

# ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

С.Г. Ісаєв, Д.О. Алферова, І.С. Гриценко,  
М.В. Зупанець, О.І. Павлій

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ Д-(+)- ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3,5-ДИБРОМ-N- ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. N-фенілантранілові кислоти вже давно й успішно використовуються як нестероїдні протизапальні засоби, а на сьогодні встановлено, що вони також можуть використовуватися як протипухлинні засоби, так як такі, що ефективні при хворобі Альцгеймера.

Мета. Здійснено синтез Д-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот та проведені фармакологічні дослідження.

Матеріали та методи. Будова та індивідуальність синтезованих сполук була підтверджена даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального та хроматографічного аналізу.

Результати. Синтезовано 10 сполук. Д-(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот були досліджені на протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну активність.

Висновок. Результати досліджень показали, що синтезовані сполуки перевищують активність реферативних препаратів та відносяться до класу відносно нешкідливих.

Ключові слова: синтез, глюкозамін, N-фенілантранілова кислота.

### ВСТУП

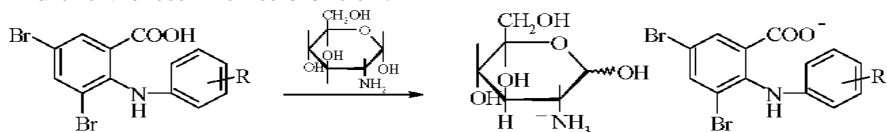
Пошук та створення лікарських засобів, які б містили в своїй структурі залишок глюкозаміну являється актуальним [1,2,6], оскільки встановлено, що поєднання глюкозаміну в якості фармакофорного угруповання призводить до підвищення фармакологічних властивостей та зменшенню токсичності сполук [3,4,5].

Враховуючи вищевказане, метою роботи був цілеспрямований синтез Д-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот, дослідження їх біологічної активності, а також токсичності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Синтез D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот здійснювали взаємодією спиртового розчину 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот з глюкозаміном за схемою 1:



Глюкозамін одержували взаємодією глюкозаміну гідрохлориду з металевим натрієм в метанолі.

Будову сполук (1-10) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопією, зустрічним синтезом, чистоту контролювали методом ТШХ. ІЧ-спектри записували на двопроменевому спектрофотометрі «Specord M-80», (концентрація 1%). Елементний аналіз проводили на автоматичному аналізаторі M-185, фірми Hewlett-Packard. ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі «Bruker-WP-100 SY». Хроматографію у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol UV-254».

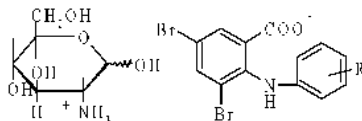
D-(+)-глюкозамонієва сіль 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти

До розчину 0,01 моль 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти в 15 мл етанолу додають 1,8 г (0,01 моль) глюкозаміну, одержаного при взаємодії 2,15 г глюкозаміну гідрохлориду з 0,23 г (0,01 моль) металічного натрію в 10 мл метанолу. Сіль кристалізується при стоянні на холоді протягом 9-12 годин. Осад відфільтровують, промивають ефіром, сушать. Вихід 5,16г (80%)

Сполуки 2-10 одержані аналогічно.

Таблиця 1

D-(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот



Сполука	R	Вихід, %	Т.пл. °C <sup>1</sup>	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %			R <sub>f</sub> <sup>2</sup>	
				C	N	Br		C	N	Br	1	2
1	H	90	160-162	41,55	5,10	29,09	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	41,56	5,08	29,10	0,67	0,42
2	2'-CH <sub>3</sub>	87	207-210	42,65	4,97	28,37	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	42,66	4,95	28,35	0,59	0,39
3	4'-CH <sub>3</sub>	91	225-228	42,65	4,97	28,37	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	42,59	4,89	28,28	0,57	0,36
4	3',4'-CH <sub>3</sub> <sub>2</sub>	88	215-216	43,69	4,85	27,68	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	43,58	4,79	27,59	0,63	0,33
5	4'-OCH <sub>3</sub>	94	217-220	41,47	4,83	27,59	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	41,52	4,91	27,62	0,62	0,29
6	4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85	225-227	42,51	4,72	26,94	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	42,49	4,68	26,89	0,60	0,30
7	2'-NO <sub>2</sub>	84	210-212	38,40	7,65	26,89	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	38,35	7,61	26,79	0,68	0,34
8	4'-NO <sub>2</sub>	87	230-231	38,40	7,65	26,89	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	38,46	7,70	26,93	0,75	0,35
9	4'-Br	95	225-227	36,33	4,45	38,16	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	36,27	4,48	38,21	0,45	-
10	4'-Cl	90	209-212	39,10	4,79	27,38	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	39,08	4,83	27,41	0,43	-

Примітки: <sup>1</sup> кристалізують із водного етанолу; <sup>2</sup>значення R<sub>f</sub> наведені в системах: 1- оцтова кислота – н-бутанол – вода (3:2:5); 2 – ацетон – гексан (1,5:2,5).

