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**

**ІСАЄВ Сергій Григорович**

**УДК 542.91:543.878:57.052:547.581.2:547.112.387:547.835**

**СИНТЕЗ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ *ОРТО*-ГАЛОГЕНБЕНЗОЙНИХ, АРОМАТИЧНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА АКРИДИНУ**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора фармацевтичних наук**

**Харків – 2008**

**Дисертацією є рукопис**

**Робота виконана на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров′я України**

**Науковий консультант** доктор фармацевтичних наук, професор **павлій олександр іванович**

(Національний фармацевтичний університет, професор кафедри хімії природних сполук)

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

**ПЕТЮНІН ГЕННАДІЙ ПАВЛОВИЧ**

(Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри клінічної біохімії та судово-медичної токсикології)

доктор фармацевтичних наук, професор

**КНИШ ЄВГЕН ГРИГОРОВИЧ**

(Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри УЕФ)

доктор фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

**ДАНИЛЕНКО ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ**

(Інститут органічної хімії НАН України (м. Київ), провідний науковий співробітник лабораторії хімії біологічно активних сполук)

Захист відбудеться „23” січня 2009 р. о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002 м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного фармацевтичного університету за адресою: 61168 м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради, професор Л.М.МАЛОШТАН**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Важливим аспектом оптимізації пошуку нових лікарських субстанцій є розробка нових оригінальних економічно вигідних методів синтезу, встановлення закономірностей зв’язку між хімічною будовою та біологічною дією, що складає теоретичний фундамент для розвитку цілеспрямованого синтезу і дозволяє уникнути тотального фармакологічного скринінгу всіх синтезованих речовин.

Аналіз наукової та патентної літератури свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук (БАР) серед похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та продуктів їх циклізації – бензоксазинів, акридинів. Потенційними можливостями володіють речовини, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що зумовило необхідність здійснити синтез нових субстанцій, в структуру яких включені фрагменти дикарбонових кислот та D-глюкозаміну. Дикарбонові кислоти та глюкозамін є природними метаболітами, які в структурі речовин значно зменшують їх токсичність і розширюють діапазон біологічної дії.

Наведені обставини зумовили необхідність здійснити синтез нових похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-феніл-антранілової кислот, акридину, які містять у структурі D-глюкозамін, біометали (мідь, кобальт, нікель, алюміній), фрагменти щавлевої, бурштинової, малонової, глутарової кислот та інші фармакофори алкільної, арильної, сульфамідної, сульфогідразидної, гетерильної природи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планом НДР 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” (№ держреєстрації 0198U007011). Частина дослідів виконана згідно Всесоюзної цільової комплексної програми “Розробка препаратів на основі хітину, хітазону і глюкозаміну” та держдоговірної теми “Оксаглюкамін – коректор метаболізму сполучної тканини” (№ГР 01890025098).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є цілеспрямований синтез неописаних у літературі похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілової кислот та акридину, пошук серед них фармакологічно ефективних і малотоксичних субстанцій, як потенційних лікарських засобів. Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1. Проаналізувати й узагальнити світовий досвід у галузі синтезу, фізико-хімічних, біологічних властивостей похідних бензойної, ароматичних амінокислот та акридину.

2. Здійснити синтез ефірів, алкіл-, ариламідів, глюкозамідів, гідразидів, R-іденгідразидів, аренсульфогідразидів, β-N-(*о*-толілсукцинамідо)гідразидів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених *орто*-галогенбензойних кислот:

* дослідити реакцію гідразинолізу метилових ефірів та хлорангідридів нітро-, галогензаміщених *орто*-хлорбензойної кислоти при різних температурних режимах і вивчити умови циклодегідратації 2-гідразино-3-нітробензойної кислоти термогравіметричним методом;
* провести порівняльний аналіз альтернативних методів одержання β-N-(*о*-толілсукцинамідо)гідразидів заміщених *орто*-хлорбензойної кислоти.

3. Запропонувати найбільш ефективні способи синтезу ацильних похідних *орто*-, *мета*-, *пара*-амінобензойних кислот – N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових, анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових, 6-нітро- і 4,6-дихлор-2-карбоксиглутаранілових, 3-карбокси-2-хлорокс(сукцин)анілових, 4-карбокси-(карбетокси)оксанілових (малонанілових) кислот та їх похідних (ефірів, N-імідів, амідів, гідразидів, аренсульфогідразидів, ацилгідразидів, R-іденгідра-зидів, металокомплексів, калієвих і D-(+)-глюкозиламонієвих солей).

4. Провести порівняльний аналіз відомих способів синтезу нітро- і галогензаміщених N-фенілантранілових кислот і на основі власних досліджень запропонувати модифіковані методи їх одержання та на їх основі синтезувати ефіри, аміди, гідразиди, аренсульфогідразиди, ацилгідразиди, R-іденгідразиди, металокомплекси, калієві і D-(+)-глюкозиламонієві солі.

5. Шляхом циклізації N-фенілантранілових кислот одержати 9-хлоракридини з подальшим їх перетворенням у відповідні 9-фенокси-, 9-аміно-, 9-гідразино-, 9-ариламіноакридини, 9-акридинтіони, акридони-9 та їх похідні.

6. Встановити будову, індивідуальність синтезованих речовин сучасними інструментальними методами, вивчити їх фізико-хімічні властивості та реакційну здатність:

* вивчити кислотно-основні властивості N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантрані-лових, анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових, N-фенілантранілових кислот, 9-хлор-, 9-гідразиноакридинів та 9-тіоакридонів і здійснити кореляційний аналіз залежності рКа від їх стрктури;
* визначити коефіцієнти розподілу нітро- і галогензаміщених N-феніл-антранілових кислот у системі октанол-вода, розрахувати константи гідрофобності;
* вивчити кінетику реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3-нітро-N-фенілантранілових кислот, які є вихідними речовинами для одержання амідів та гідразидів.

7. Дослідити біологічну активність синтезованих похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантра-нілових кислот, акридину і зробити висновки щодо залежності фармакологічних властивостей цих сполук від будови та виявити перспективні субстанції для доклінічних досліджень.

8. Розробити економічну вигідну промислову технологію синтезу етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти („Бензодіокс”) та проект АНД.

*Об’єкти досліджень* – *орто*-галогенбензойні, амінобензойні, N-фенілантра-нілові кислоти, акридин та продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження* – методи синтезу, реакційна здатність, фізико-хімічні та біологічні властивості функціональних похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових кислот і акридину.

*Методи дослідження* – методи органічного синтезу, кінетичні дослідження реакцій, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (елементний, термогравіметричний, титриметричний аналіз, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектральні методи, мас-спектроскопія, хроматографія у тонкому шарі сорбенту), стандартні методики біологічних досліджень, аналіз одержаних результатів та їх узагальнення.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше синтезовані нові групи БАР, що виявляють протизапальну, анальгетичну, репаративну, місцевоанестезуючу, антиаритмічну, жовчогінну, гепатозахисну, мембраностабілізуючу, хондро- та кардіопротекторну, гіпоглікемічну, росторегулюючу, протимікробну та протигрибкову активність. В процесі хімічного експерименту одержано близько 900 неописаних в літературі сполук, будова та індивідуальність яких підтверджена сучасними фізико-хімічними методами.

Розроблені препаративні способи одержання похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойної, N-фенілантраніло-вої кислот та акридину, які захищено патентом України та опубліковано в 4 ін-формаційних листах за проблемою „Фармація”.

Запропоновано лабораторний і промисловий одностадійний метод синтезу гідразиду 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти, що дозволяє значно підвищити вихід цільового продукту, та скоротити тривалість, матеріало-, енергомісткість технологічного процесу в декілька разів.

Запатентовано спосіб синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот за реакцією Ульмана у твердій фазі, що дозволило спростити, інтенсифікувати, скоротити реакційний процес та підвищити вихід до 97%. Також запропоновані методики синтезу N-фенілантранілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатору та каталізаторів фазового переносу. Зазначені методи мають препаративне значення при одержанні похідних дифеніламіну, N-фенілантранілових кислот, які є вихідними речовинами у синтезі похідних акридину, фенотіазину.

Шляхом вивчення кислотно-основних властивостей N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових, анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових, N-феніл-антранілових кислот (56 сполук) доведено, що передача електронних ефектів замісників в антраніловому фрагменті у 2-3 рази вища, ніж у неантраніловому. На основі одержаних значень рКа розраховано параметри об’єднаного рівняння Гаммета. Найбільш вірогідною причиною ослаблення ефекту замісника в неантраніловому фрагменті молекули кислоти є наявність міцного внутрішньомолекулярного та міжмолекулярного водневого зв’язку, що також підтверджується даними ІЧ- та УФ-спектроскопії. Для моделювання залежності біологічної активності від фізико-хімічних параметрів досліджено процес розподілу заміщених N-фенілантранілових кислот у системі октанол-вода, визначені коефіцієнти розподілу, показана їх адитивність. Вивчено кінетику реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3-нітро-N-фенілантранілових кислот при різних температурах, встановлено її другий порядок. Визначені константи швидкості і виявлено їх зростання зі збільшенням електрофільності атому карбону реакційного центру. На основі принципу ЛВЕ здійснена кореляція кінетичних параметрів з σ-константами Гаммета. Численними тестами доведено ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю та підтверджено її ВАС2 механізм з утворенням високометричного інтермедіату.

Досліджені кислотно-основні рівноваги у розчинах заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів та їх похідних 9-гідразиноакридинів, 9-тіоакридонів. Показано, що кислотно-основні властивості 5-нітропохідних акридину залежать від природи та положення замісників в акридиновій системі. На основі принципу ЛВЕ встановлена кореляція констант дисоціації з σ-константами Гаммета, розраховано величини реакційних параметрів ρ для кожної рівноваги та показана їх незначна чутливість до впливу замісників.

Про наукову новизну та пріоритет дослідження свідчить 9 патентів України на біологічно активні речовини. Показано переваги пошуку БАР катіонно-аніонної будови, де катіоном є D-глюкозамін або 9-аміноакридин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методики синтезу похідних (ефіри, N-іміди, аміди, глюкозаміди, гідразиди, аренсульфогідразиди, ацилгідразиди, R-іденгідразиди, металокомплекси, солі та ін.) *орто*-галогенбензойних, *орто*-, *аміно*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових кислот, акридину мають практичне значення для розробників лікарських препаратів, а також науковців у галузі органічного синтезу та аналізу.

Методики синтезу нових речовин, результати фармакологічного скринінгу, закономірності зв’язку “структура-активність” та експериментально-теоретичні висновки використовуються у наукових дослідженнях та навчальному процесі медичних та фармацевтичних закладів України. За результатами хімічних та біологічних випробувань опубліковано 6 інформаційних листів за проблемою “Фармація” МОЗ України.

