

# СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДА N-АЛЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.Р. Курбатов, А.Б. Шакирова, Л.М. Коркодинова,  
С.М. Басс, Т.И. Ярыгина

Кафедра фармацевтической химии очного факультета  
Пермская государственная фармацевтическая академия  
*ул. Полевая, 2, Пермь, Россия, 614081*

Синтезирован амид N-аллилантраниловой кислоты, структура подтверждена с помощью данных ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H- и хроматомасс-спектров, исследованы противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая, ulcerогенная и антигипоксическая активности, острая токсичность.

**Ключевые слова:** амид N-аллилантраниловой кислоты, противовоспалительная, анальгетическая активности, острая токсичность.

В результате поиска биологически активных соединений в ряду амидов N-замещенных антраниловых кислот [1] выявлено соединение, проявившее наибольший противовоспалительный эффект — амид N-аллилантраниловой кислоты.

Амид N-аллилантраниловой кислоты получают реакцией алкилирования амида антраниловой кислоты бромистым аллилом при перемешивании в водной среде без нагревания в течение 1 часа.

Полученное соединение представляет собой белый кристаллический порошок, который практически не растворим в воде, легко растворим в диметилформамиде и ацетоне, мало растворим в этаноле 95%. Структура полученного соединения подтверждена данными ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H- и хроматомасс-спектров.

В ИК-спектре рассматриваемого соединения наличие амидной группы подтверждается присутствием характерных полос поглощения в области  $3400\text{ см}^{-1}$  ( $\text{CONH}_2$ ) и в области  $1670\text{ см}^{-1}$  ( $\text{CONH}_2$ ). Полоса поглощения вторичной аминогруппы наблюдается в интервале  $3200\text{ см}^{-1}$ .

ЯМР<sup>1</sup>H спектр соединения записан на Фурье-спектрометре фирмы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) в дейтерированном диметилсульфоксиде, внутренний стандарт — ГМДС. В спектре наблюдаются сигналы протонов двух метиленовых групп ( $\text{CH}_2$ , =  $\text{CH}_2$ ) в области 3,66 м.д. в виде дуплета и в области 5,2 м.д. в виде триплета соответственно. Сигнал протона метиновой группы (=CH-) прописывается в виде мультиплета в интервале 5,46—6,2 м.д. Мультиплет в интервале 6,46—7,55 м.д. соответствует химическому сдвигу протонов ароматического кольца и вторичной аминогруппы ( $\text{C}_6\text{H}_4$ , NH). Сигнал протонов амидной группы ( $\text{CONH}_2$ ) наблюдается в области 8,01 м.д.

Хроматомасс-спектр вещества записан на хроматомасс-спектрометре «HP-6890» с МСД-5973 в хлороформе. Объем ввода 1 мкл. Условия разделения: колонка DB-5MS, 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм; температурная программа колонки: 70 °C (2 мин) — 20 °C/мин. — 280 °C (10 мин.) — 280 °C (10,5 мин.); темпера-

тура инжектора 280 °С; давление 60,7 кПа; газ носитель — гелий; режим работы МСД — сканирование в интервале 40—550 а.е.м. На хроматограмме раствора вещества  $5 \cdot 10^{-9}$  г/мкл в хлороформе присутствует пик со временем удерживания 11,09 мин. В масс-спектре вещества присутствует пик молекулярного иона  $m/z$  176,1 [ $M^+$ ], а также пики фрагментных ионов с  $m/z$ : 160,08 [ $M-NH_2$ ]<sup>+</sup>, 132,07 [ $M-CONH_2$ ]<sup>+</sup>, 105,11 [ $C_6H_5CO$ ]<sup>+</sup>, 76,10 [ $C_6H_4$ ]<sup>+</sup>, 55,08 [ $NHCH_2CH = CH$ ]<sup>+</sup>, 44,03 [ $CONH_2$ ]<sup>+</sup>, 40,06 [ $CH_2CH = CH$ ]<sup>+</sup>.

В результате фармакологических исследований выявлено, что амид N-аллилантраниловой кислоты проявляет противовоспалительную активность. Торможение отека на модели каррагенинового воспаления [2] составляет 38,0% и 51,6% через 1 и 4 часа соответственно. Соединение проявляет анальгетическую активность по тесту «горячая пластинка» [3], увеличивает длительность пребывания животного на горячей пластинке, время оборонительного рефлекса составляет 38,0 сек. По модели «уксусных корчей» [4] уменьшает процент числа корчей на 62,4%. Амид N-аллилантраниловой кислоты является практически нетоксичным по классификации Сидорова: ЛД<sub>50</sub> составляет 1250,0 (1126,0—1387,0) мг/кг [5].

Установлено, что противовоспалительная и жаропонижающая активность амида N-аллилантраниловой кислоты равна подобной активности ортофена, а анальгетическая активность соединения в два раза превышает активность ортофена. Амид N-аллилантраниловой кислоты обладает в 19 раз меньшей токсичностью в сравнении с ним. Ульцерогенное действие амида N-аллилантраниловой кислоты оказалось менее выраженным, чем у препарата сравнения — индометацина. Кроме того, обнаружена антигипоксическая активность, которой не обладает ортофен [6].

Таким образом, представленное соединение — амид N-аллилантраниловой кислоты, имея ряд преимуществ, обладает всем спектром биологического действия, характерным для современных нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, что позволяет сделать вывод о перспективности внедрения данного соединения в медицинскую практику в качестве основы для создания новых лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Шакирова А.Б., Коркодинова Л.М., Васильева М.Ю. и др. Амид N-аллилантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную, анальгетическую и антигипоксическую активности // Пат. 2180656. Перм. гос. фармац. акад. — № 2000119954; заявл. 26.07.00; опубл. 20.03.02; приор. 26.07.00 (Россия). — 3 с.
- [2] Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Кондратюк В.И. Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. — М.: Минздрав СССР, 1983. — С. 16.
- [3] Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1953. — Soc. 107. — P. 385—393.
- [4] Winstein S., Jakobs N.L., Levi E.F. et al. // J. Am. Chem. — 1946. — Soc. 68. — P. 2714—2718.
- [5] Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению среднэфективных доз и концентраций биологически активных веществ. — СПб.: НПП-Наука, 1992.

- [6] *Васильева М.Ю., Коркодинова Л.М., Марданова Л.Г. и др. Углубленное исследование перспективных амидов N-замещенных антраниловых кислот // «Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств»: Материалы Российской науч.-практ. конференции, посвященной 70-летию ПГФА. — 2007. — № 3. — С. 310—312.*

**SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES  
AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMIDE  
N-ALLYLANTHRANYLIC ACID**

**E.R. Kurbatov, A.B. Shakirova, L.M. Korkodinova,  
S.M. Bass, T.I. Yarygina**

The chair of pharmaceutical chemistry  
Perm state pharmaceutical academy  
*Polevaya str., 2, Perm, Russia, 614081*

The amide of N-allylanthranylic acid was synthesized; the structure was confirmed by IR-, IMR- and chromat-mass spectra, the anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, ulcer, antihypoxic activities and acute toxicity were studied.

**Key words:** amide N-allylanthranylic acid, anti-inflammatory and analgesic activities, acute toxicity.