність синтезованих речовин

Вірогідність активності, (%)	Синтезовані сполуки								
	5	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h
Ethanolamineoxidase inhibitor	56,3	85,2	84,5	85,9	85,0	82,3	–	21,6	–
Aminedehydrogenase inhibitor	46,4	87,5	77,2	71,0	79,6	73,2	26,9	–	–
Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor	66,2	82,9	82,9	85,0	83,8	81,8	–	–	–
Generalpump inhibitor	48,1	35,4	–	–	29,0	33,4	46,7	54,0	48,1
Taurinedehydrogenase inhibitor	58,2	75,8	79,2	67,3	71,9	56,9	33,1	34,2	26,2
Transcriptionfactor STAT inhibitor	–	67,8	58,3	66,1	60,7	69,7	25,4	34,1	32,9
Antimycobacterial	26,0	60,5	52,8	69,7	50,7	60,3	–	–	25,1

Сполука **(8a)** найбільше виявляє себе як Aminedehydrogenase inhibitor, а речовина **(8e)** – як Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor.

Гостру токсичність досліджуваних речовин розраховано в залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин: $DL_{50} = 0,00065 \cdot E_{зв.} + 1,570$ (г/кг), $E_{зв.} = \sum E_{зв_i} \cdot n_i$, де $E_{зв.}$ – сумарна енергія зв'язків в молекулі (Ккал/моль); n_i – кількість зв'язків даного виду в молекулі речовини; $E_{зв_i}$ – енергія зв'язку певного виду, що визначається по таблиці стандартних енергій зв'язків [6].

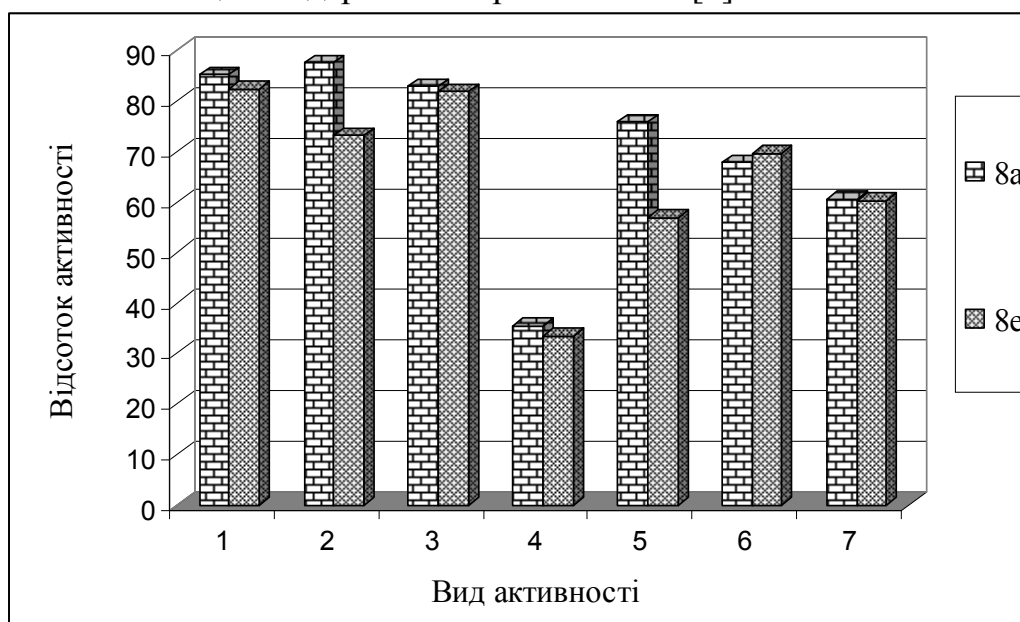


Рис. 1. Моделювання фармакологічної активності при зниженні електронегативності R (%): 1 – Ethanolamineoxidase Inhibitor; 2 – Aminedehydrogenase inhibitor; 3 – Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor; 4 – General pump inhibitor; 5 – Taurine dehydrogenase inhibitor; 6 – Transcriptionfactor STAT inhibitor; 7 – Antimycobacterial.

Встановлено, що токсичність сполук (**5a-h, 8**) коливається в межах від 3,93 до 5,34 (табл. 3).

Таблиця 3.

