

Я.Г.БАЛЬОН, д-р хім. наук, В.В.КОРПАЧЕВ, д-р фармац. наук,
О.В.СІМУРОВ, канд. хім. наук, Н.В.СІМУРОВА, канд. хім. наук

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка
АМН України, Інститут органічної хімії НАН України*

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТРИЙОДТИРОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В останні роки в Україні відмічається зростання захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) різного генезу [9, 11]. Доведено, що причинами частоти ушкоджень ЩЗ є екологічні фактори і насамперед наслідки аварії на ЧАЕС [3, 8].

Серед медикаментозних методів лікування ЩЗ головне місце посідають гормональні засоби: L-трийодтиронін (T_3) та L-тироксин (T_4). Принцип гормональної терапії полягає у забезпеченні організму тиреоїдними гормонами, які ЩЗ не в змозі продукувати. Відомо, що T_4 є класичним препаратом для лікування хворих після тиреоєктомії, в яких відбувається зростання продукції тиреотропного гормону (ТТГ). Тому T_4 призначають не тільки як замісну терапію для підтримки рівня гормону в крові, а й у більш високих дозах (150–300 мг/день) для супресії ТТГ.

T_3 має короткий період напіврозпаду (24 год), що потребує призначення його двічі на день для забезпечення достатньо стійкого рівня даного препарату у плазмі крові. Він більш здатний знижувати рівень ТТГ, ніж T_4 (60 мг T_3 еквівалентні 150 мг T_4). Однак у ряді випадків відзначається широка варіабельність терапевтичних результатів, що робить дану еквівалентність спірною.

Високі дози T_4 викликають цілу низку побічних ефектів (ангінальні болі, аритмії, тахікардію, спазми скелетної мускулатури, підвищену збудливість, безсоння, втрати маси тіла, головний біль, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення діурезу, нудоту, тремор тощо), надмірно високі дози T_4 можуть призводити до розладу функції нирок у дітей і розвитку остеопорозу у жінок [7].

Окрім того, T_4 взаємодіє з іншими фармакологічними засобами: підвищує ефект антикоагулянтів, і токсичність дигіталісу, посилює ефект симпатоміметиків, збільшує чутливість рецепторів до катехоламінів, є антагоністом інсуліну. Препарат слід обережно призначати особам похилого віку, пацієнтам з ознаками серцевої недостатності або інфаркту міокарда, з астенічним синдромом, а також при діабеті і недостатності функції надниркових залоз [4, 12].

Виходячи з вищезазначеного, особливої актуальності набуває проблема створення лікарських препаратів, здатних пригнічувати продукцію ТТГ і у яких відсутні периферійні ефекти T_4 . Є дані, що такі властивості мають деякі трийодтирокарбонові кислоти і, зокрема, трийодтирооцтова кислота [2, 6]. Відомо, що в ЩЗ, крім двох основних гормонів (T_3 , T_4), у незначній кількості містяться й інші йодовані сполуки, які мають часткову ефективність основних гормонів: 3,5,3'-трийодтирооцтова кислота, 3,5,3',5'-тетрайодтирооцтова кислота, 3,5,3'-трийодтиропропіонова кислота і 3,5,3',5'-тетрайодтиропропіонова кислота. Найефективнішою з цих речовин є трийодтирооцтова кислота, біологічна активність якої становить 20—50 % від такої T_4 . Вона є фізіологічним метаболітом T_3 і складовим компонентом тканин та крові людини, виявлена у нирках і м'язах щурів після введення T_3 , а також у печінці мишей, які отримували високі дози NaI^{131} . Після введення NaI^{131} протягом восьми днів присутність її була виявлена у плазмі, жовчі та сечі щурів, а також у сироватці крові пацієнтів з гіпертиреозом, з еутиреїдним зобом та гіпотиреозом [5, 7, 10].

Цей метаболіт зберіг головний ефект свого попередника T_3 : гальмування секреції ТТГ та периферійну ліполітичну дію. Його вплив на серцевий ритм і основний обмін є мінімальним, гальмування секреції ТТГ відбувається у перші години після прийому препарату, відсутній ризик акумуляції його організмом, оскільки препарат швидко розпадається. Період напіввиведення його становить приблизно 7 год як при пероральному, так і при внутрішньовенному введенні. Таким чином, препарат виводиться з організму в 2 рази швидше, ніж T_3 , і у 6 разів швидше, ніж T_4 . Мабуть, цим пояснюється більш низька його гормональна активність порівняно з основними тиреоїдними гормонами.

Препарат володіє ефектом пригнічення на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що можна використати при лікуванні раку ЩЗ. Як супресант ТТГ його можна призначати у вигляді монотерапії або як доповнення до лікування гормонами ЩЗ при таких патологічних станах, як лікування та профілактика різних типів еутиреїдного зоба, хронічний або підгострий лімфоцитарний тиреоїдин Хашімото, тиреотропінзалежна папілярна карцинома ЩЗ (у поєднанні з хірургічним втручанням та радіоїодтерапією), після часткової або повної тиреоїдектомії, синдром периферійної резистентності до тиреоїдних гормонів.

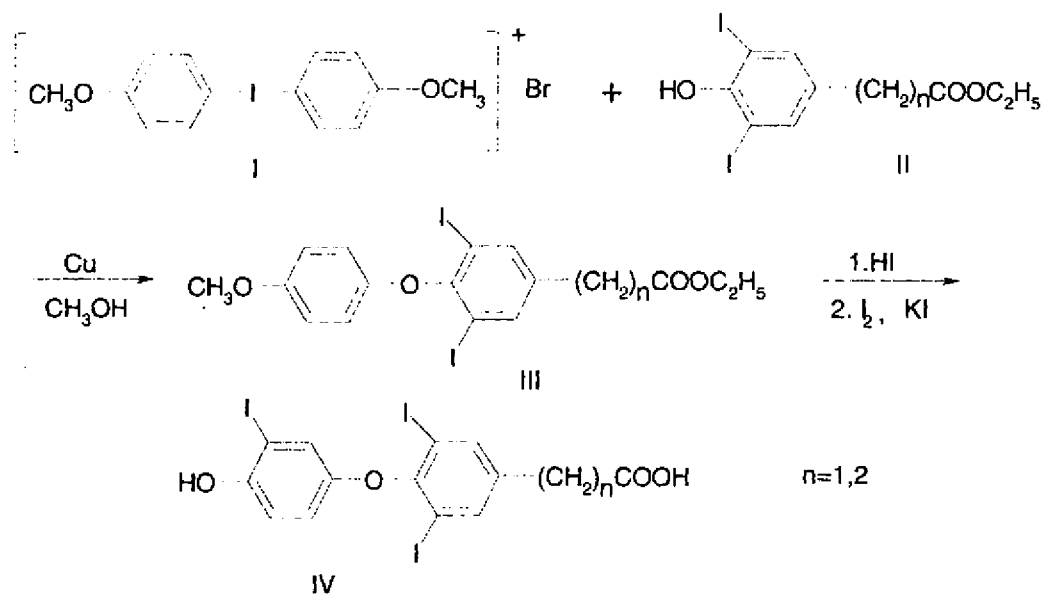
Беручи до уваги актуальність проблеми, значне зростання останнім часом кількості хворих з порушеною функцією ЩЗ, гострий дефіцит в Україні іналогічних препаратів, ми провели дослідження по розробці ефективних методів отримання трийодтирокарбонових кислот і, зокрема, трийодтирооцтової кислоти.

Вперше синтез трийодтирооцтової кислоти в якому вихідною речовиною був 4-гідроксибензальдегід, було здійснено в 1953 р. [13]. Згодом Вількінсон [14] удосконалив метод одержання трийодтирооцтової кислоти, замінивши l-гідроксибензальдегід на 4-гідроксифенілоцтову кислоту.

В даних методах використовується ряд небезпечних у виробництві стадій: нітрування, відновлення, діазотування, заміна діазогруп на йод, застосування l-толуолсульфохлориду, p-метоксифенолу, безводного піридину.

Нами запропоновано більш простий спосіб одержання трийодтирокарбонових кислот, який виключає вищезазначені стадії. Метод оснований на взаємодії етилового естеру 4-гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонових кислот з

4,4'-диметоксидифенілйодонію бромідом у присутності каталітичних кількостей порошку міді в метанольному розчині



Одними з вихідних речовин в даному синтезі є естери (II), які легко одержуються при йодуванні 4-гідроксифенілкарбонових кислот у присутності основ (табл. 1) з подальшою етерифікацією отриманих 4-гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонових кислот.

Встановлено, що максимальний вихід етилового естеру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілкарбонових кислот (III) досягається при проведенні реакції у присутності каталітичних кількостей порошку міді (10 г на 1 моль етилового естеру 4-гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонової кислоти) при температурі 15–35 °С і співвідношенні солі до естеру — 1,75:1 (табл. 2, 3).

Нагріванням естеру (III) з йодистоводневою кислотою або сумішшю бромисто-водневої і оцтової кислот знімають захисні групи й отримують дйодтирокарбонові кислоти (IV). При йодуванні останніх еквімолярною кількістю йоду у присутності йодистого калію і метил- або етиламіну одержують триодтирокарбонові кислоти.

Експериментальна частина

Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett Packard». Спектри ПМР вимірювали

Таблиця 1

Залежність виходу 4-гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонових кислот від типу основи

Основа	n	Вихід, %	n	Вихід, %
0,5 н. NaOH	1	96,72	2	92,33
Na ₂ CO ₃		97,50		93,14
NaHCO ₃		92,00		89,65
20 % CH ₃ NH ₂		98,18		93,27
40 % CH ₃ NH ₂		98,20		94,15
33 % C ₂ H ₅ NH ₂		97,85		92,87

Таблиця 2

Залежність виходу етилового естеру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілкарбонових кислот від типу каталізатора

Тип каталізатора	n	Вихід, %	n	Вихід, %
Cu (порошок)	1	76,3	2	68,4
CuSO ₄		60,4		58,3
CuCl		52,8		49,4
CuI		47,4		42,3
Cu(OOCCH ₃) ₂		38,9		35,7
Без каталізатора		18,2		14,3

Таблиця 3

Залежність виходу етилового естеру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілкарбонових кислот від співвідношення реагуючих компонентів (сіль : естер)

Співвідношення реагентів	n	Вихід, %	n	Вихід, %
1,00:1	1	70,6	2	66,4
1,25:1		72,3		68,3
1,50:1		74,3		70,6
1,75:1		76,0		72,4
2,00:1		76,2		72,2

на приладі VXR-300 «Varian» з робочою частотою 299,945 МГц (розчини в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС), хімічні зсуви подано в м.ч. 4,4'-Диметоксидифенілйодонію бромід (I) отримано згідно з літературними даними [1].

4-Гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонові кислоти. Розчин 15,2 г (0,12 г-ат) йоду, 15 г йодистого калію у 50 мл води додають по краплях при перемішуванні протягом 20 хв до розчину 4,56 г (0,03 моль) 4-гідроксифенілоцтової кислоти або 5,0 г (0,03 моль) 4-гідроксифенілпропіонової кислоти в 60 мл 20 % розчину метиламіну, перемішують ще 30 хв, підкислюють розведеною соляною кислотою до рН 5,5—6, осад відфільтровують, сушать, перекристалізують з водного етанолу.

4-Гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонова кислота.

Вихід — 98,18 %. Т. топл. 219—220 °С.

Знайдено I, %: 62,72. $C_8H_6I_2O_3$.

Вирахувано I, %: 62,87.

4-Гідрокси-3,5-дйодфенілпропіонова кислота.

Вихід — 93,27 %. Т. топл. 167—168 °С.

Знайдено I, %: 60,68. $C_9H_8I_2O_3$.

Вирахувано I, %: 60,76.

Етилові естери 4-гідрокси-3,5-дйодфенілкарбонових кислот (II). Суміш 6 г (0,015 моль) 4-гідрокси-3,5-дйодфенілоцтової кислоти або 4-гідрокси-3,5-дйодфенілпропіонової кислоти, 25 мл абсолютного етанолу, 0,5 г п-толуолсульфо кислоти, 50 мл безводного хлороформу кип'яють 8 год. Реакційну суміш випарюють досуха у вакуумі водоструминного насоса, залишок розчиняють у 160 мл ізопропілового спирту, додають 2 г активованого вугілля, кип'яють, фільтрують, додають 500 мл води, відфільтровують осад, сушать.

Етиловий естер 4-гідрокси-3,5-дйодфенілоцтової кислоти.

Вихід — 97,30 %. Т. топл. 128 °С.

Знайдено I, %: 58,71. $C_{10}H_{10}I_2O_2$.

Вирахувано I, %: 58,79.

Етиловий естер 4-гідрокси-3,5-дйодфенілпропіонової кислоти.

Вихід — 93,60 %. Т. топл. 86—87 °С.

Знайдено I, %: 56,90. $C_{11}H_{12}I_2O_3$.

Вирахувано I, %: 56,97.

Етилові естери 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілкарбонових кислот (III). Суміш 43,2 г (0,1 моль) етилового естеру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілкарбонової кислоти або 4,46 г (0,1 моль) 4-гідрокси-3,5-дйодфенілпропіонової кислоти, 81 г (0,175 моль) 4,4'-диметоксидифенілйодонію броміду, 14 мл триетиламіну, 10 г порошку міді у 90 мл абсолютного метанолу перемішують при температурі 20—25 °С протягом 24 год. Розчин фільтрують, метанол відганяють, до залишку додають 50 мл бензолу. Бензольний шар відокремлюють, промивають 1н. розчином соляної кислоти, водою, 1н. розчином гідроксиду натрію, водою, 5 % розчином оцтової кислоти, сушать над сірчистокислим натрієм. Бензол відганяють у вакуумі, залишок промивають 150 мл петролейного естеру з температурою кипіння 40—60 °С, фільтрують і перекристалізують із спирту.

Етиловий естер 3,5-дйод-4-(4'-метоксифеноксифенілоцтової кислоти (III, n=1). Вихід — 40 %. Т. топл. 87 °С. ПМР-спектр: 1,25 т 3Н CH_3CH_2O , 3,70 с 3Н CH_3O , 4,02 с 2Н CH_2 -Ar, 4,13 м 2Н CH_3CH_2O , 6,74—6,87 дд 4Н Ar, 7,64 с 2Н Ar.

Знайдено I, %: 47,11. $C_{17}H_{16}I_2O_4$.

Вирахувано I, %: 47,20.

Етиловий естер 3,5-дйод-4-(4'-метоксифенокси)фенілпропіонової кислоти (III, n = 2). Вихід — 41,20 %. Т. топл. 86—87 °С.

Знайдено I, %: 45,98. $C_{18}H_{18}I_2O_4$.

Вирахувано I, %: 46,01.

3,5-Дйод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілкарбонові кислоти (IV). До 21,5 г (0,04 моль) етилового естеру 3,5-дйод-4-(4'-метоксифенокси)фенілоцтової кислоти або 22,08 г (0,04 моль) 3,5-дйод-4-(4'-метоксифенокси)фенілпропіонової кислоти додають 160 мл оцтової кислоти, 160 мл йодистоводневої кислоти (1,7 н) і кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження реакційну суміш виливають в 1 л льодяної води, додають бісульфіт натрію до знебарвлення розчину. Осад відфільтровують, сушать і перекристалізують з 53 мл оцтової кислоти і 18 мл води.

3,5-Дйод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілоцтова кислота (IV, n = 1).

Вихід — 76 %. Т. топл. 218—219 °С. ПМР-спектр: 3,76 с 2Н CH_2Ar , 6,72—6,85 дд 4Н Ar, 7,79 с 2Н Ar, 8,64 с 1Н OH, 8,80 уш с 1Н $COOH$.

Знайдено I, %: 51,02. $C_{14}H_{10}I_2O_4$.

Вирахувано I, %: 51,16.

3,5-Дйод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілпропіонова кислота (IV, n = 2). Вихід — 80 %. Т. топл. 200—201 °С.

Знайдено I, %: 49,47. $C_{15}H_{12}I_2O_4$.

Вирахувано I, %: 49,80.

3,5,3'-Трийод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілкарбонові кислоти (V). До розчину 9,92 г (0,02 моль) 3,5-дйод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілоцтової кислоти або 10,2 г (0,02 моль) 3,5-дйод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілпропіонової кислоти у 120 мл 33 % етиламіну при 20—25 °С і енергійному перемішуванні додають краплями 42 мл 1н. розчину йоду в насиченому розчині йодистого калію у воді з такою швидкістю, щоб відбувалось знебарвлення розчину (25—30 хв). Суміш перемішують протягом 30 хв, охолоджують до 10—15 °С, підкислюють 5н. розчином соляної кислоти, осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Одержаний продукт розчиняють у 240 мл метанолу, додають по краплях 180 мл води і залишають на ніч у холодильнику. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать в ексікаторі над фосфорним ангідридом.

Кислота (V, n = 1) містить 0,5 молекули метанолу і має т. топл. 65—90 °С. При нагріванні у вакуумі при 100 °С/3 мм рт. ст. протягом 30 хв отримують чистий зразок.

3,5,3'-Трийод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілоцтова кислота (V, n = 1).

Вихід — 50 %. Т. топл. 181—182 °С, за даними [12] т. топл. 100 °С, за даними [13] — 180—181 °С. ПМР-спектр: 3,78 с 2Н CH_2Ar , 6,75—6,89 м 2Н Ar, 7,35 с 1Н Ar, 7,79 с 2Н Ar, 9,87 с 1Н OH, 10,05 уш с 1Н $COOH$.

Знайдено I, %: 61,02. $C_{14}H_9I_3O_4$.

Вирахувано I, %: 61,15.

3,5,3'-Трийод-4-(4'-гідроксифенокси)фенілпропіонова кислота (V, n = 2).

Вихід — 52 %. Т. топл. 201—202 °С.

Знайдено I, %: 60,22. $C_{15}H_{11}I_3O_4$.

Вирахувано I, %: 60,39.

Проведені біологічні дослідження показали, що трийодтирооцтова кислота проявляє більшу (~1,4 разу) гормональну активність, ніж трийодтиропропіонова кислота, тому основна увага була зосереджена на вивченні біологічних властивостей саме трийодтирооцтової кислоти. Доведено, що трийодтирооцтова кислота має здатність пригнічувати секрецію ТТГ, причому значно швидше і

в менших дозах, ніж T_3 чи T_4 . Очевидно, це пов'язано з тим, що вона специфічно зв'язується з ядерними рецепторами T_3 , будучи конкурентом останнього. Комбінація трийодтирооцтової кислоти з T_4 дала можливість знизити рівень секреції ТТГ $< 0,1$ мОд/л у пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію з приводу диференційованого раку ЩЗ і не мали змоги досягти належної супресії при попередній монотерапії T_4 . Така комбінація ефективна також у пацієнтів, які погано переносять супресивні дози T_4 або мають недостатньо пригнічений рівень ТТГ. Ефективність супресивної терапії трийодтирооцтовою кислотою досягається при застосуванні в дозах 700–1400 мг/добу. Дослідження гострої токсичності препарату показали, що LD_{50} для мишей при внутрішньошлунковому шляху введення становить 76 060 мг/кг, а для шурів при аналогічному шляху введення — 6750 мг/кг. Ці дози в більше як 225 тис. разів перевищують максимальні терапевтичні дози препарату. Трийодтирооцтова кислота відноситься до практично нетоксичних сполук, що дозволяє їй конкурувати з іншими тиреоїдними гормонами в терапії захворювань ЩЗ.

Висновки

1. Здійснено синтез трийодтирокарбонових кислот, будову та індивідуальність яких підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

2. За результатами біологічних досліджень трийодтирооцтової кислоти виявлено, що вона може бути ефективним лікувальним засобом при різних патологіях ЩЗ.

1. Бальон Я.Г., Лобанов О.П., Точилкіна Л.М. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 4. — С. 58–61.
2. Бальон Я.Г., Сімуров О.В. // Матеріали ХІХ укр. конф. з орг. хімії. — Львів, 2001. — С. 37–38.
3. Богданова Т.І. // Ендокринологія. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 49–63.
4. Герасимов Г.А. // Пробл. ендокринологии. — 1996. — Т. 42, № 1. — С. 30–33.
5. Ковальчук А.В. // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 183–190.
6. Карпачев В.В., Ковальчук А.В. // Там же. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 93–108.
7. Карпачев В.В., Ковальчук А.В. // Ліки. — 2000. — № 1. — С. 62–68.
8. Лушиников Е.Ф. // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 16–26.
9. Тронько Н.Д., Богданова Т.Н. // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 503–515.
10. Тронько М.Д., Карпачев В.В., Бальон Я.Г. // Там же. — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 132–143.
11. Тронько Н.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р. та ін. // Там же. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 52–61.
12. Biondi V., Fesio S., Caralla C. et al. // Indian Heart J. — 1997. — Vol. 49, № 3. — P. 289–292.
13. Pitt-Rivers R. // Lancet. — 1953. — Vol. 4. — P. 263–265.
14. Wilkinson J.H. // Biochem J. — 1956. — Vol. 63. — P. 601–605.

Надійшла до редакції 02.07.2003

Я.Г.Бальон, В.В.Карпачев, А.В.Сімуров, Н.В.Сімурова

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТРИЙОДИТРОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлен синтез трийодтирокарбоновых кислот, изучены их биологические свойства и указаны области применения при различных патологических состояниях щитовидной железы.

Ya. G. Balion, V. V. Korpachev, O. V. Simurov, N. V. Simurova

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF TRIJODTIROCARBONIC ACIDS

SUMMARY

Synthesis of triiodothyrocarboxylic acids is carried out, their biological properties, applications are considered in various thyroid disorders.