

А. В. Долженко¹, Л. М. Коркодинова¹, В. П. Котегов², М. В. Василюк²,
В. В. Новикова¹

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦИЛ-5-БРОМАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;

² Пермская государственная медицинская академия

Ацилированием 5-бромантраниловой кислоты соответствующими ангидридами получено десять N-ацил-5-бромантраниловых кислот. Изучена противовоспалительная и противомикробная активность синтезированных соединений. Обнаружено, что N-(*o*-анизоил)-5-бромантраниловая кислота проявила наибольшую противовоспалительную (торможение развития каррагенинового отека лапы крыс – 49 %) и противомикробную (МПК относительно *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* — 2,0 мкг/мл) активность.

Известно, что галогензамещенные N-ацилантраниловые кислоты проявляют противовирусную [1, 2], антибактериальную [3, 4], противогрибковую [5], противовоспалительную и анальгетическую [3, 4, 6, 7] активность. Продолжая поиск биологически активных производных среди 5-бромзамещенных антраниловых кислот [8 – 10], нами синтезированы N-ацил-5-бромантраниловые кислоты (I – X), а также изучено их противовоспалительное и противомикробное действие.

Бромирование антраниловой кислоты по известному методу [11] получали 5-бромантраниловую кис-

лоту. Ее ацилирование фталевым ангидридом (схема) в этилацетате при комнатной температуре по описанному методу [12] приводит к образованию N-фталлил-5-бромантраниловой кислоты (I). N-Ацилпроизводные II – X синтезировали взаимодействием 5-бромантраниловой кислоты с хлорангидридами соответствующих кислот (схема) в бензоле при нагревании на водяной бане в течение 30 – 40 мин [8].

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных N-ацил-5-бромантраниловых кислот представлены в табл. 1 и далее в экспериментальной части.

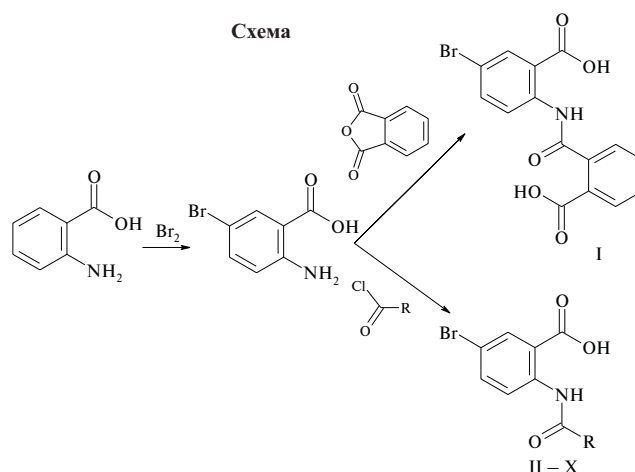
Полученные соединения являются кристаллическими веществами белого или белого с желтым оттенком цвета, нерастворимыми в воде, растворимыми в органических растворителях (ДМСО, ДМФА, этанол, ацетон, диоксан).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ¹H ЯМР синтезированных соединений (I – X) записаны на приборе РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС.

Т а б л и ц а 1
Физико-химические характеристики N-ацил-5-бромантраниловых кислот (I–X)

Соединение	Выход, %	T пл., °C	Брутто-формула	Спектры ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
I	49	194 – 196	C ₁₅ H ₁₀ BrNO ₅	7,42 – 8,75 (м, 7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄), 11,38 (с, 1H, NH)
II	87	242 – 243	C ₁₁ H ₁₂ BrNO ₃	0,95 (т, 3H, CH ₃), 1,77 (м, 2H, CH ₂), 2,55 (т, 2H, COCH ₂), 7,65 – 8,95 (м, 3H, C ₆ H ₃), 10,58 (с, 1H, NH), 11,78 (с, 1H, COOH)
III	46	255 – 256	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₃	6,65 – 7,98 (м, 8H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₅), 11,05 (с, 1H, NH)
IV	79	256 – 260	C ₁₆ H ₁₃ BrNO ₃	4,07 (с, 3H, OCH ₃), 6,80 – 8,83 (м, 7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄), 12,27 (уш. сигнал, 1H, NH)
V	92	236 – 238	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₅	7,58 – 8,85 (м, 7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄), 10,15 (с, 1H, NH)
VI	90	252 – 253	C ₁₅ H ₁₀ BrClNO ₃	6,88 – 9,05 (м, 7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄), 12,22 (с, 1H, NH)
VII	71	252 – 254	C ₁₅ H ₁₀ Br ₂ NO ₃	6,83 – 9,00 (м, 7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄), 12,17 (уш. сигнал, 1H, NH)
VIII	84	230 – 232	C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₃	3,72 (с, 2H, CH ₂), 6,85 – 8,72 (м, 8H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₅), 11,21 (с, 1H, NH)
IX	91	225 – 227	C ₂₁ H ₁₆ BrNO ₃	5,12 (с, 1H, CH), 7,00 – 7,88 (м, 13H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₅), 11,62 (с, 1H, NH)
X	87	257 – 258	C ₁₂ H ₈ BrNO ₄	6,62 – 8,78 (м, 6H, C ₆ H ₃ , C ₄ H ₃ O), 12,08 (с, 1H, NH)



