

Б.А. Самура, В.О. Ніколаєв, В.О. Зубков, І.М. Подольський, І.С. Гриценко

Дослідження анальгетичної активності амідів 2-метилхінолін-4-ілоксиоцтових кислот

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова:

2-метилхінолін-4-ілоксиацетаміди, анальгетична активність, синтез.

Ключевые слова:

2-метилхинолин-4-илоксиацетамиды, анальгетическая активность, синтез.

Key words:

2-methylquinolin-4-yloxyacetamides, analgesic activity, synthesis.

З метою пошуку потенційних анальгетиків серед похідних гетероциклических кислот здійснено синтез заміщених 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів та досліджено їх анальгетичні властивості. За результатами проведеного експерименту виявлено сполуки, які проявляють знеболювальний ефект на рівні препарату порівняння, що підтверджує перспективність подальшого пошуку БАР анальгетичної дії в ряду похідних 2-метилхінолін-4-ілоксиоцтових кислот.

С целью поиска потенциальных анальгетиков среди производных гетероциклических кислот осуществлен синтез замещенных 2-метилхинолин-4-илоксиацетамидов и исследованы их анальгетические свойства. По результатам проведенного эксперимента выявлены соединения, которые проявляют обезболивающий эффект на уровне препарата сравнения, что подтверждает перспективность дальнейшего поиска БАВ анальгетического действия в ряду производных 2-метилхинолин-4-илоксиоцтовых кислот.

The synthesis of amides of 2-methylquinolin-4-yloxyacetic acids has been done with the purpose of potential analgesics search among derivatives of heterocyclic acids. The study of analgesic activity of said amides has been carried out and some compounds that showed analgesic effect up to reference drug has been found. This fact confirms perspective of advanced search for new analgesics among derivatives of 2-methylquinolin-4-yloxyacetic acids.

В сучасній медичній практиці для фармакокорекції захворювань, що супроводжуються запаленням та больовим синдромом, широко використовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [2,4]. Незважаючи на велику кількість побічних ефектів, які виникають при застосуванні препаратів цієї фармакологічної групи, на жаль, адекватної альтернативи їм на сьогодні не існує [6,9,11]. У зв'язку з цим, створення більш безпечних лікарських засобів протизапальної та анальгетичної дії є важливим завданням фармацевтичної науки.

Згідно сучасної класифікації, переважну більшість представників зазначеної групи препаратів відносять до «кислотних» НПЗЗ або так званих «арилоцтових кислот» (диклофенак натрію, індометацин, кетопрофен, суліндак, люміракоксиб та ін.) [5,7,10]. З метою цілеспрямованого пошуку нових субстанцій анальгетичної та протизапальної дії на цей час виділені специфічні структурні детермінанти «кислотних» НПЗЗ, які є відповідальними за фармакологічну активність мо-

лекули. Отже, згідно даних QSAR-аналізу, для реалізації протизапального та анальгетичного ефектів сполука має містити в своїй структурі залишок оцтової кислоти, пов'язаний з ароматичним або гетероароматичним циклом [8,12,13]. Враховуючи вищенаведене, цікавим, з нашої точки зору, напрямком пошуку потенційних анальгетиків є поєднання в одній молекулі залишків амідів оцтової кислоти та структурного фрагменту 4-гідрокси-2-метилхіноліну.

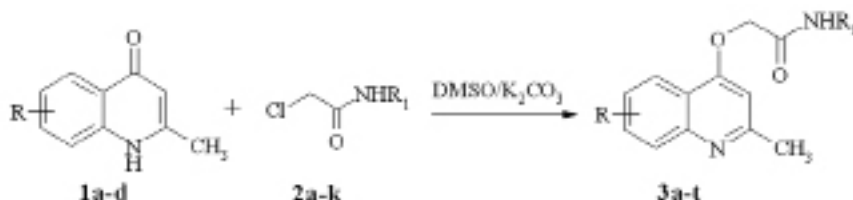
Мета роботи

Синтез та дослідження анальгетичної активності нових амідів 2-метилхінолін-4-ілоксиоцтових кислот.

Матеріали і методи дослідження

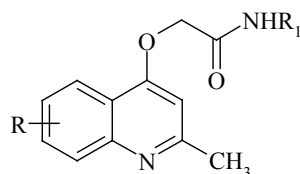
Ряд цільових 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів **3a-t** був одержаний за розробленою нами раніше методикою [1], використовуючи в якості вихідних сполук 2-метилхінолін-4-они **1a-d** та відповідні амідні хлороцтової кислоти **2a-k** (схема 1).