Розроблена промислова технологія одержання субстанції етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти („Бензодіокс”), яку стандартизовано у технологічному промисловому регламенті і впроваджено на ДП „Завод хімічних реактивів” НТК „Інститут монокристалів” НАН України. На вищеназвану субстанцію розроблено згідно вимог ДФУ проект АНД.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, яка включає дослідження автора за період 1989-2007 рр. У ході виконання дисертації особисто автором визначена мета і задачі дослідження, шлях її реалізації, планування та проведення експерименту, його обробка, інтерпретація та узагальнення одержаних результатів, формування основних положень та висновків, що захищаються. В усіх роботах, виконаних зі співавторами, внесок автора полягає в особистій участі в плануванні, проведенні експериментальних досліджень, обговоренні отриманих результатів. Визначені науково-методичні підходи до пошуку протизапальних, антимікробних та іншої біологічної дії субстанцій серед похідних орто-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та акридину. Автором зі співавторами розроблено технологічний регламент на виробництво етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти („Бензодіокс”) і організовано виробництво дослідних партій субстанції на ДП „Завод хімічних реактивів” НТК „Інститут монокристалів” НАН України. На субстанцію „Бензодіокс” розроблено проект АНД.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на: 2 з’їзді гастроентерологів УРСР (Дніпропетровськ,1989), Всесоюзному семінарі «Химия физиологически активных соединений» (Черноголовка,1989), 6 з’їзді фармакологів УРСР (Харків,1990), науково-практичній конференції «Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики» (Курск,1991), науковій конференції «Биологически активные соединения, синтез и использование» (Пенза, 1992), 16 та 19 Українській конференції з органічної хімії (Тернопіль,1992; Львів, 2001), на республіканських науково-практичних конференціях (Харків,1991-1996, 1999-2003), 1 конгресі світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994), ювілейній науково-практичній конференції «Современные аспекты военной медицины» (Киев, 1995), міжнародній науковій конференції «Идеи И.И. Мечникова в развитие современного естествознания» (Харьков, 1995), міжнародних науково-практичних конференціях зі створення та апробації нових лікарських засобів (Москва, 1997; Каунас, 1998; Харьков, 1998; Вильнюс, 1998; Минск, 1999; Харків, 2000-2002); 5 та 6 національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 1999, 2005), міжнародній конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 2000, 2006), науково-практичній конференції, присвяченій 65-річчю Ташкентського фармінституту (Ташкент, 2002), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003), науково-практичному семінарі „Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різною спрямованості дії” (Харків, 2004), 2 міжнародній науково-практичній конференції „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006), науково-практичній конференції „Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 40 статей, 16 тез доповідей, 6 інформаційних листів та одержано 9 патентів України. Вони висвітлюють основний зміст, результати, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертацію викладено на 294 сторінках друкарського тексту, вона складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальної частини, загальних висновків, бібліографії та окремого тому додатків (352с.). Робота ілюстрована 31 таблицею, 19 схемами, 70 рисунками. Список використаної літератури складає 521 найменування (401 кирилицею і 120 латиницею).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

1. **Синтез, будова, властивості нітро- і галогензаміщених *орто*-хлор(гідразино)бензойних кислот**

Заміщені *орто*-галогенбензойні кислоти (1) одержані в лабораторних умовах шляхом окислення нітротолуїдинів та хлоруванням антранілової кислоти з наступною заміною аміногрупи на галоген за реакцією Зандмейера, нітруванням *о*-хлорбензойної кислоти. З метою пошуку сполук з протизапальною дією синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі (2) та глюкозаміди (7) заміщених *орто*-галогенбензойних кислот (схема 1). Алкіл-, ариламіди *о*-хлорбензойних кислот (8) одержані 3 способами: взаємодією метилових ефірів (3) з амінами (сп. А, вихід 50-75%), взаємодією кислоти (1) з PCl5 або SOCl2 без розчинника з наступним амідуванням амінами в одну стадію без виділення хлорангідридів з виходом цільового продукту 69-95% (сп. Б). Має свої недоліки і метод одержання амідів (8) при безпосередньому амідуванні відповідних хлорангідридів (5) заміщених *о*-хлорбензойної кислоти (сп. В). На основі карбоксианілідів 3-нітро-2-хлор- та 2,3,5-трихлорбензойної кислот синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі (9). В результаті гідразинолізу ефірів (3) або хлорангідридів (5) заміщених *о*-хлорбензойної кислоти в залежності від природи замісників та їх положення в бензольному кільці та умов синтезу утворюються: на холоду – відповідні гідразиди (12), а при нагріванні – 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (10). Заміщенні 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (10) можна синтезувати в одну стадію без виділення хлорангідридів (5) відповідних кислот при безпосередній дії на *о*-хлорбензойні кислоти (1) SOCl2 (PCl5) з подальшим додаванням гідразин-гідрату при нагріванні. Реакція проходить протягом 5 хв з кількісним виходом. При гідразинолізі ефіру 3,5-динітро-2-хлорбензойної кислоти за будь-яких умов проходить циклізація внаслідок збільшення полярності зв’язку C-Cl за рахунок впливу нітрогрупи в положенні 3 і впливу *орто*-ефекту. Термогравітричним методом вивчені умови циклодегідратації 2-гідразино-3-нітробензойної кислоти моногідрату (18) в 7-нітро-3-оксо-1,2-дигідроіндазол (рис. 1). Запропоновані альтернативні методи синтезу сполуки (11) шляхом циклодегідратації 2-гідразино-3-нітробензойної кислоти (18) в ДМФА у присутності конц. H2SO4 (схема 2). Циклодегідратація також відбувається в одну стадію дією на 2-гідразино-3-нітробензойну кислоту (18) тіонілхлоридом при нагріванні. На основі гідразиду 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (12) синтезовані алкіл-, арил- гетериліденгідразиди (13) та аренсульфоногідразиди (14). Взаємодією 2-гідразино-3-нітробензойної кислоти (схема 2) та її амідів (схема 1) з альдегідами та кетонами синтезовані гідразони (20,22). Завдяки високій реакційній здатності гідразидів (12) здійснено синтез β-N-(*о*-толілсукцинамідо)гідразидів 6-нітро-2-хлор- та 2,3,5-трихлорбензойної кислоти 4 способами (схема 1). Найбільш оптимальними методами одержання сполук (26) є взаємодія хлорангідридів *о*-хлорбензойних кислот (5) з гідразидами R-сукцинанілових кислот (25) у присутності піридину (вихід 90-95%) та ацилювання гідразидів (12) відповідними N-імідами R-сукцинанілових кислот (24), які є високо-реакційними електрофільними агентами (вихід 85-93%).



Будову речовин (2-26) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР- і мас-спектрів, деяких зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – методом ТШХ. Аніліди заміщених 2-хлорбензойних кислот (8) під електроним ударом ведуть себе аналогічно алкіламідам і розпадаються за схемою: [ArCONHAr1]+→[ArCO]+→[Ar]+. В залежності від структури арильного залишку (Ar1) заряд може локалізуватися і на фрагменті [Ar1NH2]+. В ПМР-спектрах метилових ефірів *о*-галогенбензойних кислот (3) спостерігаються сигнали протонів СН3-групи в складноефірному

Рис.1. Дериватограма 2-гідразино-3-

нітробензойної кислоти (18)

**Схема 1**



**Схема 2**



фрагменті при 3,87-3,92 м.ч., які зникають у спектрах відповідних амідів (8), а з’являються сигнали протонів NH-групи в області 8,05-10,62 м.ч. У спектрах 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів (10) виявлені сигнали протонів бензольного кільця при 7,45-8,66 м.ч., та NH-груп у п′ятичленному гетероциклі при 7,98-12,42 м.ч. В спектрах гідразидів (12) та R-іденгідразидів (13) *о*-хлорбензойних кислот інтерпретовані протони усіх функціональних груп. Сигнали протонів NH-групи спостерігаються у вигляді синглету при 7,89-12,15 м.ч., О=CH-групи при 8,06-8,25 м.ч. У спектрах амідів 2-гідразинобензойних кислот (21) та їх гідразонів (22) сигнали протонів ароматичної системи знаходяться в ділянці 6,91-8,39 м.ч., а сигнал амідного протону (ArCONH) спостерігається в області 8,40-10,55 м.ч. Сигнали протонів в H2N-NH- та -NHN=CH-групах проявляються в ПМР-спектрах при 11,31-12,58 м.ч.

1. **Синтез, будова та фізико-хімічні властивості похідних амінобензойних кислот**

Об’єктами наших досліджень обрано *орто*-, *мета*-, *пара*-амінобензойні кислоти як базові речовини, в структуру яких вводилися фрагменти дикарбонових кислот (щавлевої, бурштинової, малонової, глутарової), глюкозамін, біометали, а також фармакофори алкільної, арильної, гетерильної, сульфогідразидної природи.

Ацилюванням 3,5-дихлорантранілової кислоти (27) хлорангідридами кислот синтезовані N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілові кислоти (28). Вивчення їх констант іонізації (рКа=5,19-5,63) свідчить про те, що значення рКа практично не залежить від електронної природи замісників в N-ацильному фрагменті молекули. З метою пошуку нових БАР здійснено синтез калієвих (30), D-(+)-глюкозиламонієвих (29) солей, металокомплексів (31,32), амідів (37), гідразидів (35) N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових кислот (схема 3). Реакцією внутрішньомолекулярної циклодегідратації вихідних кислот (28) з оцтовим ангідридом синтезовані 6,8-дихлор-2-(R-феніл)-3,1-бензоксазин-4(Н)-они (33). Шляхом взаємодії гідразидів (35) з арилальдегідами у середовищі ДМФА при нагріванні одержані R-іденгідразиди N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових кислот (36).

**Схема 3**



Синтез анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових кислот (45) здійснювався кількома альтернативними способами (схема 4). Зважаючи на легкість проведення експерименту і високий вихід цільового продукту (74-95%) практичне значення має синтез анілідів (45) шляхом взаємодії N-R-сукцинімідів (44) з дихлорантраніловою кислотою (сп. В). Як препаративну методику одержання анілідів (45), можна рекомендувати і спосіб Г, де R-сукцинанілові кислоти (41) обробляли SOCl2. Однак, виділити хлорангідриди кислот у вільному стані не вдалось, оскільки вони перетворювалися у відповідні N-іміди (44), які без стадії виділення амідувалися дихлорантраніловою кислотою (вихід 80-90%). Найбільш цікавим в ІЧ-спектрах анілідів (45) є смуги поглинання валентних коливань вторинної аміногрупи. В спектрах спостерігаються дві смуги в області 3499-3370 см-1, що закономірно, враховуючи наявність двох карбімідних груп у молекулі. Головним є те, що Δνmax цих смуг більше 100 см-1, що, в свою чергу, свідчить про те, що одна NH-група за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв’язку бере участь в утворенні квазіароматичного циклу, а друга NH-група, ймовірно утворює

**Схема 4**



міжмолекулярний водневий зв'язок, якому відповідає більш високочастотна смуга. Потенціометричне титрування анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових кислот (45) у водно-діоксанових розчинах дозволило встановити тільки значення рКа, пов’язані з іонізацією карбоксильної групи. Ймовірніше усього, це пов’язано зі стабілізацією карбокси-аніону за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв’язку, який перешкоджає іонізації NH-групи. Значення рКа практично не залежать від електронної природи замісників в анілідному фрагменті молекули, що пояснюється їх значною віддаленістю від реакційного центру. На основі анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових кислот (45) синтезовані мідні комплекси (47) та їх солі з D-(+)-глюкозиламіном (48). Найбільш придатним шляхом синтезу анілідів 6-нітро- та 4,6-дихлор-2-карбоксиглутаранілових кислот (53) є взаємодія N-R-глутарімідів (51) з амінними компонентами (схема 5).

