

УДК 547.551.42: 615.25

СИНТЕЗ ТА АНТИАНДРОГЕННА АКТИВНІСТЬ N-АРИЛЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Я.Г.Бальон, О.В.Сімуров, Н.В.Сімурова*

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: Simurova@rambler.ru

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: галогеновмісні спирти; аміди; передміхурова залоза; антиандрогенна активність; флутофарм

Взаємодією заміщених анілінів з відповідними ангідридами і хлорангідридами карбонових кислот у присутності каталітичних кількостей безводного хлориду цинку одержано ряд нових N-заміщених амідів карбонових кислот і вивчено їх антиандрогенну активність. Показано, що найбільшу антиандрогенну активність проявляє N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-метилпропанамід (флутофарм), який впроваджено в практику охорони здоров'я для лікування андрогенозалежних захворювань.

SYNTHESIS AND ANDROGENIC ACTIVITY OF N-ARYLSUBSTITUTED AMIDES OF CARBOXYLIC ACIDS

Ya. G. Balyon, A. V. Simurov, N. V. Simurova

A number of new N-arylsubstituted amides of carboxylic acids has been obtained by the interaction of substituted anilines with the corresponding anhydrides and chloranhydrides of carboxylic acids in the presence of catalytic amounts of anhydrous zinc chloride and their anti-androgenic activity has been studied. N-(4-nitro-3-trifluor-methylphenyl)-2-methylpropane amide (Flutofarm), which was introduced into medical practice for treating androgen-dependent disorders, has been shown to have the highest anti- androgenic activity.

СИНТЕЗ И АНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Я.Г.Бальон, А.В.Симуров, Н.В.Симурова

Взаимодействием замещенных анилинов с соответствующими ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии каталитических количеств безводного хлорида цинка получен ряд новых N-замещенных амидов карбоновых кислот и изучена их антиандрогенная активность. Показано, что наибольшую антиандрогенную активность проявляет N-(4-нитро-3-трифторметилфенил)-2-метилпропанамид (флутофарм), который внедрен в практику здравоохранения для лечения андрогензависимых заболеваний.

Лікування патологічних станів, викликаних надлишковою активністю андрогенів в організмі людини або їх підвищеною рецепцією тканинами, є актуальною проблемою сучасної медицини. Це, в свою чергу, спонукає до пошуку речовин, здатних блокувати прояв специфічної дії чоловічих статевих гормонів в організмі. Антиандрогенний ефект досягається шляхом інгібування біосинтезу андрогенів у стероїдогенних залозах, прискоренням їх активації в печінці, підвищенням зв'язування з білками крові. Загальноприйнято вважати, що антиандрогенами називають речовини, здатні конкурувати з чоловічими статевими гормонами за ділянки зв'язування на рецепторних молекулах клітин — мішеней (конкурентні антагоністи андрогенів). Специфічність їх дії може забезпечити надійний клінічний ефект при збереженні інших функцій надниркових або статевих залоз [1, 2].

До недавнього часу вважалося, що антиандрогенною активністю володіють тільки природні сте-

роїди (естрогени, прогестини, кортикостероїди), хоча прояв основних гормональних властивостей обмежує можливість їх широкого застосування як антагоністів андрогенів.

В останні роки була виявлена антиандрогенна дія серед синтетичних похідних прогестерону (ципротерон, ципротерон-ацетат), тестостерону (бенортерон) і андростану. Суттєвим недоліком цих препаратів є побічна гормональна активність (андрогенна, естрогенна, гестагенна) [2]. Саме тому важливим є пошук антиандрогенів серед сполук нестероїдної природи. Значимість створення таких засобів визначається їх застосуванням для аналізу механізму дії гормонів і лікування андрогенних захворювань — пухлин передміхурової залози, гірсутизму, акне, передчасного статевого дозрівання [1-3].

