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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

|  |
| --- |
|  |

# ПЕРЕХОДА Ліна Олексіївна

## УДК 615.011:54.03.04:542:956.542.951.1:547.463

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АМІДІВ 1,1,3-ПРОПАНТРИКАРБОНОВОЇ ТА АМІДІВ 1,1,3,3-ПРОПАНТЕТРАКАРБОНОВОЇ КИСЛОТ

**15.00.02-фармацевтична хімія і фармакогнозія**

**Дисертація**

**на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

Харків-2003

Дисертацією є рукопис.

ЗМІСТ

**Стор.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ВСТУП . **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | | 6 | |
| РОЗДІЛ 1. | **Біологічна активність похідних малонової, кротонової та коричної кислот**  (Огляд літератури) | | 11 |
|  | **1.1. Біологічна активність малонової кислоти та її похідних** | | 12 |
|  | **1.2. Біологічна активність кротонової кислоти та її**  похідних | | 17 |
|  | 1.3. Біологічна активність коричної кислоти та її похідних | | 21 |
| РОЗДІЛ 2. | Синтез похідних трикарбонових кислот на основі дибензиламіду малонової кислоти | | 33 |
|  | 2.1. Синтез анілідів кротонової кислоти. | | 34 |
|  | 2.2. Похідні коричної кислоти як напівпродукти в синтезі БАР | | 39 |
|  | 2.3. Підтвердження структури синтезованих анілідів кротонової та коричної кислот | | 41 |
|  | 2.4. Взаємодія N,N`-дибензиламіду малонової кислоти з анілідами кротонової та коричної кислот в умовах реакції Міхаеля.  2.5. Спектральні характеристики амідів 2- метил-1,1,3-пропантрикарбонової та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислот | | 50  63 |
|  | Експериментальна частина . . . . . . . . . . . | | 67 |
|  | Висновки | | 70 |
| РОЗДІЛ 3. | Синтез, фізико-хімічні властивості N, N*′*,N′′, N′′′- заміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти | | 69 |
|  | 3.1. Синтез і властивості симетричних діанілідів малонової кислоти | | 69 |
|  | 3.2. Підтвердження структури синтезованих N, N*′*- діанілідів малонової кислоти  3.3. Синтез N, N*′*,N′′, N′′′- заміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти  3.4. Підтвердження структури синтезованих N,N*′*,N′′,N′′′- заміщених амідів 1,1,3,3- пропантетракарбонової кислоти. | | 75  77  81 |
|  | Експериментальна частина | | 86 |
|  | Висновки | | 89 |
| РОЗДІЛ 4. | **Фармакологічні дослідження амідів 2- метил- та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти, N,N*′*,N′′,N′′′-заміщених амідів 1,1,3,3-пропантетра-карбонової кислоти та напівпродуктів їх синтезу.** | | 91 |
|  | 4.1. Первинна фармакологічна оцінка дослідних речовин | | 91 |
| . | 4.2. Вивчення протисудомної активності синтезованих сполук | | 94 |
|  | 4.3. Вивчення антибактеріальної та противірусної активностей симетричних діанілідів малонової кислоти, N-заміщених амідів 2-феніл-1,1,3-пропан-трикарбонової кислоти та N, N′,N′′, N′′′- заміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти  Висновки | | 100  103 |
| РОЗДІЛ 5. | **Розробка методики стандартизації потенційної**  **протисудомної субстанції – N,N′-дибензил-N′′- 1-нафтиламіда 2-метил-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти** | | 101 |
|  | 5.1. Ідентифікація синтезованої сполуки . . . . . . . . | | 106 |
|  | 5.2. Визначення домішок . . . . . . . . . | | 105 |
|  | 5.3. Кількісне визначення . . . . . . . . . | | 109 |
|  | Експериментальна частина . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | | 111 |
|  | **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**  **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**  **ДОДАТКИ** | | 116  118  133 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

1. НФаУ– Національний фармацевтичний університет
2. БАР– біологічно активні речовини
3. ЦНС– центральна нервова система
4. ВuONa – бутилат натрію
5. ГАМК – γ-аміномасляна кислота
6. PhMe – фенілметан
7. АНД– аналітичний нормативний документ
8. СЗРС– стандартний зразок речовини-свідка
9. ДФУ–Державна фармакопея України
10. ДБУ- 1,8-діазабіциклоундец-7-ен
11. ІПС-ізопропіловий спирт
12. ТМС-тетраметилсилан
13. ДМСО-диметилсульфоксид
14. PHEMA – фенілетилмалонамід
15. PHEM – етил-(2-діаміноетил)-2-етил-2-фенілмалонат
16. ДМФА – диметилформамід
17. ПМР- протонно - магнитний резонанс
18. Me – метил
19. ІЧ – інфрачервоний
20. УФ – ультрафіолетовий
21. ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я
22. MeNO2 – нітрометан
23. Alk – алкіл

# ВСТУП

**Актуальність теми.** Однією з найважливіших задач сучасної медицини є пошук нових ефективних лікарських засобів. Найбільш розповсюдженим підходом до рішення подібних проблем є синтез нових сполук, що містять відомі фармакофори, та їх скринінг на виявлення фармакологічної активності.

Протягом багатьох років на кафедрі фармацевтичної хімії проводиться пошук нових БАР серед похідних малонової кислоти, які виявили різнобічну фармакологічну активність при низькій токсичності. Похідні ненасичених кислот також мають широкий спектр біологічних властивостей та велику реакційну здатність. В зв’язку з цим, поєднання амідів малонової кислоти та амідів ненасичених кислот (кротонової, коричної) в одній молекулі становить теоретичний та практичний інтерес.

