

Чаленко Н. Н., Родик Р. В.,
**СИНТЕЗ КОНЬЮГАТА ТЕТРААМИНОТЕТРААЛКОКСИКАЛИКС[4]АРЕНА
С 2-(4-ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ЕГО
АНТИЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Научный руководитель: д-р фарм. наук., проф. Сыровая А.О.

Кафедра медицинской и биоорганической химии

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Институт органической химии НАН Украины, г. Киев

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. За последние годы арсенал НПВС пополнился значительным числом новых лекарств, причем поиск ведется в направлении создания препаратов, сочетающих высокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Каликсарены – чашеобразные макроциклические соединения, которые получают циклоконденсацией трет-бутилфенолов с формальдегидом, широко используются, как молекулярные платформы для дизайна биологически активных соединений. Химическое привитие фармакофорных групп на макроциклической каликсареновой платформе во многих случаях приводит к синергетическому эффекту, в результате которого происходит резкий рост биологической активности молекулярного конъюгата каликсарен-фармакофор.

Цель: принимая во внимание известный синергический эффект каликсареновой платформы целью исследования был синтез нового противовоспалительного средства – конъюгата тетрааминотетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (ибупрофеном) и изучение антиэкссудативной активности полученного конъюгата.

Материалы и методы. Объектом исследования был конъюгат тетрааминотетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (ибупрофеном). Структура синтезированного вещества подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Конъюгат тетрааминотетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (ибупрофеном) был синтезирован по схеме: к раствору 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты в ацетонитриле добавили раствор CDI в ацетонитриле (1:10). После взаимодействия реагентов (окончание выделения газа), добавили раствор тетрааминокаликсарена в смеси ДМФА-ацетонитриле. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при температуре 75°C в инертной атмосфере (Ar) до исчезновения тетрааминокаликсарена по данным ТСХ. Изучение антиэкссудативной активности исследуемого конъюгата проводили на белых крысах на модели формалинового отека, вызванного субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл 2% раствора формалина. Объем лапки измеряли с помощью цифрового плетизмометра – ИТС Life Science (США) до введения препарата и в момент максимального развития отека (через 4 часа). Конъюгат тетраамино-тетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (ибупрофеном) вводили однократно перорально внутрижелудочно в виде взвеси на 3% крахмальной слизи за 1 час до развития максимального отека в дозе 6 мг/кг. Конъюгат тетраамино-тетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой проявил антиэкссудативную активность 5,5%.

Выводы. Синтезировано новое соединение: конъюгат тетрааминотетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой, проявляющее антиэкссудативную активность. Использование каликсареновой платформы для проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга является перспективным при создании новых более эффективных антиэкссудативных средств.