**Схема 5**



Ацильні похідні 2-хлор-мета-амінобензойної кислоти практично не вивчалися як в хімічному, так і біологічному плані. Етиловий ефір 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (55) і його похідні – аміди (58), гідразид (66) та R-іденгідразиди (69) використані як вихідні речовини для синтезу неописаних у літературі речовин. D-(+)-глюкозиламід (56) та D-(+)-глюкозиламонієва сіль глюкозаміду 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (57) одержані взаємодією ефіру (55) з глюкозаміном в еквімолекулярних кількостях або у співвідношенні ефір - глюкозамін 1:2 (схема 6).

**Схема 6**



Беручи до уваги хімічні і фармакологічні властивості глюкозаміну, біометалів та похідних щавлевої кислоти цілеспрямовано синтезовано D-(+)-глюкозиламонієві солі амідів (59), R-іденгідразидів (70) та мідні (61,72), алюмінієві (62,73) комплекси 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (схема 7).

**Схема 7**



Аренсульфогідразиди (67) одержували шляхом взаємодії гідразиду (66) з аренсульфохлоридом у середовищі піридину, а β-N-ацилгідразиди (68) синтезовані взаємодією хлорангідридів заміщених *о*-хлорбензойної кислоти з гідразидом 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти (66) у присутності піридину. При проведенні реакції гідразинолізу метилових ефірів (63,74) або хлорангідридів (64,75) амідів і R-іденгідразидів 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти утворюються відповідні продукти циклізації – 7-оксамоїлзаміщенні 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (65,76). Легкість даного процесу пояснюється рухомістю хлору через збільшення полярності зв’язку C-Cl у результаті одночасного впливу карбоксильної групи та оксамоїльного залишку, що також узгоджується з теоретичними квантово-хімічними розрахунками на атомі хлору у вихідних речовин. Оскільки серед дикарбонових кислот похідні бурштинової кислоти проявляють найбільшу біологічну активність, низьку токсичність та широкий спектр фармакологічної дії, цілеспрямовано синтезовані нові похідні 3-карбокси-2-хлоросукцинанілової кислоти, а саме N-імід (77), аміди (78), гідразид (80), R-іденгідразиди (81) та їх D-(+)-глюкозиламонієві солі (82, схема 8).

**Схема 8**



*Пара*-амінобензойна кислота (ПАБК) є відомим фармакофором і входить до складу 1,5% всіх лікарських субстанцій. Практичний інтерес в плані пошуку БАР мають сполуки синтезовані на основі ПАБК та її похідних з включенням у структуру базової речовини фрагментів щавлевої, бурштинової, малонової кислот та D-(+)-глюкозаміну (схема 9).

У лабораторних умовах синтез етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілової кислоти (84) здійснювали нагріванням етилового ефіру ПАБК (83) з діетилоксалатом протягом 8 годин при температурі 160-185оС (вихід 45-50%). При виконанні цієї стадії передбачається використання високої температури, яка сприяє перебігу утворення побічного продукту реакції (симетричний 4,4-дикарбетоксидифеніл-оксамід), що потребує ретельного очищення сполуки (84) із пропанолу-2. Із загальних принципів механізмів органічних реакцій видно, що діетилоксалат може бути реакційноздатним тільки у тому разі, якщо один з його С-атомів стане електронодефіцитним, що може мати місце при введенні у систему каталітичної кількості протоних або льюсівських кислот. Цей стан підсилюється наявністю близької алкоксигрупи, а також достатньо високою температурою нагрівання. Представлена взаємодія належить до реакцій типу SN2, механізм якої можна уявити таким чином:



**Схема 9**



Для ефективного проходження цієї реакції слід, по-перше, виводити з реакційної системи один з одержуваних продуктів, по-друге, ввести в неї значно більшу кількість протонгенеруючих кислот, ніж є в дійсності в діетилоксалаті. Технічне виконання цих положень при проведенні експерименту дозволило знизити тривалість процесу в 2,5 рази, а температурний режим до 145-150оС, вихід же цільового продукту підвищити до 82-85% від теоретичного.

Запропоновано і експериментально перевірено в промислових умовах (ДП Завод Хімічних реактивів НТК «Інститут монокристалів») використання в якості ацилюючого агента більш електрофільного хлорангідриду моноетилового ефіру щавлевої кислоти, що дозволило: 1) проводити ацилювання за звичайних умов; 2) виключити утворення побічних продуктів і необхідність очищення етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілової кислоти (84); 3) не виділяти ефір (84), а здійснювати гідразиноліз в одну технологічну стадію і при цьому вихід гідразиду 4-карбетоксіоксанілової кислоти (85) склав 71-85% в перерахунку на анестезин. Запропонований удосконалений метод одержання гідразиду (85) дозволяє значно скоротити тривалість, матеріало- та енергомісткість технологічного процесу в декілька разів.

Етиловий ефір 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти (86, бензодіокс) синтезований взаємодією гідразиду (85) з етоксалілхлоридом в середовищі ДМФА, який одночасно виконує роль розчинника та акцептору хлористого водню. В ПМР-спектрі бензодіоксу (рис. 2) інтерпретовані сигнали протонів (м.ч): 10,77 (2Н, с, NHCOCONH), 7,99-7,91 (4Н, кв, Ar-H), 4,35 (2H, м, ArCOOCH2CH3), 4,20 (2Н, м, AlkCOOCH2CH3), 1,30-1,24 (6Н, м, СН3х2). Мас-спектр сполуки 76 (рис. 3) характеризується присутністю піка молекулярного іона (m/z=351) та піків, що відповідають продуктам фрагментації:

H5C2OOC-4-C6H4-NHCOCONHNHCOCOOC2H5 (m/z=351) 

 H5C2OOC-4-C6H4-NHCOCONHNHCOC≡O+ (m/z=306) 

 H5C2OOC-4-C6H4-NHCOCONHC≡O+ (m/z=278) 

 O+≡C-4-C6H4-NHCOCONHC≡O+ (m/z=232) 

 C6H4-NHCOCONHNHC≡O+ (m/z=206)

Методом потенціометричного титрування встановлено наявність у етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти (86) двох кислотних центрів і здатність його до утворення моно- (87) та диглюкозиламонієвих (88) солей (схема 9). Шляхом ацилювання гідразиду (85) бурштиновим ангідридом в ацетоні та оцтовій кислоті синтезовано сукциноїлгідразид 4-карбетоксіоксанілової кислоти (89), а далі при взаємодії з глюкозаміном - водорозчинну сіль (90). Взаємодією етилового ефіру 4-карбокси(карбетокси)малонанілової кислоти (91) з глюкозаміном, амінами, гідразидами 4-карбетоксіоксанілової, тіазоліл-2-оксамінової кислотами відповідно одержані глюкозамід (92), алкіламіди 4-карбоксималонанілової кислоти (94), N-4-карбетоксіоксанілоїлгідразиди малонової кислоти (93). Останні речовини (93) також синтезовані при взаємодії гідразиду 4-карбетоксіоксанілової кислоти (85) з ефірами арил- та гетерилмалонанілових кислот в ДМФА при нагріванні. Ацилгідразиди 4-карбетоксіоксанілової кислоти (96) одержані двома способами. Експериментальні дослідження показали, що більш прийнятим є спосіб А (вихід 80-90%). На основі амідів 4-карб-оксималонанілової кислоти (94) синтезовані водорозчинні D-(+)-глюкозиламо-нієві солі (95). Будову та індивідуальність похідних антранілової (28-43), *мета*-амінобензойної (55-82) та *пара*-амінобензойної (84-96) кислот підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР- та мас-спектрів, ТШХ, деяких – зустрічним синтезом, якісними реакціями.

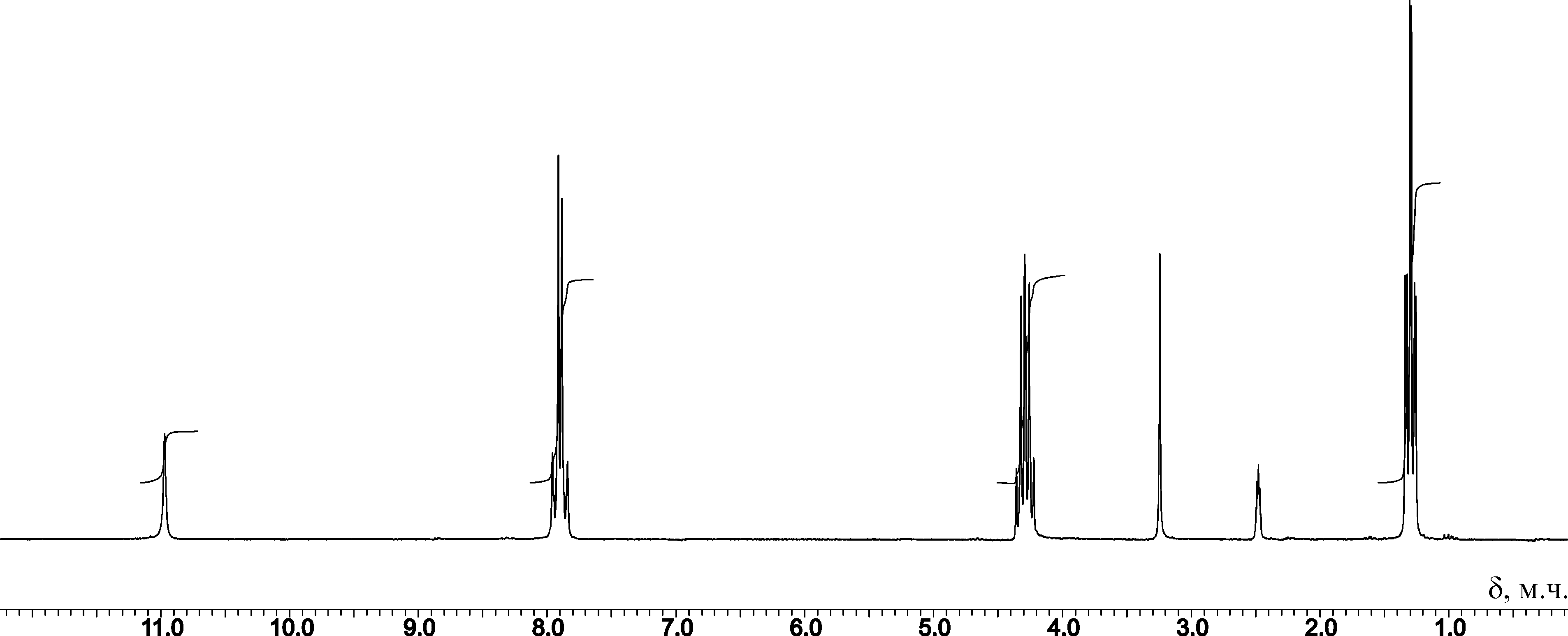


Рис. 2. ПМР-спектр етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти (86, бензодіокс)



