Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ГЕОРГІЯНЦ Вікторія Акопівна**

## УДК 615.213:54.057:547.461.3:547.46’054

### ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ В РЯДУ АРИЛ(АЛКІЛ)АМІДІВ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора фармацевтичних наук

Харків – 2004

# Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров’я України

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий консультант | Доктор фармацевтичних наук, професор **БЕЗУГЛИЙ Петро Овксентійович,**  *Національний фармацевтичний університет,*  *завідувач кафедри фармацевтичної хімії* |
| Офіційні опоненти | Доктор фармацевтичних наук, професор **ПЕТЮНІН Генадій Павлович,**  *Харківська медична академія післядипломної освіти,*  *завідувач кафедри клінічної біохімії та судово-медичної токсикології* |
|  | Доктор фармацевтичних наук, професор **МАЗУР Іван Антонович,**  *Запорізький державний медичний університет,*  *завідувач кафедри фармацевтичної хімії* |
|  | Доктор фармацевтичних наук, професор **ВЕТЮТНЕВА Наталія Олександрівна,** *Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика, завідувач кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії* |
| Провідна установа | Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів” МОЗ та НАН України, лабораторія хімії та технології біополімерів |

# Захист відбудеться “2” липня 2004 року о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м.Харків, вул. Пушкінська, 53

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м.Харків, вул.Блюхера, 4)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованоївченої ради,

професор Л.М.Малоштан

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За оцінками ВООЗ на сьогодні у світі налічується понад 40 мільйонів чоловік, які страждають на епілепсію. У середньому за даними світової статистики у різних країнах захворюваність на епілепсію становить від 6 до 9 випадків на 1000 населення. Актуальною є проблема епілепсії і для України, де захворюваність дітей на епілепсію становить близько 0,36%, в тому числі у м.Києві – 0,67 %.

Численні публікації науковців усього світу присвячені проблемі цілеспрямованого пошуку потенційних протисудомних засобів. Вони описують дослідження багатьох хімічних класів синтетичних речовин органічної природи. Велика увага приділяється встановленню можливих закономірностей зв’язку протисудомної активності з різноманітними параметрами структури, що дозволить в майбутньому оптимізувати такий пошук і заощадити чималі кошти.

Для нашої країни в умовах зростання захворюваності на епілепсію, особливо серед дітей, проблема створення власних протисудомних засобів, які були б вільними від тих вад, що притаманні для сучасних антиконвульсантів, є безперечно актуальною. Крім того, бажано мати прості за технологією та дешеві протисудомні препарати, які були б доступні для широких верств населення. Це дозволить Україні, крім іншого, стати в один ряд з країнами, що є традиційно сильними у створенні нових лікарських препаратів, наукові програми яких містять велику кількість досліджень, присвячених створенню саме протисудомних засобів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з планом НДР НФаУ за проблемою “Фармація” – “Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв’язку “структура-дія”, створення нових лікарських препаратів (№ державної реєстрації 0103U000475).

**Мета і задачі дослідження.** Метою дисертаційної роботи є створення нового оригінального протисудомного препарату на основі синтезу ряду симетричних та несиметричних арил(алкіл)амідів малонової кислоти з урахуванням параметрів фармакологічної активності та технологічності.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі задачі:

* Здійснити синтез структурних аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти шляхом модифікації окремих фрагментів молекули; вивчити особливості поведінки вихідної речовини в різноманітних хімічних реакціях;
* Довести будову синтезованих речовин фізико-хімічними методами; експериментально визначити та розрахувати фізико-хімічні параметри молекул синтезованих речовин;
* Вивчити фармакологічну (протисудомну) активність синтезованих речовин; на основі поглиблених фармакологічних досліджень обрати найбільш активну та перспективну речовину для доклінічних досліджень;
* На основі проведених досліджень фізичних, фізико-хімічних, хімічних та технологічних властивостей розробити аналітично-нормативну документацію на субстанцію та лікарську форму, а також методи її визначення в біологічних рідинах;
* Здійснити кореляційний аналіз з метою встановлення можливих закономірностей залежності протисудомної активності від будови в ряду похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти; дати рекомендації щодо подальшого цілеспрямованого пошуку антиконвульсантів в ряду похідних малонової кислоти.

*Об’єкт дослідження –* N,N’-дибензиламід малонової кислоти, його похідні та аналоги.

*Предмет дослідження –* способи одержання, фізико-хімічні та біологічні (протисудомні) властивості похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти. Кореляція протисудомної активності речовин з фізико-хімічними властивостями. Доклінічні випробування та стандартизація N,N’-дибензиламіду малонової кислоти (Дибамка).

*Методи дослідження –* органічний синтез, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу (елементний аналіз, хроматографія в тонкому шарі сорбента, високоефективна рідинна хроматографія, поляриметрія, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, дериватографія, потенціометричне титрування), стандартні методи фармакологічного скринінгу, статистичні методи обробки результатів біологічних та фізико-хімічних досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

В результаті виконання експериментальної частини розроблено новий оригінальний протисудомний засіб з групи похідних малонової кислоти.

Вперше в процесі виконання роботи створено комбінаторну бібліотеку похідних малонової кислоти з протисудомними властивостями, що налічує 313 речовин, з яких 272 синтезовано вперше. Розроблено препаративні методи синтезу N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, його похідних та аналогів. Структуру синтезованих речовин доведено спектральними даними.

Встановлено реакційну здатність N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, на основі чого здійснено його алкілування, галогенування, нітрозування, введення в метиленову групу тіо-, аміно-; арилокси-, алкокси-, ацилоксизамісників, взаємодію з ненасиченими сполуками за реацією Міхаеля та з ароматичними альдегідами за реакцією Кневенагеля. Встановлено продукти взаємодії N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти з біфункціональними амінами, на основі чого були отримані нові гетероциклічні сполуки. Здійснено синтез двох обширних груп аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти – несиметричних, в яких замінено один бензиламідний залишок на інші радикали, а також симетричних – що мають однакові замісники в амідній функції, схожі на бензильний. Вивчено реакційну здатність цих структурних аналогів.

Експериментальними та обчислювальними методами вперше встановлено фізико-хімічні параметри понад 150 оригінальних органічних речовин, в тому числі константи іонізації, молекулярна рефракція, коефіцієнт розподілу та інші. Вивчено та уніфіковано показники фармакологічного скринінгу на предмет виявлення протисудомної активності синтезованих речовин на коразоловій та електричній моделях судом.

Проведено кореляційний аналіз для встановлення залежності «структура-протисудомна активність» в окремих групах синтезованих речовин, а також в масиві понад 150 речовин. Зроблено рекомендації щодо подальшого цілеспрямованого пошуку протисудомних речовин в ряду похідних малонової кислоти.

Вперше розроблено хімічні та фізико-хімічні методи для ідентифікації, кількісного визначення та випробування на чистоту субстанції та лікарських форм Дибамка. Розроблено проекти аналітично-нормативної документації. Розроблено методику визначення активної субстанції в біологічних рідинах. Проведено підготовку препарата до клінічних випробувань.

**Практичне значення отриманих результатів.** Представлені наукові дослідження мають значення, як для продовження наукових досліджень, так і для виробництва фармацевтичних препаратів і для освіти.

Рекомендації щодо цілеспрямованого пошуку нових протисудомних речовин та нові препаративні методи синтезу похідних малонової кислоти впроваджені в практику наукових досліджень співробітників фармацевтичного факультету Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського та Запорізького державного медичного університету.

Зв’язок «структура-протисудомна активність» серед похідних малонової кислоти та методи встановлення кореляцій між будовою та фармакологічною дією використовуються в навчальному процесі Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету, Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького при викладанні дисциплін медична хімія, фармацевтична хімія, фармакологія.

Методи стандартизації похідних малонової кислоти впроваджено в практичну та наукову діяльність Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу.

Нормативно-технічна документація на виробництво та аналіз Дибамка впроваджена у виробництво субстанції на підприємстві «АСТРАФАРМ».

Матеріали за результатами фармакологічних, токсикологічних та хімічних досліджень субстанції Дибамка підготовлено до подання у Державний Фармакологічний центр МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проаналізовано літературні джерела стосовно сучасних напрямків пошуку антиконвульсантів, а також методів синтезу та аналізу похідних малонової кислоти. На основі цього сформульований напрям досліджень для створення комбінаторної бібліотеки похідних малонової кислоти з протисудомними властивостями та розроблено препаративні методи синтезу всіх груп похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, описаних в експериментальній частині дисертації, а також синтезовано окремі групи біологічно активних похідних малонової кислоти, для яких встановлено будову фізико-хімічними методами.

Автором особисто експериментальними та обчислювальними методами встановлено фізико-хімічні параметри синтезованих речовин, уніфіковано показники фармакологічного скринінгу та проведено кореляцію протисудомної активності з хімічною будовою як в окремих групах, так і в цілому масиві сполук.

Автором особисто сформульовано і здійснено основні напрямки досліджень щодо поглибленого вивчення Дибамка, а саме – вивчення його фізико-хімічних властивостей, вибір хімічних та фізико-хімічних методів для його ідентифікації, випробування на чистоту та кількісного визначення у субстанції та лікарській формі, розробка аналітично-нормативної документації. При безпосередній участі автора розроблено методику визначення Дибамка в крові.

В наукових публікаціях за співавторством П.О.Безуглого, Н.Ю.Бевз, О.А.Валькович, Н.Г.Вахніної, Н.В.Гарної, О.М.Гладченка, С.М.Дроговоз, О.Г.Друшляка, З.Г.Єрьоміної, С.М.Коваленка, Н.І.Колочавіної, В.О.Косточки, О.Л.Куршиної, Л.М.Малоштан, Н.А.Марусенко, Л.О.Переходи, М.В.Рахімової, В.М.Савченка, М.Г.Сергієнка, І.А.Сич, Ю.В.Сич, А.О.Тарана, Г.М.Титкової, І.В.Українця, В.А.Ханіна автором особисто:

* Поставлена задача дослідження;
* Розроблено методи синтезу та синтезовано окремі представники похідних коричної, кротонової, малонової, броммалонової, алкілмалонових, малонанілових, 2-бензімідазолілмалонанілової, R-аміномалонових, бензиліденмалонових, 1-R-2-оксо-азетидин-4,4-дикарбонових, 2-R-1,1,3-пропантрикарбонових, 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот, симетричних арил- та алкіламідів малонової кислоти, що є похідними та аналогами N,N’-дибензиламіду малонової кислоти;
* Проаналізовано та узагальнено дані спектральних досліджень;
* Розроблено методи хімічних та фізико-хімічних методів аналізу Дибамка для стандартизації його субстанції та лікарської форми;
* Узагальнено та проаналізовано результати фармакологічного скринінгу;
* Зроблено висновки щодо зв’язку «структура-активність» синтезованих речовин.

Весь експериментальний матеріал за даними хімічних, фізичних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень проаналізовано і узагальнено особисто автором.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичних конференціях «Лекарственные средст­ва Украины. Синтез, научные исследования, производство, реализация” (Харьков, 1992); «Сучасні проблеми фармації» (Харків, 1994); «Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств» (Харків, 1995), « Сучасні проблеми фармакології» (Полтава, 1995); «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику» (Харків, 1996); “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000); “Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002); “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); на науковій сесії відділення хімії НАН України “Наукові основи розробки лікарських препаратів” (Харків, 1998), на V національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999); XIX Українській конференції з органічної хімії (Львів, 2001).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано в 45 статтях, 15 тезах доповідей.

**Структура дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури (Розділ 1), двох розділів експериментальної синтетичної частини (Розділи 2,3), експериментального розділу встановлення фізико-хімічних параметрів та їх кореляції з протисудомною активністю (Розділ 4), експериментального розділу з поглибленого вивчення потенційного протисудомного засобу (Розділ 5), загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст викладено на 283 сторінках. Робота ілюстрована 30 схемами, 54 таблицями, 38 рисунками. 33 Таблиці, а також документи про впровадження винесено в додатки. Перелік літературних джерел містить 328 найменувань, з яких 242 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. **Синтез похідних N,N’-дибензиламіду малонової кислоти зі збільшеною кількістю бензиламідних угруповань**

Раніше нами було встановлено, що збільшення кількості арилалкіламідних угруповань у молекулі є одним з шляхів для підвищення протисудомної активності. Нами встановлено, що взаємодію дибензиламіду малонової кислоти (1) з амідами галогенкарбонових кислот раціонально проводити за таких самих умов, як і реакцію з алкілгалогенідами (схема 1).

