

УДК 547.583.5:547.583.44:577.15/.17

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 5-НІТРО- ТА 5-АМІНО-N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВОЇ КИСЛОТИ

О.А.Бризицький, О.М.Свечникова, С.Г.Ісаєв

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; протизапальна активність; фармакологічний скринінг

Здійснено синтез похідних 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти. Структура отриманих сполук підтверджена за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії, вивчені деякі їхні фізико-хімічні властивості та рівень протизапальної, діуретичної, антигіпоксичної, жарознижуючої, анагетичної, антимікробної активності та гострої токсичності.

SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES OF 5-NITRO- AND 5-AMINO-N-PHENYLANTHRANILIC ACID

A.A.Brizitsky, Ye.N.Svechnikova, S.G.Isayev

The synthesis derivative 5-nitro- and 5-amino-N-phenylanthranilic acid is carried out. The structure of the received substance is confirmed with the help IR- and PMR-spectroscopy, some physical and chemical properties and level antiinflammatory, diuretical, antihypoxical, analgetical, bacteriostatical of activity and sharp toxic are investigated them.

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРО- И 5-АМИНО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.А.Бризицкий, Е.Н.Свечникова, С.Г.Исаев

Осуществлен синтез производных 5-нитро- и 5-амино-N-фенилантраниловой кислоты. Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии, изучены их некоторые физико-химические свойства и уровень противовоспалительной, диуретической, антигипоксической, анальгетической, жаропонижающей, антимикробной активности и острой токсичности.

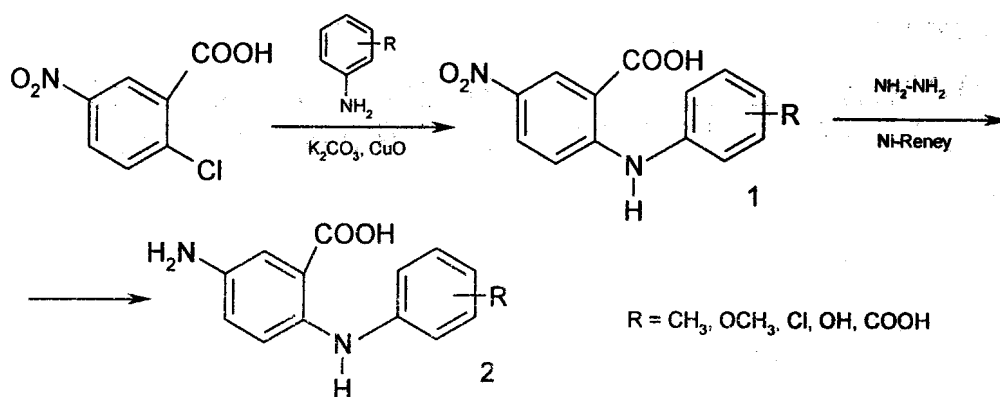
Досягнення у вивченні механізмів розвитку запальних реакцій тісно пов'язані з пошуком нових протизапальних препаратів. Хоча слід зазначити, що препарат, який би відповідав усім вимогам щодо високої ефективності і безпеки, доки ще не створений. За останні роки в медичну практику введена значна кількість нових ефективних протизапальних препаратів з низькою токсичністю [1, 2]. Одними з таких препаратів, які відрізняються високою протизапальною активністю, низькою токсичністю, але разом з тим і вираженими побічними ефектами, є похідні N-фенілантранілової кислоти [3]. Тому не випадково, що останнім часом у вчених НФаУ дуже великий інтерес викликають похідні N-фенілантранілової кислоти [4-6]. Серед похідних N-фенілантранілової кислоти були знайдені сполуки, які крім основних видів активності, притаманних цій групі сполук, а саме протизапальної, анагетичної, бактеріостатичної, жарознижуючої, проявляють ще такі види біологічної активності, як жовчогінна, сечогінна, протисудомна, антиоксидантна та антивірусна [7-9].

Також слід підкреслити, що деякі сполуки за значеннями певних видів активності перевищують препарати порівняння при більш низькому значенні гострої токсичності [10].

