

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Р.П. Лесиком
УДК 615:54.057:577.112.387

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

©С.Г. Ісаєв, М.М. Сулейман, Л.В. Брунь, О.О. Павлій, Н.П. Кобзар

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: здійснено синтез 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, зустрічним синтезом та хроматографією у тонкому шарі сорбенту. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність.

Ключові слова: синтез, N-фенілантранілові кислоти, фармакологічна активність.

Вступ. Заміщені N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК) мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал [2-5, 7-10]. Вони також використовуються як аналітичні реагенти, індикатори і вихідні речовини для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук. Наша робота присвячена синтезу нових 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (IV_{а-д}), які мають у своїй структурі фрагменти щавелевої кислоти.

Методи дослідження. 3-Оксамоїлзаміщені N-ФАК (IV) одержували за реакцією Ульмана взаємодією алкіламідів 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (I) з ариламинами в ДМФА (спосіб 1 А), у твердій фазі без розчинника (спосіб 1 Б), у присутності CuO та калій карбонату (рис. 1). Як зустрічний синтез нами було використано амідування ефіру (III) аліфатичними амінами в середовищі етанолу [6].

Будову речовин (IV_{а-д}) підтверджено даними елементного аналізу, методом ІЧ-спектроскопії, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (табл. 1). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. В ІЧ-спектрах 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (IV_{а-д}) спостерігаються смуги поглинання валентних коливань NH-груп при 3388-3245 см⁻¹, карбонільних груп при 1725-1644 см⁻¹ (ν_{C=O}). Деформаційні коливання NH-груп (δ_{NH}) представлені піком у ділянці 1583-1568 см⁻¹. Зменшення значення, а також розширений контур смуги, зумовленої валентними коливаннями NH-групи дифеніламіну, є результатом її участі в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку.

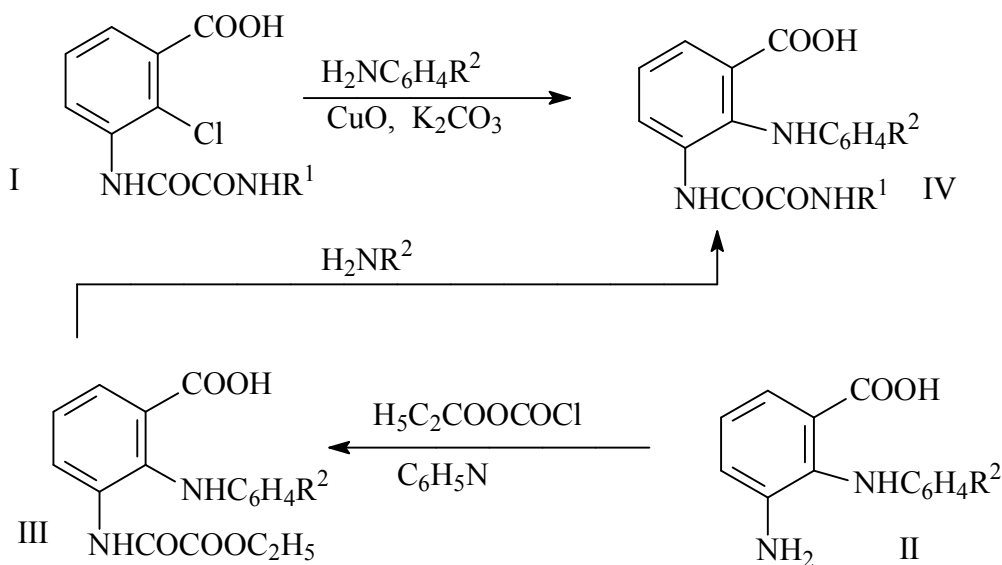


Рис. 1. Схема синтезу 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

На основі даних літератури [2-4, 6-10] та структурних особливостей 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК сполуки були досліджені на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, протимікробної та протигрибкової активності.

Протизапальну активність досліджували за здатністю сполук пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликалося суб-

плантарним введенням 1 % розчином карагеніну в лапку миші [1]. Досліджувані похідні (IV_{а-д}) вводили перорально у дозах 20 мг/кг маси тіла тварини. Препаратом порівняння обрано натрію диклофенак.