Схема 1

де n = 1 (2, 3); 2 (4);

R = CH3 (6-21, 37-45), C6H5 (22-36, 46-56);

R’ = CH2C6H5 (2, 4, 8, 25, 39, 49); CH2C6H4Cl-2 (3); 1-нафтил (6, 22, 37, 46); (С6Н5)2 (7, 23, 38, 47); С6Н5 (9, 25, 50); С6Н4-СН3-4 (10, 27, 42, 55); С6Н4-СН3-3 (11, 41); С6Н4-СН3-2 (12, 40); С6Н4-ОСН3-4 (13, 31, 45, 52); С6Н4-ОСН3-3 (14, 30, 44); С6Н4-ОСН3-2 (15, 29, 43); С6Н4-ОН-4 (16, 32, 53); С6Н4-Сl-2 (17, 36, 51); С6Н2-Br3-2,4,6 (18, 34); С6Н4-I-2 (19); С6Н4-NO2-2 (20); С6Н4-OС2Н5-4 (21); CH(СН3)С6Н5 (24, 48); С6Н3-(СН3)2-2,4 (28, 56); С6Н4-Br-4 (33, 54); NHR’=морфолін (35)

Реакцію алкілування здійснювали в середовищі ДМФА, використовуючи для утворення енолят-аніону кристалічний натрію гідроксид. За таких умов втрати вихідних речовин є незначними, і кінцеві продукти (2-4) були отримані досить чистими. Спосіб з використанням відповідних ефірів (5) доцільно використовувати тільки для доведення будови як зустрічний метод синтезу.

Інші амідовані похідні пропантрикарбонових кислот були синтезовані взаємодією сполуки 1 з амідами α-галогенкарбонових кислот (Схема 1, спосіб А). При цьому виходи кінцевих продуктів виявились дуже низькими, що можна пояснити просторовими утрудненнями. Застосування іншого методу синтезу дозволило значно підвищити виходи цільових продуктів. Для цих сполук (37-56) нами була успішно використана реакція Міхаеля (схема 1, спосіб Б) з використанням відповідних амідів кротонової (6-21) та коричної (22-36) кислот. Всі проміжні сполуки отримуються з ви­сокими виходами, легко піддаються очистці і є зручними інтермедіатами для використання в подальшому синтезі. Їх будову було доведено за допомогою елементного аналізу УФ- та ІЧ-спектроскопії. Спектроскопія ПМР дозволяє підтвердити транс-конфігурацію синтезованих сполук.

Після виділення та доведення будови синтезовані заміщені аміди кротонової та коричної кислот (6-36) піддавали взаємодії з дибензиламідом малонової кислоти (1) в умовах реакції Міхаеля. Для утворення карбаніону нами була використана система ДМФА-кристалічний гідроксид натрію. Створення такого суперосновного гетерогенного середовища дозволяє водночас запобігти гідролізу амідних угруповань вихідних продуктів та ефективно утворити карбаніон з метиленактивної сполуки. Виходи цільових речовин за цим способом виявились значно вищими, ніж за способом А.

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (37-56) зберігається смуга валентних коливань “амід-1”, в той час як смуга валентних коливань групи С=С ненасиченого зв’язку зникає. Це свідчить про повноту перебігу реакції та про відсутність домішки вихідних амідів ненасичених карбонових кислот. В спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігається ряд загальних сигналів протонів. Сполуки (37-45), отримані взаємодією дибензиламіду малонової кислоти з відповідними амідами кротонової кислоти, характеризуються наявністю сигналу метильної групи при 0,93-0,99 м.д. Для спектрів ПМР сполук, що містять залишки коричної кислоти (46-56) характерним є збільшення інтенсивності інтегральної кривої ароматичних протонів біля 7 м.д. за рахунок додаткових фенільних радикалів у порівнянні з вихідним дибензиламідом малонової кислоти (1). Розщеплення сигналу ароматичних протонів та їх інтенсивність відповідає кількості та розташуванню замісників в анілідному фрагменті молекули. Замісники анілідних залишків, що містять водень, проявляються не спектрах ПМР у відповідних інтенсивностях, мультиплетностях та хімічних зсувах.

Для подальшого нарощування кількості арилалкіламідних фрагментів у молекулі нами було отримано N,N’,N’’,N’’’-тетрабензиламід 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (57). Було встановлено, що ця сполука відзначається дуже високою протисудомною активністю. Вона була рекомендована для поглибленого доклінічного вивчення в числі інших похідних малонової кислоти. При алкілуванні метиленхлоридом за наявності еквівалентної кількості гідроксиду натрію вихід продукту реакції становив 30%, що не може бути використано при промисловому синтезі. За наступною розробленою методикою – алкілування N,N’-дибензиламіду малонової кислоти хлористим метиленом в ДМФА у присутності потрійного надлишку гідроксиду натрію – нам вдалось досягти виходу N,N’,N’’,N’’’-тетрабензиламіду 1,1,3,3-пропан­тетра­карбо­но­вої кислоти (57) 69%.

Вивчаючи літературні дані, ми виявили, що для отримання подібних речовин може бути використана взаємодія похідних малонової кислоти з формальдегідом. За цих умов на першій стадії відбувається приєднання альдегіду до метиленової групи за реакцією Кневенагеля з наступним приєднанням до молекули N,N’-дибензиламіду малонової кислоти за Міхаелем. Токсичної дії формальдегіду в цій реакції можна уникнути, замінивши його параформом. Ми проводили взаємодію N,N’-дибензиламіду малонової кислоти (1) з еквімолярною кількістю параформу у середовищі ДМФА у присутності каталітичних кількостей органічної основи для утворення проміжного карбаніону. Використання таких умов дозволило отримати цільовий тетрабензиламід 1,1,3,3-пропантрикарбонової кислоти (57) з виходом 76% (Схема 1).

1. **Взаємодія N,N’-дибензиламіду малонової кислоти з ароматичними альдегідами (реакція Кневенагеля)**

Висока реакційна здатність N,N’-дибензиламіду малонової кислоти (1) в проведених раніше реакціях стала передумовою для здійснення його взаємодії з ароматичними альдегідами (58) в умовах реакції Кневенагеля. Нами була використана стандартна методика конденсації Кневенагеля, модифікована з урахуванням фізико-хімічних властивостей вихідних сполук. Синтез було здійснено у бензолі з безперервною відгонкою води у вигляді азеотропу з розчинником крізь уловлювач Діна-Старка. Для полегшення утворення карбаніону реакцію проводили у присутності піперидину з додаванням оцтової кислоти (схема 2). Виходи N,N’-дибензиламідів ариліденмалонових кислот (59-66) за таких умов виявились задовільними.

Схема 2

R = H (59-65, 69-74); OCH3 (66, 75);

R’ = H (59, 69); 4-OH (60, 66, 75); 4-OCH3 (61, 70); 3-NO2 (62, 71); 4-Cl (63, 72); 4-Br (64, 73); 4-N(CH3)2 (65, 74)

Окремим випадком конденсації Кневенагеля є взаємодія метиленактивних сполук з саліциловим альдегідом (67), в результаті якої утворюються похідні кумарину за рахунок внутрішньомолекулярної конденсації. Нами в цій реакції було отримано бензиламід кумарин-3-карбонової кислоти (68) відповідно до схеми 2.

Наявність подвійного зв’язку в N,N’-дибензиламідах бензиліденмалонових кислот (59-66) дала змогу сподіватись на поглиблення потенційного впливу на центральну нервову систему синтезованих сполук введенням до їх будови брому. Бромування здійснювалось еквівалентною кількістю брому в середовищі концентрованої оцтової кислоти у присутності каталітичної кількості броміду натрію, що за даними літератури повинно запобігти утворенню галогенгідрину. Однак, цільові продукти приєднання (69-75) отримати з високими виходами не вдалося, вірогідно внаслідок просторових утруднень.

Будову синтезованих сполук (59-66, 68-75) було доведено за допомогою спектральних методів дослідження. В ІЧ-спектрах N,N’-дибензиламідів ариліденмалонових кислот (59-66) були виявлені смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням карбонільної групи на ділянці 1650-1700 см-1 та смуги валентних коливань подвійного зв’язку при 1590-1606 см-1. Відсутність смуги валентних коливань подвійного зв’язку в продуктах бромування (69-75) свідчить про відсутність домішок вихідних іліденових сполук.

Спектри ПМР сполук (59-66) мають набір загальних сигналів протонів – метинових при подвійному зв’язку з хімічним зсувом 6,63-6,71 м.д., амідних у вигляді триплету при 8,27-9,00 м.д. До сигналів ароматичних протонів бензиламідних залишків, що проявляються у вигляді синглета високої інтенсивності, приєднуються сигнали ароматичних протонів ариліденового фрагменту з відповідним щепленням та інтенсивністю сигналів. Продукти бромування дають аналогічні спектри ПМР з дещо зміщеними сигналами метинових протонів (внаслідок впливу атома брому). Спектр ПМР бензиламіду кумарин-3-карбонової кислоти (68) має всі сигнали протонів відповідно до своєї структури.

1. **Введення у молекулу N,N’-дибензиламіду малонової кислоти алкоски-, арилокси- та ацилоксизамісників**

Для синтезу цільових симетричних N,N’-дибензиламідів алкокси-, арилоксималонових кислот (76-82) як вихідний продукт було використане відповідне похідне броммалонової кислоти (83). Реакцію проводили в ацетоні в присутності карбонату калію для зв’язування бромистого водню, який виділяється (Схема 3). У випадку отримання метоксипохідного (76) було використано метилат натрію в абсолютному метанолі.

 Схема 3

R = CH3 (76, 85); C2H5 (86); C3H7 (87); C4H9 (88); C6H5 (82, 89); C6H4-CH3-2 (77); C6H5-CH4-3 (78); C6H4-CH3-4 (79); C6H4-OH-2 (90); 1-нафтил (80); 2-нафтил (81)

Для доведення будови синтезованих сполук нами був ви­користаний зустрічний синтез – амідування попередньо отриманих діетилових ефірів арилоксималонових кислот (84) в присутності еквівалентної кількості метилату натрію. Було встановлено, що на прояв антиконвульсивного ефекту позитивно впливає введення в метиленову групу малонової кислоти залишків фенолів. Тому ми вважали за доцільне отримати можливі аналоги останніх – ацил­оксипохідні. Це, як відомо, є одним з найпоширеніших шляхів синтезу проліків, які в організмі, піддаючись гідролізу, будуть вивільняти діючу речовину.

Реакцію N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти (83) з солями ароматичних та аліфатичних карбо­нових кислот (91) за схемою 3 проводили в середовищі ацетону. Використання як роз­чинника етилового спирту веде до утворення в якості домішок складних ефірів з карбоновими кислотами, внаслідок чого зменшується вихід цільових продуктів (85-90). Для проведення реакції з солями аліфатичних кислот достатньо 1 години, тоді як взаємодію з солями ароматичних кислот виявилось доцільним проводити не менше 4 годин. Будова підтверджується даними спектральних досліджень.

1. **Синтез амінопохідних N,N’-дибензиламіду малонової кислоти та продуктів їх хімічних перетворень**

Введення заміщеної аміногрупи в молекулу N,N’-дибензиламіду малонової кислоти є окремим випадком алкілування амінів і здійснювалось взаємодією N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти (83) з арома­тич­ни­ми амінами. Синтез N,N’-дибензиламідів N”-заміщених аміномалонових кислот (93-112) проводили в середовищі етанолу в присутності триетиламіну відповідно до схеми 4.