Рис. 3. Хроматомас-спектр етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти (86, бензодіокс)

1. **Синтез, будова, фізико-хімічні властивості N-фенілантранілових кислот та їх похідних**

Нітро- і галогензаміщені N-фенілантранілові кислоти (N-ФАК) синтезовані за реакцією Ульмана взаємодією заміщених *о*-хлорбензойної кислоти (97) з ариламінами (сп. 1) та арилюванням антранілових кислот (98) галогенбензолами (сп. 2) в н-аміловому спирті (сп. 1А, 2А), в ДМФА (сп. 1Б, 2Б), в мінімальній кількості ДМФА (сп. 1В, 2В), у водному середовищі (1Є) з використанням гетерогенного каталізатору (CuSO4/Al2O3) та у твердій фазі без розчинника (сп. 1Г, 2Г) у присутності CuO та калій карбонату (схема 10). Встановлено, що проведення реакції Ульмана без мідного каталізатору призводить до зменшення виходу N-ФАК на 14-30% (сп. 1Д, 1Е). Як зустрічний синтез, використана конденсація N-ацетилантранілових кислот (99) із заміщеними галогенбензолами у присутності CuO з наступним гідролізом N-ацетил-N-ФАК (100) і при цьому вихід відповідних N-ФАК (101) склав 28-46% (сп. 3). Для підвищення розчинності іонів міді в малополярній апротонній фазі для прискорення реакції арилювання використовувалися солюбілізатори (твін-80, натрієві солі олеїнової, стеаринової кислот), які вводили в реакційну суміш в кількості 2-4 вагових відсотки. Найприйнятнішим каталізатором фазового переносу є натрію олеат, який дозволяє прискорити реакцію арилювання в 1,5-2,5 рази. Спосіб 3 може знайти використання при отриманні деяких похідних дифеніламіну та N-ФАК. Спосіб синтезу N-ФАК у твердій фазі (1Г) захищено патентом України. Перевагою даного способу є: простота проведення синтезу, взаємодія реагентів в еквімолекулярних кількостях, відсутність вогненебезпечних і токсичних розчинників, більш широкий інтервал температурного режиму (180-220оС), скорочення часу проведення синтезу в 2-3 рази, високій вихід N-ФАК (80-97%). Препаративні модифіковані методики одержання N-ФАК за способами 1Г, 1Є та 3 знайшли відображення в 3х інформаційних листах. Методом потенціометричного титрування в бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 349оК визначені константи кислотної іонізації 3-нітро-, 3,5-динітро-, 3,5-дихлор-N-ФАК (49 сполук) за рівнянням:

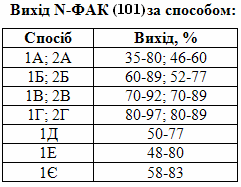


Досліджувані N-ФАК – слабки кислоти, на величини їх рКа впливає природа та положення замісників у молекулі. На основі отриманих значень рКа розраховано параметри об’єднаного рівняння Гаммета. Акцепторні замісники збільшують силу кислот (101) через стабілізацію їх аніонів за рахунок делокалізації заряду. Чутливість антранілового і неантранілового фрагментів молекули N-ФАК до передачі електронного впливу замісників на реакційний центр суттєво різняться. Показано, що природа та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули виявляє незначний вплив на величину рКа. Вірогідною причиною послаблення ефекту замісника є наявність внутрішньомолекулярного водневого зв’язку між киснем в карбонільній групі та атомом водню NH-групи. Наявність водневого зв’язку підтверджується також даними ІЧ-, УФ-спектроскопії.

Біологічна активність субстанцій залежить від їх ліпофільних властивостей. Ліофільність сполуки характеризується коефіцієнтом її розподілу (Р) в системі октанол-вода. Концентрація N-ФАК визначалась методом двофазного титрування. При визначенні Р враховувалися значення рКа N-ФАК. Одержані lg Р 50 заміщених N-ФАК (101) свідчать про їх гідрофобність (lg Р > 2). Значення Р залежать від природи та положення замісників у молекулі N-ФАК та показана їх адитивність. Враховуючи труднощі експериментального визначення lgР є доцільним розробки методів їх теоретичного розрахунку. Теоретичні значення lgР, розраховані за методами Ханша і Реккера, мають систематичні відхилення від експериментальних величин. Результати дослідження ліпофільних властивостей N-ФАК використані при вивчені кількісних співвідношень «будова – фармакологічна дія».

Для кількісного визначення 3-нітро-, 3,5-динітро- та 3,5-дихлор-N-ФАК (101) та мефенамової кислоти розроблена і описана в інформаційному листі методика їх кількісного визначення методом двофазного титрування в системі октанол-вода (індикатор – тимолфталеїн). Методика експресна, репрезентативна, відносна помилка визначення не перевищує 0,5%.

# Схема 10



З метою пошуку БАР на основі N-ФАК (101) синтезовано: алкілефіри (98), аміди (100), глюкозаміди (111), мідні (104), нікелеві (105), кобальтові (106), алюмінієві (107) комплекси, калієві (102), глюкозиламонієві (117,118), диглюкозиламонієві (119) солі, гідразиди (112) та їх похідні – аренсульфогідразиди (113), R-іденгідразиди (114). Метилові ефіри N-ФАК (108) синтезовано шляхом взаємодії кислот (101) з абсолютним метанолом у присутності конц. H2SO4 (схема 10, 11). Їх реакційна здатність оцінювалась за кінетичними дослідженнями реакції лужного гідролізу у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об% діоксану) в інтервалі температур 318-358оК:



**Схема 11**



Константи швидкості реакції визначались за зміною концентрації нуклеофілу (НО-) у часі, яку визначали потенціометричним титруванням. Даний процес описується рівнянням другого порядку. При температурі 318оК константи швидкості реакції лужного гідролізу (13 ефірів) змінюються у межах 0,48⋅10-3–2,16⋅10-3 л⋅моль-1⋅сек-1, при 358оК – у межах 3,98⋅10-3 – 14,52⋅10-3 л⋅моль-1⋅сек-1. Встановлено, що значення k залежить від електронної природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули ефіру: електронодонорні замісники зменшують швидкість реакції, електроноакцепторні – навпаки підвищують, що пов’язано зі стабілізацією аніону кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду, що дозволяє припустити BAC2 механізм реакції гідролізу сполук (108). Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників на реакційну здатність ефірів здійснювалась за рівнянням Гаммета в інтервалі 318-358оК. Кореляція виконувалася роздільно для 2′- та 3′- і 4′-заміщених 3-нітро-N-ФАК. У цих рівняннях константа ρ приймає невеликі значення 1,058-0,808 (для 2′-заміщених) та 1,109-0,864 (3′- і 4′-заміщених) і зі зростанням температури зменшується, що пояснюється низькою чутливістю електронної системи субстрата до структурних змін і пов’язана з віддаленістю замісника від реакційного центру, а також ізолюючим впливом місткової NH-групи. Визначені кінетичні (EA, lnA) та термодинамічні (ΔН≠, ΔS≠, Δσ≠) параметри активації реакції гідролізу ефірів. Малі значення енергії активації (EA) реакції, які змінюються у межах 43,4-52,6 кДж⋅моль-1, свідчать про високу реакційну здатність ефірної групи. Величини ΔН≠ також невеликі (40,6-49,4 кДж⋅моль-1), що характеризує синхронність реакції. Аналіз параметрів активації свідчить, що реакція проходить за BAC2 механізмом через утворення високосиметричного інтермедіату, її синхронність. Кількома незалежними тестами доведено існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії та встановлено, що в ній здійснюється ентальпійний тип контролю.

Будову та індивідуальність N-ФАК та їх похідних (101-119) підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

1. **Методи синтезу, властивості похідних акридину**



Циклізацією 3-нітро-, 3,5-динітро-, 3,5-дихлор- та 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (101) двократним за масою надлишком POCl3 без розчинника синтезовані 9-хлоракридини (120, схема 12). На напрямок циклізації істотно впливає природа замісника в 3′-положенні N-ФАК (101а,б) з утворенням 1- та 3-ізомерів 9-хлоракридинів (127а-г) з різним виходом (схема 12). Експериментальні дослідження узгоджуються з теоретичними квантово-хімічними розрахунками умовних зарядів на атомах в молекулі хлорангідриду 3-нітро-N-(3′-метилфеніл)антранілової кислоти. Вплив метильної групи в неантраніловому фрагменті молекули на величину зарядів атомів вуглецю в 2′- і 6′-положеннях неоднаковий і саме тому вони виявляють різну реакційну здатність. При взаємодії 9-хлоракридинів (127) з фенолом синтезовані 9-феноксіакридини (128), з амонію карбонатом – 9-аміноакридини (130), з гідразин-гідратом – 9-гідразиноакридини (137), з тіосечовиною – тіоакридони-9 (136), з ариламінами – 9-N-ариламінопохідні (133-135). Синтез акридонів-9 (129) здійснений гідролізом 9-хлоракридинів (127) 0,5 М розчином HCl. Взаємодією 9-гідразиноакридинів (137) з 4′-диметиламінобензальдегідом в ДМФА при нагріванні одержані 9-N′-[*п*-(диметиламіно)бензиліден]гідразино-5-нітроакридини (138). Взаємодією 9-аміноакридинів (130) з оцтовим ангідридом синтезовані моно- та діацетиламіно-5-нітроакридини (131,132). На основі 9-(карбоксифеніл)-аміноакридинів отримані їх D-(+)-глюкозиламонієві солі (139).

Дослідженні кислотно-основні рівноваги у розчинах заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів (127) та їх похідних 9-гідразиноакридинів (137), 9-тіоакридонів (136). Показано, що кислотно-основні властивості 5-нітропохідних акридину залежать від природи та положення замісників в акридиновій системі. На основі принципу ЛВЕ встановлена кореляція констант дисоціації з σ-константами

# Схема 12



Гаммета, розраховані величини реакційних параметрів ρ для кожної рівноваги та показана невелика їх чутливість до впливу замісників.

Перспективною групою в плані пошуку протимікробних засобів є солі органічних кислот з 9-амінозаміщенними акридину. Ґрунтуючись на вищенаведеному, в якості органічних основ обрані 6,9-діаміно-2-етоксиакридин, 9-аміно-5-нітроакридини, а в якості аніонної частини – оксанілові (120), сукцинанілові (121), глутаранілові (122), коричні (123), бензойні (124), N-(R-бензоїл)антранілові (125) та N-фенілантранілові (126) кислоти. Одержання солей (140) здійснювали шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних кислот із заміщеними 9-аміноакридину (130, схема 13). Реакція солеутворення 9-аміноакридинів (130) з органічними кислотами проходить за кільцевим атомом нітрогену акридинового циклу, про що свідчать дані літератури та власних досліджень, у тому числі і теоретичні квантово-хімічні розрахунки зарядів на атомах нітрогену вихідних заміщених 9-аміноакридину (130). Будову та індивідуальність похідних акридину (127-140) підтверджено комплексом сучасних методів дослідження (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, елементний аналіз, ТШХ).

