

**ДЕРЖКОММЕДБІОПРОМ  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

На правах рукопису  
Для службового користування  
Прим. № 184

УДК 547.551.42+547.583.5]:615.07

**ЯРВМЕНКО ВІТАЛІЙ ДМИТРОВИЧ**

**ОКСАНІЛОВІ ТА  
N-АРИЛ-(ГЕТЕРИЛ)-АНТРАНІЛОВІ КИСЛОТИ,  
ЇХ ВЛАСТИВОСТІ, ПЕРЕТВОРЕННЯ  
ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

15.00.05 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків — 1997.

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Української фармацевтичної академії (м.Харків).

Науковий керівник: — кандидат фармацевтичних наук,  
доцент Ісаєв С.Г.

Офіційні опоненти: — доктор хімічних наук,  
професор Болотов В.В.  
— кандидат фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник  
Медведєва Т.В.

Провідна установа — Запорізький державний медичний  
університет.

Захист відбудеться " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 1997 р. о \_\_\_\_ год.  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 02.43.01  
при Державному науковому центрі лікарських засобів  
(310085, м.Харків-85, вул.Астрономічна, 33).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДНЦЛЗ.

Автореферат розісланий " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 1997 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради, доктор фармацевтичних  
наук, професор, член-кор. ІА України

 М.О.Казарінова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Об'єктами досліджень для пошуку біологічно активних сполук було обрано похідні щавлевої, ортогалогенбензойної, феніл-(гетерил)антранілових кислот, що містять в своїй структурі D-(+)-глюкозамін, а також акридин. Широкі можливості для хімічних перетворень, доступність і низька вартість початкових продуктів визначають перспективність даних груп похідних в плані пошуку біологічно активних речовин (БАР). Крім того, щавлева, антранілова кислоти та D-(+)-глюкозамін є природними метаболітами організму людини і тварин. Введення цих речовин в структуру БАР сприяє зниженню токсичності останніх і створює передумови для синтезу речовин із заданим характером дії.

В цьому плані заслуговують уваги раніш не досліджені похідні 2-метил-5- та 6-нітро-, 2-хлор-3-карбооксиоксанілових кислот, що містять у своїй структурі D-(+)-глюкозамін та 9-аміноакридин.

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи є розробка методів синтезу 2-метилнітрооксанілової, 2-хлор-3-карбооксиоксанілової, галогенбензойної, феніл-(гетерил)-антранілової кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей, хімічних перетворень, біологічної активності одержаних сполук, а також їх солей з 9-аміноакридинами та D-(+)-глюкозаміном.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні задачі:

1. Розробити препаративні методики синтезу ефірів, D-(+)-глюкозиламонієвих солей, алкіламідів, гідразидів, R-іденгідразидів, арилсульфогідразидів 2-метил-5- та 6-нітрооксанілових кислот; етилових ефірів 2-метил-нітрооксанілоїлгідразиду та гетериламідів 2-метилнітрооксанілоїлгідразиду щавлевої кислоти.

2. Синтезувати амідн та R-іденгідразиди 2-хлор-3-карбооксиоксанілової кислоти, вивчити реакцію гідразинолізу ефірів та

хлорангідридів бензойної кислоти. На основі бензойної кислоти одержати їх D-(+)-глюкозиламонієві солі.

3. Здійснити синтез заміщених орто-галогенбензойних, N-феніл-(гетерил)-антраїлових кислот і на їх основі одержати відповідні 9-хлор- та 9-аміноакридини. Синтезувати D-(+)-глюкозиламід та D-(+)-глюкозамонієві солі заміщених галогенбензойних, феніл-(гетерил)-антраїлових кислот, що містять аміно та нітрогрупи, в різних положеннях бензольного кільця з метою пошуку речовин з протизапальною активністю. Одержати солі на основі 9-аміноакридинів та ароматичних кислот з метою оптимізації пошуку сполук з антимікробною дією.

4. Провести фармакологічний скринінг.

**Наукова новизна.** Розроблено препаративні методики одержання нових біологічно активних похідних 2-метил-5- та нітрооксанілової, 2-хлор-3-карбоксіоксанілової, галогенбензойних, N-R-антраїлових кислот та їх солей з D-(+)-глюкозаміном та 9-аміноакридинами. В процесі роботи цілеспрямовано синтезовані 170 неописаних в літературі сполук. Проведено фармакологічний скринінг одержаних речовин.