N,N’-Дибензиламд амномалоново кислоти (92) було отримано за допомо­гою вдомо реакц амнування галогензамщених кислот дю гексаметилен­тет­рамну. В процесі перебігу реакції, алкілуючи гексаметилентетрамін, отримують відповідну сіль моночетвертинної основи, яка розщеплюється дією спиртового розчину хлористого водню. Iдентичнсть отримано сполуки даній структур доз­во­лили довести спектральн характеристики та зустрчний синтез - кислотний гдролз N,N’-дибензиламду ацетиламномалоново кислоти (117).

Для синтезу N,N’-дибензиламіду хлоретиламіномалонової кислоти (113) обробляли тіонілхлоридом сполуку (112). Після наступної взаємодії отриманого цільового продукту (113) з діалкіламінами (Схема 6) було отримано діалкіламіноалкілпохідні (114-116). Наявність в моле­ку­лах таких анестезіофорних залишків може сприяти на нашу думку збіль­шен­ню біодоступності речовин і їх кращому проникненню до головного мозку.

Всі синтезовані речовини (93-116) отримані з задовільними виходами. Сполука 93 розчинна у воді, всі інші – в етанолі при нагріванні, диметилформаміді та розчинах мінеральних кислот при нагріванні.

Електронні спектрі поглинання сполук (93-116) ду­же сильно відрізняються один від одного завдяки наявності в анілінових за­лиш­ках різних замісників. В спектрах ПМР сполук (93-116) замщена амдна група (NHCO) проявлятся у вигляд триплетного сигналу при 7,66-9,23 м.д.

Схема 4



Схема 5



Сигнали ароматичних протонв бензиламдних залишкв спостергаються у вигляд синглетв 7,22-7,30 м.д. Iнод на ц сигнали накладаються сигнали анлнових залишкв, за характером яких можна дзнатись про по­ложення замсникв у цих фрагментах.

В мас-спектрах всіх синтезованих речовин присутній пік, що відповідає молекулярному іону. Цікаво також було відзначити присутність майже на всіх спектрах піку з молекулярною масою 282, що відповідає залишку N,N’-дибензиламіду малонової кислоти.

В план вивчення бологчних властивостей ми здйснили спробу синтезувати аналоги β-лактамв на основ дибензиламдв замщених амномалонових кислот. Для отримання цільових продуктів (118-122) здійснювали циклізацію відповідних 2-хлорацетиламінопохідних (123-127), отриманих в свою чергу ацилюванням амінопохідних хлорацетилхлоридом відповідно до схеми 4.

Процес циклізації здійснювали в умовах лужного гетерогенного каталізу з використанням чотирикратного надлишку лугу з урахуванням загальної кількості кислотних центрів в молекулах напівпродуктів (123-127). Мас-спектри всіх синтезованих сполук містять піки, що відповідають молекулярному іону. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук зберігається смуга валентних коливань карбонільної групи “амід-1”, що проявляється завдяки наявності двох бензиламідних угруповань, але слід зазначити, що в спектрах синтезованих азетидинів (118-122) з’являється смуга валентних коливань νпри 1730-1700 см, характерна для β-лактамв. Інші фрагменти було доведено за допомогою ПМР-спектроскопії.

У продовження наведених вище досліджень ми вводили у взаємодію з N,N’-дибензиламідом броммалонової кислоти (83) біфункціональні аміни. Взаємодія з 2-амінопіридином (128) та 4-метил-2-амінопіридином (129) привела на першій стадії до утворення відповідних ілідів піридинію (130, 131) (Схема 6). Синтезовані проміжні продукти були відфільтровані та очищені. Їх утворення було підтверджено за допомогою мас-спектрометрії.

Схема 6

Кватернізовані піридини (130, 131) були піддані циклізації в присутності основ в середовищі диметилформаміду. При цьому відбувається внутрішньо­молекулярне переамідування з елімінацією одного залишку бензиламіну, в результаті чого утворюються імідазопіридини (132, 133).

За таких самих умов було здійснено взаємодію N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти (83) з 4-феніл-2-амінотіазолом (134). Оскільки хімічні властивості 2-амінотіазолу є дуже близькими до властивостей 2-амінопіридину, реакція перебігала в тому ж напрямку і вела до утворення імідазотіазолу (135) за схемою 6. Однак, при взаємодії цих речовин нам не вдалось виділити проміжний ілід тіазолію (136). Ймоврно, амногрупа утворено сол (136) відразу вступа до реакц пе­реамдування з бензиламдним угрупованням з елмнацю бензиламну.

На мас-спектрах бензиламідів 2-оксо-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти (132, 133), крім присутніх піків молекулярних іонів (m/z = 267 та 271 відповідно), завдяки яким можна підтвердити структуру продукту реакції, досить інтенсивними є піки, що відповідають осколкам імідазопіридину (m/z = 136) або 7-метил-імідазопіридину (m/z = 148); бензиламіду (m/z = 134); бензиламіну (m/z = 106); бензилу (m/z = 91) та фенілу (m/z = 77). Подібним є характер мас-спектру бензиламіду 2-оксо-5-фенілімідазо[1,2-в]тіазол-3-карбонової кислоти (135).

В спектрі ПМР бензиламіду 2-оксо-7-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти (133) триплет при 8,43 м.д. проявляється завдяки амідній групі і не відрізняється від сигналів бензиламідних протонів в інших сполуках, синглет при 7,32 м.д., який містить 5 протонів є відображенням ароматичних протонів бензиламідного угруповання, ароматичні протони 5,6 та 8 положень імідазопіридинової системи обумовлюють появу синглетного сигнала при 7,15 м.д. та дублета при 7,05 м.д. Дублетний сигнал при 4,49 м.д. обумовлений наявністю метиленових протонів бензиламідного залишку, а синглет при 2,06 м.д. – метильною групою.

Механізм реакції взаємодії *о*-фенілендіаміну (137) з N,N’-дибензиламідом броммалонової кислоти (83) вірогідно є подібним до наведених реакцій з 2-амінотіазолом та 2-амінопіридинами. Реакцію проводили за таких самих умов, як і у випадку з іншими анілінами (Схема 7). Продуктом цієї реакції став бензиламід 2-гідроксихноксалн-3-карбоново кислоти (138).

Cхема 7

Підтвердженням утворення в результаті цієї реакції сполуки 138 став спектр ПМР. В ньому є присутніми сигнали протонів гідроксильної групи (синглет при 10,41 м.д.), амідних протонів (триплет при 8,67 м.д.); мультиплет при 6,44-7,60 м.д. за своєю інтегральною інтенсивністю у порівнянні з іншими сигналами містить 9 протонів і відповідає ароматичним протонам бензиламідного (5) та хіноксалінового (4) залишків. Дублет при 4,28 м.д. є сигналом метиленових протонів бензиламідного фрагменту.

В результаті взаємодіїі N,N’-дибензиламіду диброммалонової кислоти (139) з *о*-фенілендіаміном (137) нами було отримано з високим виходом сполуку, будову якої за допомогою спектральних досліджень нами було інтерпретовано як N,N’-дибензиламд бензмдазолін-2,2-дикарбоново кислоти (140).

1. **Похідні N,N’-дибензиламіду малонової кислоти з сіркувмісними замісниками**

Похідні хіназоліну являють собою досить поширену групу серед нових перспективних антиконвульсантів. Серед них є і такі, що мають в своїй будові атом сірки. Тому представляло інтерес об’єднати в одній молекулі хіназоліновий та N1,N3-дибензилмалонамідний фармако­фори. З цією метою було проведено синтез 3-заміщених N1,N3-дибензил-2[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)тіо]малонамідів (141-161) взаємодію N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти (83) з похідними 2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону (162). Реакцію проводили нагріванням розчину вихідних продуктів у диметилформаміді протягом 1 години.

У спектрах ПМР синтезованих речовин (141-161) спостерігаються сигнали ароматичних протонів хіназолону та арильних залишків. Присутністю в молекулі фрагменту дибензиламіду малонової кислоти обумовлена наявність сигналів протонів бензиламідних залишків (NH, CH2 та незаміщений феніл), а також сигналів метинових протонів заміщеної метиленової групи.

Схема 8

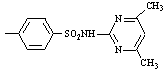
Як і у випадку амінозаміщених похідних, ці сигнали дещо зсунуто в область слабкого поля (вони спостерігаються на спектрах у вигляді синглетів при 5,30-5,63 м.д.) у порівнянні з незаміщеним або алкілзаміщеними бензиламідами. Сигнали замісників у залишку хіназоліну проявляються на спектрі у вигляді відповідних сигналів протонів певної інтенсивності та мультиплетності.

1. **Синтез симетричних аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти та продуктів їх хімічних перетворень**

Для встановлення залежності протисудомної активності від замісника в амідній функції ми здійснили синтез симетричних аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти. Синтез алкіл-, арилалкіл- та ариламідів (165-192) здійснювали амідуванням діетилмалонату (163) та хлорангідриду малонової кислоти (164) (схема 9). Враховуючи наміри вводити до молекули залишки сульфаніламідних препаратів, ми намагались уникнути процесу нагрівання реактивів без розчинника, оскільки за цих умов може відбутись піроліз похідних аміду бензолсульфокислоти. Тому ми здійснили спробу ацилювання ароматичних амінів діетилмалонатом (163) в присутності розчинника - ДМФА, температура кипіння якого створює оптимальний температурний режим, що не потребує постійного контролю за перебігом реакції.

Схема 9

R = H (165-170, 172 –3.30); CH2C6H5 (171); C6H5 (172)

 R’ = C4H9 (165); CH2C6H4-Cl-2 (166); CH2C6H4-OCH3-4 (167); CH2CH2C6H5 (168); CH(CH3)C6H5 (169); піпероніл (170); CH2C6H5 (171); C6H5 (172, 173); C6H4-CH3-2 (174); C6H4-CH3-3 (175); C6H4-CH3-4 (176); C6H3-(CH3)2-2,4 (177); C6H4-(CH3)3-3,4 (178); C6H4-OCH3-2 (179); C6H4-OCH3-3 (180); C6H4-OCH3-4 (181); C6H4-Cl-2 (182); C6H4-NO2-2 (183);C6H2-Br3-2,4,6 (184); C6H4-COOC2H5-4 (185); C6H4-SO2NH2-4 (186); C6H4-SO2NHCONH2-4 (187); 1-нафтил (190); 2-тіазоліл (191); 4-адамантил-2-тіазоліл (192);

(188); (189)

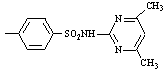
Слід зазначити, що у більшості випадків взаємодія з діетилмалонатом в присутності диметилформаміду дає задовільні виходи цільових продуктів та достатню чистоту останніх, навіть у випадку введення в молекулу залишків сульфаніламідних препаратів, що здатні розкладатись при високих температурах.

УФ-спектри діанілідів малонової кислоти (172-192) характеризуються наявністю одного або двох максимумів високої інтенсивності в області 210-276 нм, що відноситься до π-π\* електронного переходу, локалізованого на анілідному хромофорі. На відміну від них, УФ-спектри сполук, що містять арилалкільні залишки в амідній функції (165-171), мають висловлену коливну структуру, подібну до спектру N,N’-дибензиламіду малонової кислоти. ІЧ-спектри дозволяють надійно підтвердити наявність в молекулі амідного угруповання завдяки наявності смуги “амід-1”. Спектри ПМР синтезованих сполук характеризуються наявністю загальних сигналів протонів – триплет при 7,93-8,57 м.д., що відповідає протонам NH-групи, синглет при 3,01-3,11 м.д. (метиленова група). Наявність замісників в амідній функції обумовлює присутність у спектрах інших сигналів протонів. Інтенсивність та мультиплетність ароматичних протонів у похідних арил- та арилалкіламідів залежить від наявності, кількості та розташування замісників в бензольному кільці.

Для наступного бромування нами були обрані симетричні бутил-(165), деякі арилалкіл-(167, 169) та толуїламіди (174-176) малонової кислоти. Синтез проводили відповідно до схеми 10. Реакцію здійснювали при кімнатній температурі, а її початок ініціювали підсвіченням електричною лампою. Еквівалентну кількість брому додавали поступово по краплях по мірі знебарвлення реакційної маси.

