

Синтез, властивості та фармакологічна активність алкіламідів і анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

А.О.Девяткіна, С.Г.Ісаєв, Г.П.Жегунова, В.Д.Яременко

Національний фармацевтичний університет, кафедра медичної хімії
Харків, Україна

Здійснено синтез нових алкіл- та ариламідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот. Будову та чистоту синтезованих сполук підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу, зустрічним синтезом. Експериментально встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактериостатичну, фунгістатичну, протизапальну, анагетичну активність. За класифікацією К.К.Сидорова, синтезовані сполуки при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук. Встановлено ряд закономірностей зв'язку «будова — активність — токсичність». Дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин у даному ряду хімічних сполук.

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

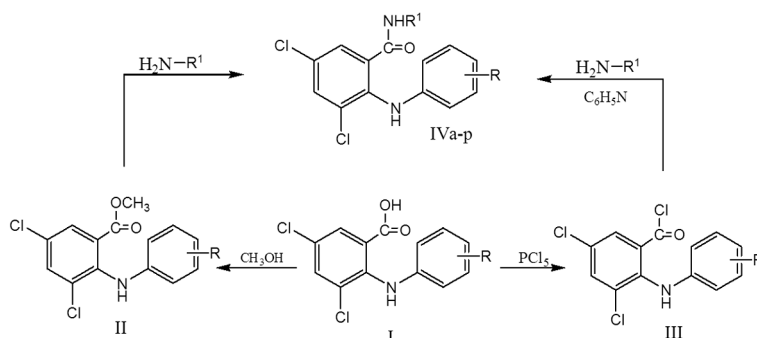
ВСТУП

Аналіз наукової і патентної літератури за останні 15 років виявив, що похідні N-фенілантранілових кислот є перспективним класом

для створення нових лікарських засобів [2-10]. Наукову та практичну зацікавленість у цьому плані представляють мало вивчені похідні 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот. Ариламиди N-фенілантранілових кислот використовуються як вихідні речовини для синтезу відповідних 9-N-ариламіноакридинів та інших гетероциклічних систем [4, 11]. Наведені обставини зумовили необхідність здійснити синтез алкіламідів та анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот та вивчити їх фармакологічні активності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вихідні 3,5-дихлор-N-фенілантранілові кислоти (I) отримували за реакцією Ульмана взаємодією 2,3,5-трихлорбензойної кислоти з ариламидами або арилованими 3,5-дихлорантранілової кислоти похідними галоген-бензолів [3, 4]. Алкіл- та ариламиди 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (IV а-р) синтезовано трьома способами: амідуванням метилових естерів (II) відповідних кислот (спосіб А), амідуванням хлорангідридів (спосіб Б) у середовищі сухого бензолу та шляхом безпосередньої дії на вихідні 3,5-дихлор-N-фенілантранілові кислоти (I) пентахлоридом фосфору без розчинника з подаль-



