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

На правах рукопису

УДК 542.91:547.581.2:547.583.5:54.03/.04:577.15/.17

БРИЗИЦЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АРКАДІЙОВИЧ

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, РЕАКЦІЙНА

ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ

 НІТРОБЕНЗОЙНОЇ ТА АМІНО- І НІТРО-

N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТ

15.00.02 - Фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

на здобуття наукового ступеню кандидата фармацевтичних наук

 Науковий керівник:

 доктор хімічних наук,

 професор Свєчнікова О. М.

 Харків – 2004

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Одним з важливих напрямків фармацевтичної науки є пошук нових біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських засобів. Перспективною групою сполук для пошуку біологічно активних речовин є похідні карбонових кислот, серед яких знайдені активні та малотоксичні речовини з широким спектром фармакологічної дії.

Об'єктом досліджень є похідні відомого лікарського препарату-бензойної кислоти, на основі якої створено ефективні лікарські засоби: бензилбензоат, 2,3-діоксибензойну кислоту, ацетилсаліцилову кислоту та її натрієву сіль, саліциламід, метилсаліцилат, мефенамову та флюфенамову кислоти, які проявляють виражений протизапальний, жарознижуючий та анальгезуючий ефект. У зв'язку з цим існує науковий та практичний інтерес здійснити синтез, вивчити фізико-хімічні властивості, реакційну здатність та біологічну активність і встановити залежність між фізико-хімічними характеристиками та біологічною активністю неописаних у літературі похідних 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойної кислоти, їх мідних і алюмінієвих комплексів та солей з етакридином; 5-аміно-N-феніл-антранілових кислот та їх метилових естерів; анілідів, мідних комплексів та солей з етакридином заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти і 5-нітро- N-фенілантранілової кислоти.

Актуальним є дослідження фармакологічного потенціалу сполук, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів та визначення їх фізико-хімічних властивостей. Це дозволяє динамічно модифікувати будову речовин з метою вивчення залежності “структура-активність” і оптимізувати синтез потенційних лікарських препаратів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисерта­ційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацев­тич­ного університету з проблеми МОЗ України "Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку "структура-дія", створення нових лікарських препаратів" (номер державної реєстрації 0198 U 007011).

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи є пошук потенційних лікарських засобів у ряді 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних, 5-аміно- та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот, встановлення їх структури сучасними фізико-хімічними методами, вивчення реакційної здатності та визначення зв'язку біологічної дії сполук з їх структурою.

 Для досягнення зазначеної мети були поставлені такі задачі:

* розробити препаративну методику і синтезувати 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойні кислоти та на їх основі одержати мідні і алюмінієві комплекси та солі з 6,9-діаміно-2-етоксіакридином;
* розробити метод і синтезувати 5-аміно-N-фенілантранілові кислоти та їх метилові естери;
* синтезувати аніліди та мідні комплекси 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот;
* синтезувати солі 5-нітро- та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот з етакридином;
* визначити фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (ІЧ-, ПМР-спектри, кислотно-основні та хроматографічні константи);
* визначити коефіцієнти розподілу 5-аміно-N-фенілантранілових кислот в системі октанол-вода та вивчити їх ліпофільні властивості;
* вивчити кінетику реакції лужного гідролізу метилових естерів 5-аміно-N-фенілантранілових кислот;
* визначити константи стійкості мідних комплексів 3,5-динітро-N-феніл-антранілових кислот;
* здійснити біологічний скринінг синтезованих сполук, визначити кореляційну залежність біологічної активності сполук і їх фізико-хімічних характеристик, з метою встановлення зв'язку "структура-дія".

*Об'єкт дослідження -* сульфамідопохідні 2-галоген-5-нітробензойної кислоти та аміно- і нітропохідні N-фенілантранілової кислоти і продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження -* методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних та 5-аміно-, 5-нітро- і 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот.

*Методи дослідження -* синтез сполук здійснювали з використанням різноманітних хімічних реакцій: сульфохлорування, амідування, нітрування, каталітичного відновлення, ацилювання, естерифікації, комплексоутворення, солеутворення тощо; аналіз структури одержаних речовин проводили з використанням сучасних фізико-хімічних методів дослідження: ІЧ- та ПМР-спектроскопії, хроматографії; фізико-хімічні властивості синтезованих сполук переважно визначали потенціометричним методом, а їх біологічну дію вивчали з використанням стандартних методик.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше синтезовано нові групи біологічно активних похідних бензойної та N-фенілантранілової кислот, які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, діуретичну, антиоксидантну, антимікробну, протигрибкову активність.

В результаті проведених досліджень синтезовано 84 неописаних у літературі сполуки, будову яких встановлено сучасними фізико-хімічними методами аналізу, структура яких підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, в деяких випадках - зустрічним синтезом.

З метою виявлення закономірностей між структурою, фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією синтезованих сполук вперше визначено константи іонізації та ліпофільності 5-аміно-N-фенілантранілових кислот; вперше досліджено кінетику реакції лужного гідролізу їх метилових естерів, розраховано константи швидкості цієї реакції та термодинамічні параметри активації. Проаналізовано вплив електронної природи і положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на ці параметри. Потенціометричним методом вперше визначено константи стійкості мідних комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот та встановлено залежність між стійкістю металокомплексу та кислотністю ліганду, який його утворює.

На основі проведених досліджень виявлено закономірності та встановлено кореляційну залежність між структурою сполук, їх фізико-хімічними властивостями та біологічною дією.

За результатами фармакологічного скринінгу виявлено 2 сполуки, які проявляють комплексну біологічну дію на рівні препаратів порівняння та низький рівень токсичності. На ці сполуки отримано патенти України. 2-Бром-5-нітро-3-ізопропілсульфамідобензойна кислота проявляє виражену протизапальну, анальгетичну, діуретичну та жовчогінну дію; 6,9-діаміно-2-етоксіакридину 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл)антранілат - антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність. На останню сполуку розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення, які знайшли своє відображення в проекті аналітичної нормативної документації.

**Практичне значення одержаних результатів.** Препаративні методики синтезу, результати фізико-хімічних досліджень і фармакологічного скринінгу та встановлена на їх основі кореляційна залежність між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією синтезованих сполук запропоновані для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин.

