

Рекомендована д.ф.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4'-АЛКОКСИАНІЛІДІВ 1-К-4-ГІДРОКСИ- 2-ОКСОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

І.В.Українець, К.А.Таран, О.І.Набока, І.В.Сенюк

Національна фармацевтична академія України

Здійснений синтез 4'-алкоксианілідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот, що містять у своїй структурі такий відомий фармакофор, як *n*-амінофенол. Досліджена їх анагетична, протизапальна та жарознижуюча активність, в результаті чого виділені сполуки, які значно перевищують за анагетичною активністю препарат порівняння — "Парацетамол", а також характеризуються комбінацією виражених анагетичних та протизапальних властивостей.

Запальний процес, а також болісний синдром і гарячка, що його супроводжують, є супутниками великої кількості хвороб. Розповсюдженість патологій, при яких необхідне застосування знеболюючих або жарознижуючих засобів, а також захворювань опорно-рухового апарату, які потребують використання одночасно анагезуючих та протизапальних засобів, обумовлює інтерес до синтезу нових біологічно активних сполук такої дії.

Велика популярність парацетамолу, що відноситься до групи анагетиків-антипіретиків та дуже широко застосовується у сучасній медицині, спонукала нас до вивчення цього відомого препарату. До анагетиків-антипіретиків відноситься також фенацетин, який відрізняється від парацетамолу (*n*-ацетамінофенолу) наявністю етоксигрупи замість гідроксигрупи. Фармакологічну дію обох препаратів обумовлює *n*-ацетамінофенол (метаболіт фенацетину) [2, 8-10].

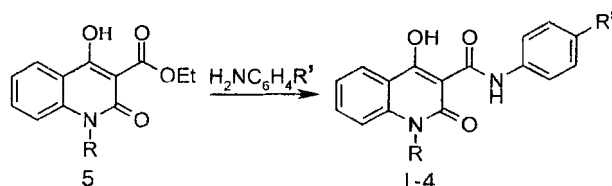
Створення ефективних протизапальних та анагезуючих засобів є одним з напрямків хімії хінолонів. Раніше була показана перспективність пошуку активних у цьому відношенні сполук серед амідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот [4, 6].

Бажання об'єднати структуру вказаних кислот з фрагментом *p*-амінофенолу та провести порівняльний аналіз біологічної активності похідних, які б містили в цьому фрагменті 4'-алкоксигрупи, привело нас до здійснення синтезу 4'-алкоксианілідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

Об'єкти дослідження були синтезовані за відомою схемою [5], тобто термолізом суміші відповідного ефіру 5 і відповідного аміну з високими виходами (табл.). Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, не розчинні у воді та ефірі, розчинні в ДМФА та ДМСО, їх будова підтверджена елементним аналізом (табл.) та даними спектроскопії ПМР.

У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаються характерні для ABCD системи сигнали ароматичних протонів хінолонового фрагмента: 8,22...8,17 (1H, д, H-5); 7,84...7,73 (1H, т, H-7); 7,51...7,47 (1H, д, H-8) та 7,35...7,29 м.д. (1H, т, H-6). Як відомо [1], характерною особливістю системи A₂B₂ є те, що її спектри завжди симетричні відносно осі, яка проходить через центр спектра. Через це спінові системи такого типу можна легко ідентифікувати за зовнішнім виглядом, що і спостерігається у випадку пара-замішених анілідів 1-4: протони 2',6' та 3',5' дають два симетричних сигнали інтенсивністю 2H кожний при 7,62...7,60 та 6,90...6,97 м.д. відповідно.

Сигнали протонів N- та O-алкільних замісників також інтерпретуються досить легко, однак у деяких випадках кінцеві метильні групи дають один триплет загальною інтенсивністю 6H, і тому зробити відповідні віднесення не вдається.



- 1: R' = OMe, α: R = H, β: R = Me, γ: R = Et, δ: R = CH₂CH = CH₂,
ε: R = Pr, ζ: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁, з: R = *i*-C₅H₁₁;
2: R' = OEt, α: R = H, β: R = Me, γ: R = Et, δ: R = CH₂CH = CH₂,
ε: R = Pr, ζ: R = Bu, ж: R = *i*-Bu, з: R = C₅H₁₁, і: R = C₆H₁₃,
к: R = C₇H₁₅;
3: R' = OPr, α: R = H, β: R = Me, γ: R = Et, δ: R = CH₂CH = CH₂,
ε: R = Pr, ζ: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁;
4: R' = OC₆H₁₃, α: R = H, β: R = Me, γ: R = Et, δ: R = CH₂CH = CH₂,
ε: R = Pr, ζ: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁

Схема. Одержання 4'-алкоксианілідів
1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

Таблиця

Характеристики та біологічна активність 4'- алкоксианілідів
1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот

Сполука	Брутто-формула	Т. пл., °C	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Біологічні властивості синтезованих сполук*		
			C	H	N	C	H	N		1	2	3
1а	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	273 (возг.)	65,74	4,39	9,11	65,80	4,55	9,03	83	20	3	-
1б	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	130-132	66,48	5,12	8,51	66,65	4,97	8,64	88	12	0	-
1в	C ₁₉ H ₁₃ N ₂ O ₄	139-141	67,29	5,25	8,20	67,44	5,36	8,28	94	19	-16	-
1г	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	140-142	68,37	5,19	8,12	68,56	5,18	8,00	86	8	3	-
1д	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	131-133	68,02	5,82	7,79	68,17	5,72	7,95	83	14	16	-
1е	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	124-125	68,61	6,21	7,81	68,83	6,05	7,65	85	24	-9	-
1ж	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	96-98	69,56	6,25	7,46	69,45	6,36	7,37	80	26	16	0,6
1з	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	114-116	69,49	6,20	7,51	69,45	6,36	7,37	87	0	0	-
2а	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	220 (возг.)	66,53	5,18	8,45	66,65	4,97	8,64	86	20	12	-
2б	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	142-144	67,61	5,23	8,14	67,44	5,36	8,28	92	6	-13	-
2в	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	137-139	68,24	5,84	8,06	68,17	5,72	7,95	89	35	44	0,7
2г	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	146-148	69,10	5,65	7,54	69,21	5,53	7,69	95	34	0	-
2д	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	128-130	68,76	5,94	7,50	68,83	6,05	7,65	82	20	44	-
2е	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	139-141	69,31	6,27	7,46	69,45	6,36	7,37	87	35	0	0,4
2ж	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	153-155	69,52	6,20	7,48	69,45	6,36	7,37	86	51	3	0,4
2з	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	127-129	70,17	6,51	7,22	70,03	6,64	7,10	91	2	0	-
2і	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	122-124	70,47	7,03	6,95	70,56	6,91	6,86	84	1	3	-
2к	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	98-100	70,95	7,26	6,79	71,06	7,16	6,63	92	6	19	-
3а	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	251-253	67,56	5,49	8,14	67,44	5,36	8,28	90	5	12	-
3б	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	112-114	68,28	5,82	7,78	68,17	5,72	7,95	86	22	-9	-
3в	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	110-112	68,95	6,24	7,80	68,83	6,05	7,65	94	14	-16	-
3г	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	126-128	69,73	5,93	7,53	69,82	5,86	7,40	87	2	25	-
3д	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	124-126	69,60	6,21	7,46	69,45	6,36	7,37	93	0	25	-
3е	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	114-116	70,12	6,75	7,21	70,03	6,64	7,10	85	0	-6	-
3ж	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	86-88	70,41	7,15	6,67	70,56	6,91	6,86	87	20	9	-
4а	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	220-222	69,52	6,57	7,25	69,45	6,36	7,37	90	0	19	-
4б	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	78-80	70,23	6,72	7,29	70,03	6,64	7,10	82	10	6	-
4в	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	98-100	70,45	6,76	6,97	70,56	6,91	6,86	94	8	19	-
4г	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	102-104	71,54	6,90	6,50	71,40	6,71	6,65	89	10	25	-
4д	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	109-111	71,15	7,23	6,52	71,06	7,16	6,63	90	20	25	-
4е	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	89-91	71,42	7,45	6,54	71,53	7,39	6,42	93	18	6	-
4ж	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄	77-79	72,11	7,52	6,12	71,97	7,61	6,22	89	11	22	-
Контроль										0	0	0,1
Парацетамол										20	3	1,6
Аспірин										18	12	1,8

*1. Анагетична активність, зниження кількості корців по відношенню до контролю, %;

2. Протизапальна (антиексудативна) активність, пригнічення набряку, %;

3. Жарознижуюча активність, зниження температури тіла через 1 годину, °C.

