

В.П. Черних, Р.Г. Редькін, Л.А. Шемчук

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2-[2-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСОАЦЕТИЛАМІНО]-  
БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ - ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИПУХЛИНИХ ЗАСОБІВ**

*Національний фармацевтичний університет*

**Ключові слова:** індоли, антранілати, 3-індоліл-2-оксацетаміди,  
хіназолон-4

Запропоновано метод синтезу 3-індоліл-глюксилантранілатів та 2-(1Н-індоліл-3-карбоніл)-3-R-3Н-хіназоліл-4-онів в одну стадію з високими виходами в перерахунку на вихідний індол та без виділення проміжного 3-індоліл-глюксилхлориду. Отримані сполуки є потенційними протипухлинними агентами.

**П**ошук нових ефективних протипухлинних агентів залишається актуальним, незважаючи на великий арсенал сучасних цитостатичних засобів. Одним з можливих напрямків впливу на злокісні пухлини є дія на мітоз, де мікротубуліні відіграють важливу роль в М-фазі розмноження пухлинних клітин. Очевидно система мікротубулінів (волокна протеїну, складені з комплексу  $\alpha$ - та  $\beta$ -тубулінів) - це приваблива мішень для розробки нових протипухлинних засобів.

3-Індоліл-2-оксацетаміди є перспективним класом сполук для пошуку протипухлинних агентів - інгібіторів тубуліну, декотрі з яких є активніші від паклітакселу та вінкристину [1,2].

В той же час згідно з даними Beilstein Institut zur Foerderung der Chemischen Wissenschaften licensed to Beilstein GmbH and MDL Information Systems GmbH похідні 3-індоліл-глюксилантранілової кислоти є маловивченим класом речовин. Окрім того, похідні 3-індоліл-2-оксацетамідів структурно подібні до триптамінових сполук [3].

Представлені дослідження є продовженням робіт з пошуку БАР серед похідних дикарбонових кислот. Поєднання в одній молекулі залишків 3-індоліл-глюксалевої та антранілової кислот є досить цікавою метою як в синтетичному, так і в фармакологічному відношенні. Нами здійснено синтез ряду сполук за схемою (рис.1).

Нами встановлено, що реакція 3-індоліл-глюксилхлориду, який отримано при взаємодії індолу з оксалілхлоридом в абсолютному тетрагідрофурані, з різними функціональними похідними антранілової кислоти (VIIa-d) (антранілова кислота, нітрил та метиловий естер) проходить з утворенням ацильованих антранілатів (II a-c). Однак, у випадку антраніламіду (VIId) виділити продукт ацилювання (IId) не вдалося, оскільки одночасно з ацилюванням відбувається гетероциклізація з утворенням похідного хіназолону-4 (III). У випадку ацилювання N-арилантраніламідів (VIa-d) 3-індоліл-глюксилхлоридом, який

