

УДК 615.276:547.461.4].036.8

В. И. КАБАЧНЫЙ, В. П. ЧЕРНЫХ, С. М. ДРОГОВОЗ, Ю. А. ГОЛУБЕНКО,
Е. Е. БОГУЦКАЯ, Л. В. ЯКОВЛЕВА, О. В. БЕЛЕЦКАЯ, Л. А. ПОРОХНЯК, Л. В. ТКАЛИЧ

ПОИСК ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРИЛАМИДОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский фармацевтический институт

В связи с тем что воспаление участвует в формировании заболеваний различной этиологии, целенаправленный поиск нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является актуальным и важным в исследованиях химиков, фармакологов и клиницистов.

Наиболее эффективные НПВС (вольтарен, индометацин, ибупрофен, клониксин, судоксикам и др.) [5] относятся к производным карбоновых кислот и гетероциклов, поэтому целью наших исследований явилось изучение противовоспалительных свойств и установление структурно-фармакологических связей в ряду гетериламидов янтарной кислоты, объединяющих в своей структуре ранее упомянутые группировки.

Методы исследования. Противовоспалительную активность синтезированных соединений определяли по методу Ю. Е. Стрельникова [4] на мышах массой 18—21 г. Воспаление вызвали введением в мышцу бедра одной из лапок 0,1 мл 2,5 % раствора формалина. Животным опытной группы за 2 ч до и через 5 и 18 ч после введения формалина вводили внутривенно фармакологические вещества в дозе, эквивалентной ED_{50} бутадииона. Через 24 ч после введения формалина животных декапитировали и определяли разницу между воспаленными и невоспаленными лапками. Процент угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\frac{M_n - M_0}{M_n} \cdot 100,$$

где M_n и M_0 — соответственно масса отека лапки минус масса неотека лапки в контроле и опыте.

У веществ, проявивших антиэкссудативную активность, определяли острую токсичность. Исследования проводили на белых мышах обоего пола массой 18—20 г при однократном внутривенном введении веществ. Наблюдения за животными вели в течение 2 нед. DL_{50} рассчитывали по В. Б. Прозоровскому [2].

Результаты и их обсуждение. Способность предупреждать развитие формалинового отека (10—26 %) оказалась присущей только пятичленным серосодержащим ароматическим гетериламидам с 2 и 3 гетероатомами (I, II, IV). Насыщение гетероцикла (VI), а также замена

его шестичленным (V) сопровождается полной потерей активности (табл. 1). При этом на величину противовоспалительного эффекта значительное влияние оказывает и характер алкильного радикала в гетероцикле, изомеризация или увеличение которого приводит к инактивации соединения [1].

Значительный интерес для оценки антифлогистической активности структурных фрагментов гетерила-

мидов янтарной кислоты представляли соответствующие производные пропионовой кислоты (VII—XII). Полное отсутствие эффекта у данной группы соединений наряду с отмеченными ранее структурными особенностями наиболее активных антифлогистиков [5] позволяет предположить особую значимость свободной карбоксильной группы в механизме проявления соединениями противовоспалительных свойств.

Для выяснения структурно-биологической связи не меньший интерес представляли продукты амидирования и этерификации гетериламидов янтарной кислоты (табл. 2), так как при этом «жестко» блокируется карбоксильный фрагмент молекул соответствующих соединений.

Как и в случае исходных кислот I—VI, фармакологический эффект данного ряда соединений в значительной мере зависит от природы гетероцикла и характера его заместителей. Серийная изоструктурность эфиров и амидов позволяет отметить почти полную аналогию колеба-

ТАБЛИЦА 1. Противовоспалительная активность гетериламидов янтарной и пропионовой кислот

Ht	Ht— —NHCOCH ₂ CH ₂ — —COOH		Ht— —NHCOCH ₂ CH ₃	
	соедине- ние	% угнете- ния отека	соедине- ние	% угнете- ния отека
5-Пропил-2-(1,3,4-тиадиа- золил)-	I	24	VII	0
5-Изопропил-2-(1,3,4-тиа- дiazолил)-	II	10	VIII	0
5-Бутил-2-(1,3,4-тиадиазо- лил)-	III	0	IX	0
5,6,7,8-Тетрагидробензотиа- золил-2-	IV	26	X	0
Пирядил-3-	V	0	XI	0
Антипирил-4-	VI	0	XII	0

ТАБЛИЦА 2. Влияние производных гетериламидов янтарной кислоты (Ht—NH—CO—CH₂CH₂—CO—R) на формалиновый отек у мышей

