

ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ α -ОКСОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Пулина Н.А., Собин Ф.В., Махмудов Р.Р.

Пермская государственная фармацевтическая академия, (614990 г. Пермь, ул. Полевая, д.2);

Пермский государственный национальный исследовательский университет, кафедра экологии человека и безопасности жизнедеятельности, (614990 г. Пермь, ул. Букирева, д.15).

Изучена жаропонижающая активность производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых и 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислот на модели лихорадочной реакции, вызванной внутривенным введением пирогенала. Проведен анализ полученных результатов и установлены зависимости строения новых производных α -оксокарбонных кислот от фармакологического эффекта. Выделены два активных соединения, обладающие низкой токсичностью, для дальнейшего изучения в качестве потенциальных нестероидных противовоспалительных средств.

Таким образом, выявлены два высокоактивных жаропонижающих производных α -оксокарбонных кислот, обладающих также выраженной противовоспалительной, анальгетической активностью и низкой токсичностью, что создает предпосылки к дальнейшему изучению данных соединений как потенциальных нестероидных противовоспалительных средств.

Ключевые слова: производные α -оксокарбонных кислот, жаропонижающая активность.

ON ANTIPYRETIC ACTIVITY OF α -OXOCARBONIC ACID DERIVATIVES

Pulina N.A., Sobin F.V., Mahmudov R.R.

Perm state pharmaceutical academy, the department of pharmaceutical technology, (614990, Perm, Polevaya str., 2);

Perm state university, the department of ecology and safe vital activity, (614990, Perm, Bukireva str., 15).

The antipyretic activity of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic and 2-(2-hydroxyphenyl)-2-oxoethanoic acids derivatives was studied. For this purpose intravenous pyrogenal induced febrile reaction model was used. Analysis of the obtained results was carried out to determine the dependence of pharmacological effect on the structure of new α -oxobutenic acids derivatives. Two active low toxic compounds were chosen for their further research as potential non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Thus, two are revealed highly active febrifugal derivative α -oksokarbonovyh the acids possessing also expressed anti-inflammatory, analgethic activity and low toxicity that creates preconditions to the further studying of the given connections, as potential not steroid resolvents.

Key words: α -oxobutenic acids derivatives, antipyretic activity.

Арсенал нестероидных противовоспалительных средств за последние годы пополнился значительным числом новых химических субстанций, при этом поиск ведется в направлении создания препаратов, сочетающих высокую избирательность действия с хорошей переносимостью. Поиск биологически активных веществ в ряду производных α -оксокарбонных кислот [2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой (1) и 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (2а-г)] за последнее десятилетие позволил обнаружить соединения с высокой противомикробной, антигипоксической, ноотропной, антикоагулянтной, гипогликемической, иммуномоделирующей, противосудорожной активностью при низкой токсичности [2-7]. Во многом наличие выраженного фармакологического действия и низкой токсичности этих веществ, по-видимому, обусловлено их расщеплением в организме до

соединений, сходных по структуре с естественными метаболитами, а также содержанием фармакофорных фрагментов, которые обуславливают проявление специфических эффектов. Особый интерес представляют результаты, полученные при проведении исследований на наличие анальгетического и противовоспалительного действия. Они позволили определить ключевые направления синтеза новых веществ и создания на их основе потенциальных нестероидных противовоспалительных средств.

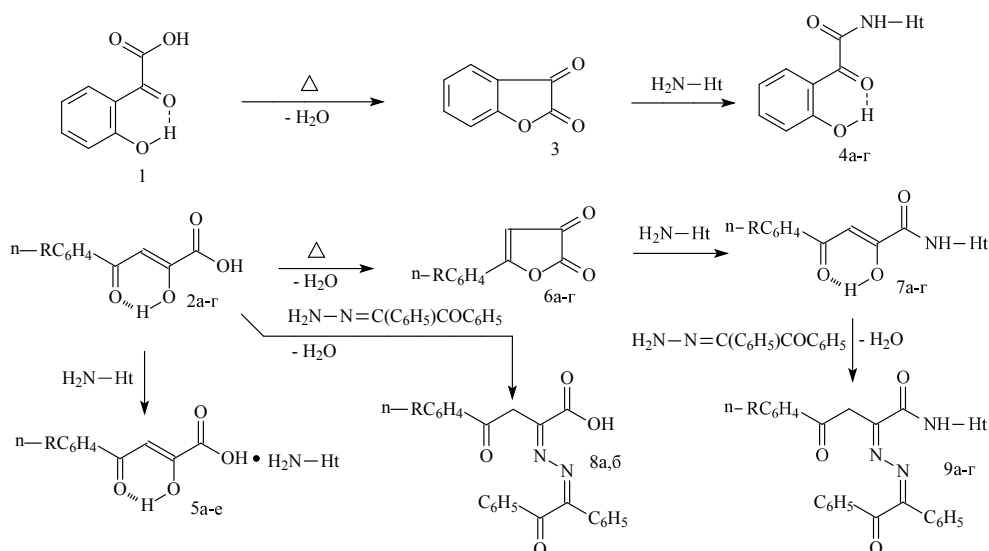
Ранее нами получены гетариламиды 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты (4а-г) на основе дециклизации 2,3-дигидробензо[*b*]фуран-2,3-диона (3) гетероциклическими аминами в среде толуола безводного при комнатной температуре и выбраны перспективные соединения с сочетанным флоголитическим и актоанальгетическим действием для дальнейшего фармакологического изучения [7].

