

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№4(36)2003

Харків

Видавництво НФаУ

2002

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 547.58:547.571

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЗОМЕТИНІВ НА ОСНОВІ ФОРМІЛАРИЛОВИХ ЕСТЕРІВ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

А.М.Шекель, І.С.Гриценко, В.В.Листван

Житомирське фармацевтичне училище ім. Г.С.Протасевича

Національний фармацевтичний університет

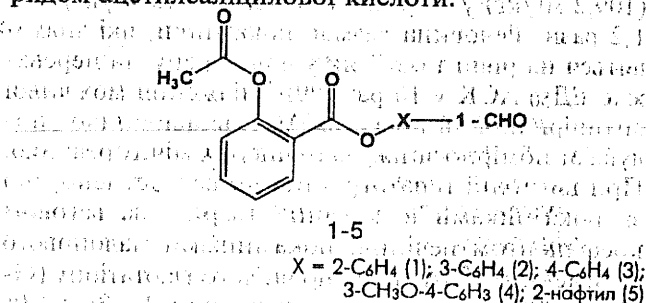
Житомирський педагогічний університет ім. І.Я.Франка

Здійснено синтез та вивчені фізико-хімічні властивості ряду азометинів на основі формілариларилових естерів ацетилсаліцилової кислоти та біологічно-активних амінів (анестезину, стрептоциду, 4-аміноацетаніліду і 4-аміноантипірину). Була синтезована сполук підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів. Фармакологічний скринінг виявив речовини з вираженою анальгезуючою, гепатотропною, антипіричною дією; в окремих сполук виявлені антиоксидантні властивості при їх низькій токсичності.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) групи саліцилатів поєднують болезаспокійливий, жарознижувачий, протизапальний і анальгезуючий ефекти, які взаємопов'язані [18]. Крім того, останнім часом виявилось, що ацетилсаліцилова кислота (АСК) інгібує спонтанну та індуквану агрегацію тромбоцитів [2, 3, 6, 11, 12, 16], а також здатна затримувати розвиток раку легень [15]. Особливо велике значення має характер впливу АСК та її похідних на ізоферменти циклооксигенази, які позначаються як ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [19, 21, 22]. Однак всі вони не позбавлені побічних ефектів (зокрема гастротоксичності, гепатотоксичності тощо), які виникають при тривалому застосуванні в клінічній практиці. Для патогенної та симптоматичної терапії у медичній практиці широко застосовують комбіновані лікарські засоби, до складу яких вводять сполуки, що потенціюють дію основного компоненту. Такий підхід дозволяє зменшити небажані побічні ефекти і скоротити час застосування препарату, необхідний для досягнення позитивного терапевтичного ефекту [1].

Враховуючи це, а також недостатню забезпеченість населення України вітчизняними препаратами та необхідність розширення асортименту НПЗП, можна ствержувати, що синтез і дослідження речовин з такими властивостями є актуальним. Це спонукало нас до пошуку і синтезу нових речовин, які містять у своєму складі залишки АСК та відомі і випробувані на практиці фармакофори.

Як вже повідомлялося [13, 14], з метою пошуку та створення нових НПЗП нами були синтезовані ацетилсаліциловозаміщені ароматичні альдегіди 1-5 ацилюванням деяких фенолоальдегідів хлорангідридом ацетилсаліцилової кислоти.

