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**

**КОБЗАР НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА**

УДК 542.91:54.04:57.025:547.581.2:547.583.5

**"СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ БРОМ-**

**і СУЛЬФАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНИХ,**

**N-R-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ"**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

**Харків – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** кандидат фармацевтичних наук,

доцент **ІСАЄВ Сергій Григорович**

*Національний фармацевтичний університет,*

*доцент кафедри медичної хімії*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор

**БЕЗУГЛИЙ Петро Овксентійович**

*Національний фармацевтичний університет,*

*завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор

**КОВАЛЕНКО Сергій Іванович**

*Запорізький державний медичний університет,*

*професор кафедри фармацевтичної хімії*

Захист відбудеться 16  травня  2008 р. о 1200 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 ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтич-ного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий 14 квітня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор біологічних наук, професор МАЛОШТАН Л.М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Перспективним науковим напрямком у плані пошуку біологічно активних речовин є дослідження в галузі орто-галогенбензойних, N‑ацильних похідних антранілової та N-фенілантранілової кислот і їх похідних. На основі вищеназваних структур створені лікарські препарати (фуросемід, мефенамова кислота, дифторант та ін.), які широко застосовуються для лікування різних захворювань. За останнє двадцятиріччя в літературі з’явилась значна кількість публікацій (Є.Я. Лєвітін, 1995-2003, С.Г. Ісаєв, 1990-2006, О.М. Свєчнікова, 1988-2005 та ін.) про різнобічну біологічну дію вищеназваних похідних. Одним із напрямків пошуку нових біологічно активних речовин є синтез сполук, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що дозволяє модифікувати будову речовин і виявляти ряд закономірностей зв’язку «хімічна структура – біологічна дія».

Дані обставини визначили необхідність подальшого розширення хімічного і фармакологічного вивчення раніше не досліджуваних похідних 5-бром-2-хлорбензойної, 5-бром-N-R-антранілових кислот та їх 3-сульфамоїлзаміщених, які містять у своїй структурі фрагменти щавлевої, бурштинової кислот, органічні основи (глюкозамін, 9-аміноакридин) і інші угруповання аліфатичної, ароматичної та гетероциклічної природи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та за республіканською програмою «Фармація» - «Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення залежності “структура – дія”, створення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007011).

**Мета і завдання дослідження.** Метою даної роботи є синтез нових потенційних субстанцій в ряду похідних 5-бром-2-хлорбензойної, 5-бром-N-R-антранілових кислот та їх 3-сульфамоїлзаміщених, встановлення структури одержаних речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів, дослідження реакційної здатності та вивчення біологічної активності.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

* розробити препаративні методики одержання анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти;
* здійснити синтез амідів, гідразидів, R-іденгідразидів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти;
* розробити методику синтезу 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот і на їх основі синтезувати метилові ефіри, аміди та продукти їх циклізації;
* вивчити реакцію гідразинолізу метилових ефірів 5-бром-2-хлор- та 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот і дослідити можливість утворення гідразидів або 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів при різних умовах проведення реакції;
* синтезувати 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілові кислоти різними способами, провести їх порівняльний аналіз та розробити експрес-методику їх кількісного визначення;
* з метою пошуку біологічно активних речовин одержати метилові ефіри, D‑(+)‑глюкозиламонієві та калієві солі 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних, 5‑бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот;
* з метою оптимізації пошуку сполук з антимікробною дією ресинтезувати заміщені 9-аміноакридину і на їх основі одержати солі з 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойними та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантраніловими кислотами;
* довести будову та індивідуальність синтезованих сполук фізико-хімічними методами (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією), хроматографією в тонкому шарі сорбенту і в деяких випадках зустрічним синтезом;
* здійснити біологічний скринінг синтезованих сполук, визначити залежність їх біологічної активності від хімічної будови, виявити перспективну субстанцію для подальших поглиблених фармакологічних досліджень і розробити для цієї речовини проект АНД.

*Об’єкти дослідження:* похідні 5-бромантранілової, 5-бром-2-хлор-, 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних, 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантрані-лових кислот і продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження*: методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-бромантранілової, 5-бром-2-хлор-, 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних та 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот.

*Методи дослідження:* синтез сполук здійснювали з використанням різноманітних хімічних реакцій: сульфохлорування, конденсації, галогенування, етерифікації, амідування, гідразинолізу, циклізації, солеутворення; аналіз структури одержаних речовин проводили з використанням сучасних фізико-хімічних методів: хроматографії, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, аналіз одержаних результатів та їх узагальнення; біологічну активність досліджували з використанням стандартних методик.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше синтезовано 125 неописаних у літературі сполук на основі 5-бромантранілової, 5-бром-2-хлор- і 5‑бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних та 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, гіпоглікемічну, протимікробну та протигрибкову активність. В процесі виконання роботи удосконалені препаративні методики синтезу анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти, амідів, гідразидів 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних та 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот. Показано, що при гідразинолізі метилових ефірів або хлорангідридів 5-бром- і 5‑бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот в залежності від умов проведення реакції, від природи та положення замісників в ароматичній системі утворюються гідразиди або відповідні заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (інформаційний лист №266-2003).

Удосконалені та апробовані методики синтезу бромзаміщених N‑фенілантранілових кислот. Запропонований спосіб синтезу N-фенілантранілових кислот з використанням каталізатору фазового переносу (інформаційний лист №45-2007) та розроблено експресну методику їх кількісного визначення (інформаційний лист №44-2003).

На основі проведених досліджень виявлено ряд закономірностей та встановлено зв’язок між хімічною будовою сполук та біологічною дією. За результатами фармакологічного скринінгу виявлено сполуку – 5-бром-N-(2′-карбокси-4′-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє виражену анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність при низькому рівні токсичності, на яку отримано патент України № 79903; для неї розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення, на основі яких створений проект аналітичної нормативної документації.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методики синтезу бром- і сульфамоїлзаміщених орто-хлорбензойних, N‑R‑антранілових кислот та їх похідних, результати фізико-хімічних досліджень і фармакологічного скринінгу, встановлений зв’язок між хімічною структурою та біологічною активністю для синтезованих сполук мають практичне значення для науковців, які займаються пошуком нових біологічно активних речовин. За результатами експериментальних досліджень опубліковано 3 інформаційних листа.

Результати, отримані при виконанні даної роботи, впроваджено в наукову та навчальну діяльність ряду вищих навчальних закладів України.

