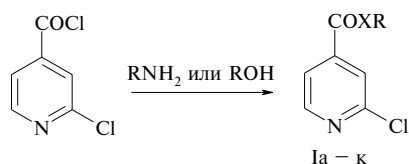


СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИКОТИНОВОЙ И ЦИНХОНИНОВОЙ КИСЛОТ

Пермская государственная фармацевтическая академия;
Пермская государственная медицинская академия

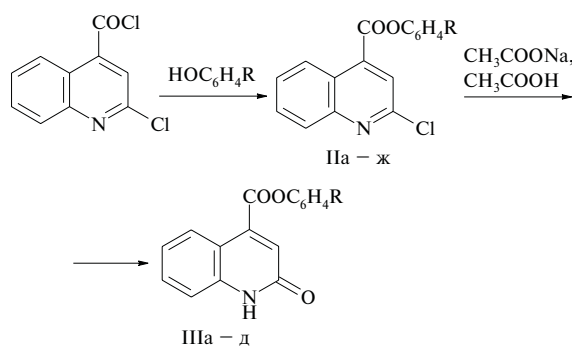
Ранее было показано, что амиды изоникотиновой [1, 2], 2-хлоризоникотиновой [3], 2-хлор- [5, 6] и 2-оксоцинхониновой кислот [7, 8] обладают противовоспалительной активностью.

В развитие этих исследований, с целью поиска новых противовоспалительных соединений осуществлен синтез неизвестных ранее замещенных амидов и эфиров 2-хлоризоникотиновой кислоты (Ia – к, см. табл. 1); а также ариловых эфиров 2-хлор- (IIa – ж) и 2-оксоцинхониновых кислот (IIIa – д), см. табл. 2.



Ia – г: X = NH; а, R = C₃H₇-*изо*; б, R = C₄H₉-*мет*; в, R = 3-ClC₆H₄; г, R = 4-ClC₆H₄.

Id – к: X = O; д, R = 4-BrC₆H₄; е, R = 4-CH₃C₆H₄; ж, R = 4-CH₃OC₆H₄; з, R = 4-CH₃COC₆H₄; и, R = 2-CH₃OCOC₆H₄; к, R = 4-CH₃CONHC₆H₄



IIa – ж: а, R = 4-Br; б, R = 4-F; в, R = 4-CH₃; г, R = 4-CH₃O; д, R = 4-CH₃CO; е, R = 2-CH₃OCO; ж, R = 4-CH₃CONH.

IIIa – д: а, R = 4-Br; б, R = 4-CH₃; в, R = 4-CH₃O; г, R = 4-CH₃CO; д, R = 2-CH₃OCO.

Было найдено, что амиды Ia – г и ариловые эфиры Id – к, IIa – ж с хорошими выходами получаются при взаимодействии хлорангидридов соответствующих кислот с аминами или фенолами.

Эфиры 2-оксоцинхониновой кислоты (IIIa – д) с выходами 83 – 91 % получаются при нагревании ариловых эфиров 2-хлорцинхониновой кислоты в концентрированной уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Легкость протекания данной реакции обусловлена, по-видимому, высокой нуклеофильностью ацетат-иона, значительной подвижностью атома хлора, а также сольватирующим влиянием уксусной кислоты.

Соединения Ia – к, IIa – ж — бесцветные кристаллические вещества, нерастворимые в воде и хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Эфиры IIIa – д — желтые кристаллические ве-

щества, нерастворимые в воде, растворимы в таких растворителях, как диоксан, ДМФА, ДМСО. Структура полученных соединений подтверждена с помощью ПМР-спектроскопии.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР регистрировали на приборах РЯ 2310 (рабочая частота 60 МГц) и BRUCKER WD 80 (рабочая частота 80 МГц) при 20°C для 5 % растворов соединений Ia – к, IIa – е в ДМСО-d₆ или растворов соединений Пж, IIIa – д в CDCl₃, внутренний стандарт — ГМДС. Характеристики полученных соединений представлены в табл. 1, 2. Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

Амиды 2-хлоризоникотиновой кислоты (Ia – г). К 1,57 г (0,01 моль) 2-хлоризоникотиновой кислоты добавляют 30 мл тионилхлорида, кипятят 1 ч, избыток тионилхлорида отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл бензола, приливают 0,01 моль соответствующего амина в 50 мл бензола и 0,01 моль триэтиламина, нагревают на водяной бане 1 ч. Бензол отгоняют, остаток обрабатывают 10 % раствором гидрокарбоната натрия, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. ПМР спектр, δ, м.д.: 6,08 – 6,31 (д, 1H, NH-алкиламид) или 10,22 – 10,36 (с, 1H, NH-ариламид), 7,02 – 8,46 (м, ArH).

Ариловые эфиры 2-хлоризоникотиновой кислоты (Id – к). К 1,57 г (0,01 моль) 2-хлоризоникотиновой кислоты добавляют 30 мл тионилхлорида, кипятят 1 ч, избыток тионилхлорида отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл бензола, приливают 0,01 моль соответствующего фенола в 50 мл бензола и 0,01 моль триэтиламина, нагревают на водяной бане 1 ч. Бензол отгоняют, остаток обрабатывают 10 % раствором гидрокарбоната натрия, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. ПМР-спектры, δ, м.д.: 6,75 – 8,58 (м, ArH).

