

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗИДОВ N-АДАМАНТОИЛ(ФУРАНОИЛ-2)-5- БРОМ(ЙОД)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Е. Р. Курбатов, Т. А. Чупина, Л. М. Коркодинова, Т. Ф. Одегова

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 03.12.2012 г.

Аннотация. С целью получения новых биологически активных соединений были синтезированы ацилгидразиды N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)-антраниловой кислоты. Исследована их противомикробная активность. Показана перспективность поиска соединений с противомикробной активностью в данном ряду.

Ключевые слова: Ацилгидразиды N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)-антраниловых кислот, противомикробная активность.

Abstract. The acylhydrazides of N-adamantoil(furanoil-2)-5-iod(brom)antranylic acids were synthesized to obtain new biologically active compounds. Their antimicrobial activity was investigated. Perceptiveness of search of compounds with antimicrobial activity in this the group of compounds.

Keywords: Acylhydrazides of N-adamantoil(furanoil-2)-5-iod(brom)antranylic acids, antimicrobial activity.

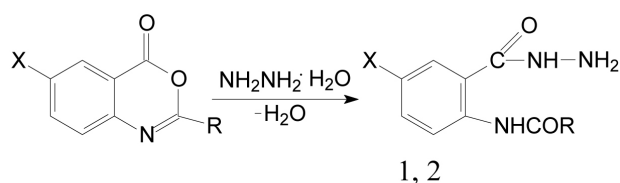
ВВЕДЕНИЕ

Производные антраниловой кислоты являются перспективным классом соединений для поиска биологически активных веществ благодаря широкому спектру фармакологической активности, например, противовоспалительной, анальгетической, противовирусной и антимикробной [1-4].

С целью поиска новых высокоэффективных соединений с противомикробной активностью были получены ацилгидразиды N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловой кислоты.

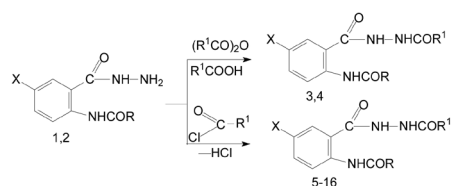
При кипячении в бензоле в течение 1 ч с адамантоил- или с фураноилхлоридом 5-бром(йод)антраниловых кислот, были получены N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловые кислоты. Путем внутримолекулярной циклизации синтезированы 6-(бром)йод-2-адамантил(фурил)-3,1-бензоксазин-4-оны по известной методике [5]. Гидразид N-(фураноил-2)-5-йодантраниловой кислоты (1) получен в результате взаимодействия 6-йод-2-фурил-3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде триметиламина (45%-ного водного) при нагревании до 80°C в течение 1 ч, а гидразид N-адамантоил-5-бромантраниловой кислоты (2)

реакцией соответствующего 3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом при температуре 18-20°C в 95%-ном этаноле:



X=I, R=фурил(1); X=Br, R=адамантил (2)

Ацилгидразиды N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловой кислоты (3-16) получены реакцией ацилирования гидразидов 1, 2 хлорангидридами и ангидридами различных кислот в бензоле при нагревании до 80 °С в течение 40-60 мин:



X=I, R=фурил: R¹=CH₃(3); R¹=CH₂CH₃(4); R¹=(CH₂)₂CH₃(5); R¹=CH₂Cl(6); R¹=(CH₂)₃Cl(7); R¹=фурил-2(8); R¹=C₆H₅(9); R¹=C₆H₄-4-CH₃(10); R¹=CH₂C₆H₅(11); R¹=C₆H₄-4-NO₂(12)

X=Br, R=адамантил: R¹=фурил(13); R¹=C₆H₄-4-CH₃(14); R¹=C₆H₅(15); R¹=C₆H₄-4-NO₂(16).

Полученные соединения являются кристаллическими веществами белого, белого с желтоватым оттенком или желтого цвета. Нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях – ДМФА, ДМСО и ацетоне. Физико-химические и спектральные характеристики представлены в табл. 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре фирмы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) в ДМСО- d_6 (дейтерированном диметилсульфоксиде), внутренний

Таблица 1

Физико-химические и спектральные характеристики гидразидов и ацилгидразидов *N*-адамантоил (фураноил-2)-5-бром (йод)антралиновых кислот

