

Н. И. Романенко¹, М. В. Назаренко², В. И. Корниенко³, Б. А. Самура⁴,
О. А. Пахомова¹

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-(2-АРИЛ-2-ОКСОЭТИЛ)КСАНТИНОВ

¹ Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина;

² Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», Симферополь, Россия;

³ Харьковская государственная зооветеринарная академия, Харьков, Украина;

⁴ Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Разработан простой лабораторный способ получения 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил)ксантинов реакцией соответствующих 8-бромпроизводных с первичными или вторичными аминами в этоксиэтаноле. Строение синтезированных соединений подтверждено методом ПМР-спектроскопии. В опытах на лабораторных животных изучена анальгетическая и противовоспалительная активность полученных веществ, в результате чего установлено, что большинство изученных соединений обладают умеренным или сильным анальгетическим и противовоспалительным действием, а некоторые соединения проявляют более сильное действие или сравнимое с метамизолом натрия (анальгином) и диклофенаком. 7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-(4-метилпиперидинил-1-)-теофиллин (XIV) и 7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-(4-этилпиперазинил-1)-3-метилксантин (XVII) после углубленных фармакологических исследований могут найти применение в качестве анальгетических и противовоспалительных средств.

Ключевые слова: ксантин; синтез; анальгетическое действие; противовоспалительное действие.

Поиск анальгетических и противовоспалительных средств в ряду синтетических производных ксантина весьма перспективен и оправдан [1 – 9]. Следует отметить, что ксантины в целом малотоксичны и не имеют существенных побочных эффектов, характерных для применяемых нами препаратов указанного действия. Преимуществом ксантинов перед другими гетероциклами является также тот факт, что они не чужеродны человеческому организму, а их метаболизм отработан в процессе эволюции.

В соответствии с вышеизложенным, нами реакцией 7-(2-арил-2-оксоэтил)-8-бромксантинов (I – III) [10, 11] с первичными или вторичными аминами в этоксиэтаноле синтезирован ряд не описанных ранее 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил)-3-метил(1,3-диметил)ксантина (IV – XVIII) (схема).

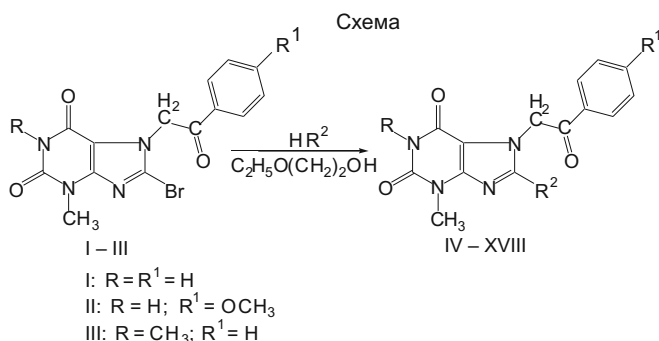
Соединения IV – XVIII представляют собой белые кристаллические вещества, не растворимые в воде, эфире, растворимые при нагревании в низших спиртах, диоксане, ДМФА. Строение синтезированных аминоксантинов IV – XVIII однозначно подтверждено данными ПМР-спектроскопии (табл. 1). Наличие оксофенэтильных заместителей в положении 7 молекулы доказывает интенсивный сигнал протонов N₇-метиле-

новой группы в области 5,87 – 5,54 м.д. (с, 2H) и сигналы ароматических протонов соответствующей формы и интенсивности в интервале 8,58 – 6,32 м.д. В спектрах аминокетонов XI и XIII фиксируются интенсивные сигналы при 3,88 м.д. (с, 3H) и 3,89 м.д. (с, 3H) соответственно, обусловленные резонансным поглощением метоксигрупп. Протоны N₁- и N₃-метильных групп регистрируются в виде 1 или 2 интенсивных синглетов при 3,47 – 3,10 м.д., а амидные протоны в положении 1 (IV, VII, IX, XI, XIII, XVII) фиксируются в виде синглетов в слабом поле в области 10,79 – 10,41 м.д. Наличие остатков первичных аминов в положении 8 четко подтверждают триплеты протонов NH-группы (IV – X) в интервале 7,38 – 6,95 м.д. (1H), а также сигналы протонов метиленовых групп в соответствующем поле, соответствующей формы и интенсивности. Протоны метиленовых и метильных групп пирролидиновых, пиперидиновых или пиперазиновых заместителей в положении 8 (XI – XVIII) (табл. 1) также четко фиксируются в их ПМР-спектрах, что полностью согласовывается с их строением.