Як препарати з потенційними антиандрогенними властивостями нами були випробувані широкі ряди 1-заміщених галогеновмісних спиртів і їх аналогів (1-12) та N-арилзаміщених амідів кар-

Таблиця 1

Антиандрогенна активність 1-заміщених-2,2-дихлоро- і 2,2,2-трихлоретанолів, а також їх похідних, $CXCl_2CH(Y)NHR$, 1-12

Препарат	X	Y	R	n*	Маса органів у % до контролю		
					вентральна частка передміхурової залози	сім'яні пухирці	м'яз levator ani
1	Cl	ОН	$C_6H_3CF_3-3-NO_2-4$	6	66,8±7,8	55,0±5,2	85,0±9,6
2	Cl	C_6H_5	$COCH_3$	6	86,2±5,6	82,6±4,3	88,0±3,3
3	Cl	C_6H_5	COC_6H_5	5	92,1±3,4	105,6±3,6	89,2±9,6
4	Cl	C_6H_5	$COOC_2H_5$	5	90,2±7,5	76,6±4,2	74,2±4,2
5	Cl	4- ClC_6H_4	COC_6H_5	5	100,0±2,3	98,0±9,3	81,0±6,2
6	Cl	4- $CH_3C_6H_4$	COC_6H_5	5	85,0±6,1	96,0±10,6	94,0±10,0
7	Cl	4- ClC_6H_4	COC_6H_4Cl-2	5	114,0±8,0	135,0±21,9	89,0±9,3
8	Cl	4- ClC_6H_4	COC_6H_4Cl-4	5	120,0±11,0	110,0±13,6	91,0±8,2
9	Cl	4- FC_6H_4	COC_6H_4Cl-4	5	102,5±8,2	105,0±6,9	84,0±1,8
10	H	4- $CH_3C_6H_4$	COC_6H_5	5	104,0±6,0	96,5±5,2	93,8±8,1
11	H	4- ClC_6H_4	$COOC_2H_5$	5	106,0±4,5	112,0±14,2	89,0±9,0
12	H	4- FC_6H_4	$COOC_2H_5$	5	100,0±9,6	104,0±10,6	118,0±10,7

* n - кількість щурів.

бонових кислот (13-39) (табл. 1-3), що продиктовано необхідністю розширення арсеналу антиандрогенних засобів, а також виявлення залежності структура-активність.

Спосіб визначення антиандрогенної активності ґрунтувався на вимірі маси додаткових статевих залоз і м'язу levator ani після дії на кастрованих тварин досліджуваних речовин на фоні за-

Таблиця 2

Антиандрогенна активність N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)амідів карбонових кислот, $4-O_2N-3-CF_3-C_6H_3NHCOR$, 13-29

Препарат	R	n*	Маса органів у % до контролю		
			вентральна частка передміхурової залози	сім'яні пухирці	м'яз levator ani
13	$CH(CH_3)_2$	14	37,7±5,6	35,6±3,8	63,1±7,0
14	$CH(CH_3)C_2H_5$	6	37,2±3,9	59,0±4,4	67,5±8,2
15	$CH_2CH(CH_3)_2$	5	42,1±2,7	39,5±2,1	96,9±3,0
16	$CBr(CH_3)_2$	6	50,0±7,2	52,2±4,5	72,6±4,8
17	$C(OCH_3)(CH_3)_2$	5	37,4±4,4	48,8±5,1	81,1±8,3
18	$C(CH_3)_3$	7	71,2±10,0	53,3±3,2	83,7±4,4
19	$C(CH_3)=CH_2$	7	49,2±4,9	43,5±2,3	76,3±5,3
20	CH_2Cl	6	96,4±6,5	68,4±5,2	86,2±9,7
21	CH_2CF_3	6	69,0±10,7	73,4±2,6	92,3±8,1
22	CF_3				
23	$CH(CF_3)_2$	6	89,1±6,7	68,7±5,3	94,4±4,8
24	$CH(C_6H_4Cl-4)_2$	6	101,7±6,7	102,1±12,4	80,9±6,9
25	$(CH_2)_2CONHC_6H_3CF_3-3-NO_2-4$	6	92,7±7,5	69,9±4,3	85,4±5,2
26	$CH_2CH_2NH_2\cdot HCl$	8	94,1±10,1	97,9±6,6	89,7±8,1
27	$CH(CH_3)NH_2\cdot HCl$	7	93,1±10,3	96,3±8,1	108,3±15,7
28	$CH_2N(CH_2)_4O\cdot HCl$	7	89,5±10,1	95,9±8,7	94,0±4,4
29	$CH_2N(C_2H_5)_2\cdot HCl$	5	106,0±10,5	102,0±24,8	97,0±14,4

*n - кількість щурів.