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Таблиця 2

Максимуми поглинання ІЧ-спектрів D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>									
	$\nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{NH}_2}^I$	$\nu_{\text{OH}}$	$\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$	$\nu_{\text{COO}^-}^s$	$\nu_{\text{C-Br}}$	$\nu_{\text{C-Cl}}^{\text{as}}$	$\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C-Br}}$	$\nu_{\text{C-Cl}}$
1	3273	2928	3340	1642	1422	1598	-	1574	605	1232
2	3288	2933	3345	1625	1415	1595	-	1570	612	1238
3	3280	2930	3340	1618	1410	1592	-	1568	608	1240
4	3292	2938	3350	1615	1414	1588	-	1568	602	1245
5	3290	2940	3355	1615	1415	1585	-	1570	695	1250
6	3285	2935	3350	1612	1412	1587	-	1575	600	1245
7	3282	2932	3340	1614	1415	1595	$\frac{1535}{1317}$	1570	605	1240
8	3290	2934	3342	1620	1420	1596	$\frac{1536}{1310}$	1572	624	1238
9	3275	2930	3340	1618	1415	1598	-	1575	610	1235
10	3300	2948	3355	1628	1428	1600	-	1578	620 705 (C-Cl)	1240

Таблиця 3

Біологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових

Сполука	R	Протизапальна, % у дозі 20 мг/кг	Анальгетична, % у дозі 20 мг/кг	Діуретична, % у дозі 50 мг/кг	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)				DL <sub>50</sub> , мкг (вШлунокво)
					Зол. стафілокок	Сінова паличка	Кишкова паличка	Смійогнійна паличка	
1	H	25,2	26,3	-	500	500	25С	500	-
2	2'-CH <sub>3</sub>	24,6	25,1	-	500	500	25С	500	-
3	4'-CH <sub>3</sub>	39,8	42,4	132,4	250	500	25С	500	>4000
4	3',4'- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DE <sub>50</sub> =6,4	DE <sub>50</sub> =6,2	230,2	250	500	25С	500	>5000
5	4'-OCH <sub>3</sub>	10,1	10,5	116,4	500	500	25С	500	-
6	4'- OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	19,2	-	-	500	500	12С	250	-
7	2'-NO <sub>2</sub>	28,1	-	-	500	500	12С	250	-
8	4'-NO <sub>2</sub>	19,1	-	-	250	250	62,5	250	-
9	4'-Br	34,8	44,3	250	250	250	62,5	250	>5000
10	4'-Cl	39,9	45,3	254	250	500	62,5	250	>4000
Натрію диклофенак (DE <sub>50</sub> =50мг/кг)		37,5	-	-	-	-	-	-	36С
Анальгін (DE <sub>50</sub> =55мг/кг)		-	52	-	-	-	-	-	1197
Етакридину лактат		-	-	-	-	-	-	-	-

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Глюкозамонієві солі є кристалічними речовинами, добре розчинними у воді, важкорозчинними у спирті. Дають характерні реакції на цукровий компонент.

Катіонно-аніонний характер одержаних сполук підтверджується наявністю в ІЧ-спектрах смуг поглинання в області 1672-1650 см<sup>-1</sup>, 1380-1360 см<sup>-1</sup> і 2960-2940 см<sup>-1</sup>.

Синтезовані -(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот були досліджені на протизапальну, анальгетичну, діуретичну та бактеріостатичну активність.

Гостра токсичність синтезованих сполук при внутрішньошлунковому введенні знаходиться в межах 4000 – 5000 мг/кг.

За протизапальною активністю сполуки 3 та 10 перевищували активність натрію диклофенаку, проте, не поступаються анальгіну за анальгетичною активністю (табл. 4).

Таблиця 4

Антибактеріальна активність сполук за методом дифузії в агарі

Сполука	Розведення	Діаметр затримки росту мікроорганізмів		
		<i>H. pylori</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. festus</i>
3	1%	26	24	24
8	1%	24	22	24
9	1%	30	28	26
10	1%	28	30	26
Де-нол	1%	18	17	18

Бактеріостатична активність Д-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот знаходиться в межах 62,5 – 500 мкг/мл.

По відношенню до мікроорганізмів, здатних викликати виразкову хворобу шлунку, сполуки 3, 8, 9, 10 перевищували активність рефренс-препарату Де-нол.

ВИСНОВКИ

- Здійснено синтез Д-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот, будову та індивідуальність яких підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального аналізу, ТШХ.
- Встановлено, що введення глюкозаміну, в якості катіонної частини, до 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот призводить до зменшення токсичності.
- Встановлено також, що введення глюкозаміну призводить до підвищення фармакологічної активності синтезованих сполук в порівнянні з вихідними кислотами.

