Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 17
proLékaře.cz | 1.5.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Deriváty kyseliny fenylkarbamové 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 fenylkarbamové 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 • multirezistentní 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

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

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 fenylkarbamových 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.

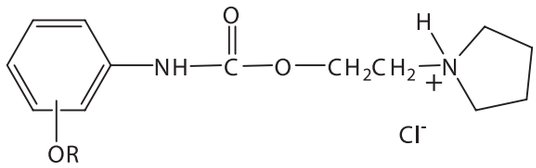
Přehledné sdělení ukazuje na výsledky společného snažení.

V jednom z našich přehledných referátů jsme uveřejnili přehled antimykobakteriálních derivátů karboxylových kyselin[1]. Mezi nadějné 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 fenylkarbamových kyselin[2] (obr. 1).

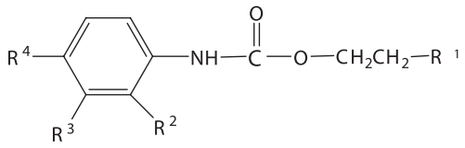


Obr. 1. Pyrrolidinové deriváty

2. bazické ethylestery alkoxysubstituovaných fenylkarbamových[3] (obr. 2).

Ve studovaných sloučeninách R^1 byly bazické struktury: dimethylamino, 1-piperidyl, 1-pyrrolidyl, 1-morfolinyl, 1-perhydroazepinyl. R^2, R^3 a R^4 byly alkoxy derivá-

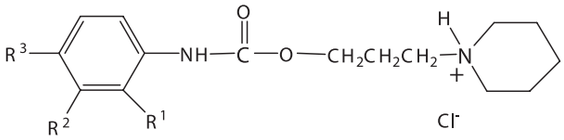
Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 18
proLékaře.cz | 1.5.2025



Obr. 2. Bazické ethylestery

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

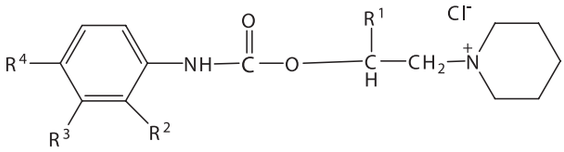
3. piperidinylpropyl estery alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[4)] (obr. 3).



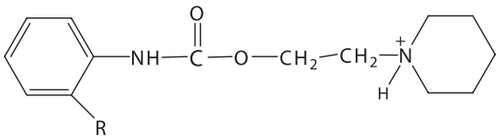
Obr. 3. Piperidinylpropyl estery

Substituenty na fenylu byly podobné předchozí skupině látek.

4. hydrochloridy piperidinylalkylestery alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[5, 6)] (obr. 4) – v práci [6)] byl poprvé použit termín lipofilita (obr. 5). Látky se podobají sloučeninám v předchozím případu. Na spojovacím řetězci se nachází rozvětvení. R^1 bývá methylová skupina nebo ethoxymethylová skupina.



Obr. 4. Piperidinylalkyl estery



Obr. 5. Hydrochloridy

5. kvarterní amoniové soli piperidino ethylesterů alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[7)] (obr. 6).

R^1 je benzyl nebo 1-propenyl. R^2 je butyl nebo heptyl.

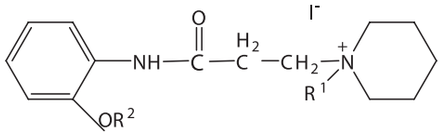
6. 2-Hydroxy-3-(4-piperazin-1-yl)-propylfenylkarbamáty[8)] (obr. 7).

7. dihydrochloridy 2-(4-alkylpiperazin-1-yl-ethyl estery kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbamové[10)] (obr. 8).

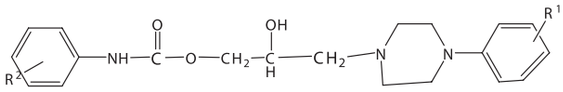
R je butyl, isopropyl, allyl, isobutyl, benzyl, hexyl nebo heptyl.

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

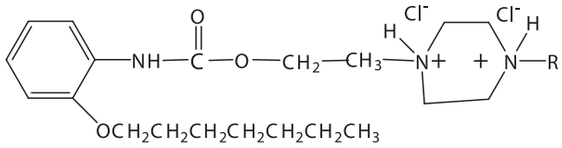
R je alkoxylová skupina v poloze 2 nebo 3.



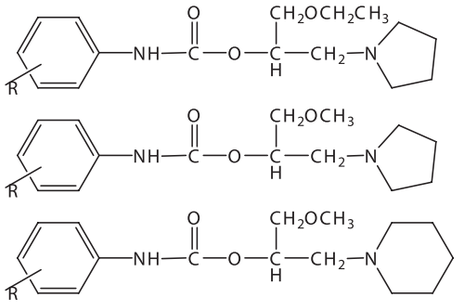
Obr. 6. Kvarterní amoniové soli



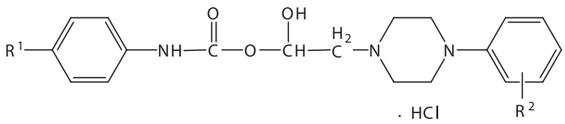
Obr. 7. Piperazinové deriváty



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*-alkoxyfenylkarbamáty[15)] (obr. 10).

R^1 je methoxy-, ethoxy-, propoxy- nebo butoxy- skupina, R^2 je 4-fluor nebo 3-trifluormethyl.

Vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou

Pyrrolidinové ethylestery alkyl substituovaných fenylkarbámových kyselin[2)]

Ke studiu byla použita metoda Freeho a Wilsona v modifikaci podle Fujity a Bana[16)]. Aktivita byla hodno-

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 19
proLékaře.cz | 1.5.2025

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 alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[3)]

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 alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[4)]

Záměna ethylesteru za propylestery 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 alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[5)]

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 alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin[6)]

Poznatky byly podobné jako u bazických esterů. Do skupiny byly zařazeny i látky neobsahující alkoxyskupiny (2-fluro, 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.

