

# Поиск новых R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты с противовоспалительным действием

Е.Р. Курбатов, А.Ф. Газизова, А.А. Курбатова, И.П. Рудакова, Е.В. Зверева

Пермская государственная фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Курбатов Евгений Раисович** – доктор фармацевтических наук, доцент, проректор по учебно-воспитательной работе Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) Минздрава России. Тел.: +7 (912)980-02-37. E-mail: kurbatov@pfa.ru

**Газизова Асия Фаниловна** – аспирант кафедры фармацевтической химии ФОО, ПГФА Минздрава России. Тел.: +7 (982) 490-64-65. E-mail: asiya\_gazizova@mail.ru

**Рудакова Ирина Павловна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии ПГФА Минздрава России. Тел.: +7 (912)-483-57-36. E-mail: rudakova.i@list.ru

**Курбатова Алевтина Анатольевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической химии ПГФА Минздрава России. Тел.: +7 (912)784-44-26. E-mail: kurbatov@pfa.ru

**Зверева Екатерина Вадимовна** – студент 2 курса ПГФА Минздрава России. Тел.: +7 (908)248-26-84. E-mail: katerina,derechi@yandex.ru.

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Производные N-замещенной антраниловой кислоты представляют интерес благодаря разнообразию их биологических эффектов и низкой токсичности.

**Цель работы** – компьютерный прогноз, синтез и последующее экспериментальное исследование биологической активности замещенных гидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты.

**Материал и методы.** Компьютерный прогноз биологической активности новых соединений осуществляли с помощью программы Pass on-line. Вещества получены с использованием методик ацилирования, циклизации, амидирования и конденсации. Чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В. Структура веществ подтверждена методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H – спектроскопии. Противовоспалительное действие изучали в лабораторных условиях на модели острого экссудативного воспаления, при пероральном введении, на крысах.

**Результаты.** Проведенный компьютерный прогноз показал, что исследуемые соединения могут проявлять противовоспалительную активность. Экспериментально обнаружены вещества, оказывающие противовоспалительное действие на уровне или чуть ниже препарата сравнения.

**Заключение.** Соединения ряда R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты показали свою перспективность как биологически активные соединения, оказывающие противовоспалительное действие.

**Ключевые слова:** 5-йодантраниловая кислота, синтез, биологическая активность, компьютерный прогноз, противовоспалительное действие.

**Для цитирования:** Курбатов Е.Р., Газизова А.Ф., Курбатова А.А., Рудакова И.П., Зверева Е.В. Поиск новых R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты с противовоспалительным действием. Фармация, 2018; 67 (8): 51–55. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-8>

## SEARCH FOR NOVEL R-BENZYLIDENE HYDRAZIDES OF NH-4-METHYLBENZOYL-5-iodoANTHRANILIC ACID WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

E.R. Kurbatov, A.F. Gazizova, A.A. Kurbatova, I.P. Rudakova, E.V. Zvereva

Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Polevaya St., Perm 614990, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Evgene R. Kurbatov** – Prorector for educational work Perm State Pharmaceutical Academy, Doctor of pharmaceutical sciences, Associate professor of chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching. Тел.: +7 (912) 980-02-37. E-mail: kurbatov@pfa.ru

Asiya F. Gazizova – Post-graduate student of the chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching, Perm State Pharmaceutical Academy. Tel.: +7(982)490-64-65. E. mail: asiya\_gazizova@mail.ru

Irina P. Rudakova – Head of the Physiology Department of the Perm State Pharmaceutical Academy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor. Tel. : +7 (912) -483-57-36. E-mail: rudakova.i@list.ru

Alevtina A. Kurbatova – Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Тел.: +7 (912)784-44-26. E-mail: kurbatov@pfa.ru

Ekaterina V. Zvereva – 2nd year student of the Perm State Pharmaceutical Academy. Тел.: +7 (908)248-26-84. E-mail: katerina,derechi@yandex.ru.