ТАБЛИЦЯ 1

Фізико-хімічні характеристики алкіламідів та анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	Вихід ¹ , %	Т топл. °С ²	Знайдено, %			Брутто формула	Виражено, %			R _f ³	
					C	N	Cl		C	N	Cl	1	2
IVa	H	H	65/78	202-204	55,47	10,02	25,23	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	55,54	9,96	25,22	0,82	0,57
IVб	4'-CH ₃	H	70/85	208-211	56,91	9,55	23,94	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	56,97	9,49	24,02	0,79	-
IVв	4'-CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	68/85	232-234	56,62	8,37	20,88	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	56,65	8,28	20,90	0,77	-
IVг	4'-CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	69/84	221-224	65,43	7,32	18,31	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	65,47	7,27	18,40	0,72	0,45
IVд	4'-CH ₃	C ₆ H ₅	48/72	155-157	64,59	7,58	19,14	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	64,70	7,55	19,09	0,70	0,42
IVе	4'-CH ₃	C ₆ H ₄ -4'-OH	51/75	165-168	61,95	7,34	8,39	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	62,03	7,23	18,31	0,74	0,46
IVє	3,4'-(CH ₃) ₂	C ₆ H ₃ -2''-CH ₃ , 4''-NO ₂	42/70	176-178	59,42	9,50	15,90	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	59,47	9,46	15,96	0,65	0,40
IVж	4'-OC ₂ H ₅	H	48/68	199-204	55,48	8,66	21,27	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	55,40	8,61	21,80	0,79	0,52
IVз	4'-OC ₂ H ₅	C ₆ H ₃ -2''-CH ₃ , 4''-NO ₂	52/70	237-239	57,36	9,24	15,47	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	57,40	9,13	15,40	0,60	0,44
IVи	4'-OC ₃ H ₇	H	58/80	201-204	56,70	8,33	20,92	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	56,66	8,26	20,91	0,75	0,49
IVк	4'-OC ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ -OH	55/82	169-171	56,05	7,33	18,44	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	56,11	7,27	18,40	0,73	0,47
IVл	4'-Cl	C ₆ H ₃ -2''-CH ₃ , 4''-NO ₂	40/68	194-195	53,25	9,38	23,67	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₃	53,30	9,32	23,60	0,60	0,37
IVм	4'-Cl	C ₆ H ₅	-/70	150-152	58,20	7,25	27,30	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	58,26	7,15	27,15	0,67	0,43
IVн	4'-Cl	C ₆ H ₃ -2''-CH ₃	-/72	159-162	59,14	6,93	26,28	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	59,21	6,90	26,22	0,66	0,42
IVо	4'-Cl	C ₆ H ₃ -3''-CH ₃	-/74	186-190	59,28	6,97	26,30	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	59,21	6,90	26,22	0,64	0,41
IVп	4'-Cl	C ₆ H ₃ -4''-CH ₃	42/72	180-181	59,27	6,92	26,31	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O	59,21	6,90	26,22	0,63	0,43
IVр	4'-Cl	C ₆ H ₃ -3'', 4''-(CH ₃) ₂	39/68	220-223	60,02	6,70	25,28	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O	60,09	6,67	25,34	0,59	0,38

Примітки: ¹численник – синтез проводили за способом А, знаменник – за способом В; ²Сполуки IVа-г, IVі-л кристалізують з водного етанолу, а сполуки IVд-з, IVм-р – з водного діоксану; ³Значення R_f наведені в системах: 1) етанол – гексан – ацетон (1:2,5:2), 2) етанол – гексан – ацетон – хлороформ (1:4:4:1).

ТАБЛИЦЯ 2

Максимум поглинання в ІЧ-спектрах алкіламідів та анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH}	$\nu_{\text{C-Ph}}$	$\nu^{\text{as}}/\text{NO}_2$	$\nu_{\text{C-Cl}}$
IVа	3334 3275	1658	1582	1603	-	735
IVб	3328 3270	1652	1570	1600	-	715
IVв	3320	1645	1584	1598	-	705
IVг	3298	1638	1585	1596	-	712
IVд	3308	1640	1578	1602	-	718
IVе	3332	1648	1580	1596	-	724
IVє	3345	1630	1578	1598	1526 1330	730
IVж	3340 3203	1648	1582	1600	-	720
IVз	3328	1650	1580	1598	1536 1328	708
IVі	3324 3280	1662	1572	1604	-	705
IVк	3308	1655	1574	1606	-	728
IVл	3324	1636	1576	1596	1528 1320	734
IVм	3335	1638	1582	1600	-	740
IVн	3325	1632	1580	1598	-	744
IVо	3320	1634	1578	1602	-	746
IVп	3314	1634	1584	1604	-	750
IVр	3316	1642	1586	1590	-	736

шим амідуванням амінами за одну стадію без виділення хлорангідридів (спосіб В):

Найбільш оптимальним для синтезу алкіл- та ариламідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (IV а-р) є спосіб В (вихід 68-85%). Перевагою цього методу є одностадійність, відсутність вогнебезпечних розчинників, простота проведення експерименту, високий вихід продукту.