Цікаві фармакологічні властивості виявили симетричні діаніліди малонової кислоти. Наявність незаміщеної метиленової групи в цих сполуках відкриває перспективи для їх перетворень та подальшого вивчення.

Метою даної роботи є створення біологічно активних субстанцій на основі похідних амідів 1,1,3-пропантрикарбонової та 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот, які б могли знайти своє застосування в практичній медицині.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України (номер державної реєстрації 01.98.0007011).

**Мета і задачі дослідження**. Метою роботи є пошук і створення лікарських засобів на основі амідів 1,1,3-пропантрикарбонової та 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот та їх структурних аналогів.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити такі задачі:

1. Синтезувати аніліди коричної та кротонової кислот.
2. Вивчити поведінку амідів малонової, коричної та кротонової кислот в умовах реакції Міхаеля та розробити ефективний метод синтезу амідів 1,1,3-пропантрикарбонової кислоти.
3. Здійснити синтез амідів 2-метил- та 2-феніл-1,1,3-пропан-трикарбонової кислоти.
4. Синтезувати симетричні діаніліди малонової кислоти різними способами.
5. Розробити ефективний метод синтезу похідних 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти на основі діанілідів малонової кислоти.
6. Довести будову синтезованих сполук фізико-хімічними методами.
7. Вивчити біологічну активність одержаних похідних малонової, коричної та кротонової кислот.
8. Виділити найбільш перспективну сполуку для подальших поглиблених фармакологічних досліджень; розробити для цієї речовини проект АНД.

*Об'єкт дослідження* – симетричні діаніліди малонової кислоти, аміди 2-метил-та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової та аміди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот.

*Предмет дослідження* – способи одержання, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів 2-метил-та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової та 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот.

*Методи дослідження* – методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (спектроскопія ПМР, ІЧ- та УФ-спектральні методи, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, елементний аналіз), стандартні методики біологічних досліджень, статистичні методи обробки отриманих результатів та їх узагальнення.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Здійснено синтез нової групи біологічно активних анілідів кротонової та коричної кислот, симетричних діанілідів малонової кислоти, амідів 2-метил- та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти та анілідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (всього 57 сполук), структура яких підтверджена фізико-хімічними дослідженнями.

Запропоновано ефективні методи синтезу анілідів кротонової та коричної кислот та амідів 2-метил- та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти.

Розроблено альтернативні способи одержання симетричних діанілідів малонової кислоти.

Експериментально доведено, що в умовах взаємодії з дихлорметаном та параформом діаніліди малонової кислоти утворюють аніліди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти, запропоновано механізм хімічних перетворень, які відбуваються при цьому.

Вперше отримано дані щодо протисудомної, противірусної та протимікробної активності синтезованих похідних малонової кислоти; встановлено певні закономірності залежності фармакологічних властивостей від структури сполук.

Розроблено методики аналізу отриманих речовин.

**Практичне значення одержаних результатів**. Запропоновано ефективний протисудомний засіб – N,N′-дибензил- N′′- (1-нафтил)амід 2-метил-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти, дія якого на моделі електрошоку перевищує активність препарату порівняння – фенобарбіталу. Розроблено проект АНД на цю сполуку.

Виявлено сполуки N,N′-дибензил - N′′- (4-бром)анілід та N,N′-дибензил - N′′-(2,4-диметил)анілід 2-метил-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти, що характеризуються значною противірусною активністю.

Результати дослідження поведінки похідних малонової, кротонової та коричної кислот, що є вихідними речовинами у синтезі різноманітних органічних сполук, а також препаративні методики одержання симетричних діа

нілідів малонової кислоти, анілідів кротонової та коричної кислот, амідів 2-метил-та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової та анілідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислот впроваджені в науковий та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету та мають практичне значення для здійснення цілеспрямованого синтезу аналогів. Встановлено спектральні характеристики синтезованих речовин. Встановлені закономірності “структура – активність” в ряду синтезованих сполук є передумовою для подальшого цілеспрямованого пошуку БАР у визначеному ряду сполук.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено аналіз літературних джерел щодо біологічно активних речовин похідних малонової, коричної та кротонової кислот, виконано експериментальну синтетичну частину роботи, проведено ІЧ-, УФ-спектральні та хроматографічні дослідження, розроблено проект АНД на потенційний лікарський засіб, оброблено та піддано аналізу результати фізико-хімічних та біологічних досліджень. В наукових публікаціях за співавторством Безуглого П.О., Георгіянц В.А., Гарної Н.В.,Сич І.А., Бевз Н.Ю., Рахімової М.В., Таран А.В., Коробкової І.А., Марусенко Н.А. автором особисто:

- досліджено поведінку анілідів малонової, коричної та кротонової кислот в умовах реакції Міхаеля та розроблено ефективний метод синтезу амідів 2- метил- та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти наведений у дисертації ;

* запропоновано методики синтезу анілідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти взаємодією діанілідів малонової кислоти з дихлорметатаном та параформом;
* здійснено синтез і інтерпретацію результатів інструментальних методів дослідження наведених у статтях сполук;
* систематизовано результати біологічних випробувань та проаналізовано зв’язок між структурою та фармакологічною активністю одержаних
* сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на V Національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999); конференції з клінічної фармації (Харків, 2000), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вчені України − вітчизняній фармації ” (Харків, 2000) ; на ХІХ Українській конференції з органічної хімії (Львів, 2001), конференції “Фармація XXI cтоліття” (Харків, 2002).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковано у 6 статтях та 5 тезах доповідей.

