

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.224;547.298.61.495

# СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ, АРЕНСУЛЬФАМІДІВ І АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ 2- ТА 3-ОКСИОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Х.Альрахові, С.М.Дроговоз, Г.П.Петюнін

Університет Санаа (Йемен)  
Національна фармацевтична академія України  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Синтезований і охарактеризований ряд нових заміщених амідів, аренсульфамідів, аренсульфогідразидів 2- та 3-оксиоксанілових кислот. Показано, що деякі сполуки проявляють протизапальну і жовчогінну активність на рівні вольта-рену та оксафенамиду відповідно.

Нестероїдні протизапальні засоби знайшли широке застосування у медичній практиці. Однак, побічні реакції, які вони викликають, спонукають дослідників до створення нових більш ефективних і менш токсичних препаратів [6, 7, 8].

У продовження досліджень [1, 3, 4] з розробки методів синтезу і вивчення біологічно активних похідних оксанілової кислоти здійснений синтез заміщених амідів (IV,V), аренсульфамідів (VI,VII) і аренсульфогідразидів (IX,X) 2- і 3-оксиоксанілових кислот за схемою, наведеною нижче.

Синтез амідів IV, V в залежності від нуклеофільності вихідних амінів здійснювали амінуванням ефірів 2- і 3-оксиоксанілових кислот I жирними амінами на холоді або взаємодією 3-амінофенолу з ефірами оксанілових кислот в середо-

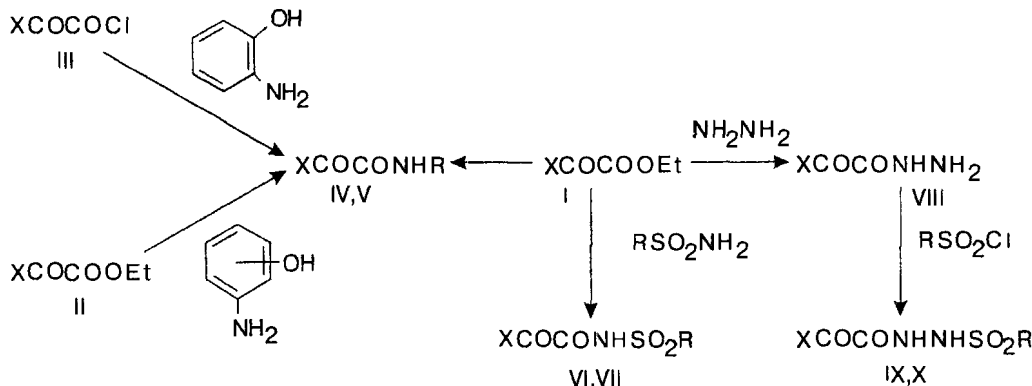
вищі ДМФА при температурі його кипіння. Ряд похідних 2-амінофенолу V був одержаний зустрічним синтезом — ацилюванням 2-амінофенолу хлорангідами оксанілових кислот III у середовищі ДМФА.

Аренсульфаміди 2- і 3-оксиоксанілової кислоти VI, VII були одержані конденсацією вихідних ефірів I з аренсульфамідами в присутності метилату натрію.

Синтез аренсульфогідразидів 2- і 3-оксиоксанілової кислоти IX, X був проведений двостадійно. Гідразинолізом ефірів I були одержані гідразиди 2- і 3-оксиоксанілової кислоти, які дією аренсульфохлоридів переводились у цільові продукти IX, X.

Структура синтезованих сполук підтвержена спектральними методами і даними елементного аналізу.