Будову та індивідуальність сполук (IV а-р) підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу, зустрічним синтезом та якісними реакціями. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (автоматичний аналізатор М-185 фірми «Hewlett Packard»). В ІЧ-спектрах (спектрофотометр «Specord М-80») синтезованих сполук інтерпретовані характеристичні смуги поглинання, см⁻¹: 3345-3203 (ν_{NH}), 1662-1630 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1586-1570 (δ_{NH}), 1606-1590 ($\nu_{\text{C-Ph}}$), 750-705 ($\nu_{\text{C-Cl}}$). У спектрограмах сполук (IV є, з, л) спостерігаються дві смуги при 1536-1526 см⁻¹ ($\nu^{\text{as}}\text{NO}_2$) та 1328-1320 см⁻¹ ($\nu^{\text{s}}\text{NO}_2$), які відносяться до валентних коливань нітрогрупи.

ПМР-спектри (спектрофотометр «Bruker — WP-100 SY») характеризуються сигналами від-

повідної інтенсивності в наступних областях спектра: сигнали протону вторинної аміногрупи в дифеніламіновому фрагменті спостерігаються в області 9,38-10,16 м.ч., а сигнал протону в анілідній частині молекули — при 11,12-12,05 м.ч. Сигнали ароматичних протонів інтерпретовані в ділянці 6,33-8,37 м.ч. (табл. 3).

Хроматографічний аналіз проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254 фірми «Avalier» (Чехія) в системах: етанол — гексан — ацетон (1:2,5:2) та етанол — гексан — ацетон — хлороформ (1:4:4:1) (табл. 1).

Дослідження фунгістатичної та бактеріостатичної активності алкіл- та ариламідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот проводили в рідкому поживному середовищі [1]. Як поживне середовище використовували розчин амінопептиду (рН=7,2). Мікробне навантаження для бактерій становило $2,5 \cdot 10^5$ клітин амінопептидної 18-годинної культури в 1 мл середовища. Для вирощування грибів використовували середовище Сабуро. Навантаження складало 500000 репродуктивних тілець в 1 мл (рН=6,5-6,7). Протизапальну активність синтезованих сполук (IVа-р) вивчали на моделі ка-

ТАБЛИЦЯ 3

Величини хімічного зсуву протонів в ПМР-спектрах алкіламідів та анілідів
3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.						
	CONH (1H,c)	Ar-CH ₃ (3H,c)	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	Ar-H	PhNHPh (1H,c)
IVв	11,25	2,32	-	-	3,52(2H,д) 3,62(2H,д)	6,87-8,21 (6H,м)	9,70
IVд	11,30	2,31	-	-	-	6,86-8,35 (11H,м)	9,59
IVз	11,92	-	3,90	1,30	-	6,39-8,23 (9H,м)	10,16
IVл	12,05	2,63	-	-	-	6,38-8,23 (9H,м)	9,38
IVм	11,12	-	-	-	-	6,33-8,37 (11H,м)	9,48
IVр	11,34	2,12 2,31	-	-	-	6,40-8,34 (9H,м)	9,52

рагенінового набряку [1] на мишах у дозі 20 мг/кг. Препаратом порівняння обрано натрію диклофінак та мефенамінову кислоту. Аналгетичну активність вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластини [1]. Досліджуванні речовини вводили внутрішньошлунково в дозі 20 мг/кг. Як препарат порівняння використовували аналгін.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За класифікацією К.К.Сидорова, алкіл- та ариламіді 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (табл. 4) належать до класу малотоксичних речовин, їх DL₅₀ при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває в межах 2000-2500 мг/кг. Слід відзначити, що DL₅₀ метилових естерів (II) складає 1500-2000 мг/кг, а вихідних кислот (I) — 2000-3500 мг/кг. Слід відзначити, що аніліди 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот є більш токсичними (DL₅₀=1200-1500 мг/кг).

