

УДК 54.057: 54.03/.04:547.551.4:547.461.4

Н.П.КОБЗАР, канд. фармац. наук, доц., С.Г.ІСАЄВ, д-р фармац. наук, проф.,  
 Д.О.МАМЕДОВА, аспірант, О.В.ХРУЦОВА, магістрант, О.І.ПАВЛІЙ, д-р фармац. наук,  
 проф., О.М.СЕРГІЄНКО, канд. фармац. наук, доц.,  
 Л.В.БРУНЬ, канд. біол. наук, доц.

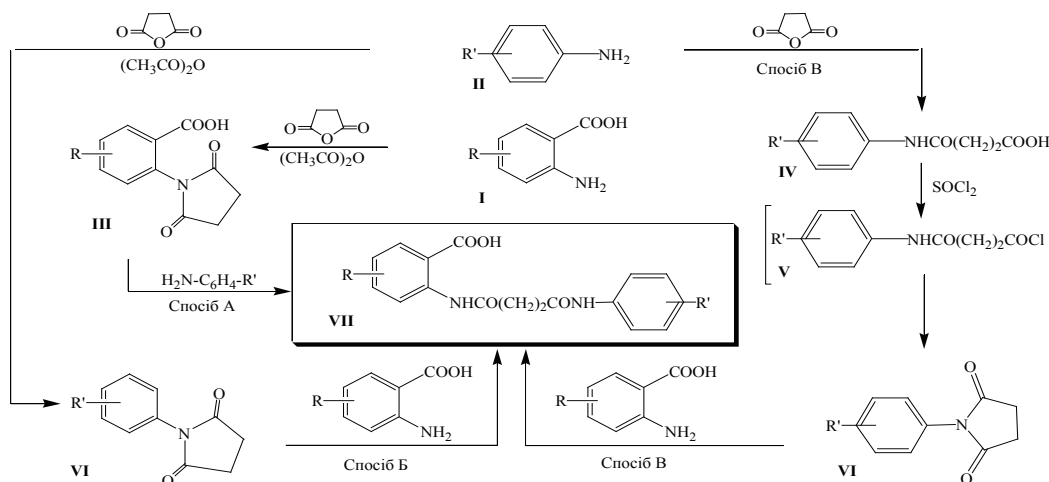
Національний фармацевтичний університет

## МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ 4-БРОМ- ТА 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНІЛОВИХ КИСЛОТ

**Ключові слова:** синтез, антранілова, бурштинова кислоти, фармакологічна активність

Пошук нових високоефективних та малотоксичних лікарських субстанцій з широким спектром біологічної дії є важливою проблемою медицини та фармації України. Інтерес до хімії антранілової та бурштинової кислот зумовлено високою біологічною активністю їх похідних [1, 3–12]. Ці обставини зумовили необхідність здійснити синтез анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот, у структурі яких містяться три фармакофорні угруповання, а саме, антраніловий фрагмент, ковалентно зв'язаний бром та залишок бурштинової кислоти.

Аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот (VII) здійснювали трьома альтернативними способами (схема):



Практичне значення, враховуючи легкість проведення експерименту і достатньо високий вихід цільового продукту (VII), має спосіб B (78–92 %), де R-сукцинанілові кислоти (IV) обробляли тіонілхлоридом. Однак виділити хлорангідриди кислот (V) у вільному стані не було можливості, оскільки вони перетворювалися у відповідні N-іміди (VI), що узгоджується з даними раніше проведених досліджень [4–6]. Одержані сукциніміди (VI) без стадії виділення амідувалися 5-бром- або 3,5-дибромантраніловою кислотою (I) в середовищі безводного діоксану. Як препаративні методи одержання анілідів бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII) можна рекомендувати способи А та Б. За способом А аніліди (VII) синтезовано взаємодією N-імідів 4-бром- або 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот (III), які є високореакційними електрофільними реагентами, з арилами в середовищі ДМФА при нагріванні (вихід – 62–68 %). За способом Б аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот синтезували взаємодією відповідних N-імідів (VI) з монобром- або дибромзаміщеними антранілової кислоти (вихід – 84–87 %).

Аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII а-і) – кристалічні речо-

вини, практично не розчинні у воді, гексані, хлороформі, добре розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА та водних розчинах лугів. Будову речовин (VII а-і) підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність – методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту (табл. 1, 2).

В ІЧ-спектрах анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинілових кислот (табл. 2) в ділянці 3510–3160  $\text{cm}^{-1}$  спостерігаються дві смуги валентних коливань вторинної аміногрупи, що закономірно, враховуючи наявність двох карбімідних груп в їх структурі. Однак головним є те, що кожна з NH-груп утворює водневий зв'язок різного типу. Так, одна NH-група за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку бере участь в утворенні квазіароматичного циклу, а друга NH-група, ймовірно, утворює міжмолекулярний водневий зв'язок, якому відповідає більш високочастотна смуга ( $\nu_{\text{NH}} = 3510\text{--}3470 \text{ cm}^{-1}$ ). Це свідчить про більш низьку

Т а б л и ц я 1  
Аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинілових кислот

Сполука	R	R'	Вихід, %			Т.пл., °C	Знайдено, %		Брутто- формула	Вираховано, %		R <sub>f</sub> **	
			A	B	B		C	N		C	N	1	2
VIIa	4-Br	2'-CH <sub>3</sub>	65	84	86	215-218	53,42	6,99	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53,35	6,91	0,63	-
VIIб	4-Br	4'-NO <sub>2</sub>	62	87	90	164-168	46,64	9,69	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	46,81	9,63	0,60	-
VIIв	4-Br	4'-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	-	84	276-280	43,38	8,98	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	43,42	8,93	0,56	-
VIIг	4-Br		-	-	80	196-200	43,40	10,22	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	43,41	10,12	0,53	-
VIIд	4-Br		-	-	78	246-248	47,84	12,25	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	47,92	12,15	0,54	-
VIIе	4,6-Br	2'-NO <sub>2</sub> , 6'-COOH	-	-	88	189-191	38,73	7,58	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	38,67	7,52	0,38	0,30
VIIє	4,6-Br	2'-Cl, 3'-COOH	-	-	85	180-182	39,44	5,17	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	39,41	5,11	0,35	0,29
VIIж	4,6-Br	2'-CH <sub>3</sub> , 4'-NO <sub>2</sub>	67	85	92	202-205	40,78	8,05	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	40,86	7,94	0,43	0,31
VIIз	4,6-Br	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-NO <sub>2</sub>	65	85	92	159-162	40,94	7,94	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	40,86	7,94	0,45	0,34
VIIи	4,6-Br	2'-CH <sub>3</sub> , 6'-NO <sub>2</sub>	68	83	90	225-227	40,81	7,85	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	40,86	7,94	0,44	0,33

Примітки: \*Кристалізують з водного етанолу.

\*\*Значення R<sub>f</sub> наведені в системах: 1 – ацетон – гексан (1:1); 2 – ацетон – гексан – етанол (40:10:1).

Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах англідів бромзаміщених 2-карбокисуццинанілових кіслот

Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>									
	$\nu_{C=O}$	$\delta_{NH}$	$\frac{\nu_{SO_2}}{\nu_{SO_2}}$	$\frac{\nu_{NO_2}}{\nu_{NO_2}}$	$\nu_{NH}$	$\nu_{C\equiv C}$	$\delta_{CH_2}$	$\delta_{OH}$	$\nu_{C-Br}$	
VIIa	1718 1653	1573	–	–	3481 3378	1603	1387	813	750	
VIIб	1715 1665	1596	–	$\frac{1530}{1345}$	3510 3368	1610	1390	850	692	
VIIв	1680 1660	1582	$\frac{1330}{1144}$	–	3490 3300 3250	1600	1396	820	610	
VIIг	1710 1672	1549	$\frac{1310}{1145}$	–	3470 3280 3160	1600	1400	910	650	
VIIд	1720 1670	1550	$\frac{1300}{1160}$	–	3490 3330 3200	1600	1380	850	650	
VIIе	1710 1685	1576	–	$\frac{1528}{1340}$	3480 3372	1596	1410	858	614	
VIIє	1715 1680	1578	–	–	3485 3370	1602	1405	855	618	
VIIж	1720 1658	1572	–	$\frac{1516}{1346}$	3490 3382	1600	1412	875	640	
VIIз	1718 1655	1574	–	$\frac{1512}{1350}$	3480 3375	1595	1410	870	635	
VIIі	1716 1650	1572	–	$\frac{1514}{1348}$	3492 3378	1605	1408	875	638	