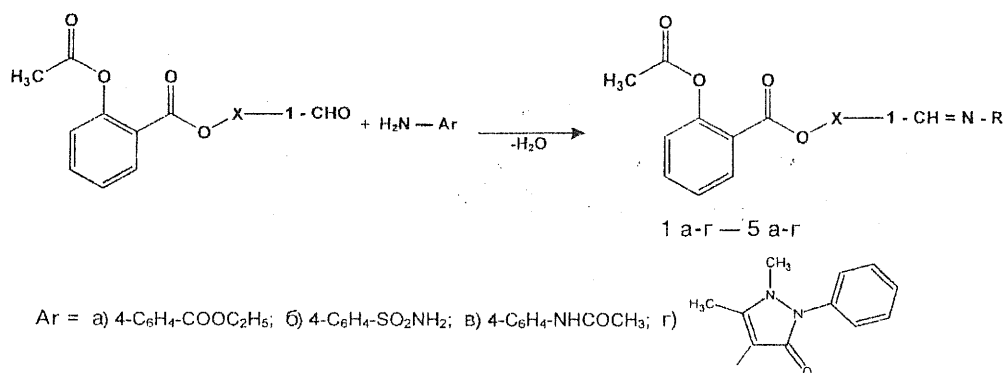


Наявність альдегідної групи робить ці сполуки реакційноздатними і цікавими напівпродуктами в синтезі нових ускладнених похідних ацетилсаліцилової кислоти, в тому числі і таких, що пов'язують залишок ацетилсаліцилової кислоти з фрагментами молекул інших важливих біологічно-активних речовин. Біологічні дослідження ацил- та арилгідрозонів ацетилсаліциловозаміщених ароматичних альдегідів [13, 14] виявили серед них сполуки з вираженою анальгезуючою та гепатотропною дією. Разом з тим вони виявилися не токсичними, що свідчить про перспективність пошуку серед речовин цієї групи нових препаратів групи нестероїдних анальгетиків.

У цій роботі нами був синтезований ряд азометинів на основі альдегідів (1-5) та відомих фізіологічно-активних речовин (анестезину, стрептоциду, 4-аміноацетаніліду, 4-аміноантипірину тощо).

При взаємодії формілариларил естерів (1-5) з названими амінами отримані кристалічні продукти 1а-г — 5а-г (див. табл. 1, схему). В ролі розчинника при проведенні синтезів використовували переважно 2-пропанол.

Поеднання в молекулах синтезованих азометинів двох фармакофорів спонукало до проведення біологічних досліджень отриманих речовин.



Фармакологічний скринінг одержаних сполук показав, що всі вони відносяться до групи відносно нешкідливих речовин за класифікацією Сидорова К.К. (їх ЛД₅₀ складає більше 15000 мг/кг). Результати досліджень показали, що анальгетичну дію мають речовини 3г, ЕД₅₀ яких складає 4,30 мг/кг та переважає ЕД₅₀ препаратів порівняння АСК (109,2 мг/кг) у 25 разів, а вольтарен (5 мг/кг) — у 1,2 рази. Речовина 3а має показники, які знаходяться на рівні таких, як у вольтарену, та переважає ЕД₅₀ АСК у 16 разів. Дослідження можливої антипіричної дії похідних АСК виявило, що сполука 3г помірно знижувала гіпертермічну реакцію. При вивченні гепатотропної дії встановлено, що за показниками виживання тварин, за ваговим коефіцієнтом печінки, показниками малонового діальдегіду (МДА) та відновленого глутатіону (G-SH) найефективнішими є речовини 3а, 3в та 3г,

які виявили прооксидантний ефект. Експериментально теж встановлена відсутність у всіх речовин антимікробної дії.

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена елементарним аналізом та ПМР-спектрами (див. табл. 1, 2). Наведена фізико-хімічна характеристика отриманих продуктів та результати біологічних досліджень.

Експериментальна хімічна частина

Сpektри ПМР синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR-300 в розчині ДМСО-*d*₆ внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання азометинів 1а-г-5а-г.

Розчиняють 0,005 Моль відповідного аміну у 15 мл 2-пропанолу при підігріванні і в отриманий розчин додають 0,005 Моль альдегіду 1-5. Осад відповідних азометинів часто випадають ще з те...