Як відомо, закономірність "структура-біологічна активність" частіше за все носить описовий, а не кількісний характер, тому цілеспрямований пошук нових БАР, як правило, проводиться емпірично. З цих причин після встановлення експериментальним шляхом прояву деяких видів біологічної активності в ряду похідних сполуки, яка досліджується, зазвичай іде великий цикл праць із синтезу безлічі структурних аналогів похідних цієї сполуки.

Дослідженням саме такого роду є запропоноване повідомлення, мета якого полягає у продовженні пошуку потенціальних протизапальних засобів у ряду похідних N-фенілантранілової кислоти.

Тому спираючись на наведене вище, слід зазначити, що модифікація похідних N-фенілантранілової кислоти можлива як в антраніловому фрагменті молекули, так і в неантраніловому.



Схема

Тому перший етап наших досліджень був спрямований на розширення ряду похідних 5-нітро-N-фенілантранілової кислоти шляхом введення замісників, які проявляють акцепторні властивості, у неантраніловий фрагмент молекули. Другий етап наших досліджень був спрямований на заміну в антраніловому фрагменті молекули N-фенілантранілової кислоти замісника, який проявляє акцепторні властивості, на замісник, який проявляє донорні властивості. Вибір цього шляху структурної модифікації у ряду похідних N-фенілантранілової кислоти не випадковий. По-перше, сполуки

з донорними замісниками в антраніловому фрагменті молекули N-фенілантранілової кислоти дуже мало вивчені, а як свідчить практика, сполуки, що містять у своїй структурі аміногрупу, володіють більш вираженою антимікробною активністю [8, 11]. По-друге, аміногрупа на відміну від галогенів та нітрогрупи більш реакційно здатна, що розкриває добрі можливості подальшого синтезу різноманітних структурних аналогів.

Синтез похідних 5-нітро-N-фенілантранілової кислоти здійснено двома шляхами: шляхом взаємодії 5-нітро-о-хлорбензойної кислоти з арома-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості похідних 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R ¹	Вихід*, %	Т. пл.**, °C	Вираховано N, %	Емпірична формула	Знайдено N, %	R _f ***	
							1	2
1а	2'-OH	68/84	210-212	10,22	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₅	10,16	0,59	0,44
1б	3'-OH	72/86	220-222	10,22	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₅	10,24	0,48	0,46
1в	4'-OH	77/92	221-223	10,22	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₅	10,19	0,46	0,40
1г	2'-COOH	67/80	243-245	9,27	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₆	9,25	0,57	0,36
1д	3'-COOH	65/76	234-236	9,27	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₆	9,22	0,54	0,38
1е	4'-COOH	71/82	265-267	9,27	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₆	9,29	0,56	0,42
2а	H	67	238-240	12,27	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	12,32	0,55	0,30
2б	2'-CH ₃	70	225-227	11,56	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	11,48	0,53	0,40
2в	3'-OCH ₃	62	200-202	10,85	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃	10,77	0,62	0,26
2г	4'-OCH ₃	59	203-205	10,85	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃	10,73	0,59	0,28
2д	2'-Cl	54	244-246	10,56	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	10,48	0,68	0,53
2е	2'-Br	56	165-167	9,12	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	9,08	0,61	0,44
2є	4'-CH ₃	74	230-232	11,56	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	11,52	0,54	0,45
2ж	3'-CH ₃	68	235-237	11,56	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	11,57	0,51	0,44
2з	2',4'-(CH ₃) ₂	70	215-217	10,93	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	10,98	0,62	0,38
2и	2'-OCH ₃	68	180-182	10,85	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃	10,82	0,61	0,27
2і	2'-OH	70	204-206	11,47	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	11,54	0,56	0,31
2ї	3'-OH	73	218-220	11,47	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	11,46	0,58	0,33
2й	3'-COOH	64	226-228	10,29	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	10,32	0,61	0,48
2к	4'-COOH	66	215-217	10,29	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	10,37	0,64	0,44

* – Числівник – синтез проводили без розчинника, знаменник – в ДМФА.