Схема 10



 R = Н (199); С4Н9 (167, 193); СН2С6Н4-ОСН3-4 (167, 194); С6Н4-СН3-2 (174, 196); С6Н4-СН3-4 (175, 197, 200); С6Н3-(СН3)2-2,4 (176, 198, 201); піпероніл (169, 195); С6Н4-ОСН3-4 (181, 202); С6Н3-(СН3)2-3,4 (178, 203); C6H2-Br3-2,4,6 (184, 204); C6H4-COOC2H5-4 (185, 205); 4-адамантил-2-тіазоліл (192,208);

(188, 206); (189, 207);

Більш високі виходи бромованих діалкіламідів ми пояснюємо можливістю перебігу у випадку діанілідів (174-176) та похідного піперонілу (169) побічної реакції бромування ароматичного кільця.

В ІЧ-спектрах сполук (193-198) смуги валентних коливань метиленової групи під впливом атома галогену зсуваються, і їх максимуми знаходяться вище, ніж при 3000 см-1, що підтверджує наявність в молекулах атома брому. Аналізуючи спектри ПМР синтезованих сполук, можна відзначити, що загальним в їх спектрах є сигнал протону заміщеної метиленової групи, який зміщено у порівнянні з вихідними сполуками в область більш слабкого поля. Це пояснюється тим, що введення в молекулу електронегативних елементів, до яких належить і бром, викликає парамагнітні зсуви сусідніх з ними протонів.

Описані нами раніше перетворення, які привели до отримання N,N’,N’’,N’’’-тетрабензиламіду 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (57) було покладено в основу синтезу аналогів цієї сполуки, виходячи з симетричних анілідів малонової кислоти. Цей синтез ми відтворювали відповідно до схеми 10. Використання таких умов конденсації (розчинник – ДМФА, конденсуючий агент – параформ) дозволило отримати цільові продукти (199-208) з задовільними виходами.

Досліджуючи вплив реакційного середовища, основного каталізатора, температури та часу проведення на швидкість реакції та виходи кінцевих продуктів, ми визначили, що оптимальним розчинником для названих вихідних речовин є безводний диметилформамід, наявність та природа основних каталізаторів не чинить суттєвого впливу на швидкість реакції та виходи. При підвищенні температури спостерігається осмолення продуктів реакції, а при її зниженні – зменшення виходу кінцевого продукту.

Для доведення будови синтезованих речовин ми використали метод спектроскопії ПМР, оскільки інші спектральні методи не дозволяють надійно підтвердити зміни в молекулах відносно до вихідних речовин.

При визначенні протисудомних властивостей симетричних арилалкіламідів малонової кислоти, було виявлено, що дуже високим є ефект рацемічного 1-фенілетиламіду. При цьому виявилось, що лівообертаючий ізомер є значно активнішим не тільки за свій антипод і рацемат, але й значно перевищує препарати порівняння. З урахуванням цього здавалось перспективним здійснити синтез алкілпохідних S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил)-аміду малонової кислоти і провести фармакологічний скринінг на антагонізм до судомних отрут.

Враховуючи те, що оптично-активні реактиви є дуже чутливими до умов реакцій і за жорстких умов легко перетворюються на рацемати, необхідно було підібрати такий спосіб синтезу, що не передбачав би використання сильних основ чи кислот, нагрівання при високих температурах тощо. Це ускладнювало завдання, оскільки 1-фенілетиламін (229) не є високореакційноздатним, внаслідок своєї складної просторової будови і вимагає при синтезі, наприклад, аміду з діетилмалонатом присутності основних каталізаторів, зокрема, метилату натрію. Тому для синтезу S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил)-аміду малонової кислоти ми використовували дихлорангідрид малонової кислоти (164). Реакцію вели при охолодженні крижаною водою, не припускаючи перегрівання суміші. Ми реалізували таким самим чином амідування хлорангідридів алкілмалонових кислот (211), отриманих відповідно алкілуванням діетилмалонату (163) з його подальшим гідролізом та обробкою тіонілхлоридом (схема 11, спосіб А). Але така кількість попередніх стадій робить здавалось би задовільні виходи кінцевих продуктів доволі низькими у перерахунку на діетилмалонат. Тому нашою метою було спробувати оптимізувати методику отримання цільових продуктів. З урахуванням попереднього досвіду вдалого алкілування N,N’-дибензиламіду малонової кислоти алкілгалогенідами в ДМФА в присутності кристалічного лугу, здавалось логічним та раціональним здійснити синтез S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил)-амідів алкілмалонових кислот (212-227) в аналогічних умовах. Але, на жаль, методику, що була нами розроблена для N,N’-дибензиламіду, не можна було використати, оскільки нагрівання суміші в присутності кристалічного гідроксиду натрію при температурі кипіння диметилформаміду призводить до рацемізації продуктів реакції. Тому ми використали для алкілування методику, що була рекомендована М.С.Зефіровим зі співавторами для циклоалкілування малонового ефіру дигалогенпохідними, модифіковану нами з урахуванням властивостей вихідних речовин. Розчинником в цьому випадку служив ДМСО, а в якості основного каталізатору ми використали карбонат калію (Спосіб Б, схема 11).

Схема 11



R = CH3 (212); C2H5 (213); C3H7 (214); C4H9 (215); C4H9-ізо (216); C5H11 (217); C5H11-ізо (218); C6H13 (219); C7H15 (220); C8H17 (221); C9H19 (222); C10H21 (223); СН2C6H5 (224); СН2=СНCH2 (225); C6H5 (226); NHCOCH3 (227)

Така методика дозволяє проводити алкілування при температурах, не вищих за 40ºС, і є можливою за рахунок того, що N,N’-ди-(1-фенілетил)-амід малонової кислоти (228) добре розчиняється в диметилсульфоксиді. Присутність основи в гетерогенній фазі також запобігає можливій рацемізації оптично активних фрагментів. Наведена методика дозволила отримати цільові оптично активні речовини (212-227) з задовільними виходами в перерахунку на вихідний діетилмалонат. Завдяки її використання нам вдалось уникнути багаторазового синтезу алкілмалонових ефірів (209), їх гідролізу та синтезу хлорангідридів (211), втрачаючи певні кількості напівпродуктів на кожній стадії.

Оскільки малонова кислота є доступним реагентом, а синтез її хлорангідриду не являє ніяких труднощів, S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил)-амід малонової кислоти (228) за цим способом можна отримати з досить високим виходом. А подальше алкілування алкілгалогенідами вже залежить тільки від реакційної здатності алкілуючого агенту.

Використання наведеної методики дозволило підвищити виходи цільових продуктів у перерахунку на вихідну речовину, проте ці виходи є значно нижчими, ніж при алкілуванні N,N’-дибензиламіду (1). Таке явище можна пояснити складною просторовою будовою вихідного діаміду і, відповідно, просторовими утрудненнями, які виникають при його реакціях. Сполуки 226 та 227 отримано тільки за способом А, оскільки пряме введення фенільного та ацетиламіно- замісників в активну метиленову групу малонової кислоти вимагає додаткових умов та специфічних реагентів.

Всі синтезовані речовини є оптично активними і зберегли здатність вихідного аміну обертати площину поляризації поляризованого світла вліво. Слід відзначити, що величина питомого обертання для різних сполук значно відрізняється, що пояснюється впливом замісників.

В спектрах ПМР цих речовин головною відміною є сигнали уведених в метиленову групу замісників, що проявляються у відповідній інтенсивності. Інші ж сигнали є загальними і відображаються однаково на спектрах усіх речовин.

1. **Несиметричні аналоги N,N’-дибензиламіду малонової кислоти**

Метою наступного дослідження стало введення в молекулу бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (230) макроелементів – калію, кальцію, натрію, літію та магнію. Це на нашу думку, крім фізіологічної дії катіонів, може посприяти збільшенню розчинності і можливості розробки на основі отриманих сполук ін’єкційних форм для лікування судомних станів. Солі 231-235 синтезували взаємодією бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (230) з метилатами відповідних металів у середовищі метанолу відповідно до схеми 12.

У випадку натрієвих та калієвих солей (231, 232) успішно відбувається реакція солеутворення з використанням водних розчинів гідроксидів відповідних металів.



Схема 12

В ІЧ-спектрах солей (231-235) на відміну від спектра вихідної сполуки з’являється інтенсивна смуга поглинання на ділянці 1400-1300 см-1 , що відповідає валентним симетричним коливанням карбоксилат-іону, в той час як поширені смуги поглинання, обумовлені наявністю карбоксильної групи (νО-Н при 3400-2700 см-1 та νСООН-димер при 2650-2460 см-1), в спектрах отриманих солей відсутні. Спектри ПМР синтезованих сполук є практично ідентичними, оскільки містять однаковий набір протонів. Від спектру ПМР вихідної сполуки їх відрізняє відсутність сигналу протону карбоксильної групи в області слабкого поля.

Взаємодію бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (230) з о-фенілендіаміном було здійснено з метою отримання нових похідних бензімідазолу, фрагмент якого входить до різних протисудомних речовин. Для модифікації в речовині (230) карбоксильної групи в бензімідазольний залишок ми здійснили попередній синтез 2-феніламінобензімідазолу (236) взаємодією антранілової кислоти (237) з о-фенілендіаміном в ПФК (схема 13).

Схема 13



Отриману сполуку ацилювали етоксималонілхлоридом (238), попередньо синтезованим за розробленою нами методикою. Цільовий етиловий ефір 2-бензімідазолілмалонанілової кислоти (239) перетворювали у бензиламід (240) та кип’ятили з оцтовим ангідридом. Всупереч наших очікувань продуктом останньої реакції став не етиловий ефір бензімідазо[1,2-с]хіназолін-2-оцтової кислоти (241), а 2-метилбензімідазо [1,2-с]хіназолін (242), що було підтверджено даними мас- та ПМР-спектрів. Так, в спектрі ПМР синтезованої речовини, окрім сигналів протонів конденсованих хіназолінового та бензімідазольного кілець, був присутній лише сигнал метильної групи, до того ж у вигляді синглету, що підтверджує його сполучення зі структурною групою, що не містить протонів. Мас-спектр ілюструє наявність молекулярного іону з масою 234 (М-Н+). Все це свідчить на користь утворення сполуки 242, а не сполуки 241.

Висока активність синтезованих раніше нами бензиламідів малонанілових кислот та вже названих похідних 2-карбоксималонанілових кислот створили передумови для синтезу ряду бензиламідів 4-карбоксималонанілової кислоти та її функціональних похідних. Синтез здійснювавася відповідно до схеми 14.



###### Схема 14

R = OH (243, 248, 253); OC2H5 (244, 249, 254); NHCH2C6H4-Cl-2 (245, 250, 255); NHCH2C6H5 (246, 251, 256); NHCH(CH3)C6H5 (247, 252, 257); NHNH2 (258); NHN=CHC6H5 (259); NHN=CHC6H4OH(4) (260); NHN=CHC6H4OCH3(4)(261)

*п*-Амінобензойну кислоту, її етиловий ефір та N-заміщені аміди (243-247), що були отримані відновленням відповідних амідів 4-нітробензойної кислоти, піддавали ацилюванню етоксималонілхлоридом (238) в середовищі хлороформу в присутності триетиламіну. Ефіри (248-252) виділяли, піддавали очистці і після доведення будови амідували бензиламіном. Бензиламід (257) було отримано також зустрічним синтезом – амідуванням етилового ефіру 4-карбетоксималонанілової кислоти (250) подвійним надлишком бензиламіну в присутності натрію метилату.

Для отримання ацильного похідного гідразиду ПАБК (258) здійснювали взаємодію бензиламіду 4-карбетоксималонанілової кислоти (255) з гідразингідратом (спосіб А). Цільовий продукт утворюється з невеликим виходом і містить домішку вихідної речовини. Для збільшення виходу ми використали речовину (254), яку переводили дією тіонілхлориду в хлорангідрид, який по мірі утворення реагував з гідразингідратом, внаслідок чого вдалося отримати гідразид (258) з виходом 44%. Отриманий гідразид дією ароматичних альдегідів переводили у відповідні гідразони (259-261). Будову синтезованих сполук доведено даними УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Похідні 1,4-бензодіазепіну продовжують залишатися одними з найбільш ефективних засобів для лікування епілепсії та судомного синдрому. Тому логічним продовженням наших досліджень стало ацилювання заміщених 2-амінобензофенонів, що є основними метаболітами цих препаратів, етоксималонілхлоридом (238) з метою отримання потенційних антиконвульсантів.