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементарного аналізу азометинів 1а-г — 5а-г форміларилариллових естерів ацетилсаліцилової кислоти

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %		Формула	Вирахувано, %	
			С	Н		С	Н
1а	97	олія	69,54	3,31	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆	69,60	3,25
1б	86	202-203	69,40	5,42	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₆	69,31	5,57
1в	84	олія	60,41	6,44	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	60,27	6,39
2а	88	олія	69,68	3,33	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆	69,60	3,25
2б	80	олія	69,24	5,46	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₆	69,31	5,57
2г	97	олія	69,32	6,88	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	69,22	6,73
3а	95	156-157	69,71	3,20	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆	69,60	3,25
3в	89	203-204	60,31	6,47	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	60,27	6,39
3г	79	220-221	69,29	6,81	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	69,22	6,73
4а	89	олія	67,74	3,10	C ₂₆ H ₂₃ NO ₇	67,67	3,04
4б	84	129-130	67,58	5,21	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₇	67,66	5,26
4г	91	195-196	67,19	6,33	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₆	67,26	6,27
5б	84	169-170	71,64	5,12	C ₃₃ H ₃₂ N ₂ O ₆	71,72	5,07
5в	88	222-223	63,99	5,67	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	63,93	5,73
5г	86	олія	72,11	6,08	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	72,09	6,01

Таблиця 2

Дані спектрів ПМР синтезованих сполук ^1H (δ , м.д.; J, Гц; DMSO)

Сполука	Ацетилсаліцилоїл	X	R	-CH=N-
1a	7,10-8,08 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,42-7,75 (H-аром)	7,36; 8,02 (H-аром); 4,36 (с, 3H, CH ₃); 1,39 (с, 3H, CH ₃)	8,78
1б	7,11-8,07 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,41-7,77 (H-аром)	7,50; 7,67 (H-аром); 5,90 (с, 2H, NH ₂)	8,76
1в	7,11-8,08 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,43-7,75 (H-аром)	7,78 (с, 1H, NH); 7,16; 7,57 (H-аром); 2,02 (с, 3H, COCH ₃)	8,79
2a	7,09-8,02 (H-аром) 2,34 (с, 3H, CH ₃)	7,22-7,69 (H-аром)	7,24; 8,02 (H-аром); 4,33 (к, 2H, CH ₂); 1,38 (с, 3H, CH ₃)	8,99
2б	7,08-8,03 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,22-7,68 (H-аром)	7,27; 7,69 (H-аром); 5,88 (с, 2H, NH ₂)	9,01
2г	7,09-8,01 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,37-7,84 (H-аром)	7,23-7,91 (H-аром); 2,95 (с, 3H, CH ₃); 2,32 (с, 3H, CH ₃)	8,62
3a	7,11-8,02 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,25; 7,37 (H-аром)	7,25; 8,01 (H-аром); 4,34 (к, 2H, CH ₂); 1,39 (с, 3H, CH ₃)	8,37
3б	7,10-8,03 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,25; 7,39 (H-аром)	7,28; 7,67 (H-аром); 5,92 (с, 2H, NH ₂)	8,38
3в	7,11-8,03 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,27; 7,37 (H-аром)	7,79 (с, 1H, NH); 7,06; 7,42 (H-аром); 2,02 (с, 3H, COCH ₃)	8,37
3г	7,09-8,01 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,24; 7,48 (H-аром)	7,22-7,91 (H-аром); 2,96 (с, 3H, CH ₃); 2,33 (с, 3H, CH ₃)	8,16
4a	7,08-7,99 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,14-7,42 (H-аром) 3,81 (с, 3H, OCH ₃)	7,25; 8,03 (H-аром); 4,37 (к, 2H, CH ₂); 1,40 (с, 3H, CH ₃)	8,31
4б	7,08-8,00 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,11-7,43 (H-аром) 3,83 (с, 3H, OCH ₃)	7,25; 7,66 (H-аром); 5,89 (с, 2H, NH ₂)	8,33
4г	7,09-7,98 (H-аром) 2,34 (с, 3H, CH ₃)	7,05-7,57 (H-аром) 3,81 (с, 3H, OCH ₃)	7,18-7,92 (H-аром); 2,94 (с, 3H, CH ₃); 2,30 (с, 3H, CH ₃)	8,12
5б	7,10-8,09 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,32-8,32 (H-аром)	7,51; 7,68 (H-аром); 5,93 (с, 2H, NH ₂)	9,23
5в	7,08-8,08 (H-аром) 2,33 (с, 3H, CH ₃)	7,30-8,32 (H-аром)	7,78 (с, 1H, NH); 7,13; 7,57 (H-аром); 2,03 (с, 3H, COCH ₃)	9,20
5г	7,08-8,10 (H-аром) 2,32 (с, 3H, CH ₃)	7,33-7,35 (H-аром)	7,17-7,91 (H-аром); 2,97 (с, 3H, CH ₃); 2,33 (с, 3H, CH ₃)	8,68

