

Е. Р. Курбатов, А. В. Курочкин, Л. М. Коркодинова,
Б. Я. Сыропятов, Л. Н. Маркова

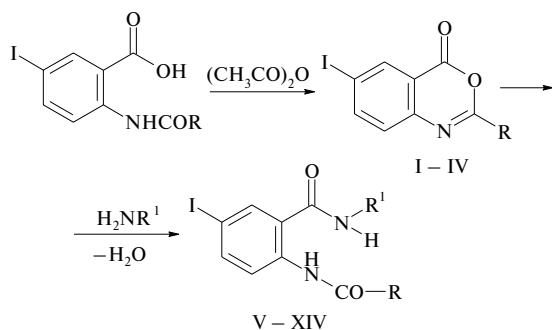
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4(3Н)-ОНОВ И АМИДОВ N-АЦИЛ-5-ЙОДАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Целью данной работы был поиск новых биологически активных веществ в ряду производных антрапиловой кислоты. Для реализации этой цели получены 3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны, на основе которых синтезированы амиды N-ацил-5-йодантрапиловой кислоты. Далее была исследована противовоспалительная активность полученных соединений. Установлено, что данные классы соединений являются перспективными для дальнейшего поиска биологически активных веществ с противовоспалительной активностью.

В ряду амидов антрапиловой кислоты известны вещества, обладающие противовоспалительным, анальгетическим и противотреморным действием [1, 2]. Противовоспалительная активность характерна также для производных, содержащих в антрапиловом фрагменте галогены [1, 3].

Для изыскания новых противовоспалительных средств в ряду производных галогензамещенной антрапиловой кислоты были синтезированы 3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны, на основе которых получены амиды N-ацил-5-йодантрапиловой кислоты.



R = 2-фурил (I); R = CH₂Cl (II); R = C₆H₅ (III); R = CH₂C₆H₅ (IV);
R = CH₂Cl, R¹ = CH₂CH=CH₂ (V); R = 2-фурил, R¹ = CH₂CH=CH₂ (VI);
R = 2-фурил, R¹ = CH₃, R² = H (VII); R = 2-фурил, R¹ = CH₂CH₂OH (VIII);
R = C₆H₅, R¹ = CH₂CH₂OH (XI); R = C₆H₅, R¹ = CH₃ (X); R = C₆H₅,
R¹ = C₂H₅ (XI); R = C₆H₅, R¹ = CH₂CH=CH₂ (XII); R = CH₂C₆H₅,
R¹ = CH₂CH₂OH (XIII); R = CH₂C₆H₅, R¹ = CH₂C₆H₅ (XIV).

2-замещенные 6-йод-3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны I – IV получены на основе соответствующей N-ацил-5-йодантрапиловой кислоты в результате внутримолекулярной циклизации уксусным ангидридом. Синтез амидов V – XIV осуществлен взаимодействием 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов с соответствующим амином в среде этанола при температуре 18 – 20 °С по известной методике [4].

Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами белого или беловатого, или розоватого оттенком цвета, нерастворимыми в воде, растворимыми в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА, этанол. Строение получен-

ных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H спектров (табл. 1).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре фирмы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) и на Фурье-спектрометре фирмы Varian Mercury-300 (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры соединений выполнены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254® в системе бензол — ацетон — хлороформ, 9:1:1, пятна детектировали парами йода.

2-Фурил-6-йод-3,1-бензоксазин-4(3Н)-он (I).

Нагревают 3,57 г (0,01 моль) N-(2-фураноил)-5-йодантрапиловой кислоты с 10 мл уксусного ангидрида на кипящей водяной бане 1 ч. Реакционную массу выливают в стакан, после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают уксусным ангидридом и сушат. Выход продукта 3,1 г (91,5 %). Т пл. 205 – 207 °С. Остальные 3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны II – IV получены аналогично.

Этаноламид N-(2-фураноил)-5-йодантрапиловой кислоты (VIII).

К раствору 0,3 г (0,00083 моль) бензоксазинона I в 5 мл этанола приливают 0,06 г (0,001 моль) моноэтаноломина в 2 мл этанола и оставляют на 1 ч при постоянном перемешивании при 18 – 20 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход продукта 0,34 г (73,53 %). Т пл. 172 – 174 °С. Остальные амиды N-ацил-5-йодантрапиловых кислот V – VII, IX – XIV получены аналогично.