Экспериментальная химическая часть

Температуру плавления (табл. 2) определяли открытым капиллярным методом на приборе ПТП (М). ПМР-спектры записаны на спектрометре Bruker SF-400 (растворитель ДМСО-d₆ или ДМСО-d₆ + CDCl₃, внутренний стандарт — ТМС). Элементный анализ выполнен на приборе Elementar Vario L cube. Данные элементного анализа соответствуют рассчитанным значениям.

8-Бутиламино-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (IV). Смесь 3,6 г (0,01 моль) 8-бром-3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона (I) [11], 4 мл



(0,04 моль) *n*-бутиламина, 80 мл 2-этоксиэтанола кипятят 5 ч, охлаждают, добавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из водного ДМФА.

Аналогично получают 8-аминозамещенные V – XVIII (используют трехкратный избыток соответствующего амина).

Синтезированные соединения кристаллизуют из водного пропанола-2 (V), водного диоксана (VI – VIII, X, XIII – XVI), водного ДМФА (IX, XI, XII), 8-пиперазинозамещенные XVII и XVIII очищают переосаждением щелочью (NaOH или KOH) из водных растворов хлоридной кислоты по фенолфталеину.

Экспериментальная биологическая часть

Изучение анальгетической активности проводили на белых крысах линии Вистар, массой 170 – 185 г, на модели химического болевого раздражения [12]. Специфическую болевую реакцию у крыс “корчи” (характерное поведение животных, включающее сокращение брюшных мышц, чередующееся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты. За животными наблюдали в течение 20 мин и подсчитывали за этот промежуток времени количество “корчей” в контрольной и экспериментальных группах. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг с помощью зонда за 30 мин до введения уксусной кислоты. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Анальгетическую активность оценивали

по способности веществ уменьшать количество “корчей” у экспериментальных животных.

Противовоспалительный эффект изучали на модели остро воспалительного отека [12], вызванного субплантарным введением флогогена — карагенина. Исследования проводили на белых крысах линии Вистар обоих полов массой 140 – 180 г. Под апоневроз задней лапки крыс вводили по 0,1 мл 1 % водной суспензии карагенина и с помощью онкометра измеряли объем лапки крысы до начала опыта и ежечасно в течение 4 ч. Испытуемые соединения вводили в дозе 20 мг/кг внутривентриально за 30 мин до введения флогогенного вещества. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Антиэкссудативную активность соединений оценивали по степени уменьшения воспалительного отека в сравнении с контролем, а также в процентах к контролю.

Во всех исследованиях в качестве препаратов сравнения использовали диклофенак (8 мг/кг) и метамизол натрия (анальгин) (25 мг/кг) при введении внутривентриально.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики по критерию *t* Стьюдента с использованием программного обеспечения “Windows-2000”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки MathCAD-5,0 [13].

Анализ полученных экспериментальных результатов изучения анальгетического и противовоспалительного действия синтезированных соединений (табл. 3) свидетельствует, что большинство испытанных веществ за исключением V, IX, XI, XV, XVIII проявляет

