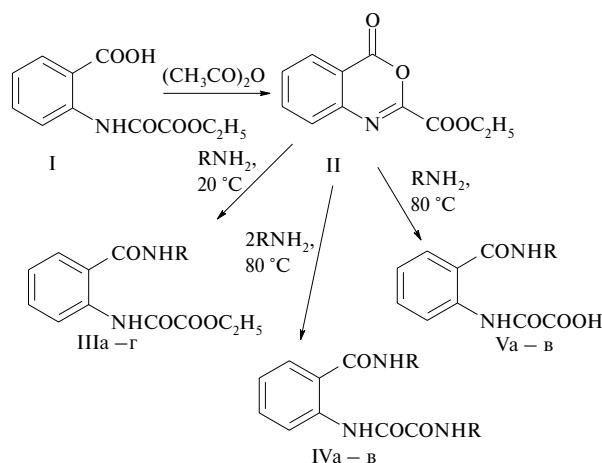


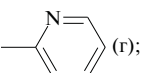
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ МОНОАМИДОВ, ДИАМИДОВ И ЭФИРОАМИДОВ N-ОКСАЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермская государственная фармацевтическая академия

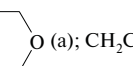
С целью изыскания новых противовоспалительных средств в ряду производных антраниловой кислоты через промежуточный 4Н-3,1-бензоксазин-4-он (II) получены производные N-оксалилантраниловой кислоты III – V:



IIIa - г: R = C₆H₁₁ (а); CH₂C(CH₃)₃ (б);

CH₂CH=CH₂ (в);  (г);

IVa - в: R = C₆H₁₁ (а);  (б); CH₂CH₂OH (в).

Va - в: R =  (а); CH₂CH₂OH (б); CH₂CH=CH₂ (в).

Моноэтиловый эфир оксалилантраниловой кислоты (I), полученный путем конденсации антраниловой кислоты с диэтилоксалатом [1], действием уксусного ангидрида превращен в 2-карбэтокси-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (II) по известной методике [2].

Синтез эфироамидов IIIa – г осуществлен путем конденсации соединения II с эквимолекулярным количеством соответствующего амина в среде этанола при 18 – 20 °С. Конденсация II с 2 моль амина при 80 °С приводит к диамидам IVa – в.

В ряде случаев кипячение спиртового раствора соединения II с эквимолекулярным количеством соответствующего амина приводит к моноаминам N-оксалилантраниловой кислоты (Va – в).

Полученные соединения представляют собой белые или желтоватые мелкокристаллические вещества, не растворимые в воде, растворимые в этаноле (за исключением IIIб и Va), растворимые в диметилформамиде и в диметилсульфоксиде. Свойства соединений I – V приведены в табл. 1, 2.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры синтезированных соединений регистрировали на спектрометре UR-20 (ГДР) в виде взвеси в вазелиновом масле, ПМР-спектры — на спектрометре РЯ-2310 (рабочая частота 60 Гц), внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан (ГМДС). УФ-спектры снимали на спектрофотометре СФ-26 в этаноле.

Аллиламид N-этоксикалилантраниловой кислоты (IIIв). К раствору 1,1 г (5 ммоль) II в 10 мл этанола добавляют раствор 0,3 г (5 ммоль) аллиламина в 5 мл этанола, выдерживают при 18 – 20 °С 30 мин, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 71 %.

Соединения IIIa, б, г получены аналогично.

Циклогексиламид N-циклогексикалилантраниловой кислоты (IVa). К раствору 1,1 г (5 ммоль) II в 10 мл этанола добавляют раствор 1,0 г (10 ммоль) циклогексиламина в 5 мл этанола, кипятят 30 мин, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50 % этанола. Выход 44 %.

Соединения IVб, в получены аналогично.

Аллиламид N-оксалилантраниловой кислоты (Vв). К раствору 1,1 г (5 ммоль) II в 10 мл этанола добавляют раствор 0,3 г (5 ммоль) аллиламина в 5 мл этанола, кипятят 30 мин, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 46 %.

Соединения Va, б получены аналогично.

Экспериментальная фармакологическая часть

Противовоспалительную активность изучали на беспородных белых крысах массой 180 – 220 г на модели каррагенинового отека лапы. Исследуемые соединения в дозе 50 мг/кг [3] и препарат сравнения ортофен в дозе 10 мг/кг (ЕД₅₀) вводили внутрибрюшинно (в/б) в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 1 ч до введения каррагенина. Величину воспалительной реакции оценивали онкометрически по изменению объема воспаленной конечности через 4 ч после введения 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина [3]. На исследование каждого соединения и контрольного опыта использовали по 5 животных.

У наиболее активного соединения IIIв определена острая токсичность на белых мышах массой 17 – 22 г при однократном внутрибрюшинном введении соединения с учетом гибели животных в течение 24 ч [4].

Результаты опытов обрабатывали статистически [5].

