

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ В РЯДУ ПІРОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТІАЗОЛО-3-ІЛТІО-АЦЕТАМІДІВ

Чаленко Н.М.¹, д.фарм.н., проф. Демченко А.М.²,

д.фарм.н., проф. Сирова Г.О.¹, к.фарм.н., доц. Северіна А.І.³

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків

² ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На теперішній час існує арсенал сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які використовують для лікування багатьох захворювань. Але існуючий великий асортимент протизапальних засобів не вирішує проблему успішного лікування запальних захворювань та їх рецидивів. Тому пошук біологічно активних сполук і будова на їх основі ефективних лікарських засобів складає одну з основних задач сучасної фармації. Серед різних класів органічних сполук важлива роль належить тріазолам.

Нами проведений синтез піролінових похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-ілтїо-ацетамідів (сполуки 7а-7g), для чого використовували алкілування тріазолу N-арилзаміщеними α -хлорацетамідами і за допомогою реакції конденсації Пааля-Кнорра отримували піролінові похідні. Після чого нами встановлені фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук, їх структура підтверджена за допомогою елементного аналізу і ІЧ- та ЯМР-спектрів. Загальними для сполук 7 а-г є протонні сигнали залишку піридину в положенні 5 тріазольного циклу, який з'являється у вигляді двох дублетів близько 7.99-8.00 і 8.72-8.75 м.ч. синглетний сигнал в групі SCH₂ при 3,83-4,23 м.ч. синглет групи NH-залишку ацетаміду в слабкому полі (10,24-11,27 м.ч.) і сигнали ароматичних протонів фенільного радикала, відповідають розміщенню замісників за рахунок кратності і інтенсивності. Присутність синглетних протонів аміногрупи в положенні 4 тріазольного циклу близько 6,29-6,36 м.ч. сполуки 6 а-г. Модифікація цієї аміногрупи піролінових похідних сполуки 7 а-г супроводжується зміною 1H ЯМР. Замість сигналу аміногрупи з'являється триплетний сигнал СН-протонів циклу пірола в положенні 3,4 (6,33-7,61 м.ч.) і дублетний сигнал 2,5-метинових протонів при 7,19-7,92 м.ч. У спектрах сполуки 7с, сигнали протонів пірольного циклу і ароматичні протони перекриваються і з'являються як мультиплетні.

Для визначення антиексудативної активності (АеА) нами було обрано загальноприйнятту модель формалінового набряку стопи у щурів з використанням сучасного цифрового плетизмометра. В якості препарату порівняння використовували відомий НПЗЗ диклофенак натрію (D-Na)(8 мг/кг).

Синтезовані сполуки за АеА розташувалися в ряду: 7g > 7b > 7e > 7a > 7c > D-Na > 7f > 7d, АеА відповідно у відсотках (%): 70,37 > 66,67 > 53,7 > 48,15 > 44,44 > 44 > 37,04 > 14,81. Серед 4-піролінових похідних (сполука 7а-7g) лідером визначено сполуку 7g, яка за даними АеА діяла ефективніше за D-Na, тому введення в 7d сполуку OMe радикалів в третє і четверте положення вважаємо доцільним відносно АеА.