R = *n*-Pr (II); Ph (III); C₆H₄OMe-2 (IV); C₆H₄NO₂-3 (V); C₆H₄Cl-4 (VI); C₆H₄Br-4 (VII); CH₂Ph (VIII); CHPh₂ (IX); 2-фурил (X)

ИК-спектры получены на спектрометре Specord M-80 в суспензии вазелинового масла. Для контроля полноты протекания реакции и чистоты полученных соединений применяли ТСХ на пластинах Silufol UV-254® (восходящее элюирование в системе ацетон – бензол, 1:6), пятна детектировали в УФ-свете и параами йода [13].

N-Фенилацетил-5-бромантраниловая кислота (I). К раствору 1,08 г (0,005 моль) 5-бромантраниловой кислоты в 10 мл этилацетата постепенно приливают раствор 0,74 г (0,005 моль) фталевого ангидрида в 10 мл этилацетата. Смесь перемешивают и оставляют при комнатной температуре на сутки. Полученный продукт отфильтровывают, сушат и перекристаллизуют из этанола. Выход 0,90 г (49%). Т.пл. 194 – 196°C.

N-Фталил-5-бромантраниловая кислота (VIII). К суспензии 1,08 г (0,005 моль) 5-бромантраниловой кислоты в 10 мл бензола добавляют 0,93 г (0,006 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты и кипятят на водной бане 30 мин. Избыток бензола отгоняют, реакционную массу после охлаждения выливают в 50 мл воды и нейтрализуют карбонатом натрия. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизуют из ацетона. Выход 1,41 г (84%). Т.пл. 232 – 234 °С. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3332 (COOH), 3248 (NHCO), 1672 (COOH, NHCO), 1518 (NHCO), 920 (COOH).

Соединения II — VII, IX, X получены аналогично.

N-(3-Нитробензил)-5-бромантраниловая кислота (V). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3140 (NHCO, COOH), 1704 (COOH), 1612 (NHCO), 1540 (NHCO), 1502, 1353, 824, 740 (NO₂), 932 (COOH).

N-(2-Фураноил)-5-бромантраниловая кислота (X). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3180 (NHCO, COOH), 1712 (COOH), 1668 (NHCO), 1532 (NHCO), 1554, 1496 (C₄H₃O), 884 (COOH).

Экспериментальная биологическая часть

Противовоспалительное действие исследовали на белых нелинейных крысах массой 200 – 250 г на модели каррагенинового отека [14]. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии, стабилизированной твином-80, за 1 ч до инъекции флогогена. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество раствора твина. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак, который вводили в дозе 25 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 3 и 5 ч после введения каррагенина. Эффект оценивали по уменьшению прироста отека лап в сравнении с контрольной группой крыс.

Статистическую обработку данных проводили с использованием коэффициента Стьюдента.

Определение бактериостатической активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [15]. Для всех исследуемых соединений были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении фармакопейных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922. Бактериостатический эффект тестируемых соединений сравнивали с действием диоксида [16].

Установлено, что среди изученных веществ соединения III – V, VIII и IX оказывают противовоспалительное действие, уступающее таковому диклофенака (табл. 2).

Все исследуемые вещества (III – V, VII, VIII, X) проявляют в той или иной степени антимикробный эффект. Наиболее активное соединение IV по силе действия превосходит диоксидин (табл. 3).

Таблица 2
Противовоспалительная активность некоторых N-ацил-5-бромантраниловых кислот (III – X)

