

И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, А. В. Туров

### 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 23\*. N-(ТИАЗОЛИЛ-2)АМИДЫ

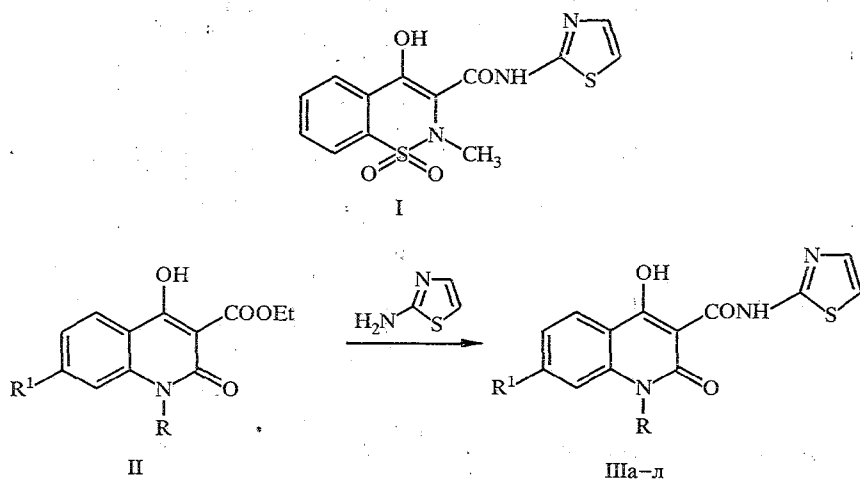
#### 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ — НОВАЯ ГРУППА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Термолизом эквимольярных количеств 1-R-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидрокси-хинолинов и 2-аминотиазола в дифенилоксиде синтезированы N-(2-тиазолил-2)амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Некоторые из полученных веществ обладают высокой антиэкссудативной активностью (каррагениновый отек), превышающей действие судоксикама.

Несмотря на широкий арсенал современных противовоспалительных средств [2, 3], проблема создания новых высокоэффективных препаратов такого вида фармакологического действия остается весьма актуальной.

К разряду новых нестероидных противовоспалительных препаратов, не имеющих аналогов среди ранее применявшихся антиревматических средств, относятся оксикамы (изоксикам, судоксикам (I), пироксикам) [4]. Структурное сходство с ними, а также положительные результаты, полученные при фармакологическом изучении гетариламидов 4-гидрокси- [5] и 1-R-2-окси-4-гидрокси- [6] хинолин-3-карбоновых кислот, послужили теоретической предпосылкой для предпринятых нами исследований.

Ранее [6] было показано, что наиболее рациональным методом синтеза гетариламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот является термолиз эквимольярных количеств амина и эфира II. Этот метод можно использовать и в синтезе соответствующих N-(тиазолил-2)амидов IIIa-l. Однако из-за большой склонности 2-аминотиазола к термическому разложению целесообразнее проводить эту реакцию в среде высококипящего



II, III R<sup>1</sup> = H: а R = H; б R = CH<sub>3</sub>; в R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; г R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; д R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; е R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;  
ж R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; з R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; и R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; к R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; R<sup>1</sup> = Cl: л R = 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

\* Сообщение 22 см. [1].

инертного растворителя (например, дифенилоксида); что позволяет получать конечные продукты более высокой степени чистоты.

Характеристики N-(тиазолил-2)амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот Ша—л

Соединение	Брутто-формула	Тпл, °С*	Спектры ПМР*, δ, м. д.		ИК спектры, ν <sub>C=O</sub>	Выход, %	Антигексудативная активность, % ингибирования отека
			Наром (М)	R			
Ша	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	305...307	8,14...7,28 (6H)	12,30 (1H, с, NH)	1650, 1621	94	27,4
Шб	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	249...251	8,27...7,33 (6H)	3,68 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1640, 1621	1640, 1621	89	18,8
Шв	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	200...202	8,26...7,37 (6H)	4,40 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,28 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	1641, 1623	91	5,0
Шг	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	182...184	8,25...7,36 (6H)	4,32 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,69 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,99 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1644, 1630	88	14,9
Шд	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	190...192	8,24...7,29 (6H)	4,29 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,55 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,95 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1640, 1622	87	7,0
Ше	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	168...169	8,25...7,28 (6H)	4,24 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,58 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,33 (4H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,90 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	1640, 1626	84	57,6
Шж	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	164...166	8,23...7,16 (6H)	4,19 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,59 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,40 (6H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,89 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1640, 1621	85	33,8
Шз	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	136...138	8,22...7,24 (6H)	4,27 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,60 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,31 (10H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,88 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1636, 1619	84	14,5
Ши	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	121...123	8,26...7,25 (6H)	4,30 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,62 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,34 (12H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,89 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1640, 1626	89	72,8
Шк	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	117...119	8,24...7,19 (6H)	4,29 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,63 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,32 (14H, с, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1644, 1630	90	46,8
Шл	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	276...278	8,24...6,58 (8H)	N—Ar см. Наром 2,36 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,33 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	1645, 1620	93	15,7
Судоксикам							51,0

\* Сигналы протонов групп 4-ОН проявляются в виде синглета в области 15,37...15,00 м. д., протонов групп NH тиазолиламидного фрагмента — синглета в области 14,32...13,40 м. д.

Противовоспалительное (антиэкссудативное) действие амидов IIIa—л изучали на модели острого каррагенинового воспаления (отека) лапы белых крыс-самцов массой 140...160 г [7]. Исследуемые вещества и препарат сравнения — судоксикам — вводили в дозе 20 мг/кг в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, перорально за 1 ч до введения каррагенина.

Сравнительная оценка противовоспалительной активности амидов IIIa—л (см. табл.) показала, что наибольшее торможение экссудативной реакции вызывают 1-амил- (IIIe) и 1-нонил (IIIи) замещенные производные, введение которых сопровождается 57...72% ингибированием каррагенинового отека. Судоксикам в аналогичной дозе проявляет активность на уровне 51%.

Таким образом, проведенное исследование показывает необходимость расширенного изучения гетериламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот с целью создания новых высокоэффективных нестероидных противовоспалительных средств.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках КВг, концентрация вещества 1%. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), растворитель ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа (С, Н, N и S) удовлетворяют вычисленным значениям.

Общая методика синтеза N-(тиазолил-2)амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (IIIa—л). Смесь 0,01 моль этилового эфира соответствующей 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты и 1,00 г (0,01 моль) 2-аминотиазола в 15 мл дифенилоксида выдерживают при 150...160 °С 15...20 мин. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 30 мл пропанола-2 и тщательно размешивают. Осадок амида III отфильтровывают, промывают пропанола-2 и высушивают. Кристаллизуют из ДМФА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Туров А. В., Марусенко Н. А., Евтифеева О. А.* // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 958.
2. *Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР* / Под ред. М. А. Клоева. — М.: Медицина, 1989. — 512 с.
3. *Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник.* — М.: Астрафармсервис, 1993. — 700 с.
4. *Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С.* Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
5. *Clemence F., Martret O., Delevallee F., Benzoni J., Jouanen A., Jouquey S., Mouren M., Deraedt R.* // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 1453.
6. *Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Туров А. В.* // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1101.
7. *Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W.* // Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.). — 1962. — Vol. 111. — P. 544.