Аніліди 1-4 були вивчені при пероральному введенні як аналгетики на моделі оцтовокислих корчів [7, 11] і як протизапальні агенти на моделі гострого карагенінового запалення задньої кінцівки білих мишей [7, 11]. Синтезовані сполуки вводили за 0,5-1 годину до початку дослідження у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 50 мг/кг. Як препарат порівняння використовували парацетамол. Показниками аналгетичної та протизапальної (антиексудативної) активності служили зменшення кількості корчів у піддослідних тварин та ступінь пригнічення набряку лапи відповідно.

Оцінка одержаних результатів показує, що більша частина досліджених сполук виявила одночасно аналгетичну та протизапальну активність. Аналгетична активність сполук 1а, 2а, д, 3ж, 4д дорівнює активності парацетамолу, сполук 1е, ж, 2в, г, е, ж, 3б перевищує його активність (табл.). При цьому спостерігається збільшення знеболюючого ефекту 4'-етоксипохідних 2 у порівнянні з 4'-метоксипохідними 1. З подовженням вуглеводневого ланцюжка в п-положенні анілідного угруповання ці властивості знов зменшуються. Що стосується впливу замісника в положенні 1 хінолінового циклу на проявлення сполукою аналгетичної дії, то більш-менш стабільно така дія притаманна анілідам 1-4 з C₄-C₅-алкільними радикалами біля кільцевого атому азоту. Найбільш ефективним виявився 4'-етоксианілід 1-ізобутил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (51%, 2ж), що в 2,5 разів перевищує за аналгетичною активністю препарат порівняння — парацетамол (20%, табл.). Найбільше гальмування ексудативної реакції спричиняли аніліди, що містять пропільний замісник при гетероциклічному азоті (1-4д). Цікаво, що при наявності етокси- або гексилокси-замісників у фенілі етил у першому положенні сприяє протизапальній дії, тоді як при наявності 4'-метокси- або 4'-пропокси-замісників, навпаки, він збільшує запалення. 4'-Етоксианілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (2в) має одночасно високі показники протизапальної та аналгетичної активності (табл.).

Нами була досліджена жарознижуюча дія сполук, що виявилися найбільш активними у вищенаведених дослідках. Жарознижуючу активність сполук 1ж, 2в,е,ж вивчали на моделі молочної гаряч-

ки щурів [3]. Досліджувані сполуки вводили перорально на фоні максимального підвищення температури — через 4 години після початку дослідження — у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 50 мг/кг. Препаратами порівняння служили парацетамол і аспірин. Про жарознижуючу активність робили висновок на підставі зниження температури тіла тварин через 1 годину і визначення її ще протягом 3 годин.

Апірогенна дія відмічена у всіх досліджуваних анілідів, але вона була слабковираженою та не перевищувала дії препарату порівняння (табл.). Найбільше зниження температури тіла серед сполук спричиняв вже відмічений 4'-етоксианілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (2в).

Таким чином, 4'-алкоксианіліди 1-**R**-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот є перспективним класом сполук для створення на їх основі препаратів аналгетичної та протизапальної дії.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записані на приладі Bruker AC-300, робоча частота — 100 МГц, розчинник — ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 4'-алкоксианілідів 1-**R**-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот. Суміш 0,01 Моль етилового ефіру 1-**R**-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (5), 0,01 Моль відповідного аніліну і 1 мл ДМФА ретельно перемішують і витримують на металічній бані при 180-190°C протягом 3 хв. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту, перемішують, осад відфільтровують, промивають на лійці спиртом, висушують. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез 4'-алкоксианілідів 1-**R**-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

2. Досліджена аналгетична, протизапальна та жарознижуюча активність синтезованих сполук. 4'-Етоксианілід 1-ізобутил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти виявив аналгетичну активність, що значно перевищує парацетамол. 4'-Етоксианілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти характеризується комбінацією високих аналгетичних та протизапальних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнилов М.Ю., Кутров Г.П. Ядерный магнитный резонанс в химии. — К.: Вища школа, 1985. — 199 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 2. — 528 с.
3. Простой специальный скрининг новых химических веществ: Метод. рекоменд. / Под ред. Ф.П.Тринуса. Киевск. НИИ фармакол. и токсикол. — К., 1985. — 62 с.
4. Українець І.В., Горохова О.В., Таран С.Г., Туров А.В. // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — №10. — С. 1397-1399.
5. Українець І.В., Таран С.Г., Горохова О.В. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 2000. — №2. — С. 203-206.

