

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я У К Р А І Н И  
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

---

На правах рукопису

ГОЛІК МИКОЛА ІВАНОВИЧ

СИНТЕЗ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
СУЛЬФАМОУЛЬНИХ ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОІНОЇ ТА ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТ

15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків - 1994



00801734 (N)

налітичної хімії Української

**Науковий керівник:**

- доктор фармацевтичних наук, професор Гайдукевич Олександр Миколаєвич

**Науковий консультант:**

- кандидат хімічних наук, доцент Свечнікова Олена Миколаєвна

**Офіційні опоненти:**

- доктор хімічних наук, професор Болотов Валерій Васильович  
- кандидат фармацевтичних наук Мерзлікін Сергій Іванович

**Провідна організація:** Запорізький медичний інститут

Захист дисертації відбудеться "13" травня 1994 р. о "10<sup>00</sup>" години на засіданні спеціалізованої вченої Ради Д 089.09.01 при Українській Фармацевтичній академії (310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Української Фармацевтичної академії.

Автореферат розісланий "13" світня 1994 р.

Вчений секретар спеціалізованої Ради

доктор фармацевтичних наук, професор

Дмитрієвський Д.І.

ЛНБ ім. В. Стефаніка  
АН України

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Цікавість до похідних ароматичних кислот пояснюється широким використанням їх як у народному господарстві, так і в медичній практиці. У цьому ряду значне місце займають заміщені бензойної і фенілантранілової кислот, які мають різноманітні види фармакологічної дії - антисептичну, протизапальну, гіпстензивну, діуретичну та ін., а також є об'єктами пошуку біологічно активних сполук. Останні дані вказують на перспективність досліджень в галузі сульфамієльних заміщених зазначених кислот, оскільки введення сульфамієльної групи призводить до збільшення розчинності, зменшення токсичності і розширення спектра біологічної активності. Крім того відомо, що введення електрофільних замісників у молекулу дифеніламіну призводить до одержання ефективніших редокс-індикаторів і реагентів. У цьому плані безумовний науковий і практичний інтерес викликають сульфамієльні похідні фенілантранілової кислоти.

Ці обставини зумовили необхідність подальшого практичного і теоретичного вивчення сульфамієльних заміщених галоїдбензойної і фенілантранілової кислот.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Укрфа з проблеми МОЗ України "Фармація" (номер Державної реєстрації 01.9.10002381, шифр теми ВН 10.06.0028.91).

Мета і задачі дослідження. Мета цієї роботи - продовження пошуку біологічно активних сполук у ряду сульфамієльних похідних галоїдбензойної і фенілантранілової кислот, вивчення їх фізико-

хімічних властивостей, реакційної здатності, а також дослідження аналітичних можливостей сульфамойльних заміщених фенілантранілової кислоти як редокс-індикаторів і реагентів.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі задачі:

-здійснити синтез ефірів, амідів, гидразидів 2-галогід-4-сульфамойлбензойних кислот;

-для оцінки реакційної здатності гидразидів 2-галогідсульфамойлбензойних кислот дослідити кінетику реакції їх вщільнювання бензоїлхлоридом у хлороформі;

-здійснити синтез неописаних у літературі 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти та їх ефірів;

-вивчити фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (УФ-, ІЧ-спектри, кислотно-основні і хроматографічні константи);

-з метою встановлення впливу замісників у молекулі метилових ефірів 4-сульфамойлфенілантранілових кислот на стійкість ефірного зв'язку, вивчити кінетику реакції лужного гідролізу;

-для вивчення ліпофільних властивостей 4-сульфамойлфенілантранілових кислот, визначити коефіцієнти розподілу в системі октанол-вода;

-з метою вибору оптимальних редокс-індикаторів у ряду сульфамойльних похідних вивчити аналітичні можливості 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти і дати їм порівняльну оцінку;

-провести біологічний скрінінг синтезованих сполук, вивчити кореляційну залежність ряду фізико-хімічних характеристик і біологічної активності з метою встановлення зв'язку "структура-дія".

Наукова новизна роботи. Здійснено синтез нових груп біоло-

гічно активних сполук у ряду сульфамільних похідних о-галоїдбензойної і фенілантранілової кислот, що мають протизапальну, антибактеріальну і діуретичну активності.

У процесі роботи одержано 65 неописаних у літературі сполук, сучасними фізико-хімічними методами встановлено їх будову.

Вивчено кінетичні і термодинамічні параметри реакції ацилювання гідразидів сульфамільбензойних кислот.

Визначені константи кислотності і ліпофільності 4-сульфамільфенілантранілових кислот.

Досліджено реакційну здатність метилових ефірів 4-сульфамільфенілантранілових кислот. Пораховано константи швидкості реакцій, енергія, ентропія і вільна енергія активації. Проаналізовано вплив електронної природи і положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на ці параметри.

Систематично вивчено аналітичні можливості сульфамільних заміщених фенілантранілової кислоти.

Виявлено деякі закономірності і встановлено кореляційну залежність між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією синтезованих сполук, що створило основу для подальшого цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук зазначеного ряду.

Практична значимість роботи. Поданий у роботі експериментально-теоретичний матеріал свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук у ряду сульфамільних похідних о-галоїдбензойної та фенілантранілової кислот.

Удосконалено спосіб одержання сульфамільних похідних фенілантранілової кислоти, який знайшов відображення в інформаційному

листі.