Экспериментальная биологическая часть

Противовоспалительное действие исследовали на белых нелинейных крысах массой 200 – 250 г на модели каррагенинового отека. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде 1 % крахмальной слизи за 1 ч до инъекции флоггена. Крысам

Физико-химические и спектральные характеристики 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	Т пл., °С	ИК-спектры, см ⁻¹ (вазелиновое масло)	Спектры ЯМР ¹ Н (ДМСО-d ₆), δ, м. д.
I	205 – 207	1760 <u>CO</u>	6,55 – 8,31 (м, 6H, Ar)
II	120 – 122	1765 <u>CO</u>	4,44 (с, 2H, CH ₂), 7,23 – 8,30 (м, 3H, Ar)
III	162 – 164	1765 <u>CO</u>	7,24 – 8,25 (м, 8H, Ar)
IV	127 – 129	1770 <u>CO</u>	3,88 (с, 2H, CH ₂), 7,16 – 8,23 (м, 8H, Ar)
V	178 – 180	3285 (NH), 1695, 1645 (CO)	3,86 (с, 2H, CH ₂), 4,09 (д, 2H, CH ₂), 5,07 (т, 2H, CH ₂), 5,81 (м, H, CH), 7,54 – 8,23 (м, 3H, Ar), 8,72 (т, H, CONH), 11,87 (с, H, NHCO)
VI	172 – 174	3380, 3240 (NH), 1680, 1640 (CO)	3,85 (д, 2H, CH ₂), 5,05 (т, 2H, CH ₂), 5,76 (м, H, CH), 6,47 – 8,36 (м, 6H, Ar), 8,86 (т, H, CONH), 12,24 (с, H, NHCO)
VII	258 – 260	3300 (NH), 1680, 1635 (CO)	2,82 (д, 3H, CH ₃), 6,42 – 8,49 (м, 6H, Ar), 8,53 (т, H, CONH), 12,27 (с, H, NHCO)
VIII	219 – 221	3440, 3240 (NH), 1680, 1630 (CO)	3,35 (т, 2H, CH ₂), 3,55 (т, 2H, CH ₂), 4,54 (т, H, OH), 6,43 – 8,35 (м, 6H, Ar), 8,61 (т, H, CONH), 12,21 (с, H, NHCO)
IX	205 – 207	3460, 3280 (NH), 1685, 1630 (CO)	3,44 (т, 2H, CH ₂), 3,55 (т, 2H, CH ₂), 4,52 (т, H, OH), 7,34 – 8,44 (м, 8H, Ar), 8,56 (т, H, CONH), 12,29 (с, H, NHCO)
X	179 – 181	3350 (NH), 1700, 1640 (CO)	2,78 (д, 2H, CH ₂), 7,37 – 8,46 (м, 8H, Ar), 8,70 (т, H, CONH), 12,48 (с, H, NHCO)
XI	191 – 193	3300 (NH), 1700, 1635 (CO)	1,06 (т, 3H, CH ₃), 3,28 (м, 2H, CH ₂), 7,36 – 8,44 (м, 8H, Ar), 8,69 (т, H, CONH), 12,45 (с, H, NHCO)
XII	150 – 152	3300 (NH), 1690, 1630 (CO)	3,86 (д, 2H, CH ₂), 5,03 (т, 2H, CH ₂), 5,75 (м, H, CH), 7,36 – 8,45 (м, 8H, Ar), 8,87 (т, H, CONH), 12,37 (с, H, NHCO)
XIII	172 – 174	3400, 3300 (NH), 1680, 1640 (CO)	3,28 (т, 2H, CH ₂), 3,47 (т, 4H, 2CH ₂), 4,55 (т, H, OH), 7,16 – 8,13 (м, 8H, Ar), 8,52 (т, H, CONH), 11,19 (с, H, NHCO).
XIV	175 – 177	3250 (NH), 1630, 1620 (CO)	3,56 (с, 2H, CH ₂), 4,36 (д, 2H, CH ₂), 7,16 – 8,19 (13H, Ar), 9,08 (т, H, CONH), 11,31 (с, H, NHCO)

