

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.98.52.002>

## АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, [nina.kolotowa2015@yandex.ru](mailto:nina.kolotowa2015@yandex.ru)

**А.В. Старкова**, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, [allaperm@list.ru](mailto:allaperm@list.ru)

Изучена антигельминтная активность 21 производного 1,4-дикарбонных кислот в опытах на дождевых червях по сравнению с антигельминтными препаратами «Левамизол» и «Пирантел». Установлено, что феноксиацетилгидразид и 4-антипириламид цитраконовой кислоты, имидазолиламид и метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты и изоникотиноилгидразид фталевой кислоты оказывают более выраженное антигельминтное действие по сравнению с «Пирантелом», а действие феноксиацетилгидразида цитраконовой кислоты сопоставимо с таковым «Левамизола».

**Ключевые слова:** монозамещенные амиды и гидразиды, 1,4-дикарбонные кислоты, антигельминтная активность

Гельминтные инфекции входят в число самых распространенных инфекций в мире и поражают чаще всего самые бедные и социально неблагополучные сообщества. По информации Всемирной организации здравоохранения, примерно 1,5 миллиарда человек в мире инфицированы гельминтами. По официальным данным, заболеваемость гельминтозами в России составляет около 1%, при этом наиболее часто от этого заболевания страдают дети.

Поиск соединений с высокой антигельминтной активностью является актуальным, поскольку многие препараты, применяемые для лечения гельминтозов, токсичны для человека и вызывают тяжелые побочные реакции, среди которых нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы (ССС) и системы крови; кроме того, при их продолжительном использовании часто развивается нечувствительность гельминтов к данным препаратам [1,2].

Ранее при исследовании антигельминтной активности ряда гетериламидов 1,4-дикарбонных кислот были обнаружены соединения с антигельминтным эффектом, причем некоторые соединения превышали активность препаратов «Левамизол» и «Пирантел» [3]. Впервые антигельминтное действие моногидразидов 1,4-дикарбонных кислот было изучено для производных итаконовой и диметилмалеиновой кислот, но антигельминтного эффекта не обнаружено [4]. Позднее среди монозамещенных гидразидов 1,4-дикарбонных кислот были обнаружены соединения с антигельминтным действием [5]. Однако антигельминтная активность изучена для узкого круга производных 1,4-дикарбонных кислот.

**Цель** данной работы — поиск среди монозамещенных амидов и гидразидов

1,4-дикарбоновых кислот соединений с выраженной антигельминтной активностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами изучения биологической активности явились монозамещенные амиды и гидразиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот, а также соли гидразида фталевой кислоты, синтезированные на кафедре аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии по известным методикам [6–9]. Формулы исследованных соединений представлены на рисунке.

Изучение антигельминтной активности соединений проводили по методике М.П. Николаева [10] с использованием дождевых червей длиной 5–8 см и диаметром 3–5 мм, приобретенных в торговой сети «Зоомагазин» г. Перми. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали

5 особей червей, далее фиксировали время наступления смерти каждой особи по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. Продолжительность жизни червей в контроле в очищенной воде составляет около суток (24±1 ч). В качестве препаратов сравнения использовали противогельминтные препараты «Пирантел» (ООО «Озон», Россия) и «Левамизол» (Gedeon Richter, Венгрия) с действующим сроком годности, приобретенные в аптечной сети.

Результаты экспериментов обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера — Стьюдента [11].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена антигельминтная активность 9 монозамещенных амидов (соед. 1–9), 10 гидразидов (соед. 10–16, 19–21) и 2 солей гидразидов (соед. 17 и 18) 1,4-дикарбоновых кислот. Два гетериламида 1,4-дикарбоновых