**Схема 13**



1. **Біологічна активність похідних *о*-галогенбензойних, ароматичних**

**амінокислот та акридину**

За результатами фармакологічного скринінгу похідних *о*-галогенбензойної, амінобензойних, N-фенілантранілових кислот, акридину за 24 тестами знайдені субстанції, які виявляють високу протизапальну (57), анальгетичну (26), діуретичну (35), нейролептичну (16), антимікробну (94), жовчогінну (9), гіпоглікемічну (8), кардіопротекторну (4), мембраностабілізуючу (4), антиоксидантну (4), антиаритмічну (3), антигіпоксичну (4), репаративну (2), хондропротекторну (3), гепатозахисну (2), антиліпазну (2) активність при низькій гострій токсичності. На 29 нових субстанцій, як на БАР одержано 21 патент України та опубліковано 2 інформаційних листи.

Проведено структурно-фармакологічний аналіз даних біологічного скринінгу похідних *орто*-галогенбензойних, амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та акридину:

* шляхом введення в структуру орто-галогенбензойних, амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та акридину глюкозаміну підвищується біодоступність речовин, збільшується протизапальна, анальгетична активність, значно зменшується гостра токсичність. Разом зі співробітниками медико-біологічних кафедр НФаУ запропоновано методику визначення N-ацетилглюкозаміну в тканинах та сироватці крові, яка може бути використана як діагностичний та прогностичний критерій для оцінки фармакотерапії БАР в експерименті та клініці;
* введення в структуру N-R-антранілових кислот катіону міді, кобальту, нікелю та алюмінію не виявляє істотного впливу на протизапальну, анальгетичну активність;
* використання фрагментів щавлевої, бурштинової, глутарової кислот як зв’язуючої ланки декількох фармакофорів призводить до розширення спектру і збільшення фармакологічної дії субстанції та зниження їх токсичності, що свідчить про правильний вибір шляху конструювання БАР;
* шляхом динамічного модифікування будови похідних *о*-хлорбензойної, амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та акридину показано, що введення в їх структуру фрагменту ArSO2NH- та H2NNH-груп призводить до значного збільшення бактеріостатичної та фунгістатичної дії;
* показано перспективність пошуку БАР катіонно-аніонної будови з комплексною фармакологічною дією серед солей заміщених 9-аміноакридинію: бактеріостатична, протизапальна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча, кардіопротекторна, хондропротекторна активність визначається фармакофорами катіонної та аніонної частини солі; аніонна частина солі у вигляді R-окс-(сукцин, глутар)ані-латів, R-бензоатів, N-R-антранілатів сприяє значному зниженню гострої токсичності; запропоновано метод використання бензоатів та N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в суббактеріостатичних дозах для підвищення специфічної активності бензилпеніциліну натрієвої солі;
* створена математична модель залежності протизапальної та діуретичної дії 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот від їх фізико-хімічних параметрів, що дозволяє здійснити комп’ютерний дизайн ефективних протизапальних та діуретичних засобів серед похідних N-фенілантранілових кислот;
* запропонована проста, швидка у виконанні, економічно вигідна методика визначення впливу БАР та референс-препаратів на енергетичний гомеостаз клітин людини, яка може бути використана у створенні системи біологічного скринінгу;
* вперше встановлено ряд загальних закономірностей між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією та токсичністю для синтезованих похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*- і *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових кислот та акридину.

На основі субстанції D-(+)-глюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти розроблена і запатентована лікарська форма – таблетки „Оксаглюкамін” 0,025 г (протизапальна, анальгетична, ранозагоюча, хондро- і гастропротекторна, хелебактеріальна активність) та проведені доклінічні, клінічні (І та ІІ фаза) дослідження. Для доклінічних досліджень рекомендована субстанція „Бензодіокс” (етиловий ефір 4-карбетоксіоксанілоїл-гідразиду щавлевої кислоти) з високою анальгетичною, антиексудативною, антипроліферативною, хелебактеріальною, фунгістатичною дією (розроблено та впроваджено промисловий технологічний регламент виробництва) та три субстанції похідних 9-аміноакридинію (брометакрин, хлоретакрин, ітаверакрин) з комплексною фармакологічною дією (протимікробна, протизапальна, хондропротекторна, кардіопротекторна, мембраностабілізуюча).

# Висновки

1. Створено методологічні основи для пошуку БАР в ряду похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантраніло-вих кислот, акридину з включенням в їх структуру фармакофорів різного характеру – D-(+)-глюкозаміну (179 сполук), біометалів (148), залишків щавлевої (97), бурштинової (52), глутарової (18), малонової (11), коричної (18), галової (5) кислот, фрагменту левоміцетину (8), сірковмісних ароматичних і гетероциклічних речовин та фрагментів алкільної і арильної природи (одержано близько 900 нових речовин). Експериментальними дослідженнями встановлено переваги конструювання БАР, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, мають катіонно-аніонну будову, що призводить до поліпшення фармакологічних та хіміко-технологічних властивостей.

2. З метою пошуку біологічно активних речовин вперше здійснено синтез ефірів, алкіл-, арил-, глюкозамідів, гідразидів, R-іденгідразидів, арилсульфоногідразидів, β-N-(*о*-толілсукцинамідо)гідразидів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених *орто*-хлорбензойної кислоти:

* досліджено реакцію гідразинолізу метилових ефірів і хлорангідридів орто-хлорбензойних кислот і встановлено, що в залежності від природи, положення замісників в ароматичній системі і температурних умов синтезу утворюються відповідний гідразид або 3-оксо-1,2-дигідроіндазол. Термогравіметричним методом вивчені умови циклодегідратації 2-гідразино-3-нітробензойної кислоти в 7-нітро-3-оксо-1,2-дигідроіндазол;
* запропоновані одностадійні препаративні методики одержання алкіл-, ариламідів заміщених орто-хлорбензойної кислоти та 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів, які знайшли відображення в інформаційному листі за проблемою „Фармація”.

3. Розроблені, в тому числі і одностадійні, або удосконалені препаративні методики синтезу N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових, анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових, 6-нітро- і 4,6-дихлор-2-карбоксиглутаранілових, 3-карбокси-2-хлороксанілових, 3-карбокси-2-хлорсукцинанілових, 4-карбокси(карб-етокси)оксанілових (малонанілових) кислот та їх похідних – ефірів, амідів, гідразидів, R-іденгідразидів, арилсульфоногідразидів, ацилгідразидів, металокомплексів, калієвих і D-(+)-глюкозиламонієвих солей:

* розроблено методику алкаліметричного кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових кислот в етанолі;
* досліджено кислотно-основні властивості N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових та анілідів 4,6-дихлорсукцинанілових кислот і встановлено, що значення величин рКа істотно не залежить від природи та положення замісника в неантраніловому фрагменті молекули внаслідок внутрішньо- та міжмолекулярного водневого зв’язку, що підтверджується даними ІЧ-спектроскопії;
* встановлено, що шляхом внутрішньомолекулярної циклодегідратації N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілових кислот оцтовим ангідридом утворюються 2-(R-феніл)-6,8-дихлор-3,1-бензоксазин-4(Н)-они;
* відмічено, що при гідразинолізу метилових ефірів або хлорангідридів амідів, R-іденгідразидів 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти утворюються відповідні продукти циклізації – 7-оксамоїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли, що узгоджується з теоретичними квантово-хімічними розрахунками;
* запропоновано і експериментально перевірено в промислових умовах одностадійний метод синтезу гідразиду 4-карбетоксіоксанілової кислоти (проміжний продукт синтезу бензодіоксу та оксаглюкаміну), що дозволяє значно скоротити тривалість, матеріало-, енергомісткість технологічного процесу в декілька разів та підвищити вихід до 85%;
* методом потенціометричного титрування встановлено наявність в етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти двох кислотних центрів і здатність його до утворення моно- та диглюкозиламонієвих солей.

4. Розроблені оригінільні методи одержання нітро- і галогензаміщених N-фенілантранілових кислот і на їх основі синтезовані ефіри, алкіл-, ариламіди, гідразиди, R-іденгідразиди, аренсульфогідразиди, металокомплекси, глюкозиламіди, калієві солі та D-(+)-глюкозиламонієві солі. Удосконалені способи синтезу та аналізу N-фенілантранілових кислот захищені патентом України і опубліковані у формі 4 інформаційних листів за проблемою „Фармація”:

* запатентовано технологію синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот за реакцією Ульмана у твердій фазі, що дозволило інтенсифікувати реакційний процес та підвищити вихід цільового продукту до 97%;
* розроблена препаративна методика синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатору;
* запропоновано альтернативний синтез N-фенілантранілових кислот шляхом конденсації N-ацетилантранілових кислот з заміщеними галогенбензолів з використанням каталізаторів фазового переносу;
* досліджені кислотно-основні властивості N-фенілантранілових кислот (49 сполук) і на основі отриманих значень рКа розраховано параметри об’єднаного рівняння Гаммета. Показано, що величини констант іонізації практично не залежать від електронної природи замісника у неантраніловому фрагменті молекули кислоти, що пояснюється наявністю міцного внутрішньо- та міжмолекулярного водневого зв’язку і підтверджується ІЧ- і УФ-спектроскопією;
* розроблена експресна методика кількісного визначення 3-нітро-, 3,5-динітро-, 3,5-дихлор-N-фенілантранілових та мефенамової кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода;
* досліджено ліпофільні властивості N-фенілантранілових кислот (50 сполук) у системі октанол-вода, визначені коефіцієнти розподілу, показана їх адитивність і одержані величини використані для молекулярного дизайну БАР у даному ряді похідних;
* вивчено кінетику лужного гідролізу метилових ефірів 3-нітро-N-фенілантранілових кислот у широкому інтервалі температур у розчиннику діоксан-вода та проаналізовано вплив замісників у неантраніловому фрагменті молекул на різні кінетичні параметри реакції. Доведено ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю та підтверджено її ВАС2 механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату. На основі принципу ЛВЕ здійснена кореляція кінетичних параметрів з σ-константами Гаммета, доведено, що ρ невеликі через віддаленість замісників від реакційного центру і зменшується зі зростанням температури.

5. Циклізацією нітро-, хлор-, бромзаміщених N-фенілантранілових кислот надлишком POCl3 синтезовано 9-хлоракридини. На напрямок циклізації істотно впливає природа замісника в 3'-положенні N-фенілантранілових кислот з утворенням суміші 1- та 3-ізомерів 9-хлоракридинів з різним виходом. Експериментальні дослідження узгоджуються з теоретичними кванто-хімічними розрахунками умовних зарядів на атомах в молекулі хлорангідриду 3-нітро-N-фенілантранілової кислоти. На основі 9-хлоракридинів одержані відповідні: 9-феноксі-, 9-аміно-, 9-гідразино-, 9-ариламіноакридини, 9-акридинтіони та акридони-9 і їх похідні. Систематичне дослідження реакційної здатності 5-нітрозаміщених 9-хлор-, 9-гідразиноакридинів та 9-тіоакридонів виявило вплив природи та положення замісників в акридиновій системі на кислотно-основні властивості. На основі принципу ЛВЕ встановлена кореляція констант дисоціації з σ-константами Гаммета, розраховано величини реакційних параметрів ρ для кожної рівноваги та показана невелика їх чутливість до впливу замісників.

