

Рекомендована д.ф.н., професором С.І.Мерзлікіним

УДК 54.057:547.292:615.276

## СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АМІДОВАНИХ ПОХІДНИХ 2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

С.В.Колісник

Національний фармацевтичний університет

**Здійснено синтез амідованих похідних 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти. Будову синтезованих речовин доведено сучасними методами інструментального аналізу. Вивчена протизапальна активність синтезованих сполук.**

Узагальнюючи дані літератури щодо хімії 2-оксоіндолу, слід зазначити, що ці гетероциклічні сполуки з точки зору медичної хімії викликають теоретичний і практичний інтерес і є перспективними для пошуку біологічно активних речовин [4, 6-10].

Відомо, що похідні 2-оксоіндолінкарбонових кислот проявляють різнобічну біологічну активність і є цікавими об'єктами для пошуку та створення на їх основі високоефективних і малотоксичних препаратів різних фармакологічних груп. Однак можна констатувати недостатню кількість розроблених методів синтезу, обмаль даних щодо реакційної здатності та біологічної активності похідних 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти. Поєднання в одній молекулі двох таких біологічно активних фармакофорів, як оксоіндоліновий цикл та фрагмент оцтової кислоти, поєднаних з алкільними, арильними, гетерильними та іншими угрупованнями, створює передумови для синтезу біологічно активних речовин з більш вираженими фармакологічними властивостями та значно розширеним спектром дії.

В якості вихідної сполуки для одержання ариламідів 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти нами був обраний її етиловий естер (1). Цільові продукти (2.1-2.17) синтезовані конденсацією естеру (1) з еквімолярними кількостями відповідних амінів у середовищі диметилформаміду або етанолу (схема).

Інший спосіб одержання амідів (2.1-2.17) полягає у взаємодії естерів оксамінових кислот із оксіндо-

лом (3) у середовищі абсолютного етанолу в присутності натрію етанолату, який беруть в еквімолярних кількостях. Зазначена конденсація викликала інтерес з точки зору підтвердження структури цільових амідів (зустрічний синтез):

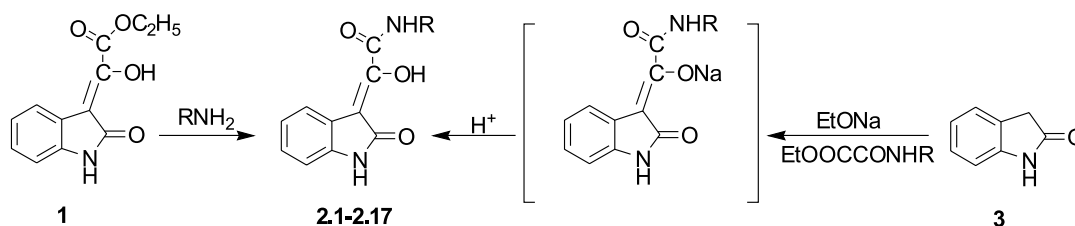
Синтезовані аміди 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (2.1-2.17) представляють собою жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні при нагріванні в етанолі, 1,4-діоксані, диметилформаміді, диметилсульфоксиді.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-спектрів, а індивідуальність – методом хроматографії у тонких шарах сорбенту (табл. 1, 2).

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H амідів (2.1-2.17) у розчинах ДМСО-d<sub>6</sub> характеризують індивідуальні сполуки і відповідають енольній таутомерній формі, свідченням чого є зумовлені протонами ОН-груп синглетні сигнали інтенсивністю 1H в характерній для енолів області (табл. 2).

Сигнали ароматичних протонів оксоіндолінового циклу за хімічними зсувами, інтенсивністю та мультиплетністю типові для ABCD-систем. Два сигнали в області 11,69-11,92 м.ч. та 10,65-11,24 м.ч. відносяться до NH-протонів індолінового та карбамідного фрагментів, відповідно. Сигнали протонів інших протонівмісних функціональних груп у залежності від замісника в арильній частині молекули спостерігаються в області сильного поля при δ 1,12-3,98 м.ч.