лого розчину. Їх відфільтровують, промивають 2-пропанолом, сушать і кристалізують. Виходи, аналітичні і спектроскопічні дані наведені у табл. 1, 2.

Експериментальна біологічна частина

З метою відтворення клініки гострого отруєння та для визначення середньосмертельної дози (ЛД₅₀) гостру токсичність деяких синтезованих речовин визначали з використанням експрес-методу за Т.В.Пастушенком та співавт. [7] на білих мишах при одноразовому пероральному введенні. Шлях введення речовин в експерименті був обраний у відповідності до передбаченої лікарської форми

речовини — таблеток. Результати попередніх досліджень гострої токсичності показали, що всі тварини залишилися живими, а ознаки інтоксикації не спостерігаються навіть при введенні максимальної дози (15000 мг/кг), що свідчить про неможливість встановлення середньосмертельної дози досліджуваних похідних ацетилсаліцилової кислоти. Тому згідно з загальновизнаною класифікацією токсичності речовин К.К.Сидорова [9] похідні ацетилсаліцилової кислоти 1a-г — 5a-г належать до класу відносно нешкідливих (ЛД₅₀ > 15000 мг/кг) речовин, оскільки їх ЛД₅₀ при пер-

Таблиця 3
Результати визначення аналгетичної активності
похідних на моделі опігово-кислих корчів у мишей

Речовина	Доза, мг/кг	Аналгетична активність, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
3 в	1,0	42,72	—
	5,0	23,10	
	10,0	10,12	
3 а	1,0	25,7	6,65 (5,95÷7,05)
	5,0	41,2	
	10,0	66,9	
3 г	1,0	48,4	4,30 (3,84÷5,49)
	5,0	50,5	
	10,0	53,2	
АСК	75,0	17,8	109,7 (85÷143)
	100,0	49,5	
	150,0	72,2	
Вольтарен	1,0	14,1	5,00 (3,00÷8,00)
	5,0	42,2	
	10,0	10,4	

оральному введенні знаходяться далеко за межами 15000 мг/кг.

Вплив одержаних речовин на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі опігово-кислих корчів у мишей [5], що дозволяє опосередковано оцінити вплив речовин на синтез медіаторів болю: брадикініну, серотоніну, гістаміну, ПГ. Препаратами порівняння були обрані АСК, яка є прекурсором ряду похідних, та вольтарен, що вважається найефективнішим з групи НПЗ-неселективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2. Дослід-

жувані речовини вводилися перорально у дозах 1,0, 5,0 та 10,0 мг/кг (табл. 3). Величина ЕД₅₀ та їх довірчі інтервали розраховувалися з використанням методу найменших квадратів [8].

Результати досліджень показали, що аналгетичну дію мають речовини 3г, її ЕД₅₀ дорівнює 4,30 мг/кг та переважає ЕД₅₀ препаратів порівняння АСК (109,2 мг/кг) — у 25 разів та вольтарен (5 мг/кг) — у 1,2 рази. Речовина 3а має показники, які знаходяться на рівні таких як і у вольтарену та переважає ЕД₅₀ АСК у 16 разів. Можна зробити висновок, що сполуки 3а, і 3г пригнічують синтез та вивільнення медіаторів болю, які утворюються при хімічному больовому подразненні за рахунок активації ноцицептивної системи.