УФ-спектри амідів IV, V в етанолі мають два максимуми поглинання в області 215-225 нм ( $\lg \epsilon = 3,75-3,88$ ) та 270-280 нм ( $\lg \epsilon = 3,30-3,60$ ). В УФ-спектрах сульфамідів VI, VII і сульфогідразидів IX, X також є два максимуми поглинання при 215-220 нм ( $\lg \epsilon = 3,9-4,1$ ) і 265-275 нм ( $\lg \epsilon = 3,5-3,7$ ). В ІЧ-



Схема

X=2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (V,VII,VIII,X); 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (IV,VI,VIII,IX).  
R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (IVe); n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (IVз); iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (IVі); цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (IV6); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (IVa,VIIa,Xa); PhCH<sub>2</sub> (IVa,Vж); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (VIa, VIIб, IXв, Xб); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Vб, VIIe); 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IVз); 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Vд, IXa); 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Vг, VIIд, Xв); 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Ve); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (VIIe); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IVж, Vв, VIIг); 4-CH<sub>3</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IXг, Xг); 4-NH<sub>2</sub>-3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (VIб, VIIж); 4-NH<sub>2</sub>-3,5-Br<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (VIв, VIIз); 2-піридил (IVв); 4-піридил (IVд); 4-антипірил (IVг).

Таблиця

Властивості сполук IVa-з, Va-і, VIa-в, VIIa-з, IXa-г, Xa-г

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %
IVa	89	183-5	10,2	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,4
IVб	91	200-2	10,6	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,7
IVв	75	215-7	16,2	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	16,3
IVг	88	182-4	15,2	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	15,3
IVд	81	227-9	16,2	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	16,3
IVe	85	184-6	13,1	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	13,4
IVж	90	155-7	8,1	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,4
IVз	81	171-3	9,5	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	9,8
Va	78	256-8	10,7	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,9
Vб	85	220-2	9,5	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	9,8
Vв	72	248-50	8,1	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,4
Vг	69	170-2	13,7	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	13,9
Vд	63	296-8	13,8	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	13,9
Ve	59	175-7	9,5	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,6
Vж	74	192-4	10,1	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,4
Vз	72	158-60	11,6	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,9
Vi	62	174-6	11,6	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,9
VIa	57	272-4	8,4	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8,3
VIб	64	183-5	10,3	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	10,4
VIв	61	215-7	8,3	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8,5
VIIa	49	158-60	12,3	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	12,5
VIIб	51	142-4	8,1	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8,5
VIIв	71	308-10	7,6	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	7,9
VIIг	56	154-6	6,9	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	7,2
VIIд	64	175-7	11,1	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	11,4
VIIe	70	118-20	7,7	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	8,0
VIIж	61	206-8	10,1	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	10,4
VIIз	69	244-6	9,9	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	10,2
IXa	74	212-4	14,6	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	14,7
IXб	79	168-70	14,7	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	14,7
IXв	61	205-7	12,1	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	12,0
IXг	82	164-5	13,6	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	13,7
Xa	71	304-6	12,5	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	12,5
Xб	68	298-0	11,9	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	12,0
Xв	63	180-2	14,7	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	14,7
Xг	75	260-2	13,6	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	13,7

спектрах амідів IV, V валентні коливання OH- і NH-груп проявляються у вигляді широкої смуги при 3460-3200 см<sup>-1</sup>. Карбонільне поглинання відмічене при 1745-1670 см<sup>-1</sup> у вигляді двох смуг поглинання. В аренсульфамідах VI, VII і аренсульфогідразидах IX, X, поряд з валентними коливаннями вищевказаних груп, є смуги поглинання, які відповідають коливанням сульфогрупи (1360, 1195-1190 см<sup>-1</sup>).

#### Експериментальна хімічна частина

УФ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord UV-VIS" в етанолі та етилаті натрію. ІЧ-спектри — на приладі UR-20 у таблетках KBr.

Алкіл- і гетериламіди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVa-e; Vз-л). До розчину 0,01 Моль ефіру I в етанолі додають 0,011 Моль аміну і залишають стояти на ніч. Осад, що випав,

відфільтровують і кристалізують із водного спирту.

Ариламіди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVж, з, Va-e).