Результати вивчення аналітичних можливостей сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти дозволили рекомендувати для впровадження у практику нові редокс-індикатори і свідчать про перспективність досліджень з метом пошуку відповідних редокс-індикаторів для аналізу лікарських препаратів.

Дані з синтезу, фізико-хімічних властивостей і реакційної здатності вивчених сполук використовуються у навчальному процесі і наукових дослідженнях УкрФА і Запорізького медичного інституту.

Апробація роботи. Матеріали роботи повідалились і обговорювались на республіканській науковій конференції (Харків, 1991), республіканській науково-практичній конференції (Харків, 1992), науково-практичній конференції, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Курського медичного інституту (Курськ, 1992).

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 8 друкованих роботах (в тому числі і інформаційному листі).

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків і списку літератури (171 найменувань, з них 32 - на іноземних мовах). Робота містить 32 таблиці і 20 рисунків.

В першому розділі подано огляд літератури з синтезу, властивостей і біологічної активності бензойних і фенілантранілових кислот.

В другому розділі описано синтез і фізико-хімічні властивості сульфамойльних похідних о-галогідбензойних кислот. Наведено дані вивчення кінетики реакції ацилювання гідразидів сульфамойлбен-

зойних кислот бензоїлхлоридом.

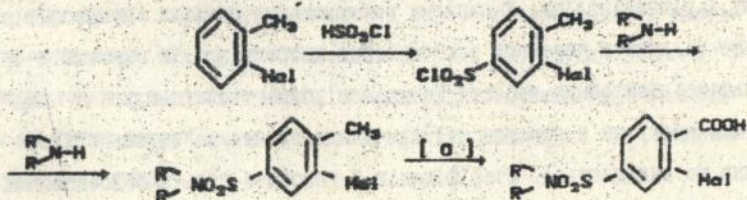
Третій розділ присвячено синтезу сульфамойльних похідних фе-  
нілантранілової кислоти, вивчення їх фізико-хімічних і ліпофіль-  
них властивостей, кінетики лужного гідролізу, аналітичних можли-  
востей.

У четвертому розділу обговорюються результати біологічних  
досліджень, наводиться кореляційна залежність між фармакологічною  
дією, фізико-хімічними властивостями і будовою синтезованих спо-  
лук.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

#### I. Синтез і реакційна здатність сульфамойльних похідних 2-галюїдбензойної кислоти.

Для одержання 4-сульфамойзамішених о-галюїдбензойної кисло-  
ти були використані о-хлор і о-бромтолуол, які при взаємодії з  
надлишком хлорсульфонової кислоти утворювали відповідні сульфо-  
хлориди. Показано, що для збільшення виходу сульфохлориду реакцію  
електрофільного заміщення необхідно проводити при температурі не  
вище  $-1-2^{\circ}\text{C}$ , інакше утвориться значна кількість сульфокислоти.  
Сульфохлорид легко змішується під дією надлишку алифатичних амі-  
нів:



Hal = Cl, Br

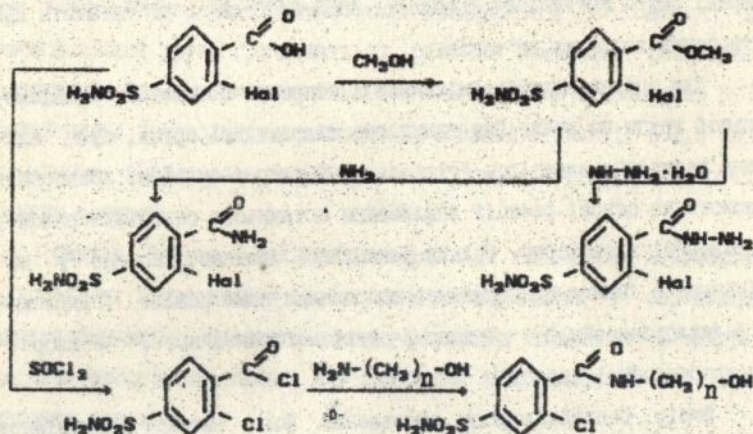
R = H, CH<sub>3</sub>

Для одержання 2-галоїд-4-сульфамойлбензойних кислот вивчена можливість застосування різноманітних окисників, при цьому встановлено, що окисники, які проявляють свою активність у кислому середовищі (розведена  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  у  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) утворюють 3-галоїд-4-метилбензолсульфокислоти. Окислення з утворенням 2-галоїд-4-сульфамойлбензойних кислот з достатнім виходом протікає під дією перманганату калію в нейтральному чи слаболужному середовищі.

Будова одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу і ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом ТІХ. В ІЧ-спектрах усіх сполук, у таблетках КВг, присутні характеристичні смуги поглинання функціональних груп. Асоційовані смуги ОН-груп виявляють в області  $3260-3200 \text{ cm}^{-1}$ . Положення максимумів смуг поглинання  $\nu_{\text{C=O}}$  при  $1700 \text{ cm}^{-1}$  і  $\nu_{\text{C-O}}$  біля  $1100 \text{ cm}^{-1}$  свідчить про значну локалізацію електронної густини по зв'язках кисень-вуглець у карбоксильній групі.

