

УДК 547.75:547.83

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-АМІНО-3-*R*-БЕНЗОІЛ-*N*-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)- 1-ІНДОЛІЗИНКАРБОКСАМІДІВ

А.Р.Хайрулін, А.М.Демченко*, О.С.Смольський*, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м.Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: khairulin@online.ua

* Інститут фармакології і токсикології АМН України

Ключові слова: броміди 2-бромо-1-(2-оксо-2-арилетил)піридинію; 2-ціано-*N*-(4-метоксифеніл)ацетамід; антиоксидантна активність

Реакцією бромідів 2-бромо-1-(2-оксо-2-арилетил)піридинію з 2-ціано-*N*-(4-метоксифеніл)ацетамідом синтезовані нові 2-аміно-3-*R*-бензоіл-*N*-(4-метоксифеніл)-1-індолізінкарбоксаміди. Вивчені антиоксидантні властивості синтезованих сполук.

THE SYNTHESIS AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF 2-AMINO-3-*R*-BENZOYL-*N*-(4-METHOXYPHENYL)-1-INDOLYZINE CARBOXAMIDES

A.R.Khairulin, A.M.Demchenko, A.S.Smolsky, M.O.Loizinsky

The synthesis of new 2-amino-3-*R*-benzoyl-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-indolyzine carboxamides has been performed by the reaction of 2-bromo-1-(2-oxo-2-arylethyl)pyridinium bromides with 2-cyano-*N*-(4-methoxyphenyl)acetamide. The antioxidative properties of the compounds synthesized have been studied.

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА 2-АМИНО-3-*R*-БЕНЗОИЛ-*N*-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1-ИНДОЛИЗИНКАРБОКСАМИДОВ

А.Р.Хайрулин, А.М.Демченко, А.С.Смольский, М.О.Лозинский

Реакцией бромидов 2-бромо-1-(2-оксо-2-арилэтил)пиридиния с 2-циано-*N*-(4-метоксифеніл)ацетамидом синтезированы новые 2-амино-3-*R*-бензоил-*N*-(4-метоксифеніл)-1-индолизинкарбоксамиды. Изучены антиоксидантные свойства синтезированных соединений.

Похідним індолізіну притаманні різноманітні біологічні властивості. Вони можуть використовуватись як антимікробні [1], протизапальні [2] та серцево-судинні препарати [3]. У зв'язку з цим дослідження фізіологічної активності нових похідних індолізіну є перспективним напрямком у сучасній фармакології. Нещодавно нами повідомлялось [4], що 2-аміно-*N*-арил-3-(тієн-2-ілкарбоніл)-індолізін-1-карбоксаміди в дослідіах *in vitro* проявили себе як сполуки з високою антиоксидантною активністю. Продовжуючи дослідження, в даній роботі ми синтезували ряд нових 2-аміно-3-*R*-бензоіл-*N*-(4-метоксифеніл)-1-індолізінкарбоксамідів і дослідили їх антиоксидантні властивості за умов штучного окисного стресу.

Синтез 2-аміно-3-*R*-бензоіл-*N*-(4-метоксифеніл)-1-індолізінкарбоксамідів 3а-*j* здійснювався шляхом взаємодії бромідів 2-бромо-1-(2-оксо-2-арилетил) піридинію 1а-*j* [5] з 2-ціано-*N*-(4-метоксифеніл)ацетамідом 2 та триетиламіном у середовищі абсолютного ДМФА [6] (схема).

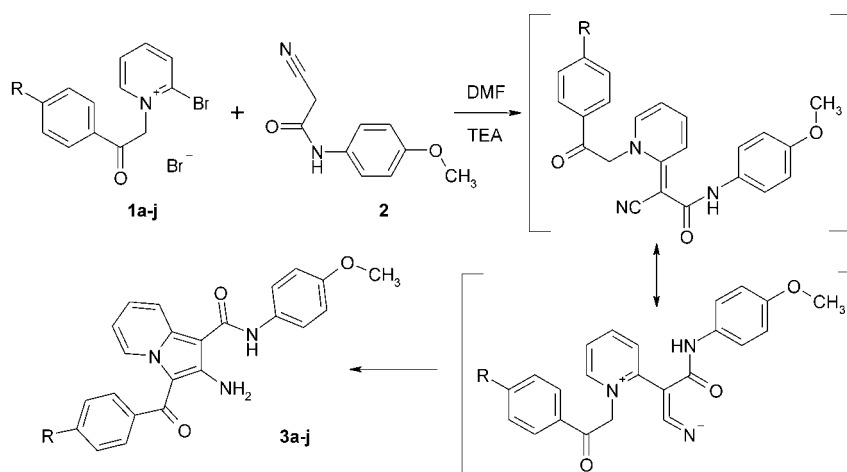
Синтезовані нові сполуки 3а-*j* — світло-жовті або жовті кристалічні речовини, розчинні в толуолі, ДМФА, важко розчинні у спиртах, нерозчинні у воді та діетиловому етері. Склад і структури всіх

синтезованих сполук доведені даними ЯМР ¹H спектроскопії (табл. 2) та елементного аналізу (табл. 1).