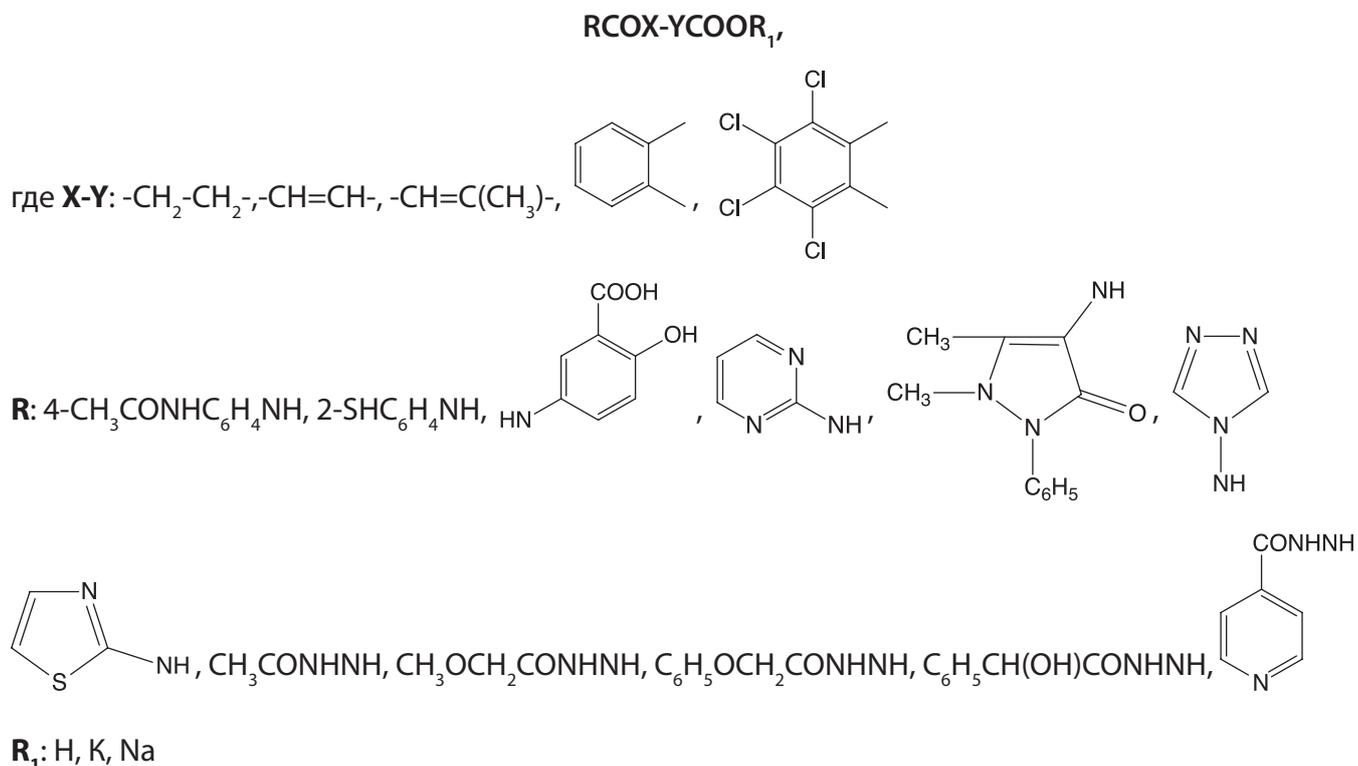


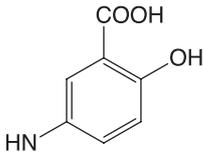
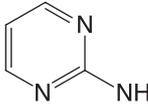
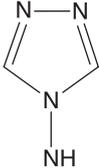
РИС. 1. Химические формулы исследованных соединений

кислот (соед. 5 и 8) проявили антигельминтное действие: имидозолиламид малеиновой кислоты (соед. 5) и 4-антипириламид цитраконовой кислоты (соед. 8) в 2 и 1,8 раза соответственно активнее «Пирантела». Замена кислотного фрагмента в 2-пиримидиламиде тетрахлорфталевой кислоты [3] на остаток малеиновой кислоты (соед. 4) приводит к потере антигельминтного действия. Среди монозамещенных гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот было обнаружено три соединения (14, 16 и 20) с антигельминтной активностью. Феноксиацетилгидразид цитраконовой кислоты (соед. 16) обладает антигельминтным эффектом, равным

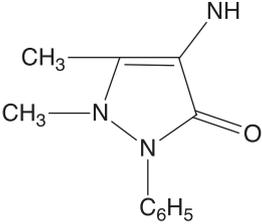
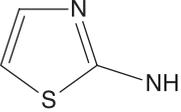
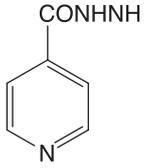
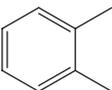
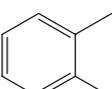
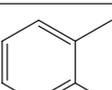
действию «Левамизола», аналогичное производное янтарной кислоты (соед. 12) антигельминтной активностью не обладает. Метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты (соед. 14) в 2,5 раза превышает действие «Пирантела», тогда как такие же гидразиды янтарной (соед. 11) и фталевой (соед. 19) кислот не оказывают влияния на продолжительность жизни червей. Антигельминтная активность изоникотиноилгидразида фталевой кислоты (соед. 20) в 2 раза больше активности «Пирантела». Замена остатка фталевой кислоты в этом гидразиде на фрагмент янтарной кислоты (соед. 13) приводит к потере активности.