Схема 1

Загальна методика одержання 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів 3a-t.


3 a R=H, R₁=CH₃C₂H₅; **b** R=H, R₁=2'-CH₃C₂H₅; **c** R=H, R₁=2'-CH₃OC₂H₅; **d** R=H, R₁=3',4'-(CH₃)₂C₂H₃;
e R=H, R₁=4'-BrC₂H₄; **f** R=8-CH₃, R₁=CH₃; **g** R=8-CH₃, R₁=C₂H₅; **h** R=8-CH₃, R₁=2'-CH₃C₂H₅;
i R=8-CH₃, R₁=4'-CH₃C₂H₅; **j** R=8-CH₃, R₁=2'-CH₃OC₂H₅; **k** R=8-CH₃, R₁=4'-BrC₂H₄;
l R=8-OCH₃, R₁=H; **m** R=8-OCH₃, R₁=CH₃; **n** R=8-OCH₃, R₁=C₂H₅; **o** R=8-OCH₃, R₁=4'-CH₃C₂H₅;
p R=8-OCH₃, R₁=2'-CH₃OC₂H₅; **q** R=8-OCH₃, R₁=4'-CH₃OC₂H₅; **r** R=6-COOEt, R₁=H;
s R=6-COOEt, R₁=CH₃C₂H₅; **t** R=6-COOEt, R₁=3'-CH₃C₂H₅.

Анальгетична активність 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів 3a-t.



Сполука	R	R ₁	Доза, мг/кг	Кількість корчів за 30 хв, M±m	Анальгетична активність, %
3a	H	CH ₂ C ₆ H ₅	23,0	26,43±0,69**	13,9
3b	H	2'-CH ₃ C ₆ H ₄	23,0	19,29±0,75*	37,2
3c	H	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	24,2	20,00±0,82*	34,9
3d	H	3',4'-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	24,1	21,86±0,46*	28,8
3e	H	4'-BrC ₆ H ₄	27,9	21,57±0,78*	29,8
Контроль 1	-	-	-	30,71±0,94	-
3f	8-CH ₃	CH ₃	18,4	20,29±0,57*	33,0
3g	8-CH ₃	C ₆ H ₅	23,0	22,29±0,68*	26,4
3h	8-CH ₃	2'-CH ₃ C ₆ H ₄	24,1	22,57±0,75*	25,5
3i	8-CH ₃	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	24,1	21,14±0,83*	30,2
3j	8-CH ₃	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	25,3	26,71±0,89***	11,8
3k	8-CH ₃	4'-BrC ₆ H ₄	28,9	19,57±1,09*	35,4
Контроль 2	-	-	-	30,29±0,84	-
3l	8-OCH ₃	H	18,5	21,14±0,91*	27,9
3m	8-OCH ₃	CH ₃	19,6	21,43±1,00*	26,9
3n	8-OCH ₃	C ₆ H ₅	24,2	23,14±0,91**	21,0
3o	8-OCH ₃	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	25,3	21,71±0,81*	25,9
3p	8-OCH ₃	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	26,5	18,71±0,89*	36,1
3q	8-OCH ₃	4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	26,5	24,29±0,68**	17,1
3r	6-COOEt	H	21,7	23,29±0,81**	20,5
3s	6-COOEt	CH ₂ C ₆ H ₅	28,4	25,14±0,80***	14,2
3t	6-COOEt	3'-CH ₃ C ₆ H ₄	28,4	24,43±0,65**	16,6
Контроль 3	-	-	-	29,29±1,13	-
Метамізол натрію	-	-	25,0	18,40±0,79*	37,2

Примітка. Достовірні відмінності від групи контролю: * – p<0,001; ** – p<0,01; *** – p<0,05 за t-критерієм Стьюдента.

До суміші 0,01 Моль хінолін-4-ону **1a-d** і 1,52 г (0,011 Моль) безводного калію карбонату в 10 мл диметилсульфоксиду додають 0,011 Моль відповідного аміду хлороцтової кислоти **2a-k**. Суміш при перемішуванні нагрівають протягом 5-6 годин при температурі 70-80°C, охолоджують та виливають у 150-200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з підходящого розчинника.