**Структура дисертації**. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури (Розділ 1), двох розділів експериментальної частини (Розділ 2,3), розділу з фармакологічних випробувань (Розділ 4), розробки методів якісного та кількісного визначення найбільш ефективної протисудомної субстанції (Розділ 5), висновків, списку літературних джерел та додатків. Загальний об’єм дисертації складає 137 сторінок. Робота ілюстрована 11 схемами, 14 рисунками, 21 таблицею. Перелік використаних літературних джерел містить 132 найменування, з них 53 іноземних.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Розроблено методи синтезу та отримано нові групи біологічно-активних сполук:

−аміди 2-метил та 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти (взаємодією дибензиламіду малонової кислоти та анілідів кротонової та коричної кислот в умовах реакції Міхаеля);

−аніліди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (“зшиванням” двох молекул симетричних діанілідів в присутності дихлорметану та параформу).

1. Як напівпродукти реакції синтезовані аніліди кротонової та коричної кислот (ацилюванням ароматичних амінів хлорангідрідами відповідних кислот) та симетричні діаніліди малонової кислоти (взаємодією діетилмалоната та дихлорангідрида малонової кислоти з ароматичними амінами).
2. Експериментально доведено, що при взаємодії з дихлорметаном та параформом діаніліди малонової кислоти утворюють аніліди 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти. Запропоновано хімізм перетворень, які відбуваються при цьому.
3. Будову синтезованих сполук доведено методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії; даними елементного аналізу. Чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників.
4. За допомогою спектрів ПМР доведено стереохімічну структуру анілідів кротонової кислоти. Вивчена залежність між характером та положенням замісників в ароматичному залишку анілідів кротонової кислоти та реакційною здатністю молекули. Виведена кореляція між хвильовим числом смуги “амід-I” та константою Гамета в анілідах кротонової кислоти.
5. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки являються помірно токсичними. Вивчено протисудомну, противірусну та антибактеріальну активності дослідних речовин.
6. Вивчення протисудомної активності показало, що більшість синтезованих сполук здатні виявляти антагонізм судомному ефекту кордіаміну та електричного струму.
7. Виявлена сполука N,N′-дибензил-N′′-(1-нафтил)амід 2-метил- 1,1,3-пропантрикарбонової кислоти, протисудомна активність якої на моделі електрошоку перевищує активність препарата порівняння фенобарбітала за тривалістю судом, що дозволяє рекомендувати цю речовину для поглиблених випробувань.
8. Для потенційної протисудомної субстанції N,N’-дибензил-N’’-(1-нафтил)аміда 2-метил- 1,1,3-пропантрикарбонової кислоти розроблено методи якісного, кількісного визначення та проект АНД.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Георгиянц В.А. Поиск новых противосудорожных средств в ряду производных малоновой кислоты: Дис. … канд. фармац. наук.– Х.,1990. -19с.
2. Украинец И.В. Синтез, химические превращения и биологические свойства производных алкил (арил) амидов малоновой кислоты: Автореф. дисс. … д-р. хим. наук.:15.00.02. –Х.,1991. -20с.
3. Рахімова М.В. Синтез та вивчення фармакологічної активності похідних діарил(діалкіл) амідів малонових кислот: Автореф. … дис. канд. фармац. наук. 15.00.02. –Х.,1998. -19с.
4. Сич І.А. Синтез, хімічні перетворення та біологічні властивості похідних аміномалонових кислот: Автореф. … дис. канд. фармац. наук. 15.00.02. -Х.,1998. -18с.

# Бевз Н.Ю. 4-карбоксифениламиды малоновой кислоты и их биологическая активность: Автореф. … дис. канд. фармац. наук. 15.00.02 -Х.,1993. -18с.

1. Вахнина Н.Г. Изучение фармакологической активности производных амидов дикарбоновых кислот: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02. –Х., 1995. –146с.

# Кухарь В.П., Луйк А.И., Могилевич С.Е. Химия биорегуляторных процессов. –К.: Наук. думка,1991.-С.368.

1. Кнунянц И.Л. Даффа-Меди // Химическая энциклопедия -М.,1990. –Т.2.-С.472
2. Пат 178607 Польша, МКИ6 С 07 Д 239/62. Sposob wytwarzania kwasow barbiturowych / Tic W., Nowak D., Henn Z., Janur J., Institytut Cierkies Syntery Organichnej “Blachownia”. -№ 307155; Заявл. 08.02.1995; Опубл. 31.05.2000.
3. Novel pyrimidinediones and thiazolidinones as antidepressants / Mistra U., Shukla S., Gurtu S. at al. // Boll. Chim. Pharm.- 1995.– Vol.134, № 9.- P. 492-496.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х. т. –Х.: Торсинг,1997.– Т.1.– C.131.
5. Negwer M. Organische arssneinuttel und ihre synonyma. -Berlin: Akademie, 1978.- P.13-1228.

# Заявка 4430005 ФРГ, МКИ6с07 H 15/04, А 61 К 31/70 Malonsaurederivate mit anyiadhasiven elgenschaften: / Toepfer Alexander, Kretzschmar Gerhard, Bartnick Eckart, Seiffge Dirk.- №4430005; Заявл.25.08.94; Опубл.29.02.96.- Место хранения ВПТБ [DB].

# Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones / Ulusoy N., Ergens N., Ekinci A.C., Oezer H. // Monatsh. Chem.- 1996.- Vol.127, №:11.- P.1197-1202.

1. Effects of malonic, maleic, citric and caffeic acids on the motility of human sperm and penetration of cervical mucus / Brown-Woodman P.D., Post E.J., Chow P.Y., White I.G. // Int. J. Fertil.- 1985.- Vol.30, №:3.- P.38-44.