Ариловые эфиры 2-хлорцинхониновой кислоты (IIa – ж). К 2,07 г (0,01 моль) 2-хлорцинхониновой кислоты добавляют 30 мл тионилхлорида, кипятят 1 ч, избыток тионилхлорида отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл бензола, приливают 0,01 моль соответствующего фенола в 50 мл бензола и 0,01 моль триэтиламина, нагревают на водяной бане 1 ч. Бензол отгоняют, остаток обрабатывают 10 % раствором гидрокарбоната натрия, отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. ПМР-спектры, δ, м.д.: 6,83 – 8,95 (м, ArH).

Таблица 1

Характеристики соединений Ia-к

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Ia	73	104 – 105	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O
Iб	76	105 – 106	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O
Iв	79	131 – 132	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O
Iг	77	144 – 145	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O
Id	85	80 – 81	C ₁₂ H ₇ BrClNO ₂
Ie	83	80 – 81	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂
Iж	79	79 – 80	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₃
Iз	77	63	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₃
Iи	81	80 – 81	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₄
Iк	76	166 – 167	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₃

Эфиры 2-оксо-1,2-дигидроцинхониновой кислоты (IIIa – д). Смесь 0,01 моль эфира 2-хлорцинхониновой кислоты, 1,2 г (0,015 моль) ацетата натрия в 10 мл концентрированной уксусной кислоты кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из диоксана. ПМР-спектры, δ, м.д.: 12,21 – 12,42 (уш.с., 1H, NH-кольца), 6,95 – 8,48 (м, ArH).

Экспериментальная биологическая часть

Противовоспалительную активность (ПВА) соединений Ia – к, Па – ж, IIIa – д, 2-хлоризоникотиновой и 2-хлорцинхониновой кислот изучали на белых крысах массой 150 – 220 г на каррагениновой модели воспаления [8], создаваемой субплантарным введением в заднюю лапу крыс 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина. Исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения ортофен в дозах 10 и 25 мг/кг вводили внутривентриально за 1 ч до моделирования воспаления. Прирост объема воспаленной конечности оценивали онкометрически через 3 и 5 ч после введения каррагенина и вычисляли степень торможения отека к контролю. Результаты опытов обрабатывали статистически с определением критерия достоверности [9].

Установлено, что 2-хлоризоникотиновая кислота в дозе 50 мг/кг подавляет отек, вызванный каррагенином, через 3 ч на 61,2 % и через 5 ч на 59,4 %. Среди исследованных ариловых эфиров и амидов 2-хлоризоникотиновой кислоты (Ia – к) достоверную ПВА проявляет лишь соединение Iз, которое в дозе 50 мг/кг снижает отек лапы на 57,3 и 52,3 %, соответственно через 3 и 5 ч, уступая по активности ортофену.

2-Хлорцинхониновая кислота в дозе 50 мг/кг уменьшает отек на 45,3 % через 3 ч и на 41,6 % через 5 ч.

Таблица 2

Характеристики, противовоспалительная активность соединений IIIa – ж и IIIa – д

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	Доза, мг/кг	ПВА, % торможения отека к контролю через:	
					3 ч	5 ч
Па	83	160 – 161	C ₁₆ H ₉ BrClNO ₂	50	20,3*	26,2*
Пб	81	124 – 125	C ₁₆ H ₉ ClFNO ₂	50	27,6**	34,0***
Пв	79	125 – 126	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₂	50	–	–
Пг	81	125 – 127	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₃
Пд	72	120 – 122	C ₁₈ H ₁₂ ClNO ₃
Пе	75	129 – 131	C ₁₈ H ₁₂ ClNO ₄	50	–	–
Пж	64	194 – 196	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	50	–	–
IIIa	91	260 – 262	C ₁₆ H ₁₀ BrNO ₃	50	43,6**	39,5***
IIIб	83	228 – 229	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	50	22,0*	22,3*
IIIв	78	238 – 240	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄
IIIг	85	243 – 244	C ₁₈ H ₁₃ NO ₄
IIIд	87	228 – 230	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅	50	49,0***	44,4***
Ортофен				25	69,4***	72,2***
				10	55,4**	...

* $p > 0,05$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Среди ариловых эфиров 2-оксоцинхониновой кислоты отчетливую ПВА проявляют лишь соединения Па, б и IIIa, б, д (табл. 2).

Таким образом, ариловые эфиры 2-хлоризоникотиновой, 2-хлор- и 2-оксоцинхониновых кислот обладают более слабым противовоспалительным действием по сравнению с соответствующими кислотами и их амидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Бухтиярова, Ф. П. Тринус, В. Ф. Даниленко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(11), 30 – 32 (1997).
2. Н. И. Мирян, Е. С. Эндельман, Б. М. Клебанов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **11**(1), 70 – 72 (1977).
3. А. И. Михалев, М. Е. Коньшин, М. В. Зуева и др., *Рукопись деп. в ВИНТИ 19.03.97*, № 827 – В97.
4. О. А. Янборисова, В. Э. Колла, С. А. Вихарева и др., *Рукопись деп. в ВИНТИ 07.06.90*, № 3119 – В90.
5. А. И. Михалев, М. В. Зуева, А. С. Закс, *Рукопись деп. в ВИНТИ 17.07.96*, № 2433 – В96.
6. О. А. Янборисова, Т. М. Коньшина, Б. М. Работников и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(6), 32 – 33 (1995).
7. А. И. Михалев, М. Е. Коньшин, Т. М. Коньшина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(3), 37 – 38 (1997).
8. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, МЗ СССР, Москва (1983).
9. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Изд. 2-е, Медгиз, Ленинград (1963), сс. 81 – 106.

Поступила 16.05.02