** – Сполуки кристалізують з водного етанолу.

*** – Значення R_f у системах: 1. – ацетон-етанол-гексан (1,5: 1: 1,5). 2. – ацетон-етанол-хлороформ-гексан (1,5:1:1:2,5).

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах, см^{-1}							Спектри ПМР, δ , м.д.						
	$\sqrt{\text{NH}_2}$	$\sqrt{\text{NH}}$	$\sqrt{\text{C}\cdots\text{C}}$	$\sqrt{\text{C}=\text{O}}$	$\sqrt{\text{as}\text{NO}_2}$	$\sqrt{\text{s}\text{NO}_2}$	$\sqrt{\text{OH}}$	NH ₂ (2H, уш. с.)	NH (1H, с)	4-H (1H, д.д.)	6-H (1H, с)	3-H (1H, д)	Ph (4H, м)	R
1а	–	3320	1512	1669	1232	1528	1326	2880	–	10,24	8,12	8,64	6,78	7,09-7,31
1б	–	3330	1508	1671	1230	1532	1344	2913	–	10,35	8,15	8,71	6,80	7,05-7,30
1в	–	3340	1518	1670	1231	1530	1328	2943	–	10,27	8,13	8,63	6,81	6,97-7,27
1г	–	3342	1514	1669	1233	1534	1338	2952	–	10,42	8,19	8,65	6,82	6,99-7,30
1д	–	3276	1516	1665	1227	1536	1332	2960	–	10,32	8,17	8,69	6,83	7,00-7,34
1е	–	3284	1518	1658	1230	1534	1324	3067	–	10,23	8,16	8,72	6,80	7,02-7,28
2а	3410	3328	1498	1661	1229	–	–	3098	3,51	10,26	8,15	8,66	6,77	6,94-7,31
2б	3408	3332	1500	1668	1236	–	–	2984	3,64	10,30	8,14	8,65	6,78	6,99-7,24
2в	3403	3320	1503	1688	1252	–	–	3052	3,52	10,37	8,12	8,69	6,79	6,98-7,32
2г	3396	3304	1508	1664	1256	–	–	2983	3,54	10,34	8,10	8,68	6,80	6,96-7,35
2д	3382	3318	1504	1668	1248	–	–	2840	3,60	10,38	8,11	8,70	6,81	7,11-7,67
2е	3385	3322	1512	1660	1264	–	–	2895	3,40	10,41	8,13	8,71	6,82	6,85-7,34
2є	3400	3296	1496	1668	1236	–	–	2865	3,49	10,43	8,14	8,67	6,74	6,98-7,29
2ж	3356	3350	1512	1676	1240	–	–	2856	3,42	10,39	8,12	8,68	6,75	7,08-7,36
2з	3360	3332	1516	1668	1256	–	–	2890	3,59	10,40	8,14	8,69	6,76	7,12-7,31
2и	3344	3344	1496	1672	1248	–	–	2985	3,57	10,38	8,13	8,70	6,78	7,10-7,39
2і	3350	3302	1498	1640	1240	–	–	2975	3,52	10,37	8,15	8,69	6,77	7,05-7,38
2ї	3356	3320	1500	1668	1248	–	–	2860	3,38	10,28	8,16	8,68	6,79	7,00-7,34
2й	3402	3306	1504	1664	1242	–	–	2945	3,44	10,32	8,17	8,70	6,83	6,98-7,41
2к	3385	3310	1510	1670	1248	–	–	2973	3,51	10,36	8,12	8,72	6,81	6,97-7,38

тичним аміном в еквімолекулярних співвідношеннях у присутності поташу та оксиду міді без розчинника при t 180-220°C на протязі 2 годин з наступною очисткою цільового продукту активованим вугіллям у водно-спиртовій суміші без попереднього виділення речовини [12] та шляхом взаємодії 5-нітро-о-хлорбензойної кислоти з надлишком ароматичного аміну в присутності поташу та оксиду міді в середовищі ДМФА при t 140-150°C на протязі 5-6 годин [13].

