

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Deriváty kyseliny fenyلكarbamové jako potenciální antituberkulotika**Derivatives of phenylcarbamic acid as potential antituberculotics**

Karel Waisser • Jozef Čižmárik

Došlo 26. září 2011 / Přijato 26. října 2011

Souhrn

Bazické estery kyseliny fenyلكarbamové byly studovány skupinami prof. Čižmárika a prof. Waissera jako potenciální antituberkulotika. Antimykobakteriální aktivita vzrůstala s lipofilitou. Nejúčinnější látky měly alkoxylovou skupinu v poloze *p*-fenylu. Některé se aktivitou blížily INH, i když jej překonávaly pouze při hodnocení vůči INH rezistentním kmenům *M. avium* a *M. kansasii*. Karbamáty prof. Vinšové opublikované v minulém roce ukazují, že skupina látek může být dosud aktuální.

Klíčová slova: antituberkulotika • karbamová kyselina • antimykobakteriální aktivita • tuberkulóza • multi-rezistentní mykobakterie

Summary

Basic esters of phenylcarbamic acid were studied by the teams of Prof. Čižmárik and Prof. Waisser as potential antituberculotics. Their antimycobacterial activity increased with lipophilicity. The most active derivatives were substituted with an alkoxy group in position *p*- on the phenyl. The activity of some of them almost approached that of INH, but they exceeded it only in the evaluation against the INH-resistant strains *M. avium* and *M. kansasii*. The carbamates produced by Prof. Vinšová and co-workers published in the last year show that carbamates can be still topical.

Keywords: antituberculotics • carbamic acid • antimycobacterial activity • tuberculosis • multiresistant mycobacteria

Úvod

Hledání nových skupin potenciálních antituberkulotik patří ke stěžejním úkolům soudobé farmaceutické chemie. V rozvojových zemích byla tuberkulóza vždy vážným problémem a vzniklé multirezistentní kmeny mykobakterií ohrožují průmyslově vyspělé části světa. Každý rok onemocní okolo 30 milionů lidí a asi 10 milionů z nich umírá. Úmrtí na mykobakteriální onemocnění je časté u nemocných AIDS. Deriváty fenyلكarbamových kyselin jako potenciální antituberkulotika byly studovány na katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty Karlovy Univerzity v Hradci Králové a na katedře farmaceutické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě.

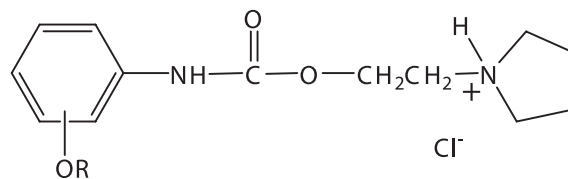
Přehledné sdělení ukazuje na výsledky společného snažení.

V jednom z našich přehledných referátů jsme uveřejnili přehled antimykobakteriálních derivátů karboxylových kyselin¹⁾. Mezi nadějně sloučeniny patřily deriváty karbamových kyselin. K vývoji nových látek bylo nutné analyzovat vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou.

Přehled studovaných sloučenin

Studované deriváty karbamových kyselin můžeme rozdělit:

1. pyrrolidinové ethylestery alkoxy substituovaných fenyلكarbamových kyselin²⁾ (obr. 1).



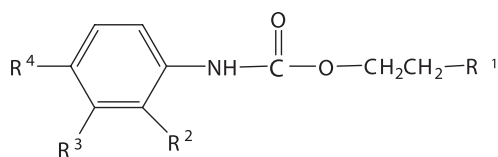
Obr. 1. Pyrrolidinové deriváty

2. bazické ethylestery alkoxy substituovaných fenyلكarbamových³⁾ (obr. 2).