# Безуглий П.О., Українець І.В., Георгіянц В.А. Синтез та протисудомна активність дибензиламідів замішених малонових кислот // Фармац. журн.-1990. -№6.- С.35-38.

# Противосудорожные свойства бензиламидов малонаниловых кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, Н.Г.Сергиенко, В.Н.Савченко // Фармац. журн.- 1991.- №4.- С.65-66.

# Биологическая активность производных азетидина / В.А.Георгиянц, И.А.Сыч, П.А.Безуглый и др.– Х.,1996.- 11с.- Рус.- Деп. в ГПНТБ Украины 24.10.96, №2089-Ук96

# Георгиянц В.А. Симетричні бензиламіди арил(алкіл) оксималонових кислот та їх фармакологічна активність // Фармац. журн.– 2001.- №4.- С.66-67.

# Дибензиламиды бензилиденмалоновых кислот как потенциальные средства для лечения судорог / П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, М.В.Рахимова и др // Фармаком.- 1998.- №4.- С.11-12.

1. Безуглый П.А., Украинец И.В., Георгиянц В.А. Гидразиды бензиламида малоновой кислоты - новая группа потенциальных антиконвульсантов / Харьк. гос. фармац. ин‑т.– Х.,1990.- 8с.- Рус.- Деп. в УкрНИИНТИ 21.08.90, №1382 -Ук90.
2. Експериментальне вивчення впливу дибензиламідів R-аміномалонових кислот на центральну нервову систему / В.А.Георгіянц, І.А.Сич, П.О.Безуглий та ін. // Ліки.-1998.- №1. -С.62-63.
3. Синтез амідів N-заміщених аміномалонових кислот як можливих нейротропних засобів / В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич та ін // Вісник фармації.- 1997.- №2 (16).- С.40-43.
4. Синтез та місцевоанестезуюча активність похідних дибензиламідів малонової кислоти / В.А.Георгіянц, Л.М.Малоштан, В.О.Косточка, та ін // Вісник фармації.- 2000.- №4 (24).- С.7-10.
5. Діаніліди малонової кислоти – нова група нестероїдних протизапальних засобів / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, П.О.Безуглий та ін // Фармац. журн.- 1998.- № 1.- С.78-80.
6. Barret G. M., Lebold S. A. Use in medicine the derivatives of crotonic asid // J. Org. Chem.- 1991.- Vol.56, № 16.- Р. 4875-4883.
7. Ratovelamanana V., Vidal L., Royer L., Husson H. P. Synthes indolisindiol of alcaloids// Heterocycles.- 1991.- Vol.32, № 5.- P. 879-888.
8. Кудрин А.Н. Фармакология с основами патофизиологии.- М.: Медицина,1977.- 551с.
9. Qian H., Dowling J.E. Novel GABA responses from rod-driven retinal horizontal cells // Nature.- 1993.- Vol.361, №14.- P.162-164.

# Matthews G., Ayoub G.S., Heidelberger R. Presinaptic ingibition by GABA is mediated via two distinct GABA receptors with novel pharmacology // J. Neyrosci.- 1994.- Vol.362, №14.- P.1079-90.

# Chebib M., Vandenberg R.J., Johnston G.A. Analogues of gamma-aminobutiryc acid (GABA) and trans-4-aminocrotonic acid (TACA) substitued in the 2 position as GABAC receptor antagonists.// Brit. J. Pharmacol.– 1997.- Vol.122, № 8.- P.1551-60.

1. Vale C., Vilaro M.T., Rodriges-Farre E., Su-nol C. Effects of the conformationally restricted GABA analogues, cis-and trans-4-aminocrotonic acid, on GABA neurotransmission in primary neuronal cultures // J. Neurosci Res.- 1999.- Vol.57, №1.- P.95-105.

# Schitt M., Bourguignon J., Wermuth G. Synthes and Application isotopically labelled compounds // Heterocycles.- 1998.- Vol.31, № 6- P.577-578.

1. Leu S. J., Chai S. P., Kwok C. F., Fong J. C. 4-Bromcrotonic acid enhances basal ingibits insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes // Biochem-Biophys-Res-Commun.- 1998. -Vol.9, №8- P.244.
2. Abdel- aleem S., Badr M. Peres Tamayo R.A. Anstadt M.P., Lowe J.E. Stimulation of myocyte insulin – responsive glucose transporters by the ingibition of fatty acid oxidation // Diabetes Res.-1993.- Vol.22, № 1.- P.11-19.
3. Johnson T.R., Silverman R.B. Syntheses of (Z)-and (E)-4-amino-2-(trifluoromethyl)-2-butenoic acid and their inactivation of gamma-aminobutyric acid aminotransferase // Bioorg. Med. Chem.- 1999.- Vol.8, №7.- P.1625-1636.
4. Mirmohammadsadegh A., Homey B., Abts H.F, Kohrer K., Ruziska T., Mishel G. Differential modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine receptors by N-(4-trifluoromethylphenil)-2-cyano-3-hydroxy-crotonic acid amide, the physiologically active metabolite of the novel immunomodulator leflunomide // Biochem. Pharmacol.- 1998.- Vol.55, №9.- P.1523-1529.
5. Korosteleva T.A, Movsesian K.S., Solovski M.V., Panarin E.F., Nazarova O.V, Kochetkova I.S. Antineoplastic and immunostimulating effects of several N-vinylpyrrolidone co(ter)polymers in mise with hepatoma 22a // Eksp. Oncol.- 1990.- Vol.12, №3.- P.53-55.
6. Kotelnikova N.E., Panarin E.F., Zaikina N.A.,Yongfa H., Su L.S., Bodasheva A.S, Lavrentiev V.V. Cellulose materials modified by antiseptics and their antimicrobial properties // Polim. Med.– 1998.- Vol.28, № 3-4.- P37-53.
7. Nemthova N.N., Shvartsman M.I., Kashkin A.P., Solovskii M.V., Panarin E.F., Ushakova V.N. Immunogenic properties of neomycin conjugates with macromolecular carries // Antibiot. Khimioter.- 1991.- Vol.36, № 7.- P.27-29.
8. Solovskii M.V., Panarin E.F., Nazarova O.V., Korosteleva T.A., Belokhvostova A.T., Potapenkova L.S. Conjugates of benzidine with a ternary phenolcontaining copolymer of N-vinylpyrrolidone as test antigens for the detection of benzidine in human serum // Biomed. Sci.- 1991.- Vol.4, № 2.- P.420-424.
9. Симонян А.В. Активность производных коричных кислот и новые методы их синтеза // Хим.-фармац. журн.- 1993.- №2.- С.21-26.