Антиоксидантну активність (АОА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* згідно з рекомендаціями [7]. Метод заснований на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [8].

Індукцію NO викликали дією на проби з натрію нітропрусидом світла з люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв при 20°C. Інкубаційна суміш містила 4 мл 0,001% розчину натрію нітропрусиду, 0,5 мл 0,01% розчину аскорбінової кислоти та досліджувані речовини (0,5 мл) із кінцевими значеннями титру у загальній інкубаційній суміші відповідно 3 · 10⁻³, 3 · 10⁻⁵ та 3 · 10⁻⁷ мг/мл.

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за мірою інгібування окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації зміни оптичної густини досліджуваного розчину при довжині хвилі 265 нм на спектрофотометрі СФ-26. АОА виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбінової кислоти. Для отримання результатів зміни оптичної густини до-



R = H (a), Br (b), Cl (c), F (d), Me (e), Et (f), iPr (g), MeO (h), EtO (i), NO₂ (j).

Схема

Таблица 1

Структурні та фізико-хімічні властивості
2-аміно-3-R-бензоїл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізінкарбоксамідів 3a-j

Сполука	R	Емпірична формула	Зайдено, % Вираховано, %			Т.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		
3a	H	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	71.3 71.6	4.56 4.96	10.8 10.9	212-215	75
3b	Br	C ₂₃ H ₁₈ BrN ₃ O ₃	58.8 59.5	3.88 3.91	9.12 9.05	235-237	84
3c	Cl	C ₂₃ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	64.5 65.8	4.2 4.3	9.92 10.01	215-217	80
3d	F	C ₂₃ H ₁₈ FN ₃ O ₃	66.2 68.4	4.5 4.5	10.22 10.42	190-193	79
3e	CH ₃	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	72.12 72.14	5.24 5.3	10.63 10.5	225-227	72
3f	CH ₃ CH ₂	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃	72.5 72.6	5.44 5.6	10.35 10.1	220-223	76
3g	(CH ₃) ₂ CH	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	73.4 73.1	5.8 5.89	10.1 9.83	207-209	78
3h	CH ₃ O	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₄	69.3 69.3	5.02 5.1	10.6 10.1	210-212	70
3i	CH ₃ CH ₂ O	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄	69.7 69.9	5.16 5.4	9.82 9.8	204-206	69
3j	NO ₂	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₅	63.7 64.1	4.15 4.2	12.91 13.02	198-200	71

Таблица 2

Спектри ЯМР ¹H сполук 3a-j

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д. (DMCO-d ₆)
3a	3.73 с (3H, OMe), 5.76 с (2H, NH ₂), 6.88-7.60 м (11H, аром. + індоліз.), 7.76 д (1H ⁸ індоліз.), 9.3 д (1H ⁵ індоліз.), 9.51 с (1H, NH)
3b	3.73 с (3H, OMe), 5.74 с (2H, NH ₂), 6.89-7.77 м (11H, аром. + індоліз.), 9.27 д (1H ⁵ індоліз.), 9.5 с (1H, NH)
3c	3.73 с (3H, OMe), 5.76 с (2H, NH ₂), 6.88-7.60 м (10H, аром. + індоліз.), 7.76 д (1H ⁸ індоліз.), 9.3 д (1H ⁵ індоліз.), 9.51 с (1H, NH)
3d	3.73 с (3H, OMe), 5.75 с (2H, NH ₂), 6.89-7.68 м (10H, аром. + індоліз.), 7.8 д (1H ⁸ індоліз.), 9.3 д (1H ⁵ індоліз.), 9.49 с (1H, NH)
3e	2.5 с (3H, Me), 3.73 с (3H, OMe), 5.76 с (2H, NH ₂), 6.9-7.56 м (10H, аром. + індоліз.), 7.76 д (1H ⁸ індоліз.), 9.27 д (1H ⁵ індоліз.), 9.52 с (1H, NH)
3f	1.4 т (3H, CH ₃), 3.73 с (3H, OMe), 4.0 кв. (2H, CH ₂), 5.67 с (2H, NH ₂), 6.84-7.55 м (10H, аром. + індоліз.), 7.77 д (1H ⁸ індоліз.), 9.24 д (1H ⁵ індоліз.), 9.402 с (1H, NH)
3g	0.805 д (3H, CH ₃), 0.961 д (3H, CH ₃), 2.33 секст. (1H CH), 3.74 с (3H, OMe), 5.66 с (2H, NH ₂), 6.83-7.55 м (10H, аром. + індоліз.), 7.76 д (1H ⁸ індоліз.), 9.24 д (1H ⁵ індоліз.), 9.41 с (1H, NH)
3h	3.73 с (3H, OMe), 3.87 с (3H, OMe), 5.75 с (2H, NH ₂), 6.89-7.68 м (10H, аром. + індоліз.), 7.8 д (1H ⁸ індоліз.), 9.3 д (1H ⁵ індоліз.), 9.49 с (1H, NH)
3i	1.39 т (3H, CH ₃), 3.74 с (3H, OMe), 4.10 к. (2H, CH ₂), 5.67 с (2H, NH ₂), 6.84-7.55 м (10H, аром. + індоліз.), 7.77 д (1H ⁸ індоліз.), 9.24 д (1H ⁵ індоліз.), 9.402 с (1H, NH)
3j	3.74 с (3H, OMe), 5.74 с (2H, NH ₂), 6.89-7.77 м (11H, аром. + індоліз.), 9.27 д (1H ⁵ індоліз.), 9.5 с (1H, NH)