Ve studovaných sloučeninách R¹ byly bazické struktury: dimethylamino, 1-piperidyl, 1-pyrrolidyl, 1-morfolinyl, 1-perhydroazepinyl. R², R³ a R⁴ byly alkoxy derivá-

prof. RNDr. Karel Waisser, DrSc. (✉)
Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
Heyrovského 1025, 500 05 Hradec Králové
e-mail: waisser@faf.cuni.cz

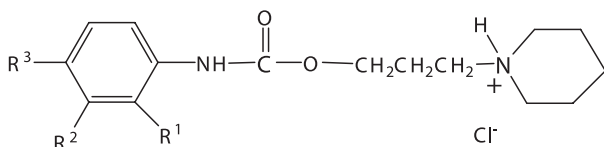
J. Čižmárik
Katedra farmaceutické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita
Komenského v Bratislavě



Obr. 2. Bazické ethylestery

ty, od methoxyskupiny po decyloxyskupinu, avšak pouze jedna skupina na fenylu.

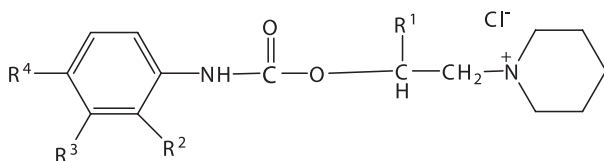
3. piperidinylpropyl estery alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁴⁾ (obr. 3).



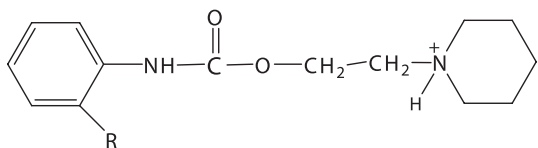
Obr. 3. Piperidinylpropyl estery

Substituenty na fenylu byly podobné předchozí skupině látek.

4. hydrochloridy piperidinylalkylestery alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin^{5, 6)} (obr. 4) – v práci⁶⁾ byl poprvé použit termín lipofilita (obr. 5). Látky se podobají sloučeninám v předchozím případě. Na spojovacím řetězci se nachází rozvětvení. R¹ bývá methylová skupina nebo ethoxymethylová skupina.



Obr. 4. Piperidinylalkyl estery



Obr. 5. Hydrochloridy

5. kvarterní amoniové soli piperidino ethylesterů alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁷⁾ (obr. 6).

R¹ je benzyl nebo 1-propenyl. R² je butyl nebo heptyl.

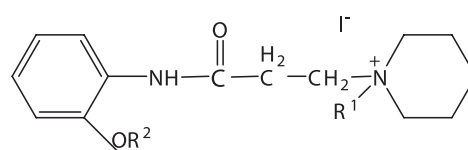
6. 2-Hydroxy-3-(4-piperazin-1-yl)-propylfenylkarbamát⁸⁾ (obr. 7).

7. dihydrochloridy 2-(4-alkylpiperazin-1-yl)-ethyl estery kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbamové¹⁰⁾ (obr. 8).

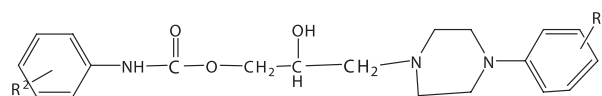
R je butyl, isopropyl, allyl, isobutyl, benzyl, hexyl nebo heptyl.

8. bazické estery kyseliny alkoxyfenylkarbamové s rozvětveným spojovacím řetězcem na α -uhlíku^{11–14)} (obr. 9).

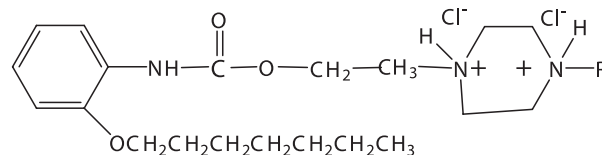
R je alkoxylová skupina v poloze 2 nebo 3.