Відомо, що медіатори болю є і медіаторами запальних процесів. Антиексудативну дію синтезованих сполук вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у білих щурів [4]. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних та контрольних груп через 1 год після введення препаратів порівняння вольтарену та АСК у дозах 8,0 мг/кг та 98 мг/кг (ЕД₅₀ антиексудативної дії за даними Сигідіна Я.А., Шварца Г.Я. та співавт.) та досліджуваних речовин у дозах ЕД₅₀, визначених на моделі "опігово-кислих" корчів. Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника.

Результати проведеного дослідження свідчать про наявність у похідних АСК різної за ступенем вираженості антиексудативної дії. Для синтезованих сполук у дозі ЕД₅₀, які визначені при вивченні аналгетичної дії, властива антиексудативна активність в інтервалі 29-46% і вона поступається антиексудативній дії препаратів порівняння вольтарену та АСК.

Таблиця 4
Антипірична активність похідних АСК на моделі молочної лихоманки у щурів

Речовина	Характеристика	Динаміка жарознижуючої активності					
		Вихідні дані	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год
Контроль	T °C	38,46±0,33	38,90±0,24	39,12±0,20	39,38±0,26	40,04±0,27	39,78±0,22
	ΔT °C*		0,44	0,66	0,92	1,58	1,32
3 г 4,30 мг/кг	T °C	38,44±0,75	38,86±0,53	38,76±0,35	39,04±0,87	39,48±0,62	38,86±0,69
	ΔT °C*		0,53	0,50	0,64	1,24	0,80
	% активності		0	24,2	30,4	21,5	39,4
АСК 80,00 мг/кг	T °C	38,23±0,15	38,68±0,12	38,71±0,35	38,86±0,68	38,89±0,42	39,02±0,37
	ΔT °C*		0,45	0,48	0,63	0,66	0,79
	% активності		0	27,3	31,5	58,2	40,2
Вольтарен	T °C	38,33±0,75	38,48±0,32	38,61±0,38	38,79±0,56	39,23±0,64	39,10±0,31
	ΔT °C*		0,15	0,28	0,46	0,90	0,77
	% активності		65,9	57,6	50,0	43,0	41,7

* — приріст температури тіла від вихідних даних.

Таблиця 5

Вплив похідних АСК на перебіг токсичного гепатиту у мишей, викликаного тетрахлорметаном

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	% Тварин, які вижили	Ваговий коефіцієнт печінки	G-SH, мг %	МДА, мкмоль/л
Інтактний контроль	—	7	100	5,66±0,32	138,00±5,04	75,16±12,25
Контрольна патологія	—	7	57,14	7,37±0,32*	92,84±20,23*	143,90±30,25*
3 в	1,00	7	28,57	7,25±0,08*	123,18±21,59	630,48±129,18
3 а	6,65	7	28,57	6,77±0,58	101,74±21,65	175,63±34,81
3 г	4,30	7	57,14	6,99±0,69	196,64±15,93	226,91±45,52

Примітка. * — Відхилення показника достовірне по відношенню до групи інтактного контролю ($P \leq 0,05$).

Вивчалася можливість жарознижуючої дії похідних АСК. Виявилося, що речовини беруть участь у розвитку гіпертермічної реакції [20, 23, 24]. Дія речовини 3г вивчалася на моделі молочної лихоманки у щурів, яку викликали підшкірним введенням знежиреного молока у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини, при профілактичному (за 1 год до введення пірогену) введенні [4]. Похідні вводилися перорально в дозах ЕД₅₀, які визначалися при вивченні аналгетичної активності. Реєстрацію температури тіла тварин проводили в динаміці протягом 5-ти годин після введення похідних. Антипіричну активність визначали за здатністю речовини знижувати температуру тіла у порівнянні з контролем. Результати досліджень наведені в табл. 4.