**Особистий внесок здобувача**. Особисто автором проведено аналіз літературних джерел щодо методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної активності похідних бензойної і N-R-антранілових кислот; виконана експериментальна частина, яка включала в себе синтез нових сполук, визначення їх реакційної здатності та фізико-хімічних властивостей; аналіз та інтерпретація ІЧ-, УФ-, ПМР-, хроматомас-спектрів, результатів біологічного скринінгу. Разом з науковим керівником виконана постановка задач, узагальнення результатів та формулювання висновків.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науковій конференції молодих вчених та студентів (Харків, 2000); науково-практичній конференції “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармація ХХІ століття» (Харків, 2002); науково-практичній конференції «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2002); науково-практичній конференції «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики» (Запоріжжя, 2004); Всеукраїнському науково-практичному семінарі «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії» (Харків, 2004); VI Національному з’їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (Харків, 2005); Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій», присвяченій пам’яті проф. Петюніна П.О. (Харків, 2006); міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок» (Харків, 2006); міжнародній конференції «Сhemistry of nitrogen containing heterocycles» (Kharkiv, 2006); на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми створення нових лікарських засобів» (Харків, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових робіт. З них 11 статей (у тому числі 9 робіт у наукових фахових виданнях), 3 інформаційних листа за проблемою «Фармація», 11 тез доповідей, 1 патент України.

**Об’єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота представлена на 157 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, чотирьох розділів, загальних висновків та списку використаної літератури, який складається з 200 джерел, з них 73 іноземних. Робота ілюстрована 16 схемами, 29 рисунками, 57 таблицями.

1. ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**1. Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 5-бром-2-аміно-, 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот**

Дослідження в ряду N-ацильних похідних галогензаміщених антранілової кислоти довели перспективність пошуку речовин з високою біологічною активністю. Ці обставини обумовили необхідність здійснити синтез анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти в структурі яких знаходиться три фармакофорні групи, а саме, антраніловий фрагмент, ковалентнозв’язаний бром та залишок бурштинової кислоти. Аніліди 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (7) синтезовані трьома способами (схема 1).

*Схема 1*



Практичне значення, враховуючи легкість проведення експерименту і достатньо високий вихід цільового продукту (7) має спосіб В, де R-сукцинанілові кислоти (4) оброблялися тіонілхлоридом. Однак, виділити хлорангідриди кислот (5) у вільному стані не було можливості, оскільки вони перетворювались у відповідні N-іміди (6), які без стадії виділення амідувалися 5-бромантраніловою кислотою (1). Як препаративні методики одержання анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (7) можна рекомендувати способи А і Б. За способом А аніліди (7) синтезовано взаємодією N-іміду 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (3), який є високореакційним електрофільним реагентом, з ариламінами в середовищі ДМФА при нагріванні (вихід 62-65%). За способом Б аніліди 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти отримували шляхом взаємодії N-імідів (6) з 2‑аміно-5-бромбензойною кислотою (вихід 84-87%).

Будову синтезованих речовин (7) підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність – методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту. В ІЧ-спектрах анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти в області 3510-3280 см-1 спостерігаються дві смуги валентних коливань NH-групи, що закономірно, враховуючи наявність двох карбімідних груп в їх структурі. Однак, головним є те, що кожна з NH-груп утворює водневий зв’язок різного типу. Так, одна NH-група за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв’язку приймає участь в утворенні квазіароматичного циклу, а друга NH-група, ймовірно, утворює міжмолекулярний водневий зв’язок, якому відповідає більш високочастотна смуга (νNH=3510-3470 см-1). Це вказує на більш низьку енергію даного типу водневого зв’язку, що підтверджується більш поширеним характером високочастотної смуги νNH у порівнянні з низькочастотною смугою (νNH=3378-3280 см-1), де електронодонором виступає карбоніл карбоксильної групи. Незначний зсув смуги валентних коливань карбонілу карбоксильної групи (νС=О=1720-1653 см-1) та її виражений резонансний характер також підтверджує факт її воднезв’язаності.



Схема 2



Алкіл- та ариламіди 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (11) одержані двома способами: взаємодією метилового ефіру 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (9) з амінами (спосіб А) та взаємодією 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (8) з PCl5 без розчинника з наступним амідуванням амінами в одну стадію без виділення хлорангідриду (10) (спосіб Б). Проведення реакції амінолізу за способом Б протікає з більш високими виходами цільового продукту, ніж за способом А (схема 2).

При проведенні реакції гідразинолізу ефіру (9) або хлорангідриду (10) 5-бром-2-хлорбензойної кислоти в залежності від умов синтезу утворюється: на холоду – відповідний гідразид (12), а при нагріванні – 5-бром-3-оксо-1,2-дигідроіндазол (13). Також циклізація відбувається за одну стадію дією на 5-бром-2-хлорбензойну кислоту (8) хлоридом фосфору (V) без виділення хлорангідриду (10) з подальшим додаванням гідразин-гідрату при нагріванні (схема 2).

Для доведення будови та індивідуальності сполук (9-13) використовувалися: зустрічний синтез, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, якісні реакції, елементний та хроматографічний аналіз.

На основі гідразиду 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (схема 2) синтезовані алкіл-, арил, гетериліденгідразиди (14, 15). Синтез β-N-R-заміщених гідразидів 5‑бром-2-хлорбензойної кислоти (16-19) здійснювався двома способами: шляхом взаємодії гідразиду 5‑бром-2-хлорбензойної кислоти (12) з етиловими ефірами оксанілових кислот при нагрівнні в середовищі ДМФА (спосіб А) та взаємодією хлорангідриду о-хлорбензойної кислоти (10) з гідразидами оксанілових кислот (спосіб Б, схема 3).

Схема 3



Будову синтезованих сполук підтверджено якісними реакціями, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, а чистоту – хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

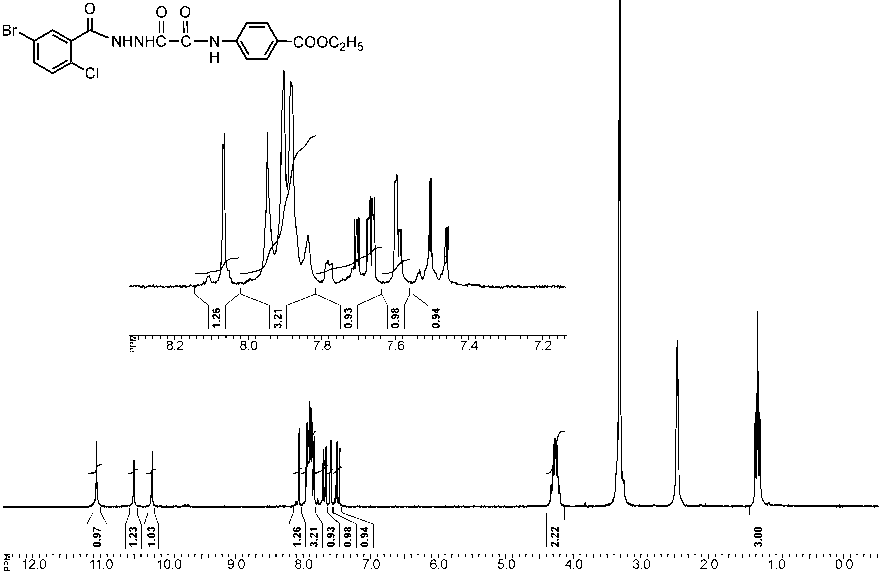
В ПМР-спектрах R-іденгідразидів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (14 а-в) інтерпретовані протони всіх функціональних груп та фрагментів синтезованих речовин (табл. 1). Поглинання протонів NH-групи спостерігаються в слабкому полі у вигляді синглету при 11,95–11,55 м.ч, а =СН-груп в CONHN=CHR-фрагменті при 8,06-7,79 м.ч. Сигнали протонів метиленової групи в спектрі пропіліденгідразиду 5‑бром-2-хлорбензойної кислоти (14 а) знаходяться при 1,42 м.ч., а метильної при 2,16 м.ч. В ділянці 8,31–7,20 м.ч. присутня група сигналів, яка відповідає протонам ароматичної системи.