Отримання похідних 5-аміно-N-ФАК проходить через стадію утворення похідних 5-нітро-N-фенілантранілової кислоти з наступним відновленням нітрогрупи до аміногрупи гідазин-гідратом у присутності нікелевого каталізатора (Ni-Reneu) в станольному середовищі з наступним очищенням цільового продукту активованим вугіллям за схемою.

Слід зазначити, що інші методи відновлення: залізом та цинковим пилом у хлороводневій кислоті, сульфідами лужних металів дали гірші результати. Хроматографічний контроль дозволив встановити, що реакція відновлення нітрогрупи до аміногрупи практично закінчується за 45-60 хв.

Синтезовані сполуки являють собою кристалічні забарвлені речовини, розчинні в спирті, діоксані, ДМФА, ДМСО та помірно розчинні у водних розчинах лугів. Будову синтезованих спо-

лук підтверджено шляхом зустрічного синтезу, даними елементного, ІЧ- та ПМР-спектрів. Фізико-хімічні та спектральні властивості одержаних сполук 1а-е, 2а-к наведені у табл. 1, 2.

Дослідження ІЧ-спектрів поглинання отриманих сполук дозволило виділити характеристичні смуги поглинання основних функціональних груп [14]. А саме, смуга уширеного контуру в області 2840-3098 см^{-1} відноситься до коливань ОН-групи. Максимум $\sqrt{\text{OH}}$ зміщений до низькочастотної області спектра, що свідчить про наявність асоціатів. В області 3276-3350 см^{-1} виразно простежуються смуги валентних коливань вторинної аміногрупи $\sqrt{\text{NH}}$. Ступінь участі вторинної аміногрупи в утворенні водневого зв'язку проявляється у вигляді зсуву смуги поглинання до низькочастотної області спектра ($\Delta\nu = 40-20 \text{ см}^{-1}$). В області 1640-1680 см^{-1} виявляються смуги, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$, які за рахунок утворення водневого зв'язку з протонодонорними групами зміщені в область низьких частот. Наявність у сполук 1а-е інтенсивних смуг поглинання в інтервалі 1500-1528 см^{-1} та 1326-1344 см^{-1} пояснюється асиметричними та симетричними валентними коливаннями нітрогрупи $\sqrt{\text{as}\text{NO}_2}$ та $\sqrt{\text{s}\text{NO}_2}$. Що стосується сполук 2а-к, то у їх ІЧ-спектрах відсутні смуги поглинання валентних коливань нітрогрупи, а присутність амі-

Таблиця 3

Біологічна активність та гостра токсичність 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Активність									LD ₅₀
	протизапальна, % у дозі DE ₅₀	антигіпоксична, % у дозі 500 мг/кг	жарознижуюча, % у дозі 50 мг/кг	аналгетична, % у дозі 55 мг/кг	діуретична, % у дозі 50 мг/кг	бактеріостатична, МПК, мкг/мл				
						1	2	3	4	
1a	66,4	33,88	66,6	25,2	26,74	125	125	125	125	916,6
1б	34,2	—	—	—	—	125	125	125	125	1223,8
1в	29,8	—	—	—	—	—	—	—	—	1268,7
1г	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1274,5
1д	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1256,3
1е	47,0	26,8	48,8	21,4	15,12	125	125	62,5	125	1236,2
2a	3,0	—	—	—	22,10	125	125	125	125	1363,1
2б	—	—	—	—	—	62,5	125	125	62,5	1175,9
2в	74,3	18,18	58,3	15,2	37,21	125	125	125	125	958,3
2г	46,0	21,4	62,9	18,6	30,23	—	—	—	—	1178,4
2д	31,0	—	—	—	33,72	62,5	125	125	62,5	1124,5
2е	42,7	—	—	—	—	—	—	—	—	1254,6
2є	43,0	—	—	—	38,37	62,5	125	125	62,5	963,2
2ж	8,0	—	—	—	39,53	125	125	125	125	1431,6
2з	—	28,45	54,8	17,8	—	—	—	—	—	1314,8
2и	69,0	23,97	66,6	12,5	56,98	125	125	125	125	1241,6
2і	2,7	—	—	—	30,23	125	125	125	125	1348,3
2ї	—	—	—	—	—	125	125	125	125	976,2
2й	—	—	—	—	—	125	125	125	125	1546,6
2к	—	—	—	—	—	125	125	125	125	1462,9
Ортофен	76,8	—	—	—	—	—	—	—	—	363
Оксибутират натрію	—	147,93	—	—	—	—	—	—	—	—
Аспірин	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—
Анальгін	—	—	—	56	—	—	—	—	—	1197
Фуросемід	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—
Етакридину лактат	—	—	—	—	—	31,2	31,2	62,5	15,6	—