Аналіз динаміки впливу речовин 1а-г — 5а-г на гіпертермічну реакцію показав, що сполука 3г помірно знижувала гіпертермічну реакцію через 2, 3, 4 та 5 годин після введення пірогену на 24,2%, 30,4%, 21,5% та 39,4% відповідно.

Таким чином, результати досліджень дозволяють зробити висновок про те, що антипіричну дію має речовина 3г і вона опосередковано може впливати на біосинтез та синтез ПГ.

Ми вважали за доцільне вивчити вплив синтезованих похідних на процеси пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) у гепатоцитах. Досліди проводилися на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у мишей при пероральному введенні одержаних похідних АСК в дозах ЕД₅₀, визначених при вивченні аналгетичної дії. Інтенсивність процесів ПОЛ та стан антиоксидантної активності системи печінки оцінювали за вмістом МДА [10] та G-SH [17] у гомогенаті печінки дослідних груп тварин у порівнянні з групами інтактного контролю та контрольної патології. Результати досліджень наведені у табл. 5.

Аналіз одержаних результатів свідчить про те, що патологія печінки, викликана пероральним введенням тетрахлорметану, характеризується накопиченням кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів малонового діальдегіду (МДА), тому його рівень у гомогенаті печінки тварин групи

контрольної патології майже у 2 рази перевищує групу інтактного контролю. Спостерігається виснаження антиоксидантної системи організму тварин групи контрольної патології, про що свідчить достовірне по відношенню до групи інтактного контролю зниження рівня відновленого глутатіону (G-SH) у гомогенаті печінки. Достовірне збільшення вагового коефіцієнту печінки (ВКП) в порівнянні з групою інтактного контролю свідчить про дистрофічні зміни та запальний процес в організмі. Про важкість ураження печінки дозволяє судити відсоток тварин, які вижили. У групі контрольної патології він складає 57,14%.

Сполуки 3а, 3в та 3г виявили прооксидантний ефект. Про це свідчить достовірне підвищення рівня МДА у гомогенаті печінки тварин у порівнянні з групами інтактного контролю та контрольної патології (табл. 5). Про гепатотоксичність цих речовин також свідчить зниження проценту тварин, які вижили. Величина ВКП під впливом цих сполук також не зазнала змін у порівнянні з групою контрольної патології.

Дослідження антибактеріальної активності сполук 1а-г — 5а-г свідчить про те, що речовини у концентраціях від 0,97 до 500 мкл/мл не пригнічують ріст тест-штамів мікроорганізмів з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 97853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 і не виявляють антимікробної дії.

ВИСНОВКИ

1. Отримані ускладнені похідні АСК, в тому числі і такі, що пов'язують залишок АСК з фрагментами молекул інших відомих фізіологічно активних речовин (анестезину, 4-амніоацетаніліду, стрептоциду, 4-аміноантипірину тощо).

2. Серед азометинів 1а-г — 5а-г виявлені сполуки, яка мають виражену аналгезуючу, антиексудативну, антипіричну, гепатотропну дію і не є токсичними.