Література

1. Павлій О.О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакрадину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук. Х. 2008.
2. Зайченко А. В. Фармакологическое обоснование создания нового корректора репродуктивных функций на основе глюкозамина гидрохлорида :дис. ... д-ра фармацевт. наук. О. 2010.
3. Atli Thorarensen, Brian D. Wakefield, Donna L. Romero et al. Preparation of novel anthranilic acids as antibacterial agents. Extensive evaluation of alternative amide

bioisosteres connecting the A- and the B-rings. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007, 17 (10): 2823-2827.

4. Jianke Li, Brian D. Wakefield, J. Craig Ruble et al. Preparation of novel antibacterial agents. Replacement of the central aromatic ring with heterocycles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007, 17 (8): 2347-2350.

5. Чикіна О.Л. фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. фармац. наук. Х. 2010.

6. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних ортогалогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Дис. ... д-ра фармац. наук. Х. 2008.

С.Г. Исаев, Д.А. Алфёрова, И.С. Гриценко,  
М.В. Зупанец, А.И. Павлий

### Синтез и биологическая активность Д-(+)-глюкозиламмониевых солей 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. N-фенилантраниловые кислоты уже давно и успешно используются как нестероидные противовоспалительные средства, а на сегодня установлено, что они также могут использоваться как противоопухолевые, и как таковые, которые эффективны при болезни Альцгеймера.

Цель. Осуществлен синтез Д-(+)-глюкозиламмониевых солей 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот и проведены фармакологические исследования.

Материалы и методы. Строение и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными элементного, ИК-, ПМР-спектрального и хроматографического анализа.

Результаты. Синтезировано 10 соединений. Д-(+)-глюкозиламмониевые соли 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот были исследованы на противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, бактериостатическую активности.

Заключение. Результаты исследований показали, что синтезированные соединения превышают активность реферативных препаратов и относятся к классу относительно безвредных.

Ключевые слова: синтез, глюкозамин, N-фенилантраниловая кислота.

S. G. Isaev, D. O. Alferova, I. S. Gritsenko,  
M. V. Zupanets, A. I. Pavlii

### Synthesis and biological activity of salt of ammonia D-(+)-glucosamine of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. N-phenylanthranilic acids has long been used by both non-steroidal anti-inflammatory drugs, and now found that they can also be used as anticancer agents, such as that effective in Alzheimer's disease.

Purpose. The synthesis of salt of ammonia D-(+)-glucosamine of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids was carried out and pharmacological studies were performed.

Materials and methods. The structure and individuality of compounds was confirmed by elemental IR-, NMR- spectroscopy, chromatographic analysis.

Results. Received 10 substances. The salts of ammonia D-(+)-glucosamine of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids were performed on the anti-inflammatory, analgesic, diuretic and antimicrobial activity.

Conclusion. The results of the experimental data showed that the synthesized substances exceeds the activity of refereed drugs and classified as relatively harmless substances.

Key words: synthesis, glucosamine, N-phenylanthranilic acid.

© М.А. АРАКЕЛЯН, Л.А. БОБРИЦКАЯ, 2013

М.А. Аракелян, Л.А. Бобрицкая

### ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ ДЛЯ ОПТИ-МИЗАЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Национальный фармацевтический университет

Введение. Для оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных препаратов в фармацевтической технологии променяют циклодекстрины.

Цель. Изучение свойств, структуры циклодекстринов и их практическое применение в фармацевтической технологии.

Материалы и методы. Изучены свойства и методы получения комплексов включения циклодекстринов с лекарственными веществами. Методы основаны на способности образовывать комплексы включения типа «гость – хозяин» с веществами различной химической природы. При этом одна гостевая молекула взаимодействует с полостью молекулы циклодекстрина и улавливается этой полостью.

Результаты. Показано, что  $\alpha$ -циклодекстрин наиболее широко используется в фармации. Способность образовывать сильные водородные связи влияет на его растворимость. Он наименее растворим, сравнительно недорогой и способен формировать комплексы включения с лекарственными веществами.

Выводы. Представлена характеристика циклодекстринов как вспомогательных веществ. Для разработки новых лекарственных средств, в том числе и комбинированных на основе растительного сырья, возможно применение циклодекстринов для маскировки неприятного вкуса активных веществ, превращения жидкого вещества в твердое состояние. Ключевые слова: циклодекстрины, фармацевтическая технология.

#### ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время для лечения различного рода заболеваний и инфекций применяют лекарственные препараты из растительного сырья. Фитопрепараты по своей сути многокомпонентны. Обладающие широким спектром фармакологического действия, их число в последнее время значительно увеличилось, благодаря ряду преимуществ. Они широко применяются при комплексном лечении различных заболеваний, отличаясь высокой эффективностью, низкой токсичностью, легкой усвояемостью и возможностью длительного применения без риска возникновения побочных действий. При создании комбинированных растительных препаратов необходимо применение вспомогательных веществ для маскировки неприятного вкуса активных веществ, превращения жидкого вещества в твердое состояние.