Таблиця 3

Антирадикальна активність 2-аміно-3-R-бензоїл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізін-карбоксамідів 3a-j

Сполука	Титр, мг/мл	Оптична густина			АОА, %
		до інкубації	після інкубації	зміна оптичної густини	
3a	Контроль	0,525±0,002	0,1585±0,033	0,3665	0,0
	3•10 ⁻³	0,595±0,002	0,472±0,013	0,123	66,4
	3•10 ⁻⁵	0,521±0,005	0,260±0,036	0,261	28,9
	3•10 ⁻⁷	0,512±0,006	0,177±0,032	0,335	8,7
3b	Контроль	0,525±0,002	0,080±0,012	0,445	0,0
	3•10 ⁻³	0,551±0,001	0,270±0,004	0,280	37,0
	3•10 ⁻⁵	0,526±0,005	0,200±0,023	0,326	26,8
	3•10 ⁻⁷	0,523±0,007	0,253±0,033	0,270	39,3
3c	Контроль	0,525±0,002	0,1585±0,033	0,3665	0,0
	3•10 ⁻³	0,564±0,007	0,382±0,005	0,182	50,3
	3•10 ⁻⁵	0,523±0,014	0,269±0,045	0,254	30,7
	3•10 ⁻⁷	0,503±0,002	0,259±0,023	0,243	33,5
3d	Контроль	0,525±0,002	0,080±0,012	0,445	0,0
	3•10 ⁻³	0,560±0,002	0,320±0,025	0,240	46,1
	3•10 ⁻⁵	0,512±0,003	0,209±0,030	0,302	32,1
	3•10 ⁻⁷	0,510±0,010	0,286±0,001	0,224	49,6
3e	Контроль	0,461±0,007	0,385±0,012	0,076	0,0
	3•10 ⁻³	0,521±0,005	0,464±0,007	0,057	25,4
	3•10 ⁻⁵	0,468±0,009	0,397±0,012	0,070	7,50
	3•10 ⁻⁷	0,454±0,006	0,381±0,006	0,224	4,80
3f	Контроль	0,461±0,007	0,385±0,012	0,076	0,0
	3•10 ⁻³	0,505±0,002	0,417±0,009	0,088	-15,8
	3•10 ⁻⁵	0,469±0,001	0,395±0,002	0,074	2,20
	3•10 ⁻⁷	0,475±0,017	0,377±0,013	0,098	-28,9
3g	Контроль	0,461±0,007	0,385±0,012	0,076	0,0
	3•10 ⁻³	0,478±0,005	0,403±0,005	0,075	0,90
	3•10 ⁻⁵	0,483±0,019	0,370±0,018	0,113	-49,1
	3•10 ⁻⁷	0,454±0,004	0,328±0,003	0,126	-65,4
3h	Контроль	0,512±0,001	0,402±0,001	0,110	0,0
	3•10 ⁻³	0,547±0,005	0,416±0,011	0,131	-18,8
	3•10 ⁻⁵	0,425±0,012	0,306±0,005	0,119	30,4
	3•10 ⁻⁷	0,506±0,005	0,300±0,013	0,205	14,9
3i	Контроль	0,512±0,001	0,402±0,001	0,110	0,0
	3•10 ⁻³	0,550±0,008	0,436±0,009	0,114	-3,60
	3•10 ⁻⁵	0,505±0,002	0,395±0,010	0,110	12,9
	3•10 ⁻⁷	0,514±0,007	0,318±0,043	0,196	-110,0
3j	Контроль	0,500±0,001	0,385±0,001	0,115	0,0
	3•10 ⁻³	0,586±0,004	0,436±0,006	0,150	-30,3
	3•10 ⁻⁵	0,514±0,016	0,308±0,005	0,206	-10,5
	3•10 ⁻⁷	0,498±0,011	0,257±0,017	0,241	-63,3

слідних розчинів паралельно проводили контрольну пробу, що не містила розчинів препаратів. При цьому оптичну густина розчинів вимірювали до та після інкубації. Математичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [9].