Анальгетичну активність вивчали на білих щурах. Показником анальгетичного ефекту був час (с), протягом якого тварина витримувала тепло-

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R ¹	R ²	Вихід, %			Частота поглинання в ІЧ-спектрах, см ⁻¹					R _f *	
			Сп. 1А	Сп.1 Б	Сп.2	ν_{NH}	$\nu_{C=O}$	ν_{ph}	δ_{NH}	ν_{CN}	1	2
IV _а	H	H	67	78	88	3388 3257	1720 1655	1602	1578	1250	0,70	0,42
IV _б	CH ₃	2'-CH ₃	68	85	88	3378 3262	1695 1658	1605	1583	1242	0,68	0,38
IV _в	(CH ₂) ₂ OH	3'-CH ₃	70	87	89	3370 3255	1705 1652	1595	1572	1238	0,64	0,35
IV _г	C ₃ H ₇ -i	4'-CH ₃	65	85	87	3384 3248	1715 1654	1598	1576	1234	0,55	0,33
IV _д	C ₄ H ₉ - н	3',4'- (CH ₃) ₂	60	82	88	3370 3245	1725 1644	1600	1568	1235	0,48	0,28

Примітки: * – значення R_f наведено в системах: 1 – етанол-ацетон-хлороформ-гексан (2:1:1:4); 2 – ізопропанол-2-хлороформ-гексан (3:1:3)

вий опік шкіри хвоста при температурі 100 °С. Зазначений час реєстрували автоматично [1].

Анальгетичну активність вивчали у дозі 20 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

Бактеріостатичну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень [1] рідкому поживному середовищі.

Вивчення діуретичної активності проводили за методом Є.Б. Берхіна на щурах лінії Вістар. Кожна дослідна група складалася з 7 тварин. Тварини контрольної групи отримували водне навантаження 1 мл на 20 г маси тіла.

Щурам 2 та 3 групи за 30 хв до водного навантаження вводили внутрішньочеревно досліджувані сполуки або референс-препарати (гіпотіазид) у дозі 50 мг/кг у вигляді 3-5 % водної суспензії, стабілізованої твіном-80. За показник інтенсивності сечовиділення приймали кількість сечі, яку виділяли протягом 4 годин.

Гостру токсичність 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні.

Результати й обговорення. За класифікацією К.К. Сидорова, 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК (табл. 2) належать до малотоксичних сполук, їх LD₅₀ при внутрішньошлунковому введенні на ми-

шах перебуває у межах 2500-4500 мг/кг. Як і очікувалось, отримані сполуки на 25-50 % менш токсичні, ніж вихідні сполуки – аміді 3-карбокси-2-хлороксианілової та 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК [6, 10]. Слід відзначити, що введення до структури N-фенілантранілових кислот фрагмента щавелевої кислоти сприяє як зниженню гострої токсичності, так і підвищенню протизапальної, анальгетичної активності, що узгоджується з попередніми дослідженнями [6]. Серед синтезованих речовин (табл. 2) високу протизапальну та анальгетичну дію проявляють дві сполуки (IV_{в,г}). Протизапальна активність похідних N-ФАК знаходиться у безпосередньому зв'язку з їх будовою і за антиексудативною дією вони розташовуються в ряд: нітрозаміщені > бромзаміщені > 3-оксамоїлзаміщені > хлорзаміщені [2-5, 7-10]. Як і очікувалось, 3-оксамоїлзаміщених N-ФАК проявляють діуретичну активність, що обумовлено наявністю в структурі синтезованих речовин фрагмента щавелевої кислоти та карбоксильною групою в N-ФАК. Сполуки IV_{б,в} за діуретичною дією перевищують гіпотіазид у 1,3 раза. Вихідні речовини (I,II) діуретичних властивостей в умовах експерименту не виявляють.