Серед синтезованих сполук виявлено речовини з високою антимікробною, протизапальною, діуретичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, кардіопротекторною активностями. Показана можливість використання солей 9-аміноакридину як мікроодатків для збільшення активності антибіотиків.

Показані переваги пошуку біологічно активних речовин катіонно-аніонної будови, де катіонною часткою є D-(+)-глюкозамін і заміщені 9-аміноакридину.

На сполуки з високою біологічною активністю одержано патент України.

**Практична значимість роботи.** Представлений в роботі експеримент-

тально-теоретичний матеріал (препаративні методики та результати фармакологічного скринінгу) використовується в наукових дослідженнях та учбовому процесі УкрФА та Харківського НДІ ортопедії та травматології ім.М.І.Ситенка. Синтезований 2-бромбензоат 2-етоксиг-6,9-діаміноакридиній, який проявляє виражену антимікробну та протизапальну активність, проходить доклінічні дослідження в Харківському НДІ ортопедії та травматології. Для вищезгаданої субстанції розроблений проект ТФС та лабораторний регламент.

**Зв'язок дослідження з проблемним полем фармацевтичних наук.**

Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Української фармацевтичної академії (№ державної реєстрації 0193U018260).

**Апробація.** Матеріали роботи доповідались і обговорювались на 7-й республіканській школі "Біологія опорно-рухового апарату" (Харків, 1994), на засіданні Всеукраїнського наукового товариства ортопедів-травматологів, присвяченому 60-річчю з дня заснування товариства (Полтава, 1995), на науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю Української фармацевтичної академії (Харків, 1996) та студентських наукових конференціях (1993-1996).

**Публікації.** За матеріалами дисертації одержано патент України, надруковано 10 статей та 7 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 274 сторінках машинопису, містить 87 таблиць, 25 рисунків, 7 схем і складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, загальних висновків і списку літератури (302 найменування, з них 61 -- іноземні).

**Об'єкти і методи дослідження.** Об'єктами дослідження стали: 2-метил-5-(6-)-нітро, 2-хлор-3-карбоксоксиоксанілові, ортогалогенбензойні, 3-нітро- (3-аміно)-N-феніл-, 3,5-дихлорантранілові кис-

лоти, 5-нітро- (6-аміно-)-9-аміноакридини.

Вивчені ІЧ-, УФ-, ПМР-, мас-спектри одержаних речовин. Для обґрунтування реакційної здатності ряду речовин використані методи квантової хімії. Індивідуальність речовин підтвердили методом ТШХ.

#### Особистий внесок пошукувача полягає:

- в аналізі сучасного стану фармації за вище вказаними об'єктами;
- у виборі оптимальних параметрів одержання наведених груп речовин;
- у виконанні фармакологічного скринінгового тестування і поглибленого доклінічного дослідження субстанції 2-бромбензоату 2-етокси-6,9-діаміноакридинію;
- в участі в інтерпретації одержаних результатів експериментальних хімічних та біологічних досліджень.

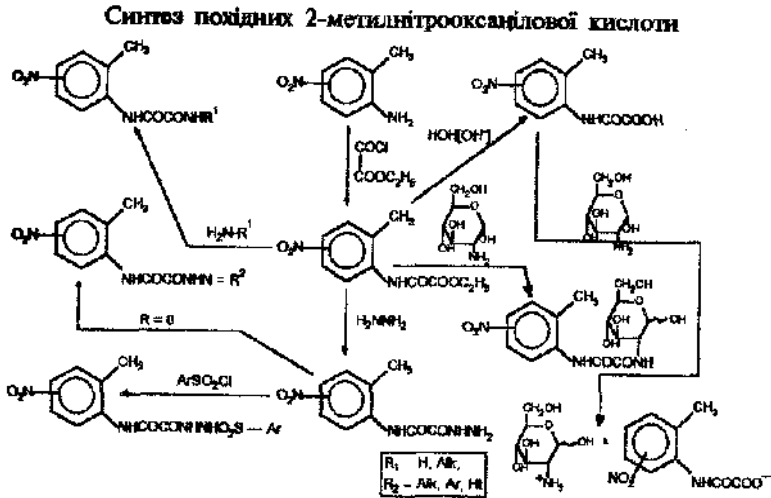
## ЗМІСТ РОБОТИ

### 1. Синтез та властивості похідних 2-метил-5-

#### (6)-нітрооксанилових і 2-хлор-3-карбоксоксанилової кислот

Синтез здійснювали з використанням орто-галогенбензойних кислот — 4- та 5-нітротолуїдинів-1,2 заводського та лабораторного виробництва. Одержання оксамойльних похідних нітротолуїдинів-1,2 представлено на схемах 1 та 2.