Таблиця 3

Антиандрогенна активність N-арил-2-метилпропанамідів та N-арил-2-трифлуорометил-3,3,3-трифлуоропропанамідів, $\text{ArNHCOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 30-39

Препарат	Ar	X	n*	Маса органів у % до контролю		
				вентральна частка передміхурової залози	сім'яні пухирці	м'яз levator ani
30	C_6H_5	H	7	115,0±8,2	74,5±6,0	63,1±7,0
31	C_6F_5	H	6	69,0±10,7	73,4±2,6	92,3±8,1
32	3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	H	6	58,0±6,9	81,3±7,8	93,9±10,6
33	3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	F	5	72,0±7,2	86,6±6,9	102,4±8,4
34	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H	6	49,5±10,6	52,6±4,5	79,1±8,6
35	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	F	6	64,3±4,9	73,6±3,9	86,7±5,3
36	4- CF_3 -2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	6	90,2±6,7	102,1±3,6	101,8±5,8
37	4- CF_3 -2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$	F	5	94,6±9,2	99,6±5,2	104,2±6,4
38	4- CF_3 -2,6-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_2$	H	6	104,5±24,0	81,9±24,2	97,9±32,1
39	4- CF_3SO_2 -2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	6	82,6±4,1	89,3±7,6	107,0±5,4

* n - кількість щурів.

місної андрогенної терапії. Метод є простим і надійним тестом для скринінгу нових сполук [4].

При тестуванні кожної сполуки ставився відповідний контроль з метою виключення можливих неконтрольованих вікових і сезонних коливань активності ендокринної системи або чутливості відповідних тканин організму до дії екзогенних андрогенів. Зазвичай в кожній групі використовувалось 5-7 нестатевозрілих кастрованих щурів.

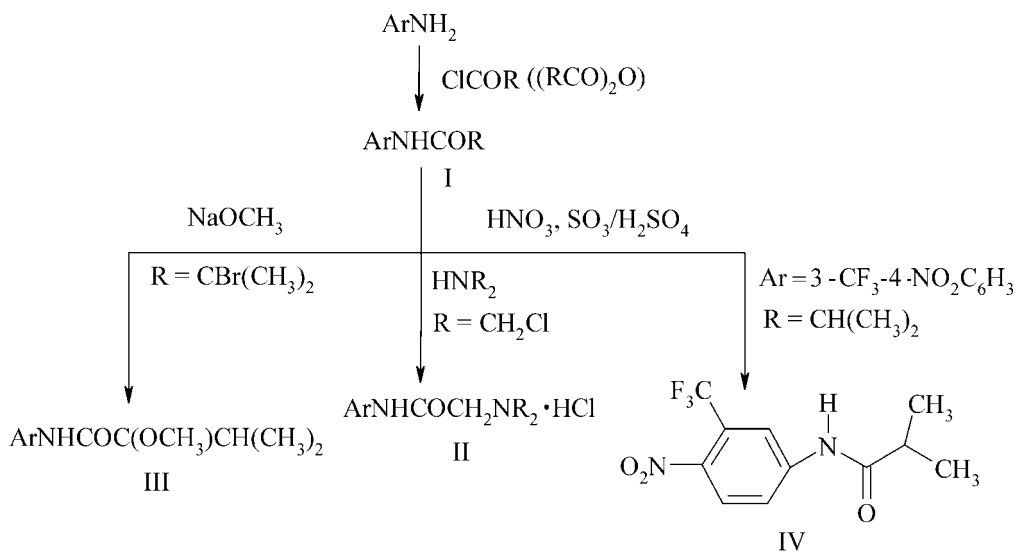
Із табл. 1 видно, що заміщені поліхлоровмісні спирти, а також продукти їх арилювання [5], як правило, не проявляють помітної антиандрогенної дії. Проте продукт конденсації хлоралу з 4-нітро-3-флуорметиланіліном (препарат №1) вже проявляє такого роду активність.