#### SUMMARY

**Introduction.** N-substituted anthranilic acid derivatives are of interest due to a variety of their biological effects and low toxicity.

**Objective:** to make computational prediction and subsequent experimental investigation of the biological activity of substituted NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acid hydrazides.

**Material and methods.** Computational prediction of the biological activity of the novel compounds was carried out applying an online Pass program. The anti-inflammatory effect of the compounds was studied in a laboratory, by using a model of acute exudative inflammation during their oral administration in rats.

**Results.** The computational prediction made showed that the test compounds might exhibit anti-inflammatory activity. Substances that promoted anti-inflammatory effects at the level of or slightly below those of the comparison drug were experimentally found.

**Conclusion.** The compounds of the series of R-benzylidene hydrazides of NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acids have shown promise as biologically active compounds that exert an anti-inflammatory effect.

**Key words:** 5-iodoanthranilic acid, synthesis, biological activity, computational prediction, anti-inflammatory effect.

**For citation:** Kurbatov E.R., Gazizova A.F., Kurbatova A.A., Rudakova I.P., Zvereva E.V. Search for novel R-benzylidene hydrazides of NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acid with anti-inflammatory activity. Farmatsiya, 2018; 67 (8): 51–55. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-8>

#### Введение

В медицинской практике при лечении различных заболеваний широкое применение находят нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Их используют как симптоматические препараты и для терапии хронических ревматических заболеваний [1,2]. Учитывая выраженность проявления у НПВС гепатотоксического, нефротоксического и ulcerогенного действия [3, 4] целесообразность поиска веществ, с повышенным профилем безопасности и с менее выраженными побочными эффектами, становится очевидной.

Цель работы – компьютерный прогноз и последующее экспериментальное исследование биологической активности синтезированных замещенных гидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты.

#### Материал и методы

Объектом исследования служили 9 синтезированных замещенных гидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты. Для подтверждения структуры использовали: ЯМР<sup>1</sup>H – спектры, записанные на ЯМР спектрометре фирмы Mercury Vx-300 (США), рабочая частота 300 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub> (дейтерированном диметилсульфоксиде), внутренний стандарт – ГМДС. Расчет химических сдвигов протонов вели по шкале δ, м.д.; ИК – спектры, записанные на приборе Specord

M-80 в таблетках с калия бромидом. Ход реакций и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В в системе растворителей бензол-хлороформ-ацетон (9:1:1), пятна детектировали парами йода, величина R<sub>f</sub> находится в интервале 0,3 – 0,6.

**Методика получения гидразида NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (III).** К взвеси 0,001 моль бензоксазин-3-она (II) в 5 мл этанола добавляют 0,0012 моль гидразингидрата в 2 мл этанола и перемешивают в течение 1 ч при температуре 18–20°C. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 89,5%. T<sub>пл</sub> = 207–208°C. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,36 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,78 уш.с. (2H, NH<sub>2</sub>); 7,16–8,41 м (7H, 2Ar); 10,06 с (H, CONH); 12,26 с (H, NHCO).

**Методика получения бензильдигидразида NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (IV).** К взвеси 0,001 моль гидразида NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (III) в 5 мл этанола добавляют 0,0012 моль бензальдегида и перемешивают в течение 1 ч при температуре 18–20°C. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 69,5%. T<sub>пл</sub> = 238–240°C. Соединения IV– XII получены аналогично.

Вероятность проявления биологической активности прогнозировали с помощью общедоступной компьютерной программы PASS on-line,

разработанной Институтом биомедицинской химии РАН им. В.Н. Ореховича РАН (<http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>).

Противовоспалительные свойства изучали с учетом разрешения локального этического комитета и соблюдения требований к работе с экспериментальными животными (Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003, Директива Совета ЕЭС). Эксперимент проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 170–220 г на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% раствора каррагинена [5]. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до и через 3 ч после введения каррагинена. Испытуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг перорально, в 2% крахмальной слизи, за 1 ч до введения флогенного агента. Эффективность исследуемых соединений оценивали по степени подавления роста воспалительного отека (в % к контролю). Контрольной группе животных перорально вводили эквивалентное количество 2% крахмальной слизи. Препаратом сравнения служил нимесулид – аналог по действию.