За результатамиекспериментальних досліджень опубліковано3 інформаційних листа, в яких описана експресна методика кількісного визначення мефенамової кислоти та іншихзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування, а також представлені методи синтезу нітро- та аміно-N-феніл-антранілових кислот і їх похідних. Результати, отримані при виконанні дисертаційної роботи, впроваджено у науково-дослідний та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії Луганського державного медичного університету (м. Луганськ); кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ (м. Харків); відділу фізико-органічної хімії НДІ хімії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (м.Харків); відділу каталізу та відділу аналітичної хімії та фізико-хімії координаційних сполук Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України (м. Одеса).

**Особистий внесок здобувача:**

* автором проведений пошук та аналіз літературних даних методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної дії бензойної та N-фенілантранілової кислот і їх похідних;
* експериментальна частина дисертації виконана особисто автором: здійснено синтез сполук, вивчено їх реакційну здатність та фізико-хімічні властивості;
* аналіз та інтерпретація ІЧ- і ПМР-спектрів, результатів біологічних і фізико-хімічних досліджень синтезованих сполук, узагальнення їх результатів проведено дисертантом.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науковій конференції "ХІХ Українська конференція з органічної хімії" (Львів, 2001 р.), науково-практичній конференції "Лекарства-человеку" (Харьков, 2001 р.), науковій конференції "Конкурс молодих вчених та студентів-хіміків" (Одеса, 2002 р.), науково-практичній конференції "Интеграция образования, науки и производства в фармации" (Ташкент, 2002 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії" (Харків, 2003 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Застосування іонометрії та кінетичних методів у хімічному та фармацевтичному аналізі" (Харків, 2004 р.).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані у 10 статтях фахових видань, 6 тезах доповідей, 3 інформаційних листах та 2 патентах України.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, загальних висновків та списку використаної літератури, який містить 293 найменування. Робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, містить 50 таблиць, 21 рисунок та ілюстрована 10 схемами.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

1. **Синтез, фізико-хімічні властивості та реакційна здатність 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних кислот та їх похідних.**

Синтез 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних кислот (3) здійснено взаємодією одержаних нами 2-галоген-5-нітробензойних кислот (1) з хлорсульфо-новою кислотою та наступним амідуванням одержаних сульфохлоридів кислот (2) амоніаком або алкіламінами.

Калієві солі бензойної кислоти та її заміщених мають не тільки самостійне значення, як біологічно активні сполуки, вони також служать проміжними продуктами для одержання комплексів з катіонами біометалів. При розчиненні кислот (3) у водному розчині КОН утворюються калієві солі 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних кислот (4), взаємодією яких з водним розчином AlCl3 та CuSO4 синтезовані алюмінієві (6) та мідні (7) комплекси кислот. Поєднання в одній молекулі двох фармакофорів - кислот (3) та етакридину з утворенням сполук катіонно-аніонного типу спричиняє підсилення їх біологічної дії та зменшення токсичності. Тому взаємодією кислот (3) з етакридином у етанолі синтезовані 6,9-діаміно-2-етоксіакридину 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензоати (5).

 Схема 1.

Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ІЧ-спектрами, а їх чистота - методом тонкошарової хроматографії.

ІЧ-спектри кислот (3), їх солей (5) та комплексів (6, 7) містять ряд інтенсивних смуг поглинання основних функціональних груп. У спектрах кислот (3) смуга поглинання валентних коливань карбонільної групи карбоксилу при 1708-1680 см-1зміщена у низькочастотну область, що свідчить про утворення водневого зв'язку.Димеризацію кислот також підтверджує наявність широкої смуги поглинання валентних коливань ОН- групи карбоксилу в області 3000-2980 см-1. В спектрах металокомплексів (6, 7) спостерігаються смуги поглинання асиметричних і симетричних валентних коливань карбоксилат-іона в області 1624-1606 см-1 та 1436 - 1415 см-1 відповідно.

Наявність в ІЧ-спектрах солей (5) смуг поглинання валентних коливань карбоксилат-іона при 1680-1642 см-1, вільної аміногрупи при 3420-3250 см-1 та протонованого атома нітрогену етакридинового циклу в області 2984-2970 см-1 свідчить, що солеутворення в цих сполуках відбувається за участю циклічного гетероатома.

1. **Синтез, фізико-хімічні властивості та реакційна здатність похідних аміно- та нітро-N-фенілантранілових кислот**

Похідні заміщених N-фенілантранілової кислоти представляють перспективну групу сполук для пошуку потенційних лікарських препаратів, оскільки проявляють виражену протизапальну, анальгетичну, діуретичну, гіпоглікемічну дію. Враховуючи, що біологічна активність та фізико-хімічні властивості сполук з електроннодонорними замісниками у неантраніловому фрагменті молекули N-феніл-антранілової кислоти майже не вивчені, наступним етапом дослідження є синтез 5-аміно-N-фенілантранілових кислот (12), їх метилових естерів (14) та похідних 5-нітро-N-фенілантранілових кислот (10) та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (11, 15, 16).

Вихідні N-фенілантранілові кислоти (8, 9) синтезовані за реакцією Ульмана двома методами: взаємодією 5-нітро- та 3,5-динітро-2-хлорбензойних кислот з ариламінами при нагріванні без розчинника при температурі 180-220°C протягом 2 годин з виходом продуктів реакції 90-97 % та в середовищі ДМФА при нагріванні при температурі 150-160°C протягом 6 годин з виходом 80-92 %.

Схема 2.

Нами запропоновано метод синтезу заміщених N-фенілантранілових кислот, заснований на взаємодії еквімолекулярних кількостей натрієвих солей нітрозаміщених 2-хлорбензойних кислот з ариламінами у водному середовищі при нагріванні протягом 3 годин при температурі 75-90° C у присутності гетерогенного каталізатора CuSO4/Al2O3. Вихід продуктів реакції за цим методом складає 78-85%.

5-Аміно-N-фенілантранілові кислоти (12) синтезовано відновленням кислот (8). Експериментальна перевірка методів відновлення показала, що оптимальним методом є каталітичне відновлення нітропохідних гідразин-гідратом у присутності каталізатора - нікеля Ренея, за яким реакція протікає швидко, з високим виходом, виділення амінопохідних (12) проходить легко і вони не забруднені побічними продуктами реакції.