*Таблиця 1*

ПМР-спектральні характеристики R-іденгідразидів

5-бром-2-хлорбензойної кислоти

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполука  (R) | Хімічні зсуви, м.ч. | | | | | | | | |
| -NH  1Н, с | =СН-  1Н, с | -СН2-  2Н, д | -СН3  3Н, м | Ar-Н  (бензойної кислоти) | | | інші Ar-Н | ОН  1Н, с |
| 3-Н  1Н, д | 4-Н  1Н, д | 6-Н  1Н, м |
| -CH2СН3  (14 а) | 11,55 | 8,06 | 1,42 | 2,16 | 7,50 | 7,79 | 8,31 | – | – |
| -C6Н5  (14 б) | 11,95 | 8,03 | – | – | 7,68 | 7,82 | 8,23 | 7,59-7,25  (5Н, м) | – |
| -C6Н4-4'-ОН  (14 в) | 11,75 | 7,79 | – | – | 7,64 | 7,70 | 8,14 | 7,56-7,20  (4Н, м) | 9,97 |

В ПМР-спектрах β-N-R-заміщених гідразидів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти сигнали протонів ароматичної системи спостерігаються при 8,59-7,49 м.ч. Сигнали ArCONH- спостеріга-ються у вигляді синглету при 10,52-10,25м.ч., а ArCONHNH- при 11,05-10,52 м.ч. Сигнали протону амідного фрагменту (ArNH-) інтерпретовані при 10,25-9,72 м.ч., а двох протонів гідразидного угруповання (‑CONHNHCO-) в сполуці 19 при 11,05 м.ч. Сигнали протонів метиленової групи в сполуках (16, 19) знаходяться в області 4,28-4,25 м.ч., а метильної групи – при 1,28-1,25 м.ч. (рис. 1). Сигнал протону сульфамідної групи в сполуці (17) проявляється у вигляді синглету при 10,63 м.ч. (схема 3).

*Рис.1.* ПМР-спектр -[N-(4'-карбетоксіанілід)- оксамоїл]гідразиду 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (16)

Синтез 3-сульфамоїльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (21) здійснено шляхом сульфохлорування 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (8) хлорсульфоновою кислотою при температурі не більше -1°С з наступним амідуванням відповідного сульфохлориду (20) амінами (схема 4). Синтез алкіл- та ариламідів 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот (24) доцільніше проводити шляхом дії на кислоту (21) пентахлоридом фосфору без розчинника з наступним амідуванням амінами без виділення хлорангідридів (23).

*Схема 4*



При проведенні реакціїї гідразинолізу метилових ефірів 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот (22) при нагріванні на водяному нагрівнику протягом 30 хвилин отримано виключно 7-сульфамоїлзаміщені 5-бром-3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (26). Проведення реакції гідразинолізу ефірів (22) на холоду також не призводить до утворення гідразидів 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот (25), що пояснюється збільшенням полярності зв’язку C-Cl за рахунок впливу в 3-му положенні ароматичної системи алкілсульфамідної групи та орто-ефекту карбонільної групи, що сприяє порушенню спряження хлору в другому положенні з π-електронною системою бензольного кільця. Продукти циклізації (26) також синтезовані шляхом безпосередньої дії на 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойні кислоти (21) хлоридом фосфору (V) без виділення відповідних хлорангідридів (23) з подальшим додаванням гідразин-гідрату. На користь утворення 5-бром-7-сульфамідо-3-оксо-1,2-дигідроіндазолів (26) також свідчить негативна реакція на гідразидну групу (реакція «срібного дзеркала»).

З метою пошуку водорозчинних субстанцій з протизапальною дією цілеспрямовано здійснено синтез D-(+)-глюкозиламонієвих солей 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот (27). Одержані D-(+)-глюкозиламонієві солі (27) дають позитивні реакції з аміачним розчином срібла нітрату та реактивом Фелінга.

Будову та індивідуальність сульфамоїльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (22-27) підтверджено фізико-хімічними методами аналізу, якісними реакціями, зустрічним синтезом та методом тонкошарової хроматографії. ІЧ-спектри кислот (21), їх метилових ефірів (22), амідів (24), D-(+)-глюкозиламонієвих солей (27) та 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів (26) характеризуються рядом інтенсивних смуг поглинання основних функціональних груп. Наявність сульфогрупи підтверджується двома смугами в ділянці 1326-1292 см-1 та 1162-1052 см-1, що відповідають асиметричним і симетричним валентним коливанням відповідно. В ІЧ-спектрах ефірів (22) в ділянці 1725-1703 см-1 знаходиться інтенсивна смуга поглинання, яка відповідає валентним коливанням карбонілу складноефірної групи (νС=О). Крім смуги νС=О в області 1270-1250 см-1 і 1126-1116 см-1 знаходяться ще дві смуги , які за інтенсивністю не поступаються смузі νС=О і відносяться до валентних коливань С-О кислотного () і С-О спиртового () фрагментів молекули відповідно. В ІЧ-спектрах амідів 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот (24) інтерпретовані основні характеристичні смуги поглинання, що підтверджують їх будову, ν, см-1: 3380-3115 (νNH), 1685-1650 (νС=О), 1574-1546 (), 1324-1308 (), 1115-1092 (). Відсутність у спектрах 5-бром-7-сульфамідо-3-оксо-1,2-дигідроіндазолів (26) смуги поглинання валентних коливань зв’язку C-Cl є доказом утворення гетероциклічної структури, які присутні в вихідних речовинах 22,23 в ділянці 728-720 см-1. Смуги поглинання валентних коливань в області 2930-2904 см-1 () та 1644-1618 см-1 () і 1428-1410 см-1 () свідчать про наявність в D‑(+)-глюкозиламонієвих солях (27) амонійної і карбоксилатної груп, що підтверджує їх солеподібну будову.

**2. Синтез, фізико-хімічні властивості заміщених 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот і їх похідних**

Заміщені N-фенілантранілових кислот (32) синтезовані трьома способами (схема 5), використовуючи їх 10 модифікацій: взаємодією заміщених орто-хлорбензойної кислоти (28) з ариламінами (спосіб 1) та арилюванням антранілових кислот (29) похідними галогенбензолів (спосіб 2) у присутності мідного каталізатора і калію карбонату в середовищі н-амілового спирту (сп. 1А, 2А), ДМФА (сп. 1Б, 2Б), у твердій фазі (сп. 1В, 2В) та з мінімальною кількістю ДМФА (сп. 1Г, 2Г). Найбільш оптимальним для синтезу 5-бром-N-фенілантранілових кислот (32) є проведення конденсації 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (28) з ариламінами в присутності оксиду міді та калію карбонату без розчинника при температурі нагрівання 180‑220°С протягом 2 годин (сп. 1В). Перевагою способів 1В та 2В є відсутність вогненебезпечних та токсичних розчинників, скорочення часу синтезу в 2-3 рази, простота проведення експерименту, підвищення виходу цільового продукту до 92% від теоретичного. 5-Бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілові кислоти (32) доцільніше одержувати в середовищі н-амілового спирту, синтез цих кислот в середовищі ДМФА та без розчинника призводить до осмолення цільового продукту, затрудняє його очистку та призводить до зниження виходу. Також як зустрічний синтез нами була використана конденсація N-ацетил-5-бромантранілової кислоти (30) з заміщеними галогенбензолу або о-галогенбензойних кислот з наступним гідролізом N-ацильних похідних 5‑бром-N-фенілантранілових кислот (31). Однак вихід цільового продукту склав 30-45% (спосіб 3). Для підвищення розчинності іонів міді в малополярній апротонній фазі для прискорення реакції арилювання рекомендовані різні солюбілізатори (натрієві солі стеаринової, олеїнової кислот, твін-80), які вводили в реакційну суміш в кількості 2-4 відсотки. Використання в якості каталізатора фазового переносу натрію олеату дозволяє прискорити реакцію арилювання в 1,5-2,5 рази. На цей спосіб одержання N-фенілантранілових кислот опубліковано інформаційний лист.

Для кількісного визначення вперше синтезованих N-фенілантранілових кислот (32) розроблена і описана в інформаційному листі методика їх кількісного визначення методом двофазного титрування з тимолфталеїном, як індикатором. Розроблена методика експресна, проста у виконанні, надійна, чим вигідно відрізняється від методу потенціометричного титрування. Відносна невизначеність середнього результату за даною методикою не перевищує 0,6%.

Схема 5



З метою пошуку нових біологічно активних речовин на основі 5-бром- та 5‑бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот одержані водорозчинні калієві (33), D-(+)-глюкозиламонієві (34) солі та метилові ефіри (35) (схема 5).

Синтез калієвих солей 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот (33) проводився взаємодією відповідних кислот з калію карбонатом в середовищі етанолу при нагріванні. Одержання водорозчинних D-(+)-глюкозиламонієвих солей (34) проводили взаємодією відповідних кислот з D-глюкозаміном, який отримували дією на глюкозаміну гідрохлорид еквімолекулярною кількістю металевого натрію в розчині метанолу. D-(+)-глюкозиламонієві солі (34) дають позитивні реакції з аміачним розчином срібла нітрату та реактивом Фелінга.

Метилові ефіри 5-бром-N-фенілантранілових кислот (35) синтезовано шляхом взаємодії кислот (32) з абсолютним метанолом при нагріванні у присутності концентрованої сульфатної кислоти. Дослідження кінетики реакції лужного гідролізу метилових ефірів 5-бром-N-фенілантранілових кислот у суміші діоксан-вода (60 об. % діоксану) при різних температурах не мало успіху, тому як швидкість реакції навіть при 358 К виявилася незначною і досягти необхідних 80% перетворення не є можливим.

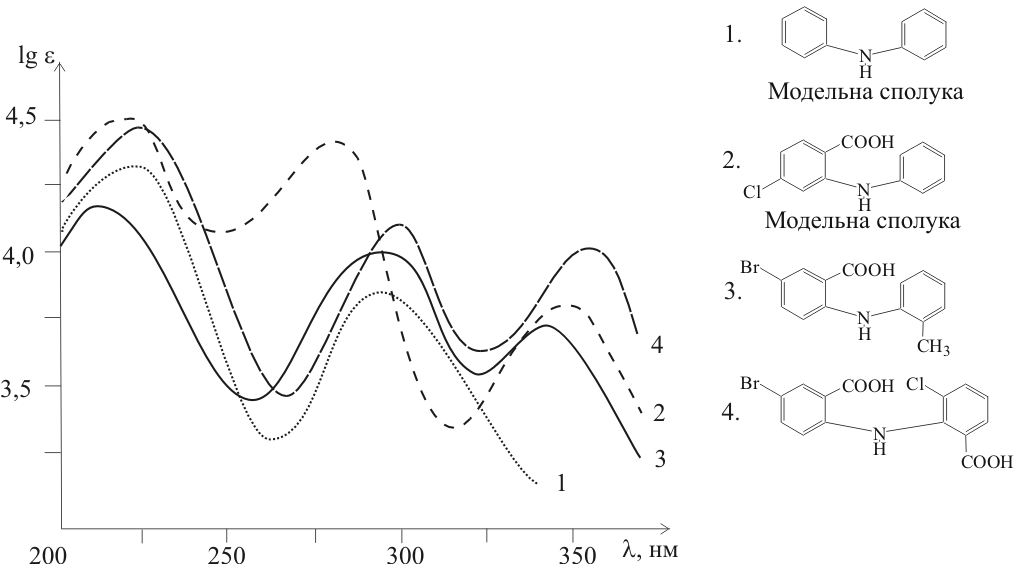
Будова, індивідуальність, чистота синтезованих сполук (32-35) підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-, хроматомас-спектрів, деяких – зустрічним синтезом, якісними реакціями, методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту (табл. 2).