Вивчення анальгетичної активності синтезованих сполук було проведено в дослідах на 161 білих щурах лінії Вістар (по 7 тварин у кожній групі) масою

145-190 г на моделі «оцтовокислих корчів», які викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,75% розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили протягом 30 хвилин через 20 хвилин після внутрішньоочеревинного введення оцтової кислоти. Досліджувані сполуки вводили в еквімолярних дозах по відношенню до препарату порівняння метамізолу натрію у вигляді водних суспензій, стабілізованих твіном-80, за допомогою спеціального зонду за 30 хвилин до введення 0,75% водного розчину оцтової кислоти [3]. Анальгетичну активність

досліджуваних 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів **3a-t** оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною та розраховували за формулою:

$$AA = ((A_k - A_d) / A_k) \times 100\%$$

де AA (анальгетична активність, %); A_k та A_d – середні кількості корчів у тварин контрольної та дослідної груп відповідно.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стьюдента) [4].

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) свідчить, що всі досліджені похідні **3a-t** проявляють анальгетичну активність, оскільки зменшують кількість корчів на 13,9-37,2% порівняно з показниками контрольної групи. Цей факт, безумовно, підтверджує наші попередні розрахунки щодо наявності у синтезованих сполук анальгетичної дії внаслідок структурної приналежності до похідних арил(гетерил)оцтових кислот. Найбільшу анальгетичну активність проявив N-(2'-метилфеніл)-2-(2-метилхінолін-4-іл)оксиацетамід **3b**, який в дозі 23,0мг/кг зменшував кількість корчів на 37,2% ($p < 0,001$), тобто на рівні препарату порівняння метамізолу натрію

в дозі 25,0 мг/кг. Слід визначити, що отримані результати не дозволяють зробити конкретні висновки щодо залежності анальгетичної активності від хімічної будови досліджених похідних. Можна констатувати, що найбільший анальгетичний ефект проявили сполуки **3b**, **3c** і **3p**, які за хімічною структурою є орто-заміщеними анілідами, а також пара-бромзаміщений анілід **3k**.

Цікавим є той факт, що характер та положення замісників в ароматичному фрагменті хінолінового циклу суттєво не впливають на рівень анальгетичної активності досліджених сполук.

Висновки

1. З метою пошуку нових БАР анальгетичної та протизапальної дії серед похідних гетерілоцтових кислот синтезовано ряд 2-метилхінолін-4-ілоксиацетамідів, а також проведено скринінгове дослідження анальгетичних властивостей одержаних похідних.

2. За результатами проведеного експерименту виявлено сполуки, які проявляють анальгетичну активність на рівні препарату порівняння, що дозволяє розглядати 2-метилхінолін-4-ілоксиацетаміди як перспективний клас для подальшого пошуку потенційних анальгетиків.

Література

1. Алкилирование 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты / В.А. Зубков, И.С. Гриценко, И.Н. Подольский, Е. А. Таран // ЖОФХ. – 2008. – Т. 6, № 3 (23). – С. 48–52.
2. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / [під ред. О. В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433–443.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М. Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2006. – 1206 с.
6. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.
7. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 37–42.
8. 3D-QSAR and preliminary evaluation of anti-inflammatory activity of series of N-pyrrolylcarboxylic acids / I. Lessigarska, A. Nankov, A. Bocheva et al. // II Farmako. – 2005. – Vol. 60, № 3. – P. 209–218.
9. Cryer B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / B. Cryer, M. B. Kimmey // Am. J. of Medicine. – 1998. – Vol. 105, № 1, suppl. 2. – P. 20S–30S.
10. Faure S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens / S. Faure // Actualités Pharmaceutiques. – 2009. – Vol. 48, № 489. – P. 53–58.
11. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy / F. Wolfe, J. Anderson, T. A. Burke et al. // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 467–473.
12. Lednicer D. Strategies for organic drug synthesis and design : 2nd ed. / D. Lednicer. – New York : John Wiley & Sons, 2008. – 700 p.
13. Structural determinants of arylacetic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs necessary for binding and activation of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 / A. N. Hata, T. P. Lybrand, L. J. Marnett, R. M. Breyer // Mol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 640–647.

Відомості про авторів:

Самура Б.А., д. фарм.н., професор, зав. каф. фармакотерапії НФаУ, Заслужений діяч науки і техніки України, академік АНТК України.

Николаєв В.О., здобувач каф. фармакотерапії НФаУ.

Зубков В.О., к. хім. наук, доцент каф. медичної хімії НФаУ.

Подольський І.М., к.фарм.н., асистент каф. медичної хімії НФаУ.

Гриценко І.С., д. хім. наук, професор, завідувач каф. медичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Самура Борис Андрійович, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53, Національний фармацевтичний університет.

Тел: (057)-679204. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua