

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

©С.Г. Ісаєв, М.М. Сулейман, Л.В. Брунь, О.О. Павлій, Н.П. Кобзар

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: здійснено синтез 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, зустрічним синтезом та хроматографією у тонкому шарі сорбенту. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність.

Ключові слова: синтез, N-фенілантранілові кислоти, фармакологічна активність.

Вступ. Заміщені N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК) мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал [2-5, 7-10]. Вони також використовуються як аналітичні реагенти, індикатори і вихідні речовини для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук. Наша робота присвячена синтезу нових 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (IV_{а-д}), які мають у своїй структурі фрагменти щавелевої кислоти.

Методи дослідження. 3-Оксамоїлзаміщені N-ФАК (IV) одержували за реакцією Ульмана взаємодією алкіламідів 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (I) з ариламинами в ДМФА (спосіб 1 А), у твердій фазі без розчинника (спосіб 1 Б), у присутності CuO та калій карбонату (рис. 1). Як зустрічний синтез нами було використано амідування ефіру (III) аліфатичними амінами в середовищі етанолу [6].

Будову речовин (IV_{а-д}) підтверджено даними елементного аналізу, методом ІЧ-спектроскопії, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (табл. 1). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. В ІЧ-спектрах 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (IV_{а-д}) спостерігаються смуги поглинання валентних коливань NH-груп при 3388-3245 см⁻¹, карбонільних груп при 1725-1644 см⁻¹ (ν_{C=O}). Деформаційні коливання NH-груп (δ_{NH}) представлені піком у ділянці 1583-1568 см⁻¹. Зменшення значення, а також розширений контур смуги, зумовленої валентними коливаннями NH-групи дифеніламіну, є результатом її участі в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку.

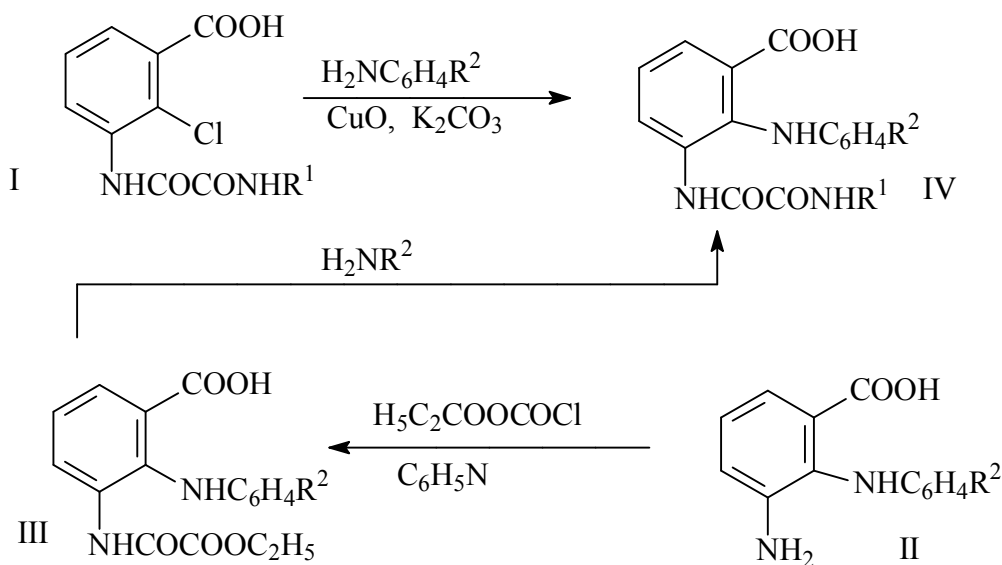


Рис. 1. Схема синтезу 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

На основі даних літератури [2-4, 6-10] та структурних особливостей 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК сполуки були досліджені на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, протимікробної та протигрибкової активності.

Протизапальну активність досліджували за здатністю сполук пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликалося суб-

плантарним введенням 1 % розчином карагеніну в лапку миші [1]. Досліджувані похідні (IV_{а-д}) вводили перорально у дозах 20 мг/кг маси тіла тварини. Препаратом порівняння обрано натрію диклофенак.