Встановлено, що введення трихлорометильної групи в структуру молекули не є обов'язковим для підвищення її антиандрогенної активності. Набагато важливішим є наявність у ній залишку ані-

ліну, похідні якого (I-IV) були синтезовані за наведеною схемою.

Сполуки I отримували при кип'ятінні заміщених анілінів з відповідними ангідридами або хлорангідридами карбонових кислот в інертному розчиннику в присутності каталітичних кількостей безводного хлориду цинку впродовж 2-6 год.

Враховуючи важливе значення водорозчинних антиандрогенних препаратів для створення лікарських форм для парентерального введення, реакцією 4-нітро-3-трифлуорометиланіліну з хлорангідридами амінокислот були синтезовані сполуки I (табл. 4, препарати №26, 27), а взаємодією N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)хлорацетаміду з вторинними амінами — сполуки II (табл. 4, препарати №28, 29). Сполуку III (табл. 4, препарат №17) одержували при нагріванні N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-бромо-3-метиламіду пропіонової кислоти з метилатом натрію в метанолі.



Схема

Таблиця 4

N-(4-Нітро-3-трифлуорометилфеніл)аміди карбонових кислот, 4-NO₂-3-CF₃C₆H₃NHCOR, 13-29

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
13	CH(CH ₃) ₂	80	111-112	47,79	4,05	10,11	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃	47,83	4,01	10,14
14	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	76	107-108	49,58	4,47	9,64	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	49,62	4,51	9,65
15	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	78	101-102	49,57	4,48	9,57	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	49,62	4,51	9,65
16	CBr(CH ₃) ₂ *	65	110-114	37,34	2,80	7,81	C ₁₁ H ₁₀ BrF ₃ N ₂ O ₃	37,20	2,84	7,89
17	C(OCH ₃)(CH ₃) ₂ **	64	128-129	47,17	4,22	9,10	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄	47,22	4,29	9,18
18	C(CH ₃) ₃	83	132-133	49,34	4,43	9,63	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	49,66	4,51	9,65
19	C(CH ₃)=CH ₂	79	106-107	48,05	3,16	10,11	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ O ₃	48,14	3,28	10,21
20	CH ₂ Cl	85	104-105	38,06	2,09	9,90	C ₉ H ₆ ClF ₃ N ₂ O ₃	38,22	2,12	9,90
21	CH ₂ CF ₃ ***	84	154-155	38,05	2,01	8,83	C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₂ O ₃	37,97	1,89	8,86
22	CF ₃	87	110-111	35,70	1,39	9,21	C ₉ H ₄ F ₆ N ₂ O ₃	35,76	1,43	9,27
23	CH(CF ₃) ₂ ****	83	165-166	34,19	1,30	7,26	C ₁₁ H ₅ F ₉ N ₂ O ₃	34,39	1,31	7,29
24	CH(C ₆ H ₄ Cl-4) ₂	92	221-222	53,48	2,83	5,89	C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₃	53,73	2,78	5,90
25	(CH ₂) ₂ CONHC ₆ H ₃ CF ₃ -3-NO ₂ -4	74	236-238	43,81	2,54	11,27	C ₁₈ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₆	43,74	2,45	11,33
26	CH ₂ CH ₂ NH ₂ •HCl	54	187-190	38,19	3,49	13,33	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃ •HCl	38,29	3,53	13,40
27	CH(CH ₃)NH ₂ •HCl	62	178-179	38,22	3,54	13,37	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃ •HCl	38,29	3,53	13,40
28	CH ₂ N(CH ₂) ₄ O•HCl	74	239-240	42,18	4,14	11,34	C ₁₃ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃ •HCl	42,23	4,09	11,36
29	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ •HCl	64	177-178	43,99	4,75	11,80	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃ •HCl	43,89	4,82	11,81

* Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 10,57 с (H,NH); 8,16-8,38 м (3H, C₆H₃); 1,98 с (6H, (CH₃)₂);** Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 10,53 с (H,NH); 8,10-8,48 м (3H, C₆H₃); 3,24 с (3H, OCH₃).Спектр ЯМР ¹⁹F: -62,13 τ (CF₃-CH₂); -59,78 с (CF₃-C₆H₃);*** Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 11,12 с (H,NH); 8,02-8,23 м (3H, C₆H₃); 3,54 τ (2H, CH₂-CF₃); 1,40 с (6H, (CH₃)₂);**** Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 10,82 с (H,NH); 8,18-8,30 м (3H, C₆H₃); 4,80 септ. (H, CH; J_{HF} 8,7 Гц (CF₃-CH)).

N-Арилзаміщені амідні карбонових кислот (I) — жовті кристалічні речовини, добре розчинні в ацетоні, ДМСО, ДМФА, рослинних маслах, погано — в спиртах, бензолі, практично нерозчинні в гексані та воді. Будова амідів II підтверджена даними елементного аналізу та ІЧ-, УФ-, ЯМР ¹H, ЯМР ¹⁹F спектрів. ІЧ-спектр характеризується інтенсивними смугами поглинання в області 1670-1725 см⁻¹ (C=O), 3320-3370 см⁻¹ (NH).

Результати тестування заміщених N-ариламідів карбонових кислот наведені в табл. 2. З неї видно, що високу андрогенну активність має N-(4-нітро-3-(трифлуорометилфеніл)-2-метилпропанамід (препарат №13). При його дії спостерігається повна блокада фізіологічних доз тестостеронпропіонату, що вводився кастрованим шурам із замісною метою. У піддослідних тварин маса вентральної частки передміхурової залози знижувалась в 2,6 рази, сім'яних пухирців — 2,8 рази, м'язу levator ani — в 1,6 рази. Враховуючи позитивні якості, що належать препарату (висока андрогенна активність, доступність, стійкість при тривалому зберіганні у звичайних умовах, низька токсичність (LD₅₀>3000 мг/кг), тривалість біологічної дії та інші властивості), були проведені детальні дослідження, що стосувалися його синтезу і дії. Розроблені технологія його одержання (схема) і фармакопейні статті на суб-

станцію і таблетки 0,25 г препарату, який під назвою "Флутофарм" випускається ВАТ "Фармак" (м. Київ) як антиандрогенний засіб. З антиандрогенною активністю флутофарму порівнювали активність інших синтезованих речовин.

Результати біологічних досліджень синтезованих препаратів (табл. 2, 3) засвідчують, що їх антиандрогенна активність залежить як від будови алкільної частини молекули, так і положення замісників в ароматичному кільці (табл. 4,5).

Заміна в молекулі флутофарму атома водню біля третинного атома вуглецю на атом бром (табл. 2, препарат №16) або метоксильну групу (табл. 2, препарат №17) сприяє збереженню і деякому зниженню антиандрогенної активності. Аналогічна ситуація спостерігається при інших модифікаціях молекули флутофарму — подовженню за рахунок метинової або метиленової груп (препарати №№14, 15). Вкорочення алкільної частини до двох атомів вуглецю або її представлення третинною алкільною групою (препарати №№18-22) супроводжується втратою або зниженням здатності речовин блокувати андрогенні ефекти в органах-мішенях.

Не проявляють антиандрогенної активності водорозчинні сполуки (препарати №№26-29), а також заміщені амідні, що утворюються при взає-

Таблиця 5

N-Арил-2-метилпропанаміди та N-арил-2-трифлуорометил-3,3,3-трифлуоропропанаміди,
 $\text{ArNHCOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 30-39