3. Доведено перспективність пошуку серед речовин цієї групи нових препаратів групи нестероїдних аналгетиків, речовин, які мають жарознижуючу активність, є антиексудантами і володіють гепатопротекторними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абросимов О.С., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О. // Фармац. журн. — 2001. — №6. — С. 41-45.
2. Дезагреганты в современной клинической кардиологии (фокус на аспирин). Круглый стол. Институт профилактической медицины МЗ РФ, Кардиология. — 1998. — №8. — С. 84-96.
3. Ленковский Ф., Нейринк Л.Г., Глезер С.В. // Тер. архив. — 1996. — №8 — С. 79-83.
4. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / ФК МЗ Украины. — К., 1994. — С. 40.
5. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2000. — С. 23.
6. Панченко Е.П. // Клин. фармакол. и терапия. — 1997. — №2. — С. 68-72.
7. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. // Гигиена и санитария. — 1985 — С. 46-49.
8. Прозоровский В.Б. // Фармакол. и токсикол. — 1962. — №1. — С. 115-119.
9. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13 — С. 47-57.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 66-67.
11. Халфен Э.Ш., Шварц И.Л., Иванов И.А. // Кардиол. — 1984. — №7. — С. 74-77.
12. Шалаев С.В. // Кардиол. — 1989. — №9. — С. 116-120.
13. Шекель А.М., Гриценко І.С., Листван В.М. // Вісник фармації. — 2002. — №4 (32). — С. 7-11.
14. Шекель А.М., Гриценко І.С., Листван В.М. // XIX Українська конференція з органічної хімії: Тези доповідей. — Львів, 2001. — С. 318.
15. Akhmedkhanov A., Toniolo P., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87. — P. 43-49.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 308. — P. 81-106.
17. Bantle E. D. Duron Q., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
18. Brooks P.M., Day R.O. // N. Eng. J. Med. — 1993. — Vol. 324. — P. 1716-1725.
19. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kupoor S.C. et al. // N. Eng. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1809-1817.
20. Feldberg W., Saxenis P.K. // J. Physiol. Gr. Brit. — 1975. — Vol. 245, №2. — P. 101-102.
21. Fitz-Gerald G.A., Patrono C. The ovihs, selective inhibition of cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med. - 2001. - 345, 433-442.
22. Forel C.M., Ejerblad E., Lindblad P. et al. // N. Eng. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1801-1808.
23. Huang W.T., Lin M.T., Won S.J // Neurosci. Lett. — 1997. — Vol. 236, №1. — P. 53-56.
24. Parrott R.F., Vellucci S.V. // Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol. 30, №1. — P. 65-69.

УДК 547.58:547.571

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОМЕТИНОВ НА ОСНОВЕ ФОРМИЛАРИЛОВЫХ ЭСТЕРОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Н.Шекель, И.С.Гриценко, В.В.Листван

Осуществлен синтез, а также изучены физико-химические свойства ряда азометинов на основе формилариловых эстеров ацетилсалициловой кислоты и аминов — фармацевтических препаратов ("Анестезина", "Новокаина", "Стрептоцида" и "Аминоантипирин"). Строение синтезированных соединений подтверждено физико-химическими методами. Фармакологический скрининг определил вещества с выраженным анальгезирующим, гепатотропным, антипиретическим действием; у некоторых соединений антиоксидантные свойства выявлены при общем отсутствии токсичности.

UDC 547.58:547.571

AZOMETHYNES SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY ON THE BASIS OF ACETYL SALICYLIC ACID FORMYL ARYLIC ESTERS

A.M.Shekel, I.S.Gritsenko, V.V.Listvan

A number of azomethynes on the basis of formyl aryl esters of acetyl salicylic acid and amines — pharmaceutical substances (benzocaine, procaine, sulfanilamide and aminoantipyrine) have been synthesized, their physical and chemical properties have been investigated. The structures of synthesized compounds have been proved by physical and chemical methods. The pharmacological screening detected substances possessing pronounced analgetical, hepatotropic, antipyretical activities, antioxydant properties of some compounds in combination with general lack of toxicity.

Рекомендовано

УДК 547.58:547.571

СИНТЕЗ
АКТИВНОСТИ

О.В.Карпенко

Запорізький

Віртуальна
заміщення
PASS C
синтез 4-х
будова та
фармаколог
наявність
антирадика
ВРО, яка
зування. С
подальши
модельні
тивацією

Сучасні
рення біоло
чають еле
можливост
невеликою
мальної стр
ною фарма
помогою
на методі
Relationship

Досить по
ють на ува
назоліну, я
активності
проведені
рокий спек
винам, що
ного окисне
Антиоксид
4-хіназолін
у науковій
цього пита
для цілеспр
лінтіону і по
дантною (А
тивністю.

Матеріал
ІЧ-спектр
трофотометр
броміду, ПМ