

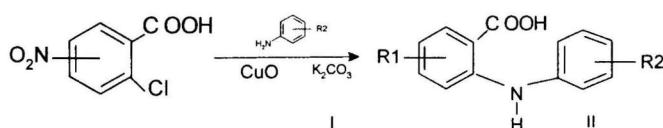
УДК 542.91:547.583.5:577.15/17

# СИНТЕЗ НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У ТВЕРДІЙ ФАЗІ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, О.О.Павлій, Л.В.Брунь

Національна фармацевтична академія України

Похідні N-фенілантранілових кислот (N-ФАК) широко застосовуються як високоефективні лікарські засоби та є перспективною групою для пошуку БАР [2, 4, 5]. Об'єктом наших досліджень були вибрані 3- та 6-нітрозаміщені N-ФАК. Нітрозаміщені N-ФАК (II) синтезовані по модифікованій нами реакції Ульмана згідно зі схемою [1]:



Перевагою модифікованого синтезу N-ФАК є: високий вихід цільових продуктів (90-97%), відсутність вогнебезпечних і токсичних розчинників, скорочення часу проведення синтезу в 2-10 рази, проведення реакції в досить широкому температурному режимі, легкість проведення експерименту.

N-ФАК (IIa-i) являють собою кристалічні речовини, розчинні в спирті, ДМФА, лужних розчинах карбонатів. Будову та індивідуальність одержаних сполук підтверджено сучасними фізико-

хімічними методами аналізу. Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахованим ( $\pm 0,2\%$ ). Вивчення ІЧ-спектрів N-ФАК дозволило виявити характеристичні смуги поглинання:  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3368-3320 (NH), 3100 (OH), 1674-1666 (C=O), 1528-1518 ( $\nu^{\text{as}}\text{NO}_2$ ), 1344-1330 ( $\nu^{\text{s}}\text{NO}_2$ ).

Нітрозаміщені N-ФАК (IIб, е, і) виявляють протизапальну активність на рівні мефенамової кислоти, діуретичну (IIв, д) — на рівні гіпотіазиду і бактеріостатичну дію по відношенню до золотистого стафілокока, сінної, кишкової, синьогнійної паличок та мікроорганізмів роду *Salmonell* у концентрації 31,2-500 мкг/мл.

**Експериментальна частина.** ІЧ спектри записані на спектрофотометрі "Spesord M-80" в таблетках КВг, спектр ПМР сполуки IIа записаний на приладі "Bruker WP-100 SY" в розчині ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт — ТМС.

**3-нітро-N-(2'-карбоксіфеніл) антранілова кислота (IIв).** N-ФАК (II, IIa-i) синтезовані за способами 1 та 2 згідно з методикою [3]. **Спосіб 3.** Суміш 2,01 г (0,01 Моль) 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти, 1,37 г (0,01 Моль) антранілової кислоти, 2,76 г (0,02 Моль) поташу, 0,04 г міді окису без розчин-

Таблиця

Фізико-хімічні та біологічні властивості 3- та 6-нітро-N-фенілантранілові кислоти

Сполука	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	Вихід*			Т.топл.**, °C	R <sub>f</sub> ***	Протизапальна активність, %	
		1	2	3			Еквімолекулярна доза вольтарену	20 мг/кг
IIa	3-NO <sub>2</sub> /4'-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	66	77	93	150-152	0,47	—	28,4
IIб	3-NO <sub>2</sub> /4'-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—	89	95	150-152	0,51	31,4	—
IIв	3-NO <sub>2</sub> /2'-COOH	62	87	94	248-250	0,53	26,9	—
IIг	3-NO <sub>2</sub> /3'-COOH	62	75	94	201-204	0,53	25,4	—
IIд	3-NO <sub>2</sub> /4'-COOH	63	75	93	168-170	0,54	19,3	—
IIе	3-NO <sub>2</sub> /2'-COOH 4'-Br	65	89	91	236-240	0,51	32,6	—
IIє	3-NO <sub>2</sub> /2'-Cl 4'-NO <sub>2</sub>	55	88	92	132-134	0,50	21,9	—
IIж	6-NO <sub>2</sub> /2'-COOH	58	77	95	276-280	0,45	—	26,3
IIз	6-NO <sub>2</sub> /3'-COOH	54	81	92	254-256	0,47	—	26,0
IIі	6-NO <sub>2</sub> /4'-COOH	59	80	93	230-231	0,48	—	30,6
Мефенамова кислота		—	—	—	—	—	30,0 (доза 100 мг/кг)	
Вольтарен		—	—	—	—	—	37,5 (DE <sub>50</sub> )	

\*Методики добування N-ФАК представлені в експериментальній частині; \*\*кристалізують із водного етанолу;

\*\*\*протизапальну активність для сполук IIб-є вивчали на моделі формалінового набряку, для сполук IIа, ж-і — на моделі карагенового набряку.

180-220° -  
 2 . 1. 3- 6- - - -  
 50% , 15 ., 1 , -  
 3. , - , - , - ,  
 2,87 (95%). , %: N 9,20. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. - , -  
 , %: N 9,24. : 10,87 (2 , 2. , -  
 ); 8,50 (1 , NH), 7,87- 8,14 ( , .); - 6- -] -  
 6,73-7,27 (4 , .). , , - -

1. . 33114 , £ 07 205/06, 229/58. 3-,4-,5-,6- -2-  
 N- / . . , . . . ( ) .: 01.12.98.  
 .: 15.02.01.
2. . 3891716 , MKIfi 61 / . . Sher-Cocr. - 3455608. - .: 28.03.73. .: 24.06.75.
3. . , . " . . // . . — 1988. — 1. — 42-45.
4. Jaouhari R., Quin P. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 38, 10. — P. 2243-2246.
5. Pat. 5223639 US, Int. CL<sup>s</sup> COD 229/56 684936; .: 05.11.90. .: 29.06.93; .: 06.11.89.  
 1-287602 ( ); 562/455.