Естерифікацією за Фішером синтезовано метилові естери 5-аміно-N-феніл-антранілових кислот (14).

Згідно з літературними даними, у металокомплексах покращуються притаманні N-фенілантраніловим кислотам фармакологічні властивості, тому взаємодією калієвих солей 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (13) з купрум (ІІ) сульфатом синтезовано їх мідні комплекси (15).

З метою оптимізації синтезу анілідів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (16) проведена експериментальна перевірка методик їх синтезу і встановлено, що суттєву перевагу має одностадійна методика (схема 2), яка здійснюється шляхом дії на кислоту (9) пентахлоридом фосфору або тіонілхлоридом без розчинника з наступним амідуванням продуктів реакції толуїдинами або нітротолуїдинами без виділення хлорангідридів кислот.

З метою пошуку потенційних антимікробних засобів, синтезовано сполуки катіонно-аніонного типу (10, 11), які містять у своїй структурі два фармакофори: біологічно активні кислоти (8, 9) та 6,9-діаміно-2-етоксіакридин.

Будова синтезованих сполук доказана елементним аналізом, якісними реакціями на ароматичну аміногрупу (12), ІЧ- та ПМР- спектрами, а їх чистота - методом тонкошарової хроматографії.

ІЧ-спектри амінопохідних кислот (12) містять смугу валентних коливань асоційованої ОН- групи карбоксилу у області 3098-2840 см-1, вторинної аміногрупи при 3350-3296 см-1 та С=О групи карбоксилу при 1688-1646 см-1. Присутність аміногрупи у молекулах кислот характеризує смуга валентних коливань при 3410 -3344 см-1 та площинних деформаційних коливань при 1620-1525 см-1. Смуги валентних коливань нітрогрупи у ІЧ-спектрах сполук (12) відсутні. В ІЧ-спектрах метилових естерів (14) спостерігаються смуги валентних коливань С=О групи в області 1680-1634 см-1 та асиметричних і симетричних валентних коливань С–О зв'язку метоксигрупи в області 1318-1300 см-1 та 1058-1042 см-1 відповідно. В порівнянні з калієвими солями (13) у спектрах мідних комплексів (15) різниця частот поглинання асиметричних і симетричних валентних коливань карбоксилат - іона Δν =165 - 155 см-1 набагато менша, що свідчить про вищу симетрію зв'язків та утворення комплексів. Положення смуги поглинання валентних коливань NH-групи в ІЧ-спектрах кислот та їх мідних комплексів співпадає, що свідчить про карбоксилатний тип координації металу.

В ІЧ-спектрах анілідів (16) спостерігається закономірний гіпсохромний зсув смуги валентних коливань карбонільної групи, розміщеної в області 1650-1630 см-1.

Спектри ПМР синтезованих кислот (12) та їх метилових естерів (14) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів неантранілового фрагменту молекули та протону розміщеного у третьому положенні антранілового фрагменту у області 6,71 - 7,67 м.д. Протони розміщені у орто-положенні відносно аміногрупи дають сигнали у межах 8,10 - 8,76 м.д. Сигнал протону NH-групи зміщений у слабкі поля 10,19 - 10,43 м.д. Розширений сигнал протонів первинної аміногрупи спостерігається при 3,38 - 3,68 м.д. Синглетні сигнали протонів метильних та метоксигруп знаходяться у області 2,4 - 2,6 м.д. (3H, CH3) та 3,6 - 3,8 м.д. (3H, OCH3) відповідно.

**3. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук**

Згідно з літературними даними, активність лікарського засобу залежить від його ліпофільних властивостей, розподілу електронної густини в молекулі та структури (розгалуженості скелету).

З метою встановлення математичних співвідношень "структура-біологічна дія" та визначення реакційної здатності синтезованих сполук, вивчені кислотно-основні та ліпофільні властивості 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, механізм лужного гідролізу їх метилових естерів і визначені константи стійкості мідних комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот.

Константи іонізації кислот (12) визначали методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) при 25°С:

Попередніми дослідженнями доведено відсутність цвіттер-іонів у розчинах цих кислот. Вони проявляють слабкі кислотні властивості: значення їх рКаІ знаходиться у межах 6,0 - 6,30. Зміна положення і природа замісника у неантраніловому фрагменті молекули мало впливають на кислотність сполук. Електроннодонорні замісники дещо підсилюють їх дисоціацію внаслідок більшої стабілізації аніону, електронноакцепторні - оказують протилежний вплив. Дослідження рівноваги ІІ свідчить, що супряжені кислоти досить сильні - рКаІІ змінюється у межах 2,11 - 2,35, отже відповідні їм основи - слабкі.

Кількісну оцінку впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули кислот (12) на рКаІ та рКаІІ у межах принципу лінійності вільних енергій здійснювали за рівнянням Гаммета.

рКа І = (6,13 ± 0,02) + (-0,50 ± 0,03) σ рКа ІІ = (2,22 ± 0,02) + (-0,45 ± 0,04) σ

n =10, s = 2,12 · 10-2, r = 0,979 n =10, s = 2,31 · 10-2, r = 0,971

Невеликі абсолютні значення констант ρI (-0,50) та ρIІ (-0,45) свідчать, що обидва реакційні центри (COOH, NH2) мають низьку чутливість до впливу замісників, що, вірогідно, зумовлено віддаленістю замісників від цих груп та ізолюючою дією місткової NH-групи.

 Здатність молекул речовини проникати крізь ліпідні шари мембран та їх взаємодія з окремими ділянками рецептора характеризується коефіцієнтом розподілу сполуки у водно-октанольній суміші, обчисленим за формулою:

 Со

 Р =

 Св (1- α)

Концентрацію сполуки у октанольній фазі (Со) визначали фотоелектроколориметричним методом, у водній фазі (Св) - за рівнянням матеріального балансу. Знайдені коефіцієнти розподілу змінюються у межах 1,65-3,38, причому гідрофобні властивості кислот (12) залежать від природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Об'ємні замісники з невеликим значенням енергії гідратації (-СН3, -Br, -Cl) спричиняють закономірне зменшення гідрофільності сполук, сильно поляризуючі радикали з великим значенням енергії гідратації викликають збільшення гідрофільних властивостей.