Вихідні 2-амінобензофенони (262) були отримані реакцією Фриделя-Крафтса між відповідними анілінами та ароматичними кислотами після попереднього захисту аміногрупи анілінів. Подальше ацилювання отриманих бензофенонів здійснювали за допомогою етоксималонілхлориду (238) в середовищі ацетону в присутності триетиламіну (схема 15).

Схема 15

R = H (263, 264, 268, 269); 4-Br (266, 271); 2-F (267, 272); 2,4-Cl2 (265, 270)

R’ = H (263, 268); 4-OCH3 (264, 269); 4-Br (265, 267, 270, 272); 2-Br (268, 271)

Як і у випадку інших ароматичних амінів, ця реакція приводить до однозначного отримання моноамідованих продуктів – етилових ефірів 2-ароїлмалонанілової кислоти (263-267), які після виділення та очищення амідували надлишком бензиламіну в спиртовому середовищі при кип’ятінні зі зворотним холодильником. Цільові бензиламіди (268-272) очищали кристалізацією з етанолу. Будову доводили даними елементного аналізу та спектральними даними, чистоту – методом тонкошарової хроматографії.

Спектри ПМР усіх синтезованих сполук містять сигнали протонів залишків малонової кислоти (СН2 метиленової групи – у вигляді синглету при 3,15-3,40 м.д.), амідних протонів (синглет при 10,26-10,49 м.д.) та ароматичних протонів залишків відповідних бензофенонів. Розщеплення сигналів останніх відповідає розміщенню замісників у кільці. В спектрах ПМР етилових ефірів (263-267) є присутніми сигнали етильних (квартети) та метильних (триплети) протонів складноефірного угруповання в сильному полі, які зникають при амідуванні у сполук 268-272. Характерними в спектрах ПМР цих сполук є наявність інтенсивного синглета ароматичних протонів, дублета метиленових протонів бензиламідних залишків та триплета амідної групи, з’єднаної з арилалкільним радикалом.

1. **Встановлення молекулярних параметрів похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти та кількісні співвідношення “структура-протисудомна активність”**

Як відомо, останнім часом у розробці нових лікарських засобів та їх цілеспрямованому пошуку все більшого значення набуває виявлення залежності фармакологічної активності біологічно активних речовин від параметрів молекули. Цей фактор можна пояснити молекулярними механізмами дії лікарських засобів та взаємодією їх з хімічними агентами організму – гормонами, ферментами та ін. Особливо велике значення мають параметри молекул хімічних речовин при потенційній їх дії на центральну нервову систему, оскільки в основі дії нейротропних засобів лежить не тільки здатність до проникнення крізь гемато-енцефалічний бар’єр, але й можливість взаємодії з медіаторами та рецепторами. В основі останніх процесів – складні хімічні реакції, які обумовлюються у першу чергу фізичними та хімічними властивостями біологічно активних сполук.

Для оптимізації подальшого пошуку антиконвульсантів ми проводили кореляцію протисудомної активності з фізико-хімічними параметрами молекул синтезованих сполук для найбільш перспективних груп. Як показали попередні дослідження, майже в кожній групі синтезованих сполук спостерігається кореляція з тими чи іншими параметрами структури, серед яких найчастіше прогностичними факторами могли бути молекулярна маса, молекулярна рефракція, індекс рефракції, коефіцієнт ліпофільності або логарифми цих показників. Але найбільш цінними є кореляції, які можуть бути застосовані для широких рядів сполук певної спільної струкутри. Це дослідження ми проводили з метою виявлення кореляції протисудомної активності з фізико-хімічними властивостями молекул, що представляють собою масив аналогів та похідних N,N’-дибензиламіду малонової кислоти (табл. 1).

У виборку нами було включено N,N’-дибензиламіди алкіл-(група 1) ді­алкіл- (група 2) малонових кислот, N,N’-дибензиламіди заміщених аміно­ма­лонових кислот (група 3), N,N’-дибензиламіди бензиліденмалонових кислот (група 4), N,N’-дибензил-N’’-заміщені аміди 2-метил- (група 5), 2-феніл- (група 6) 1,1,3-пропантрикарбонових кислот, N,N’-діариламіди малонової кис­лоти (група 7), N,N’-ди-(1-фенілетил)-аміди алкілмалонових кислот (група 8), бензиламіди малонанілових кислот (група 9) та N,N’,N’’,N’’’-тетразаміщені аміди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (група 10). У таблиці 1 наве­дено кількість речовин в кожній виборці, середній та найвищий бал актив­ності у групі та порівняльна активність для фенобарбіталу.

Фармакологічні дослідження проводились на кафедрах Національного фармацевтичного університету – фармакології під керівництвом проф. С.М.Дроговоз, фізіології під керівництвом проф. Л.М.Малоштан, фармакотерапії під керівництвом проф. Б.А.Самури та фармакології Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна під керівництвом проф. В.М.Савченка

### Таблиця 1

Протисудомна активність в окремих групах похідних та аналогів N,N-дибензиламіду малонової кислоти

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № групи | Кількість сполук | Найвища активність в групі (бал) | Середня активність в групі (бал) |
| 1 | 27 | 30,4 | 8,842 |
| 2 | 6 | 17,56 | 5,207 |
| 3 | 24 | 16,6 | 4,140 |
| 4 | 9 | 31,53 | 12,959 |
| 5 | 9 | 31,67 | 14,940 |
| 6 | 11 | 33,34 | 15,874 |
| 7 | 27 | 10,22 | 6,748 |
| 8 | 16 | 20,00 | 14,333 |
| 9 | 22 | 32,99 | 11,082 |
| 10 | 10 | 39,73 | 15,338 |
| фенобарбітал | - | 20,00 |  |

Для приведення активності, вивченої в умовах різних експериментів, до показників, що можуть бути порівняні між собою, нами було обраховано результати фармакологічного скринінгу в балах по відношенню до контролю та препарату порівняння.

При цьому загальний бал протисудомної активності (А) розраховувався за сумою балів її основних показників – тривалості латентного періоду (Л), загальної тривалості судом (Т), важкості судомної реакції (В), кількості тварин, що вижили (З) – у залежності від скринінгових методик.

Проаналізувавши дані літератури, ми зробили вибір параметрів молекулярної будови похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти для встановлення можливої кореляції активності з ними і розроблення стратегії подальшого цілеспрямованого пошуку протисудомних речовин в цьому хімічному класі сполук. За допомогою експериментальних та розрахункових методів були визначені такі параметри молекул: молекулярна маса (ММ), константа іонізації, коефіціент розподілу (log P), молекулярна рефракція (МР), молярний об’єм (МО), парахор (П), індекс рефракції (ІР), поверхневий натяг (ПН), густина (Г), здатність до поляризації (ЗП).

Як показали результати досліджень, майже в усіх групах синтезованих речовин спостерігається залежність протисудомної активності від фізико-хімічних властивостей (Схема 16). Серед найбільш прогностичних факторів слід відзначити коефіцієнт розподілу, індекс рефракції, молекулярну рефракцію та молекулярну масу. Слід зазначити, що всі ці параметри пов’язані з молекулярною масою. При зіставленні фармакологічної активності в цілому масиві сполук з фізико-хімічними параметрами спостерігається лише одна значуща кореляція – з логарифмом парахору, а при логарифмуванні показника протисудомної активності – з логарифмом молекулярної маси (коефіцієнт кореляції 0,67 при статистичній значущості 0,034).

Схема 16

Кількісні співвідношення “структура – протисудомна активність” в рядах похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти



**Т = -309,4+66,959 logP (r=0,75) log Л = -183,6+38,86 log IР (r = 0,86)**



**Л = -51,74+0,36959 МР (r = 0,79) A =-20,49+11,626 log MM (r = 0,96)**



**Л=261,96-98,44log MM (r = -0,89) A=1010,1 - 616,2 IP (r =-0,81)**

**A =54,591- 0,64 log P (r = -0,87)**



**A=78,158+0,64 MR (r =-0,64) A=-0,35+0,07 MR (r =-0,67)**

**A = -74,72 + 28,830 \* log П (r = 0,63)**

**log A = -0,1318 + 0,47022 \* log MM (r = 0,67)**

1. **Фізико-хімічні властивості N,N’-дибензиламіду малонової кислоти**

Висока протисудомна активність N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, його низька токсичність, які підтвердились в хронічних експериментах на тваринах, проведених у ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої, стали передумовою його поглибленого вивчення і в хімічному плані.

Для визначення розчинності використовувалися стандартні фармакопейні методики. Досліджувана речовина являє собою білі пластинчаті блискучі кристали без запаху і смаку з чіткою температурою плавлення. Легко розчиняється в ДМФА, ДМСО, повільно розчиняється в спирті і хлороформі, не розчиняється в ефірі та воді.

Термогравіметричне дослідження проводилось на кафедрі біофізики НФаУ під керівництвом проф. В.О.Тиманюка в умовах сухого нагріву речовини. Як видно з рис. 1, N,N’-дибензиламід малонової кислоти є термічно стабільним, плавиться без структурних змін при 138°С і зберігає свою будову до 223°С. Подальше нагрівання приводить до певних змін у структурі, тому будь-які синтетичні або аналітичні методики доцільно проводити при температурах, не вищих за цю. Відсутність будь-яких термічних змін при 100°С свідчить про те, що зразок субстанції не містить води (фізично-сорбованої або структурно пов’язаної).

Після 223°С починається деструкція речовини, яка супроводжується втратою 66% маси речовини. В подальшому відбувається кипіння утвореної сполуки, про що свідчить екзотермічний максимум на кривій ДТА при 350°С, і наступне її руйнування та викіпання газоподібних органічних речовин (СО2, Н2О), що відображується на дериватограмі змінами на кривих ДТА та ДТГ при 420°С.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Точечная сеткаРис. 1. Дериватограма N,N’-дибензиламіду малонової кислоти | | А 0,7  0,6  0,5  0,4  0,3  0,2  230 240 250 260 270 λ, нм |
|  | Рис.2. УФ-спектр N,N’-дибен­зиламіду малонової кислоти | |

УФ-спектр N,N’-дибензиламіду малонової кислоти в етанолі (рис. 2) має яскраво ви­словлену коливну структуру, що є підтверд­женням присутності в молекулі моноза­міщених бензольних кілець (залишки бен­зиламіну). Інтенсивність та структура спек­тру підтверджує наявність бензольного кільця з алкільними замісниками. Відсут­ність кислотних або основних груп атомів безпосередньо в хромофорі приводить до того, що при зміні розчинника з етанолу на розчини кислот або лугів характер спектру не змінюється. Кислотні властивості мети­ленової групи не впливають на електронний спектр поглинання, а амідні групи, які мог­ли б змінити малюнок спектру за рахунок солеутворення, знаходится на певній відстані від бензольного кільця і, вірогідно, не приймають участі у супряженні.

Зважаючи на те, що спектр поглинання Дибамка є досить специфічним та може змінюватись навіть від незначних кількостей домішок, він може бути використаний для ідентифікації нової протисудомної речовини за наявності фармакопейного стандартного зразку Дибамка, причому повинен спостерігатися збіг положень вказаних максимумів випробуваного розчину та розчину порівняння.

Спектр ПМР надійно підтверджує наявність всіх функціональних груп, які містять водень (рис. 3).

9 8 7 6 5 4 3 2 1

Рис. 3. Спектр ПМР N,N’-дибензиламіду малонової кислоти

1. **Реакції ідентифікації N,N’-дибензиламіду малонової кислоти**

N,N’-дибензиламід малонової кислоти містить ряд структурних фрагментів, які можуть бути доведені за допомогою хімічних реакцій. По-перше – це метиленова група малонової кислоти, яка характеризується високою реакційною здатністю, і як наслідок, приймає участь у багатьох хімічних реакціях.