Сумарна енергія зв'язків та гостра токсичність синтезованих сполук

	Синтезовані сполуки								
	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	8
$\Sigma E_{зв_i} \cdot n_i$, (Ккал/моль)	4003,9	2942	3019,9	3245,9	3010	4779	5511	5165,6	4531
LD ₅₀ , (г/кг)	4,17	3,48	3,53	3,68	3,53	4,68	5,34	4,93	4,515

Висновки

1. Синтезовано нові похідні α -хлорацетанілідів.
2. Склад і будову одержаних речовин підтверджено елементним аналізом і спектрально.
3. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.
4. Встановлено залежність фармакологічної активності від електронних властивостей замісників.
5. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути використані як білдинг-блоки для створення нових поліфункціональних фармацевтичних засобів.

Література

1. T. Fujita, T. Kanamaru, M. Folkman, D. Ingber (Children's Med. Cent. Corp.; Takeda Chemical Industries, Ltd.) Angiogenesis inhibitory agent. EP 0357061.
2. S. Marui, F. Itoh, Y. Kozai, K. Sudo, S. Kishimoto Chemical modification of fumagillin. I. 6-O-Acyl, 6-O-sulfonyl, 6-O-alkyl, and 6-O-(N-substituted-carbamoyl)fumagillols. Chem Pharm Bull 1992, 40, 1, P. 96–101.
3. S. Kishimoto, T. Fujita, (Takeda Chemical Industries, Ltd.) Fumagillol derivs. EP 0359036; EP 0682020; JP 1991007270; US 5164410; US 5166172; US 5180738; US 5698586 .
4. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, С. 8–12.
5. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>.
6. Пат. РФ, G01N33/00. Способ определения величины острой токсичности химических веществ по данным энергии связи в молекуле / Трушков В.Ф.; Клабукова Е.Р – № 2164684; Заяв. 27.01.1998; Опубл. 27.03.2001.

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОКОМПОЗИЦІЙНИХ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНОВИХ МАТЕРІАЛІВ НАПОВНЕНИХ ФУЛЕРИТОМ

Розроблено нові наноконпозиційні матеріали на основі епоксиполіуретану, який містить у своєму складі нанорозмірний фулерит. Досліджено вплив нанонаповнювача та його концентрації на структуру та властивості композиту, здатність до біодеградації в умовах *in vitro*.

Разработаны новые наноконпозиционные материалы на основе эпоксиполиуретана, содержащего в своем составе наноразмерный фуллерит. Исследовано влияние нанонаполнителя и его концентраций на структуру и свойства композита, способность к биодеструкции в условиях *in vitro*.

The new nanocomposite material based epoxy polyurethane, containing in its composition nanoscale Fullerite. The influence of the nanofiller and its concentration on the structure and properties of the composite, the ability to biodegradation in conditions *in vitro* are studied.

Ключові слова: епоксиполіуретан, фулерит, наноконпозиції

Одним з найбільш простих і високоефективних методів створення полімерних наноконползитів є структурна модифікації полімерів шляхом введення до їх складу нанонаповнювачів, які можуть значно покращувати або змінювати властивості полімерного матеріалу.

Перспективним напрямком досліджень хімії високомолекулярних сполук є створення наноконпозиційних матеріалів, наповнених фулереном та фулеритом. Фулерит являє собою суміш C_{60} та C_{70} (фулеренів) і є одним з найбільш перспективних нанонаповнювачів — це зумовлено його фізичними та хімічними властивостями [1, 2]. Велика увага приділяється використанню фулероїдних нанонаповнювачів у в фармакології та медицині при створенні нових лікарських препаратів [3-5].

Враховуючи вищенаведене, здається доцільним створення наноконпозиційних матеріалів на основі біосумісного епоксиполіуретану та фулериту, які передбачаються для подальшого використання в медицині, та дослідження впливу нанонаповнювача на фізико-механічні, теплофізичні властивості конпозиційного матеріалу, його структуру, здатність до біодеградації в умовах *in vitro*.

В роботі були використані фулерит суміші C_{60}/C_{70} фірми Acros Organics (Бельгія) C_{60} -68,7%; C_{70} -27,1 %.

Епоксиполіуретанові наноконпозиційні матеріали отримували взаємодією ізоціанатного форполімеру на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ 2000) і 2,4-