Таблица 1

ПМР-спектры синтезированных соединений

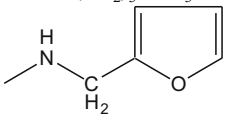
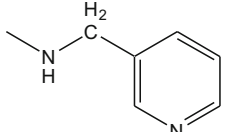
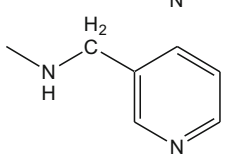
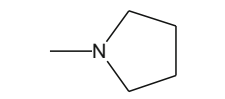
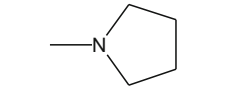
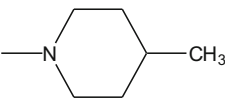
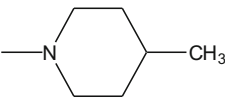
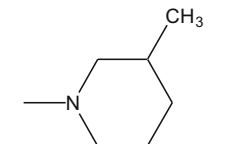
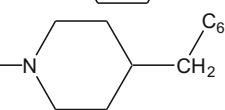
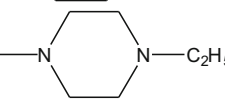
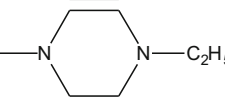
Соединение	N ₁ H (с, 1H)	CH аром.	C ₈ NH (т, 1H)	N ₇ CH ₂ (с, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	Прочие
IV	10,54	8,04 (д, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,60 (т, 2H)	6,95	5,61	3,34	3,31 (кв, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 0,92 (т, 3H)
V	-	8,04 (д, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,60 (т, 2H)	7,21	5,67	3,39 (м, 5H) + OCH ₂ , 3,1	4,75 (т, 1H), 3,52 (м, 2H)
VI	-	8,04 (д, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,61 (т, 2H)	7,08	5,66	3,39 (м, 5H) + OCH ₂ , 3,1	4,48 (т, 1H), 3,46 (кв, 2H), 1,69 (м, 2H)
VII	10,51	8,05 (д, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,61 (т, 2H)	6,99	5,62	3,25 (м, 5H) + OCH ₂	3,39 (м, 5H), 1,78 (м, 2H)
VIII	-	8,04 (д, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,57 (м, 4H) + NH, 6,32 (м, 2H)	-	5,68	3,43, 3,13	4,54 (д, 2H)
IX	10,61	8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,9 – 7,57 (м, 5H)	7,34	5,68	3,31	4,58 (д, 2H)
X	-	8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,74 (т, 3H)	7,38	5,72	3,40, 3,12	4,58 (д, 2H)
XI	10,41	8,02 (д, 2H), 7,1 (д, 2H)	-	5,81	3,33	3,88 (с, 3H), 1,85 (уш. с, 4H)
XII	-	8,06 (д, 2H), 7,71 (т, 1H), 7,58 (т, 2H)	-	5,87	3,44, 3,15	3,51, (уш. с, 4H), 1,91 (уш. с, 4H)
XIII	10,79	8,03 (д, 2H), 7,08 (д, 2H)	-	5,54	3,35 (м, 5H) + NCH ₂	3,89 (с, 3H), 2,87 (т, 2H), 1,63 – 1,45 (м, 3H), 1,21 (м, 2H), 0,91 (д, 3H)
XIV	-	8,1 (д, 2H), 7,75 (т, 1H), 7,63 (т, 2H)	-	5,69	3,44, 3,14	3,41 (т, 2H), 2,90 (т, 2H), 1,65 – 1,45 (м, 3H), 1,25 (т, 2H), 0,91 (д, 3H)
XV	-	8,08 (д, 2H), 1,74 (т, 1H), 7,60 (т, 2H)	-	5,67	3,41, 3,12	3,28 (т, 2H), 2,84 (т, 1H), 2,57 (т, 1H), 1,72 – 1,52 (м, 4H), 1,04 (м, 1H), 0,81 (д, 3H)
XVI	-	8,05 (д, 2H), 7,68 (т, 1H), 7,57 (т, 2H), 7,21 (т, 2H), 7,10 (т, 3H)	-	5,56	3,47, 3,18	3,39 (д, 2H), 2,89 (т, 2H), 2,50 (д, 2H), 1,71 – 1,6 (м, 3H), 1,41 – 1,25 (м, 2H)
XVII	-	8,04 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,58 (т, 2H)	-	5,64	3,36	3,16 (уш. с, 4H), 2,43 (уш. с, 4H), 2,32 (кв, 2H), 0,99 (т, 3H)
XVIII	-	8,07 (д, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,60 (т, 2H)	-	5,68	3,43, 2,21	3,15 (т, 4H), 2,43 (т, 4H), 2,31 (кв, 2H), 0,97 (т, 3H)

