

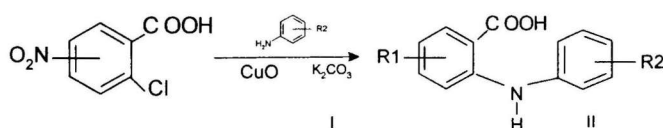
УДК 542.91:547.583.5:577.15/17

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

*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 карагенінового набряку.

ника нагрівають при температурі 180-220°C протягом 2 год. Після охолодження додають 30 мл 50% водного етанолу із активованим вугіллям; кип'ячать 15 хв., фільтрують і підкисляють HCl до рН 3. Осад відфільтровують, сушать. Вихід — 2,87 г (95%). Знайдено, %: N 9,20. C₁₄H₁₀N₂O₆. Вирахувано, %: N 9,24. Спектр ПМР: 10,87 (2H,с COOH); 8,50 (1H,с NH), 7,87- 8,14 (3H,м аром.); 6,73-7,27 (4H,м аром.). Сполуки Па, б, г-і одержані аналогічно.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез 3- та 6-нітро-N-фенілантранілових кислот за модифікованою реакцією Ульмана у твердій фазі. Будова та частота синтезованих сполук підтверджені даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального та хроматографічного аналізів.

2. Біологічними дослідженнями визначено, що 3- та 6-нітро-N-фенілантранілові кислоти виявляють виражену протизапальну, діуретичну та слабку антимікробну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. №33114 А, МПК⁶ С 07 С 205/06, 229/58. Спосіб одержання заміщених 3-,4-,5-,6-нітро-2-N-фенілантранілових кислот /С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій, І.А.Зупанець та ін. (Україна) Заявл.: 01.12.98. Опубл.: 15.02.01.
2. Пат. 3891716 США, МКІ³ А 61 К / М.Н. Sher-Cocr. — №3455608. — Заявл.: 28.03.73. Опубл.: 24.06.75.
3. Шульга І.С., Ісаєв С.Г., Березнякова А.І. та ін. // Фармац. журн. — 1988. — №1. — С. 42-45.
4. Jaouhari R., Quin P. // Heterocycles. — 1994. — Vol. 38, №10. — P. 2243-2246.
5. Pat. 5223639 US, Int. CL⁵ С О D 229/56 №684936; Заявл.: 05.11.90. Опубл.: 29.06.93; Приор.: 06.11.89. №1-287602 (Японія); НКІ 562/455.