

УДК 547.832.7:615.35

**ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ АНТИТИРЕОИДНОГО ДЕЙСТВИЯ
БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-
ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Эшажи Амина

студент

Сулейман Маргарита Мохединовна

к.фарм. н., ассистент

Гриневич Лина Александровна

Кобзарь Наталья Петровна

к.фарм.н., доценты

Перехода Лина Алексеевна

д.фарм. н., профессора

Национальный фармацевтический университет,

Харьков, Украина

Аннотация: Разработаны препаративные методики получения новой группы биологически активных веществ - бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Структура полученных производных подтверждена ¹H ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Изучение анти tireоидной активности бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот показало, что большинство этих веществ, способны достоверно снижать концентрацию тиреоидных гормонов, причем в некоторых случаях активность превышала активность препаратов сравнения при значительно более низкой токсичности.

Ключевые слова: синтез, бензимидазол-2-ил амиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, фармакологический скрининг,

антитиреоидная активность.

В последнее время многие исследователи все чаще сталкиваются с фактом, когда многочисленные аутоиммунные и другие заболевания человека - ревматоидный артрит, волчий лишай, синдром Шегрена, миастения, нефропатия, рак, туберкулез [1, с. 692] - сопровождаются еще и гиперфункцией щитовидной железы. Поэтому после диагностирования таких заболеваний настоятельно рекомендуется периодически проверять уровень тиреоидных гормонов с тем, чтобы в случае необходимости можно было бы своевременно вносить соответствующие коррективы в общий курс лечения и тем самым повысить его эффективность. Между тем, арсенал современных антитиреоидных средств оказался весьма ограниченным. К тому же, все они, к сожалению, не лишены побочных эффектов и, как следствие, имеют много противопоказаний к практическому применению. По этой причине поиск и создание новых безопасных лекарственных препаратов, пригодных для борьбы с гипертиреотоксикозами, остается актуальной задачей современной медицинской химии.

При изучении биологических свойств 3 (бензимидазол-2-ил) 4 гидроксид 2-оксо 1,2-дигидрохинолинов [1, с. 694], а затем и их многочисленных структурных аналогов, были обнаружены вещества с высокой антитиреоидной активностью и низкой токсичностью. В результате на основе одного из них было создано новое средство для лечения заболеваний, связанных с усиленной выработкой щитовидной железой тиреоидных гормонов [2, с. 349].

Продолжая исследования в данном направлении, следующим этапом исследований стало изучение бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **3 a-d**. Отличие этих производных от наиболее активных 3 (бензимидазол 2 ил) 4-гидроксид 2-оксо 1,2-дигидрохинолонов заключается только в наличии карбамидного мостика, который разделяет хинолоны и бензимидазольные ядра.

Бензимидазол-2-иламиды 1-R-4-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-

карбоновых кислот **3 a-d** синтезированы нагреванием этилового эфира **1 a-d** и 2-аминобензимидазола **2** в эквимольном соотношении в присутствии небольшого количества ДМФА (рис. 1):

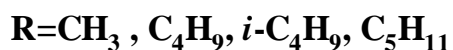
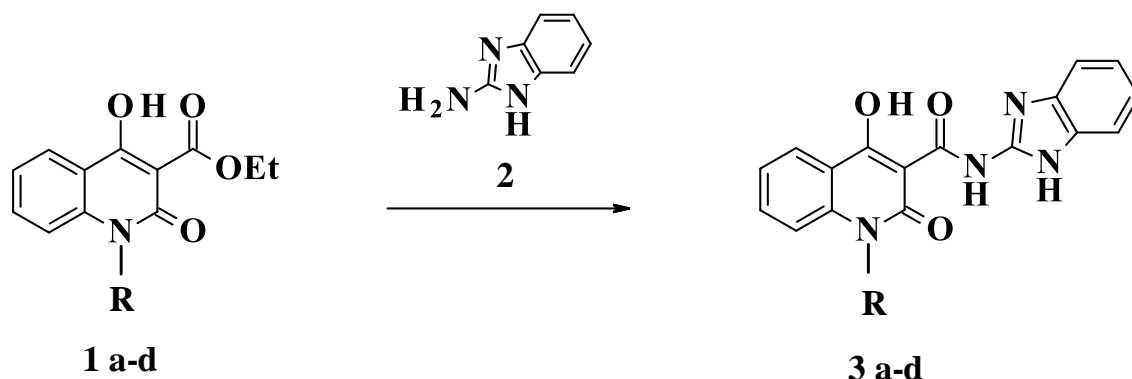


Рис. 1. Синтез целевых соединений **3 a-d**

Полученные таким образом гетариламиды **3 a-d** являются светло-желтыми кристаллическими веществами с четкими температурами плавления, практически нерастворимые в воде, малорастворимые в этиловом спирте, хорошо растворимые в горячем ДМСО и кипящем ДМФА.

Структура целевых соединений **3 a-d** подтверждена элементным анализом и ¹H ЯМР-спектроскопией.

Антитиреоидную активность бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **3 a-d** изучали по стандартной методике "зобной" реакции [3, с. 75] на белых крысах весом 50-60 г. Исследуемые вещества и препарат сравнения мерказолил вводили подопытным животным перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, ежедневно в одно и то же время (в 8-9 часов утра) в дозе 10 мг/кг (эффективная доза мерказолила). Контрольная группа животных находилась в аналогичных условиях и получала дистиллированную воду с твином-80. Продолжительность эксперимента составила 10 суток. На 11-й день животных забивали под эфирным наркозом путем мгновенного разрезания спинного мозга у основания черепа. Кровь собирали, центрифугировали и в сыворотке определяли уровень трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

Концентрацию тиреоидных гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе CHEMWELL с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного определения в сыворотке и плазме крови общего трийодтиронина (Т3 ИФА) и тироксина (Т4 ИФА) производства ООО Хэма-Медика. Результаты фармакологического скрининга на антитиреоидную активность представлены в таблице 1

Таблица 1

Антитиреоидная активность бензимидазол-2-иламидов

1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (3a-d)

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Антитиреоидная активность, концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке крови подопытных животных *			
		Т ₃ , нмоль/л	в % к кон- тролю	Т ₄ , нмоль/л	в % к контролю
3a	6580 ± 216.6	1.50 ± 0.17	-23.9	69.85 ± 3.63	6580 ± 216.6
3b	–	1.97 ± 0.25	0	79.04 ± 3.74	-218
3c	–	1.72 ± 0.16	-13.5	64.33 ± 2.92	-36.3
3d	–	1.60 ± 0.13	-18.8	63.35 ± 2.57	-37.4
Мерказолил	858 ± 16.5	1.63 ± 0.22	-17.3	74.72 ± 5.12	-26.0

Фармакологический скрининг бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот показал, что большинство из этих веществ способны достоверно снижать концентрацию тиреоидных гормонов, причем в некоторых случаях активность оказалась даже выше, чем у препаратов сравнения при значительно более низкой токсичности. Это позволило рекомендовать полученные производные к дальнейшему изучению как негормональных субстанций, пригодных для лечения заболеваний человека, связанных с гиперфункцией щитовидной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 4-Оксихинолоны-2. 32. Синтез и антитиреоидная активность тиоаналогов 1H-2-оксо-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолина / И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова и др. // Химия гетероцикл. соедин. – 1997. – № 5 (359). – С. 692–696.

2. 4-Hydroxy-2-quinolones. 153. Synthesis of hetarylamides of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid / I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, V. A. Parshikov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – Vol. 45, № 3. – P. 345–350.

3. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 117.