Враховуючи перспективність пошуку біологічно активних сполук серед похідних ароматичних кислот по карбоксильній групі, здійснено синтез амідів і гідразидів 2-галоїд-4-сульфамойлбензойної кислоти. Вказані сполуки одержано через ефіри і хлорангідриди 2-галоїд-4-сульфамойлбензойної кислоти. Ефіри легко даються амонолізу і гідразінолізу. У випадку використання слабких нуклеофілів краще віддавати перевагу застосуванню хлорангідридів 2-галоїд-4-сульфамойлбензойних кислот. Реакція відбувається швидко з надлишком аміну чи в присутності триетиламіну для зв'язування хлорводню що виділяється. Етеріфікацію 2-галоїд-4-сульфамойлбензойних кислот проводили метанолом у присутності сірчаної кислоти, а хлорангідриди синтезовано реакцією з тіонілхлоридом у середовищі

бензолу. Синтез амідів і гідразидів 2-галогід-4-сульфамойлбензойних кислот здійснювали згідно зі схемою:



Hal = Cl, Br

n = 2; 3.

В ІЧ-спектрах ефірів 2-галогід-4-сульфамойлбензойної кислоти виділено характеристичні смуги, що відповідають валентним коливанням карбоксильної групи складних ефірів ( $1725 \text{ см}^{-1}$ ). Проява інтенсивних смуг в області  $1300 \text{ см}^{-1}$  і  $1050 \text{ см}^{-1}$  характерне для зв'язку C-O-C.

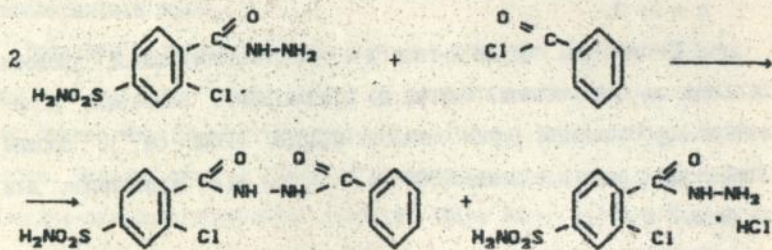
Для амідів характерна наявність смуг, що відповідають валентним коливанням NH-групи ( $3400-3100 \text{ см}^{-1}$ ) і C=O-групи ( $1710 \text{ см}^{-1}$ ). Розташування і кількість смуг, що відповідають валентним коливанням NH-групи вказує на наявність асоціатів утворених за рахунок водневих зв'язків.

Гідразиди 2-галогід-4-сульфамойлбензойних кислот характеризуються появою декількох смуг поглинання в області  $3325-3100 \text{ см}^{-1}$ ,

що відповідають валентним коливанням NH-групи, спостерігаються широкі смуги поглинання в області  $3600-3400 \text{ см}^{-1}$ , що свідчить про утворення водневих зв'язків.

Для оцінки впливу замісників і зокрема положення сульфоаміної групи на реакційну здатність гідразидної групи, була вивчена реакційна здатність гідразиду 2-хлор-4-сульфоамілбензойної кислоти на основі реакції ацилювання останнього бензоїлхлоридом у середовищі хлороформу. Оцінка реакційної здатності подана у порівнянні з іншими гідразидами, одержаними нами раніше (гідразиди 2,4-дихлорбензойної-, 2-хлор-5-сульфоамілбензойної-, 2-хлор-4-нітробензойної кислот).

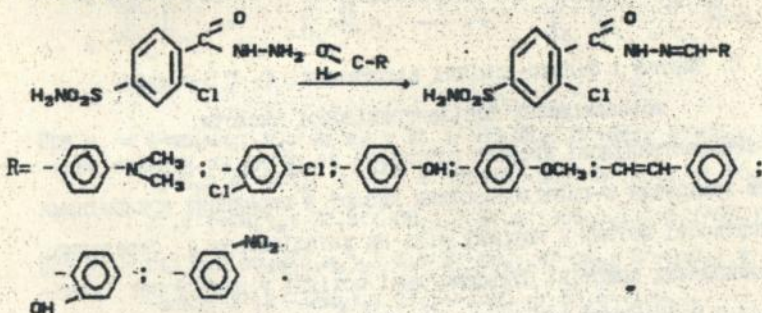
Вибір бензоїлхлориду зумовлений його високою реакційною здатністю і відсутністю автокаталітичного ефекту в реакціях такого типу:



Результати кінетичних досліджень свідчать про те, що реакція ацилювання необоротна і описується рівнянням другого порядку. У інтервалі температур між 298-328 К реакція описується рівнянням Арреніуса. Це дозволило порахувати енергію активації і передекспоненціальний фактор, а також термодинамічні параметри активації: ентальпію, ентропію, вільну енергію за Ейрінгом.

Судячи з констант швидкості реакції введення атома хлору у положення 4 практично не впливає на реакційну здатність гідразидної групи. Наявність електрофільних замісників у *p*-положенні до карбоксильної групи призводить до різкого зменшення реакційної здатності. Так, переміщення сульфаміної групи з положення 5 у положення 4 призводить до зменшення швидкості реакції в 1,6 рази. Це, певно, пов'язано з супрессуванням сульфаміної групи з реакційним центром.

Синтез 2-хлор-4-сульфаміогідразонів здійснено взаємодією відповідних гідразидів з ароматичними альдегідами у середовищі диметилформаміду. Враховуючи меншу реакційну здатність 4-сульфаміолазаміщених у порівнянні з 5-похідними було збільшено час проведення реакції:



Чистота сполук контролювалася методом ТЛХ, а їх будова підтверджена елементним аналізом та інструментальними методами дослідження.

