

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ПОШУК НОВИХ АНАЛГЕТИКІВ У РЯДУ ПІРИДИЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.І.Янкович

Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В.Даля
Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет

Здійснено синтез та вивчені аналгетичні властивості структурних аналогів оксикамів — піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти. Розглянуті особливості спектрів ЯМР ¹H одержаних речовин, а також результати фармакологічних випробувань.

В арсеналі сучасних знеболюючих препаратів поряд з аналгетиками-антипіретиками важлива роль відводиться також і нестероїдним протизапальним засобам [1, 6]. Високоєфективні представники цієї фармакологічної групи були створені на основі сполук різних хімічних класів, у тому числі й оксикамів [4-11]. Першим комерційним препаратом оксикамового ряду став піридин-2-іламід 4-гідрокси-2-метил-1,1-діоксо-2H-1,2-бензотіазин-3-карбонОВОЇ кислоти (1), добре відомий як піроксикам. Пізніше на фармацевтичному ринку з'явилися нові оксиками — теноксикам (2, R = H), ізоксикам, мелоксикам, лорноксикам (2, R = Cl) — більш активні та з суттєво покращеними фармакокінетичними властивостями, за що й одержали загальну назву селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (схема 1).

Привертає увагу той факт, що принаймні три нестероїдні протизапальні засоби оксикамового ряду з особливо вираженими аналгетичними властивостями є піридин-2-іламидами. З іншого боку, здатність ефективно тамувати біль була нещодавно виявлена нами у алкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти [3]. Структурна схожість біцик-

лічного фрагменту цих сполук з бензотіазиною (1) чи тіенотіазиною (2) основою оксикамових аналгетиків настільки очевидна, що послужила передумовою до синтезу та вивчення біологічних властивостей саме піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти (4a-ж). Цільові продукти одержані амідуванням метилового естеру 3 відповідними амінопіридинами за наведеною нижче схемою 2.

Всі синтезовані піридиламіди 4a-ж являють собою безбарвні кристалічні речовини з високими температурами плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО, практично нерозчинні в нижчих спиртах та воді (табл. 1).

Будова синтезованих речовин підтверджена елементним аналізом (табл. 1) та спектрами ЯМР ¹H. Зазначимо, що присутність у положеннях 6 та 7 амідів 4a-ж двох метоксильних груп приводить до значного спрощення спектрів. Так, наприклад, всі сигнали протонів хінолонових фрагментів мають вигляд простих для інтерпретації синглетів у широкому діапазоні частот (табл. 2). Сигналам піридинових протонів притаманна належна їм згідно з хімічним оточенням мультиплетність і розміщені вони більш компактно — виключно в “ароматичній” ділянці спектра, але й у цьому випадку ніяких ускладнень з віднесеннями не виникає.

Аналгетичну активність піридиламідів 4a-ж та піроксикаму вивчали на білих нелінійних мишах вагою 18-23 г (по 6 тварин на кожну сполуку). Експериментальною моделлю вивчення знеболюю-

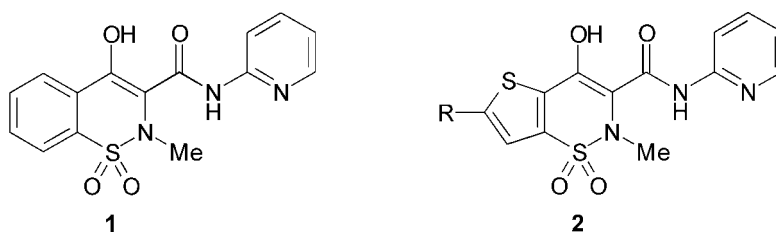
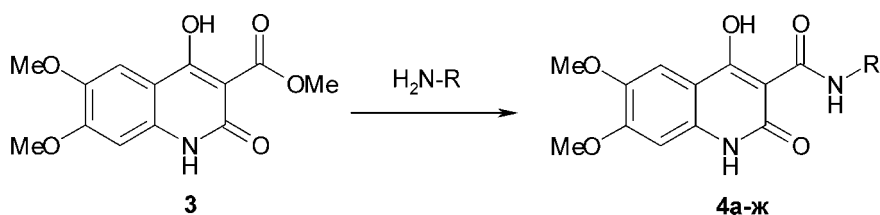