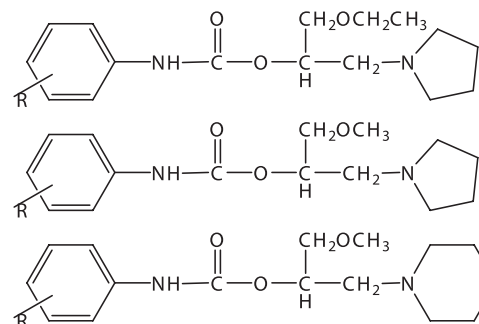
Obr. 6. Kvarterní amoniové soli



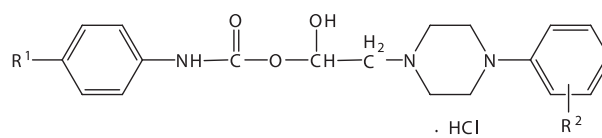
Obr. 7. Piperazinové deriváty



Obr. 8. Dihydrochloridy



Obr. 9. Deriváty s rozvětveným spojovacím řetězcem



Obr. 10. Hydrochloridy

9. hydrochloridy 2-hydroxypropyl-3-(1-piperazin-4-yl)-substituované fenyl)-*p*-alkoxyfenylkarbamát¹⁵⁾ (obr. 10).

R¹ je methoxy-, ethoxy-, propoxy- nebo butoxy- skupina, R² je 4-fluor nebo 3-trifluormethyl.

Vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou

Pyrrolidinové ethylestery alkyl substituovaných fenylkarbamových kyselin²⁾

Ke studiu byla použita metoda Freeho a Wilsona v modifikaci podle Fujity a Bana¹⁶⁾. Aktivita byla hodno-

cena vůči 4 kmenům mykobakterií. Aktivita stoupala s délkou alkoxylového řetězce substituentu vázaném na fenylu fenylkarbamové kyseliny. Zdá se, že substituenty v poloze *m*- a *p*- významněji ovlivňují aktivity než substituenty vázané v poloze *o*-.

Bazické ethylestery alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin³⁾

Antimykobakteriální aktivita byla hodnocena vůči 4 kmenům mykobakterií. Vůči předchozí práci byl počet hodnocených látek značně rozšířen. Substituenty v poloze *m*- a *p*- významněji zvyšují aktivitu než substituenty vázané v poloze *o*-. Vliv bazické části molekuly vzrůstá v pořadí morfolyl, pyrrolidinyl, dimethylamino skupina, piperidinyl, perhydroazepinyl.

Piperidinylpropyl estery alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁴⁾

Záměna ethylesteru za propylesteru se projevila zvýšením antimykobakteriální aktivity. Ostatní závěry byly podobné. Substituenty v poloze *m*- a *p*- významněji zvyšují aktivitu než substituenty vázané v poloze *o*-. Aktivita vzrůstá s délkou řetězce alkoxy skupiny, což lze vysvětlit růstem lipofility.

Hydrochloridy piperidinoylesterů alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁵⁾

Ve skupinách látek byly poprvé sledovány látky s větvením na spojovacím řetězci. V této skupině byly nalezeny některé vysoce účinné látky, které se již aktivitou blížily INH.

Hydrochloridy piperidino alkylesterů alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁶⁾

Poznatky byly podobné jako u bazických esterů. Do skupiny byly zařazeny i látky neobsahující alkoxy skupiny (2-fluoro, 2-jod, 2-methyl, 2-propyl). Látky s touto substitucí se nevyrovnaly derivátům s alkoxy skupinou. U alkoxy derivátů lze říci, že antimykobakteriální aktivita vzrůstá s délkou alkylového řetězce.

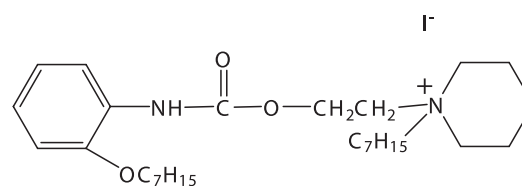
Kvarterní amoniové soli piperidinových ethylesterů alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin⁷⁾

S antibakteriální (včetně antimykobakteriální) a antifungální aktivitou kvarterních solí se v literatuře setkáváme často. Ve skupině studovaných látek centrem kvarterních solí byl např. u heptakaínu atom dusíku v piperidinové části molekuly. Zde byl jako substituent vázán butyl, heptyl, benzyl nebo isopropenyl. Substituentem v karbamové části molekuly byla 2-heptyoxy skupina. Nejúčinnější látkou byl derivát substituovaný heptylem, na karbamátové části 2-heptyloxy skupinou. Vůči *M. tuberculosis* měl minimální inhibiční koncentraci 4 $\mu\text{mol/l}$, což bylo jen osmkrát méně než INH. Byl aktivní i vůči INH rezistentním kmenům *M. avium* a *M. kansasii* (obr. 11).