Актуальными исследованиями является синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксобутеноатов гетариламмония (5а-д), содержащими в своей структуре два фармакофорных фрагмента – ароилпирувата и гетероциклического фрагмента с двумя или тремя гетероатомами [2,4,6]. Практический интерес представляет их растворимость в воде, что повышает биологическую доступность химических соединений и в перспективе расширяет технологические возможности создания лекарственных форм и практического медицинского применения.

Высокая противовоспалительная и анальгетическая активность выявлена нами также у замещенных 2-метиленигидразино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (8а,б) и их гетариламидов (9а-в) [3,5,6]. Производные 8 получены взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (2а-г) с гидразоном монобензила в среде спирта этилового при комнатной температуре. Гидразинопериодические 9 синтезированы на основе гетариламидов 7а-в среде безводного толуола при нагревании реакционной смеси [3,5].

Целью работы явилось изучение жаропонижающей активности наиболее перспективных соединений в ряду производных α -оксокарбоновых кислот.

Объекты исследования синтезированы по стандартным методикам, согласно схеме 1:



2,6: R=H (а), CH₃ (б), CH₃O (в), Cl (г). 4: Ht=4-пиридил (а), 2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил) (б), 2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил) (в), 2-бензимидазолил (г). 5: Ht=2-тиазолинил, R=H (а), CH₃ (б), CH₃O (в), Cl (г); Ht=2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил), R=CH₃ (д); Ht=2-бензимидазолил, R=CH₃ (е). 7,9: Ht=2-тиазолил, R=H (а), Cl (б); Ht=2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил) (в), R= Cl (г); 8: R= CH₃ (а), CH₃O (б).

Спектры ИК-излучения записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹H записаны на приборе ЯМР BS-567A (100МГц), внутренний стандарт – ГМДС, растворитель ДМСО-d₆. Данные элементного анализа, проведенного на приборе LECO–CNH(S)932, удовлетворяют вычисленным значениям. Химическую чистоту соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системах эфир-бензол-ацетон, 10:9:1, бензол-эфир, 1:1. Пятна детектировали парами йода и УФ-излучением.

Острая токсичность синтезированных соединений изучена на белых нелинейных мышах обоего пола с определением DL₅₀. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Соединения вводили перорально в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе из расчета 0,1 мл/10 г, однократно, после чего животные находились под наблюдением 24 часа. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2 % крахмального раствора [8].

Лихорадочную реакцию у белых нелинейных крыс вызывали внутривенным введением пирогенала. Изменение температуры тела животных регистрировали ректально. Жаропонижающее действие исследуемых веществ оценивали по уменьшению гипотермии через 1 и 2 часа после введения пирогенала. Изучаемые соединения в дозе 50 мг/кг вводили перорально в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2 % крахмального раствора. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак в дозе 10 мг/кг. Препарат-эталон также вводили перорально в виде

взвеси в 2 % крахмальном растворе. Результаты биологических испытаний обработаны статистически с определением критерия Стьюдента на компьютере с помощью статистических программ Windows XP (Excel) и приведены на рисунке 1.

Результаты изучения острой токсичности показали, что исследуемые соединения 4,5,8,9 могут быть отнесены к 4 и 5 классу опасности, согласно ГОСТу Р 53856-2010 [1]. В частности, для гетариламида 4в DL_{50} составляет 3800 мг/кг, а для гидразинопроизводного 8б - 3200 мг/кг, что свидетельствует о высоком профиле безопасности полученных соединений.

Выявлено, что соединения 4а,в,г, 5а,е, 8а,б, 9б,в во все сроки наблюдения оказали жаропонижающее действие. В ряду гетариламидов 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты 4 лидирующую позицию занял гетариламид 4в, который тормозил лихорадочную реакцию у животных на уровне диклофенака. Уменьшение алкильной цепи в 5 положении 1,3,4-тиадиазола (у соединения 4б) приводит к существенному снижению активности. Замена гетероциклического фрагмента на 4-пиридил или 2-бензимидазолил приводит к некоторому росту жаропонижающего действия у соединений 4а,г.