Схема 1



4: а R = піридин-4-іл; б R = піридин-3-іл; в R = піридин-2-іл; г R = 3-метилпіридин-2-іл;
д R = 4-метилпіридин-2-іл; е R = 5-метилпіридин-2-іл; ж R = 6-метилпіридин-2-іл

Схема 2

Таблиця 1

Характеристики піридиламідів 4а-ж

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
4а	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	312-314	59,71	4,30	12,22	59,82	4,43	12,31	88
4б	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	323-325	59,69	4,32	12,43	59,82	4,43	12,31	85
4в	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	357-359	59,66	4,54	12,21	59,82	4,43	12,31	84
4г	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	351-353	60,96	4,95	11,68	60,84	4,82	11,82	74
4д	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	366-368	60,75	4,74	11,93	60,84	4,82	11,82	85
4е	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	355-357	60,70	4,97	11,70	60,84	4,82	11,82	83
4ж	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	358-360	60,74	4,93	11,67	60,84	4,82	11,82	81

чої дії слугували “оцтовокислі корчі” [2], які відтворювали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини через 1 год після перорального введення досліджуваних речовин у дозі 20 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хв, підраховуючи при цьому кількість корчів. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках (табл. 3).

Наведені у табл. 3 дані свідчать про те, що наше сподівання відносно доцільності синтезу та експериментального вивчення аналгетичної дії піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**4а-ж**) дійсно виправдалися — знеболюючий ефект в тій чи іншій мірі виявили всі без винятку сполуки. Тестування проведене в однакових умовах, тому є всі підстави стверджувати, що в ряду ізомерних незаміщених піридиламідів **4а-в** простежується чітка залежність аналгетичних властивостей від поло-

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹Н піридиламідів 4а-ж

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д.					
	4-OH (1H, c)	NH (1H, c)	NH-Py (1H, c)	H-5 (1H, c) H-8 (1H, c)	OMe (3H, c) OMe (3H, c)	R
4а	15,96	12,98	10,87	7,29 6,89	3,85 3,82	8,49 (2H, д, J = 4,8, H-2',6'); 7,59 (2H, д, J = 4,8, H-3',5')
4б	15,93	12,75	11,76	7,30 6,92	3,86 3,83	8,78 (1H, д, J = 2,3, H-2'); 8,35 (1H, д,д, J = 4,6 і 1,4, H-6'); 8,08 (1H, д, J = 8,3, H-4'); 7,41 (1H, т, J = 6,4, H-5')
4в	16,06	12,96	11,74	7,36 6,94	3,88 3,84	8,37 (1H, д, J = 4,8, H-6'); 8,14 (1H, д, J = 8,3, H-3'); 7,83 (1H, т, J = 7,8, H-4'); 7,17 (1H, т, J = 6,2, H-5')
4г	16,31	12,45	11,78	7,32 6,92	3,87 3,83	8,29 (1H, д, J = 4,9, H-6'); 7,73 (1H, д, J = 7,4, H-4'); 7,24 (1H, д, J = 6,2, H-5'); 2,28 (3H, c, Me)
4д	16,02	12,93	11,84	7,33 6,91	3,87 3,83	8,22 (1H, д, J = 5,0, H-6'); 8,00 (1H, c, H-3'); 7,02 (1H, д, J = 5,0, H-5'); 2,36 (3H, c, Me)
4е	16,13	12,84	11,80	7,35 6,93	3,88 3,84	8,21 (1H, c, H-6'); 7,96 (1H, д, J = 8,2, H-3'); 7,60 (1H, д, J = 7,9, H-4'); 2,28 (3H, c, Me)
4ж	16,00	12,82	11,75	7,28 6,89	3,85 3,82	7,92 (1H, д, J = 7,9, H-3'); 7,70 (1H, т, J = 7,8, H-4'); 7,02 (1H, д, J = 7,6, H-5'); 2,42 (3H, c, Me)