Ht	Соедине- ние	R	% угнете- ния отека	Соединение	R	% угнете- ния отека	
2-(1,3,4-тиадиа- золил)	XIII	OCH ₃	20	XXIX	NH—CH ₃	10	
	XIV	OC ₂ H ₄ —Cl	28	XXX	NH—C ₂ H ₅ -изо	30	
	XV	OC ₂ H ₅	0	XXXI	NH—C ₂ H ₅	8	
	XVI	OCH ₂ CH—CH ₂	0	XXXII	NH—CH ₂ CH—CH ₂	0	
	XVII	O(CH ₂) ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	0	XXXIII	NH—(CH ₂) ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	0	
	5-Изопропил-2- (1,3,4-тиадиа- золил)	XVIII	OCH ₃	0	XXXIV	NH—CH ₃	0
		XIX	OC ₂ H ₄ —Cl	33	XXXV	NH—C ₂ H ₅	15
XX		OC ₂ H ₅	20	XXXVI	NH—C ₂ H ₅ -изо	11	
XXI		OCH ₂ CH=CH ₂	13	XXXVII	NH—CH ₂ CH=CH ₂	20	
XXII		OC ₂ H ₅	21	XXXVIII	NH—C ₂ H ₅	20	
5-Изопропил-2- (1,3,4-тиадиа- золил)	XXIII	O(CH ₂) ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	21	XXXIX	NH—(CH ₂) ₂ N- (C ₂ H ₅) ₂	0	
	XXIV	OC ₂ H ₅	30	XXXX	NH—C ₂ H ₅	30	
	XXV	OC ₂ H ₄ —CH ₂ (n)	11	XXXXI	NH—C ₂ H ₄ — CH ₂ (n)	15	
	XXVI	OC ₂ H ₄ —CH ₂ (m)	16	XXXXII	NH—C ₂ H ₄ — CH ₂ (m)	11	
	XXVII	OC ₂ H ₄ —Cl (n)	13	XXXXIII	NH—C ₂ H ₄ —Cl(n)	19	
Бутадион	XXVIII	OC ₂ H ₄ —Br (n)	13	XXXXIV	NH—C ₂ H ₄ —Br (n)	19	
		—	21		—	21	

ний биоэффекта от природы вводимого радикала, в основе чего лежит близкая реакционная инертность как эфирных, так и амидных заместителей по карбоксильной группе. Некоторое ослабление противовоспалительной активности в сериях изоструктурных амидов (XXXIV—XXXIX), вероятнее всего, объяснимо их меньшей растворимостью и биодоступностью в сравнении с эфирами (XVIII—XXIII). Прямым подтверждением этого является почти одинаковая эффективность (10—30 %) аналогичных по структуре арилпроизводных 5-изопропил-2-(1,3,4-триазазол-5-ил)амида янтарной кислоты (XXIV—XXVIII и XXXX—XXXIV), разница биоэффектов которых не превышает 4—6 % и определяется природой заместителя в арильном фармакофоре.

В целом этерификация гетериламидов янтарной кислоты первичными спиртами более благоприятно сказывается на противовоспалительных свойствах соединений XIX—XXIII (13—33 %), чем амидирование их изоструктурными аминами XXXV—XXXVIII (11—20 %). Однако при замене алкильных радикалов арильными биологический эффект почти полностью выравнивается как для незамещенных XXIV и XXXX (30 %), так и для замещенных производных XXV—XXVIII и XXXXI—XXXIV (11—19 %).

Так как основная масса эфиров XIII—XXVIII и амидов XXIX—XXXIV проявляет выраженную противовоспалительную активность (18—33 %), превышающую действие исходной кислоты II и сопоставимую с эффектом бутадiona (21 %), проведенные исследования не дают однозначного ответа на поставленный вопрос о роли карбоксильной группы.

Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о перспективности изучения данного ряда соединений и могут быть учтены при целенаправленном поиске НПВС в ряду гетериламидов дикарбоновых кислот.

Острая токсичность изученных соединений не имеет выраженной зависимости от структуры и варьирует в пределах 2580—7510 мг/кг при пероральном введении, что по классификации К. К. Сидорова [3] позволяет отнести их к практически нетоксичным соединениям.

Таким образом, вновь синтезированные производные гетериламидов янтарной кислоты являются перспективными для поиска нетоксичных антифлогистиков.

Выводы

1. Гетериламиды янтарной кислоты, а также их эфиры и амиды являются новым перспективным рядом соединений для поиска практически нетоксичных НПВС.

2. Отмечено, что на проявление противовоспалительной активности благоприятное влияние оказывает наличие в структуре соединений пятичленных серосодержащих ароматических гетероциклов, а также свободной, этерифицированной или амидированной карбоксильной группы, в то время как исключение или замена этих фрагментов приводит к потере активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бсленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — М. 81—106.
2. Прозоровский В. Б. // Журн. общ. биол. — 1960. — Т. 21, № 3. — С. 221—228.
3. Сидоров К. К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47—51.
4. Стрельников Ю. Е. // Фармакол. и токсикол. — 1960. — № 6. — С. 526—531.
5. Шварц Г. Я. // Хим. фарм. журн. — 1980. — № 9. — С. 22—41.

Поступила 26.02.85