# Симонян А.В., Василенко Ю.К., Оганесян Э.Т Синтез и изучение гиполипидемической и желчегонной активности производных коричной кислоты // Хим.-фармац. журн.- 1991.- №2.- С.45-47.

1. Мitscher L., Telikepalli H,. McGhee E., Shankel D. Natural mutagenic agents// Mutat Res.– 1996.- Vol.350, № 1.- P.143-52.
2. Liu L., Hudgins W.R., Shack S., Yin M.Q., Samid D. Cinnamic acid a natural product with potential use in cancer intervention // Int. J. Cancer.- 1995.- Vol.62, № 3.- P.45-508.

# Сараф А.С., Симонян А.В. Cинтез и антиаллергическая активность в ряду производных коричной кислоты // Хим.-фармац журн.- 1992.- №8.- С.45-47.

1. Пат.5346695 США, МКИ5 А61 к 31/74, 37/745. Methods of ingibiting HIV replication in vitro using polymers of p-hydroxylated cinnamic acids. Nonoyama Meihan, Tanako Aliko, Tampa Bay Research Institute. -№996869; Заявл. 28.12.92, Опубл. 13.09.94.

# Sakagari Hiroshi, Ohhara Toshhinari. Lignified Materials Polymers as a Potential Medicinal Resourse. IV. Degidrogenation Polymers of Some Phenylpropenoids and Their Capasity to Stimulate Polymorfonuclear Cell Iodination // Chem.and Pharm. Bull.- 1991.- Vol.39, № 4.- Р.950-955.

# Симонян А.В., Огурцов Ю.А. Синтез и исследование антиоксидантной и гепатозащитной активности производных 3-фенилпропеновой кислоты.- М.,1991.- 10 с.- Рус.- Рук.-Деп. в ВИНИТИ 17.12.91, № 4696-69.

1. А.с.1556054 СССР, МКИ5 с 07 с 59/68, А 61 К 31/19 4-(1-Карбокси-пентокси)-коричная кислота, обладающая гипотензивной активностью / Лукьянчиков М.С., Хиля В.П., Пивоваренко В.Г. Пятигорский фармац. ин-т.-№4468747/04; Заявл.29.07.88; Опубл. 30.09.94,Бюл.№18.
2. 4-Карбоксиметиленоксикоричная кислота, обладающая гипохолестери-немической активностью: А.с.1448624 СССР, МКИ5 с 07 с 59/64, А 61 К 31/19 / Гужва Н.Н, Казаков А.Л, Симонян А.В. (Пятигорский фармац. ин-т).- № 4238779/04; Заявлено30.04.87; Опубл. 23.08.91, Бюл.№31.
3. Неrmann K. Significanse of hydrocinnamic acid compounds in food. II. Effects on the activity of food enzimes, alleged anti-thiamin effect, bitter taste pharmacological effectiveness and anticarcinogens // Chem.Microbiol. Technol.- 1990.- Vol.12, №6.- Р.161-167.
4. Неrmann K. Significanse of hydrocinnamic acid compounds in food. I. Antiocsidant activity-effect of the use, digestibility, and microbial spoilage of food. // Chem.Microbiol., Technol. Lebensm.- 1990.- Vol.12, №6.- Р.161-167.
5. Tawata S.,Taira S., Kobamoto N., Zhu J., Ishihara M., Toyama S. Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters //. Biosci Biotechnol Biochem.- 1996.- Vol. 60, № 5.- P.909-910.
6. Благодырь М.Н. Влияние производных 2-(2-гидрокси-бензоиламино)-3-фенилпропеновой кислоты на мозговое кровообращение и его ауторегуляцию // Хим.-фармац. журн.- 1993.- Т.27,№2.- С.27-29.
7. Заявка 49355 Япония , МКИ5 С07 С69/734 А 61 К7/44 Производные коричной кислоты, абсорбент УФ-лучей и средства наружного применения для защиты кожи на их основе / Yosida Masatada, Yumican Takekidsu. Заявл. 02.08.93; Опубл.24.03.94 (Кокай токке кохо). -Яп -1995.- Vol. 21, № 17-Р.469-472.
8. Blazso G., Hilbert M., Hegyes P. Защитный эффект против УФ-света совместного введения малеата диметиндена и производных коричной кислоты // Pharmagie.- 1998.- Vol. 53, №6.- Р.425-426.
9. Заявка 2763852 Франция ЕПВ, МПК6 А 61 К 47/32 А 61 К 7/40 Составы, содержащие производные коричной кислоты и полимерных полиаминов. Заявл. 02.02.98; Опубл.24.11.99 –1999. - Vol. 51-№ 24-Р.271-280.
10. Пат.5315022США, МКИ5 С 07 F 7/08 Silicone type cinnamic acid derivative, preparation method theoref, UV-ray absorber and external skin treatment agent / Yoshida Masashi, Umishio Kemidi, Shiseido Co. ltd -№676127; Заявл. 27.3.91; Опубл 24.05.94 Приор 8788 №63 168838 (Япония); НКИ556/137.
11. 3-Карбокси-метиленокси-4-метокси-коричная кислота, обладающая гепатозащитной и желчегонной активностью: А.с.1448624 СССР, МКИ5 с07с59/64, А 61к 31/19 / Гужва Н.Н., Казаков А.Л., Симонян А.В. (Пятигорский фармац. ин-т.).-№4238779/04; Заявл.30.04.87; Опубл. 23.08.91, Бюл.№31.