№ п/п	T пл, °С	Выход, %	ИК спектр, (таб. КВт), ν , см $^{-1}$.	ЯМР ^1H спектр, (ДМСО- d_6), δ , м. д.:
1	209-211	71.5	-	4.91 c (2H, NH $_2$); 6.66-8.36 м (6H, 2Ar); 9.99 c (H, CONH); 12.22 c (H, NHCO).
2	159-160	79.0	3415, 3315 (NH); 1645, 1620 (CO).	1.9-2.10 d (15H, Ad); 5.40 (2H, NH $_2$); 7.45-8.25 м (4H, C $_6$ H $_3$ +CONH); 9.75 c (H, NHCO).
3	248-250	77.8	-	1.93 c (3H, CH $_3$); 6.62-8.35 м (6H, 2Ar); 9.97 c (H, CONH); 10.60 c (H, NHCO); 11.79 c (H, NHCO).
4	217-219	55.0	-	1.14 т (3H, CH $_3$); 2.15 м (2H, CH $_2$); 6.65-8.36 м (6H, 2Ar); 9.92 c (H, CONH); 10.61 c (H, NHCO); 11.79 c (H, NHCO).
5	194-196	46.7	3300, 3250, 3200 (NH); 1690, 1660, 1610 (CO).	0.95 т (3H, CH $_3$); 1.63 м (2H, CH $_2$); 2.17 т (2H, CH $_2$); 6.59-8.29 м (6H, 2 Ar); 9.91 c (H, CONH); 10.62 c (H, NHCO); 11.89 c (H, NHCO).
6	205-207	41.1	-	4.20 c (2H, CH $_2$); 6.64-8.35 м (6H, 2Ar); 10.45 c (H, CONH); 10.84 c (H, NHCO); 11.72 c (H, NHCO).
7	200-202	44.2	-	2.08 м (2H, CH $_2$); 2.37 т (2H, CH $_2$); 3.67 т (2H, CH $_2$); 6.62-8.35 м (6H, 2Ar); 10.03 c (H, CONH); 10.63 c (H, NHCO); 11.76 c (H, NHCO).
8	180-182	44.5	-	6.57-8.43 м (9H, 3Ar); 10.37 c (H, CONH); 10.73 c (H, NHCO); 11.96 c (H, NHCO).
9	242-244	47.3	3280 (NH); 1710, 1680, 1655 (CO).	6.59-8.40 м (11H, 3Ar); 10.56 c (H, CONH); 10.81 c (H, NHCO); 11.85 c (H, NHCO).
10	233-235	42.9	-	2.36 c (3H, CH $_3$); 6.61-8.39 м (10H, 3Ar); 10.48 c (H, CONH); 10.78 c (H, NHCO); 11.86 c (H, NHCO).
11	228-230	58.2	3300, 3200 (NH); 1695, 1670, 1605(CO).	3.53 c (2H, CH $_2$); 6.66-8.35 м (11H, 3Ar); 10.29 c (H, CONH); 10.69 c (H, NHCO); 11.78 c (H, NHCO).
12	271-273	54.7	3250 (NH); 1690, 1650, 1630 (CO).	6.61-8.40 м (10H, 3Ar); 10.96 c (2H, CONH, NHCO); 11.79 c (H, NHCO).
13	219-220	47.8	-	1.66-1.99 d (15H, Ad); 6.60-8.51 м (6H, Ar); 10.47 c (H, NHCO); 11.00 c (H, NHCO).
14	270-271	45.45	-	1.66-1.99 d (15H, Ad); 2.35 c (3H, CH $_3$); 7.22-8.41 м (7H, 2Ar); 10.48 c (H, NHCO); 10.99 c (H, NHCO); 11.3 c (H, NHCO).
15	274-275	60.0	3368, 3240 (NH); 1704, 1656, 1620 (CO).	1.66-1.99 d (15H, Ad); 7.44-8.51 м (8H, 2Ar); 10.56 c (H, NHCO); 10.76 c (H, NHCO); 10.98 c (H, NHCO).
16	299-301	43.76	3376, 3240 (NH); 1708, 1660, 1600 (CO); 1532 (NO $_2$).	1.66-1.99 d (15H, Ad); 7.64-8.53 м (7H, 2Ar); 10.98 д (3H, NHCO).

стандарт – ГМДС. Расчет химических сдвигов протонов вели по шкале δ , м.д.. ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках КВг. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах "Sorbfil" в системе бензол-ацетон-хлороформ (9:1:1), пятна детектировали парами йода.

