



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ **РПФК** И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 2826368/23-04

(22) 09.07.79

(46) 15.05.84. Бюл. № 18

(72) К.А. Черноштан, В.С. Даниленко,
Е.С. Эндельман, Ю.А. Фиалков,
Ф.П. Тринус, А.Г. Фаденчева,
И.М. Залесская и С.В. Шеляженко

(71) Киевский научно-исследователь-
ский институт фармакологии и токсико-
логии и Институт органической химии
АН УССР

(53) 547.583.5(088.8)

(56) 1. Эндельман Е.С., Даниленко В.С.,
Тринус Ф.П., Юфа А.П., Фаденчева А.Г.,
Муравов И.И., Фиалков Ю.А., Ягуполь-
ский Л.М. Синтез и физиологические
свойства N-фенилантраниловых кислот
с фторсодержащими заместителями. Хи-
мико-фармацевтический журнал, М.,
"Медицина", 1973, т. VII, № 12, с.15-19.

2. Черноштан К.А. К вопросу о би-
ологической активности некоторых про-
изводных антраниловой кислоты.
В сб. "Фармакология и токсикология",
Киев, "Здоровье", 1972, в. 7, с. 70-73.

3. Sheppard W.A. The electronic
properties of fluoroalkyl groups
Frorine p-π-interactions. J. Am.
Chem. Sol., 1965, v. 87, № 11, p.2410-
2420.

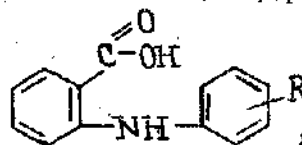
4. Komlos E., Porszasz J., Knoll J.
-Morphin-Prostigmin synergismus.- Acta
physiol Acad. Sci. Hung., 1950, t. 1,
f. 1, s. 77-90.

5. Бельский М.Л. Элементы коли-
чественной оценки фармакологического
эффекта. Рига, 1959, с. 71.

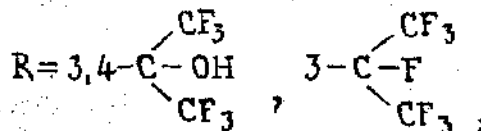
6. Мохорт Н.А., Рябуха Т.К. Новый
метод измерения объема лапы крыс. Па-
тологическая физиология и эксперимен-
тальная терапия. 1971, в.2, с.101-102.

(54) ФТОРПРОИЗВОДНЫЕ N-ФЕНИЛАНТРАНИ-
ЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕЗИ-
РУЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИ-
ЕМ.

(57) Фторпроизводные N-фенилантра-
ниловой кислоты общей формулы



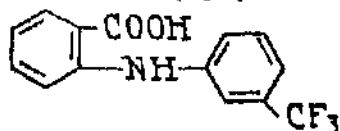
где



обладающие анальгезирующим и проти-
вовоспалительным действием.

Изобретение относится к синтезу новых физиологически активных фторпроизводных N-фенилантраниловой кислоты, обладающих анальгезирующим и противовоспалительным действием, которые могут найти применение в медицине.

Наиболее близкой к предлагаемым соединениям по строению и фармакологическому действию является флюфенаминовая кислота формулы

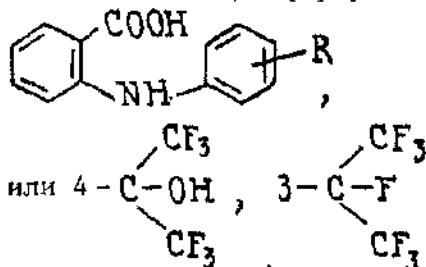


применяющаяся в практике в качестве противовоспалительного анальгезирующего и жаропонижающего средства [1, 2].

Недостатками флюфенаминовой кислоты являются ее токсичность и недостаточность анальгезирующего действия.

Цель изобретения - расширение арсенала средств воздействия на живой организм, создание менее токсичных соединений с усиленным анальгезирующим действием.

Поставленная цель достигается описываемыми фторпроизводными N-фенилантраниловой кислоты общей формулы



где R = 3 или 4 - $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ или $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$

Указанные выше соединения получают известными методами [1, 2].