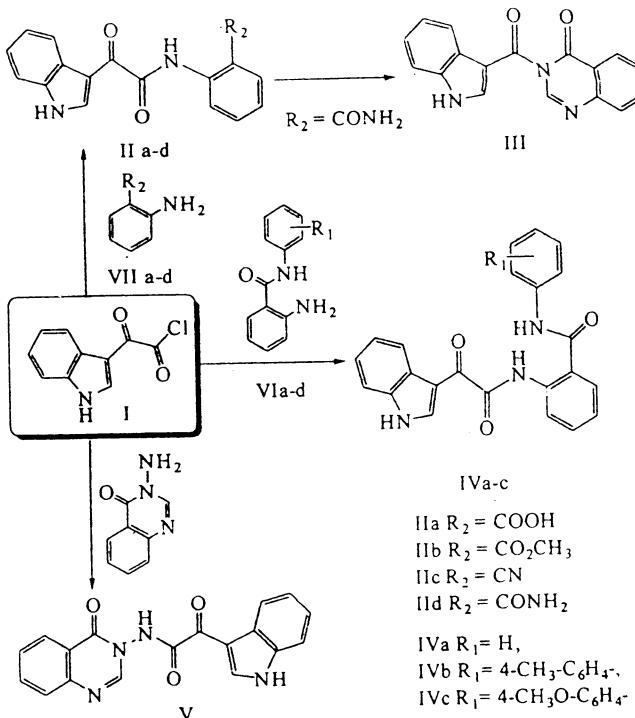


Рис. 1

генеровано *in situ*, за умов присутності триетиламіну призводить до 2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-N-арил-бензамідів, про що свідчить присутність сигналів протонів двох карбоксамідних груп в ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах сполук (IV a-c). Вихідні N-арилантраніламіди (VIa-d) були отримані згідно методу [4]. В цих же умовах плавно перебігає утворення продукту (V), який утворюється при ацилюванні 3-аміно-хіазолін-4-ону, отриманого із гідразіду антранілової кислоти за методикою [5].

Віртуальний скринінг сполук (II-V) з використанням програми PASS показав, що у представлених сполук переважає протипухлинна активність (Р<sub>a</sub> > 0,7, Р<sub>i</sub> < 0,005).

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н вимірювали в DMSO-d<sub>6</sub> на приладі Varian M 200 (200 МГц). Внутрішній стандарт TMC. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

#### 2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-бензойна кислота

(3-індоліл-глюксилантранілова кислота) (ІІa). До розчину 1,17 г (0,01 моль) індолу в 10 мл тетрагідрофурану при 0-5°C по краплях додають 0,01 моль

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ**

гліоксилхлориду, суміш залишають на 1 год. в холодильнику. До суспензії отриманого хлорангідриду (І) додають розчин 0,01 моль антранілової кислоти в диметилформаміді з 0,1 мл триетиламіну та перемішують 1 годину. Отриману реакційну суміш виливають на лід, осад відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід - 98 %, Т.пл. - 195-198°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,2-8,6 м (9Н, аром.), 12,5с (1Н, NH), 12,78с (1Н, CONH), 14,0 уш.с (1Н, COOH). Знайдено %: C - 67,41, H - 3,98, N - 8,87, O - 21,02,  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вирахувано, % C - 66,23, H - 3,92, N - 9,09, O - 20,76.

Аналогічно отримували сполуки:

**Метиловий естер 2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-бензойної кислоти (ІІb).** Вихід - 95 %, Т.пл. - 183-185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,25-9,0 м (9Н, аром.), 12,38 м (2Н, NH+CONH), 4,0 с (3Н,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). Знайдено %: C - 68,08, H - 5,10, N - 7,99, O - 19,76,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вирахувано, % C - 67,08, H - 4,38, N - 8,69, O - 19,86.

**N-(2-Циано-фенил)-2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетамід (ІІc).**

Вихід - 86%, Т.пл. - 158-160°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,25-9,0 м (9Н, аром.), 12,4 с (1Н, CONH), 11,00 с (1Н, NH). Знайдено %: C - 71,55, H - 3,92, N - 15,48, O - 10,88,  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C - 70,58, H - 3,83, N - 14,52, O - 11,06.

**2-(1Н-індоліл-3-карбоніл)-3Н-хіазоліл-4-он (ІІІ).**

Отримують аналогічно ІІa, але при виливанні реакційної суміші на лід утворюється в'язка олія, яка затвердживає при стоянні протягом 12 годин, кристалізують із 96% етанолу. Вихід - 85%, Т.пл. - 178-180°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,25-9,0 м (9Н, аром.), 12,95 с (1Н, CONH), 12,10 с (1Н, NH). Знайдено %: C - 65,94, H - 4,28, N - 12,96, O - 15,67,  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вирахувано, % C - 66,44, H - 4,26, N - 13,67, O - 15,62.

**2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-N-феніл-бензамід (ІVa).**

Вихід - 92 %, Т.пл. - 211-213°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12,5 с (1Н, CONH), 12,0 с (1Н, CONH), 11,95 с (1Н, NH), 7,0-9,2 (14Н, аром.). Знайдено: C - 71,98, H - 4,45, N - 10,49, O - 11,99,  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вирахувано, % C - 72,05, H - 4,47, N - 10,96, O - 12,52.