У ІЧ-спектрах гідразонів містяться смуги поглинання функціональних груп:  $\nu_{\text{NH}}$  (3450-3200  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\delta_{\text{NH}}$  (1590-1520  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{C=O}}$  (1620 - 1600  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$  і  $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{s}}$  (біля 1350 і 1160  $\text{cm}^{-1}$ , відповідно).

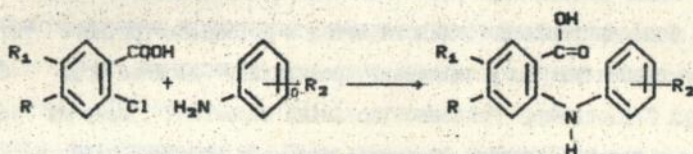
також набір смуг поглинання валентних і деформаційних коливань ароматичного кільця у відповідних областях. Порівняння значень  $\nu_{\text{CO}}$  із раніше одержаними даними щодо 5-сульфамойзамішених показує незначне зменшення максимуму поглинання. Від електронної природи замісників практично не залежить положення достатньо інтенсивної смуги  $\nu_{\text{C=N}}$ . Це пов'язується із локалізацією зв'язку C=N і тим, що у кристалічному стані переважаючою структурою є молекулярна структура з жорстким водневим зв'язком. На користь такого припущення свідчить характер смуг поглинання  $\nu_{\text{N-H}}$  і  $\delta_{\text{NH}}$ . Смуги валентних коливань мають розширений контур, а деформаційні коливання  $\delta_{\text{NH}}$  мають локалізований максимум, що характерно для водневозв'язаних NH-груп. Переважаючою структурою для гідразонів є структура з водневим зв'язком між C=O і NH-групами.

## 2. Синтез і фізико-хімічні властивості 4- і 5-сульфамойзамішених фенілантранілової кислоти.

Фенілантранілові кислоти одержують за реакцією Ульмана взаємодією замішених о-галоїдбензойних кислот з первинними ариламинами у присутності поташу і порошку міді як каталізатора у середовищі висококиплячих спиртів. Сульфамойльні похідні у цих умовах утворюються з незначними виходами - 25-50%. Враховуючи це, з метою вибору оптимальних умов їх синтезу і збільшення виходу випробувані різноманітні варіанти синтезу вказаної групи сполук. Розроблений нами раніше спосіб одержання фенілантранілових кислот, що ґрунтується на проведенні реакції у середовищі апротонних розчинників при синтезі сульфамойльних замішених, не дав позитивних результатів, внаслідок утворення великої кількості продуктів осмо-

лення. Дослідження, проведені нами, дозволили визначити оптимальні умови синтезу 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти. Позитивні результати одержані за відозміненою реакцією Ульмана, шляхом проведення її в металевій автоклаві при 120°C на протязі 6 годин у середовищі ДМФА, при цьому кількість поташу повинна бути обмежена і визначається числом молей необхідних для солеутворення і нейтралізації іонів водню, що виділяються у процесі реакції. Вихід цільових продуктів збільшується до 76-96%.

Синтез 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти проводили за наступною схемою:



При  $R = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ;  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ;  $2'\text{-CH}_3$ ;  $4'\text{-CH}_3$ ;  $2'\text{-OCH}_3$ ;  $4'\text{-OCH}_3$ ;  $2'\text{-Cl}$ ;  $2'\text{-Br}$ ;  $2'\text{-NO}_2$ ;  $3'\text{-NO}_2$ ;  $4'\text{-NO}_2$ ;  $4'\text{-Cl}$ ;  $2',4'\text{-(-CH}_3)_2$ ;  $2',5'\text{-(-CH}_3)_2$ ;  $3',4'\text{-(-CH}_3)_2$ ;  $3',5'\text{-(-CH}_3)_2$ .

При  $R = \text{Cl}$ ;  $R_1 = \text{SO}_2\text{N(C}_2\text{H}_5)_2$ ;  $R_2 = 2'\text{-CH}_3$ ;  $4'\text{-CH}_3$ ;  $2'\text{-OCH}_3$ ;  $4'\text{-OCH}_3$ ;  $2',4'\text{-(-CH}_3)_2$ ;  $2',5'\text{-(-CH}_3)_2$ ;  $3',5'\text{-(-CH}_3)_2$ .

Будова одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу, методами ІЧ- та УФ-спектроскопії, а чистота і індивідуальність методом ТЛХ. В ІЧ-спектрах 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти виявляються характеристичні смуги функціональних груп. Особливості ІЧ-спектрів як 4- так і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілових кислот є наявність широкої смуги поглинання в області  $3400\text{-}2500\text{ см}^{-1}$ , яка містить ряд слабо проявлених максимумів близько  $3100\text{-}2500\text{ см}^{-1}$ . Це можна пояснити асоціа-

цією молекул за рахунок МВЗ. УФ-спектри свідчать про те, що для 2'-метокси-оксидних можливе утворення ВВЗ між метокси-групою та атомом водню аміногрупи. В ІЧ-спектрах у розчині  $CCl_4$  на відміну від ІЧ-спектрів у таблетках КВг коливання карбоксильної групи має дуплетну структуру ( $\sim 1700-1670 \text{ см}^{-1}$ ), що відповідає поглинанню зв'язаної карбоксильної групи мономеру та димеру, при цьому в  $CCl_4$  відсутня смуга вільної NH-групи в області  $3430 \text{ см}^{-1}$ . Таким чином навіть у сильно розбавлених хлористовуглецевих розчинах кислоти, що вивчаються, існують у вигляді мономерів з ВВЗ і димерів з МВЗ.