Для всіх речовин характерна бактеріостатична активність щодо золотистого стафілококу,

Таблиця 2. Біологічна активність та гостра токсичність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)	Протизапальна, % у дозі 20 мг/кг	Анальгетична, % у дозі 20 мг/кг	Діуретична, % у дозі 50 мг/кг	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)			
					Зол. стафілокок	Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьогнійна паличка
IV _a	-	17,7	20,4	178	31,2	250	15,6	125
IV _б	>2500	29,5	40,3	282	31,2	125	31,2	62,5
IV _в	>3500	39,5	49,4	290	31,2	250	31,2	125
IV _г	>4500	40,6	50,1	152	62,5	125	62,5	125
IV _д	-	0	0	160	62,5	250	62,5	125
Диклофенак натрію (DE ₅₀ = 8 мг/кг)	360	37,5	-	-	-	-	-	-
Анальгін (DE ₅₀ = 55 мг/кг)	1197	-	55,0	-	-	-	-	-
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	320	-	-	212	-	-	-	-
Етакридину лактат	-	-	-	-	31,2	15,6	31,2	62,5

сінної, кишкової та синьогнійної паличок в концентраціях від 15,6 до 250 мкг/мл (табл. 2). Сполуки (IV_{a, б}) проявляють високу фунгістатичну дію відносно *Candida albicans* в концентрації 25 та 31,2 мкг/мл відповідно.

Висновки. 1. Запропоновані ефективні методи синтезу 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, які дозволяють одержувати зазначені сполуки з препаративно високими

виходами та чистотою. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів, зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. За результатами біологічного скринінгу знайдено малотоксичні субстанції з високою анальгетичною, протизапальною, діуретичною активністю.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Ісаєв С.Г., Зупанец І.А., Павлій О.І. Синтез, будова та біологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот // Фармац. журн. – 2001. – № 2. – С. 53-57.
3. Ісаєв С.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 1 (27). – С. 38-40.
4. Ісаєв С.Г., Зупанец І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. Синтез нітро- N-фенілантранілових кислот у твердій фазі та їх біологічна активність // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С. 44-45.
5. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жегунова Г.П. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро- N-фені-

- лантранілових кислот // Мед. хімія. – 2004. – 6 № 4. – С. 13-17.
6. Ісаєв С.Г., Шульга І.С., Березнякова А.І. Синтез та біологічна активність амідів 2-хлор-3-карбоксіоксанілової кислоти // Фармац. журн. – 1986. – № 3. – С. 68-69.
7. Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Брунь Л.В. та ін. 6-нітро- N-фенілантранілові кислоти, їх синтез та фармакологічні властивості // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 4 (5). – С. 61-64.
8. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. Нітрозаміщені N-фенілантранілових кислот, їх синтез та біологічна активність // Ліки. – 2007. – № 3/4. – С. 75-79.
9. Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г. та ін. Методи синтезу, будова та біологічна активність заміщених 5-бром- N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти // Фармац. журн. – 2006. – № 3. – С. 68-73.

10. Шульга І.С., Ісаєв С.Г., Березнякова А.І. та ін. Синтез похідних дифеніламіну – 2-карбонової кислоти, вивчення їх фізико-хімічних, біологічних властивостей // Фармац. журн. – 1988. – № 1. – С. 42-45.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С.Г. Исаев, М.М. Сулейман, Л.В. Брунь, О.А. Павлий, Н.П. Кобзарь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: осуществлен синтез 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот. Строение и индивидуальность синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-спектроскопией, встречным синтезом и хроматографией в тонком слое сорбента. Установлено, что синтезированные соединения проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, бактериостатическую и противогрибковую активность.

Ключевые слова: синтез, N-фенилантраниловые кислоты, фармакологическая активность.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-OXAMOYLSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

S.G. Isaev, M.M. Suleyman, L.V. Bryn, O.O. Pavley, H.P. Kobzar

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the synthesis of 3-oxamoylsubstituted N-phenylanthranilic acids has been worked out. The structure and individuality of the substances synthesized have been confirmed by the elemental analysis, IR-spectroscopy, counter synthesis and thin-layer chromatography. It was established, that the synthesized substances possessed antiinflammatory, analgesic, diuretic, bacteriostatic and fungistatic activity.

Key words: synthesis, N-phenylanthranilic acids, pharmacological activity.