*Таблиця 2*

Дані ПМР-спектрів похідних 5-бром-N-фенілантранілових кислот



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Спо-лука | R2 | R5 | Хімічний зсув, , м.ч. | | | | | |
| NH | -CH3 | -OCH2 | Ar-H | COOH | COOСH3 |
| 32 а | Н | Н | 9,60 ш.с. | - | - | 8,08 – 7,20 (8Н, м) | 13,18  ш.с. | - |
| 32 б | 2'-СН3 | Н | 9,42 ш.с. | 2,15 (3Н,с) | - | 7,99 – 6,56 (7Н, м) | 13,28  ш.с. | - |
| 32 в | 4'-ОСН3 | Н | 9,40 ш.с. | 3,75 (3Н,с) | - | 8,03 – 6,72 (7Н, м) | 13,10  ш.с. | - |
| 32 г | 4'-OС2Н5 | Н | 9,35 ш.с. | 1,25 (3Н,с) | 3,98 (2Н,с) | 7,92-6,81 м (7Н, м) | 13,18  ш.с. | - |
| 32 д | 2',4'-(СН3)2 | Н | 9,31 ш.с. | 2,05 (3Н,с)  2,24 (3Н,с) | - | 8,05 – 6,49 (6Н, м) | 13,12  ш.с. | - |
| 32 е | 4'-Сl | Н | 9,52 ш.с. | - | - | 8,02 – 6,68 (7Н, м) | 13,42  ш.с. | - |
| 32 є | 2'-COOH, 4'-Br | Н | 10,80 ш.с. | - | - | 8,01-7,05  (6Н, м) | 13,40  ш.с. | - |
| 35 а | Н | СН3 | 9,58 (1Н,с). | - |  | 7,92 – 7,12 (8Н, м) | - | 3,80 (3Н,с) |
| 35 б | 4'-ОС2Н5 | СН3 | 9,39 (1Н,с) | 1,30 (3Н,т) | 3,98 (2Н,к) | 7,91 – 6,83 (7Н, м) | - | 3,84 (3Н,с) |
| 35 в | 2',4'-(СН3)2 | СН3 | 9,33 (1Н,с) | 2,11 (3Н,с)  2,26 (3Н,с) | - | 7,92 – 6,58 (6Н, м) | - | 3,85 (3Н,с) |

УФ-спектри N-фенілант-ранілових кислот (32) в етанолі мають два або три максимуми поглинання. Смуги вбирання в області 206-238 нм і 276-295 нм, які спостерігаються в спектрі дифеніламіну, є результатом π→π\*-переходів. Наявність карбоксильної групи в орто-положенні N-фенілантранілових кислот призводить до зміщення другої смуги поглинання у довгохвильову область спектра і до появи в області 295-344 нм нової досить інтенсивної смуги поглинання, обумовленої утво-ренням внутрішньомолекулярного водневого зв’язку, тобто ця смуга зумовлена переносом заряду з донорної NH-групи на акцепторну карбонільну, що узгоджується з даними літератури (рис. 2).

* 1. *Рис 2.* УФ-спектри заміщених 5-бром-N-фенілантранілових кислот та модельних сполук в етанолі.

В ПМР-спектрах кислот (32) та їх метилових ефірів (35) спостерігаються сигнали ароматичних протонів при 6,49-8,08 м.ч., сигнали протону NH-групи проявляються в області 9,31-10,80 м.ч., сигнали протону карбоксильної групи в області 13,10-13,42 м.ч., синглети трьох протонів в COOCH3-групі в ефірах (35) знаходяться в ділянці 3,80-3,85 м.ч. (табл. 2).

Смуги поглинання в ІЧ-спектрах D-(+)-глюкозиламонієвих солей (34) валентних коливань в області 2956-2926 см-1 (), 1640-1610 см -1 () та 1436-1420 см-1 () підтверджують катіонно-аніонну структуру синтезованих речовин.

З метою пошуку субстанцій з протимікробною дією нами використані ресинтезовані нітро-, амінозаміщені 9-аміноакридину (36) та вперше синтезовані 5‑бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойні (21) і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілові (32) кислоти. Солі 9-аміноакридинію (37, 38) одержані взаємодією гарячих етанольних розчинів заміщених 9-аміноакридину з сульфамоїлзаміщеними 5-бром-2-хлорбензойної (21) та 5-бром-N-фенілантранілової (32) кислот (схема 5). Солі 9‑аміноакридинію (37, 38) кристалічні речовини, розчинні у воді (1:50-1:150), спирті, ДМСО. Катіонно-аніонний характер синтезованих солей підтверджує ІЧ-спектральний аналіз, ν, см-1: 1666-1622 см-1 (), 1438-1407 см-1 (), 3038‑2630 см-1 ().

**3. Обговорення біологічної активності похідних бром- і**

**сульфамоїлзаміщених о-хлорбензойних та N-R-антранілових кислот**

Вивчення біологічної активності синтезованих сполук проводилось на кафедрах медико-біологічного профілю Національного фармацевтичного університету та в Харківській зооветеринарній академії

Виходячи з структурних передумов та аналізу наукової і патентної літератури, синтезовані сполуки були піддані первинному фармакологічному скринінгу на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, гіпоглікемічної, антибактеріальної та фунгістатичної активності.

За результатами біологічних досліджень серед 110 сполук знайдені субстанції, які проявляють високу протизапальну дію - 2 з 83, анальгетичну - 3 (62), діуретичну - 14 (57), гіпоглікемічну - 1 (9), бактеріостатичну - 20 (92), фунгістатичну - 13 (38) при низькій токсичності.

Аніліди 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти проявляють виражену протизапальну, діуретичну, бактеріостатичну дію. Показано, що введення в структуру 5-бромантранілової кислоти фрагменту сукцинанілової кислоти призводить до зниження гострої токсичності. Встановлено, що введення в анілідний фрагмент 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти сульфамідної групи сприяє збільшенню бактеріостатичного ефекту по відношенню до кишкової палички.

Аміди, -N-R-заміщені гідразиди, R-іденгідразиди 5-бром-2-хлорбензойної кислоти проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну активність:

* введення в структуру гідразиду 5-бром-2-хлорбензойної кислоти фрагменту щавлевої кислоти сприяє зниженню гострої токсичності та збільшенню протизапального, анальгетичного та діуретичного ефекту;
* за бактеріостатичною та фунгістатичною активністю сполуки в ряду R‑іденгідразидів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти розташовуються таким чином: гетериліденгідразиди >ариліденгідразиди >алкіліденгідразиди.

Похідні 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот проявляють протизапальну, анальгетичну, гіпоглікемічну, бактеріостатичну активність:

* введення в структуру 5-бром-2-хлорбензойної кислоти в положення 3 сульфамідного фрагменту призводить до виникнення гіпоглікемічної активності;
* показано, що введення в структуру 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот глюкозаміну як катіонної частини, сприяє підвищенню протизапальної і анальгетичної активності та зниженню гострої токсичності (DL50>2500-4000 мг/кг);
* наявність амідного фрагменту по карбоксильній групі в структурі 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот дозволяє збільшити бактеріостатичну дію відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів до рівня стрептоциду.

Похідні 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот проявляють протизапальні, анальгетичні, діуретичні властивості:

* показано, що введення в структуру 5-бром-N-фенілантранілових кислот другої карбоксильної групи сприяє підвищенню протизапальної, анальгетичної та діуретичної активності;
* введення в структуру 5-бром-N-фенілантранілової кислоти в 3 положення сульфамідної групи призводить до зниження протизапальної активності та збільшення гострої токсичності;
* введення в структуру N-фенілантранілових кислот D-(+)-глюкозаміну підвищує розчинність і біодоступність синтезованих солей і при цьому збільшується антиекссудативний ефект та зменшується приблизно в 2 рази токсичність;
* встановлено, що етерифікація карбоксильної групи в 5-бром-N- фенілантраніловій кислоті призводить до збільшення гострої токсичності та зниження діуретичного і протизапального ефекту.