З метою дослідження реакційної здатності сульфаміольних похідних фенілантранілової кислоти методом потенціометричного титрування визначені рКа у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану). Показано, що зміна положення і природи замісника в неантраніловому фрагменті молекули незначно позначається на величині рКа ( $\Delta pKa \sim 0,08$ ). Переміщення сульфаміольної групи з 4-положення в 5-те викликає послаблення кислотних властивостей на 1,20 одиниць рКа, що пов'язано, очевидно, з відсутністю супряження між сульфаміольною групою і реакційним центром, що призводить до зменшення стабільності аніонів відповідних кислот. Бивчення залежності констант іонізації від  $\sigma$ -констант Гаммета для 4- і 5-сульфаміользаміщених показує, що розмір  $\rho$  для 4-заміщених (0,82) вище, ніж для 5-заміщених (0,72), що підтверджує висловлене припущення. Використовуючи одержані нами, а також літературні дані ми обчислили параметри об'єднаного рівняння Гаммета, що описує вплив замісників в антраніловому ( $\sigma$ ) і неантраніловому ( $\sigma^*$ ) фрагментах молекули фенілантранілової кислоти на рКа:

$$pK_a = (6,72 \pm 0,04) + (-1,87 \pm 0,05)\sigma + (-0,73 \pm 0,07)\sigma'$$

$$n = 123$$

$$r = 0,933$$

$$s = 0,17$$

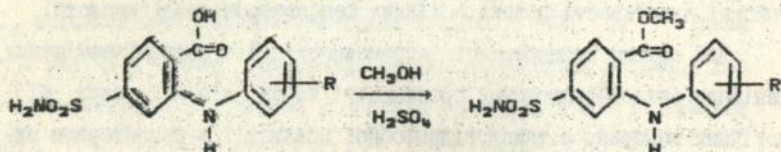
З рівняння випливає, що чутливість реакційного центру до впливу замісників в антраніловому фрагменті молекули в 2,3 рази вище, ніж в неантраніловому. Одержане на основі великого числа експериментальних даних рівняння дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості різних похідних фенілантранілової кислоти.

Для оцінки транспортної спроможності 4-сульфамолзаміщених фенілантранілової кислоти, проникності через ліпідні шари біологічних мембран, а також гідрофобної взаємодії з рецепторами визначені їх коефіцієнти розподілу (P) у системі октанол-вода. Концентрація речовин визначалась методом двофазного титрування. Беручи до уваги, що кислоти, які вивчаються, є слабкими електролітами попередньо були визначені їх ступені іонізації, котрі враховувались при визначенні P. Проведено розрахунок теоретичного значення  $\lg P$  за методом Ханча-Лео, їх значення виявляють систематичні відхилення від експериментальних значень  $\lg P$ , що, очевидно, пов'язане зі взаємним впливом окремих фрагментів молекули. У ряді сполук, що досліджуються, відносна гідрофобність залежить від природи замісника в неантраніловому фрагменті молекули. Замісники гідрофобного характеру закономірно підвищують коефіцієнт розподілу. Ліпофільні властивості зростають у галоїдпохідних. Обчислені константи гідрофобності для хлор- і бромзаміщених близькі до теоретичних. Значення  $\lg P$  зростає під впливом металічних радикалів і близькі до теоретичного, обчисленого з використанням констант Реккера.

З метою встановлення залежності "структура-дія" було цікаво

здійснити синтез метилових ефірів 4-сульфамойлфенілантранілової кислоти.

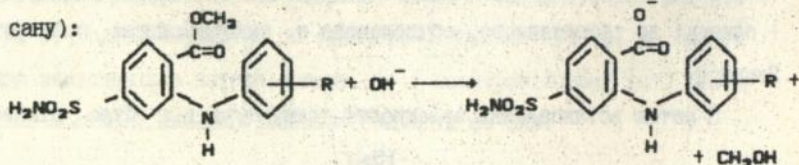
Синтез даних сполук здійснено прямою реакцією етерифікації за Фішером у середовищі абсолютного метанолу в присутності сірчаної кислоти як каталізатора:



R = H; 4'-CH<sub>3</sub>; 2'-OCH<sub>3</sub>; 4'-OCH<sub>3</sub>; 2'-Br; 2'-NO<sub>2</sub>; 3'-NO<sub>2</sub>; 4'-NO<sub>2</sub>; 2'-CH<sub>3</sub>; 2',4'(-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2',5'(-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 3',4'(-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 3',5'(-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 4'-Cl.

В ІЧ-спектрах поглинання метилових ефірів 4-сульфамойлфенілантранілової кислоти спостерігаються характеристичні смуги поглинання функціональних груп. Положення максимуму карбоксильної групи  $\nu_{C=O}$  (1702-1672 см<sup>-1</sup>) що зміщено в область низькочастотних смуг, що характерно для складних ефірів. Характерна також наявність інтенсивних смуг поглинання асиметричних валентних коливань C-O-C в області 1305-1298 см<sup>-1</sup> і менш активних - симетричних валентних коливань C-O-C в області 1050 см<sup>-1</sup>.