умеренную или высокую активность. Наиболее сильное анальгетическое действие найдено у 4-метилпиперидино (XIV) и 4-этилпиперазино (XVII) ксантинов, которые оказались более активными анальгетиками, чем препараты сравнения. Следует отметить, что указанные соединения оказались также сильными противовоспалительными препаратами, сравнимыми с диклофенаком. Высокую противовоспалительную активность, сравнимую с эталонными препаратами, проявляют 8-N-бутиламино (IV)- и 4-бензилпиперидино (XVI) замещенные, хотя их анальгетическое действие практически в 2 раза менее выражено, чем у ами-

ноксантинов XIV и XVII. Заслуживает внимание тот факт, что перемещение метильной группы из положения 4 (XIV) в положение 3 (XV) пиперидинового кольца приводит к полной утрате анальгетического и противовоспалительного эффектов. Аналогичная картина наблюдается для 8-(4-этилпиперазинил-1-)ксантинов XVII и XVIII. Производное 3-метилксантина XVII оказывает сильное анальгетическое и противовоспалительное действие, а введение второй метильной группы в положение 1 (производное теofilлина XVIII) ведет к утрате указанного действия.

Т а б л и ц а 2

Выходы и температуры плавления полученных соединений

Соединение	R	R ¹	R ²	Т. пл., °С	Брутто формула	Выход, %
IV	H	H	-NHC ₄ H ₉ -H	237 – 238	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃	37,9
V	CH ₃	H	-NH(CH ₂) ₂ OH	201 – 202	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄	68,5
VI	CH ₃	H	-NH(CH ₂) ₃ OH	214 – 215	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄	27,0
VII	H	H	-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	230 – 231	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄	59,5
VIII	CH ₃	H		214 – 215	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄	71,8
IX	H	H		240 – 241	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	28,2
X	CH ₃	H		198 – 199	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₃	25,0
XI	H	OCH ₃		310 – 311	C ₁₉ N ₂₁ N ₅ O ₄	65,5
XII	CH ₃	H		240 – 241	C ₁₉ N ₂₁ N ₅ O ₃	86,2
XIII	H	OCH ₃		243 – 244	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₄	48,4
XIV	CH ₃	H		166 – 167	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃	64,1
XV	CH ₃	H		184 – 185	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃	51,0
XVI	CH ₃	H		183 – 184	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₃	48,9
XVII	H	H		229 – 230	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃	69,2
XVIII	CH ₃	H		186 – 187	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₃	78,0

Биологическая активность синтезированных соединений

Соединение	Анальгетическая активность			Противовоспалительная активность		
	Количество судорог ($M \pm m$)	% к контролю	Активность в %	Объем лапки через 4 ч, мл ($M \pm m$)	% к контролю	% угнетения
IV	34,6 ± 2,11*	74,4	25,6	0,74 ± 0,12*	52,9	47,1
V	41,9 ± 1,42	90,1	9,9	1,20 ± 0,05	85,7	14,3
VI	34,7 ± 1,82*	74,6	25,4	1,06 ± 0,11	75,7	24,3
VII	34,0 ± 1,70*	73,1	26,9	0,87 ± 0,14*	62,1	37,9
VIII	44,6 ± 1,42	95,9	4,1	1,14 ± 0,06	81,4	18,6
IX	47,1 ± 1,26	101,3	–	1,48 ± 0,12	105,7	–
X	38,6 ± 1,26	83,0	17,0	0,93 ± 0,13*	66,4	33,6
XI	41,6 ± 1,23	89,5	10,5	1,32 ± 0,12	94,3	5,7
XII	40,3 ± 1,31	86,7	13,3	1,01 ± 0,12*	72,1	27,9
XIII	35,2 ± 1,32	75,7	24,3	0,94 ± 0,09*	67,1	32,9
XIV	24,9 ± 1,27*	53,5	46,5	0,68 ± 0,07*	48,6	51,4
XV	48,2 ± 1,67	103,6	–	1,45 ± 0,11	103,6	–
XVI	35,9 ± 1,54	77,2	22,8	0,74 ± 0,12*	52,9	47,1
XVII	26,3 ± 2,37*	56,6	43,4	0,72 ± 0,13*	51,4	48,6
XVIII	46,1 ± 1,32	99,1	0,9	1,38 ± 0,11	98,6	1,4
Диклофенак	27,2 ± 1,32*	58,5	41,5	0,71 ± 0,06*	50,7	49,3
Метамизол натрия (анальгин)	30,8 ± 1,18*	66,2	33,8	0,76 ± 0,05*	54,3	45,7