Анальгетичну активність вивчали на білих щурах. Показником анальгетичного ефекту був час (с), протягом якого тварина витримувала тепло-

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

| Сполука | R ¹ | R ² | Вихід, % | | | Частота поглинання в ІЧ-спектрах, см ⁻¹ | | | | | R _f * | |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------|--------|------|----------------------------------------------------|--------------|------------|---------------|------------|------------------|------|
| | | | Сп. 1А | Сп.1 Б | Сп.2 | ν_{NH} | $\nu_{C=O}$ | ν_{ph} | δ_{NH} | ν_{CN} | 1 | 2 |
| IV _а | H | H | 67 | 78 | 88 | 3388 3257 | 1720 1655 | 1602 | 1578 | 1250 | 0,70 | 0,42 |
| IV _б | CH ₃ | 2'-CH ₃ | 68 | 85 | 88 | 3378 3262 | 1695 1658 | 1605 | 1583 | 1242 | 0,68 | 0,38 |
| IV _в | (CH ₂) ₂ OH | 3'-CH ₃ | 70 | 87 | 89 | 3370 3255 | 1705 1652 | 1595 | 1572 | 1238 | 0,64 | 0,35 |
| IV _г | C ₃ H ₇ -i | 4'-CH ₃ | 65 | 85 | 87 | 3384 3248 | 1715 1654 | 1598 | 1576 | 1234 | 0,55 | 0,33 |
| IV _д | C ₄ H ₉ - н | 3',4'- (CH ₃) ₂ | 60 | 82 | 88 | 3370 3245 | 1725 1644 | 1600 | 1568 | 1235 | 0,48 | 0,28 |

Примітки: * – значення R_f наведено в системах: 1 – етанол-ацетон-хлороформ-гексан (2:1:1:4); 2 – ізопропанол-2-хлороформ-гексан (3:1:3)

вий опік шкіри хвоста при температурі 100 °С. Зазначений час реєстрували автоматично [1].

Анальгетичну активність вивчали у дозі 20 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

Бактеріостатичну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень [1] рідкому поживному середовищі.

Вивчення діуретичної активності проводили за методом Є.Б. Берхіна на щурах лінії Вістар. Кожна дослідна група складалася з 7 тварин. Тварини контрольної групи отримували водне навантаження 1 мл на 20 г маси тіла.

Щурам 2 та 3 групи за 30 хв до водного навантаження вводили внутрішньочеревно досліджувані сполуки або референс-препарати (гіпотіазид) у дозі 50 мг/кг у вигляді 3-5 % водної суспензії, стабілізованої твіном-80. За показник інтенсивності сечовиділення приймали кількість сечі, яку виділяли протягом 4 годин.

Гостру токсичність 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні.

Результати й обговорення. За класифікацією К.К. Сидорова, 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК (табл. 2) належать до малотоксичних сполук, їх LD₅₀ при внутрішньошлунковому введенні на ми-

шах перебуває у межах 2500-4500 мг/кг. Як і очікувалось, отримані сполуки на 25-50 % менш токсичні, ніж вихідні сполуки – аміді 3-карбокси-2-хлороксианілової та 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК [6, 10]. Слід відзначити, що введення до структури N-фенілантранілових кислот фрагмента щавелевої кислоти сприяє як зниженню гострої токсичності, так і підвищенню протизапальної, анальгетичної активності, що узгоджується з попередніми дослідженнями [6]. Серед синтезованих речовин (табл. 2) високу протизапальну та анальгетичну дію проявляють дві сполуки (IV_{в,г}). Протизапальна активність похідних N-ФАК знаходиться у безпосередньому зв'язку з їх будовою і за антиексудативною дією вони розташовуються в ряд: нітрозаміщені > бромзаміщені > 3-оксамоїлзаміщені > хлорзаміщені [2-5, 7-10]. Як і очікувалось, 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК проявляють діуретичну активність, що обумовлено наявністю в структурі синтезованих речовин фрагмента щавелевої кислоти та карбоксильною групою в N-ФАК. Сполуки IV_{б,в} за діуретичною дією перевищують гіпотіазид у 1,3 раза. Вихідні речовини (I,II) діуретичних властивостей в умовах експерименту не виявляють.