**2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-N-толіл-бензамід (ІVb).**

Вихід - 96 %, Т.пл. - 214-215°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12,0 с (1Н, CONH), 12,45 с (1Н, CONH), 10,50 с (1Н, NH), 7,0-9,2 (13Н, аром.), 2,25 с (3Н,  $\text{ArCH}_3$ ). Знайдено: C - 71,96, H - 4,75, N - 9,97, O - 12,01,  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вирахувано, % C - 72,53, H - 4,82, N - 10,57, O - 12,08.

**2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-N-(4-метокси-феніл)-бензамід (ІVc).** Вихід - 98 %, Т.пл. - 199-201°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12,2 с (1Н, CONH), 12,48 с (1Н, CONH), 10,52 с (1Н, NH), 7,0-9,2 (13Н, аром.), 3,75 с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ). Знайдено: C - 68,95, H - 3,98, N - 10,25, O - 15,32,  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вирахувано, % C - 69,72, H - 4,63, N - 10,16, O - 15,48.

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ**

**2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксо-N-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)-ацетамід (V).**

Вихід - 94 %, Т.пл. - 220-222°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 12,0 с (1Н, NH), 12,49 с (1Н, CONH), 8,75 с (1Н, =CH хіназоліл), 7,95 с (1Н, α-СН-індольний), 7,2-8,2 (8Н, аром.). Знайдено: С - 65,06, Н - 3,64, N - 16,86, O - 14,44,  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вираховано, % С - 65,06, Н - 3,64, N - 16,86, O - 14,44.

**ВИСНОВКИ**

При реакції ацилювання вільної антранілової кислоти та її похідних отримано відповідні функціональні похідні 2-[2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-бензойної кислоти та 2-(1Н-індоліл-3-карбоніл)-3-R-3Н-хіназоліл-4-они, будова яких підтверджена методом ЯМР  $^1\text{H}$  та елементного аналізу. Отримані сполуки оцінені при віртуальному скринінгу як потенційні протитулинні засоби.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. G. Bacher, B. Nickel, A. Shan-dra, T. Beckers, P. Emig, T. Klenner, ASTA Medica AG, D-24851, a novel synthetic Tubulin Inhibitor, exerts superior in vivo antitumoral activity to Paclitaxel or Vincristine, efficacy against multidrug resistant tumors, and lacks Neurotoxicity, Poster Presentation 91st AACR Annual Meeting, April 1-5, 2000, San Francisco.
2. B. Nickel, S. Szelenyi, J. Schmidt, P. Emig, D. Reichert, E. Gunther, K. Brune, ASTA Medica AG, Indol-3-yl-glyoxyl-saure-Derivate mit Antitumorwirkung, WO 99/51224.
3. Settimo, Antonio Da; Primofiore, Giampaolo; Settimo, Federico Da; Marini, Anna Maria; Novellino, Ettore; et al. // JMCMAR; J. Med. Chem.; EN. - 1996.- Vol.39.-№26.- P.5083-5091;
4. K. Inoe, T. Oine, Yo. Yamada, R. Ishida, and T. Ochiai, Jpn Patent No. 60178817.- Chem. Abs.-1986.- Vol.104.-P.109677.
5. R. W. Leiby J. // Heterocycl. Chem.-1984.-№21.-P.1825.

Надійшла 16.02.2006р.

**Відомості про авторів:**  
Черних В.П., чл.-кор. НАН України, д.хім.н., професор, ректор Національного фармацевтичного університету;  
Шемчук Л.А., д.хім.н., професор кафедри органічної хімії НФаУ;  
Ред'кін Р.Г., аспірант кафедри органічної хімії НФаУ.

**Адреса для листування:**  
Черних В.П., 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ. Тел.: (057) 706-35-81, факс: (0572) 14-25-40.