Т а б л и ц я 3  
 Біологічна активність анілідів бромзаміщених 2-карбокисуцциніллових кислот

Сполука	Проти- запаль- на, % у дозі 20 мг/кг	Аналь- гетична, % у дозі 20 мг/кг	Діурети- чна, % у дозі 50 мг/кг	Фунгістатична, ММК (мкг/мл)		Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)				DL <sub>50P</sub> мг/кг (в/шлунково)
				<i>Candida albicans</i>	<i>Candida triadis</i>	1	2	3	4	
VIIa	34,6	0	192	125	250	125	250	62,5	125	>2500
VIIб	20,8	28,3	150	125	250	125	250	62,5	125	-
VIIв	25,3	31,2	214	62,5	62,5	62,5	125	31,2	62,5	-
VIIг	10,2	0	200	62,5	125	31,2	125	15,6	62,5	-
VIIд	28,4	0	168	31,2	125	31,2	125	7,8	31,2	>1500
VIIе	-	-	355	62,5	62,5	62,5	250	31,2	62,5	>3500
VIIє	DE <sub>50</sub> =10,2	DE <sub>50</sub> =11,5	380	31,2	31,2	15,6	125	31,2	62,5	>3500
VIIж	15,1	-	152	125	250	62,5	250	62,5	125	-
VIIз	29,4	-	137	125	250	125	500	125	125	>2500
VIIі	9,1	-	122	125	250	125	500	62,5	125	-
Диклофенак натрію (DE <sub>50</sub> =8 мг/кг)	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	360
Мефенамова кислота в дозі 100 мг/кг	30,0	-	-	-	-	-	-	-	-	628
Анальгін (DE <sub>50</sub> =55 мг/кг)	-	52,0	-	-	-	-	-	-	-	1197
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	-	-	212	-	-	-	-	-	-	320
Етакридину лактат	-	-	-	-	-	31,2	15,6	31,2	62,5	21 (в/черевно)
Фурацилін	-	-	-	64	-	-	-	-	-	-

П р и м і т к а: 1. *Staphylococcus aureus*; 2. *Bacillus subtilis*; 3. *Escherichia coli*; 4. *Pseudomonas aeruginosa*

енергію даного типу водневого зв'язку, що підтверджується більш поширеним характером високочастотної смуги NH-групи у порівнянні з низькочастотною смугою ( $\nu_{\text{NH}} = 3382\text{--}3160 \text{ см}^{-1}$ ), де електронодонором є карбоніл карбоксильної групи. Незначний зсув смуги валентних коливань карбонілу карбоксильної групи ( $\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{--}1650 \text{ см}^{-1}$ ) та її виражений резонансний характер також підтверджують факт її водневзв'язаності. Деформаційним коливанням метиленових груп відповідає смуга при  $1412\text{--}1380 \text{ см}^{-1}$ , яка має середню інтенсивність і є синглетом, тому що її інтенсивність адитивна через наявність двох  $\text{CH}_2$ -груп у молекулі, а симетричний і синглетний характер смуг пояснюється незначною можливістю впливу замісників в ароматичній системі, з одного боку, і з другого – малою поляризованістю  $\text{CH}_2$ -груп. У спектрограмах сполук (VII в–д) спостерігаються асиметричні та симетричні валентні коливання  $\text{SO}_2$ -групи в ділянці  $1330\text{--}1300 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$ ) і  $1160\text{--}1144 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{s}}$ ), а в спектрах анілідів 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII б,е,ж-і) ідентифіковано також дві смуги поглинання, які відповідають валентним асиметричним ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}} = 1530\text{--}1512 \text{ см}^{-1}$ ) і симетричним ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}} = 1350\text{--}1340 \text{ см}^{-1}$ ) коливанням нітрогрупи.