Враховуючи, що реакція лужного гідролізу є одним з можливих шляхів метаболізму ефірів був вивчений її механізм на прикладі метилових ефірів у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 % діоксану):

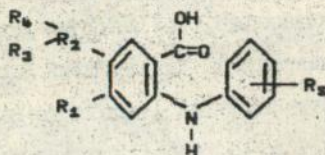


Константи швидкості реакції визначались за зміною концентрації нуклеофілу ( $\text{OH}^-$ ) через окремі проміжки часу. Процес описується кінетичним рівнянням другого порядку. Константи швидкості лужного гідролізу досліджуваної реакційної серії визначаються електронною природою і положенням замісника в неантраніловому фрагменті молекули. Введення електронодонорних замісників зменшує швидкість реакції, електроноакцепторних – навпаки підвищує, що пов'язано, очевидно, зі стабілізацією аніону відповідних похідних 4-сульфамойлфенілантранілової кислоти. Для реакції лужного гідролізу сполук, що вивчаються, справедливий  $\text{V}_{\text{AC}}^2$  механізм, про що також свідчить додатня величина реакційного параметру  $\rho$ . Підкорення рівнянню Арреніуса, що спостерігається для всіх сполук, дозволило обчислити енергію активації і передекспоненціальний фактор, а також термодинамічні параметри активації: ентальпію, ентропію, вільну енергію по Ейрінгу.

Дифеніламінові індикатори широко застосовуються в аналітичній практиці як редокс-індикатори і реагенти. Маючи ряд переваг, декотрі з них характеризуються і своїми недоліками. Так, дифеніламін і фенілантранілова кислота через погану розчинність мають нестабільний редокс-потенціал, дифеніламін-4-сульфо кислота має низький потенціал переходу забарвлення, редоксал – є канцерогенним. Відомо, що введення в молекулу дифеніламіну електрофільних замісників призводить до одержання більш ефективних і стійких редокс-індикаторів. В цьому плані сульфамойлзаміщені фенілантранілової кислоти можна розглядати як похідні дифеніламіну, котрі містять два електрофільних угруповання, що повинно підвищити формальний окислювально-відновний потенціал, покращуючи тим самим

індикаторні властивості двого класу сполук.

Виходячи з цього, на кафедрі аналітичної хімії УкрФА були запропоновані як реагенти та редокс-індикатори 5-діетилсульфамол-1-5-бутилсульфамол-2'-метоксифенілантранілові кислоти, які реалізовані при кількісному визначенні ферриціанід-іонів, ізоніазиду, аспрессину та глісульфазиду. Враховуючи це було проведено систематичне дослідження аналітичних можливостей 4- і 5-сульфамолзамішених фенілантранілової кислоти загальної формули:



При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=H$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=CH_3$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=CH_3$ ;  $R_4=CH_3$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=C_2H_5$ ;  $R_4=C_2H_5$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=C_6H_5$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=H$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=(CH_2)_2-OH$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=H$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=CH_3$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=CH_3$ ;  $R_4=CH_3$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=C_2H_5$ ;  $R_4=C_2H_5$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=C_6H_5$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=Cl$ ;  $R_2=SO_2N$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=(CH_2)_2-OH$ ;  $R_5=2'-CH_3; 4'-CH_3; 2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 3', 4'-CH_3$ .

При  $R_1=SO_2NH_2$ ;  $R_5=2'-OCH_3; 4'-OCH_3; 4'-CH_3; 2', 5'-CH_3; 3', 5'-CH_3$ .

При цьому були досліджені основні параметри реагентів: величини потенціалів переходу ( $E_{trans}$ ). Їх залежність від рН-середовища, спектральні характеристики продуктів окислення фенілантранілових кислот, що вивчаються. Прямим потенціометричним титруванням сильними окислювачами, а також непрямим методом Вальдена визначені редокс-потенціали у кислому та лужному середовищах. Стабільність потенціалу зберігається у межах 0,5-4,0 М  $H_2SO_4$  і 3,0-6,0 М КОН, при цьому спостерігається різниця у величинах редокс-потенціалів для кислого ( $E_{trans} \sim 0,80$ ) і лужного середовищ ( $E_{trans} \sim 0,32$ ). Крім того, перехід від кислого до лужного середовища супроводжується гіпсохромним зсувом у спектрах поглинання продуктів окислення сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти. Визначено вплив положення і природи замісника у молекулі на значення редокс-потенціалу і спектральні характеристики продуктів окислення. Встановлено, що найбільший вплив на значення редокс-потенціалу і спектральні характеристики продуктів окис-

лення 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти чинять замісники в л-положенні до атому азоту вторинної аміногрупи.

Стабільність редокс-потенціалу і оптимальні спектральні характеристики продуктів окислення, характерними для редокс-індикаторів мають сульфамойльні похідні фенілантранілової кислоти, що містять у 2'-положенні метоксигрупу.

Методом Остромисленського-Джоба-Бабо визначено число електронів, що приймають участь в окислювально-відновному процесі і на основі цього запропонована схема окислення сульфамойльних заміщених фенілантранілової кислоти.