6. У плані пошуку водорозчинних, малотоксичних антимікробних субстанцій цілеспрямовано синтезовані солі органічних кислот та заміщених 9-аміноакридинів (153 сполуки).

7. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження – елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-, УФ-, мас-спектрів, ТШХ, потенціометрії, а деяких груп речовин – зустрічним синтезом, якісними реакціями.

8. Фармакологічні дослідження неописаних в літературі похідних *орто*-галогенбензойних, антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантраніло-вих кислот та акридину за 24 тестами показали наявність у них широкого спектру біологічної активності: при цьому встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до класу малотоксичних та практично нетоксичних речовин, що проявляють високу протизапальну дію – 57 із 584, анальгетичну – 26 (222), діуретичну – 35 (129), жовчогінну – 9 (92), нейролептичну – 16 (57), гіпоглікемічну – 23 (8), антиоксидантну – 6 (26), антигіпоксичну – 15 (10), бактеріостатичну – 148 (708), потенціюють дію антибіотиків – 11 (11), росторегулюючу відносно рослин – 7 (20), кардіопротекторну – 4 (19), мембраностабілізуючу – 4 (9), хондропротекторну – 3 (13) та інші види біологічної (репаративну, гастропротекторну, протишокову, антиаритмічну, гепатозахисну, антиліпазну, фунгістатичну) активності. Для всіх вперше синтезованих груп сполук виявлені деякі закономірності зв’язку структура-біологічна дія-токсичність, що знайшло відображення в 3 інформаційних листах за проблемою „Фармація”:

* показано переваги пошуку субстанцій з протизапальною, анальгетичною активністю серед речовин катіонно-аніонної будови, де катіоном є D-(+)-глюкозамін, а протимікробних засобів – серед солей одержаних на основі ароматичних карбонових кислот і заміщених 9-аміноакридину;
* створено математичну модель залежності протизапальної дії 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот від їх фізико-хімічних параметрів, що дозволяє здійснити комп’ютерний дизайн ефективних протизапальних і діуретичних засобів;
* запропоновано метод використання солей 9-аміноакридинію в суббактеріостатичних дозах для підвищення дії антибіотиків.