У ПМР-спектрах сполук (VII б,в,з) спостерігаються сигнали ароматичних протонів у ділянці  $8,25\text{--}6,45 \text{ м.ч.}$  Сигнали протонів метиленових груп у вигляді синглетів перебувають у ділянці  $2,90\text{--}2,86 \text{ м.ч.}$ , а резонансний сигнал метильної групи у спектрі сполуки (VII з) має хімічний зсув  $2,30 \text{ м.ч.}$  Сигнали протонів CONH-груп представлені в спектрах у ділянці  $8,36\text{--}6,80 \text{ м.ч.}$

Виходячи з даних літератури [4–12], аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот були досліджені на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, фунгістатичної та бактеріостатичної активності [2].

Серед анілідів бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот найбільшу протизапальну й анальгетичну активність (табл. 3) виявляють сполуки (VII е,є), які за широтою терапевтичної дії перевищують диклофенак натрію та анальгін. Протизапальний ефект на рівні мефенамової кислоти в дозі  $20 \text{ мг/кг}$  також виявляють сполуки VII а,д,з. Помірна анальгетична дія у дозі  $20 \text{ мг/кг}$  на моделі «гарячої пластинки» [2] характерна для анілідів 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (VII ж,з), але вони за активністю поступаються анальгіну. Аналіз скринінгових досліджень на діуретичну дію (табл. 3) свідчить, що для анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот є характерним цей вид активності (VII а,в,г,е,є). Відзначено, що введення в структуру анілідів другої карбоксильної або сульфамідної групи сприяє підвищенню діуретичної, протизапальної та анальгетичної активності. Проведені мікробіологічні дослідження свідчать, що аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот виявляють бактеріостатичну дію у концентрації  $15,6\text{--}500 \text{ мкг/мл}$  відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Встановлено, що введення в анілідний фрагмент молекули сульфамідної або карбоксильної групи сприяє збільшенню бактеріостатичного ефекту відносно золотистого стафілокока та кишкової палички (VII в,е,є). Для вищезазначених речовин є характерною і фунгістатична активність (табл. 3) на рівні фурациліну.

За класифікацією К.К. Сидорова, аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот належать до малотоксичних речовин, їх  $\text{DL}_{50}$  при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває в межах  $1500\text{--}3500 \text{ мг/кг}$ .

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук вимірювали на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках KBr (концентрація речовин – 1 %) та на ІЧ-спектрофотометрі з Фур'є-перетворювачем «Testcan Shimadzu FTIR 8000 series». ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Varian Mercury VX-200». Розчинником був диметилсульфоксид  $\text{D}_6$ . Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі M-185 фірми „Hewlett Packard”. Хроматографічні дослідження здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol-254», хроматограми проявляли парами йоду або при використанні УФ-випромінювання.

#### 2'-метиланілід-4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (VII а)

**Спосіб А.** Суміш  $2,98 \text{ г}$  ( $0,01 \text{ моль}$ ) N-іміду 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти та  $1,07 \text{ г}$  ( $0,01 \text{ моль}$ ) о-толуїдину в  $10 \text{ мл}$  ДМФА нагрівають протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, додають воду до  $40 \text{ мл}$ . Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід –  $2,63 \text{ г}$  ( $65 \%$ ). Аналогічно одержували сполуки VII б, ж–і.

**Спосіб Б.** До розчину 1,89 г (0,01 моль) N-іміду 2-метилсукцинанілової кислоти в 20 мл ДМФА додають 2,16 г (0,01 моль) 5-бром-2-амінобензойної кислоти і кип'яють 3 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід – 3,40 г (84 %). Аналогічно одержували сполуки VII б, ж-і.

**Спосіб В.** До 2,07 г (0,01 моль) 2-метилсукцинанілової кислоти додають 2,96 мл (0,015 моль) тіонілхлориду і кип'яють протягом 15 хв. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження реакційну суміш змішують з розчином безводного діоксану (10 мл), в якому міститься 2,16 г (0,01 моль) 5-бром-2-амінобензойної кислоти та 0,8 г (0,01) моль піридину, залишають на 3 год, після чого розбавляють водою. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,48 г (86 %). Аналогічно одержували сполуки VII б-і.