Дибамк вступає до реакції бромування (схема 17). Для проведення цієї реакції з метою ідентифікації ми використовували розчин 0,1 г речовини в 2 мл льодяної оцтової кислоти. При додаванні бромної води спостерігається її знебарвлення.

Схема 17



Іноді для якісного визначення похідних малонової кислоти використовується реакція з оцтовим ангідридом, в результаті якої утворюється інтенсивне жовте або оранжеве забарвлення із зеленою флуоресценцією. Після кип’ятіння Дибамка з оцтовим ангідридом на протязі 10-15 хвилин виникає жовте забарвлення та фіолетова флуоресценція. Таким чином, ця реакція також може бути використана для доведення наявності в будові субстанції залишку малонової кислоти.

При взаємодії похідних малонової кислоти з солями діазонію утворюються забарвлені гідразони мезоксалевої кислоти, що були запропоновані як міцні тканинні барвники. Слід зазначити, що в нейтральному середовищі забарвлення не утворюється, оскільки, по-видимому, для реакції необхідне утворення карбаніону, як і в інших реакціях заміщення метиленової групи. Для приготування діазореактиву ми використали різноманітні похідні аніліну: сульфанілову кислоту, стрептоцид, анілін, *о*-, *м*- і *п*-анізидини, *о*-, *м*- і *п*-толуїдини. Найбільш стійке забарвлення, яке здатне зберігатися протягом 1 години після проведення реакції, утворюється при проведенні реакції зі стрептоцидом (сульфаніламідом). Користуючись хімізмом, наведеним в літературі, ми інтерпретуємо продукт реакції як (4-аміносульфоніл)-фенілгідразон N,N’-дибензиламіду мезоксалевої кислоти (Схема 18).



Схема 18

Кип’ятіння Дибамка з розчином гідроксиду натрію приводить до очікуваного розкладу з утворенням бензиламіну (схема 19). Ця реакція є підтвердженням наявності амідної групи в молекулі.



Схема 19

Для підтвердження наявності в амідному залишку бензольного кільця ми здійснили спробу здійснити його нітрування, яке використовується для доведення фенільного радикалу в фенобарбіталі. Нітрування нітритом натрію в присутності концентрованої сірчаної кислоти приводить до виникнення жовтого забарвлення розчину. Найбільш вірогідними продуктами реакціями є продукти мононітрування бензольних кілець. Нітрування метиленової групи за таких умов є маловірогідним.

Наведені хімічні реакції можуть надійно довести присутність в молекулі речовини всіх функціональних груп. При розробленні розділу “ідентифікація” для аналітичної нормативної документації можуть бути використані всі вони в комплексі або поодинці.

1. **Методи кількісного визначення Дибамка**

Ми намагались здійснити кількісне визначення Дибамка речовини різними хімічними методами на основі реакцій, що були нами розроблені для ідентифікації цієї сполуки. Кольорова реакція утворення азобарвника (Схема 18) дозволяє передбачити можливість фотоколориметричного або спектрофотометричного визначення N,N’-дибензиламіду малонової кислоти на основі вимірювання поглинання продукту реакції з солями діазонію. На жаль, при проведенні цієї реакції дуже великим є вплив умов, і ця реакція не йде кількісно. Тому за даних умов вона не може бути використана для кількісного визначення Дибамка. Негативний результат було отримано нами також при спробі броматометричного визначення субстанції (Схема 17), кислотно-основного титрування у водних та неводних розчинниках.

Оскільки за своєю хімічною структурою новий антиконвульсант є амідом і містить в будові два атоми азоту, для його визначення ми обрали метод К’єльдаля. Визначення азоту проводили за методикою ДФУ.

Результати кількісного визначення антиконвульсанта та метрологічні характеристики середнього результату, наведені в таблиці 2, свідчать про можливість застосування наведеної методики для кількісного аналізу субстанції. Таким чином, цей метод хоча і є досить трудомістким, але лише він дозволяє об’єктивно та надійно оцінити кількісний вміст N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, що є необхідним для реєстрації стандартного зразку.

Для стандартизації фармацевтичних композицій, що містять N,N’-дибензиламід малонової кислоти, зокрема для капсул, розроблено методику кількісного визначення з застосуванням абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (розчинник – спирт етиловий, аналітична довжина хвилі – 240 нм). За таких умов відносна помилка 2,77% не перевищує припустимий інтервал відхилень для діючої речовини в лікарській формі (±5%), що встановлений ДФУ (Табл. 3) і є придатним для визначення кількісного вмісту діючої речовини в капсулах, а також при проведенні тесту «Розчинення».

Таблиця 2

# Результати кількісного визначення азоту в N,N’-дибензиламіді малонової кислоти

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| mн, г | V, мл | Vк, мл | N, % | Кількісний вміст досліджуємої речовини, % | Метрологічні характеристики середнього результату |
| 0,1036 | 7,38 | 0,10 | 9,85 | 99,25 | =99,13  =0,0217  S=0,1472  =0,0601  P,%=95  t(P,f)=2,57  =0,16  0,16% |
| 0,0926 | 6,60 | 9,83 | 99,05 |
| 0,1108 | 7,88 | 9,84 | 99,15 |
| 0,0952 | 6,78 | 9,83 | 99,05 |
| 0,1205 | 8,58 | 9,86 | 99,35 |
| 0,1085 | 7,70 | 9,82 | 98,95 |

Таблиця 3

Результати кількісного визначення Дибамка в модельних сумішах та метрологічна характеристика методу (абсорбційна спектрофотометрія в УФ-області)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | Маса Дибамка, г | Маса РСО Дибамка, г | А | А0 | Знайде­но, г | Метрологічні характе­рис­тики метода |
| 1 | 0,3000 | 0,1000 | 0,640 | 0,548 | 0,2920 | х=0,2926 |
| 2 | 0,632 | 0,2883 | S2=9,90∙10-6 |
| 3 | 0,635 | 0,2897 | S =3,15∙10-3 |
| 4 | 0,643 | 0,2933 | Sx=1,28∙10-3 |
| 5 | 0,645 | 0,2943 | Δx=8,10∙10-3 |
| 6 | 0,651 | 0,2970 | ε =2,77% |

Для кількісного визначення Дибамка в біологічних рідинах застосовано метод високоефективної рідинної хроматографії. Виділення субстанції з плазми крові здійснювали за допомогою ліпофільно-гідрофільної екстракції.

1. **Визначення інших показників АНД.**

Для визначення сторонніх та супровідних домішок у субстанції ДФУ рекомендує хроматографічні методи. При розробці методики визначення супровідних домішок в похідному малонової кислоти ми обрали метод тонкошарової хроматографії. Методом прискореного старіння протисудомної речовини був отриманий зразок, що містив домішку, яка після хроматографування в системі розчинників н-бутанол - оцтова кислота - вода (40:10:1) на пластинках “Silufol UV-254” проявлялась у вигляді додаткової плями с Rf близько 0,7, тому в якості рухливого носія використовували систему розчинників н-бутанол - оцтова кислота - вода (40:10:1), яка рекомендується для підтвердження тотожності біологічно активної речовини і дозволяє виявити можливі домішки. Хроматограму проявляли парами йоду. Таким же методом пропонується визначати супутні домішки в капсулах.

В АНД на капсули, крім того введено показники, що регламентуються ДФУ: однорідність маси, розпадання та розчинення.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. В результаті цілеспрямованого пошуку протисудомних засобів серед арил(алкіл)амідів малонової кислоти розроблено новий оригінальний лікарський засіб з цієї фармакологічної групи – N,N’-дибензиламід малонової кислоти (Дибамк).
2. Розроблено препаративні методи синтезу окремих груп біологічно активних сполук. Будову синтезованих речовин доведено фізико-хімічними методами – УФ-, ІЧ- ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Експериментально та за допомогою комп’ютерних програм визначено та розраховано фізико-хімічні властивості похідних та аналогів N,N’-дибензиламіду малонової кислоти: молекулярна маса, константа іонізації, коефіціент розподілу, молекулярна рефракція, молярний об’єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина, здатність до поляризації. Проведено кореляцію фармакологічної активності з цими показниками.
3. Встановлено, що алкілування арил(алкіл)амідів малонової кислоти слід проводити в умовах лужного гетерогенного каталізу. Збільшення ліпофільності шляхом введення алкільних замісників сприяє збільшенню протисудомних властивостей, а повне заміщення метиленової групи – їх втраті. При вивченні залежності протисудомної активності від фізико-хімічних параметрів встановлено, що активність корелює з показниками, що безпосередньо залежать від молекулярної маси.
4. Синтезовані в умовах конденсації Кневенагеля N,N’-дибензиламіди бензиліденмалонових кислот проявили активність, що у ряді випадків перевищувала препарати порівняння фенобарбітал та дифенін. Як і очікувалось, найбільш значним прогностичним фактором в цьому ряду сполук виявились молекулярна маса та ліпофільність. Приєднання брому до подвійного зв’язку синтезованих сполук призвело до зменшення протисудомних властивостей.
5. Бромування арил(алкіл)амідів призводить до втрати протисудомних властивостей, але дозволяє отримати цінні напівпродукти для подальших перетворень. Подальше амінування галогенпохідних приводить до N,N’-дибензиламідів R-аміномалонових кислот, що були перетворені в свою чергу у β-лактами. Взаємодією з солями карбонових кислот в молекулу було введено ацилоксизамісники. Встановлено, що наведені модифікації арил(алкіл)амідів не є доцільними внаслідок зменшення ліпофільності при введенні аміногрупи та ацильного залишку в молекулу. В той же час взаємодією зі спиртами та фенолами було отримано алкокси- та арилоксипохідні, що мають значну протисудомну активність.
6. 3-заміщені N1,N3-дибензил-2[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)тіо]­малонаміди синтезовано з метою об’єднання двох фармакофорів – хіназолінового та малонільного. Майже однакова фармакологічна активність синтезованих речовин дозволяє припустити, що вони піддаються біотрансформації з утворенням подібних продуктів, що демонструє недоцільність подібного ускладнення структури.
7. Для збільшення кількості арил(алкіл)амідних угруповань в молекулі синтезовано арил(алкіл)аміди 2-R-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти взаємодією N,N’-дибензиламіду малонової кислоти з арил(алкіл)амідами кротонової та коричної кислот в умовах реакції Міхаеля та алкілуванням вихідної сполуки відповідними амідами α-, β- та γ-галогенкарбонових кислот. Синтезовані речовини виявили дуже високу протисудомну активність, що в значній мірі залежала від показника ліпофільності молекул.
8. Подальше нарощування кількості арил(алкіл)амідних угруповань досягнуто конденсацією арил(алкіл)амідів малонової кислоти з параформом. Синтезовані N’,N’’,N’’’,N’’’’-тетраарил(алкіл)аміди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти є досить перспективними антиконвульсантами, протисудомна активність яких найкращим чином корелює з молекулярною масою.
9. Синтезовані симетричні аналоги N,N’-дибензиламіду малонової кислоти та продукти їх хімічних перетворень. Розроблено препаративний метод синтезу S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил)-амідів алкілмалонових кислот. Встановлено, що заміна бензильного радикалу в амідній функції іншими амінами знижує протисудомну активність. Ацилюванням арил-(гетерил-)амінів етоксималонілхлоридом та наступною реакцією з бензиламіном отримано несиметричні аналоги N,N’-дибензиламіду малонової кислоти. Окремі сполуки в цій групі речовин виявили високу протисудомну активність. Ця активність найкраще корелювала з показником молекулярної рефракції.
10. На основі проведених хімічних реакцій встановлено реакційну здатність N,N’-дибензиламіду малонової кислоти, створено комбінаторну бібліотеку його похідних та аналогів з протисудомними властивостями, виявлено основні закономірності зв’язку структура-протисудомна активність. Для загальної виборки найбільш значущими показниками є молекуляна маса, ліпофільність, молекулярна рефракція та індекс рефракції. Виявлені кореляції можуть бути застосовані для попереднього розрахунку протисудомної активності для нових похідних малонової кислоти.
11. В результаті поглибленого фармакологічного вивчення найбільш активних речовин з поміж них було відібрано N,N’-дибензиламід малонової кислоти (Дибамк), який відзначається низькою токсичністю, високою активністю на різних моделях судомної реакції, може бути отриманий в одну стадію з високим виходом із доступних реагентів. Вивчення хронічної токсичності довело відсутність впливу препарата на життєво важливі функції. Розроблено рекомендації щодо раціонального застосування.
12. Вивчено фізико-хімічні, хімічні та спектральні характеристики N,N’-дибензиламіду малонової кислоти. Розроблено методи ідентифікації субстанції та лікарської форми (капсул) з використанням хімічних реакцій, що дозволяють довести наявність в структурі речовини функціональних груп, та УФ-спектрофотометрії. Розроблено методики визначення чистоти та кількісного вмісту Дибамка. Наведені методики покладено в основу аналітично-нормативної документації на субстанцію та лікарську форму. Методика синтезу апробована в промислових умовах.
13. Розроблено методику визначення Дибамка в крові методом високоефективної рідинної хроматографії, що може бути покладена в основу визначення фармакокінетики препарату при клінічних дослідженнях.