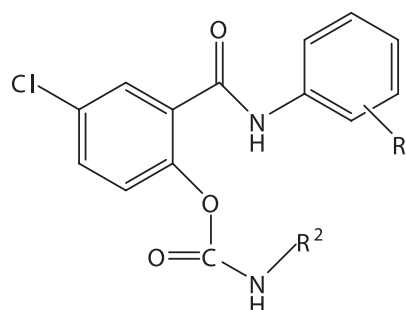
Antimykobakteriální látky proti potenciálně patogenním kmenům

2-hydroxy-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propylfenylkarbamát⁸⁾

Látky měly střední aktivitu. Byly však aktivní i vůči INH rezistentním kmenům.



Obr. 11. Heptakain



Obr. 12. Karbamové derivátysalicylanilidu

2-hydroxy-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propylfenylkarbamát⁹⁾

Látky se podobají předchozím, avšak byly vypočítány korelační rovnice, ze kterých vyplývá, že antimykobakteriální aktivita vzrůstá s lipofilitou a substitucí v *p*-poloze fenylu.

Dihydrochloridy 2-(4-alkylpiperazin-1-yl-ethyl) esterů kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbamové¹⁰⁾

Látky měly střední aktivitu. Výrazný byl vliv lipofility.

Bazické estery kyseliny alkoxyfenylkarbamové s rozvětveným spojovacím řetězcem na α -uhlíku¹¹⁻¹⁴⁾

Ve studiích, které zahrnovaly tři rozsáhlé skupiny látek, bylo ukázáno, že nejvýznamnějším parametrem podílejícím se na antimykobakteriální aktivitě je lipofilita. Aktivita stoupá k určité její hodnotě a dále je již nevýrazný růst aktivity v závislosti na lipofilitě. Malík se spoluautory ukázal, že ve skupině hydrochloridů 2-hydroxypropyl-3-(1-piperazin-4-yl)-fenyl-*p*-alkoxyfenylkarbamátů, je také nejdůležitějším parametrem lipofilita¹⁵⁾. Nicméně i zde docházelo ke zvýšení antimykobakteriální aktivity pouze do určité hodnoty lipofility. V souvislosti s předchozími úvahami se však zabýval i stanovením lipofility^{17, 18)}.

Závěr

Antimykobakteriální bazické estery fenylkarbamové kyseliny mají neustále význam při vývoji potenciálních antituberkulotik. Účinné budou lipofilní látky substituované alkoxyem v *p*-poloze fenylu fenylkarbamové kyseliny. Některé sloučeniny se aktivitou vůči *M. tuberculosis* blížily hodnotám INH (i když INH nepřežily), avšak byly aktivní i vůči INH rezistentním kmenům *M. avium* a *M. kansasii*. Za největší úspěch lze považovat studii J. Vinšové a kol.¹⁹⁾, která karbamovou skupinou substituovala hydroxyl salicylanilidů. Jednalo se o vysoc

ce účinné látky i vůči kmenům mykobakterií rezistentním vůči INH a působení dalších antituberkulotik. Karbamáty při vývoji antituberkulotik lze tedy považovat za nadějně sloučeniny (obr. 12).