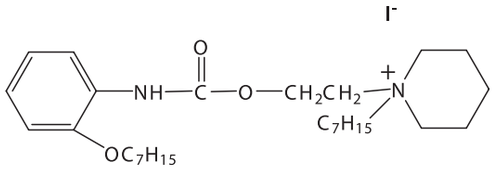
Kvarterní amoniové soli piperidinovýchethylesterů alkoxasubstituovaných fenylkarbámových kyselin[7)]

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 ihibiční koncentraci 4 μmol/l, což bylo jen osmkrát méně než INH. Byl aktivní i vůči INH rezistentním kmenům *M. avium* a *M. kansasii* (obr. 11).

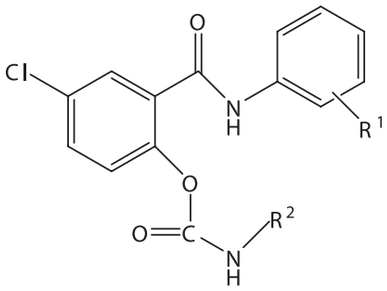
Antimykobakteriální látky proti potenciálně patogenním kmenům

2-hydroxy-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propylfenylkarbamáty8)

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



Obr. 11. Heptakain



Obr. 12. Karbamové derivátyslicylanilidu

2-hydroxy-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propylfenylkarbamáty9)

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-heptyloxyfenylkarbámové[10)]

Látky měly střední aktivitu. Výrazný byl vliv lipofility.

Bazické estery kyseliny alkoxyfenylkarbamové s rozvětveným spojovacím řetězcem na α-uhlíku[11–14)]

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*-alkoxyfenylkabamátů, je také nejdůležitějším parametrem lipofilita[15)]. 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 alkoxylem v *p*-poloze fenylu fenylkarbamové kyseliny. Některé sloučeniny se aktivitou vůči *M. tubeculosis* blížily hodnotám INH (i když INH nepřekonávaly), avšak byly aktivní i vůči IHN 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 vyso-

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 20
proLékaře.cz | 1.5.2025

ce účinné látky i vůči kmenům mykobakterií rezistentním vůči INH a působení dalších antituberkulotik. Karbamáty při vývoji antituberkulotik lze tedy považovat za nadějné 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., Čižmárik J., Dražková K., Kaustová J.** Antimykobakteriální účinky pyrrolidino ethylesterů alkoxysubstituovaných fenylkarbamových kyselin. Čes slov Farm 2002; 51, 140–144.
3. **Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial activity of basic ethyl esters of alkoxysubstituted phenylcarbamic acids. Folia Microbiol 2003; 48, 45–50..
4. **Waisser K., Držková K., Čižmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial activity of piperidinylpropyl esters of alkoxysubstituted phenylcarbamic acids. Folia Microbiol 2003; 48, 585–587.
5. **Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.** A new group of potential antituberculotics. Hydrochlorides of piperidinylalkyl esters of alkoxysubstituted phenylcarbamic aids. Folia Microbiol 2004; 49, 265–268.
6. **Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.** Influence of lipophilicity on the antimycobacterial activity of hydrochlorides of piperidinylethyl esters of ortho-substituted phenylcarbamic acids. Sci Pharm 2004; 72, 43–49.
7. **Waisser K., Čižmárik J., Kaustová J.** Antimycobacterial quaternary amonium salts of piperidinyethylesters of alkoxysubstituted phenylcarbamic acids. Folia Pharm Univ Carol 2005; 33, 19–21.
8. **Waisser K., Doležal R., Čižmárik J., Malík I., Katustová 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., Čižmárik 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. **Čižmárik J., Waisser K., Doležal R., Kaustová J.** Potenciálne antituberkulotiká zo skupiny dichloridov 2-(4-alkyl piperazin-1--yl)-ethyl esterov kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbámovej. Farm Obzor 2007; 76, 144–146.
11. **Čižmárik J., Waisser K., Doležal R., Kaustová J.** Antimykobakteriálna účinnosť bázických esterov kyseliny alkoxyfenylkarbámovej s rozvetveným spojovacím reťazcom na α-uhlíku. Farm Obzor 2007; 76, 268–271.
12. **Waisser K., Doležal R., Čižmárik J.** Nová potenciální antituberkulotika na bázi fenylkarvámových kyselin. Inovační podnikání 2007; 4(Suppl. 15).
13. **Waisser K., Doležal R., Čižmárik J.** Graphic demonstratio n of the structure-antimyobacterial activity relationships in the series of ester phenylcarbamic acids with piperidine and pyrrolidine moiety. Folia Pharm Unv Carol 2008; 37, 65–76.
14. **Čižmárik 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., Gališinová J., Čižmárik J.** Relationship between lipophilicity and activity agains Mycobacterium tuberculosis of para alkoxyphenylcarbamates contining substituted N-phenylpiperazine fragment. Sci Pharm. Zasláno do tisku.
16. **Fujita T., Ban T.** Structure-activity study of phenylamines as substrates if biosynthetic enzyme of sympathetic transmitters. J Med Chem 1971; 14, 148–152.
17. **Malik I., Sedlárová E., Csöllei J., Račanská E., Čižmárik J., Kurfirst P.** Synthesis, physic-chemical proparties and biologicalactivity of 1-(4-fluorphenyl)-4-(3-(2-,3-and 4-alkoxy-phenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropylpiperazinium chlorides. Sci Pharm 2004; 72, 283–291.
18. **Malík I., Sedlárová E., Csöllei J., Andriamainty 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.