контрольной серии вводили эквивалентное количество 1 % крахмальной слизи. В качестве препарата сравне-

ния использовали натриевую соль мефенамовой кислоты [5], которую вводили из расчета 50 мг/кг в усло-

Противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов (I, III – IV) и амидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (VII – IX, XIV)

Соединение	Прирост объема стопы, %			Торможение отека, %		
	1 ч	3 ч	5 ч	1 ч	3 ч	5 ч
I	31,8 ± 6,80	51,8 ± 6,38	74,5 ± 4,39	-0,6	24,3	23,6*
Контроль	31,6 ± 4,52	68,4 ± 0,83	97,4 ± 2,57	-	-	-
III	20,1 ± 7,59	26,3 ± 5,53	52,5 ± 10,99	51,8	64,9***	54,8**
Контроль	41,7 ± 4,17	75,0 ± 0,00	116,1 ± 8,33	-	-	-
IV	21,7 ± 1,67	40,0 ± 5,77	54,2 ± 7,13	48,0*	46,7**	53,3**
Контроль	41,7 ± 4,17	75,0 ± 0,00	116,1 ± 8,33	-	-	-
VII	38,2 ± 10,70	49,9 ± 10,50	71,1 ± 5,60	8,3	33,5	38,8*
Контроль	41,7 ± 4,20	75,0 ± 0,00	116,1 ± 8,30	-	-	-
VIII	27,2 ± 4,60	54,0 ± 6,40	59,1 ± 6,40	12,9	23,5	26,7*
Контроль	31,6 ± 4,50	70,6 ± 6,30	80,6 ± 0,60	-	-	-
IX	38,5 ± 1,50	86,3 ± 3,05	90,0 ± 5,77	33,8**	17,3	25,3
Контроль	58,2 ± 2,70	104,3 ± 9,21	120,0 ± 10,00	-	-	-
XII	34,4 ± 3,86	64,5 ± 2,92	87,3 ± 6,38	40,8**	38,1*	27,3*
Контроль	58,2 ± 2,70	104,3 ± 9,21	120,0 ± 10,00	-	-	-
XIII	34,4 ± 2,94	68,5 ± 7,11	99,5 ± 6,24	17,4	8,7	14,3
Контроль	41,7 ± 4,17	75,0 ± 0,00	116,1 ± 8,33	-	-	-
XIV	7,0 ± 3,51	65,5 ± 2,93	72,2 ± 4,02	44,9*	7,1	18,7
Контроль	12,7 ± 2,73	70,6 ± 6,30	80,6 ± 0,60	-	-	-
Натриевая соль мефена- мовой кислоты	17,6 ± 2,53	20,3 ± 4,20	34,3 ± 3,20	14,9	42,3*	38,8*
Контроль	20,7 ± 3,30	35,3 ± 3,30	56,0 ± 4,00	-	-	-

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем.

виях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 1, 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.

Установлено, что большинство изученных соединений обладает противовоспалительным действием (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Vincent, J-C. Poignant, G. Remond, *J. Med. Chem.*, **14**(8), 714 – 717 (1971).
2. N. D. Heindel, W. P. Fives, T. F. Lemke, et al., *J. Pharm. Sci.*, **60**, 703 – 707 (1971).
3. А. А. Ткач, С. Г. Исаев, И. А. Зупанец, *Фармаком*, **5**, 58 – 61 (1998).
4. А. Б. Шакирова, Л. М. Коркодинова, О. Ю. Смолина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(10), 24 – 25 (2004).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, ООО “Новая волна”, Москва (2002), с. 173.

Поступила 27.11.06

SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF N-ACYL-5-IODINEANTHRANILIC ACID 3,1-BENZOXAZIN-4(3H)-ONES AND AMIDES

E. R. Kurbatov, A. V. Kurochkin, L. M. Korkodinova, B. Ya. Syropyatov, and L. N. Markova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Within the framework of the search for new biologically active substances among anthranilic acid derivatives, a series of new 3,1-benzoxazin-4(3H)-ones were synthesized and related N-acyl-5-iodineanthranilic acid amides were obtained. The antiinflammatory activity of these compounds was evaluated. It is established that these classes of compounds are promising for the further search of biologically active substances possessing antiinflammatory activity.