Сполука	Ar	X	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
					C	H	N		C	H	N
30	C ₆ H ₅	H	63	112-113	73,46	7,96	8,52	C ₁₀ H ₁₃ NO	73,59	8,03	8,58
31	C ₆ F ₅	H	78	141-142	47,30	3,18	5,42	C ₁₀ H ₃ F ₅ NO	47,39	3,16	5,53
32	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	76	100-101	57,22	5,21	5,94	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO	57,13	5,19	6,06
33	3-CF ₃ C ₆ H ₄	F	64	152-153	38,84	1,81	4,03	C ₁₁ H ₆ F ₉ NO	38,91	1,77	4,01
34	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	81	132-133	57,41	5,91	13,11	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃	57,68	5,77	13,46
35	4-NO ₂ C ₆ H ₄ *	F	78	184-185	37,71	2,01	8,69	C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₂ O ₃	37,99	1,91	8,86
36	4-CF ₃ -2-NO ₂ C ₆ H ₃	H	74	110-112	47,74	3,87	10,07	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃	47,32	3,94	10,14
37	4-CF ₃ -2-NO ₂ C ₆ H ₃ **	F	61	150-151	34,49	1,41	7,40	C ₁₁ H ₅ F ₉ N ₂ O ₃	34,39	1,31	7,28
38	4-CF ₃ -2,6-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₂	H	60	145-147	41,04	2,99	13,01	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₅	41,12	3,11	13,08
39	4-CF ₃ SO ₂ -2-NO ₂ C ₆ H ₃	H	57	90-91	37,89	3,37	8,17	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅ S	37,08	3,23	8,23

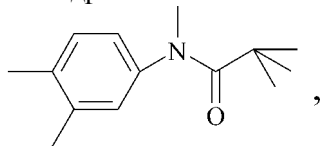
* Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 10,60 с (H,NH); 7,90-8,29 м (3H, C₆H₃); 4,80 септ. (H, CH; J_{HF} 8,7 Гц (CH-CF₃));
 ** Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 10,82 с (H,NH); 8,12-8,50 м (3H, C₆H₃); 5,35 септ. (H, CH; J_{HF} 8,7 Гц (CH-CF₃)).

модії 4-нітро-3-трифлуорометиланіліну з іншими ангідридами і хлорангідридами карбонових кислот (препарати №№30-39).

Таким чином, для прояву антиандрогенних властивостей принципове значення мають:

- аліфатична частина молекули повинна складатися з трьох і більше атомів вуглецю і мати переважно *ізо*-будову. Її вкорочення до двох атомів вуглецю супроводжується зниженням антиандрогенної активності, до одного — повним її зникненням;
- наявність біля атома С-2 аліфатичного фрагменту молекули атомів водню, галогену або метоксильної групи сприяє збереженню виражених антиандрогенних властивостей. Заміна метильних груп на трифлуорометильні групи приводить до зниження антиандрогенних властивостей;
- виведення CF₃ і NO₂ груп з бензенового кільця або введення інших електронегативних замісників супроводжується втратою антиандрогенної активності.

Порівняльний аналіз хімічної структури досліджуваних речовин з їх біологічною активністю дозволяє зробити висновок, що визначальним у забезпеченні антиандрогенної активності є фрагмент



що містить сильні електроноакцепторні замісники в ароматичному ядрі.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ¹H виміряні на спектрофотометрі Varian VXR-300 (300 МГц, внут-

рішній стандарт ТМС). Спектри ЯМР ¹⁹F зареєстровані на спектрофотометрі Varian VXR-200 (188,143 МГц, внутрішній стандарт CFC1₃). УФ-спектри записані на спектрофотометрі Shimadzu UV-3100 в етанолі.

Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент хлороформ : діетиловий етер, 5:1).

1-Заміщені-2,2-дихлор- і 2,2,2-трихлороетанолі та їх похідні (препарати 1-12, табл. 1) одержували за методами [6-10].

N-(4-Нітро-3-трифлуорометилфеніл)аміди карбонових кислот (13-39, табл. 4, 5). Суміш 0,5 Моль 4-нітро-3-трифлуорометиланіліну або іншого аніліну, 0,65 Моль ангідриду або хлорангідриду відповідної карбонової кислоти, 0,5 г безводного ZnCl₂ в 300 мл безводного бензену кип'ятили протягом 2-6 год до припинення (у випадку хлорангідридів кислот) виділення HCl. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровували, сушили і кристалізували з етанолом або бензеном.