Труднощі експериментального визначення коефіцієнтів розподілу зумовлюють пошук теоретичних методів їх розрахунку. Використання методів Ханша, Реккера та інших показало, що найближче з експериментальними значеннями збігаються коефіцієнти розподілу обчислені з врахуванням констант гідрофобності πх.

Для кількісного визначення кислот (12) нами створена і описана у інформаційному листі експресна методика кількісного аналізу N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування з тимолфталеїном, як індикатором. Відносна помилка методу не перевищує 0,5 %.

Для створення математичної моделі залежності "структура-біологічна дія" та оцінки метаболізму сполук у організмі, досліджена реакційна здатність метилових естерів 5-аміно-N-фенілантранілових кислот у реакції лужного гідролізу. Механізм реакції вивчали у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) у інтервалі температур 318-358 К.

 R = H, 2'-CH3, 2'-Cl, 2'-Br, 2'-OCH3, 3'-CH3, 3'-OCH3, 4'-CH3, 2',4'-(CH3)2, 3',4'-(CH3)2

Константи швидкості реакції розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду у часі, яку визначали потенціометричним титруванням. Попередньо було доказано, що досліджувана реакція описується рівнянням другого порядку:

 dx

 = k ∙ (a - x) ∙ (b - x)

 dt

 a, b - початкові концентрації естеру та лугу (моль ∙ л-1), відповідно;

 х - поточна концентрація продукту реакції (моль ∙ л-1) у момент часу t (сек.);

 k - константа швидкості реакції (л ∙ моль-1 ∙ сек-1).

Константи швидкості реакції розраховували за рівнянням

 1 a ∙ (b - x)

 k = ∙ ln

 t ∙ (b - a) b ∙ (a - x)

При температурі 318 К константи швидкості реакції змінюються у межах 1,26∙10-5 - 4,90∙10-5 л ∙моль-1∙с-1, при 358 К - у межах 9,31∙10-5 - 2,97∙10-4 л ∙моль-1 ∙с-1.

Встановлено, що значення k залежать від електронної природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули естеру: електроннодонорні замісники зменшують швидкість реакції, електронноакцепторні - спричиняють протилежну дію, так як стабілізують аніон кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду, що дозволяє припустити BАС2 механізм реакції гідролізу сполук (14).

Встановлено, що швидкість реакції лужного гідролізу естеру зростає із збільшенням сили відповідної кислоти, залежність lg k від pKa кислоти лінійна (r ~ 0,98).

Кількісну оцінку впливу електронної природи замісників на реакційну здатність естерів (14) проводили за рівнянням Гаммета у інтервалі температур 318-358 К. У цих рівняннях константа ρ приймає невеликі значення 1,082 - 0,842 та із зростанням температури зменшується, що свідчить про досить низьку чутливість реакційного центру до впливу замісників.

Також обчислені кінетичні та термодинамічні параметри активації реакції гідролізу естерів: енергія активації, ентальпія, ентропія, ізобарно-ізотермічний потенціал.

Малі значення енергії активації реакції, які змінюються у межах 44,5 - 57,9 кДж ∙ моль-1, свідчать про високу реакційну здатність естерної групи. Величини ΔН також невеликі (38,2 - 52,8 кДж ∙ моль-1), що характеризує синхронність досліджуваної реакції. Ентропія активації для всіх сполук від'ємна, що додатково підтверджує BАС2 механізм реакції. Кількома незалежними тестами доведено існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії та встановлено, що в ній здійснюється ентальпійний електронний тип контролю.

З'ясувати механізм біологічної дії мідних комплексів 3,5-динітро-N-феніл-антранілових кислот (15) можливо шляхом встановлення зв’язку між фармакологічними властивостями та параметрами комплексоутворення, зокрема константами стійкості комплексів. Останні визначали методом потенціометричного титрування за Б'єрумом у водно-діоксановому розчині (80 об. % діоксану) з використанням балансових рівнянь для концентрації Сu2+-іонів та ліганду. Константи стійкості К1 та К2 мають близькі значення, залежать від природи замісника у неантраніловому фрагменті молекули і змінюються у межах 5,08 - 5,50 та 4,53 - 4,95 відповідно для lg K1 та lg K2. Кількісна оцінка впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули визначена за рівнянням Гаммета:

lg K1 = (5,36 ± 0,02) - (0,31 ± 0,02) σ lg K2 = (4,76 ± 0,02) - (0,29 ± 0,02) σ

 n = 8 s = 2,10 ∙ 10-2 r = 0,991 n = 8 s = 2,15 ∙ 10-2 r = 0,991

Виходячи з лінійної залежності констант стійкості комплексів від рКа відповідних кислот можливо стверджувати, що на утворення комплексів, головним чином, впливає іонна взаємодія атома Оксигену карбоксилу з Сu2+- іонами.

**3. Біологічна дія синтезованих сполук та кореляційний аналіз її залежності від фізико-хімічних властивостей молекул**

Біологічний скринінг 84 неописаних у літературі речовин проведено з врахуванням результатів аналізу наукової і патентної літератури та структури молекул синтезованих сполук.

2-Галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойні кислоти (3), їх комплекси з Cu2+ (7) та Al3+-іонами (6) і солі з етакридином (5) досліджено на наявність протизапальної, анальгетичної, жовчогінної, антиоксидантної, гепатозахисної, діуретичної, антимікробної та фунгістатичної дії.

Встановлено, що протизапальну активність проявляють 17 із 24 досліджуваних сполук, причому 5 речовин за антиексудативною дією наближаються до вольтарену, однак вони практично не токсичні (LD50 4000-4500 мг/кг). Майже всі активні сполуки містять розгалужений ізопропільний радикал у сульфамідному фрагменті молекули та атом брому у другому положенні бензенового кільця. На фармакологічний ефект кислот (3) позитивно впливають процеси комплексо- та солеутворення.