Проведені мікробіологічні дослідження (табл. 4) показали, що синтезована група сполук (IVa-p) відносно грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів проявляють бактеріостатичну дію в концентрації 31,2-500 мкг/мл і є менш активною, ніж аналогічні аміді 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот. Фунгістатична активність сполук (IVa-p) відносно *Candida albicans* та *Microsporium canis* складає 62,5-250 мкг/мл (табл. 4). Найбільшу протигрибкову дію відносно *Candida albicans* проявляють сполуки IVе,ж,і,л, їх активність знаходиться на рівні нітрофуралу.

Серед синтезованих речовин (IVa-p) найбільшу протизапальну активність у дозі 20 мг/кг проявляють сполуки IVг,к,п, їх дія знаходиться на рівні мефенамінової кислоти (30%), але вони є менш токсичними, ніж натрію диклофенак (DL₅₀=360 мг/кг) та мефенамінова кислота (628 мг/кг). Також слід відзначити, що аміді 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (IV) менш активні, ніж відповідні кислоти (I). Виявлено, що для сполуки (IV) є характерною середній рівень аналгетичної дії (IVг,к,л,п). Відповідні кислоти (I) та естери (II) проявляють більш високу активність, але є більш токсичними.

ВИСНОВКИ

1. Проведено цілеспрямований синтез алкіламідів та анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот трьома способами та запропанована одностадійна препаративна методика їх синтезу.

2. Будову та індивідуальність 17 неописаних у літературі сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, тонкошарової хроматографії, зустрічним синтезом.

3. За результатами проведеного фармакологічного скринінгу знайдені малотоксичні речовини з фунгістатичною, протизапальною, аналгетичною та бактеріостатичною активністю. Встановлено елементи залежності між хімічною будовою та біологічною дією в ряду N-фенілантранілових кислот.

ТАБЛИЦЯ 4

Біологічна активність алкіламідів та анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Фунгістатична ММК (мкг/мл)		Протизапальна дія (%) у дозі 20 мг/кг	Аналгетична дія (%) у дозі 20 мг/кг	DL ₅₀ мг/кг	Бактеріостатична дія, МПК (мкг/мл)			
	Candida albicans	Micro-sporium canis				Золотистий стафілокок	Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьогнійна паличка
IVa	125	125	-	-	>2000	125	250	125	250
IVб	62,5	250	-	-	-	125	500	62,5	250
IVв	125	250	20,4	27,4	>2500	125	500	125	250
IVг	125	125	29,8	31,7	>2500	62,5	250	62,5	125
IVд	250	250	13,6	9,2	-	125	250	125	250
IVе	62,5	125	-	-	-	62,5	125	62,5	125
IVе	62,5	125	17,2	0	-	31,2	125	31,2	125
IVж	125	125	10,1	14,2	>2000	62,5	250	125	250
IVз	125	125	-	-	-	31,2	125	62,5	125
IVі	62,5	125	-	-	-	125	250	125	250
IVк	125	250	32,3	45,4	>2500	125	500	250	500
IVл	62,5	125	25,1	36,4	>2000	31,2	125	31,2	125
IVм	125	125	0	0	-	125	250	125	250
IVн	125	250	25,3	0	-	125	125	125	500
IVо	125	250	0	0	-	125	500	125	500
IVп	125	125	30,1	40,2	>2500	125	125	125	125
IVр	250	250	12,1	28,3	>2500	125	250	125	125
Натрію диклофенак (DE ₅₀ = 8 мг/кг)	-	-	37,5	-	360	-	-	-	-
Мефенамінова кислота у дозі 100 мг/кг	-	-	30,0	-	628	-	-	-	-
Аналгін (DE ₅₀ = 55 мг/кг)	-	-	-	55	1197	-	-	-	-
Етакридину лактат	-	-	-	-	21*	31,2	15,6	31,2	62,5
Нітрофурал	64	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: * – DL₅₀ при внутрішньочеревному введенні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. і рек. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
2. Інформ. лист №193-2003. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот / С.Г.Ісаєв, О.О.Павлій, І.А.Зупанець та ін. — К., 2003. — Вип. №13 «Фармація». — 3 с.
3. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність ортогалогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. фарм.н. / С.Г.Ісаєв. — Х., 2008. — 36 с.
4. Ісаєв С.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 3,5-дихлор-N-арилантранілових кислот / С.Г.Ісаєв // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — №1 (27). — С. 38-40.
5. Пат. № 91422 Україна, МПК С07С229/58/, А61К31/196, А61Р29/00, А61Р31/10. 3-нітро-N-(3'-нітрофеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анагетичну, діуретичну та протигрибкову активність / С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, А.О.Бризницький та ін.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. — №200813252; заявл. 17.11.2008; опубл. 26.07.2010, Бюл. №14.
6. Пат. №79903 Україна, МПК С07С229/00, С07С229/18 А61К31/185. 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє анагетичну, протизапальну, діуретичну активність / С.Г.Ісаєв, Н.П.Кобзар, О.Л.Чикіна та ін.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. — №200600819; заявл. 30.01.2006; опубл. 25.07.2007, Бюл. №8.
7. Пат. на корисну модель №58813 Україна, МПК С07С229/58, А61К31/195. 3,5-дибром-N-(2'-карбокси-4',6'-дибромфеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анагетичну, діуретичну та протигрибкову активність / С.Г.Ісаєв, Д.О.Мамедова, В.Д.Яременко та ін.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. — №201011771; заявл. 04.10.2010; опубл. 26.04.2011, Бюл. №8.
8. Павлій О.О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних ортогалогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакридину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.фарм.н. / О.О.Павлій. — Х., 2008. — 20 с.
9. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених фенілантранілових кислот / С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман, Л.В.Брунь та ін. // Фармацевтичний часопис. — 2010. — №1 (10). — С. 6-9.
10. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот / О.А.Бризницький, О.М.Свечнікова, С.Г.Ісаєв [та ін.] // Фармац. журнал. — 2003. — №1. — С. 56-60.
11. Molecular design of effective antiflogistics, analgesics and diuretics in some 3,5-dichloride-N-phenylanthranilic acid / E.L.Chikina, S.G.Isaev, E.N.Svechnicova, G.P.Zhegynova // Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004. — М., 2004. — P. 31.
12. Choulga I.S. Les antipaludiques de synthèses / I.S.Choulga, S.G.Isaev. — Kharkov, 1994. — 20 p.