# 3-(1,1-диметилтриазен)коричная кислота. А.с.665471 СССР, МКИ5 с 07 с 245/00, А 61 К 31/655./ Казлаускас Д.А., Кажемекайте М.А.; (Ин-т биохимии АН ЛитССР), № 2602219/23-04; Заявл.06.03.88; Опубл.07.11.90. Бюл.№41.

1. Саtsonlacos P., PatrasG. On the formation of estrone lactam esters of N,N-bis(2-chloroethyl)aminocinnamic acid isomers, p-N,N-bis(2-chloroethyl)-amino-phenylbutyric acid and their antitumor activity // J.Heterocycl. Chem.- 1995.- Vol.32, №3.– Р.1063-1065.
2. Сonti C. Mastromarino P., Sgro R., Desideri N. Anti-picornavirus activity of synthetic flavon-3-yl esters // Antivir. Chem. Chemother.- 1998.- Vol.9, №6.- P.511-515.
3. Galabov A.S., Nicolaeva L., Todorova D., Mikova T. Antiviral activity of cholesteryl esters of cinnamic acid derivatives // Z. Naturforsch. [C].- 1998.- Vol.53, № 9-10.– P.883-887.
4. Гидрохлориды амидов коричной кислоты, обладающие антиаллергическим и церебропротекторным действием: А.с.1566684 СССР, МКИ5 с07с237/16, А 61к 31/16./Cимонян А.В; Оганесян Е.Т.;Гушин И.С и др.(Пятигорский фармац. ин-т.).-№ 4451215/04; Заявлено24.05.88; Опубл. 15.05.91,.Бюл.№18.
5. Пат.4981680США, МКИ5 А61 к 7/48 P-Hydroxycinnamamide derivatives and melanin ingibitor comprising the same / Mori Kimihiko, Koichi Nakammura, Kao Corp.- №380518; Заявл.17.07.89; Опубл. 01.01.91, Приор. 04.08.86, №6-183068 (Япония); НКИ 424/62.
6. Yersilada A., Zorlu E., Aksu F.,Yersilada E. 3,4-Dimethoxy cinnamic acid tertiary amides synthesis and evalution of antiinflammatory and analgetic activities // Farmaco.- 1996.- Vol.51, № 8-9.– P.595-599.
7. Анилиды 4-ацетоксикоричной кислоты и 4-ацетокси-3-метоксикоричной кислот, обладающие антигрибковым действием в отношении Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagroprophytes и Microsporum canis: А.с.1594932 СССР, МКИ5 с07с235/78, А 61к 31/165 / Cимонян А.В., Оганесян Е.Т.; (Пятигорский фармац. ин-т)-№4600023/04; Заявлено 18.10.88; Опубл. 16.06.91.
8. Заявка 491065 Япония, МКИ5с07 с233/14, А 61 К 31/165/ Производные N-циклопропилциннамоиламида и миорелаксантные препараты /Томасава Кадзуюки, Камзо Ития, Хатада Юити, Хатаяма Кацуо, Тайсе Сейаку к. к.- №2-205774; Заявл. 02.08.90; Опубл.24.03.92 (Кокай токке кохо).-1992.- Vol. 21, № 2-3-Р.419-422.-Яп.
9. Заявка 19527305 Германия, МПК6с07 с279/20, А 61 К 31/155/ Замещенные гуанидиды коричной кислоты, способ их получения, применения в качестве медикаментов или диагностических средств, а также содержащий их медикамент. / Schwark Jan-Robert, Brendel Joachim, Hoechst Ag. -№19527305.2; Заявл.26.07.95; Опубл.30.01.97
10. Пат.5360815 США, МКИ5 А61 к 31/38, 31/335 . Гетероарилкоричные кислоты в качестве ингибиторов биосинтеза лейкотриенов / Fortin Rejean, Girard Yves; Merck Frost Candda, Inc.-№81506; Заявл.23.06.93; Опубл.1.11.94; МКИ 514/432.
11. Георгіянц В.А. Арилалкіламіди заміщених малонових кислот – перспективні малотоксичні антиконвульсанти // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали наукової сесії відділення НАН України.-Х.: Основа,1998.- С.307-310.
12. Георгіянц В.А., Сич І.А., Сич Ю.В. Вивчення кислотно-основних властивостей дибензиламідів R -аміномалонових кислот // Вісник фармації.–1999. -№1(19). - С.15-16.
13. Синтез та біологічна активність дибензиламідів 1- R-2-оксоазетидин-4,4-дикарбонових кислот / В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, Н.В.Гарна, та ін // Фармац. журн.– 1997.- №3.- С.65-67.
14. Безуглый П.А., Георгиянц В.А., Рахимова М.В. Конденсация N,N/-дибензиламида малоновой кислоты с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кневенагеля. // Журнал орган. химии.- 1999.- Т.35, № 3.- С.416-417.
15. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия : Пер. с нем.- М: Мир, 1999.– 128 с.
16. David E. Lewis. Organic Сhemistry. A Modern Perspective. Preliminary Version.NewYork/- 1996.- P.678-686.
17. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Пер.с нем.- М.: Химия,1969.– 943с.
18. Алкіл - та ариламіди кротонової кислоти як напівпродукти синтезу біологічно активних сполук / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода та ін. // Вісник фармації.– 2000.-№ 3 (23).- С.7-10.
19. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил (алкіл) амідів коричної кислоти / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О. та ін // Фармац. журн.- 2001.- №6.- С.45-47.
20. Браун Д. Флойд А., Сенсбери М. Спектроскопия органических веществ.- М.: Мир,1992.- С.66.
21. Беллами А. Инфракрасные спектры сложных молекул.- М.: Изд-во ин. лит.,1963.- 205с.