* — достоверность результатов при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В целом можно сделать вывод, что полученные 8-аминоксантины, которые содержат остатки пиперидина или пиперазина обладают выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием и весьма перспективны для дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. А. Приймєнко, Б. А. Самура, Е. А. Скульская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **12**, 1456 – 1461 (1984).
2. В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко и др., *Мед. хімія*, **13**(3), 105 – 108 (2011).
3. В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, Н. І. Романенко и др., *Фармаком*, № 1/2, 36 – 39 (2011).
4. В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко и др., *Проблеми еколог. мед. генетики і клін. імунології*, **130**(1), 343 – 350 (2011).
5. В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, Н. І. Романенко и др., *Проблеми еколог. генетики клін. імунології*, **90**(3), 180 – 184 (2009).
6. F. Burdan, *Hum. Exp. Toxicol.*, **23**(5), 235 – 244 (2004).
7. G. Danila, L. Profire, and M. Costuleanu, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, **107**(2), 391 – 396 (2002).
8. K. F. Rabe and G. Dent, *Clin. Exp. Allergy*, **28**, 35 – 41 (1998).
9. J. J. Mascali, P. Cvietusa, J. Negri, et al., *Ann. Allergy Asthma Immunol*, **77**, 34 – 38 (1996).
10. R. Zelnic, M. Pesson, M. Polonovski, *Bul. Soc. Chim.*, France, № 6, 888 – 892 (1956).
11. Н. І. Романенко, І. В. Федулова, Б. А. Приймєнко и др., *Укр. хім. ж.*, **53**(9), 983 – 986 (1986).
12. В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко и др., *Проблеми зообінженерії та вет. мед.*, **24**(2), 253 – 257 (2012).
13. С. Н. Лапчан, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL*, Морион, Киев (2000).

Поступила 26.07.13

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-AMINOSUBSTITUTED 7-(2-ARYL-2-OXOETHYL)METHYLXANTHINES

N. I. Romanenko¹, M. V. Nazarenko², V. I. Kornienko³, B. A. Samura⁴, and O. A. Pakhomova¹

¹ Zaporizhzhia State Medical University, 69035 Zaporizhzhia, Ukraine

² S. I. Georgievsky Crimea State Medical University, 95006 Simferopol, Russia

³ Kharkov State Zooveterinary Academy, 62341 Kharkov, Ukraine

⁴ National University of Pharmacy, 61002 Kharkov, Ukraine

A simple laboratory method of preparing 8-aminosubstituted 7-(2-aryl-2-oxoethyl)xanthines by reacting the corresponding 8-bromo-derivative with primary or secondary amines in ethoxyethanol has been developed. The structure of the synthesized compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy. The analgesic and anti-inflammatory activity of these substances has been studied in experiments on laboratory animals. It was established that the majority of the synthesized compounds exhibit moderate to strong analgesic and anti-inflammatory action and some of them was comparable to metamisole sodium (analgine) and diclofenac. It is suggested that 7-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(4-methylpiperidin-1-yl)-3-methylxanthine (XIV) and 7-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(4-ethylpiperidin-1-yl)-3-methylxanthine (XVII) after additional profound investigation can find application as analgesic and anti-inflammatory drugs.

Keywords: xanthine; synthesis; analgesic activity; anti-inflammatory effect