Соединение ¹	Доза, мг/кг, внутривентриально	Прирост отека стопы по сравнению с исходным объемом, %	
		Через 3 ч	Через 5 ч
III	50	54,2 ± 7,10**	56,0 ± 5,50**
Контроль	–	90,5 ± 7,80	90,4 ± 6,80
IV	50	46,1 ± 6,80**	46,0 ± 4,70**
Контроль	–	90,5 ± 7,80	90,4 ± 6,80
V	50	46,9 ± 6,50	48,7 ± 5,80*
Контроль	–	66,1 ± 6,30	69,6 ± 4,60
VI	50	69,0 ± 12,50	70,5 ± 8,90
Контроль	–	90,5 ± 7,80	90,4 ± 6,80
VII	50	78,2 ± 9,8	79,4 ± 7,30
Контроль	–	66,1 ± 6,30	69,6 ± 4,60
VIII	50	46,6 ± 5,30*	46,6 ± 5,30*
Контроль	–	66,1 ± 6,30	69,6 ± 4,60
IX	50	65,0 ± 9,70	64,1 ± 8,20*
Контроль	–	90,5 ± 7,80	90,4 ± 6,80
X	50	48,1 ± 7,70	51,9 ± 7,40
Контроль	–	66,1 ± 6,30	69,6 ± 4,60
Диклофенак	25	27,7 ± 5,00**	23,8 ± 6,00***
Контроль	–	73,0 ± 10,60	76,2 ± 6,00

* $p \leq 0,05$;

** $p \leq 0,01$;

*** $p \leq 0,001$ по сравнению с соответствующим контролем;

¹ Количество животных в каждой группе – 5.

Таблица 3
Противомикробная активность некоторых N-ацил-5-бромантраниловых кислот (III – V, VII, VIII, X)

Соединение	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
	<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>
III	62	62
IV	2,0	2,0
V	250	250
VII	500	500
VIII	250	250
X	125	250
Диоксидин *	62,5 – 1000	3,9 – 62,5

* указаны пределы колебаний МПК [16].

Ранее нами показано, что N-ацил-5-бромантранилоил-амиды [8, 9] подавляют каррагениновое воспаление эффективнее соответствующих кислот, что соответствует ранее установленной закономерности [17]. Обратная зависимость наблюдается при сравнении их противомикробного эффекта [10, 17].

Таким образом проведенные исследования свидетельствуют о перспективности поиска противомикробных средств среди N-ацил-5-бромантранилоиловых кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Milton, M. J. Staler, A. J. Bird, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **8**(19), 2623 – 2628 (1998).
2. Патент Японии 2218653; *Chem. Absrt.*, **114**, 81259p.
3. А. А. Ткач, С. Г. Исаев, Е. Н. Сальников, *Вісн. фармації*, № 1, 22 – 23 (1998).
4. А. А. Ткач, С. Г. Исаев, И. А. Зупанец, Л. Н. Минько, *Фармаком*, № 5, 58 – 61 (1998).
5. P. Nyunt, Y. Hiroshi, H. Takako, et al., *J. Antibiot. (Tokyo)*, **49**(7), 703 – 705 (1996).
6. I. H. Hall, R. Simlot, C. B. Oswald, et al., *Acta Pharm. Nord.*, **2**(6), 387 – 400 (1990).
7. M. Van, H. Taguchi, T. Katsushima, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **6**(7), 1069 – 1076 (1998).
8. А. В. Долженко-Подчезерцева, Л. М. Коркодинова, М. В. Васильюк, В. П. Котегов, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 12 – 13 (2002).
9. А. В. Долженко-Подчезерцева, Л. М. Коркодинова, О. Л. Визгунова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(8), 27 – 28 (2004).
10. А. В. Долженко-Подчезерцева, В. В. Новикова, Л. М. Коркодинова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(1), 17 – 18 (2005).
11. A. S. Wheeler and W. M. Oats, *J. Am. Chem. Soc.*, **32**, 770 – 773 (1910).
12. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(7), 7 – 9 (2003).
13. Ю. Кирхнер, *Тонкослойная хроматография*, Т. 1, Мир, Москва (1981), сс. 129, 218.
14. C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 – 547 (1962).
15. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Бионт, Москва (2000), сс. 264 – 273.
16. Е. Н. Падейская, *Инф. антимикроб. терап.*, **3**(5), 150 – 155 (2001).
17. А. В. Долженко, *Автореф. дис. канд. фармац. наук*, Пермь (2004).

Поступила 30.07.04

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-ACYL-5-BROMANTHRANILIC ACIDS

A. V. Dolzhenko¹, L. M. Korkodinova¹, V. P. Kotegov², M. V. Vasilyuk², and V. V. Novikova¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

² Perm State Medical Academy, Perm, Russia

Ten N-acyl-5-bromanthranilic acids were prepared via acylation of 5-bromanthranilic acid with appropriate anhydrides. The antiinflammatory and antimicrobial properties of the synthesized compounds were evaluated. It was found that N-(o-anisoyl)-5-bromanthranilic acid showed more pronounced antiinflammatory (49% inhibition of carrageenan induced rat paw edema) and antimicrobial (MIC with respect to *St. Aureus* and *E. Coli* was 2.0 mg/mL) activity.