Основний зміст дисертації викладено в публікаціях:

Наукові статті

1. Синтез амідів N-заміщених аміномалонових кислот як можливих нейро­тропних засобів /В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, М.В.Рахімова // Віс­ник фармації. – 1997. – № 2 (16). – С.40-43. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
2. Синтез та біологічна активність дибензиламідів 1-R-2-оксоазетидин-4,4-дикар­бо­нових кислот /В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, Н.В.Гарна, С.М.Дроговоз, В.О.Косточка // Фармац. журн. – 1997. – № 6. – С.65-67. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
3. Діаніліди малонової кислоти – нова група нестероїдних протизапальних засо­бів / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, П.О.Безуглий, О.М.Гладченко, Н.Г.Вах­ніна, Н.В.Гарна, Н.Ю.Бевз // Фармац. журн. – 1998. – № 1. – С. 78-81. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
4. Експериментальне вивчення впливу дибензиламідів R-аміномалонових кис­лот на центральну нервову систему / В.А.Георгіянц, І.А.Сич, П.О.Безуглий, О.М.Гладченко, Н.Г.Вахніна, Н.В.Гарна, Н.Ю.Бевз // Ліки. – 1998. – № 1. – С. 62-63. (Дисертант приймала участь в дослідженні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, підготовці статті).
5. Георгіянц В.А., Рахімова М.В., Гладченко О.М. Синтез, спектральні характе­ристики та вплив на центральну нервову систему діанілідів малонової кис­лоти // Вісник фармації. – 1998. - № 1 (17). – С. 11-14. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
6. Георгіянц В.А., Рахімова М.В. Препаративне одержання похідних 2-(бензімі­да­золіл-2)малонанілової кислоти // Вісник фармації. – 1998. - № 1 (17). – С. 116-117. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
7. Синтез та фармакологічна активність бензиламіду 4-гідразинокарбоніл­ма­лон­анілової кислоти та його іліденпохідних / В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, М.В.Рахі­мова, Н.Ю.Бевз // Фармац. журн. – 1998. - № 2. – С. 95-97. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
8. Дибензиламиды бензилиденмалоновых кислот как потенциальные средства для лечения судорог / П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, М.В.Рахимова, В.А.Косточка // Фармаком. – 1998. – № 4. – С. 45-46. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
9. Георгіянц В.А., Сич І.А., Сич Ю.В.. Вивчення кислотно-основних властивостей дибензиламідів R-аміномалонових кислот // Вісник фармації. – 1999. – № 1 (19). – С. 15-16. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку аналітичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
10. Георгіянц В.А. Синтез нових дибензиламідів алкілмалонових кислот та їх протисудомна активність // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 1 (27). – С. 29-32.
11. Безуглый П.А., Георгиянц В.А., Рахимова М.В. Конденсация N,N’-дибензиламида малоновой кислоты с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кневенагеля // Журн. Орган. Химии. – 1999. – Т. 35, Вып. 3. – С. 416-418. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
12. Алкіл- та ариламіди кротонової кислоти як напівпродукти синтезу біологічно активних сполук / П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, Н.В.Гарна, І.А.Сич // Вісник фармації. – 2000. - № 3. – С. 7-10. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
13. Георгіянц В.А. Синтез ацильних похідних 2-амінобензофенонів як можливих продуктів метаболізму 1,4-бензодіазепінів // Фізіологічно активні речовини. – 2000. – № 2. – С. 30-32.
14. Синтез та місцевоанестезуюча активність похідних дибензиламідів малонової кислоти / В.А.Георгіянц, Л.М.Малоштан, В.О. Косточка, І.А.Сич, О.Л.Куршина, О.А.Валькович // Вісник фармації. – 2000. – № 4 (24). – С. 7-10. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
15. В.А.Георгіянц, В.М.Савченко. Синтез похідних ацилоксималонових кислот як можливих проліків нових антиконвульсантів // Вісник фармації. – 2001. – № 1 (25). – С. 13-15. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, хімічну експериментальну частину, аналіз та уза­галь­нення експеримен­тальних даних, підготовку статті).
16. Розробка методів якісного визначення нової протисудомної речовини / В.А.Георгіянц, З.Г.Єрьоміна, Н.Ю.Бевз, Н.А.Марусенко // Фізіологічно активні речовини – 2001. – № 1 (31). – С. 45-47. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію аналітичних методик, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
17. Георгіянц В.А. Симетричні бензиламіди арил(алкіл)оксималонових кислот та їх фармакологічна активність //Фармацевтичний журнал. – 2001. – № 4. – С.66-69.
18. Синтез нових симетричних діамідів малонової кислоти як потенційних біологічно активних речовин / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Бевз Н.Ю., Таран А.В. // Медична хімія. – 2001. – Т.3, № 3. – С. 78-80. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
19. Георгіянц В.А., Титкова Г.М. Вплив похідних малонової кислоти на судоми різного генезу. // Ліки. – 2001. – № 5-6. – С.80-82. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
20. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил- та алкіламідів коричної кислоти / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Рахімова М.В., Марусенко Н.А. Таран А.В.// Фармацевтичний журнал. – 2001. – № 6. – С.45-48. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
21. Георгиянц В.А., Безуглый П.А., Перехода Л.А. Взаимодействие N,N’-дибензиламида малоновой кислоты арил(алкил)амидами кротоновой кислоты по Михаэлю // Журн. Орган. Химии. – 2002. – Т. 38, Вып. 3. – С. 475-476. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
22. Георгіянц В.А. Кількісні співвідношення структура-протисудомна активність в ряду N,N’-дибензиламідів алкілмалонових кислот. //Клінічна фармація. – 2002. – Т.6, № 1. – С.61-65.
23. Георгіянц В.А. Протисудомні властивості та кількісні взаємовідносини “структура-протису­домна активність” N,N’-ди(1-феніл-)етиламідів замі­щених малонових кислот //Клінічна фармація. – 2002. – Т.6, № 2. – С.57-61.
24. Синтез та протисудомна активність 3-заміщених N1,N3-дибензил-2[(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)тіо]малонамідів /В.А.Георгіянц, С.М.Кова­ленко, О.Г.Друшляк, І.А.Сич // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1 (33). – С. 26-29. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, синтетичні дослідження, аналіз та узагальнення спектральних даних, підготовку статті).
25. Метод визначення чистоти та кількісного вмісту нової протисудомної сполуки /В.А. Георгіянц, Н.Ю. Бевз, З.Г. Єрьоміна, Н.В. Гарна, І.А. Сич // Медична хімія. – 2002. – Т.4., № 2. – С. 86-88. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію аналітичних методик, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
26. Георгиянц В.А., Безуглый П.А. Бромирование N,N’-замещенных диамидов малоновой кислоты // Журн. Орган. Химии. – 2002. – Т.38, Вып.8. – С.1129-1132.
27. Георгіянц В.А., Бевз Н.Ю., Єрьоміна З.Г. Можливості використання УФ-спектрофотометрії для аналізу Дибамка //Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2002. – Кн. 3., Вип. 11. – С. 666-670. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію аналітичних методик, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
28. Георгіянц В.А. Вивчення залежності протисудомної активності бензиламідів малонанілових кислот від параметрів їх молекулярної будови // Медична хімія. – 2002. – Т.4, № 4. – С.31-35
29. Георгіянц В.А., Українець І.В. Синтез та протисудомна активність солей бензиламіду 2-карбоксималонової кислоти // Медична хімія. – 2003. – Т.5, № 1. – С.74-76.
30. Cинтез, физико-химические и фармакологические свойства N, N*′*, N*′′*, N′′′-замещенных амидов 1,1,3,3-пропантетракарбоновой кислоты / П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, Л.А.Перехода, Н.В.Гарная, И.А.Сыч // Журн. Орган. Химии. – 2003. – Т. 39 , Вып. 4 . – С. 510-513. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
31. ГеоргіянцВ.А. Залежність протисудомної активності діанілідів малонової кислоти від їх структури // Клінічна фармація. – 2003. – Т.7, № 1. – С.63-66.
32. Георгіянц В.А. Особливості протисудомної дії та її залежність від молекулярної будови N,N’-дибензиламідів бензиліденмалонових кислот // Клінічна фармація. – 2003. – Т.7, № 2. – С.59-64
33. Георгіянц В.А. Залежність фармакологічних властивостей N,N’-дибензиламідів заміщених аміномалонових кислот від їх структури //Вісник фармації. – 2003. – № 2 (34). – С.11-15.
34. Георгіянц В.А. Протисудомна активність та її залежність від молекулярної будови N,N’,N’’,N’’’-тетразаміщених амідів 1,1,3,3-пропантетра­карбонових кислот // Вісник фармації. – 2003. – № 3 (35). – С.18-23.
35. Георгіянц В.А. Синтез та протисудомна активність симетричних діамідів малонової кислоти /Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Збірник наукових статей. – 2003. – Вип. 10. – С.126-131.
36. Георгіянц В.А. Протисудомна активність та кількісні взаємовідносини “структура- активність” N,N’-дибензил-N’’-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти // Фармаком. – 2003. – № 3. – С.30-34.
37. Георгиянц В.А., Еремина З.Г., Бевз Н.Ю. Стандартизация капсул нового противосудорожного средства // Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2002. – Вип. 12, Кн. 1. – С. 815-821. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію аналітичних методик, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
38. Георгіянц В.А., СичІ.А. Взаємодія N,N’-дибензиламіду броммалонової кислоти з біфункціональними амінами – шлях до нових біологічно активних речовин / Медична хімія. – 2003. – Т.5, № 3. – С.95-99. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
39. Георгіянц В.А.Оптимізація синтезу перспективних протисудомних речовин – S(-) N,N’-ди-(1-фенілетил-)-амідів алкілмалонових кислот / Медична хімія. – 2003. – Т.5, № 3. – С.116-120
40. Георгіянц В.А. Кількісні співвідносини “структура-протисудомна активність” в ряду похідних малонової кислоти / Вісник фармації. – 2004. - № 1 (37). – С. 7-11.
41. Георгіянц В.А. Використання високоефективної рідинної хроматографії у фармацевтичному аналізі нового протисудомного засобу// у зб. “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики” – Мат. Міжнар. Наук. конф., присвяченої 100-річчю створення фарм. Фак-ту Запорізького держ. Мед. Університету. Запоріжжя, 10-11 березня 2004 р. – Вип. XII, Т.3. – С. 34-36.
42. Визначенння нового протисудомного засобу – Дибамка – в крові методом високоефективної рідинної хроматографії / В.А.Георгіянц, Н.І.Колочавіна, Н.Ю.Бевз, В.А.Ханін// Клінічна фармація – 2004. – Т.8, № 1. – С. 8-11. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію аналітичних методик та пробопідготовки, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
43. Поиск потенциальных антиконвульсантов в ряду производных бензиламида 4-карб­оксималонаниловой кислоты/В.А.Георгиянц. П.А.Безуглый, И.А.Сыч, Н.Ю.Бевз, Н.Г.Сергиенко, В.Н.Савченко; Укр. фармац. академия. – Харьков, 1994. – 7 с.- Деп. в ГНТБ Украины 15.08.94 № 1639 – Ук 94. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).
44. Георгіянц В.А. Арилалкіламіди заміщених малонових кислот – перспективні анти­кон­вульсанти / В кн. Наукові основи розробки лікарських препаратів: Мат. наук. Сесії Відділення хімії НАН України. – Х.: Основа, 1998. – С. 307-310.
45. Нові перспективні протисудомні засоби – похідні малонової та коричної кислот / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Бевз Н.Ю., Таран А.В., Сич І.А., Рахімова М.В. // Лекарства-человеку Мат науч.-практ.конф. – 2001. – Т.15, № 1-2. – С.86-89. (Дисертантом здійснено постановку задачі дослід­жен­ня, розробку та апробацію синтетичної методики, синтез окремих речовин, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовку статті).