Вивчення протизапальної дії синтезованих сполук проводили на кафедрі патологічної фізіології НФаУ під керівництвом д.м.н., проф. Н.М.Кононенко на моделі ексудативного карагенінового запалення задньої лапки на білих нелінійних щурах масою 200±20 г за допомогою онкометра [5]. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково за 1 годину до введення



2.1 R=Ph; 2.2 R=2-MePh; 2.3 R=3-MePh; 2.4 R=2,5-diMePh; 2.5 R=3,4-diMePh; 2.6 R=3,5-diMePh; 2.7 R=2,4,6-triMePh; 2.8 R=2-OMePh; 2.9 R=3,4-diOMePh; 2.10 R=3,5-diOMePh; 2.11 R=3,4,5-triOMePh; 2.12 R=3-EtPh; 2.13 R=4-EtPh; 2.14 R=4-OEtPh; 2.15 R=нафтил-1; 2.16 R=4-ОН-нафтил-1; 2.17 R=5-ОН-нафтил-1.

Схема. Синтез амідованих похідних 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (2.1-2.17).

Таблиця 1

## Характеристики синтезованих сполук

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	T. пл., °C	Вихід, %
2.1	Ph	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,01 / 9,99	246-248	86
2.2	2-CH <sub>3</sub> Ph	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,53 / 9,52	228-230	83
2.3	3-CH <sub>3</sub> Ph	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,54 / 9,52	244-246	85
2.4	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,07 / 9,09	212-214	81
2.5	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,08 / 9,09	256-258	80
2.6	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,10 / 9,09	278-280	82
2.7	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,68 / 8,69	241-243	87
2.8	2-OCH <sub>3</sub> Ph	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	9,05 / 9,03	172-174	83
2.9	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	8,21 / 8,23	220-222	87
2.10	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	8,24 / 8,23	224-225	91
2.11	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Ph	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	7,55 / 7,56	227-229	84
2.12	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,10 / 9,09	216-218	84
2.13	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,11 / 9,09	212-214	87
2.14	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Ph	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,65 / 8,64	256-258	85
2.15	нафтил-1	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,50 / 8,48	220-222	98
2.16	4-ОН-нафтил-1	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,10 / 8,09	248-250	94
2.17	5-ОН-нафтил-1	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,10 / 8,09	202-204	89

карагеніну у вигляді тонкодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у дозі 18 мг/кг. Протизапальну активність оцінювали за антиексудативним ефектом, тобто здатністю досліджуваних сполук зменшувати набряк задньої лапки дослідних тварин на момент максимального його прояву (через 3 год після субплантарного введення 0,1 мл 1% водного роз-

чину карагеніну). Препарат порівняння вольгарен вводили в ефективній дозі – 8 мг/кг.

Аналіз результатів експерименту показав, що в групі амідів (2.1-2.17) найбільший антиексудативний ефект виявляла сполука (2.17), яка містить у своїй структурі 5-гідрокси-1-нафтильний радикал. Ця речовина пригнічувала розвиток експериментального

Таблиця 2

ЯМР <sup>1</sup>H спектри синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч.				
	ОН-єнол (1H, c)	NH-індол (1H, c)	CONH (1H, c)	Ar-H	сигнали протонів інших функціональних груп
2.1	15,62	11,89	11,24	8,11-6,88, м, 9H	
2.2	16,06	11,91	11,04	8,11-6,71, м, 8H	2,20 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
2.3	16,05	11,92	11,11	8,09-6,74, м, 8H	2,26 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
2.4	15,83	11,83	11,09	8,11-6,72, м, 7H	2,10 (6H, м, 2·CH <sub>3</sub> )
2.5	15,82	11,83	11,08	8,11-6,72, м, 7H	2,10 (6H, м, 2·CH <sub>3</sub> )
2.6	15,82	11,83	11,04	8,09-6,61, м, 7H	2,19 (6H, м, 2·CH <sub>3</sub> )
2.7	15,84	11,83	11,03	8,07-6,62, м, 6H	2,17 (9H, м, 3·CH <sub>3</sub> )
2.8	15,85	11,87	11,02	8,09-6,61, м, 8H	3,71 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )
2.9	15,83	11,84	11,03	8,08-6,62, м, 7H	3,72 (6H, c, 2·OCH <sub>3</sub> )
2.10	15,83	11,85	11,03	8,06-6,63, м, 7H	3,71 (6H, c, 2·OCH <sub>3</sub> )
2.11	15,84	11,84	11,05	8,04-6,65, м, 6H	3,72 (9H, c, 3·OCH <sub>3</sub> )
2.12	15,81	11,91	11,18	8,09-6,79, м, 8H	2,62 (2H, к, CH <sub>2</sub> ), 1,12 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2.13	15,89	11,90	11,21	8,11-6,80, м, 8H	2,52 (2H, к, CH <sub>2</sub> ), 1,11 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2.14	15,65	11,69	10,65	8,11-6,70, м, 8H	3,98 (2H, к, OCH <sub>2</sub> ), 1,21 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2.15	16,06	11,89	10,95	8,26-6,95, м, 11H	
2.16	16,05	11,85	10,94	8,23-6,97, м, 10H	9,55 (1H, c, OH)
2.17	16,06	11,84	10,99	8,25-6,92, м, 10H	9,52 (1H, c, OH)

набряку на 66,1%, що перевищує протизапальну активність препарату порівняння вольтарену [3].