Слід відмітити, що речовина 3a зменшує свою АОА прямо пропорційно концентрації (із зменшення титру речовини її АОА зменшується відповідно).

Характерно, що антирадикальна активність сполук 3d, 3b, 3c практично не залежить від кінцевої концентрації титру. При цьому для речовин 3b та 3d їх найменша концентрація (10⁻⁷ мг/мл) харак-

теризується максимальним значенням АОА, відповідно 39,3 та 49,6%. Це наводить на думку про можливість використання мінімальних концентрацій у подальших дослідженнях цих сполук.

Співставляючи характер та природу замісників у бензоїльному залишку в третьому положенні системи та ступінь антирадикальної дії сполук 3a, 3b, 3c, 3d, можна відмітити, що наявність галогенів у сполуках 3d, 3b, 3c (відповідно -F, -Br, -Cl) стабілізує АОА даних речовин при зменшенні їх титру.

Аналіз активності сполук 3f, 3g, 3h, 3i, що в якості замісників містять алкільні та алкоксигрупи, свідчить про суттєве зниження антиокси-

дантною та посилення прооксидантної активності. При цьому у сполук 3f, 3g та 3i зниження концентрації посилює прооксидантну дію, а у речовини 3h при зменшенні концентрації прооксидантна активність змінюється на антиоксидантну. Що стосується сполуки 3j ($R=NO_2$), то вона в усіх дослідних концентраціях є прооксидантом, при цьому найбільш виражена активність спостерігається при мінімальній концентрації.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР 1H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота — 300 МГц, розчинник ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу 2-аміно-3-R-бензоїл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізинкарбоксамідів (3a-j). До 0,01 Моль четвертинної солі 2-бromo-1-(2-оксо-2-арилетил) піридинію броміду 1a-j в 10 мл абсолютного ДМФА додають 0,015 Моль 2-ціано-N-(4-метоксифеніл)ацетаміду 2 та 0,03 Моль триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин, після чого охолод-

жують і виливають у воду. Фільтрують, кристалізують із суміші етиловий спирт — ДМФА 3:1 або толуену.

Висновки

1. На основі реакції броміду 2-бromo-1-(2-оксо-2-арилетил) піридинію з заміщеними амідами ціанооцтової кислоти запропонований метод синтезу 2-аміно-3-R-бензоїл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізин карбоксамідів.

2. Синтезовані речовини 3a, 3b, 3c, 3d, 3e в усіх дослідних концентраціях проявляють антиоксидантну активність.

3. Ступінь антиоксидантної дії для речовин 3b, 3c, 3d суттєво залежить від характеру замісників, а для сполук 3a та 3e — відповідно, від концентрації речовини.

4. 2-Аміно-3-R-бензоїл-N-(4-метоксифеніл)-1-індолізин карбоксаміди мають виражену анти- та прооксидантну дію та можуть бути рекомендовані для подальших фармакологічних досліджень як потенційні речовини — регулятори вільнорадикальних процесів у клітині.

Література

1. Салдабол Н.О., Алексеева Л.Н., Бризга Б.А. и др. // *Хим.-фармац. журн.* — 1970. — №4. — С. 20.
2. Casagrande C., Invernizzi A., Ferrini R., Miragoli G. // *Il Farmaco (Ital.)*. — 1971. — Vol. 26. — P. 1056.
3. Negwer M. *Organic chemical drugs and their synonyms*. — Akademie Verlag, Berlin, 1994. — Vol. 1-4.
4. Хайрулін А.Р., Демченко А.М., Смольський О.С., Лозинський М.О. // *Фармац. журн.* — 2006. — №6. — С. 58 — 61.
5. Blank B. // *J. Med. Chem.* — 1978. — Vol. 21. — P. 489-492.
6. Pauls H., Krohnke F. // *Chem. Ber.* — 1977. — Vol. 110. — P. 1294-1303.
7. *Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях in vitro: Метод. рекоменд.* — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
8. Губен-Вейль. *Методы органической химии*. — 2-е изд., стер. — Т. 2. *Методы анализа*. — М.: Химия, 1967. — 1032 с.
9. Лакин Г.В. *Биометрия*. — М.: Высш. шк., 1990. — 351 с.

Надійшла до редакції 24.10.2007 р.