Полученные результаты обрабатывали способом вариационной статистики по методу Фишера–Стьюдента [6].

### Результаты и обсуждение

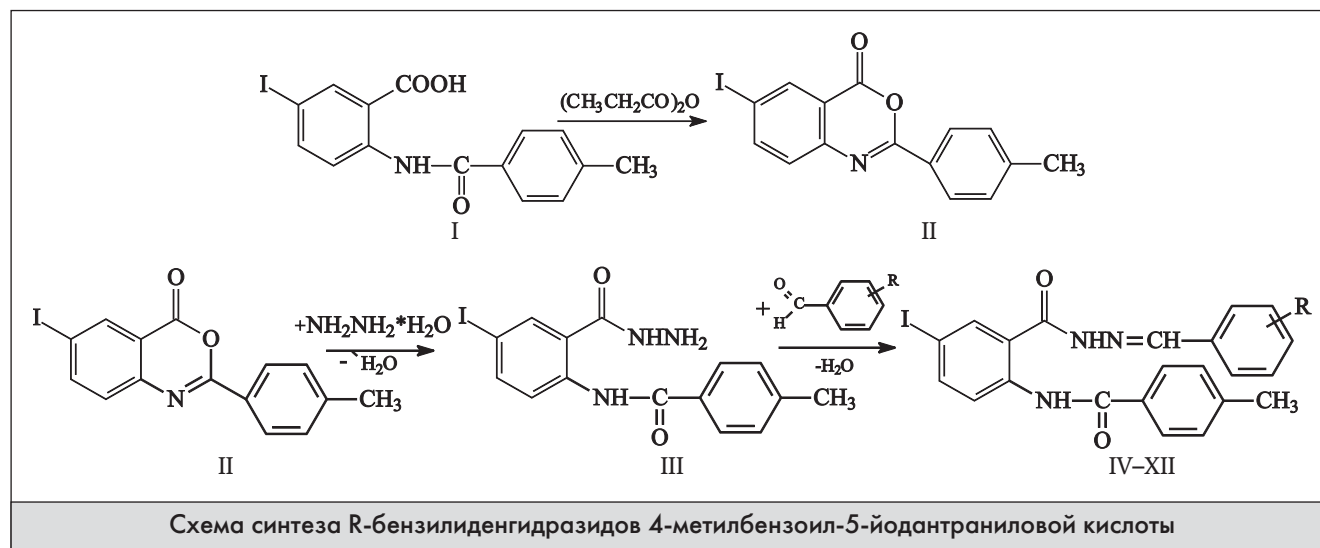
Для быстрого и эффективного поиска биологически активных соединений используются

программы, на основе которых возможен предварительный прогноз структурных аналогов с заданной фармакологической активностью. Процесс поиска перспективных соединений осуществляется при помощи виртуального скрининга. По такому принципу работает общедоступная компьютерная программа прогнозирования спектра биологической активности органических соединений PASS on-line [7]. Результат прогноза спектра биологической активности представлен в PASS в виде упорядоченного списка названий соответствующих активностей и вероятностей  $P_a$  «быть активным» и  $P_i$  «быть неактивным» для прогнозируемого соединения

Полученные данные свидетельствуют о возможности проявления у исследуемых соединений противовоспалительного действия по механизму ингибирования простагландин Е2-синтетазы и интерлейкина с наибольшей вероятностью в 35,3%. Максимальная вероятность не проявления активности составила 3,1%.

Внутримолекулярной циклизацией NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (I) в среде пропионового ангидрида был получен 2-(4-метилфенил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (II) [8], при перемешивании которого с гидразингидратом в среде этилового спирта в течение 1 ч при температуре 18–20°C синтезирован гидразид-NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (III). Конденсацией соединения II с ароматическими альдегидами были получены соответствующие R-бензилиденгидразиды (IV–XII) (см. схему.).