Физико-химические константы, противовоспалительная активность и острая токсичность замещенных амидов N-ацилантрапиловых кислот

Соединение	Выход, %	Т.пл, °С	Брутто-формула	Прирост отека стопы по сравнению с исходным объемом, %	ЛД ₅₀ , мг/кг при в/б введении мышам
I	75	182 – 183	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	109,5 ± 10,50	...
II	69	122 – 124	C ₁₁ H ₉ NO ₄	91,3 ± 9,60	...
IIIa	60	225 – 226	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄	98,4 ± 8,90	...
IIIб	43	133 – 135	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	141,8 ± 10,20	...
IIIв	71	119 – 121	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	25,6 ± 3,60	2000 (1695 – 2360)
IIIг	48	90 – 92	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄	144,2 ± 9,70	...
IVa	44	208 – 209	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃	117,7 ± 10,10	...
IVб	35	156 – 158	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	129,6 ± 9,60	...
IVв	42	186 – 188	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	49,9 ± 2,30	...
Va	26	120 – 122	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	101,8 ± 6,80	...
Vб	33	170 – 172	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	113,9 ± 7,80	...
Vв	46	170 – 171	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	111,4 ± 8,70	...
Контроль	2 % крахмальная слизь			123,0	
Ортофен				55,2 ± 7,60*	74,0 (48,8 – 124,8)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Данные ИК-, ПМР- и УФ-спектров полученных соединений

Соединение	ИК-спектр, δ_{\max} , см ⁻¹	ПМР-спектр, (CD ₃) ₂ SO, δ , м.д.	УФ-спектр (C ₂ H ₅ OH), δ_{\max} , нм, (lg ϵ)		
I	3290, 1735, 1680, 1590, 1540, 1470, 1270	1,3 (т, 3H, CH ₃); 4,33 (м, 2H, CH ₂); 7,00 – 8,77 (м, 5H, Ar H, NHCO); 12,7 (с, 1H, OH)	234 (4,25)	274 (4,18)	302 (4,18)
IIIa	3260, 1690, 1620, 1580, 1520, 1450, 1280, 1180, 1040	1,23 (т, 3H, CH ₃); 4,23 (м, 2H, CH ₂); 0,77 – 2,0 (м, 1H, циклогексил); 6,65 – 8,75 (м, 5H, Ar H, NHCO); 12,36 (с, 1H, CONH)	222 (4,98)	258 (4,66)	300 (4,41)
IIIб	3330, 1660, 1620, 1510, 1450, 1310, 1050	1,47 (т, 9H, 3CH ₃); 3,2 (м, 7H, 3CH ₂ , CH); 6,83 – 9,23 – 8,75 (м, 5H, Ar H, NHCO); 12,47 (с, 1H, CONH)
IIIв	3290, 1725, 1640, 1600, 1530, 1460, 1380, 1300, 1190	1,3 (т, 3H, CH ₃); 3,77 – 4,63 (м, 4H, 2CH ₂); 5,2 (д, 2H, =CH ₂); 5,47 – 6,2 (т, 1H, =CH); 6,63 – 7,80 (м, Ar H); 12,8 (с, 1H, CONH); 8,53 (с, 1H, CONH)	222 (4,92)	258 (4,64)	300 (4,39)
IVa	3340, 1650, 1570, 1450, 1370, 1340, 1280, 1060	1,46 (м, 20H, 10CH ₂); 3,53 (т, 2H, 2CH); 6,93 – 9,23 (м, 6H, Ar H, CONH); 12,30 (уш.с., 1H, NHCO)	230 (4,49)	266 (2,14)	296 (4,19)
IVб	3290, 3180, 1665, 1620, 1530, 1460, 1380, 1280, 1250, 1190, 1120	3,5 (м, 16H, морфолил-2); 6,8 – 7,7 (м, Ar H); 10,46 (уш.с., 1H, CONH)
IVв	3460, 3320, 1670, 1580, 1520, 1450, 1300, 1230, 1080	3,4 (м, 8H, 4CH ₂); 4,65 (т, 2H, 2OH); 6,96 – 9,0 (м, 6H, Ar H, 2CONH); 12,62 (уш.с., 1H, NHCO)	226 (4,68)	258 (4,31)	296 (4,16)
Va	3340, 3570, 1680, 1640, 1580, 1510, 1445, 1360, 1300, 1200, 1120	3,3 (с, 8H, 4CH ₂); 4,95 (д, 2H, =CH ₂); 5,58 (т, 1H, =CH); 6,62 – 9,13 (м, 5H, Ar H, CONH); 12,2 (уш.с., 1H, CONH); 14,17 (с, 1H, OH)
Vб	3520, 3350, 1670, 1630, 1580, 1560, 1450, 1380, 1220, 1200, 1180	3,36 (с, 4H, 2CH ₂); 6,8 – 9,06 (м, 5H, Ar H, CONH); 14,35 (с, 2H, 2OH); 12,27 (уш.с., 1H, NHCO)	226 (4,22)	276 (4,02)	–
Vв	3360, 1750, 1690, 1650, 1550, 1450, 1380, 1300, 1220, 1190	3,67 (с, 2H, CH ₂); 6,8 – 9,06 (м, 5H, Ar H, CONH); 14,35 (с, 2H, 2OH); 12,27 (уш.с., 1H, NHCO)	230 (4,57)	270 (4,37)	–

Установлено, что среди синтезированных веществ отчетливое противовоспалительное действие оказывают лишь соединения IIIв и IVв (табл. 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. I. H. Sellestedt, C. I. Guinosso, A. I. Begany, et al., *J. Med. Chem.*, **18**(9), 926 – 931 (1975).
2. П. А. Петюнин, В. П. Черных, Г. П. Петюнин и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1575 (1970).

3. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Минздрав СССР, Москва (1983), с. 16
4. В. Б. Прозоровский, *Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций БАВ*, НПП-Наука, Санкт-Петербург (1992), с. 45
5. М. Л. Бельский, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Изд-во АН Латв ССР, Рига (1971), с. 151.

Поступила 06.02.03.