Доведено перспективність пошуку протимікробних субстанцій серед бензоатів та N-фенілантранілатів заміщених 9-аміноакридинію:

* за результатами мікробіологічного скринінгу 19 солей 9-аміноакридинію виявлено 9 сполук, які перевищують або діють на рівні етакридину лактату по відношенню до золотистого стафілококу, 14 речовин – по відношенню до кишкової палички та 7 субстанцій по відношенню до синьогнійної палички;
* запропоновано метод використання сульфамоїлзаміщених 5-бром-N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в суббактеріальних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі по відношенню до синьогнійної палички і золотистого стафілококу;
* встановлено, що введення в якості аніонної частини ароматичних кислот в структуру солей 9-аміноакридинію призводить до зменшення гострої токсичності (DL50>1500-2000 мг/кг);
* показано, що окремі 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензоати 9-аміноакридинію проявляють також помірну протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність.

Запатентована субстанція 5-бром-N-(2’-карбокси-4’-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє високу анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність при низькій токсичності (DL50=4200 мг/кг) рекомендована для доклінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку біологічно активних субстанцій синтезовано аніліди 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти, ефіри, аміди, гідразиди, R-іденгідразиди 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних та 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот, а також їх солі – калієві, D-(+)-глюкозамонієві, 9‑аміноакридинію.
2. Будову та індивідуальність 125 неописаних в літературі синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією, в деяких випадках – зустрічним синтезом і якісними реакціями, а чистоту – хроматографією в тонкому шарі сорбенту.
3. Запропоновані оптимальні методи синтезу анілідів 4-бром-2-карбоксисукцинанілової, алкіл-, ариламідів, гідразидів, R-іденгідразидів 5-бром- та 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот:

* показано, що гідразиноліз метилових ефірів або хлорангідридів заміщених орто-хлорбензойних кислот в залежності від природи, положення замісників в ароматичній системі, температурного режиму реакції призводить до утворення гідразидів або продуктів циклізації – відповідних заміщених 3‑оксо-1,2-дигідроіндазолу.

1. Проведено порівняльний аналіз способів синтезу 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот:

* запропоновано альтернативний спосіб синтезу 5-бром-N-фенілантранілових кислот шляхом взаємодії N-ацетил-5-бромантранілової кислоти з заміщеними галогенбензолу з використанням каталізатору фазового переносу – натрію олеату;
* розроблена методика кількісного визначення 5-бром- і 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот методом двохфазного титрування в системі октанол – вода;
* з метою пошуку нових біологічно активних сполук на основі N‑фенілантранілових кислот синтезовані метилові ефіри, водорозчинні калієві та D-(+)-глюкозамонієві солі.

1. З метою пошуку нових протимікробних засобів синтезовані 3-сульфамоїлзаміщені 5‑бром-2-хлорбензоати та 5-бром-N-фенілантранілати 9-аміноакридинію.
2. За результатами біологічного скринінгу 110 сполук знайдені малотоксичні речовини з високою протизапальною, анальгетичною, діуретичною, фунгістатичною, бактеріостатичною активністю та встановлено ряд закономірностей зв’язку «структура-активність-токсичність», які можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних субстанцій.