Примеры синтезов фторпроизводных N-фенилантраниловой кислоты.

N-[3-(2-оксигексафторизопропил)-фенил]антраниловая кислота (АНТ-33).

4,02 г (0,02 М) о-бромбензойной кислоты, 5,18 г (0,02 М) 3-(2-оксигексафторизопропил)-анилина [3], 2,76 г (0,02 М) поташа, 0,5 г (0,008 г-а) медного порошка и 50 мл изоамилового спирта нагревают 3 ч при 120°C и интенсивном перемешивании

Изоамиловый спирт отгоняют с паром, остаток растворяют в 10% NaOH, вносят 0,5 г активированного угля, кипятят 5 мин, фильтруют; охлажденный фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1-2.

Выделяется темно-коричневое масло, из которого продукт извлекают кипя-

щим гептаном. Кристаллизуют из воды. Выход N-[3-(2-оксигексафторизопропил)фенил]антраниловой кислоты 1,5 г (19,8%). Т. пл. 137-138°C.

N-[4-(2-оксигексафторизопропил)-фенил]антраниловая кислота (АНТ-34)

10,05 г (0,05 М) о-бромбензойной кислоты, 19,6 г (0,075 М) 4-(2-оксигексафторизопропил)-анилина [3], 13,8 г (0,1 г-м) поташа, 2 г (0,03 г-а) медного порошка и 200 мл изоамилового спирта нагревают 4 ч при 135-140°C и интенсивном перемешивании.

Изоамиловый спирт отгоняют с паром, остаток разбавляют водой, вносят 0,5 г активированного угля, кипятят 5 мин и фильтруют. Охлажденный фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1-2, выпавший осадок фильтруют, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из водного спирта с добавкой активированного угля. Выход N-[4(2-оксигексафторизопропил)фенил]антраниловой кислоты 4,6 г (32%). Т. пл. 200-202°C.

N-(3-гептафторизопропил)фенилантраниловая кислота (АНТ-35).

6,03 г (0,03 г-м) о-бромбензойной кислоты, 7,8 г (0,03 М) гептафторизопропиланилина 3, 2,07 г (0,015 М) поташа, 0,5 г (0,008 г-а) медного порошка и 50 мл изоамилового спирта нагревают 3 ч при 130°C и интенсивном перемешивании.

Изоамиловый спирт отгоняют с паром. Остаток - черное кристаллическое вещество, растворяют в 10% NaOH, вносят 0,5 г активированного угля, кипятят 20 мин, фильтруют. Охлажденный фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1-2. Осадок отфильтровывают, промывают водой сушат. Кристаллизуют из водного спирта с добавлением активированного угля. Выход N-(3-гептафторизопропил)фенилантраниловой кислоты 3,3 г (28,9%). Т. пл. 151-152°C.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1. Биологические испытания.

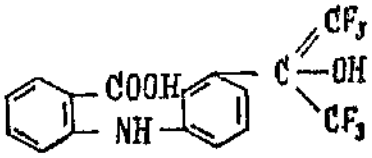
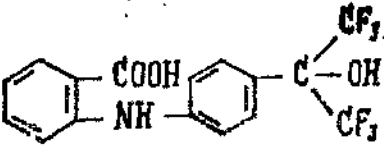
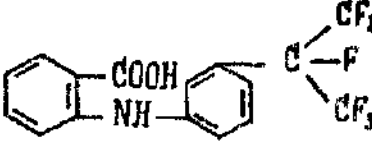
Исследование токсичности, противовоспалительного и анальгезирующего действия синтезированных веществ проводят в слабощелочных водных растворах (pH 7,6) при внутрибрюшинном введении белым мышам и крысам сбоего пола массой соответственно 18-20 и 180-210 г [4]. ЛД₅₀ вычисляют по методу Личфилда и Уилкоксона (пробит-анализ) [5]; противовоспалительное действие изучают на модели воспали-

тельного отека задней лапки крысы, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 2%-ного раствора формалина и 0,5%-ного раствора трипсина. Антиэкссудативное действие вещества определяют волюметрически, методом Н.А. Мохорта и Т.К. Рябухи [6] в динамике в течение 4 ч. Условнотерапевтической дозой считают дозу, равную 10% ЛД₅₀. Анальгезирующее действие определяют по методу Комлос и соавторов [4].