Таблица

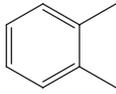
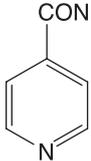
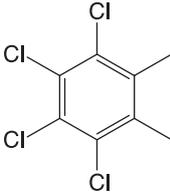
**АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ ЯНТАРНОЙ, МАЛЕИНОВОЙ, ЦИТРАКОНОВОЙ, ФТАЛЕВОЙ И ТЕТРАХЛОРФТАЛЕВОЙ КИСЛОТ**

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
1.	4-ацетиламинофениламид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
2.	2-тиофениламид малеиновой кислоты	-CH=CH-	2-SHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
3.	3-карбокси-4-гидроксифениламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
4.	2-пиримидиламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
5.	1-триазолиламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		101,3±0,67
6.	2-тиофениламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-	2-SHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
7.	4-ацетилфениламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-	4-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200

Продолжение таблицы

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
8.	антипириламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-		121,0±9,99
9.	2-тиазолиламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-		более 200
10.	ацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
11.	метоксиацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200
12.	феноксиацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200
13.	изоникотиноилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		более 200
14.	метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты	-CH=CH-	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	85,4±10,32
15.	изоникотиноилгидразид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
16.	феноксиацетилгидразид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	18,5±2,97
17.	натриевая соль ацетилгидразида фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
18.	калиевая соль ацетилгидразида фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
19.	метоксиацетилгидразид фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200

Окончание таблицы

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
20.	изоникотиноилгидразид фталевой кислоты			104,7±10,90
21.	гидроксифенилацетилгидразид тетрахлорфталево́й кислоты		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(OH) CONHNH	более 200
Препараты сравнения			«Пирантел»	215,0±0,37
			«Левамизол»	20,2±2,08

Примечание: \* — продолжительность жизни червей (контроль) составляла около суток (24±1 ч)

## ВЫВОДЫ

1. Изучена антигельминтная активность 21 производных 1,4-дикарбоновых кислот на модели с дождевыми червями. Пять соединений (феноксиацетилгидразид и 4-антипириламид цитраконовой кислоты, имидозолиламид и метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты, изоникотиноилгидразид фталевой кислоты) проявили более выраженную антигельминтную активность в эксперименте по сравнению с антигельминтным препаратом «Пирантел».

2. Антигельминтная активность феноксиацетилгидразида цитраконовой кислоты сравнима с эффектом «Левамизола».

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
2. Лукшина Р.Г., Локтева М.М., Павликовская Т.Н. Под общей ред. Р.Г. Лукшиной. Паразитарные болезни человека: Монография. –

2-е изд., перераб. и доп. – Х.: Издательский дом «ИНЖЭК». 2005. – 472 с.

3. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №1 (18). – С. 136–138.
4. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №3 (13). – С. 15–23.
5. Колотова Н.В., Старкова А.В. Биологическая активность ароилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2 (19). – С. 167–170.
6. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 14\*. Синтез, противомикробная и противовоспалительная активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот //

- Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. -№3. – С. 42–44.
7. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. Сообщение 7\*. Синтез и фармакологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.
  8. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15\*. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрахлорфталево́й кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – №4. – С. 186–188.
  9. Колотова Н.В., Скворцова Н.Л., Козьминых В.О. и др. Синтез биологически активных ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Рукопись деп. ВИНТИ 29.09.1997. №2940-В97. – Пермь. – 1997. – С. 1–31.
  10. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство / М.П. Николаев. – Москва – Ленинград: Медгиз. 1941. – 195 с.
  11. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.В. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т. 7. Вып. 3–4. – С. 2090–2120.

## ANTHELMINTIC ACTIVITY MONOSUBSTITUTED AMIDES AND HYDRAZIDES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

**N.V. Kolotova, A.V. Starkova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*Investigated anthelmintic activity 21 derived 1,4-dicarboxylic acids in experiments on earthworms. As template were used the drugs "Levamisole" and "Pyrantel". The relationship of anthelmintic activity with the structures of the compounds is analyzed. One compound showed an anthelmintic effect is not inferior to the activity of levamisole and four compounds exceed action pyrantel. It was established that phenoxyacetylhydrazide and 4-antipyrylamide of citraconic acid, imidazolylamide and methoxyacetylhydrazide of maleic acid and isonicotinoylhydrazide of phthalic acid have a more pronounced anthelmintic effect compared with "Pyrantel", and the phenoxyacetylhydrazide of citraconic acid is comparable to "Levamisole".*

**Keywords:** monosubstituted amides and hydrazide, 1,4-dicarboxylic acid, anthelmintic activity