Систематичне вивчення аналітичних можливостей 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти, дозволяє зробити висновок про перспективність використання 4- і 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти з електронодонорними замісниками в 2'-положенні в лужному середовищі як редокс-індикаторів і реагентів. Серед досліджуваного ряду вигідніше використовувати 5-сульфамойлзаміщені, які у лужному середовищі можуть бути застосовані як редокс-індикатори для визначення сполук, що містять гідразидну, гідразинову групи, а також перекисних сполук.

### 3. Біологічна активність синтезованих сполук.

Біологічні дослідження синтезованих сполук проводились на кафедрах фізіології, клінічної фармації та фармакотерапії УкрФА і Запорізького медичного інституту.

Виходячи зі структурних передумов 33 сполуки були піддані біологічному скрінінгу на виявлення протизапальної, антибактеріальної, нейролептичної і діуретичної активностей.

Випробування на протизапальну дію дозволили виділити 7 найбільш активних від аналога за дією (індометацин) сполук. Серед них слід відмити 4-диметилсульфамол-2-хлор- і 4-сульфамол-2-хлорбензойні кислоти які знижують протизапальну реакцію на 68-73%. Ефіри і гідразони виявились менш активними в порівнянні з відповідними кислотами (40-56%). Серед сульфамолних заміщених фенілантранілової кислоти практичній інтерес викликає 4-сульфамол-2',4'-диметилфенілантранілова кислота, яка проявляє виражену антиексудативну дію (51%).

В антибактеріальному відношенні сполуки, що вивчаються, виявились не перспективними.

Дані біологічних досліджень свідчать про перспективність пошуку нейролептичних засобів у ряду похідних 4-сульфамолзаміщених фенілантранілової кислоти. Практично всі замішені виявили нейролептичний ефект. Найбільш активними виявились сполуки, що містять у неантраніловому фрагменті метильні групи. Нейролептична активність 4-сульфамолзаміщених фенілантранілової кислоти знаходиться у межах 32-61% активності аміназину (58%).

Здатність похідних антранілової кислоти активно впливати на зовнішню функцію нирок послужила практичною передумовою для випробування синтезованих сполук на виявлення діуретичної активності. Найбільш перспективними виявились amid 2-хлор-4-сульфамолбензойної кислоти і 4-сульфамол-2'-метокси- і 4'-нітрофенілантранілові кислоти, діуретична активність яких складає 41%, 38%, 44% відповідно, в порівнянні з еуфіліном (37%).

Встановлено кількісне співвідношення структура-діуретична активність методом математичного моделювання Ханча. Діуретична

активність зростає зі зменшенням рК<sub>a</sub>. При значенні lgP = 1,75 діурез мінімальний, збільшення чи зменшення ліпофільних властивостей молекули відносно lgP=1,75 викликає посилення діуретичної активності 4-сульфамойлфенілантранілових кислот.

Дані біологічних досліджень свідчують про перспективність пошуку протизапальних, нейролептичних та діуретичних засобів у ряду 4-сульфамойлбензойної і 4-сульфамойлфенілантранілової кислот.

#### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку біологічно активних сполук здійснено хімічні перетворення на основі 2-галоїд-4-сульфамойлбензойних кислот:

-вивчені реакції їх етерифікації, амідування і гідразінолізу;

-взаємодією гідразиду 2-хлор-4-сульфамойлбензойної кислоти з ароматичними карбонільними сполуками одержано відповідні гідразони;

2. За відозміненов методиком Ульмана здійснено синтез 4- і 5-сульфамойлзамішених фенілантранілової кислоти. Одержані метилові ефіри 4-сульфамойлфенілантранілової кислоти.

3. В процесі виконання роботи одержано 65 неописаних у літературі сполук, структура яких підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та УФ-спектроскопії. Чистота та індивідуальність контролювалася методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

4. В результаті досліджень вирішений ряд теоретичних питань:

-вивчено кінетичні і термодинамічні параметри реакції аци-

лвання гідразидів сульфамілбензойних кислот бензоїлхлоридом;

-визначено константи іонізації заміщених 4-сульфамілфенілантранілової кислоти, та вплив замісників у неантраніловому фрагменті молекули на кислотно-основні властивості;

-з використанням метода двофазного (екстракційного) титрування проведено кількісне визначення заміщених 4-сульфамілфенілантранілової кислоти у системі октанол-вода, що дозволило вивчити їх ліпофільні властивості, визначити коефіцієнти розподілу і фрагментарні константи гідрофобності;

-вивчено кінетику лужного гідролізу метилових ефірів похідних 4-сульфамілфенілантранілової кислоти. Визначено кінетичні та термодинамічні параметри реакції. Встановлено вплив замісників на швидкість реакції.

5. Досліджено аналітичні можливості 4- і 5-сульфамілзаміщених фенілантранілової кислоти, запропоновано для практичного використання нові редокс-індикатори.

6. Біологічному скрінінгу було подано 33 синтезованих сполук на виявлення протизапальної, антибактеріальної, нейролентичної та діуретичної активності. Встановлено деякі закономірності між хімічною будовою і фармакологічною активністю у зазначеному ряді сполук. Проведено кількісну оцінку впливу фізико-хімічних констант і параметрів ліпофільності на діуретичну активність синтезованих сполук.

#### ОСНОВНИЙ ВМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ОПУБЛІКОВАНО У ПРАЦЯХ

Г.Перспективы использования производных Фенилантраниловой кислоты в фармацевтической практике / А.Н.Гайдукевич, Г.П.Казаков, Н. Ю.Голик и др. // Актуальные вопросы фармацевтической науки и прак-

тики.: (Тез. докл.) -- Курск, 1992. -- С.7.