ногрупи характеризується смугами поглинання асиметричних та симетричних валентних коливань $\sqrt{\text{as}}\text{NH}_2$ та $\sqrt{\text{s}}\text{NH}_2$ при 3344-3410 cm^{-1} та деформаційними коливаннями в області 1525-1620 cm^{-1} .

ПМР-спектри синтезованих сполук 1a-e та 2a-k характеризуються сигналами відповідної інтенсивності та мультиплетності в наступних областях спектра: сигнали ароматичних протонів спостерігаються в області 6,74-8,72 м.д. Слід підкреслити, що протони (4-Н, 6-Н) бензольного кільця антранілового фрагмента молекули, які знаходяться в орто-положенні до аміногрупи, дають характерні сигнали в області спектра 8,10-8,72 м.д. у вигляді синглету та дуплет дуплету відповідно, тоді як сигнали протону (3-Н) та протонів бензольного кільця неантранілового фрагмента молекули зміщені у слабкопольну область спектра 6,74-7,0 м.д. у вигляді дублетів та мультиплетів. На відміну від

спектра мефенамової кислоти [15] сигнал протону вторинної ароматичної аміногрупи зміщений до сильнопольної області спектра 10,24-10,42 с. (1Н, NH) приблизно як і в ортофену. Розширений сигнал протонів NH₂-групи реєструється в області спектра 3,38-3,64 уш.с. (2Н, NH₂). При підвищенні температури реєстрації спектра на 20°C сигнали протонів NH- та NH₂-груп зміщуються до області сильних полів спектра майже на 0,1 м.д., що підтверджує їх віднесення. Сигнали протонів метильних та метокси-груп реєструються у вигляді синглетів в області, притаманній цим радикальним групам — 2,4-2,6 с (3Н, CH₃) та 3,6-3,8 с (3Н, OCH₃).

Синтезовані сполуки досліджувались на наявність протизапальної, жарознижуючої, діуретичної, аналгетичної, антигіпоксичної та антибактеріальної активності. Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали на інтактних білих ми-

шах масою 18-24 г при внутрішньоочеревинному способі введення у дозах 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 мкг/кг. Величини LD₅₀ розраховували за методом Кербера [16]. Згідно з класифікацією токсичності хімічних сполук синтезовані речовини можна віднести до малотоксичних речовин (табл. 3).

Протизапальну (антиексудативну) активність вивчали на моделі гострого карагенінового запалення [17] на білих безпородних щурах обох статей масою 180,0±20,0 г. Запалення викликали шляхом субплантарного введення в одну з лапок 0,1 мл 1% розчину коррагеніну. Досліджувану сполуку та препарат порівняння "Ортофен" вводили внутрішньошлунково за 1 год до ін'єкції коррагеніну у дозі 8 мл/кг маси тіла. При максимумі розвитку набряку (через 1 год після введення коррагеніну) онкометрично визначали об'єм обох кінцівок.

Оцінка одержаних експериментальних даних показує, що найбільше пригнічення ексудативної реакції викликають сполуки, які в неантранільному фрагменті молекули містять -OCH₃ та -OH групи. Найбільш перспективними серед вивчених сполук є сполуки 1а, 2в, 2и, які за показниками протизапальної активності наближаються до ортофену при більш низькому рівні токсичності.