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Waisser K., Dražková K.** Pokroky ve vývoji antituberkulotik neobsahujících heterocykly ve farmakoforu. Část 1. Deriváty karboxylových kyselin. Čes slov Farm 2003; 52, 73–81.
2. **Waisser K., Čížmárik J., Dražková K., Kaustová J.** Antimykobakteriální účinky pyrrolidino ethylesterů alkoxy substituovaných fenylkarbamových kyselin. Čes slov Farm 2002; 51, 140–144.
3. **Waisser K., Dražková K., Čížmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial activity of basic ethyl esters of alkoxy substituted phenylcarbamic acids. Folia Microbiol 2003; 48, 45–50.
4. **Waisser K., Držková K., Čížmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial activity of piperidinylpropyl esters of alkoxy substituted phenylcarbamic acids. Folia Microbiol 2003; 48, 585–587.
5. **Waisser K., Dražková K., Čížmárik J., Kaustová J.** A new group of potential antituberculotics. Hydrochlorides of piperidinylalkyl esters of alkoxy substituted phenylcarbamic acids. Folia Microbiol 2004; 49, 265–268.
6. **Waisser K., Dražková K., Čížmárik J., Kaustová J.** Influence of lipophilicity on the antimycobacterial activity of hydrochlorides of piperidinyethyl esters of ortho-substituted phenylcarbamic acids. Sci Pharm 2004; 72, 43–49.
7. **Waisser K., Čížmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial quaternary ammonium salts of piperidinyethyl esters of alkoxy substituted phenylcarbamic acids. Folia Pharm Univ Carol 2005; 33, 19–21.
8. **Waisser K., Doležal R., Čížmárik J., Malík I., Kaustová J.** The antimycobacterial derivatives against potential pathogenic strains. 2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propylphenylcarbamates. Sci Pharm 2007; 75, 55–61.
9. **Waisser K., Doležal R., Čížmárik J., Malík I., Kaustová J.** The potential antituberculotics of the series of 2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propylphenylcarbamates. Folia Pharm Univ Carol 2007; 35, 45–48.
10. **Čížmárik J., Waisser K., Doležal R., Kaustová J.** Potenciálně antituberkulotiká zo skupiny dichloridov 2-(4-alkyl piperazin-1-yl)-ethyl esterov kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbamovej. Farm Obzor 2007; 76, 144–146.
11. **Čížmárik J., Waisser K., Doležal R., Kaustová J.** Antimykobakteriálna účinnosť bázičických esterov kyseliny alkoxyfenylkarbamovej s rozvetveným spojovacím reťazcom na α -uhlíku. Farm Obzor 2007; 76, 268–271.
12. **Waisser K., Doležal R., Čížmárik J.** Nová potenciální antituberkulotika na bázi fenylkarbamových kyselin. Inovační podnikání 2007; 4(Suppl. 15).
13. **Waisser K., Doležal R., Čížmárik J.** Graphic demonstration of the structure-antimycobacterial activity relationships in the series of ester phenylcarbamic acids with piperidine and pyrrolidine moiety. Folia Pharm Univ Carol 2008; 37, 65–76.
14. **Čížmárik J., Waisser K., Doležal R.** QSAR study of antimycobacterial activity of esters of substituted phenylcarbamic acids. Acta Fac Pharm Univ Comenianae 2008; 55, 90–95.
15. **Malík I., Waisser K., Andriaminty F., Galištinová J., Čížmárik J.** Relationship between lipophilicity and activity against *Mycobacterium tuberculosis* of para alkoxyphenylcarbamates containing substituted N-phenylpiperazine fragment. Sci Pharm. Zasláno do tisku.
16. **Fujita T., Ban T.** Structure-activity study of phenylamines as substrates of biosynthetic enzyme of sympathetic transmitters. J Med Chem 1971; 14, 148–152.
17. **Malík I., Sedlářová E., Csöllei J., Račanská E., Čížmárik J., Kurfirst P.** Synthesis, physico-chemical properties and biological activity of 1-(4-fluorophenyl)-4-(3-(2-,3- and 4-alkoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl)piperazinium chlorides. Sci Pharm 2004; 72, 283–291.
18. **Malík I., Sedlářová E., Csöllei J., Andriaminty F., Kurfirst P., Vančo J.** Synthesis, spectral description, and lipophilicity parameters determination of phenylcarbamic acid derivatives with integrated N-phenylpiperazine moiety in the structure. Chem Pap 2006; 60, 42–47.
19. **Férriz J. M., Vávrová K., Kunc F., Imramovský A., Stolaříková J., Vavříková E., Vinšová J.** Salicylanilide carbamates: Antitubercular agents active against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. Bioorgchem Med Chemistry 2010; 18, 1054–1061.