Сполуки цієї структури також проявляють виражений жовчогінний ефект. Так, 2-бром-5-нітро-3-(N-ізопропілсульфамідо)бензойна кислота (2.8), її мідний (2.14) та алюмінієвий комплекси (2.20) у дозі 150 мкг/кг збільшують секрецію жовчі на 60,7%; 20,7% та 44,5% відповідно. Сполука (2.8) в умовах тетрахлорметанової дистрофії печінки у дозі DЕ50 = 10,4 мкг/кг стимулює секрецію жовчі на 3,2% ефективніше, ніж оксафенамід.

Виражений антиоксидантний ефект проявляють 4 речовини, серед них сполуки 2.8 (100%) та 2.14 (82,3%); за цих умов активність α-токоферолу ацетату дорівнює 52,2%, силібору - 34,7%. Гепатозахисну дію на рівні силібору проявляє тільки 6,9-діаміно-2-етоксіакридину 2-бром-5-нітро-3-(N-метилсульфамідо)бензоат (2.25). Анальгетичну активність проявляють 4 сполуки: 2.8 (DЕ50= 12,7 мг/кг), 2.14 (DЕ50= 39,4 мг/кг) та Cu2+- (2.15) і Al3+- (2.21) комплекси 5-нітро-3-сульфамідо-2-хлорбензойної кислоти (DЕ50= 40,9 мг/кг і DЕ50= 18,4 мг/кг відповідно). За цих умов анальгін має DЕ50= 55,4 мг/кг. Діуретичну активність на рівні гіпотіазиду проявляють сполуки 2.8, 2.14, 2.15 та 2.21 комплекси 5-нітро-3-сульфамідо-2-хлор-бензойної кислоти.

Мікробіологічні дослідження показали наявність бактеріостатичного ефекту на рівні етакридину лактату у кислот (3) та солей з етакридином (5) відносно золотистого стафілокока і кишкової палички та у 2-4 рази активнішу дію до бактерій роду Salmonellа (МПК 31,2-125 мкг/мл).

Згідно з експериментальними даними, досліджувані сполуки не проявляють мікосептичну дію.

За результатами біологічних досліджень встановлено, що заміщені N-феніл-антранілові кислоти та їх похідні проявляють протизапальну, анальгетичну, жарознижуючу, діуретичну, жовчогінну, антигіпоксичну, бактеріостатичну дію. Для багатьох видів активності виявлено зв'язок між будовою сполук, їх фізико-хімічними характеристиками та фармакологічною дією.

Антиексудативну активність проявляють усі 5-аміно-N-фенілантранілові кислоти (12), однак тільки 2 сполуки, які містять 3'-ОСН3 та 2'-ОСН3 радикали, у дозі 25 мг/кг інгібують запалення на 36,5 % (LD50 = 958 мкг/мл) та 34% (LD50 = 1242 мкг/мл) відповідно. За цих умов активність вольтарену складає 37,5% (LD50 = 360 мкг/мл). Кислоти (12) проявляють також помірну жарознижуючу, анальгетичну та діуретичну активність, бактеріостатичну дію на рівні етакридину лактату (МПК = 62,5-125 мкг/мл). Як з'ясувалось, кислоти (12) не перспективні для пошуку субстанцій, які проявляють антигіпоксичну дію.

Естерифікація кислот (12) з утворенням метилових естерів (14) зменшує протизапальний ефект вихідних кислот та у 5-6 раз збільшує їх токсичність. Естери проявляють також слабку анальгетичну та помірну діуретичну і нейролептичну дію.

Аніліди 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (16) характеризуються вираженими діуретичними властивостями: 4 сполуки у дозі 50 мг/кг збільшують діурез у порівнянні з гіпотіазидом на 10-60 %. Для цього ряду сполук характерна антимікробна активність (МПК = 31,2-125 мкг/мл) та помірна жовчогінна дія. За антиексудативним ефектом заслуговує на увагу лише одна сполука (DE50 = 33,4%, LD50 > 1500 мг/кг).

Мідні комплекси 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (15) активніші за аніліди (16). Вони проявляють виражені протизапальні властивості: 3 сполуки діють на рівні мефенамової кислоти, одна активніша за вольтарен (LD50 = 406 мг/кг); виражений анальгетичний ефект : 4 сполуки діють на рівні анальгіну; виражений аналептичний ефект: 5 сполук діють на рівні аміназину та слабко виражену антимікробну і жовчогінну дію.

Введення у структуру заміщених 5-нітро- та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот залишку 6,9-діаміно-2-етоксіакридину значно збільшує бактеріостатичну активність вихідних кислот та самого етакридину лактату. Солі з етакридином (10, 11) активні до золотистого стафілокока (МПК = 3,0 - 31,2 мкг/мл), сінної палички (3,0- 62,5 мкг/мл), синьогнійної палички (4,5- 62,5 мкг/мл), кишкової палички (3,0 - 15,6 мкг/мл) та мікроорганізмів роду Salmonella (15,6 - 125 мкг/мл). Токсичність солей змінюється у межах 2000 - 4000 мг/кг. Серед синтезованих сполук найбільш активним є 6,9-діаміно-2-етоксіакридину 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл)антранілат, який крім бактеріостатичної, проявляє виражену протизапальну (DE50 = 7,8 мг/кг) та анальгетичну активність (DE50 = 24,4 мг/кг) при токсичності більш ніж 4500 мг/кг. Ця сполука у суббактеріостатичній концентрації збільшує активність бензилпеніциліну щодо бактерій золотистого стафілокока у 1,4 рази, щодо синьогнійної палички - у 4,0 рази.

Зв'язок біологічної активності сполук з їх фізико-хімічними параметрами визначали за методом Ханша, основаним на уявленні про лінійну залежність вільної енергії процесу від фізико-хімічних параметрів сполуки, які вважають незалежними перемінними. За цим методом обчислені оптимальні кореляційні рівняння зв'язку протизапальної та діуретичної активності кислот (12), їх метилових естерів (14), анальгетичної активності естерів (14) та мідних комплексів заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти (15) і антиексудативної дії останніх із фізико-хімічними параметрами їх молекул.

Для кислот (12) залежність протизапальної активності виражає рівняння lg П = - 3,73 - 0,12 pKа + 2,9 lgP - 0,58 (lgP)2, де рКа = рКаІ + рКаІІ, згідно з яким біологічний відгук лінійно залежить від кислотно-основних властивостей сполук, та параболічно від їх ліпофільності, тобто із збільшенням кислотних властивостей речовин зростає їх антиексудативний ефект.