2. Синтез и биологическая активность солей замещенных фенилантраниловой кислоты / А.Н.Гайдукевич, С.В.Колесник, Н.Ю.Голик и др.; Харьк. гос. фармац. институт. - Харьков, 1990. - 8 с. - Деп. в УкрНИИТИ 11.10.90, № 1701 - Ук 90.

3. Синтез, реакционная способность и биологическая активность сульфамойльных производных галоидбензойной и фенилантраниловой кислот / А.Н.Гайдукевич, Н.Ю.Голик, Т.А.Костина и др. // Тез. докл. научно-практической конференции, 23-24 сентября 1992 г. - Харьков. - С. 120.

4. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных фенилантраниловой кислоты / А.Н.Гайдукевич, С.В.Колесник, Н.Ю.Голик и др.; Харьк. гос. фармац. институт. - Харьков, 1990. - 13 с. - Деп. в УкрНИИТИ 3.10.90, № 1654 - Ук 90.

5. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных бензойной кислоты / Г.П.Казаков, С.Г.Леонова, Н.Ю.Голик // Реализация научных достижений в практической фармации // Тез. докл. респ. научной конференции, 16-18 окт. 1991 г. - Харьков. - С. 130.

6. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность сульфамойльных производных бензойной кислоты / Н.Ю.Голик // Современные проблемы фармации.: (Тез. докл.). - Харьков. 1993. - С. 23.

7. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность сульфамойльных производных фенилантраниловой кислоты / А.Н.Гайдукевич, Г.П.Казаков, Н.Ю.Голик и др. // Фармац. журн. - 1991. - № 4. - С. 66-69.

8. Способ получения сульфамойльных производных фенилантраниловой кислоты: Инф. письмо / Сост. А.Н.Гайдукевич, Г.П.Казаков, С.В.Колесник, Н.Ю.Голик и др. - Киев, 1993. - Вып. - По проблеме "Фармация".

СИНТЕЗ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
СУЛЬФАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛОИДБЕНЗОЙНОЙ И  
ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТ.

## РЕЗЮМЕ

Осуществлен синтез новых групп биологически активных соединений в ряду 4-сульфамойлзамещенных 2-галюидбензойной (эфиры, амиды, гидразиды, ацилгидразоны) и 4- и 5-сульфамойлпроизводных фенилантраниловой кислоты, исследованы их физико-химические свойства. Усовершенствован способ получения сульфамойльных замещенных фенилантраниловой кислоты, который нашел отражение в информационном письме. Изучены кинетические и термодинамические параметры реакции ацилирования гидразидов сульфамойлбензойных кислот, а также реакции щелочного гидролиза метиловых эфиров 4-сульфамойлпроизводных фенилантраниловой кислоты. Проведен анализ влияния электронной природы и положения заместителей на исследованный процесс. Данные кинетических и термодинамических параметров реакции ацилирования гидразидов использованы при синтезе соответствующих гидразонов.

Изучены липофильные свойства 4-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой кислоты, что позволило установить некоторые закономерности и корреляционные зависимости между физико-химическими свойствами и биологическим действием.

Проведено систематическое исследование аналитических возможностей 4- и 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой кислоты и дана сравнительная оценка изучаемым соединениям при использовании в качестве редокс-индикаторов.

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическому скринингу на проявление противовоспалительной, антибактериальной, нейролептической и диуретической активности.

## SYNTHESIS, REACTIVITY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SULPHAMOYL DERIVATIVES OF HALOIDBENZOIC AND PHENYLANTRANILIC ACIDS.

### S U M M A R Y

The synthesis of new groups of biologically active compounds in the range of 4-sulphamoyl substitutes of 2-haloidbenzoic acid (esters, amides, hydrazides, acylhydrazones) and 4- and 5-sulphamoyl derivatives of phenylantranilic acids was carried out; their

physico-chemical properties were investigated. The way of obtaining phenylantranilic acid sulphamoyl substitutes was improved. It was reflected in the information letter. Kinetic and thermodynamic reaction parameters of sulphamoylbenzoic acids hydrazides acylation as well as alkaline hydrolysis reaction of methyl esters of phenylantranilic acid sulphamoyl derivatives were studied. Analysis of the influence of electron nature and substitutes position on the process investigated was carried out. The data of kinetic and thermodynamic parameters of hydrazides acylation reaction were used while synthesizing the corresponding hydrazones.

Lipophilic properties of phenylantranilic acid 4-sulphamoyl derivatives were studied. It allowed to establish some regularities and correlation dependencies between physico-chemical properties and biological action.

Systematic investigation of analytical possibilities of phenylantranilic acid 4- and 5-sulphamoyl substitutes was carried out and the comparative evaluation of the compounds under research while using them as redox-indicators was given.

The compounds synthesized were subjected to biological screening for anti-inflammatory, antibacterial, neuroleptic and diuretic activity.



Подписано к печати 6.04.94г. Формат 64х84, I/16, Бумага для  
множительных аппаратов, печать офсетная, ротап rint XDC,  
зак. 681. тир. 100. 310002 г. Харьков ул. Маршала Вазанова 28

AB29.586

**AB 29.586**