N-(4-Нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-метилпропанамід (флутофарм) (13). У реактор ємністю 20 л завантажували 1,5 л (3,8 кг) 22-24% олеуму і при перемішуванні і охолодженні до 5-10°C додавали 924 г (4 Моль) N-(3-трифлуорометилфеніл)-2-метилпропанаміду. Реакційну суміш перемішували до повного розчинення, охолоджували до 0°C і додавали нітруючу суміш (230 мл димлячої азотної кислоти і 500 мл олеуму) протягом 30 хв з такою швидкістю, щоб температура не піднімалась вище 16°C, перемішували ще на протязі 30 хв. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (7,5-10 л) до нейтральної реакції промивних вод, сушили на повітрі. Одержували 1,05 кг продукту з Т.пл. 104-108°C, який кристалізували з бензолу. Вихід — 750 г (72%), Т.пл. — 111-112°C (літ. — 108-110°C [10]). ІЧ-спектр (см⁻¹, KBr): 1640

(C=O), 3280 (NH). УФ-спектр 0,001% розчину в етанолі має два максимума при 227 нм і 297 нм. Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 10,58 с (H, NH), 8,04-8,29 (3H, C_6H_3), 2,62 м (H, CH), 1,4 д (6H, $(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 6,9 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F : -58,70 с (3F, CF_3).

N-(4-Нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-метокси-2-метилпропанамід (№17). Суміш 0,01 Моль N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-бром-2-метилпропанаміду (№16), 0,15 Моль метилату натрію в 50 мл метанолу кип'ятили впродовж 3 год. Осад, що утворився після охолодження, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.

Гідрохлориди N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)діалкіламіноацетамідів (II, №№28, 29). Суміш 0,01 Моль N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)хлорацетаміду (№20), 0,012 Моль діетиламіну або морфоліну в 50 мл бензену кип'ятили впродовж 3 год. Осад, що утворився після охолодження, відфільтровували, сушили і кристалізували з водного метанолу.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук проводили на кастрованих нестате-

возрілих самцях щурів Вістар масою 50-60 г, які отримали замісну терапію пропіонатом тестостерону в дозі 200 мкг на 1 кг маси тіла в день. Підслідні тварини одержували додатково тестовані сполуки із розрахунку 10 мг/кг на день. Пропіонат тестостерону і сполуки, які вивчалися, вводилися підшкірно впродовж 7 днів відповідно у вигляді 0,01% і 0,5% розчинів, приготовлених на суміші бензилбензоат-кісточкове масло (1:5). Антиандрогенну активність препаратів оцінювали по величині зниження відносної маси вентральної доли передміхурової залози, сім'яних пухирців і м'язу levator ani (в міліграмах на 100 г маси тіла) і представляли в процентах по відношенню до маси цих органів у щурів, що отримали замісну терапію.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових N-арилзаміщених амідів карбонових кислот та вивчені їх антиандрогенні властивості.

2. Встановлено, що найбільшу антиандрогенну активність проявляє N-(4-нітро-3-трифлуорометилфеніл)-2-метилпропанамід (флутофарм), який впроваджено в практику охорони здоров'я для лікування андрогенозалежних захворювань.

Література

1. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
2. Резников А.Г., Варга С.В. // Пробл. эндокринолог. — 1979. — №3. — С. 79-86.
3. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая терапия: Справочник. — М.: Медицина, 1996. — С. 88-90.
4. Dorfman R.I. // Methods in Hormone Research / Ed. by R.I.Dorfman. — New York, London: Academic Press, 1962. — Vol. 2. — P. 315-323.
5. Бальон Я.Г. 1-Замещенные 2,2-дигалогенэтанолы, их аналоги и производные: Автореф. ... дис. докт. хим. наук. — К., 1989. — 32 с.
6. Бальон Я.Г., Смирнов В.А. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15, №1. — С. 68-73.
7. Бальон Я.Г., Смирнов В.А. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16, №7. — С. 1548-1549.
8. Бальон Я.Г., Смирнов В.А. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17, №2. — С. 391-398.
9. Бальон Я.Г., Смирнов В.А. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17, №2. — С. 442-443.
10. Варга С.В., Резников А.Г., Бальон Я.Г. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1983. — №2. — С. 67-70.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.