Спосіб А. До розчину 0,01 Моль о-амінофенолу і 0,01 Моль піридину в тетрагідрофурані (ТГФ), охолодженому до -10-15 °С, додають розчин 0,01 Моль хлорангідриду відповідної заміщеної оксанилової кислоти. Потім суміш витримують протягом години при кімнатній температурі і виливають у випарювальну чашку до повного випаровування ТГФ. Залишок обробляють водою, підкислюють суміш розведеною соляною кислотою до pH=5. Осад відфільтровують і кристалізують із водного пропанолу. Цим способом були одержані аміди Va-г.

Спосіб Б. Розчин 0,01 Моль амінофенолу і 0,011 Моль етилового ефіру відповідної заміщеної оксанилової кислоти в ДМФА кип'ятять протягом 2-7 годин. Реакційну масу розбавляють водою. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують із водного ізопропанолу. Цим способом одержані аміди IV а,ж,з; V в,д,е.

Аренсульфаміди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (VI,VII), гідразиди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти

(VIII), аренсульфогідразиди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IX, X) одержані за методикою [3].

Експериментальна фармакологічна частина

Жовчогінну активність сполук IVa, в-д,ж-к вивчали загальноприйнятим методом [2] на білих щурах масою 140-180 г. Вивчаємі сполуки вводили інтрадуоденально у дозах 150 мг/кг у вигляді водних розчинів. Вивчення жовчогінної активності показало, що на відміну від пара-ізомерів сполуки, які вивчаються, проявляли слабку жовчогінну активність, за виключенням аміду IVж, що показав однакову з оксафенамідом активність.

Протизапальна дія синтезованих речовин визначалась за методом Стрельникова [5] на білих мишах масою 18-20 г. Досліджувані речовини вводили у шлунок у вигляді суспензії з твіном-80. Достовірне виявлення протизапальної активності на рівні вольтарену відмічене у сполук IVг, Vз, VIa, VIIб.

#### ВИСНОВКИ

1. Синтезовані та охарактеризовані невідомі раніше заміщені аміди, аренсульфаміди та аренсульфогідразиди 2- і 3-оксиоксанилових кислот.

2. Серед синтезованих сполук виявлені речовини з жовчогінною і протизапальною активністю.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. А.Аль-Сури. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1998. — № 4. — С. 125-131.
2. Дроговоз С.М. Сравнительное изучение и особенности действия желчегонных средств: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Х., 1972. — 32 с.
3. Петюнін Г.П., А.Аль-Сури. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1998. — №9. — С. 87-94.
4. Петюнін Г.П., Онгвае Э.Н., Чубенко А.В. Деп. в ФНИИТЭИ 04.06.92. №170-ХП.91 (Укр. ин-т усоверш. врачей). — Х., 1992. — 5 с.
5. Стрельников Ю.Е. // Фармакол. и токсикол. — 1960. — № 6. — С.526-531.
6. Dowd G.E., Cimar R., Fink C.W. // Arthrit. Rheumatol. — 1995. — №9. — P. 1225-1231.
7. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — №1. — P. 49-59.
8. Ward D., Veys E., Bowdler G. et al. // Clin. Rheumatol. — 1995. — №6. — P. 656-662.

УДК 615.224;547.298.61.495

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ, АРЕНСУЛЬФАМИДОВ И АРЕНСУЛЬФОГИДРАЗИДОВ 2- И 3-ОКСИОКСАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Х.Альрахави, С.М.Дроговоз, Г.П.Петюнин

Синтезирован и охарактеризован ряд новых замещенных амидов, аренсульфамидов и аренсульфогидразидов 2- и 3-оксиоксаниловых кислот. Показано, что некоторые вещества проявляют противовоспалительную и желчегонную активность на уровне вольтарена и оксафенамида соответственно.

UDC 615.224;547.298.61.495

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES, ARENSULPHAMIDES AND ARENSULPHOHYDRAZIDES OF 2- AND 3-OXYOXANILIC ACID

H.Alrachavi, S.M.Drogowoz, G.P.Petyunin

The row of new substituted amides, arensulphamides and arensulphohydrazides of 2- and 3-oxyoxanilic acid has been synthesized and characterized. It has been revealed, that some substances have anti-inflammatory and cholagenic activity on the level of voltaren and oxaphenamide accordingly.