9. На різних етапах доклінічного і клінічного дослідження знаходяться 4 субстанції та лікарська форма – таблетки „Оксаглюкамін” – 0,025 г (протизапальна, анальгетична, ранозагоюча, хондро- і гастропротекторна, хелебактеріальна активність). Для субстанції „Бензодіокс” (етиловий ефір 4-карбетоксіоксанілоїл-гідразид щавлевої кислоти), яка знаходиться на завершальній стадії доклінічних досліджень розроблено промислову технологію виробництва, яку впроваджено на ДП „Завод хімічних реактивів” НТК „Інститут монокристалів” НАН України та проект АНД.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Глюкозаміди заміщених бензойної кислоти, їх будова та протизапальна активність / С.Г. Ісаєв, В.Д. Яременко, І.А. Зупанець, О.І. Павлій // Вісник фармації. – 1998. – № 2(18). – С. 18-20. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, підготував статтю).
2. Синтез та антимікробна активність R-глутаранілатів 2-етоксі-6,9-діаміноакридинію / С.Г. Ісаєв, Н.М. Щербак, Л.Ф. Сілаєва, Л.А. Шемчук, Л.М. Шемчук // Вісник фармації. – 1994. – №3/4. – С. 115-117. (Ісаев С.Г. здійснив синтез, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготував статтю).
3. Синтез, будова та біологічна активність карбоксіанілідів орто-галоїдбензойних кислот / С.Г.Ісаєв, Г.М.Жиляєва, С.М.Дроговоз, Н.М.Белаш, А.М. Семенов // Фармац. журн. –1994. – №4. – С.54-56. (Ісаєв С.Г. розробив метод синтезу, інтерпретував експериментальні дані, підготував статтю).
4. Ісаєв С.Г. Розробка дослідно-промислового синтезу етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій // Фармац. журн. – 2008. – №3. – С.84-87. (Ісаєв С.Г. розробив метод синтезу, інтерпретував експериментальні дані, підготував статтю).
5. Исаев С.Г. Cинтез, строение и антимикробная активность R-иденгидразидов 2-хлор-3-карбоксиоксанилатов 2-этокси-6,9-диаминоакридиния / С.Г. Исаев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - Запоріжжя, 1997. – Вип.1. – С. 36-37.
6. Ісаєв С.Г. Методи синтезу, будова та біологічна активність похідних 5-нітроакридину / С.Г. Ісаєв // Фармац.журн. – 1999. – №3. – С.52-54.
7. Ісаєв С.Г. Ацилгідразиди 2-метилнітросукцинанілових та гідразиди β-(2-бензімідазоліл)пропіонової кислот, їх синтез та фармакологічні властивості / С.Г. Ісаєв, Н.Л. Березнякова, О.О. Павлій // Вісник фармації. – 2006. – №1(45). – С. 26-28. (Ісаев С.Г. здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, підготував статтю).
8. Ісаєв С.Г. Фармакологічна активність заміщених 5-нітро-9-[2’-оксі-2’-n-(нітрофеніл)-етил] аміноакридину / С.Г. Ісаєв // Ліки. – 2001. – №3/4. – С.72-74.
9. Ісаєв С.Г. Синтез, фізико-хімічні властивості анілідів 2-карбоксі-6-нітроглутаранілової кислоти та їх біологічна активність / С.Г. Ісаєв // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. *–* Запоріжжя, 2001. *–* Випуск 7. – С.33-38.
10. Ісаєв С.Г. Синтез, будова та біологічна активність 9-N’-[пара-(диметиламіно)бензиліден]гідразино-5-нітроакридинів / С.Г. Ісаєв, В.Д. Яременко, Н.П. Русакова // Фармац. журн. *–* 2000. *–* № 1. *–* С.72-75. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготував статтю).
11. Ісаєв С.Г. Синтез, будова та біологічна активність Д-(+) глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, О.І. Павлій // Фармац. журн. *–* 2001. *–* №2 *–* С.53-57. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
12. Синтез, будова та протизапальна активність Д-(+)-глюкозамідів 3-нiтpo-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, І.А. Зупанець, В.Д. Яременко // Фармац. журн. *–* 2001. *–* №1. *–* С.86-89. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
13. Ткач А.О. Препаративний синтез, будова та біологічна активність гідразидів 2-N-(R-бeнзоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти / А.О. Ткач, С.Г. Ісаєв, Л.М. Мінько // Фармац. журн. *–* 1999. *–* №5. *–* С.53-55. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
14. Ісаєв С.Г. Кінетика лужного гідролізу біологічно активних ефірів орто-заміщених 3-нітро-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода / С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, О.І. Павлій // Фармац. журн. *–* 2002. *–* №5. – С.63-68 (Ісаєв С.Г. прийняв участь в кінетичних дослідженнях, підготував статтю).
15. Синтез, фізико-хімічні властивості 9-ацетил- та ариламінохідних 5-нітроакридину / Л.В. Ярцева, С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, О.І. Павлій // Фармац. журн.-2003. -№3. –С.60-64. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, підготував статтю).
16. Ткач A.O. Синтез, будова N-ацильных похідних 3,5-діхлорантранілової кислоти, вивчення ix фізико-хімічних та біологічних властивостей / А.О. Ткач, С.Г. Ісаєв, С.І. Сальникова // Вісник фармації. *–* 1998. *–* № 1(17). *–* С. 22-23. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
17. Синтез, свойства и исследование фармакологического действия 6,8-дихлор-2-(R-фенил)-3,1-бензоксазин-4-(Н)-онов / С.Г. Исаев, А.А. Ткач, Л.Н. Минько, З.Г. Еремина, А.А. Огиренко, Н.Л. Березнякова // Вестник проблем биологии и медицины. *–* 1999. *–* № 6. *–* С. 147-150. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
18. Синтез, строение, свойства, биологическая активность солей и металлокомплексов N-(R-бeнзоил)-3,5-дихлорантранилових кислот / А.А. Ткач, С.Г. Исаев, И.А. Зупанец, Л.Н. Минько // Фармаком. *–* 1998. *–* № 5. *–* С. 58-61. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
19. Синтез і протимікробна активність похідних 5-нітро-9-N-R-акридину / С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, О.О. Огіренко, А.О. Ткач, Н.О. Волкова // Вісник фармації. *–* 2000. *–* №2 (22). *–* С. 7-10. (Ісаєв С.Г. синтезував 9-ариламінопохідні акридину, зробив аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
20. Некоторые аспекты антибактериальной активности производных глюкозамина / В.В. Прописнова , И.А. Зупанець, С.Г. Ісаєв, А.И. Павлий // Фізіологічно активні речовини. *–* 2000. *–* №2(30). – С. 64-67. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, приймав участь в аналізі та узагальнені експериментальних даних та підготовці статті).
21. Синтез нітро-N-фенілантранілових кислот у твердій фазі та їх біологічна активність / С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, О.О. Павлій, Л.В. Брунь // Вісник фармації *–* 2001. *–* №3(27). *–* С.44-45. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, аналіз експериментальних данних, підготував статтю).
22. Реакційна здатність похідних фенілантранілової кислоти. ХІV. 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. (Ісаєв С.Г. приймав участь у кінетичних дослідженнях, здійснив аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
23. Дослідження біологічної дії металокомплексів нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот / О.А .Бризицький, О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, С.М. Дроговоз // Мед. хімія.– 2001. –Т.3, №4. *–* С.44-47. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез мідних комплексів, зробив аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
24. Біологічна активність нових похідних 5-нітро-9-N-R-аміноакридіну / С.Г. Ісаєв, Н.О. Волкова, Т.В. Алєксєєва, І.В. Фурда // Ліки. *–* 2001. *–* №5/6. *–* С.86-88. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, зробив аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
25. Исаев С.Г. Синтез, физико-химические свойства арилсульфогидразидов 2,3,5-трихлорбензойной кислоты и их биологическая активность / С.Г. Исаев // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. – № 3. – С. 33-37.
26. Исследование липофильных свойств нитропроизводных фенилантраниловой кислоты / Е.Н. Свєчникова, С.Г. Исаев, Т.А. Костина, А.А. Бризицкий // Фізіологічно активні речовини. *–* 2002. *–* №1(33). – С. 51-53. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, зробив аналіз експеріментальних даних, підготував статтю).
27. Ісаєв С.Г. Кількісне визначення біологічно активних заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, О.М. Свєчнікова // Мед. хімія. *–* 2002. *–* Т.4, №4. *–* С.93-95. (Ісаєв С.Г. синтезував і розробив методику їх кількісного визначення, підготував статтю).
28. Бензоати 6,9-діаміно-2-етоксиакрідінію, їх синтез та біологічна активність / С.Г. Ісаєв, Свєчнікова, О.А. Бризицький, Н.І. Філімонова // Мед. хімія. *–* 2002. *–* Т.4, №2. *–* С.43-46. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез 6 солей із 12, зробив аналіз їх експериментальних даних, підготував статтю).
29. Д-(+)-Глюкозиламонієві солі N-фенілантранілових кислот, їх синтез та біологічна активність / О.О. Павлій, С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, Л.В. Брунь // Мед. хімія. *–* 2002. *–* Т.4, №3. *–* С.81-83. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез 6 солей із 13, зробив аналіз експериментальних даних, підготував статтю).
30. Експериментальне дослідження взаємозв’язку протизапальних і репаративних властивостей N-фенілантранілових кислот та похідних глюкозаміну / Л.В.Брунь, І.А. Зупанець С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій // Фізіологічно активні речовини. *–* 2002. *–* № 2 (34). – С. 65-69. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез 6 сполук із 12, приймав участь в аналізі та узагальнені експериментальних даних, підготовці статті).
31. Кількісний аналіз нових біологічно активних речовин галоген-, нітро-, сульфамоїльних похідних N-фенілантранілових кислот за методом двофазного титрування / С.Г Ісаєв, О.М.Свєчникова, Н.П. Кобзар, З.Г. Єрьоміна // Актуальні питання фармац. та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 12, Т.3. – С. 48-56 (Ісаєв С.Г. здійснив синтез галоген- та нітропохідних N-ФАК і розробив методику їх кількісного визначеня, підготував статтю).
32. Ісаєв С.Г. 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. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез 13 сполук із 22, підготував статтю).
33. Ісаєв С.Г. Синтез та біологічна активність 5-нітро-9-тіоакридонів / С.Г. Ісаєв // Актуальні питання фармац. та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 12, Т.2. – С. 35-38.
34. Ісаєв С.Г. Реакційна здатність заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів. / С.Г. Ісаєв, О.М. Свєчнікова, О.І. Павлій // Вісник фармації. – 2003. – №4(36). –С. 27-29. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез, фізико-хімічні дослідження, підготував статтю).
35. Ісаєв С.Г. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, О.Л. Чикіна, Г.П. Жегунова // Мед. хімія. – 2004. – Т.6, №4. – С.13-17. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез та аналіз сполук, підготував статтю).
36. Ісаєв С.Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти / С.Г. Ісаєв // Фармац. журн. – 2006. – №1. – С. 60-65.
37. Синтез, будова та біологічна активність заміщених 9-гідразино-5-нітроакридину / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, Н.Ю. Бевз, З.Г. Єрьоміна, В.В. Друговіна, Н.Л. Березнякова // Фармац. журн. – 2005. – №3. – С. 76-80. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез та аналіз сполук, підготував статтю).
38. Исаев С.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 3,5-дихлор-N-арилантраниловых кислот / С.Г. Исаев // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – №1(27). – С. 38-40.
39. Ісаєв С.Г. Синтез, будова амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей / С.Г. Ісаєв // Фармац. журн. – 2000. – №6. – С. 52-55.
40. Біологічна активність анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти та їх солей з глюкозаміном / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, Н.Л. Березнякова, Н.Ю. Бевз, З.Г. Єрьоміна, В.В. Друговіна // Ліки. – 2006. – №1/2. – С. 76-80 (Ісаєв С.Г. здійснив синтез та аналіз сполук, підготував статтю).
41. Пат. №33114А Україна, МПК С076205/06, C07C229/58. Спосіб одержання 3-,4-,5-,6-нітро-2-N-фенілантранілових кислот / С.Г.Ісаєв, О.І. Павлій, І.А.Зупанець, В.Д. Яременко, О.О. Павлій, А.О. Ткач; заявн. та патентоволод. УкрФА. – № 98126328; заявл. 01.12.98. опубл. 15.02.2001, Бюл.№1. – 3 с (Ісаєв С.Г. розробив спосіб, здійснив патентний пошук та підготував опис до патенту).
42. Пат. №33249А Україна, МПК С07Н5/06, А61К31/70. Диглюкозиламо-нієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти, яка проявляє протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, антибактеріальну активність / О.І. Павлій, В.М. Коваленко, С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, В.В. Болотов, О.О. Павлій, Н.В. Бездітко, В.В. Пропіснова; заявн. та патентоволод. УкрФА. – № 99010441; заявл. 27.01.99; опубл. 15.02.2001, Бюл. №1. – 4с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполуки, патентний пошук та підготував опис до патенту).
43. Пат. №31293А Україна, МПК С07 F 13/00. Заміщені 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну та анальгетичну активність / С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, О.О.Павлій, В.Д. Яременко, О.І. Павлій, А.О. Ткач; заявн. та патентоволод. УкрФА. – №98074176; заявл. 30.07.98; опубл. 15.02.2000, Бюл. №7. – 4с. (Ісаєв С.Г. розробив спосіб синтезу, здійснив патентний пошук та підготував опис до патенту).
44. Пат. №32990А Україна, МПК С07 Д 63/08, С07 Н 13/02. Глюкозиламонієві солі заміщених 3-нітро-2-N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / І.А.Зупанець, С.Г.Ісаєв, В.Д. Яременко, О.О.Павлій, А.О. Ткач, Н.В. Бездітко; заявн. та патентоволод. УкрФА. – №98095121; заявл. 29.09.98; опубл. 15.02.2001, Бюл. №1. – 6с. (Ісаєв С.Г. приймав участь у дослідженнях та оформленні патенту).
45. Пат. №65875А Україна, МПК С07С 229/58, А61К 31/195.Хлор- та нітрозаміщені N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, анальгетичну активність. /С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, Л.В. Брунь, О.О.Павлій; заявн. та патентоволод. НФаУ. – №2003065589; заявл. 17.06.03; опубл. 15.04.04, Бюл. №4. – 4с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполук, патентний пошук та підготував опис до патенту).
46. Деклар.пат. на корисну модель №11847 Україна, МПК С07С 243/34, А61К 31/16. Етиловий ефір 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти, який проявляє анальгетичну, протизапальну, антибактеріальну та фунгістатичну активність/ С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, Л.В. Яковлєва, О.М. Шаповал; заявн. та патентоволод. НФаУ. - №200506306; заявл. 25.06.05; опубл. 16.01.06, Бюл. №1. (Ісаєв С.Г. розробив спосіб синтезу, здійснив патентний пошук та підготував опис до патенту).
47. Пат. №66272А Україна, МПК С07С 309/78, А61К 31/225. 2′-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, Л.В. Брунь, О.О. Павлій, З.Г. Єрьоміна, Н.А. Марусенко; заявн. та патентоволод. НФаУ. – №2003098515; заявл. 16.09.03; опубл. 15.04.04, Бюл. №4. - 8с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполуки, патентний пошук та підготував опис до патенту).
48. Пат. №46412 Україна, МПК С07Н 5/06, А61К 31/70. Лікарський засіб «Оксаглюкамін», який виявляє протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, протишокову, ранозагоючу, антибактеріальну, гастропротекторну та хондропротекторну активність / О.І. Павлій, І.А. Зупанець, В.П. Черних, П.О. Петюнін, С.Г. Ісаєв, В.В. Болотов, Є.Ф. Грінцов, Л.В. Яковлєва, В.М. Коваленко; заявн. та патентоволод. УкрФА. – №2001074840; заявл. 10.07.01; опубл. 15.05.02, Бюл. №5. - 10с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез субстанції, патентний пошук, розробив склад та технологію одержання таблеток, підготував опис до патенту).
49. Пат. №48074 Україна, МПК С07Д 219/10, А61К 31/435. Нітро-N-фенілантранілати 2-етокси-6,9-діаміноакридинію, які проявляють антимікробну активність / С.Г. Ісаєв, О.С. Євдокімова, Н.О. Волкова, І.А. Зупанець, І.Л. Дикий, О.В. Клєпікова; заявн. та патентоволод. УкрФА. – №1697391; заявл. 11.12.99; опубл. 15.08.02, Бюл. №8. - 5с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполук, патентний пошук та підготував опис до патенту).
50. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот: Інформ. лист №193-03. / Склали: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, І.А. Зупанець, Л.В.Брунь, О.І. Павлій. – Київ, 2003. – Вип. №13 з проблеми «Фармація». – 5с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполук, приймав участь в узагальненні результатів досліджень та підготовці листа).
51. Спосіб синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатору: Інформ. лист №43-03. / Склали: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, О.А. Бризицький, О.М. Свєчнікова, Л.В. Ярцева. – Київ, 2003. – Вип. №2 з проблеми «Фармація». – 3с. (Ісаєв С.Г. приймав участь в дослідженнях та оформленні листа).
52. Методика кількісного визначення мефенамової кислоти та інших заміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування: Інформ. лист №44-03. /Склали: О.М. Свєчнікова, С.Г. Ісаєв, О.А. Бризицький, О.О. Павлій, Н.П. Кобзар, Л.В. Ярцева. – Київ, 2003. – Вип. №3 з проблеми «Фармація». – 3с. (Ісаєв С.Г. приймав участь в дослідженнях та оформленні листа).
53. Спосіб одержання 4-,5-,6- та 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-1,2-дигідроіндазолів: Інформ. лист №266-03. / Склали: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, А.О. Ткач, Н.П. Русакова, Л.М. Алєксєєва. – Київ, 2003. – Вип. №14 з проблеми «Фармація». – 3с. (Ісаєв С.Г. приймав участь в дослідженнях та оформленні листа).
54. 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, О.О. Майборода. – Київ, 2007. – Вип. №5 з проблеми «Фармація». – 2с. (Ісаєв С.Г. розробив спосіб синтезу та підготував опис інформ. листа).
55. Метод использования бензоатов 5-нитро-9-аминоакридиния в качестве микродобавок с целью повышения специфической активности бензилпенициллина натриевой соли: Информ. письмо №61-98 / Сост.: С.Г. Исаев, В.Д. Яременко, А.А. Ткач, Л.Ф. Силаева, И.Л. Дикий, А.И. Павлий, О.А. Павлий. – Киев, 1998. – Вып. №7 по проблеме «Фармация» - 2с. (Ісаєв С.Г. здійснив синтез сполук, приймав участь у розробці методу, узагальненні результатів досліджень та підготовці листа).
56. Isaev S.G. Prospects of drug creation with cation-anion action / S.G. Isaev // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов 5 науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. средств, 3-5 ноябр. 1997. – Каунас, 1997. – Т. 5. –С. 382-383**.**
57. Isaev S.G. Synthesis, physico-chemical properties, biological activity derivatives of o-halohenbenzoic and 2-N-phenylanthranilic acids / S.G. Isaev // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов 7 науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. средств, 2-4 июня 1998. – Москва, 1998. – T.7. – С. 281-282.
58. Molecular design of effective antiflogistics, analgetics and diuretics in some 3,5-dichloride-N-phenilanthranilic acids / E.L. Chicina, S.G. Isaev, E.N. Svechnicova, G.P. Zhegynova // Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004. – Moskow,2004. – P.31.
59. Исаев С.Г. Получение, строение и биологическая активность замещенных 3,5-динитро-N-фенилантраниловых кислот и 5,7-динитроакридонов-9 / С.Г. Исаев // Лекарства человеку: материалы науч.-практич. конф. – Х., 2000. – Т. 12, №1. – С. 54-58.
60. Исаев С.Г. Синтез, анализ, противовоспалительная активность замещенных 2-N-фенилантраниловой кислоты и их ди-Д-(+)-глюкозиламмониевых солей / С.Г. Исаев // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов 6 науч.-практ. конф. по созданию и апробации лек. средств, 3-5 февр. 1998. –Х., 1998. – Т. 6. – С. 86-87.
61. Исаев С.Г. Синтез, интерпретация ИК-спектров и биологическая активность медных комплексов анилидов 2-карбокси-4,6-дихлорсукциниловой кислоты / С.Г. Исаев // Теорія i практика створення лікарських препаратів: матеріали міжнар. конф. присвяченої 75-річчю з дня народження ректора ХФІ, проф. Сало Д.П. – Х., 1998. – С. 405-412.
62. Исаев С.Г. Синтез, бактериостатическая и фунгистатическая активность производных 2-этокси-5-нитроакридина / С.Г. Исаев // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов 8 науч.-практ. конф. по созданию и апробации лек. средств, 11-12 ноябр. 1998. – Вильнюс, 1998. – Т. 8. – С. 33-35.
63. Исаев С.Г. Синтез, строение и антимикробная активность производных 5,7-дибромакридина / С.Г. Исаев // Лекарства человеку: материалы науч.-практ. конф. - Минск, 1998.-Т 9.-С. 77-79.
64. Ісаєв С.Г. Спосіб синтезу N-фенілантранілових кислот у твердій фазі, їх фізико-хімічні та біологічні властивості / С.Г. Ісаєв // Вчені України – вітчизняної фармації: матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2000. – С. 19-20.
65. Исаев С.Г. 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. научн.-практ. конф., 23-24 окт. 2002. – Ташкент, 2002. – С. 29-30.
66. Ісаєв С.Г. Препаративні методи синтезу 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот та їх фармакологічні властивості / С.Г. Исаев, Г.П. Жегунова, О.Л. Чикіна // Перспективи створення в Україні препаратів різної спрямованості дії: матеріали Всеукр. наук.-практ. семінару, 26 лист. 2004 р. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2004. – С. 182-185.
67. Нова технологія синтезу етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти - вихідного продукту в одержанні субстанцій «Моноокса», «Діокса», «Оксаглюкаміну» та «Оксадиглюкаміну» / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, В.О. Оридорога, В.Ф. Конєв // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали 6 нац. з’їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р. – Х., 2005. – С. 88-90.
68. Исаев С.Г. Изучение закономерностей связи структура-активность в ряду производных 9-гидразино-5-нитроакридинов / С.Г. Исаев, Е.Н. Свечникова, А.И. Павлий // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: тез. доп. 3 міжнар. наук.-практ. конф. – Х., 2003. – Ч.1. – С.134.
69. Ісаєв С.Г. Похідні 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти, їх синтез, реакційна здатність та біологічна активність / С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, В.Д. Яременко // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали 6 нац. з’їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р. – Х., 2005. – С. 90-91.
70. Synthesis of heterocyclic systems of the basis of *o*-chlorobenzoic, 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, 2006. – Kharkiv, 2006. – P. 148.
71. Synthesis, reactionary ability and biological activity of derivatives *o*-halogenbenzoic, aromatic aminoacids and acridine / S.G. Isaev, A.I. Pavliy, E.N. Svechnikova, O.V. Antonenko // Клінічна фармація в Україні: матеріали 7 Всеукр. наук. – практ. конф. з міжнар. участю, 15-16 лист. 2007. – Х., 2007. – С. 50.