Для подальших доклінічних досліджень у план науково-дослідної роботи кафедри фізіології НФаУ рекомендовано 5-бром-N-(2’-карбокси-4’-бромфеніл)антранілову кислоту, яка проявляє високу анальгетичну, протизапальну, діуретичну та фунгістатичну активність. На цю субстанцію розроблений проект АНД.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Сульфамоїльні похідні 5-бром-2-хлорбензойної кислоти, їх синтез та гіпоглікемічна активність / Н.П. Русакова, С.Г. Ісаєв, Л.М. Вороніна, Л.М. Алєксєєва, В.О. Тиманюк, О.І. Набока // Вісник фармації. – 2001. - №3 (27). – С. 24. *(Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
2. Синтез та біологічна активність 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот / Н.П. Русакова, С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, Л.М. Алєксєєва, І.В. Фурда // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст.– Запоріжжя. - 2001. – Вип.7. – С.73-79. *(Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
3. Синтез, будова та біологічна активність сульфамоїльних похідних 5-нітро- та 5‑бром-2-галогенбензойних кислот / О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, С.М. Дроговоз // Фармац. журн. – 2002. - №1. – С. 45-46. *(Особистий внесок – синтез 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
4. Фармакологічна активність калієвих солей 3,5-динітро- та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, О.І. Павлій, О.М. Свєчнікова // Мед. хімія. – 2002.- Т.4.- №3. – С. 63-65. *(Особистий внесок – синтез калієвих солей 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
5. Кількісний аналіз біологічно активних речовин галоген-, нітро-, сульфамоїльних похідних N-фенілантранілових кислот за методом двохфазного титрування / С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, Н.П. Кобзар, З.Г. Єрьоміна // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя. - 2004.- Вип. ХІІ. Т. 3. - С.48-56. *(Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, синтез і розробка методики кількісного аналізу сульфамоїльних похідних 5-бром-N-фенілантранілових кислот, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
6. Синтез і біологічні властивості солей на основі заміщених 9-аміноакридину та 5‑бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот / Н.П. Кобзар, С.Г. Ісаєв, Н.Ю. Шевельова, Л.М. Алєксєєва // Фармац. журн. – 2005. - №5. – С. 76-80. *(Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та написання статті)*
7. Методи синтезу, будова та біологічна активність заміщених 5-бром-N-(2’-карбоксифеніл)антранілової кислоти / О.О. Павлій, Н.П. Кобзар, С.Г. Ісаєв, О.Л. Чикіна, Г.П. Жегунова, О.В. Антоненко // Фармац. журн. – 2006. - №3. – С. 68-73. *(Особистий внесок – синтез 4 сполук з 11, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
8. Кількісний аналіз нових біологічно активних похідних N-фенілантранілових та мефенамової кислот методом двофазного титрування / Н.П. Кобзар, С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, О.О. Павлій, Т.А. Костіна, В.А Ханін // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2006. – Т.4. – Вип.4 (16). – С. 67-70. *(Особистий внесок – синтез і розробка методики кількісного визначення для 5-бром-N-фенілантранілових кислот, обговорення результатів та участь в написанні статті*)
9. D-(+)-глюкозиламонієві солі 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензойних кислот, їх синтез та фармакологічна активність / С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, І.А. Зупанець, Л.В. Брунь, О.В. Антоненко // Ліки. – 2007. - №1/2. – С. 68-70. *(Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
10. Препаративный синтез амидов 5-бром-3-(N-алкиламидовсульфамоил)-2-хлорбензойных кислот, спектральные характеристики и биологическая активность / С.Г. Исаев, Н.П. Русакова, Л.М. Алексеева, С.И. Сальникова // Лекарства – человеку: Сб. научн. ст. – Х. – 2000. – Т.12, №2. – С. 105-110. *(Особистий внесок – виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
11. Синтез, физико-химические и фармакологические свойства калиевых солей 3,5-дихлор- и 5-бром-3-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот / Н.П. Кобзарь, С.Г. Исаев, А.В. Страшук, З.Г. Еремина, Н.А. Марусенко// Лекарства – человеку: Сб. научн. ст. – Х. – 2002. – Т. 17, №1. – С. 187-191. *(Особистий внесок – синтез калієвих солей 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот, обговорення результатів та участь в написанні статті)*
12. Пат. № 79903 Україна, МПК С07С 229/00, С07С 229/18, А61К 31/185. 5-Бром-N-(2′-карбокси-4′-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність: Пат. № 79903 Україна, МПК С07С 229/00, С07С 229/18, А61К 31/185 / С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, О.Л. Чикіна, Г.П. Жегунова, Н.Ю. Бевз - №200600819; Заявл. 30.01. 2006; Опубл. 25.07.2007, Бюл. №11. – 4 с. *(Особистий внесок - планування досліджень, проведення патентного пошуку, виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та написання заявки)*
13. Спосіб одержання 4-,5-,6-,7-нітро-, 5,7-дибром-, 5,7-динітро-, 5,7-дихлор-, 7-хлор-, 5‑нітро-6-хлор-, 5-бром-7-нітро-, 5-бром-7-сульфаніламідо-3-оксо-1,2-дигідроіндазолів: Інформ. лист №266-2003. / Склали: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, А.О. Ткач, Н.П. Русакова, Л.М. Алєксєєва, Л.І. Боряк, Т.А. Костіна – Київ, 2003. – Вип. №14 з проблеми «Фармація» - 2 с. *(Особистий внесок – участь у розробці способу синтезу та аналізі експериментальних даних)*
14. Методика кількісного визначення мефенамової кислоти та інших заміщених N‑фенілантранілових кислот методом двофазного титрування: Інформ. лист №44-2003 /Склали: О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, О.О. Павлій, Н.П. Кобзар, Л.В. Ярцева, З.Г. Єрьоміна - Київ, 2003. – Вип. №3 з проблеми «Фармація» - 2с. *(Особистий внесок - участь у розробці методики та аналізі синтезованих N-фенілантранілових кислот)*
15. Спосіб синтезу галоген- та нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот з використанням каталізаторів фазового переносу: Інформ. лист №45-2007 /Склали: С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, О.А. Бризицький, Н.П. Кобзар, О.О. Павлій, Л.В. Ярцева, О.О. Майборода - Київ, 2007. – Вип. №5 з проблеми «Фармація» - 2с. *(Особистий внесок - участь у розробці способу синтезу 5-бром-N-фенілантранілових кислот та аналізі експериментальних даних)*
16. Русакова Н.П., Ісаєв С.Г. Синтез, будова, фізико-хімічні властивості сульфамоїльних похідних 5-бромбензойної та 5-бром-N-фенілантранілової кислоти // Тези доп. наук. конф. молодих вчених та студентів – Харків. – 2000. – С. 10.
17. Синтез 3-сульфамоїльних похідних 5-бром-N-фенілантранілових кислот та їх біологічна активність / Н.П. Русакова, С.Г. Ісаєв, Л.М. Алєксєєва, Т.А. Костіна // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Вчені України – вітчизняній фармації» - Харків. – 2000. – С. 44-45.
18. N-фенілантранілові кислоти: синтез, біологічна активність та їх кількісне визначення методом двофазного титрування. / С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, Н.П. Кобзар, О.О. Павлій, О.А. Бризицький, Л.М. Алєксєєва // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Фармація XXI століття». – Харків. – 2002. – С.16-17.
19. Синтез и биологическая активность солей на основе 2-хлор-5-бром-3-сульфамоилбензойной кислоты и 9-аминоакридина / Н.П. Кобзарь, С.Г Исаев, В.А. Тиманюк, Л.М. Алексеева, Н.Ю. Шевелева // Мат. наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики». – Запоріжжя. – 2003. – С. 54.
20. Ісаєв С.Г., Кобзар Н.П. Синтез та обговорення фармакологічних властивостей сульфамоїльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної та 5-бром-N-фенілантранілових кислот // Мат. Всеукр. наук.-практ. семінару «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії». – Харків. – 2004. - С. 198-200.
21. Міжфазний каталіз в реакції отримання N-фенілантранілових кислот за реакцією Ульмана / С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, О.О. Павлій, О.М. Свєчнікова // Мат. VI Нац. з’їзду фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України». – Харків. – 2005. – С. 87-88.
22. Метилові ефіри 5-бром-N-фенілантранілових кислот, їх синтез, будова та біологічна активність / С.Г. Ісаєв, Н.П. Кобзар, О.М. Свєчнікова, Л.М. Алєксєєва, В.А. Ханін, О.І. Павлій // Тези доп. 2 Міжнар. наук.-практ. конф. «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно-активних добавок». – Харків. – 2006. - С. 14-15.
23. Синтез, будова та біологічна активність алкіл- та ариламідів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти / Н.П. Кобзар, С.Г. Ісаєв, Л.В. Брунь, Н.Ю. Шевельова // Тези доп. 2 Міжнар. наук.-практ. конф. «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно-активних добавок». – Харків. – 2006. - С. 18-19.
24. Кобзар Н.П., Павлій О.О., Ісаєв С.Г. Розробка препаративних методів синтезу, кількісного визначення галоген- і нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот та їх біологічна активність // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів». – Харків. – 2007. - С. 14-15.
25. Павлий О.А., Исаев С.Г., Кобзарь Н.П. Глюкозамин – основа для создания лекарственных средств // Тезисы докл. научн.-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – Ташкент. – 2002. – С. 28.
26. Synthesis of heterocyclic systems of the basis of o-chlorbenzoic, anthranilic acids and their biological activity / N.P. Kobzar, S.G. Isaev, O.O. Pavliy, L.M. Alexeeva // "International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles: Abstracts, October 2-6. – Kharkiv. - 2006. – P.148.

**Кобзар Н.П.** **«Синтез, будова та біологічна активність бром- і сульфамоїлзаміщених орто-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та їх похідних». Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02. – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.