Гидразид N-(фураноил-2)-5-йодантраниловой кислоты (1):

К 3.0 г (0.00885 моль) 6-йод-2-фурил-3,1-бензоксазин-4-она в 5 мл метиламина 45%-ного водного прибавляют 0.75 г (0.01500 моль) гидразингидрата в 2 мл триметиламина 45%-ного водного. Выдерживают при нагревании до 80 °С в течение 1 часа. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Гидразид N-адамантоил-5-бромантраниловой кислоты (2):

К 0.7 г (0.00194 моль) 6-бом-2-адамантил-3,1-бензоксазин-4-она в 5 мл этанола прибавляют 0.12 г (0.00388 моль) гидразингидрата в 2 мл этанола и выдерживают при температуре 18-20 °С при перемешивании в течение 1ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Фураноилгидразид N-(фураноил-2)-5-йодантраниловой кислоты (8):

К 0.3 г (0.00081 моль) гидразида N-(фураноил-2)-5-йодантраниловой кислоты (1) в 3 мл бензола прибавляют 0.13 г (0.00097 моль) фууроилхлорида в 2 мл бензола. Выдерживают при нагревании до 80 °С в течение 1 часа. Бензол отгоняют, реакцию массу выливают в воду и нейтрализуют натрия карбонатом. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Ацилгидразиды N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловой кислоты (3-7, 9-16) получены аналогично. Для соединений 3, 4 в качестве ацилирующих агентов использованы ангидриды, соответствующих кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Бактериостатическую активность по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [6]. В качестве растворителя соединений использовали диметилформамид. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7.0) с различной кон-

центрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел на 1 мл.

Через 18-20 ч выдержки контрольных пробирок в термостате при температуре 37°С фиксировали результат. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные подавляющие концентрации (МПК) (табл. 2). Бактериостатический эффект сравнивали с действием диоксида [7].

Таблица 2
Противомикробная активность исследуемых соединений

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
1	<1000	<1000
2	1000	1000
3	<1000	<1000
4	1000	1000
5	1000	500
6	250	500
7	1000	1000
8	1000	1000
9	1000	1000
10	1000	500
11	1000	1000
12	1000	1000
13	1000	1000
14	1000	1000
15	1000	1000
16	1000	1000
диоксидин	62.5-1000	3.9-62.5

В ходе исследования установлено, полученные соединения проявляют угнетающее действие на рост микроорганизмов на уровне исходных веществ (1, 2). При введении в NH-гидразидный фрагмент бутироильного (5) или 4-метилбензоильного (10) заместителей происходит повышение противомикробной активности (ПМА) по отношению к *E. coli* и составляет 500 мкг/мл, а при введении хлорацетильного остатка (6) повышается ПМА в сравнии с исходным соединением (1) по отношению к обоим штаммам *St. aureus* и *E. coli* и составляет 250 и 500 мкг/мл соответственно.

Таким образом, класс ацилгидразидов N-адамантоил(фураноил-2)-5- бром(йод)антраниловой кислоты является перспективным для дальнейшего поиска биологически активных веществ с противомикробным действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курбатов Е.Р. Синтез и противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот. / Е.Р. Курбатов [и др.] // Хим.-фармац. журн. — 2008. — Т. 42, №12. — С. 16-18.
2. Васильева М.Ю. Углубленное исследование

перспективных амидов N-замещенных антралиновых кислот / М.Ю. Васильева [и др.] // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств. Материалы Росс. науч.-практ. конф., посвященной 70-летию ПГФА. — Пермь, 2007. — С. 310-312.

3. Власова Н.А. Синтез, свойства и противомикробная активность ацилгидразидов N-бензоил-5-бром(йод)антралиновых кислот. / Н.А. Власова [и др.] // Материалы Росс. науч.-практ. конф. «Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения», проводимой в рамках 14-й международной выставки «Медицина и здоровье» (13-15 ноября 2008г.). — Пермь, 2008. — С. 212-216.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т., 15-е изд. Перераб. и доп. / М.Д. Машков-

ский. — М.: Новая Волна. — 2002. — Т. 2 — С. 890.

5. Курбатов Е.Р. Синтез, свойства и противомикробная активность моно- и дизамещенных производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов. / Е.Р. Курбатов [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. — Воронеж, 2007. — С. 129-131.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Бион, 2005. — 504 с.

7. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е.Н. Падейская // Инфекц. и антимикроб. терапия. — 2001. — Т.3, № 5. — С.150-155.

Курбатов Евгений Раисович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии очного факультета ПГФА; e-mail: kurbatov@pfa.ru

Чупина Татьяна Анатольевна — аспирант кафедры фармацевтической химии очного факультета ПГФА; e-mail: chupinat81@mail.ru

Коркодинова Любовь Михайловна — доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии очного факультета ПГФА

Одегова Татьяна Федоровна — доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии с основами гигиены, ректор ПГФА.

Kurbatov Evgenie R. — the candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor of department of pharmaceutical chemistry of internal faculty PGFA; e-mail: kurbatov@pfa.ru

Chupina Tatyana A. — the post-graduate student of chair of pharmaceutical chemistry of internal faculty PGFA; e-mail: chupinat81@mail.ru

Korkodinova Ljubov M. — the doctor of pharmaceutical sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry of full-time faculty PGFA

Odegova Tatyana F. — the doctor of pharmaceutical sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology of the basics of hygiene, rector PGFA.