Окрім вказаних вище друкованих праць за матеріалами досліджень одержано 13 патентів України, опубліковано 10 статей у наукових фахових виданнях, 2 інформаційних листи та 20 тез доповідей, бібліографія яких представлена в дисертаційній роботі.

**АНОТАЦІЇ**

**Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину. – Рукопис.**

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

Дисертація присвячена розробці нового перспективного нового наукового напрямку в синтезі БАР на основі похідних *орто*-галогенбензойних, ароматичних амінокислот (антранілової, *мета*-, *пара*-амінобензойних, N-фенілантранілових) та акридину. На основі розроблених методів здійснено синтез близько 900 нових речовин. Запропоновано ефективні методи синтезу N-фенілантранілових кислот (Пат. № 33114А, інформ. листи №118-98, №43-03, №45-07). Для підтвердження будови, чистоти та реакційної здатності використовували: елементний, ІЧ-, УФ-, ПМР-, мас-спектральні, термогравіметричний, хроматографічні методи аналізу, константи іонізації та теоретичні квантово-хімічні розрахунки. Визначено константи іонізації 3-нітро-, 3,5-динітро-, 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (N-ФАК) та коефіцієнти їх розподілу у водно-октанольній суміші. Запропоновано методику кількісного визначення заміщених N-ФАК методом двофазного титрування у системі октанол-вода. Досліджено кінетику реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3-нітро-N-ФАК в бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 318-358К. Доведено її другий порядок, визначені константи швидкості і встановлено їх зростання зі збільшенням електрофільності атому карбону реакційного центру. Також досліджені кислотно-основні властивості заміщених 9-хлор-, 9-гідразиноакридину, 9-тіоакридону.

Проведено фармакологічний та мікробіологічний скринінг синтезованих сполук за 24 тестами. Для найбільш перспективної субстанції – етилового ефіру 4-карбетоксіоксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти (бензодіокс) – проведені доклінічні дослідження. Розроблено дослідно-промисловий синтез субстанції бензодіокс та методики стандартизації.

**Ключові слова:** *о*-галогенбензойні, ароматичні амінокислоти, акридин, синтез, реакційна здатність, фізико-хімічні властивості, біологічна активність, організація виробництва субстанції бензодіокс.

**Isaev S.G. Synthesis, reactionary ability and biological activity derivatives *o*-halogenbenzoic, aromatic aminoacides and acridine. – A manuscript.**

A theis for Doctor in Pharmacy Degree in speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy – National University of Pharmacy, Kharkov, 2008.

The thesis is devoted to the development of new promising scientific approach in the synthesis of BAS on the basis of *o*-halogenbenzoics, aromatic aminoacids (anthranilic, meta-, para-aminobenzoic, N-phenylanthranilic) and acridine. On the basis of methods developed there has been out the synthesis of about 900 new substances. The approach to N-phenylanthranilic acids (N-PhAA) was proposed (Pat. №33114A, inform. letters №118-98, №43-03, №45-07). For the confirmation of the structure, pyrity and reactivity element, IR-, UV-, NMP-, mass-spectral, thermogravimetric and chromatographic methods of analysis, ionization constants and theoretical quantum-chemical calculations have been used. The constants of ionization 3-nitro-, 3,5-dinitro-, 3,5-dichlor-N-PhAA and factors of their distribution in water-octanole of a mix. The technique of quantivative definition N-PhAA substituente by a method of biphase titration in system octanol-water is offered. The kinetics of the alkaline hydrolysis reaction for methyl esters of 3-nitro-N-PhAA in binary dioxin-water were studied in temperature 318-358K. Its second order was proved, the constants of the reaction rate were determined. The acid-base properties for properties for substituents of 9-chlor-, 9-hydrazinoacridine, 9-thioacridone were investigated.

There has been carried out the pharmacological and microbiological screening of the synthesized throung 24 testes. For the most perspective substance – ethyl ester 4-carbethoksioxamoilhydrazid oxanilic acid (benodiox) – preclinical investigation were carried out. Experimental and industrial synthesis development of benzodiox and methods of standartization.

**Key words:** *o*-halogenbenzoic, aromatic aminoacids, acridine, synthesis, reactionary ability, physico-chemical properties, biological activity, organization of production substance benzodiox.

**Исаев С.Г. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных *орто*-галогенбензойных, ароматических аминокислот и акридина. – Рукопись.**

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

Диссертация посвящена разработке перспективного направления в синтезе БАВ на основе производных *орто*-галогенбензойных, ароматических аминокислот (антраниловой, *мета*-, *пара*-аминобензойных, N-фенилантраниловых) и акридина. Экспериментальными исследованиями установлено преимущество конструирования БАВ, которые содержат несколько фармакофорных групп, имеют катионно-анионное строение, что приводит к улучшению фармакологических и химико-технологических свойств субстанций.

Разработаны препаративные методики получения алкил-, арил-, глюкозамидов, D-(+)-глюкозиламмониевых солей, гидразидов и их производных замещенных *о*-галогенбензойных кислот. Установлено, что при гидразинолизе эфиров или хлорангидридов замещенных *о*-хлорбензойных кислот в зависимости от условий синтеза, природы и положения заместителей в бензольном кольце образуются гидразид или 3-оксо-1,2-дигидроиндазол. Термогравиметрическим методом изучены условия внутримолекулярной циклодегидратации 2-гидразино-3-нитробензойной кислоты в 7-нитро-3-оксо-1,2-дигидроиндазол. Разработаны одностадийные методы синтеза N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловых, анилидов нитро- и хлорзамащенных 2-карбоксисукцин(глутар)аниловых кислот. Предложены оригинальные методы получения N-фенилантраниловых кислот (N-ФАК) в твердой фазе (пат. №33114А), в водной среде с использованием гетерогенного катализатора и катализаторов фазового переноса (информ. письма №118-98, №43-03, №45-07). Определены константы ионизации в водно-диоксановой смеси и коэффициенты распределения в системе – октанол-вода для нитро- и галогензамещенных N-ФАК, которые использовались для моделирования зависимости биологической активности от физико-химических параметров. Разработана экспрессная методика количественного определения N-ФАК и мефенамовой кислоты методом двухфазного титрования в системе октанол-вода (информ. письмо №44-03). Изучена кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров 3-нитро-N-ФАК в интервале температур 318-358К, установлен ее второй порядок, рассчитаны кинетические (ЕА, lnA) и термодинамические (ΔН≠, ΔS≠, Δσ≠) параметры активации. Также исследованы кислотно-основные равновесия в растворах замещенных 5-нитро-9-хлоракридина и их производных – 9-гидразиноакридинов, 9-тиоакридонов. Строение и индивидуальность, реакционная способность синтезированных соединений подтверждена с помощью комплекса современных методов исследования: элементный, ИК-, УФ-, ПМР-, масс-спектральные, термогравиметрический, хроматографический методы анализа, константы ионизации, теоретические квантово-химические расчеты, а также встречный синтез.

Данные фармакологического скрининга по 24 тестам позволили обнаружить соединения с выраженной противовоспалительной, анальгетической, репаративной, хондропротекторной, диуретической, противомикробной и другими видами активности. На 29 новых субстанций, как БАВ, получено 21 патент Украины. Создан банк данных по биологической активности, обнаружены некоторые закономерности связи «структура – активность – токсичность» (информац. письмо №193-03), что позволит повысить эффективность направленного синтеза БАВ. Изучена возможность использования солей 9-аминоакридиния в суббактериостатических дозах для повышения специфической активности натриевой соли бензилпенициллина (информ. письмо № 61-98). Для субстанции бензодиокс завершаются доклинические исследования, разработана, организована промышленная технология производства и проект АНД.

**Ключевые слова:** *о*-галогенбензойные, ароматические аминокислоты, акридин, синтез, реакционная способность, физико-химические свойства, биологическая активность, организация производства субстанции бензодиокс.

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