#### Експериментальна частина

При вивченні об'єктів дослідження з метою підтвердження будови та чистоти синтезованих речовин використовували фізико-хімічні методи, наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [2].

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту Нітрогену проводили на автоматичному аналізаторі «СNH» моделі EA 1108 «Carlo Erba».

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих речовин записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). Розчинник ДМСО-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.).

#### Загальна методика синтезу ариламідів 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (2.1-2.17)

А. До 2,33 г (0,01 Моль) етилового естеру 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (1) в 10 мл ДМФА додають 0,93 г (0,01 Моль) відповідного аміну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 60 хв, охолоджують, виливають у воду, підкислену хлоридною кислотою до рН 3-4. Через 12 год осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують із етанолу.

Б. У круглодонній колбі в 15 мл абсолютного етанолу розчиняють 0,23 г (0,01 Моль) металевого натрію і до одержаного розчину додають 1,33 г (0,01 Моль) 2-оксоіндолу (3). Нагрівають суміш до повного розчинення 2-оксоіндолу, після чого в колбу переносять 0,01 Моль відповідного естеру оксамінової кислоти і продовжують кип'ятіння на водяній бані протягом 40 хв. Після охолодження реакційну суміш переносять у воду, підкислену хлоридною кислотою до рН 3-4. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують із етанолу.

Проба змішування речовин, які були одержані методами А і Б, не дає депресії температури плавлення.

#### ВИСНОВКИ

1. Взаємодією етилового естеру 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти з ариламидами одержані амідовані похідні 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти.

2. Структура та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, а також зустрічним синтезом.

3. Виявлена висока протизапальна активність у синтезованих амідів. Найбільш активний з них – N-(5-гідрокси-1-нафтил)амід 2-гідрокси-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти (умовна назва «Оксипрост») рекомендований для поглиблених фармакологічних досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Ковальова С.В., Колісник С.В. // ЖОФХ. – 2007. – Т. 5, вип. 3. – С. 79.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО «PIPEG», 2001. – 556 с.
3. Пат. 100597 (2013) Україна, МПК С 07 D 209/34, А 61 Р 29/00, А 61 Р 31/04. – Заявл.: 10.05.2011. Опубл.: 10.01.2013. – Бюл. №1.
4. Пат. 2011381 RU, МПК<sup>5</sup> А 61 К 31/38. – Заявл.: 01.08.1989. Опубл.: 30.04.1994.
5. Простой специфический скрининг химических веществ: Метод. рекоменд. / Под ред. Ф.П.Тринуса. – К., 1985. – 78 с.
6. Bouchikhi F., Rossignol E., Sancelme M. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, №11. – P. 2316-2322.
7. Jarrahpour A., Khalili D., Clercq E.D. et al. // Molecules. – 2007. – №12. – P. 1720-1730.
8. Jost W.H., Angersbach D.T. // CNS Drug Rev. – 2005. – Vol. 11, №3. – P. 253-272.
9. Porcs-Makkay M., Volk B., Kapiller-Dezsöfi R. et al. // Monatshefte für Chemie. – 2004. – Vol. 135, №6. – S. 697-711.
10. Roskoski R.Jr. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 356, №2. – P. 323-328.

УДК 54.057:547.292:615.276

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОКСОИНДОЛИН-3-ИЛИДЕН)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

С.В.Колесник

Осуществлен синтез амидированных производных 2-гидрокси-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты. Строение синтезированных соединений доказано современными методами инструментального анализа. Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений.

UDC 54.057:547.292:615.276

SYNTHESIS, PROPERTIES AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMIDES OF 2-HYDROXY-2-(2-OXOINDOLIN-3-YLIDENE)ACETIC ACID

S.V.Kolesnik

The synthesis of amides 2-hydroxy-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid has been carried out. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the modern methods of instrumental analysis. The anti-inflammatory activity of the compounds synthesized has been studied.