Залежність діуретичної активності кислот (12) представлена рівнянням lg Д = - 7,54 - 0,52 pKа + 6,06 lgP - 0,17 (lgP)2, що свідчить про аналогічний вплив кислотності сполук: діуретична дія зростає із зменшенням рКа.

Для встановлення зв'язку протизапальної дії естерів (14) з їх фізико-хімічними характеристиками використали експериментально визначені константи швидкості лужного гідролізу та літературні значення констант ліпофільності π: lg П = 0,72 - 0,48 lgk318 - 0,07 π - 0,07 π2. Протизапальна дія сполук зростає із зменшенням швидкості гідролізу.

Для анальгетичної активності естерів така залежність має вигляд lg А = 0,38 - 0,14 lgk318 - 0,15 π - 0,04 lgK318 ∙ π. Аналіз рівняння свідчить про додатковий взаємний вплив на біологічну активність сполук kг та π.

Діуретичну активність цих сполук описують рівнянням lg Д=1,72 +0,03 lgk318+ 0,76 π - 0,70 π2. Згідно з цим рівнянням діурез зростає із збільшенням швидкості гідролізу естеру та досягає максимального значення при π = 0,54.

Математична модель залежності протизапальної активності мідних комплексів (15) від констант стійкості та коефіцієнту розподілу представлена рівнянням: lg П = - 4,34 - 0,07 lgKст + 3,56 lg π - 0,48 (lg π)2, де Кст= К1 ∙ К2. У даному випадку від'ємне значення lgKст означає, що збільшення стійкості комплексу зменшує його протизапальну дію та свідчить, що сам ліганд наділяє сполуку антифлогістичною дією.