22. Темникова Т.И. Курс теоретических основ органической химии.- Л.,1962.- 948с.
23. Корнилов М.Ю., Кутров Г.П. Ядерный магнитный резонанс в органической химии.- К.: Вища шк.,1985.- 248с.
24. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии: Пер. с англ. / Под ред. В.Ф. Травеня.– М.: Химия,1991. -C.222-223.
25. Маки Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу.- М.: Мир,1985.- С.76.
26. Агрoномов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме.- М.: Химия,1977.-75с.
27. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии: Учебное пособие для вузов.-2-е изд, перераб и доп.- М.: Химия,1990.-560 с
28. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии.- М.,1978.- Т.1. -С.568-569.
29. Kazuo Tokuzaki, Yasuhiro Kanemitu, Takehiko Yoshimitsu, Hiroto Nagaoka. New route to the synthesis of the illudane skeleton by Michael-Michael-elimination reaction // Tetrahedron. Lett.- 2000.- Vol.41, № 31.– P.5923-5924.
30. Alan R.Katritzky, Ming Qi. Michael addition of benzotriazol-stabilized carbanions // Collect. Czech. Chem. Commun.– 1998.- № 63.- P.599-613.
31. Malnotra Indee P, Malhotra N . Activated Michael Acceptors as precursors to heterocycles. 1,2-azetidinones from 2-(arylsulfonyl)prоpenoyl chloride and amines . Total synthesis of bisindole alkaloid ochrolifuanine A. Study of the Michael type condensation of ethyl-3-trialkylsiloxy propenoate with tryptamine // J.Serb.Chem.Soc.–1999.- Vol.64, №3.- Р.155-162.
32. Zebrowski-Young, Patricia M.Freihammer, Michael R. Detty, Rene J. Lachicotte . Stereoselectiv Michael addition of glycin ansons to chiral Ficher alcenylcarbene complexes. Asymmetric synthesis of β-substituted glutamic acid // J. Org. Chem.- 1999.- Vol.64, №18.- Р.289-293.
33. Clara Baldoli, Stefano Maiorana, Emanuela Licandro, Dario Perdicchia, Barbara Vandoli. Michael addition of nitromethane to non-racemic chiral Cr(CO)3 complexes of ethyl cinnamate derivatives: stereoselective synthesis of (R)-(-)-baclofen // Tetrahedron: Asymmetry.- 2000.- Vol.41, №25.- Р.4881-4884.
34. Тишков А.А., Смирнов В.В., Нефедьева М.В. Общий способ синтеза β-арил-γ-функционализированных первичных нитросоединений // Журнал орган. химии.- 2001. –Т.37, Вып.3.- С.416-420.
35. Tanaca Kiyoshi, Nuruzzamaan Mohammed, Yoshida Masato and others. Use of 1,1/-binaphthalene-8,8/-diol as a chiral auxilliary for asymetric Michael addition. Application to the synthesis of turmerronol A and B // Chem. and Pharm. Bull.- 1999.- Vol.47, № 7.- P.1053-1055.
36. Martin J. O Donnell, Francisca Delgado, Esteban Dominguez, Jesus de Blas, William L.Scott. Enantioselective solution-and solid-phase synthesis of glutamic acid derivatives via Michael addition reactions // Tetrahedron: Asymmetry.- 2001. -Vol. 2, №6.- P.821-822.
37. Boyapati Manoranian Choudary, Naidu Sreenivasa Chowdari, Mannepalli Lakshmi Kantam. Enantioselective Michael addition reactions catalyzed by a new heterobimetallic asymmetric complex // Journal of Molecular Catalysis A: -Chemical.- 1999.-Vol.142, №3.- P.389-392.
38. Louisc H.Folsy, Ping Wang. Ascorbic acid chemistry. A novel LiAlH4 reduction product and its rearrangement // Synth.Commun. - 1999.- Vol.29, №12.- P.2133-2136.
39. Pengceng Shao, Roland A.L. Gendron, David J.Berg.Synthesis and structural characterisation of zirconium complexes containing aminodiolate ligands and their use as Lewis acid catalysts // Can.J. Chem.- 2000.- Vol. №78.- Р.2255-264.
40. Jens Cristofers, Alexander Mann. Synthesis of biaryl compounds by vinylogous Michael reactions // Eur.J.Org.Chem.- 2000. -№10.- P.1977-1982.
41. Andrey M.Chibiryaev, Norbert De Kimpe, Alexey Tkachev. Michael addition of ethyl acetoacetate to unsaturated oximes in the presence of FeCl3:a novel synthetic route to substituted nicotinic acid derivatives // Tetrahedron: Asymmetry.- 2000.- № 41.- P.8011-8013.
42. Маkoto Shimisu, Toshiki Ogava, Tacafumi Nishi. Double nucleofilic addition reaction to unsaturated aldimines promoted by aluminium chloride and a limited amount of water // Tetrahedron Lett. Fast.- 2000.- №26.- Р.2001-2006.
43. Bartoli G, Bosco M, Bellucci M.C, Marcantoni E, Sambri l, Tossegiany E. Cerium (III) chloride catalyzed Michael reaction of 1,3-dicarbonil compounds and enones in the presens of sodium-iodide under solvent-free conditions // European Journal of Organic Chemistry.- 1999.- №3.-Р.617-620.
44. Kou Takahashi, Tatsuo Ishiyama, Norio Miyaura. A borylcopper spesies generated from bis(pinacolato) diboron and its additions to unsaturated carbonyl compounds and terminal alkynes // Journal of Organomet. Chem.- 2001. -Vol.625, №1.- P.47-53.
