

Thesis Title Synthesis and Antihypertensive
 Activity of N-(alkyl/alkene/aryl)-
 N'-heterocyclic Ureas and Thioureas
Name Aungkana Pathomsakul
Degree Master of Science (Pharmacy)
Thesis Supervisory Committee
 Opa Vajragupta, Ph.D.
 Suwan Thirawarapan, Ph.D.
Date of Graduation 7 May B.E. 2535 (1992)

ABSTRACT

In an effort to develop new types of antihypertensive agents via structure modification, a variety of N-(alkyl/alkene/aryl)-N'-heterocyclic ureas and thioureas were designed and synthesized in this research study. The selected heterocyclic nuclei on one side of urea and thio-urea were the 6-substituted quinolines and the pyridine while the substituents on the other side of urea or thio-urea varied from aliphatic to alkene or aromatic groups. Eleven synthesized compounds and seven related compounds in the series were evaluated orally at a dose of 100 mg/kg in conscious deoxycorticosterone acetate/saline treated hypertensive rats by tail-cuff method. Seventeen out of the eighteen tested compounds possessed significant anti-hypertensive activity ($p < 0.05$). 1-n-Propyl-3-[2'-(6'-methoxy)quinolyl] urea (IX) showing 29.1 % reduction in systolic blood pressure was the most active compound in

the series. The other two compounds producing a fall in systolic blood pressure at the same magnitude were 1-allyl-3-[2'-(6'-methyl)quinolyl]thiourea (IV) and 1-n-propyl-3-[(2'-pyridyl)methyl]urea (XVII). However, none of these exhibited higher potency than prazosin (5 mg/kg), the reference substance. Structure-activity relationships were carried out on the synthesized series. It appeared that good antihypertensive activity was associated with the presence of the short side chain, allyl and propyl, on one side of urea or thiourea. The propyl ureas were more potent than the propyl thioureas. The potency, onset and duration of action improved when the heterocyclic nucleus at the other side of urea and thiourea was changed from quinoline to pyridine. The results of the present study demonstrated a new chemical class of antihypertensive agents.

ชื่อวิทยานิพนธ์ การสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ
N-(alkyl/alkene/aryl)-N'-heterocyclic
ureas และ thioureas

ผู้วิจัย อังคณา ปฐมสกุล

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชศาสตร์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

โสภา วัชรคุปต์, Ph.D.

สุวรรณ กิระวารพันธ์, Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 7 พฤษภาคม พ.ศ. 2535

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการออกแบบและสังเคราะห์สารประกอบชุด N-(alkyl/alkene/aryl)-N-heterocyclic ureas และ thioureas เพื่อพัฒนาสารต้านความดันโลหิตสูงชนิดใหม่ โดยวิธีการดัดแปลงสูตรโครงสร้าง สารที่สังเคราะห์ขึ้นมีโครงสร้างข้างหนึ่งของยูเรียหรือไทโอยูเรียเป็นกลุ่ม heterocyclic ได้แก่ 6-substituted quinoline และ pyridine ส่วนโครงสร้างอีกข้างหนึ่งของยูเรียหรือไทโอยูเรียเป็นกลุ่ม aliphatic กลุ่ม alkene หรือกลุ่ม aromatic เมื่อนำสารที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่จำนวน 11 สารและสารที่เกี่ยวข้องในชุดเดียวกันจำนวน 7 สารมาทดสอบทางปากขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในหนูที่มีความดันโลหิตสูงจากการเหนี่ยวนำด้วย deoxycorticosterone acetate และน้ำเกลือ ด้วยวิธีวัดความดันโลหิตที่หาง พบว่าสารประกอบ 17 สาร จากสารที่ทดสอบจำนวน 18 สาร มีฤทธิ์ลดความดันโลหิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) สาร 1-n-propyl-3-[2'-(6'-methoxy)quinolyl]urea (IX) ออกฤทธิ์สูงสุดในชุดสารที่สังเคราะห์ สามารถลดความดันชีพโตลิตได้ร้อยละ 29.1 สาร 1-allyl-3-[2'-(6'-methoxy)quinolyl]thiourea (IV) และสาร 1-n-propyl-3-[(2'-pyridyl)methyl]urea (XVII) มีฤทธิ์ในระดับเดียวกัน ทั้งนี้ไม่มีสารใดมีฤทธิ์แรงกว่า prazosin ซึ่งใช้เป็นสารเปรียบ

เทียบในขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์ พบว่าสารที่มีข้างหนึ่งของยูเรียหรือไทโอยูเรียเป็นกลุ่มเล็ก ได้แก่ propyl และ allyl สามารถลดความดันโลหิตได้ดี propyl urea ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า propyl thiourea และเมื่อเปลี่ยนกลุ่ม heterocyclic ทางด้านหนึ่งของยูเรียหรือไทโอยูเรียจาก quinoline เป็น pyridine ทำให้การออกฤทธิ์ดีขึ้นทั้งในด้านความแรงและด้านความเร็วในการออกฤทธิ์ ตลอดจนระยะเวลาการออกฤทธิ์ ผลของการศึกษานี้แสดงถึงสารเคมีกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านความดันโลหิตสูง