Синтезированные соединения являлись кристаллическими или аморфными веществами бе-



лого или желтого, желто-зеленого цвета, нерастворимыми в воде, этаноле, растворимыми в органических растворителях (ДМСО, ДМФА), их структура была подтверждена данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии (табл.1).

Противовоспалительное действие (ПВД) исходного гидразида NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (III) оказалось ниже, чем у препарата сравнения – нимесулида (см. табл. 2). Введение в аминогруппу гидразидно-

го фрагмента бензилиденового заместителя (IV) приводило к незначительному увеличению ПВД, торможение отека составляло 38,9%. Введение в 4-е положение бензилиденового заместителя атома брома (V), йода (VII), хлора (XI) или диметиламиногруппы (VI) приводило к значительному снижению ПВД, торможение отека составляло 10,8 – 16,1%. При замене атомов галогенов в 4-м положении на нитрогруппу (VIII) происходило максимальное проявление ПВД в исследуемом

Таблица 1

**Физико-химические и спектральные характеристики R-бензилиден-гидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты**

№ п/п	R	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %	ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup>
IV	H	238–240	69,5	2,37 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,27–8,37 м (13H, 3Ar + CH); 11,72 с (H, CONH); 12,0 с (H, NHCO)	1600 N=CH 1680 CONH 1640 NHCO 3240, 3432 NH
V	4-Br	258–260	70,3	2,37 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,26–8,34 м (12H, 3Ar + CH); 11,70 с (H, CONH); 12,07 с (H, NHCO)	
VI	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	206–208	51,8	2,39 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 2,98 т (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 6,74–8,41 м (12H, 3Ar + CH); 11,68 с (H, CONH); 11,92 с (H, NHCO)	
VII	4-I	208–210	51,9	2,39 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,37–8,53 м (12H, 3Ar + CH); 12,14 с (H, CONH); 12,19 с (H, NHCO)	
VIII	4-NO <sub>2</sub>	256–258	78,5	2,36 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,25–8,43 м (12H, 3Ar + CH); 11,59 с (H, CONH); 12,22 с (H, NHCO)	1592 N=CH 1660 CONH 1620 NHCO 3200, 3424 NH
IX	2,4-CH <sub>3</sub> O	218–220	83,7	2,37 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 3,83 т (6H, 2OCH <sub>3</sub> ); 6,56–8,63 м (11H, 3Ar + CH); 11,84 с (H, CONH); 11,90 с (H, NHCO)	
X	Нафти-лиден	237–238	57,6	2,38 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,21–9,48 м (14H, 4Ar + CH); 11,76 с (1H, OH); 12,24 с (H, CONH); 12,49 с (H, NHCO)	
XI	4-Cl	217–219	44,4	2,40 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,38–8,45 м (12H, 3Ar + CH); 11,78 с (H, CONH); 12,15 с (H, NHCO)	1592 N=CH 1660 CONH 1620 NHCO 3200, 3424 NH
XII	2-NO <sub>2</sub>	232–234	72,5	2,39 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,37–8,87 м (12H, 3Ar + CH); 11,69 с (H, CONH); 12,30 с (H, NHCO)	

ряду соединений, снижение развития отека составляло 53,7%. Перемещение нитрогруппы из 4-го положения (VIII) во 2-е (соединение XII) приводило к потере ПВД. При введении двух метокси-групп во 2-е и 4-е положение бензилиденового фрагмента (соединение IX) ПВД проявлялось на уровне соединения III, торможение отека составляло 34,8%.

**Заключение**

Таким образом, полученные данные по прогнозу биологической активности и результаты испытаний свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных соединений в ряду R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Литература**

1. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: Гэотар-Медиа; 2006: 288.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Хемопрофилактика колоректального рака: молекулярные механизмы антиканцерогенного действия аминосалицилатов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Фарматека, 2006; 14: 109.