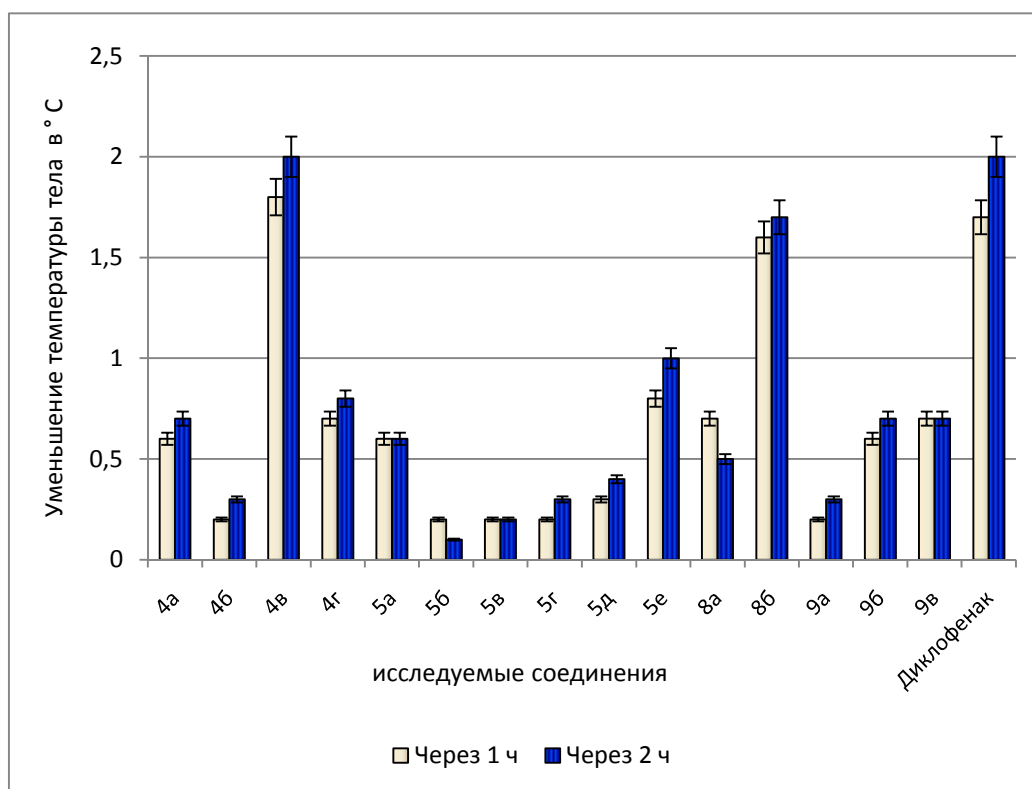


Рис. 1. Сравнительная характеристика жаропонижающей активности изученных производных α -оксокарбоновых кислот и диклофенака

Среди бутеноатов 5 наибольшая активность была выявлена у 4-(4-метилфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноата бензимидазолиламмония (5е). В ряду производных тиазолина установлено, что введение заместителя в *n*-положение бензольного кольца

ароилпирувоильного кольца, независимо от его природы, приводит к снижению жаропонижающего действия (у соединений 5б-г), тогда как у незамещенного аналога 5а обнаружен изучаемый фармакологический эффект.

Высокую активность на уровне диклофенака проявила 2-(1,2-дифенил-2-окоэтилиденгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутено-вая кислота (8б). Введение электроноакцепторного заместителя в гидразинопроизводные 9 (у соединений 9б,в) приводит к росту жаропонижающего действия, по сравнению с незамещенным аналогом 9а.

Таким образом, выявлены два высокоактивных жаропонижающих производных α -оксокарбоновых кислот, обладающих также выраженной противовоспалительной, анальгетической активностью и низкой токсичностью, что создает предпосылки к дальнейшему изучению данных соединений как потенциальных нестероидных противовоспалительных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-03-00882-а).

Список литературы

1. ГОСТ Р 53856-2010. Классификация опасности химических веществ. Общие требования. – введ. 2010-09-09. – М.: Стандартинформ, 2011. – 26 с.
2. Пулина, Н.А. Поиск биологически активных соединений среди производных α -оксокарбоновых кислот // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, прил. 2. – С. 125-127.
3. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А. Синтез, противовоспалительная, анальгетическая и противомикробная активность замещенных 4-арил-2-метиленидгидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных // Хим.-фарм. журн. – 2009. – №8. – С. 18-21.
- 4 Пулина Н.А., Залесов В.В., Юшков В.В. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2008. – №2. – С. 37-40.
- 5 Пулина Н.А., Собин Ф.В., Мокин П.А. Поиск биологически активных соединений в ряду N-гетериламидов замещенных 2-метиленидгидразино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2007. – №6. – С. 293-297.
- 6 Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И. Гипогликемическая активность производных ароилпирувиноградных кислот // Фармация. – 2009. – №7. – С. 36-38.

7 Пулина Н.А., Юшков В.В., Залесов В.В. Поиск биологически активных соединений среди производных *o*-гидроксифенилглиоксалево́й кислоты // Фармация. – 2007. – №5. – С. 35-38.

8 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 828 с.

Рецензенты:

Сыропятов Б.Я. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития, г. Пермь.

Вихарева Е.В. д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой аналитической химии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития, г. Пермь