З метою пошуку нових біологічно активних речовин синтезовано нові групи сполук похідні 5-бром-2-хлорбензойної, 5-бром-N-R-антранілових кислот і їх 3‑сульфамоїлзаміщені (ефіри, аміди, гідразиди, R-іденгідразиди, β-N-R-заміщені гідразиди, калієві, D-(+)-глюкозиламонієві солі та солі з заміщеними 9-аміноакридину). Запропоновані препаративні методики синтезу бром- та сульфамоїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу, N-фенілантранілових кислот та експресний метод кількісного визначення нових N-фенілантранілових кислот і мефенамової кислоти методом двофазного титрування в системі октанол-вода, які знайшли відображення в 3 інформаційних листах. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-,УФ-, ПМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, зустрічним синтезом, якісними реакціями, хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

За результатами біологічних досліджень серед синтезованих сполук знайдені субстанції, які проявляють високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну, гіпоглікемічну, бактеріостатичну, фунгістатичну активність при низькій токсичності. Встановлено ряд закономірностей зв’язку «будова-активність-токсичність».

Запатентована та рекомендована для подальших доклінічних досліджень 5‑бром-N-(2’-карбокси-4’-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє високу анальгетичну, протизапальну, діуретичну та фунгістатичну активність при низькій токсичності (DL50=4200 мг/кг). На цю субстанцію розроблений проект АНД.

**Ключові слова:** синтез, орто-хлорбензойні кислоти, N-R-антранілові кислоти, фізико-хімічні властивості, фармакологічна активність.

**Кобзарь Н.П.** **«Синтез, строение и биологическая активность бром- и сульфамоилзамещенных орто-хлорбензойных, N-R-антраниловых кислот и их производных». Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02. – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

Диссертация посвящена синтезу новых биологически активных соединений в ряду 5-бром-2-хлорбензойной, 5-бром-N-R-антраниловых кислот, их 3-сульфамоилзамещенных, установлению строения синтезированных веществ и исследованию их биологической активности и токсичности.

В процессе выполнения работы синтезировано 125 неописанных в литературе веществ. Строение и индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии, хроматомас-спектрометрии, хроматографии в тонком слое сорбента, в некоторых случаях – встречным синтезом и качественными реакциями.

Предложены оптимальные методики синтеза производных 5-бромантраниловой и 5‑бром-2-хлорбензойных кислот – анилидов, алкил- и ариламидов, гидразидов, R‑иденгидразидов. Изучена реакция гидразинолиза метиловых эфиров и хлорангидридов замещенных 5-бром-2-хлорбензойных кислот. Установлено, что при гидразинолизе эфиров или хлорангидридов замещенных орто-хлорбензойных кислот в зависимости от природы и положения заместителя в ароматической системе, а также от температуры проведения синтеза происходит образование гидразидов или продуктов циклизации – соответствующих замещенных 3-оксо-1,2-дигидроиндазола.

Проведен сравнительный анализ препаративных методик получения 5-бром- и 5‑бром-3-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот и предложены оптимальные методы их синтеза. Усовершенствован способ получения 5-бром-N-фенилантраниловых кислот путем взаимодействия N-ацетил-5-бромантраниловой кислоты с замещенными галогенбензола с использованием катализатора фазового переноса (информационное письмо №45-2007). С целью поиска новых биологически активных соединений на основе N-фенилантраниловых кислот синтезированы метиловые эфиры, водорастворимые калиевые и D-(+)-глюкозиламмониевые соли. Разработана методика количественного определения 5-бром- и 5-бром-3-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот методом двухфазного титрования в системе октанол - вода.

Проведен фармакологический скрининг 110 неописанных в литературе соединений и выявлены вещества, которые в условиях фармакологического эксперимента проявляют высокое противовоспалительное, анальгетическое, диуретическое, гипогликемическое, антибактериальное и фунгистатическое действие на уровне или превышающее активность референс-препаратов. В синтезированных рядах среди производных бром- и сульфамоилзамещенных орто-хлорбензойных и N-R-антраниловых кислот установлено ряд закономерностей между строением и биологическим действием. Подтверждено, что введение в структуру базовых веществ (орто-хлорбензойных, N-R-антраниловых кислот) глюкозамина и фрагментов дикарбоновых (щавелевой, янтарной) кислот приводит к улучшению их фармакологических свойств и снижению острой токсичности. Доказана перспективность поиска противомикробных субстанций среди бензоатов и N‑фенилантранилатов замещенных 9-аминоакридиния. Установлено, что введение ароматических кислот в качестве анионной части в структуру 9-аминоакридина приводит к увеличению бактериостатической активности в сравнении с исходными кислотами и снижению острой токсичности. Рекомендован метод использования сульфамоилзамещенных 5-бром-N-фенилантранилатов 9-аминоакридиния в суббактериостатических дозах для потенцирования активности бензилпенициллина натриевой соли в отношении синегнойной палочки и золотистого стафилококка.

Запатентована и рекомендована для дальнейших доклинических исследований 5‑бром-N-(2’-карбокси-4’-бромфенил)антраниловая кислота, проявляющая высокую анальгетическую, противовоспалительную, диуретическую и фунгистатическую активность при низкой токсичности (DL50=4200 мг/кг). На данную субстанцию разработан проект аналитической нормативной документации.

**Ключевые слова:** синтез, орто-хлорбензойные кислоты, N-R-антраниловые кислоты, физико-химические свойства, фармакологическая активность.

**Kobzar N.P.** **«Synthesis, structure and biological activity of brom- and sulfamoyl substitute of ortho-chlorobenzoic, N-R-anthranilic acids and their derivatives». A manuscript.**

The thesis for Candidate of Pharmacy degree in speciality 15.00.02. - Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.

With the purpose of searching the new biologically active substances the new groups of compounds of 5-brom-2-chlorobenzoic, 5-brom-N-R-anthranilic acids derivatives and their 3‑sulfamoyl substitutes have been synthesized. The preparative synthesis procedures of 3-oxo-1,2-dihydroindazole and N-phenylanthranilic acids brom- and 3-sulfamoyl- derivatives and the express quatification method of new N-phenylanthranilic acids and mefenamic acid by the biphase titration method in the octanol – water system have been proposed. They were described in 3 information letters. The structure and individuality of the substances synthesized have been confirmed by the ultimate analysis, IR-, UV-, NMR-spectroscopy, chromato-mass spectrometry, counter synthesis, qualitative reactions data, and thin-layer chromatography.

According to the results of the biological screening the substances, which reveal a high anti-inflamatory, analgesic, diuretic, hypoglycemic, bacteriostatic, fungistatic activity, as well as hypotoxicity, have been found among the compounds synthesized. A number of regularities of the "structure - activity - toxicity " relationship have been determined.

5-Brom-N-(2'-carboxy-4'-bromphenyl)anthranilic acid, which reveals a high analgesic, anti-inflamatory, diuretic and fungistatic activity with a low toxicity (DL50=4200 mg/kg), has been patented and recommended for further pre-clinical trials. A project of the analytical and normative documentation has been elaborated for this substance.

**Key words:** synthesis, оrtho-chlorobenzoic acids, N-R-anthranilic acids, physical and chemical properties, pharmacological activity.

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