Експериментальні результати біологічного скринінгу сполук підтверджують запропоновані рівняння та сформульовані висновки.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Синтезовано 84 не описаних у літературі сполуки у ряді похідних 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних кислот та 5-аміно-, 5-нітро- та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот. Будову одержаних речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектрів, деяких - зустрічним синтезом і якісними реакціями, а їх чистоту та індивідуальність - методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.
2. Проведено порівняльний аналіз декількох методів синтезу заміщених N-феніл-антранілових кислот та запропоновано метод, згідно з яким взаємодіють натрієві солі нітропохідних 2-галогенбензойних кислот з ариламінами у присутності гетерогенного каталізатора.
3. Запропоновано препаративний метод і здійснено синтез 5-аміно-N-феніл-антранілових кислот відновленням відповідних нітропохідних гідразингідратом у присутності Ni-Ренея.
4. Досліджено кислотно-основні властивості 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на обидва реакційні центри. Шляхом кореляційного аналізу одержані рівняння зв'язку рКа(I,II) з σ-константами Гаммета та доведена невисока чутливість обох реакційних центрів до впливу замісників. Одержанні рівняння використано для прогнозу кислотно-основних властивостей сполук вказаного ізоструктурного ряду.
5. Вивчено ліпофільні властивості, визначено коефіцієнти розподілу та константи гідрофобності π для 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, одержані результати використані для молекулярного дизайну активних фармакофорів.
6. Досліджена кінетика лужного гідролізу метилових естерів 5-аміно-N-феніл-антранілових кислот у інтервалі температур 318-358 К. Виявлено симбатність lgk силі відповідних кислот. Розраховано параметри об'єднаного рівняння Гаметта для цих сполук і встановлено, що вони зменшуються із зростанням температури. Встановлено, що реакція має другий порядок. Обчислені кінетичні (Еа, ln A) і термодинамічні (ΔН≠, ΔS≠, ∆G≠) параметри активації. Доведено ізокінетичність реакції з ентропійним типом контролю, підтверджено ВАС2 механізм реакції.
7. Запропонована методика кількісного визначення заміщених N-фенілантрані-лових кислот методом двофазного титруванняу у системі октанол-вода.
8. За методом Б'єрума досліджено процес комплексоутворення заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот та визначені константи стійкості комплексів, встановлено їх підпорядкованість рівнянню Гаммета з невеликими значеннями ρ та симбатність між стійкістю комплексу і кислотно-основними властивостями ліганду. Одержані рівняння використано для прогнозування комплексоутворення у цьому ізоструктурному ряді.
9. За результатами біологічного скринінгу синтезованих сполук виявлено малотоксичні субстанції з високою протизапальною, анальгетичною, бактеріостатичною, жовчогінною, діуретичною активністю. На основі визначених фізико-хімічних і кінетичних параметрів розраховано адекватні математичні моделі залежності протизапальної, анальгетичної та діуретичної активності 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, їх метилових естерів та мідних комплексів заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти від їх структури та виявлено закономірності зв'язку "хімічна будова - фармакологічна дія", що дозволяє здійснити цілеспрямований синтез БАР.
10. На сполуки 2-бром-5-нітро-3-ізопропілсульфамідобензойну кислоту, що виявляє протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну, фунгістатичну активність та 6,9-діаміно-2-етоксіакридину 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат, що виявляє високу антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність отримано Держпатенти. На останню сполуку розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення для підготовки проекту аналітичної нормативної документації.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Пат. 61313 А Україна, МПК С07С237/00, А61К31/165. Похідні орто-галогенбензойної кислоти, які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність / О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв, Є.М. Древаль та ін. - Заявл. 28.12.02; Опубл. 17.11.03; Бюл. № 11. (Особистий внесок - участь у виконанні експерименту, участь в обговоренні експериментальних даних, оформленні заявки).
2. Пат. 45808 А Україна, МПК С07D219/08, А61К31/435. 6,9-Діаміно-2-етоксі-акридиній 3,5-динітро-N-(2’-хлорфеніл)антранілат, що проявляє антимікробну, протизапальну, анальгетичну активність / С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова та ін. - Заявл. 10.07.01; Опубл. 15.04.02; Бюл. № 4. (Особистий внесок - виконання експерименту, обробка та аналіз експериментальних даних, оформлення заявки).
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 та ін. // Фармац. журн. - 2002. - № 1.- С. 43-46. (Особистий внесок - участь у виконанні експерименту, участь в узагальненні результатів фізико-хімічних та біологічних дослідженнь та написанні статті).
4. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна дія металокомплексів 2-галоген-5-нітро-3-сульфамоїлбензойних кислот / О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв // "Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики": Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 2003.- С. 7-9. (Особистий внесок - виконання експерименту, узагальнення результатів фізико-хімічних та біологічних досліджень та написання статті).
5. Бензоати 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію, їх синтез та біологічна активність / О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова та ін. // Мед. хімія. - 2002.- Т. 4, № 2.- С. 43-46. (Особистий внесок - участь у виконанні синтезу, аналізу та оформленні результатів синте­тич­них, фі­зико-хімічних та бі­ологічних досліджень, написання статті).
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти / О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв // Журн. орган. та фармац. хімії. - 2003. - Т. 1, Вип. 3-4. - С. 59-64. (Особистий внесок - виконання синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей, узагальнення результатів біологічних досліджень та написання статті).
7. Синтез та фармакологічна активність металокомплексів N-фенілантранілових кислот. / С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова // Мед. хімія. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 104 -107. (Особистий внесок - участь у виконанні синтезу, аналізу експериментальних даних біологічних досліджень, написання статті).
8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот. / О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв та ін. // Фармац. журн.- 2003. № 1.- С. 56-60. (Особистий внесок - участь у виконанні експерименту, узагальненні результатів фізико-хімічних та біологічних досліджень, написання статті).
9. Исследование липофильнах свойств нитропроизводных фенилантраниловой кислоты / Е.Н. Свечникова, С.Г. Исаев, Т.А. Костина, А.А. Бризицкий // Фізіологічно активні речовини. - 2002. - № 1(33).- С. 51-53. (Особистий внесок - участь у експериментальних дослідженнях, узагальненні результатів та у написанні статті).
10. Нітро- та дихлор-N-фенілантранілати 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію, їх синтез та антимікробна активність. / О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв та ін. // "Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики": Зб. наук. ст. - Запоріжжя., 2001.- С. 13-18. (Особистий внесок - участь у виконанні синтезу, аналізі експериментальних даних, узагальненні результатів біологічних досліджень та написанні статті).
11. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-нітро-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода / О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, О.А. Бризицький // Вісник фармації. - 2002. - № 3(31).- С. 22-26. (Особистий внесок - участь у аналізі та обробці еспериментальних даних, узагальненні результатів, написанні статті).
12. Кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти / О.М. Свєчнікова, О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв // Фармац. журн.- 2004.- № 5.- С. 85-88. (Особистий внесок - виконання експерименту, аналіз та обробка експериментальних даних, участь в узагальненні результатів та написанні статті).
13. Синтез, будова та біологічна активність метилових ефірів 5-аміно-N-фенілантранілових кислот / О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова // "Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії": Тез. доп. наук.-практ. конф., 23-24 верес. 2003 р.- Харків, 2003. - С. 35.
14. Синтез, будова та біологічна активність анілідів нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот / О.А. Бризицький , О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв та ін. // "Фармація ХХІ століття": Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф., Харків, 23-24 жовт. 2002 р.- Х., 2002.- С. 7.
15. 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. Алексєєва // "Фармація ХХІ століття": Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф., Харків, 23-24 жовт. 2002 р. - Х., 2002. - С. 16-17.
16. Синтез, будова та біологічна активність амінопохідних N-фенілантранілової кислоти / О.А. Бризицький , О.М. Свєчнікова , С.Г. Ісаєв // Тез. доп. V конф. мол. учених та студ.-хім. південного регіону України, м. Одеса., 3-4 жовт. 2002 р. - Одеса, 2002. - С. 12.
17. Создание лекарственных средств на основе акридина / С.Г. Исаев, Е.Н. Свечникова, А.А. Бризицкий // "Интеграция образования, науки и производства в фармации": Сб. тез. докл. науч.-практ. конф., 23-24 окт. 2002 г. - Ташкент, 2002. - С. 29-30.
18. Синтез та будова біологічно активних магнієвих, цинкових та алюмінієвих комплексів заміщених N-фенілантранілових кислот / О.А. Бризицький, Т.І. Козлова, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв // Тез. доп. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. - Харків, 2001.- С. 5.
19. Спосіб отримання 3-, 4-, 5- та 6-аміно-N-фенілантранілових кислот: Інформац. лист / Склали: С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова та ін. - Київ, 2003. Вип. 7. За проблемою "Фармація". - 2 с. (Особистий внесок - участь у розробці способу, узагальненні результатів досліджень та підготовці листа).
20. Спосіб синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатору: Інформац. лист / Склали: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, О.А. Бризицький та ін. - Київ, 2003. - Вип. 2. За проблемою "Фармація". - 2 с. (Особистий внесок - участь у розробці способу, узагальненні результатів досліджень та підготовці листа).
21. Методика кількісного визначення мефенамової кислоти та інших заміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування: Інформац. лист / Склали: О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький та ін. - Київ, 2003. - Вип. 3. За проблемою "Фармація". - 2 с. (Особистий внесок - участь у розробці методики, узагальненні результатів досліджень та підготовці листа).

**Бризицький О.А.** "Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність похідних нітробензойної та аміно- і нітро-N-феніл-антранілової кислот". Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2005.

З метою пошуку нових біологічно активних речовин синтезовано похідні 2-галоген-5-нітро-3-сульфамідобензойних та 5-аміно-, 5-нітро- і 3,5-динітро- N-фенілантранілових кислот. Запропоновано вдосконалений метод синтезу N-фенілантранілових кислот та створено метод синтезу 5-аміно-N-феніл-антранілових кислот відновленням 5-нітропохідних гідразином у присутності каталізатора. Структура, чистота та реакційна здатність синтезованих сполук підтверджена даними елементного та хроматографічного методів аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, якісними реакціями та фізико-хімічними дослідженнями. Визначено константи іонізації 5-аміно-N-фенілантранілових кислот та коефіцієнти їх розподілу у водно-октанольній суміші, константи швидкості гідролізу метилових естерів цих кислот та константи стійкості мідних комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот. Запропоновано методику кількісного визначення заміщених N-фенілантранілової кислоти методом двофазного титрування у системі октанол-вода. Створено математичні моделі залежності біологічної активності сполук від їх фізико-хімічних характеристик. За результатами фармакологічного скринінгу виявлено ряд перспективних та малотоксичних сполук. Для поглиблених фармакологічних досліджень запропоновано 2-бром-5-нітро-3-(N-ізопропілсульфамідо)бензойну кислоту та 6,9-діаміно-2-етоксі-акридину 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл)антранілат, які проявляють комплексну біологічну дію та активність вищу, ніж лікарські препарати порівняння.