А.А.Девяткина, С.Г.Исаев, Г.П.Жегунова, В.Д.Яременко. Синтез, свойства и фармакологическая активность алкиламидов и анилидов 3,5-дихлор-N-фенилантраніловых кислот. Харьков, Украина.

Ключевые слова: синтез, N-фенилантраніловые кислоты, алкиламиды, анилиды, фармакологическая активность.

Осуществлен синтез новых алкил- и ариламидов 3,5-дихлор-N-фенилантраніловых кислот. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализа, встречным синтезом. Экспериментально установлено, что синтезированные вещества оказывают бактериостатическую, фунгистатическую, противовоспалительную, анагетическую активность. По классификации К.К.Сидорова, синтезированные вещества при внутривентриальном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Установлен ряд закономерностей «структура-активность-токсичность». Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в данном ряду химических соединений.

A.O.Devijatkina, S.G.Isaev, G.P.Zhegynova, V.D.Yaremenko. Synthesis, properties and pharmacological activity alkylamides and anilides 3,5-dichloro-N-phenylanthranilic acids. Kharkov, Ukraine.

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

The synthesis of new arylamides 3,5-dichloro-N-phenylanthranilic acids. The structure and purity of synthesizing compounds was confirmed by element, IR-, PMR-spectral, chromatographic analysis, the counter synthesis. Experimentally established that the synthesized substances have bacteriostatic, fungistatic, anti-inflammatory, analgesic activity. According to the classification of K.K.Sidorov, synthesized compound with intragastric administration belong to a class of low-toxic compounds. Established a number of laws, "Structure-activity-toxicity". Studies suggest about the prospects of finding pharmacologically active substances in the number of chemical compounds.

Надійшла до редакції 01.10.2012 р.