45. Takahiro Tomoyasu, Katsuhico Tomooka, Takeshi Nakai. Generation and assymetric Michael addition reaction of chirally N-protected α-aminoalkyl cyanocuprates // Tetrahedron Lett.- 2000.- Vol.41, №3.- P.345-350.
46. Enrigue Gomes-Bengoa, Juan M.Cuerva, Cristina Mateo, Antonio M.Echavaren. Michael Reaction of Stabilized carbon nucleophiles catalysed by RuH2(PPh3)4 // J. Amer. Chem. Soc.-1996.- №118.- P.36855.
47. Макаева Р.М., Зорин В.В., Мусавиров Р.Р. Гомолитическое и сопряженное тиилирование 2-винил-2,4-диметил-1,3-диокса-2-силациклогексана // Журнал орган. химии.- 2001.- Т.37, Вып.3.- С.467-470.
48. Hajime Kabashima, Hideto Tsuji, Tadashi Shibuya. Michael addition of nitromethane to unsaturated carbonil compounds over solid base catalysts // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.- 2000.- Vol.155, №1.- P.23-29.
49. Antonio de la Hos, Angel Dias-OrtisDias-Ortis, Maria Victoria Gomes, Jose Antonio Mayoral, Andres Moreno, Ana Maria Sanches-Migalon, Ester Vargues. Preparation of substituted alanine derivatives by amidoalkylation or Michael addition reactions under heterogeneous catalysis assisted by microwave irradiation // Tetrahedron .-2001.- Vol.57, №25.- P.5421-5428.
50. Георгиянц В.А., Безуглый П.А., Перехода Л.А. Взаимодействие N,N`-дибензиламида малоновой кислоты c арил-(алкил-)амидами кротоновой кислоты в условиях реакции Михаэля // Органическая химия.- 2002.- Т.38, Вып.3.- С.475-476.
51. Нові перспективні протисудомні засоби – похідні малонової та коричної кислот / П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, Н.Ю.Бевз та ін // Лекарства−человеку.- 2001.- Т.XV, № 1-2.- С.86-89.
52. Свердлова В.В. Электронные спектры в органической химии.- Л.: Химия,1985.- 248с.
53. Георгіянц В.А., Рахімова М.В., Гладченко О.В. Синтез, спектральні характеристики та вплив на центральну нервову систему діанілідів малонової кислоти // Вісник фармації.- 1998.– Т.17, №1.- С.11-14.
54. Синтез нових симетричних діамідів малонової кислоти як потенційних біологічно активних речовин / П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода та ін // Медична хімія.- 2001.- Т.3.- С.78-79.
55. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.-М.: Медицина,1974.- 131с.
56. Прозоровский В.Б., Фрумин Г.Н. Расчет стандартной ошибки отношения эффективности доз // Фармакология и токсикология.- 1991.- T.54, № 1. -С.69-70.
57. Лабораторные животные. Разведение, содержание и использование в эксперименте / И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария та ін.-К.: Вища шк.,1983.- 383с.
58. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ / Управление по внедр. новых лекарственных.средств и мед. техники; ФК МЗ СССР. -М.,1985.- 19с.
59. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.– 2-е изд., перераб. и доп.– Л.: Гос. изд-во мед. лит.,1963.– С.152.
60. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. -М.: Медицина,1973.- Вып.13.- С.47-51.
61. Карамышев В.Д., Степаненко А.Ю. // Сравнительная характеристика експериментальных моделей судорожных состояний // Актуальные вопросы медицины: Материалы конференции молодых ученых ХМИ. Х.,- 1992.- С.97-98.
62. Карамышев В.Д. Способ моделирования судорожного состояния // Бюллетень открытия и изобретения.- 1991.- № 18. -С.456-458.
63. Навашин Р.М, Фомина Н.П. Справочник по антибиотикотерапии.- М.: Медицина,1974.- С.36.
64. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. /Под ред. Стефанова А.В; - К.,2001.- С.371-395.
65. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Медицинское информационное агентство.- Спб,1994.- С.13-14.
66. Горький В.А, Раюшкин В.А, Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств // Проблемы медицины.- 2000.- №6.- С.15.
67. Желіба Л.М., Пентюк О.О. Вплив фенобарбіталу, фенітоїну та карбамазепіну на забезпеченість щурів жиророзчинними вітамінами та деякі механізми девітамінізувальної дії антиконвульсантів // Буковинський мед. вісник.- 2000.- Т.4, №43.- С.187-191.
68. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов: В 2т. / Гос. науч. центр лекарственных средств.– Х.: ООО «РИРЕГ»,1996.– Т.1.– 784с.
69. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер.с нем.-Л.: Химия,1981.-622с.
70. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». –1-е вид.- Х.:РІРЕГ, 2001.- 556с.
71. Государственная фармакопея СССР: Вып.I Общие методы анализа / М3 СССР.-II-е изд., доп. -М.: Медицина, 1987.-336с.

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