**Ключові слова:** синтез, бензойна кислота, N-фенілантранілова кислота, металокомплекси, акридин, фізико-хімічні параметри сполук, зв'язок "структура-біологічна дія", біологічна активність.

**Бризицкий А.А.** "Синтез, физико-химические свойства, реакционная способность и биологическая активность производных нитробензойной и амино- и нитро-N-фенилантраниловой кислот". Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02-фармацевтичекая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2005.

Диссертация посвящена синтезу, изучению физико-химических и биологических свойств 2-галоген-5-нитро-3-сульфамидобензойных кислот, их Cu2+ - и Al3+-комплексов и солей с этакридином; а также 5-амино-N-фенилантраниловых кислот, их метиловых эфиров; анилидов 3,5-динитро-N-фенилантраниловых кислот и солей с этакридином 5-нитро- и 3,5-динитро-N-фенилантраниловых кислот, установлению связи биологической активности и физико-химических свойств соединений.

2-Галоген-5-нитро-3-сульфамидобензойные кислоты получали в одну стадию действием на 2-галоген-5-нитробензойную кислоту хлорсульфоновой кислотой с последующим амидированием образовавшихся сульфохлоридов. На основе кислот были синтезированы Cu2+ - и Al3+- комплексы и соли с этакридином.

N-фенилантраниловые кислоты синтезированы по реакции Ульмана при взаимодействии 5-нитро- и 3,5-динитро-2-хлорбензойных кислот с ариламинами. Исследовано несколько альтернативных методов и предложен метод синтеза, основаный на взаимодействии натриевых солей нитропроизводных 2-галогенбензойных кислот с ариламинами в присутствии гетерогенного катализатора. Предложен препаративный метод синтеза 5-амино-N-фенилантраниловых кислот восстановлением соответствующих нитропроизводных гидразин-гидратом в присутствии катализатора. Указанные методы синтеза N-фенилантраниловых кислот изложены в 2 информационных письмах. Определены физико-химические характеристики синтезированных веществ: константы ионизации, коэфициенты распределения в системе октанол-вода для 5-амино-N-фенилантраниловых кислот, константы скорости щелочного гидролиза метиловых эфиров этих кислот в интервале температур 318-358 К, установлен второй порядок ракции их гидролиза и расчитаны кинетические (ЕА, ln А) и термодинамичсекие (ΔH≠, ΔS≠, ΔG≠) параметры активации. Предложена экспрессная методика определения N-фенилантраниловых кислот методом двухфазного титрования в системе октанол-вода. Методом потенциометрического титрования определены Куст. медных комплексов 3,5-динитро-N-фенил-антраниловых кислот и установлена их зависимость от кислотно-основных свойств лиганда. Проведен биологический скрининг синтезированных веществ и найдены математические модели зависимости биологической активности соединений от их физико-химических параметров.

По результатам фармакологического скрининга выявлено ряд активных и малотоксичных веществ. Для углубленного фармакологического исследования предложены: 2-бром-5-нитро-3-(N-изопропилсульфамидо)бензойная кислота, которая проявляет выраженное противовоспалительное, анальгетическое, диуретическое, желчегонное действие и 6,9-диамино-2-этоксиакридина 3,5-динитро- N-(2'-хлорфенил)антранилат - антимикробное, противовоспалительное и анальгетическое действие. На эти соединения получены патенты Украина, а на последнее вещество разработаны методики идентификации и количественного определения, которые нашли свое отображение в проэкте аналитической нормативной документации.

**Ключевые слова:** синтез, бензойная кислота, N-фенилантраниловая кислота, металокомплексы, акридин, физико-химические параметры веществ, связь "структура-биологическое действие", биологическая активность.

**Brizitsky А.А.** "Synthesis, physical-chemical properties, reactionary ability and biological activity derivative nitrobenzoic both amino- and nitro-N-phenylanthranylic of acids ". Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on a speciality 15.00.02 - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. National pharmaceutical university, Kharkov, 2005.

With the purpose of search of new biologically active substances is synthesized derivative 2-halogen-5-nitro-3-sulfamidobenzoic and 5-amino-, 5-nitro- and 3,5-dinitro-N-phenylanthranylic of acids. It is offered the advanced method of synthesis N-phenyl-anthranylic of acids and is created a method of synthesis 5-amino-N-phenilanthranilic of acids by restoration 5-nitroderivatives hydrazine at the presence of the catalyst. The structure, cleanliness and reactionary ability of the synthesized substances is confirmed by the data element and chromatographycal methods of the analysis, IR-, PMR-spectrum, qualitative reactions and physical-chemical researches. The constants of ionization 5-amino-N-phenylanthranilic of acids and factors of their distribution in water-octanole of a mix, constant of speed hydrolyse methylic ethers of these acids and constant of stability of copper complexes 3,5-dinitro-N-phenylathranilic of acids are determined. The technique of quantitative definition N-phenilanthranilic of acids substituents by a method of biphase titration in system octanol-water is offered. The mathematical models of dependence of biological activity of substances from their physical-chemical characteristics are created. By results of pharmacological screneeng a number perspective and toxical of substances is revealed. For the profound pharmacological researches it is offered 2-brom-5-nitro-3-(N-izopropylsulfamido)benzoic acid and 6,9-diamino-2-etoxyakridine 3,5-dinitro-N-(2-chlorinephenyl)anthranylate, which show complex biological action and large activity, than medicinal preparations of comparison.

**Key words:** synthesis, benzoic acid, N-phenylanthranilic acid, metal complexes, akridine, physical-chemical parameters of substances, connection "structure - biological action", biological activity.

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