**Тези доповідей.**

1. Перспективы создания противосудорожных средств в ряду диамидов мало­новых кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова, Н.Г.Сергиенко, В.Н.Савченко // В кн. «Реализация научных достижений в практической фар­ма­ции»: Тез. докл. респ. науч. конф., Харьков, 1991. – С.142.
2. Перспективы создания новых антиконвульсантов на основе оптически актив­ных производных малоновых кислот /И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горо­хова, Н.Г.Сергиенко, В.Н.Савченко// В кн. «Лекарственные средст­ва Украины. Синтез, научные исследования, производство, реализация»:Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьков, 1992. – С. 138.
3. Георгіянц В.А., Безуглий П.О., Сич І.А. Нові аналоги амінокислот як перс­пек­тивні біологічно активні сполуки // В кн. «Сучасні проблеми фармації»: Тези доп. респ. науково-практ. конф. Харків, 1994. – С. 16.
4. Георгіянц В.А., Бевз Н.Ю., Гарна Н.В. Розробка методів аналізу похідних мало­нової кислоти в плані створення нових антиконвульсантів// В кн. «Су­час­ні проблеми фармації»: Тези доп. респ. науково-практ. конф. Харків, 1994. – С. 171-172.
5. Создание новых антиконвульсантов на основе производных малоновой и корич­ной кислот / П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, В.А.Мищенко, С.А.Дар­бинян // В сб. «Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств»: Сб. науч. статей междунар. науч.-практ. конф. Харьков. – 1995. – С. 13.
6. Изучение зависимости нейротропных свойств симметричных диамидов R-ами­но­малоновых кислот от физико-химических параметров / В.А.Геор­гиянц, И.А.Сыч, С.М.Дроговоз, Л.Н.Черепак, А.А.Бугаевский, А.А.Пестина // В сб. «Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарст­венных средств»: Сб. науч. статей междунар. науч.-практ. конф. Харьков. – 1995. – С. 44.
7. Косточка В.О., Георгіянц В.А. Вивчення протисудомної активності похід­ного малонової кислоти Дибамка // У кн. « Сучасні проблеми фармакології» : Тези доп. наук.-практ. конф. – Полтава. – 1995. – С. 84.
8. Створення потенційних антиконвульсантів на основі бензиламіду 4-карб­окси­малонанілової кислоти/ В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, Н.І.Колочавіна, Н.Ю.Бевз // У кн. «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику»: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю УкрФА. – Харків. – 1996. – С. 29-30.
9. Георгіянц В.А., Сич І.А., Гарна Н.В. Синтез дибензиламідів 1-R-2-оксоазе­тидин-4,4-дикарбонової кислоти у плані створення нових ліків // У кн. «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику»: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю УкрФА. – Харків. – 1996. – С. 28-29.
10. Кривельова Н.О., Георгіянц В.А., Безуглий П.О. Розробка методик якісного аналізу N,N-дибензиламіду малонової кислоти хімічними методами // У кн. «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику»: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю УкрФА. – Харків. – 1996. – С. 158-159.
11. Перехода Л.О., Георгіянц В.А., Безуглий П.О. Синтез і протисудомна активність амідів 2-метилпропан-1,1,3-трикарбонової кислоти // В кн. Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V нац. зїзду фармацевтів України.- Х. -Вид. УкрФА. - 1999. - С.441.
12. Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О. Синтез амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонових кислот як потенційних біологічно активних речовин // В кн. Вчені України – вітчизняній фармації: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції - Х. -Вид. НФАУ. – 2000. – С. 8-10.
13. Синтез амідів пропантетракарбонових кислот як потенційних антиконвульсантів / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Бевз Н.Ю. / У зб. XIX Українська конференція з органічної хімії – Тези доповідей. – Львів, 10-14 вересня 2001 р. – С.314.
14. Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О. Розробка методів стандартизації потенційних протисудомних субстанцій. //У кн.: Фармація ХХІ століття: Мат. Всеукр. Наук.-практ.конф. – Харків, 23-24 жовтня 2002 р.- С.98-99.
15. Георгіянц В.А. Кількісні співвідношення структура-протисудомна активність в ряду похідних малонової кислоти //У кн.: Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”: Тези доповідей III міжнар. Наук.-практ.конф. Ч.1. – Х.: Вид-во НфаУ, 2003. – с. 73.

Георгіянц В.А. Цілеспрямований синтез протисудомних засобів в ряду арил(алкіл)амідів малонової кислоти. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2004.

Дисертація присвячена цілеспрямованому синтезу потенційних протисудомних засобів в ряду похідних малонової кислоти. В результаті послідовного синтезу окремих груп симетричних та несиметричних арил(алкіл)амідів малонової кислоти та вивчення їх фармакологічної активності створено комбінаторну бібліотеку речовин з протисудомними властивостями. Обрано найбільш ефективні речовини, серед яких виділено субстанцію для проведення доклінічних випробувань.

Визначені фізико-хімічні параметри молекул синтезованих речовин піддані статистичній обробці для виявлення закономірностей зв’язку “структура-протисудомна активність”, встановлено найбільш цінні прогностичні фактори.

Для найбільш перспективної субстанції – Дибамка – проведені поглиблені доклінічні дослідження. Вивчено фізико-хімічні та хімічні властивості, на основі чого проведено стандaртизацію субстанції та лікарської форми – капсул.

Ключові слова: протисудомні засоби, органічний синтез, малонова кислота, аміди, зв’язок “структура-активність”, стандартизація.

Георгиянц В.А. Целенаправленный синтез противосудорожных средств в ряду арил(алкил)амидов малоновой кислоты. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2004.

Диссертация посвящена целенаправленному синтезу потенциальных противосудорожных средств в ряду производных малоновой кислоты. Разработаны препаративные методы синтеза производных N,N’-дибензиламида малоновой кислоты, содержащих различные заместители в метиленовой группе. Установлено, что реакции замещения метиленовой группы в N,N’-дибензиламиде малоновой кислоты рационально проводить в условиях гетерогенного щелочного катализа с использованием системы ДМФА-кристаллический гидроксид натрия. Введением заместителей в метиленовую группу достигнуто увеличение количества арилалкиламидных группировок в молекуле, и синтезированы замещенные амиды 2-R-1,1,3-пропантрикарбоновых и 1,1,3,3-пропантетракарбоновой кислот. Изучено поведение N,N’-дибензиламида малоновой кислоты в условиях реакций Кневенагеля и Михаэля. На основе N,N’-дибензиламида броммалоновой кислоты синтезированы замещенные амино-, окси- и тиопроизводные. Установлена структура продуктов взаимодействия N,N’-дибензиламида броммалоновой кислоты с бифункциональными аминами.

Для выяснения зависимости противосудорожной активности от наличия в молекуле бензиламидного фрагмента синтезированы симметричные и несимметричные структурные аналоги N,N’-дибензиламида малоновой кислоты, содержащие остатки других аминов в одной или обеих амидных функциях. Осуществлен синтез симметричных анилидов и S-(-)-1-фенилэтиламидов малоновой кислоты несколькими способами. Подобраны условия, препятствующие рацемизации целевых оптически активных продуктов. Ацилированием ароматических аминов с последующим амидированием синтезированы бензиламиды соответствующих кислот. На основе бензиламида 2-карбоксималонаниловой кислоты синтезированы соли с макроэлементами – калиевая, натриевая, литиевая, кальциевая и магниевая, а также осуществлена модификация карбоксильной группы в бензимидазол. Бензиламид 4-карбэтоксималонаниловой кислоты стал исходным веществом в синтезе амидов, гидразидов и гидразонов.

Для подтверждения структуры синтезированных веществ использованы физико-химические методы: УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

В результате последовательного синтеза отдельных групп симметричных и несимметричных арил(алкил)амидов малоновой кислоты и изучения их фармакологической активности создана комбинаторная библиотека веществ с противосудорожными свойствами. Экспериментально определены и рассчитаны с помощью компьютерных программ физико-химические параметры молекул синтезированных веществ: молекулярная масса, константа ионизации, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, парахор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность, поляризуемость. Полученные результаты подвергались корреляции с данными фармакологического скрининга для выявления закономерностей связи “структура-противосудорожная активность”, установлено, что наиболее ценными прогностическими факторами являются молекулярная масса, липофильность, молекулярная рефракция и индекс рефракции. Анализ результатов фармакологического скрининга во всем массиве синтезированных соединений показал, что введение липофильных заместителей (алкильных, арильных, арилокси-) и увеличение количества арилалкиламидных группировок в молекуле является перспективным для дальнейшего поиска антиконвульсантов. Присутствие в молекуле гидрофильных заместителей – замещенных амино- и ацильных групп снижает влияние соединений на ЦНС. Бромирование метиленовой группы приводит к появлению седативного эффекта на фоне снижения противосудорожных свойств. Замена бензиламидного остатка в амидной функции другими в большинстве случаев не является рациональной.

По результатам фармакологического скрининга выбраны наиболее эффективные соединения, среди которых выбрана субстанция для проведения доклинический испытаний.

Для наиболее перспективной субстанции – Дибамка – проведены углубленные доклинические испытания. Изучены физико-химические и химические свойства, на основе чего проведена стандaртизация субстанции и лекарственной формы – капсул. Предложены химические реакции идентификации субстанции, подтверждающие наличие групп – реакции бромирования, азосочетания и взаимодействие с уксусным ангидридом (метиленовая группа), щелочной гидролиз (амидная группа), нитрования (фенильный радикал). Кроме того, для идентификации могут быть использованы методы УФ- и ИК-спектроскопии. Количественное определение субстанции осуществлено методом Къельдаля (определение азота в органических соединениях) по методике ГФУ. Для определения количественного содержания активного ингредиента в капсулах предложен метод абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области. Для определения посторонних примесей в активной субстанции и лекарственной форме разработана методика с использованием тонкослойной хроматографии.

Разработана методика определения N,N’-дибензиламида малоновой кислоты в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Доклинические фармакологические испытания показали высокую эффективность N,N’-дибензиламида малоновой кислоты на разных моделях судорожной реакции у животных и отсутствие нежелательного воздействия на живой организм при длительном применении.

Ключевые слова: противосудорожные средства, органический синтез, малоновая кислота, амиды, связь “структура-активность”, стандартизация.

Georgiyants V.A. The direct synthesis of anticonvulsants among the aryl(alkyl)amides of malonic acid. – A manuscript.

A thesis for Doctor in Pharmacy Degree in speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy – National University of Pharmacy, Kharkov, 2004.

The thesis is devoted to the direct synthesis of the potent anticonvulsants among malonic acid derivatives. The anticonvulsant substances’ combinatore library was obtained at the result of the synthesis of some groups of symmetric and non-symmetric aryl(alkyl)amides of malonic acid and investigation of their pharmacological activity. The most effective compounds were determined, among that substance for preclinic investigation was choosen.

Detrmined molecular physico-chemical parameters of the substances synthesized were correlated with pharmacological screening data for the discovering of the relationsheeps “structure-anticonvulsant activity”, the most prognostic factors were noted.

For the most perspective substance – Dibamk – preclinical investigation were carried out. The physico-chemical and chemical properties were studied; on their base standardization of substance and capsule dosage form was carried out.

Key words: anticonvulsants, organic synthesis, malonic acid, amides, “structure-activity” relationsheep, standardisation.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>