Вивчення жарознижуючої активності синтезованих сполук проводили на білих нелінійних щурах масою 180,0±20,0 за їх здатністю проявляти гіпотермічний ефект у щурів з лихоманкою, яка викликається введенням пірогеналу (в/в, 500 МПД/кг маси тіла тварини). Досліджувані речовини вводили перорально на фоні максимального підвищення температури (2 години) в еквімолярних дозах по відношенню до препарату порівняння — "Аспірин" (ED₅₀=50 мг/кг). Динаміку зміни температури реєстрували кожну годину на протязі 3-х годин у прямій кишці за допомогою термометра [17].

У результаті дослідів, проведених (з метою вивчення) прояву синтезованими сполуками жарознижуючої активності, встановлено, що майже всі речовини виявляють слабку жарознижуючу активність, але найбільш високу проявляють сполуки 1а, 2и.

Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчали *in vitro* за методом Е.Б.Берхіна [16] на білих щурах масою 180,0±20,0 г. Сполуки вивчали у дозах, еквімолярних ефективній дозі фуросеміду (ED₅₀=50 мг/кг). Сполуки вводили у вигляді водно-олійної суспензії (розчинник — твін-80 та дистильована вода) внутрішньошлунково із розрахунку 3 мл водного навантаження на одну тварину. Діурез вимірювали через 2 та 4 години. Препаратом порівняння служив "Фуросемід". За результатами дослідження встановлено, що сполуки діуретичною активністю не володіють. Лише сполука 2и виявляє слабку діуретичну активність.

Дослідження анагетичної активності синтезованих сполук вивчали на моделі "оцтових корчів" на білих мишах масою 18±2 г [17]. Корчі викли-

кали 0,6% розчином оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл на 10,0 г маси тіла тварини, якій вводили внутрішньоочеревинно через 10 хв після внутрішньоочеревинного введення досліджуваних сполук у дозах, еквімолярних препарату порівняння "Анальгін" ED₅₀ — 50 мг/кг. За тваринами спостерігали 20 хв та підраховували кількість корчів. Анагетичну активність оцінювали за здатністю сполук зменшувати кількість корчів у досліджуемій групі тварин у порівнянні з контрольною, яку виражали у відсотках. Таким чином, серед вивчених сполук найбільш вираженою анагетичною активністю володіють сполуки 1е, 1а, 2г, однак їх активність більше ніж у два рази поступається препарату порівняння "Анальгін".

Антигіпоксичну активність синтезованих сполук досліджували на моделі захисної активності при гіпоксії з гіперкапнією (у замкнутому просторі). Для дослідження були використані білі безпородні миші вагою 18±2 г. Досліджувані сполуки вводили внутрішньоочеревинно у дозах, еквімолярних препарату порівняння оксиду натрію (ED₅₀=500 мг/кг). Відібраних тварин однієї ваги — самців розміщували в скляні банки однакового об'єму та герметично закривали. Контроль та дослід проводили одночасно, реєструючи час втрати пози та тривалість життя. Антигіпоксичну активність виражали у відсотках по відношенню до контролю.

Таким чином, усі досліджувані сполуки не виявляють антигіпоксичної активності.

Антибактеріальну активність синтезованих сполук вивчали за методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [18]. Вихідна концентрація сполуки складала 10 мг у 10 мл розчинника. Мікробне навантаження складало 10⁶ мікробних тіл в 1 мл середовища. У дослідях були використані референс-штами мікроорганізмів з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (1), *Escherichia coli* ATCC 25922 (2), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (3), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (4). За даними результатів сполуки проявляють відносно невисокий рівень антибактеріальної активності, який варіює від 62,5 до 125 мкг/мл. У сполук 1е, 2б, 2д, 2е виявлено рівень антибактеріальної активності більш високий, ніж у інших.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук знімали на спектрофотометрі "Specord M-80" в таблетках КВг. Спектри ПМР записані на приладі "Varian Mercury VX-200" в DMSO-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хроматографування в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

5-Нітро-N-(2'-гідроксофеніл) антранілова кислота (1г)

Спосіб А. Суміш 2,01 г (0,01 Моль) 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, 1,28 г (0,012 Моль)

о-гідроксоаніліну, 1,38 г (0,01 Моль) безводного поташу (K_2CO_3) та оксиду міді сплавають без розчинника в металевій бомбі при 200-220°C на протязі 2 годин. Потім реакційну суміш виливають у воду та підкислюють 10% розчином HCl. Осад відфільтровують і сушать. Вихід — 2,47 г (94%). Аналогічно одержують сполуки 1а-в, д-е.