Таблица 2

**Противовоспалительная активность R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты**

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 ч, %	P	Торможение реакции через 3 ч, %
III		47,98±7,34	>0,05	27,4
IV	H	40,4±6,7	<0,05	38,9
V	4-Br	55,7±9,1	>0,05	15,7
VI	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	56,04±7,6	>0,05	15,2
VII	4-I	58,99±7,9	>0,05	10,8
VIII	4-NO <sub>2</sub>	30,6±7,8	<0,05	53,7
IX	2,4-CH <sub>3</sub> O	43,2±7,1	≤0,05	34,2
XI	4-Cl	55,43±12,5	>0,05	16,1
XII	2-NO <sub>2</sub>	60,54±5,9	>0,05	8,4
Нимесулид		33,9±6,8	<0,05	48,7
Контроль		66,1±6,7		

Примечание. P – достоверность результата в сравнении с контролем.

3. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов. Русский медицинский журнал, 2005; 13 (7): 383–91.

4. Балабанова Р.М. Современная стратегия и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. Лечащий врач. Ревматология, 2012; 5: 20–6.

5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012; 944.

6. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология, 2007; 7 (3–4): 2090–120.

7. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. et al. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014; 3 (50): 3818–28.

8. Gazizova A.F., Kurbatov E.R., Bobyleva A.A., Essabhi Meryem. Synthesis and antimicrobial activity of R-benzylidenehydrazides of NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acid. Vestnik PGFA, 2016; 17: 99–101.

9. Balabanova R.M. Modern strategy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. Lechshiy vrach. Revmatologiya., 2012; 5: 20–6 (in Russian).

10. Mironov A.N. A guide to preclinical drug research. Moscow: Grief i K, 2012; 944 (in Russian).

11. Prozorovsky V.V. Statistical processing of the results of pharmacological studies. Psichofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya, 2007; 7 (3–4): 2090–120 (in Russian).

12. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. et al. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014; 3 (50): 3818–28.

13. Gazizova A.F., Kurbatov E.R., Bobyleva A.A., Essabhi Meryem. Synthesis and antimicrobial activity of R-benzylidenehydrazides of NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acid. Vestnik PGFA, 2016; 17: 99–101 (in Russian).

8. Газизова А.Ф., Курбатов Е.Р., Бобылева А.А., Эссабхи Мерием. Синтез и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты. Вестник ПГФА, 2016; 17: 99–101.

Поступила 25 мая 2018 г.

**References**

1. Nasonov E. L. Clinical recommendations. Rheumatology. Moscow. Geotard-Media, 2006; 288 (in Russian).

2. Belousova E.A., Nicitina N.V. Chemoprophylaxis of colorectal cancer: molecular mechanisms of anticarcinogenic action of aminosalicylates and non-steroidal antiinflammatory drugs. Farmateka, 2006; 14: 109 (in Russian).

3. Nasonov E.L. Cardiovascular complications of COX-2 inhibitors – there are more questions than answers. Ruskiy meditsinskiy zhurnal, 2005; 13 (7): 383–91 (in Russian).

4. Balabanova R.M. Modern strategy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. Lechshiy vrach. Revmatologiya., 2012; 5: 20–6 (in Russian).

5. Mironov A.N. A guide to preclinical drug research. Moscow: Grief i K, 2012; 944 (in Russian).

6. Prozorovsky V.V. Statistical processing of the results of pharmacological studies. Psichofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya, 2007; 7 (3–4): 2090–120 (in Russian).

7. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. et al. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014; 3 (50): 3818–28.

8. Gazizova A.F., Kurbatov E.R., Bobyleva A.A., Essabhi Meryem. Synthesis and antimicrobial activity of R-benzylidenehydrazides of NH-4-methylbenzoyl-5-iodoanthranilic acid. Vestnik PGFA, 2016; 17: 99–101 (in Russian).