Для всіх речовин характерна бактеріостатична активність щодо золотистого стафілококу,

Таблиця 2. Біологічна активність та гостра токсичність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

| Сполука | DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково) | Протизапальна, % у дозі 20 мг/кг | Анальгетична, % у дозі 20 мг/кг | Діуретична, % у дозі 50 мг/кг | Бактеріостатична, МПК (мкг/мл) | | | |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|
| | | | | | Зол. стафілокок | Сінна паличка | Кишкова паличка | Синьогнійна паличка |
| IV _a | - | 17,7 | 20,4 | 178 | 31,2 | 250 | 15,6 | 125 |
| IV _б | >2500 | 29,5 | 40,3 | 282 | 31,2 | 125 | 31,2 | 62,5 |
| IV _в | >3500 | 39,5 | 49,4 | 290 | 31,2 | 250 | 31,2 | 125 |
| IV _г | >4500 | 40,6 | 50,1 | 152 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |
| IV _д | - | 0 | 0 | 160 | 62,5 | 250 | 62,5 | 125 |
| Диклофенак натрію (DE ₅₀ = 8 мг/кг) | 360 | 37,5 | - | - | - | - | - | - |
| Анальгін (DE ₅₀ = 55 мг/кг) | 1197 | - | 55,0 | - | - | - | - | - |
| Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг | 320 | - | - | 212 | - | - | - | - |
| Етакридину лактат | - | - | - | - | 31,2 | 15,6 | 31,2 | 62,5 |

сінної, кишкової та синьогнійної паличок в концентраціях від 15,6 до 250 мкг/мл (табл. 2). Сполуки (IV_{a, б}) проявляють високу фунгістатичну дію відносно *Candida albicans* в концентрації 25 та 31,2 мкг/мл відповідно.

Висновки. 1. Запропоновані ефективні методи синтезу 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, які дозволяють одержувати зазначені сполуки з препаративно високими

виходами та чистотою. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів, зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. За результатами біологічного скринінгу знайдено малотоксичні субстанції з високою анальгетичною, протизапальною, діуретичною активністю.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Ісаєв С.Г., Зупанец І.А., Павлій О.І. Синтез, будова та біологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот // Фармац. журн. – 2001. – № 2. – С. 53-57.
3. Ісаєв С.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 1 (27). – С. 38-40.
4. Ісаєв С.Г., Зупанец І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. Синтез нітро- N-фенілантранілових кислот у твердій фазі та їх біологічна активність // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С. 44-45.
5. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жегунова Г.П. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро- N-фені-

лантранілових кислот // Мед. хімія. – 2004. – 6 № 4. – С. 13-17.

6. Ісаєв С.Г., Шульга І.С., Березнякова А.І. Синтез та біологічна активність амідів 2-хлор-3-карбоксіоксанілової кислоти // Фармац. журн. – 1986. – № 3. – С. 68-69.

7. Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Брунь Л.В. та ін. 6-нітро- N-фенілантранілові кислоти, їх синтез та фармакологічні властивості // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 4 (5). – С. 61-64.

8. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. Нітрозаміщені N-фенілантранілових кислот, їх синтез та біологічна активність // Ліки. – 2007. – № 3/4. – С. 75-79.

9. Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г. та ін. Методи синтезу, будова та біологічна активність заміщених 5-бром- N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти // Фармац. журн. – 2006. – № 3. – С. 68-73.

10. Шульга І.С., Ісаєв С.Г., Березнякова А.І. та ін. Синтез похідних дифеніламіну – 2-карбонової кислоти, вивчення їх фізико-хімічних, біологічних властивостей // Фармац. журн. – 1988. – № 1. – С. 42-45.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С.Г. Исаев, М.М. Сулейман, Л.В. Брунь, О.А. Павлий, Н.П. Кобзарь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: осуществлен синтез 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот. Строение и индивидуальность синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-спектроскопией, встречным синтезом и хроматографией в тонком слое сорбента. Установлено, что синтезированные соединения проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, бактериостатическую и противогрибковую активность.

Ключевые слова: синтез, N-фенилантраниловые кислоты, фармакологическая активность.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-OXAMOYLSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

S.G. Isaev, M.M. Suleyman, L.V. Bryn, O.O. Pavley, H.P. Kobzar

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the synthesis of 3-oxamoylsubstituted N-phenylanthranilic acids has been worked out. The structure and individuality of the substances synthesized have been confirmed by the elemental analysis, IR-spectroscopy, counter synthesis and thin-layer chromatography. It was established, that the synthesized substances possessed antiinflammatory, analgesic, diuretic, bacteriostatic and fungistatic activity.

Key words: synthesis, N-phenylanthranilic acids, pharmacological activity.