6. Українець І.В., Таран С.Г., Евтифеева О.А., Туров А.В. // *Химия гетероцикл. соединений*. — 1993. — №8. — С. 1101-1104.
7. Clemence F., Le Martret O., Delevallee F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №7. — P. 1453-1462.
8. *Drug Evaluations Annual 1994*. — American Medical Association, 1993. — 2364 p.
9. *Drug Handbook*. — Springhouse, Pennsylvania: Springhouse corporation, 1998. — 1333 p.
10. *Physicians' Desk Reference*. — 51th Ed. — Des Moines: Medical Economics, 1997. — 3000 p.
11. Yoshioka T., Fujii E., Endo M. et al. // *Inflamm. Res.* — 1998. — Vol. 47, №12. — P. 476-481.

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧЕСЬКІ СВОЙСТВА 4'-АЛКОКСИ-АНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

І.В.Українець, Е.А.Таран, О.І.Набока, І.В.Сенюк

Осуществлен синтез 4'-алкоксианилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, которые содержат в своей структуре такой известный фармакофор, как *n*-аминофенол. Изучена их анальгетическая, противовоспалительная и жаропонижающая активность, в результате чего выделены соединения, которые существенно превышают по анальгетической активности препарат сравнения "Парацетамол", а также характеризуются комбинацией выраженных анальгетических и противовоспалительных свойств.

UDC 54.057:547.831.7/8:615.28

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OKOQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS' 4'-ALKOXYANILIDES

I.V.Ukrainets, Ye.A.Taran, O.I.Naboka, I.V.Senyuk

A series of 1-R-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic acids 4'-alkoxyanilides containing such known pharmacophore as *n*-aminophenol were synthesized and evaluated as analgetic, anti-inflammatory and antipyretic agents. As a result substances that have larger analgetic properties than such of preparation of comparison "Paracetamol" and show both complex analgetic and anti-inflammatory activities have been found.

Довідник "ВФ"

18 жовтня 2001 року на базі Національної фармацевтичної академії України відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція "Сучасні проблеми фармацевтичної науки та практики". Конференція зібрала широку аудиторію науковців, практиків, організаторів системи охорони здоров'я з Києва, Харкова, Львова, Запоріжжя, Луганська, Тернополя, Івано-Франківська.

На пленарному засіданні виступили з доповідями В.П.Черних, доктор фарм. наук, доктор хім. наук, член-кор. НАН України, професор, ректор НФАУ — "Національна фармацевтична академія України: 1996-2001 рр."; В.П.Георгієвський, доктор фарм. наук, професор, директор Державного наукового центру лікарських засобів — "Перша Державна фармакопея України"; І.А.Зупанець, доктор мед. наук, професор, перший проректор НФАУ — "Клініко-фармацевтичні аспекти діагностики і лікування анемії"; О.І.Тихонов, доктор фарм. наук, професор, проректор з наукової роботи НФАУ — "Створення апіпрепаратів — один з пріоритетних напрямків фармації"; Є.А.Подольська, доктор соц. наук, професор, проректор з виховної роботи НФАУ — "Теоретико-методологічні імперативи модернізації освіти"; Л.В.Яковлева, доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії НФАУ, І.В.Карбушева, молодший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії НФАУ — "Динаміка вікових змін активності перекиненого окислення ліпідів і антиоксидантної системи в міокарді інтактних щурів та в умовах експериментального ізадринного міокардиту"; В.С.Доля, доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету ім. Д.Галицького, М.М.Коваленко, асистент кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету ім. Д.Галицького — "Постановка на виробництво нового антимікробного засобу флуореніди"; В.К.Логачов, кандидат мед. наук, старший науковий співробітник Харківського науково-дослідного інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України — "Застосування сучасних мазей для лікування гнійних ран"; В.І.Волков, доктор мед. наук, завідувач відділу атеросклерозу та його ускладнень Інституту терапії АМН України — "Вплив симвастатину на запальну активність при стабільній стенокардії".

В рамках конференції працювали секції: Синтез, аналіз, контроль якості та безпеки лікарських препаратів; Технологія і виробництво лікарських, гомеопатичних препаратів, апіпрепаратів та косметичних засобів; Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів; Фармакологічні та клінічні аспекти вивчення і впровадження нових лікарських препаратів; Економіко-правові, наукові, інформаційні аспекти лікарського забезпечення; Фармацевтична освіта (підсекції суспільствознавство та гуманітарна освіта).

У підсумковій резолюції ухвалено звернути увагу на координацію наукових досліджень, які ведуться у вищих навчальних закладах та науково-дослідних інститутах України, налагоджувати науково-практичні зв'язки між цими установами, клопотати перед МОЗ України про підвищення фінансування наукових розробок в області фармації.