



УДК 547.484.22.:615.273.52

## СИНТЕЗ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОАТОВ 4-МЕТИЛ-2-ПИРИДИЛАММОНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

**И.Н. ЧЕРНОВ**  
**А.В. СТАРКОВА**  
**Н.М. ИГИДОВ**  
**Б.Я. СЫРОПЯТОВ**

*Пермская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: ximik59@googlemail.com*

В результате реакции 2-амино-4-метилпиридина с ароилпировиноградными кислотами получены 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония. Изучено их влияние на свертывающую систему крови.

Ключевые слова: ароилпировиноградные кислоты, 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония, антикоагулянтная активность.

**Введение.** Ранее было показано [1, 2], что соли гетероциклических аминов и ароилпировиноградных кислот обладают гипогликемической, антикоагулянтной активностью. Работы, посвященные изучению влияния 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония на свертывание крови, нам неизвестны. В то же время поиск веществ с прямой антикоагулянтной активностью является актуальным, так как лекарственных средств с этим действием чрезвычайно мало.

**Материалы и методы.** Нами получен ряд 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония IIa-и взаимодействием ароилпировиноградных кислот Ia-и с 2-амино-4-метилпиридином.

*Рис. Схема синтеза 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония*

Все полученные соединения представляют собой бесцветные или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в воде, уксусной кислоте, трудно растворимые в спирте, не растворимые в гексане, эфире.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР<sup>1</sup>H спектров. ИК-спектры записаны на приборе Specord M-80, в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе Tesla BS-567A (100 МГц) в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС.

**Биологическая часть.** Исследования проведены с помощью коагулометра «Минилаб 701». Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов. Активность соединений испытывалась в концентрации 0,5 мг/мл крови. В качестве эталона сравнения использовали гепарин в концентрации 1ЕД /мл крови. Результаты испытаний приведены в табл. 2.

**Обсуждение результатов.** Как видно из данных табл. 2, все испытанные соединения проявляют прямое антикоагулянтное действие. Наиболее активным является соединение «и» 4-(4'-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, которое в концентрации 0,5 мг/мл угнетает свертывание крови на 97,3% (p<0,001), в то время как гепарин в концентрации 1ЕД/мл тормозит свертывание крови на 324,4% (p<0,001).



Таблица 1

**Константы, выходы и спектральные характеристики  
4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония**

Соединение	Т.пл.	Выход, %	ИК	ПМР
1	2	3	4	5
Па	159-161	85	3174 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1686 (COO <sup>-</sup> ), 1601 (COхел)	2,30 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4,42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,21 с (1H, CH), 6,59 т (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 6,99-7,93 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 11,30 уш.с (1H, OH)
Пб	165-167	80	3465, 3185 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1682 (COO <sup>-</sup> ), 1598 (COхел)	2,23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4,30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,50 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 7,18-7,80 м (8H, CH, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 11,30 уш. с (1H, OH)
Пв	159-161	83	3177 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1679 (COO <sup>-</sup> ), 1598 (COхел)	-
Пг	162-165	86	3277, 3180 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1699 (COO <sup>-</sup> ), 1645 (C=C), 1584 (COхел)	1,20 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,26 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,69 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,31 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,58 т (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 7,18-7,80 м (8H, CH, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 11,30 уш.с (1H, OH)
Пд	170-172	85	3186 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1679 (COO <sup>-</sup> ), 1608 (C=C), (COхел)	1,37 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4,12 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,18 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,52 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 6,64-7,91 м (8H, CH, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 10,00 уш. с (1H, OH)
Пе	109-111	79	3438, 3292 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1654 (COO <sup>-</sup> ), 1613 (C=C), (COхел)	2,24 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2,38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4,22 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,11 с (1H, CH), 6,52 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 6,98-7,74 м (6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N)
Пж	136-138	91	3282, 3170 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1669 (COO <sup>-</sup> ), 1638 (C=C), 1598 (COхел)	2,27 с (3H, 2CH <sub>3</sub> ), 3,89 с (6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 6,43 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 6,78-7,63 м (7H, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 14,30 уш. с (1H, OH)
Пз	166-168	85	3256, 3180 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1697 (COO <sup>-</sup> ), 1599 (C=C), COхел)	2,28 с (3H, 2CH <sub>3</sub> ), 4,29 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6,54 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 7,24-7,84 м (8H, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 13,20 уш. с (1H, OH)
Пи	168-170	84	3267, 3181 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 1684 (COO <sup>-</sup> ), 1603 (C=C, COхел)	2,24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6,53 уш. с (3H, ON+H <sub>3</sub> ), 7,14-7,99 м (8H, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N), 13,20 уш. с (1H, OH)



Таблица 2

**Влияние 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония на свертываемость крови**

Соединение	Время свертывания, с; контроль	Время свертывания, с; опыт	%изменения свертываемости	P
Па	150,5±12,85	220,4±14,25	-46,4	<0,01
Пб	150,8±12,92	182,7±19,60	-21,2	<0,05
Пв	141,6±11,50	268,6±22,70	-90,1	<0,001
Пг	121,6±9,40	214,9±20,21	-76,7	<0,01
Пд	152,4±10,66	287,9±44,20	-88,9	<0,02
Пе	156,8±12,32	285,1±50,04	-81,8	<0,05
Пж	144,6±8,96	188,1±16,81	-30,1	<0,05
Пз	157,6±13,74	298,1±24,80	-89,1	<0,01
Пи	116,2±7,48	229,3±17,70	-97,3	<0,001
Гепарин	145,7±9,64	618,3±55,88	-324,4	<0,001

**Выводы**

1. Синтезированы ранее не описанные в литературе 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония.
2. 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония – перспективные для поиска соединения с прямой антикоагулянтной активностью.
3. 4-(41-Бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония рекомендуется для углубленных исследований в качестве потенциального лекарственного средства.

**Литература**

1. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, В.В. Юшков, П.А. Мокин, Ф.В. Собино, Т.Ф. Одегова, Б.Я. Сыропятов, К.В. Яценко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №2. – С. 37-40.
2. Синтез и гипогликемическая активность аммонийных солей ароилпировиноградных кислот / Т.В. Бородина, Г.Н. Пестов, И.П. Булатов, Н.М. Игидов, В.П.Котегов // Актуальные проблемы современной науки и образования : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Уфа, 2010. – Т.П. – С. 611-614.

**SYNTHESIS OF 4-ARYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENOATE 4-METHYL-2-PIRIDILAMMONIY AND ITS INFLUENCE ON BLOOD COAGULATION**

**I.N. CHERNOV  
A.V. STARKOVA  
N.M. IGIDOV  
B.YA. SYROPYATOV**

*Perm State Pharmaceutical Academy*

*e-mail: ximik59@googlemail.com*

By reaction of 2-amino-4-methylpyridine with aroylpyruvic acids the 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenolate of 4-methylpyridin-2-aminium are obtained. Their influence on blood coagulation system is studied.

Keywords: aroylpyruvic acids, 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenolate of 4-methylpyridin-2-aminium, anticoagulant activity.