Таблиця 3

Аналгетична активність піридиламідів 4а-ж та піроксикаму на моделі “оцтовокислих корчів”

Сполука	Аналгетична активність	
	середня кількість корчів	%
4а	63,1±2,3	24,0
4б	69,6±1,3	16,2
4в	51,3±1,7	38,2
4г	53,6±1,3	35,5
4д	49,2±1,4	40,9
4е	49,9±1,2	39,8
4ж	47,6±1,2	42,7
Піроксикам	54,3±1,4	34,6
Контроль	83,0±1,3	—

ження атома нітрогену в піридиновому фрагменті: $3 < 4 < 2$. Кажучи інакше, найбільш висока активність піридин-2-іламідів **4в** досить наглядно демонструє, чому в синтезі структурно близьких оксикамів теж використано саме 2-амінопіридин.

У другій групі ізомерів — 2-N-ацилпіколінів **4г-ж** спостерігаються дещо інші структурно-біологічні закономірності: С-метилування піридинового ядра хоча і сприяє у більшості випадків

посиленню знеболюючої дії, однак у цілому ефект виявився незначним і до того ж малочутливим до позиції метильної групи.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Піридиламіди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (4а-ж). Загальна методика одержання. Суміш 2,79 г (0,01 моль) метилового естеру 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**3**) та 0,01 моль відповідного амінопіридину та 10 мл ДМФА витримують на металічній бані при 120°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл етанолу, ретельно перемішують, осад аміду **4** відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням структурної схожості оксикамів та 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів здійснено синтез піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Експериментальне вивчення аналгетичної активності одержаних речовин показало, що заміна бензотіазинового ядра на хінолонове сприяє посиленню знеболюючих властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — М.: РИА “Новая волна”: Издатель Умеренков, 2009. — С. 163-181.
2. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. В кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації*. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 307-320.
3. Українець І.В., Моспанова Е.В., Давиденко А.А., Шишкіна С.В. // *Химия гетероцикл. соед.* — 2010. — №9. — С. 1345-1359.
4. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2005. — Vol. 1, №4. — P. 739-751.
5. Czaplá K., Korchowicz B., Rogalska E. // *Langmuir.* — 2010. — Vol. 26, №5. — P. 3485-3492.
6. Kleemann A., Engel J. *Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications*. — Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001. — Multimedia Viewer. — Version 2.00.
7. Ozgocmen S., Ardicoglu O., Erdogan H. et al. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2005. — Vol. 35, №2. — P. 137-143.
8. Sharma A., Pingle A., Baliga V.P. // *J. Ind. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 106, №12. — P. 811-813.
9. Tamasi G., Casolaro M., Magnani A. et al. // *J. Inorg. Biochem.* — 2010. — Vol. 104, №8. — P. 799-814.
10. Vidal A., Chezal J.M., Mounetou E. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, №1. — P. 405-410.
11. Ward K.E., Archambault R., Mersfelder T.L. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2010. — Vol. 67, №3. — P. 206-213.

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РЯДУ ПИРИДИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.И.Янкович

Продолжая поиск потенциальных аналгетиков в ряду 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов, осуществлен синтез и изучены аналгетические свойства структурных аналогов оксикамов — пиридиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности спектров ЯМР ^1H полученных веществ, а также результаты фармакологических испытаний.

UDC 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

THE SEARCH OF NEW ANALGESICS IN THE RANGE OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDYLAMIDES
O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Bevz, L.V.Savchenkova, S.I.Yankovich

To continue the search of potential analgesics in the range of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides the synthesis has been carried out and the analgetic properties of the structural analogues of oxicams — 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid pyridylamides have been studied. The peculiarities of NMR ^1H spectra of the substances obtained, as well as the results of the pharmacological research are discussed.