Результаты исследования, приведенные в табл. 2 и 3, свидетельствуют о том, что вновь синтезированные соединения обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием при сравнительно небольшой токсичности. Соединения АНТ-33-35 превосходят по своей анальгетической активности флюфенаминовую кислоту: вещества АНТ-33, АНТ-34 и АНТ-35 - через 2 ч после введения, а вещество АНТ-34 - также и через 1 ч после введения.

Т а б л и ц а 1

Характеристики фторпроизводных N-фенилантраниловой кислоты

Шифр	Формула	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %	
				С	Н
АНТ-33		19,8	137-138	50,64 50,68	2,84 2,90
АНТ-34		32,0	200-202	50,73 50,75	2,87 2,89
АНТ-35		28,9	151-152	50,20 50,29	2,65 2,69

Продолжение таблицы

Шифр	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		
	F			С	Н	F
АНТ-33	30,18 30,27	3,63 3,66	C ₁₆ H ₁₁ F ₆ NO ₂	50,7	2,92	30,08 3,69
АНТ-34	29,76 29,83	3,71 3,74	C ₁₆ H ₁₁ F ₆ NO ₂	50,7	2,92	30,08 3,69
АНТ-35	35,08 35,05	3,83 3,88	C ₁₆ H ₁₀ F ₇ NO ₂	50,65	2,94	34,91 3,67

П р и м е ч а н и е. В ИК-спектрах (спектрофотометр UR-10, таблетки KBr) соединений АНТ-33 и АНТ-34 обнаружена интенсивная полоса поглощения около 3600 см⁻¹, характерная для гидроксильной группы фрагмента.

Т а б л и ц а 2

Токсичность и анальгезирующее действие фторпроизводных
N-фенилантраниловой кислоты

Шифр препарата	LD ₅₀ при внутривенном введении		Удлинение латентного периода (% к исходному за 100%) после введения веществ		
	мг/кг	мм/кг	Время после введения, мин		
			30	60	120
АНТ-33	150	0,39	33,1 \pm 2,2 P < 0,05	51,9 \pm 4,1 P < 0,05	87,6 \pm 6,5* P < 0,05
АНТ-34	190	0,50	79,9 \pm 5,4 P < 0,05	118,1 \pm 7,7 P < 0,05	91,8 \pm 5,2* P < 0,05
АНТ-35	170	0,44	35,2 \pm 2,4 P < 0,05	34,4 \pm 1,9 P < 0,05	60,0 \pm 4,5* P < 0,05
Флюфен- аминовая кислота	165	0,42	64,5 \pm 3,2 P < 0,05	53,5 \pm 2,7 P < 0,05	41,9 \pm 2,9 P < 0,05

* Достоверно по отношению к флюфенаминовой кислоте.

Т а б л и ц а 3

Противовоспалительная активность фторпроизводных
N-фенилантраниловой кислоты при формалиновом
и трипсиновом отеках

Вид отека	Шифр препарата	Ингибирование отека, % через			
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
	АНТ-33	29,1 \pm 1,8 P < 0,05	24,1 \pm 1,6 P < 0,05	21,0 \pm 1,5 P < 0,05	30,1 \pm 2,4 P < 0,05
	АНТ-34	15,7 \pm 1,1 P > 0,05	17,6 \pm 1,2 P > 0,05	22,8 \pm 1,8 P > 0,05	16,6 \pm 1,3 P > 0,05
Формалино- вый отек	АНТ-35	2,6 \pm 0,12 P > 0,05	11,7 \pm 0,8 P > 0,05	20,0 \pm 1,5 P > 0,05	12,5 \pm 0,7 P > 0,05
	АНТ-33	40,4 \pm 3,6 P < 0,05	24,2 \pm 1,8 P < 0,05	21,7 \pm 1,2 P < 0,05	1,9 \pm 0,1 P < 0,05