Спосіб В. Суміш 2,01 г (0,01 Моль) 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, 1,28 г (0,012 Моль) о-гідроксоаніліну, 1,38 г (0,01 Моль) безводного поташу (K_2CO_3) у 25 мл диметилформаміду (ДМФА) у присутності мідного порошку нагрівають при t 150-160°C на протязі 6 годин. Потім реакційну суміш виливають у воду та підкислюють 10% розчином HCl. Осад, що утворюється, відфільтровують, промивають водою та сушать. Кристалізують з водного етанолу. Вихід — 2,34 г (86%).

Аналогічно одержують сполуки 1а-в, д-е.

5-Аміно-N-(2'-метилфеніл) антранілова кислота (2б)

До етанольного розчину 2,72 г (0,01 Моль) 5-нітро-N-(2'-метилфеніл) антранілової кислоти до-

дають 1 г нікелевого каталізатора у 15 мл етанолу та на протязі 40-50 хв туди ж додають суміш 1,5 г (0,03 Моль) гідрозин гідрату у 5 мл спирту при t 40°C. Надлишок гідрозин гідрату руйнують при нагріванні до закінчення виділення газу. Каталізатор відділяють фільтруванням. Фільтрат підкислюють оцтовою кислотою. Осад, який випадає, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід — 1,74 г (72%). Кристалізують з водного етанолу.

Аналогічно одержують сполуки 2а, в-к.

Висновки

1. Здійснений синтез похідних 5-нітро- та 5-аміно-N-антранілових кислот, будова та індивідуальність яких підтверджені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

2. За результатами біологічних досліджень виявлені сполуки з помірною протизапальною, діуретичною, жарознижуючою, аналгетичною та слабкою бактеріостатичною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hossan N.M. // *J. Serb. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 63, №2. — P. 117-123.
2. Пат. №19282, Україна. — Оубл.: 25.12.97. — Бюл. №6.
3. Pat. 5223639 US, Японія / *Satu Masashi (JP); Kojin Co, Ltd (JP)*. — №684936. Оубл.: 26.06.93. Приоритет 06.11.89.; №1. — 287602 НКІ 652/455.
4. Пат. 31293 А, Україна. Оубл.: 15.12.2000. — Бюл. №7-ІІ.
5. Пат. 2024507, Россія. Оубл.: 15.12.94. — Бюл. №23.
6. Русакова Н.П., Ісаєв С.Г., Вороніна Л.М. та ін. // *Вісник фармації.* — 2001. — №3 (27). — С. 24.
7. Isaev S.G., Minko L.N., Pavliy O.A., Zupanets I.A. // *Drugs for Man.* — 1998. — Vol. 7. — P. 283-284.
8. Isaev S.G. // *Drugs for Man.* — 1997. — Vol. 5. — P. 382-383.
9. Левітін Є.Я. // *Вісник фармації.* — 1998. — №1. — С. 3-7.
10. Патент №3314, Україна. Оубл. 15.02.2001. — Бюл. №1.
11. Ісаєв С.Г., Ткач А.А., Зупанець І.А. // *Деп. в ГНТБ України* 09.01.97. — №30. — Ук. 97. — X., 1997. — 12 с.
12. Shanmugasundaram P., Probahar K.I., Patakrishnan V.T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 3, №4. — P. 1003-1007.
13. Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. // *Вісник фармації.* — 2001. — №3. — С. 44.
14. Шнайдер Р., Фюзон Р., Кертин Д., Моррил Т. *Идентификация органических соединений.* — М.: Мир, 1983. — 704 с.
15. Карташов В.С. // *Вопросы биол. мед. и фарм. хим.* — 2001. — №4. — С. 38-40.
16. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М., 2000.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2001. — 299-300 с.
18. Даценко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (МЗ СССР Фармакологический комитет).* — М., 1989. — 44 с.

Надійшла до редакції 09.06.2003 р.