Суміш продуктів, одержаних різними способами, депресії температури топлення не дає.

## Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз способів синтезу анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот і запропоновано оптимальні умови їх одержання.

2. Будову та індивідуальність синтезованих речовин підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу і зустрічним синтезом.

3. Встановлено, що аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот виявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність і належать до класу малотоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні.

1. *Арзуманов П.С.* Синтез похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антрапілолідразида та дикарбонових кислот; їх хімічні перетворення та біологічна активність: Автореф. дис.... канд. фармац. наук. – Х., 2008. – 18 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За ред. *О.В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

3. *Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др.* // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 2. – С. 6–8.

4. *Ісаєв С.Г.* // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 63–69.

5. *Ісаєв С.Г., Павлій О.І., Березнякова Н.Л. та ін.* // Ліки. – 2006. – № 1/2. – С. 76–80.

6. *Ісаєв С.Г.* Синтез, реакційна здатність і біологічна активність орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2008. – 36 с.

7. *Коркодинова Л.М., Кремлева О.Б., Ендальцева О.С. и др.* // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 45–47.

8. *Левитин Е.Я.* Синтез и биологическая активность производных галогенбензойных кислот и акридинов, созданных на их основе: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – М., 2004. – 30 с.

9. Пат. 73669 Україна, МПК С 07 С 229/58, А 61 К 31/196. 3,5-дихлор-2-[3-(2'-метоксифеніл)-акроїламіно]-бензойна кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та жовчогінну активність / *В.Д.Яременко, С.Г.Ісаєв, О.Л.Чикіна, Г.П.Жегунова* (Україна). – Оубл. 15.08.05. – Бюл. № 8.

10. Пат. 66272А Україна, МПК С 07 С 309/78, А 61 К 31/225. 2'-хлоранлід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейрорептичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / *С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, Л.В.Брунь* (Україна). – Оубл. 15.04.04. – Бюл. № 4.

11. Пат. 69625А Україна, МПК С 07 С 229/58, С 07 С 223/83, А 61 К 31/03. 4'-броманлід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейрорептичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / *С.Г.Ісаєв, В.Д.Яременко, О.І.Павлій та інші*. (Україна). – Оубл. 15.09.04. – Бюл. № 9.

12. *Шемчук Л.А., Черных В.П., Криськив О.С.* // Журн. орган. хімії. – 2006. – Т.42, Вып. 3. – С. 395–399.

Надійшла до редакції 24.11.2010.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ  
4-БРОМ- И 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

**Ключевые слова:** синтез, антралиловая, янтарная кислоты, фармакологическая активность

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства анилидов 4-бром- и 4,6-дибром-2-карбокисукцинаниловых кислот. Строение и чистота соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектрального, элементного и хроматографического анализов. По классификации К.К.Сидорова, вещества при внутривенном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Установлено, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, фунгистатическую и бактериостатическую активность. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи «структура–активность».

*N.P.Kobzar, S.G.Isaev, D.O.Mamedova, O.V.Khrushova, O.I.Pavliy, O.M.Sergienko, L.V.Brun*

THE METHODS OF SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF  
4-BROMO- AND 4,6-DIBROMO-2-CARBOXYSUCCINALIC ACIDS ANILIDES

**Key words:** synthesis, anthranilic, succinic acids, pharmacological activity

S U M M A R Y

Synthesis of 4-bromo- and 4,6-dibromo-2-carboxysuccinalic acids anilides has been carried out and their physico-chemical properties have been studied. The structure of the received substances is confirmed with the help IR-, PMR-spectral, element and chromatographic methods. According to classification by K.K. Sydorov, substances by intrastomach entering belong to low toxic compounds. It has been stated that the synthesized substances have antiinflammatory, analgetic, diuretic, fungistatic and bacteriostatic activity. A number of regularities of the «structure-activity» relationship have been determined.