Ацилювання нітротолуїдинів-1,2 здійснювали хлорангідридом моноетилоксалату у співвідношенні 1:1,5 в присутності піридину в середовищі льодяної оцтової кислоти. Методом якісного хроматографічного контролю показано, що реакція етоксалилювання толуїдинів практично завершується протягом 60 сек. Ацетилювання трикратним надлишком діетилоксалату приводило до утворення 6'-метилнітроанлідів 2-метил-5- та 6-нітрооксанилової кислоти.



В ПМР-спектрі етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанилової кислоти є два синглети при 1,34 м.д. та 2,36 м.д., які характеризують протони метильних груп відповідно етоксигрупи та толуїдин. Метиленова група ( $-\text{CH}_2$ ) алкільного залишку проявляється у вигляді квартетного сигналу в області 4,34 м.д. Протони ароматичної системи виражені при 7,58; 8,01 та 8,31 м.д. Пік сигналу NH-групи зсунутий в зону слабких полів і проявляється при 10,54 м.д.

Слід відзначити легкість реакції омилювання в етилових ефірах, яка протікає при кімнатній температурі. Характер смуг поглинання валентних коливань гідроксилу в ІЧ-спектрах 2-метил-5-нітрооксанилової кислоти в області  $2900 \text{ см}^{-1}$  та  $2520 \text{ см}^{-1}$  дозволяє передбачити наявність міжмолекулярного зв'язку між двома молекулами кислоти:

$$\left( \begin{array}{c} \text{OH} \cdots \text{O} \\ | \quad \quad \quad | \\ -\text{C} \quad \quad \quad \text{C}- \\ || \quad \quad \quad || \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{HO} \end{array} \right)$$

Враховуючи те, що уведення в структуру D-(+)-глюкозаміну сприяє зниженню гострої токсичності і розширенню спектра

фармакологічної дії речовин, здійснений синтез D-(+)-глюкозил-амінів та D-(+)-глюкозамонієвих солей 2-метилнітрооксанілових кислот.

Шляхом взаємодії етилових ефірів 2-метилнітрооксанілових кислот з амінами та гідрозингідратом одержані N-заміщені амідні та гідразиди. На основі гідразидів синтезовані R-іденгідразиди та арилсульфогідразиди 2-метил-5- та 6-нітрооксанілових кислот. Будова одержаних сполук підтверджена сучасними методами аналізу (елементний, ІЧ, УФ-, ПМР-спектроскопії), зустрічним синтезом, якісними реакціями, а індивідуальність — методом ТПХ.

Етилові ефіри N-R-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти синтезовані в результаті взаємодії гідразидів 2-метил-5- та 6-нітрооксанілової кислоти з етоксанільхлоридом в середовищі диметилформаміду в присутності піридину (схема 2). Вони омилюються водними лугами з утворенням 2-метил-5- та 6-нітрооксанілоїлгідразидів щавлевої кислоти.

Експериментальні дослідження показали, що амідизування етилових ефірів N-R-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-гіадіазолінами в середовищі диметилформаміду у співвідношеннях 1:1 та 2:1 не відбувається.

Розглядаючи структуру N-R-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти можна передбачити існування внутрішньомолекулярного водневого зв'язку за рахунок водно  $\alpha$ -NA-групи та карбонілу етоксанільного залишку, що узгоджується з даними літератури.

Наведена в дисертації структура пояснює знижені електрофільні властивості складноефірної групи наявністю негативного заряду у сусіднього атома кисню. Тому амідзування в цьому випадку і буде ускладнене. В результаті реакції в еквімолекулярних співвідношеннях ефіру та 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-гіадіазолу утворюється тільки сіль. Тому синтез 2'-[N-(5'-алкіл-1,3,4-гіадіазоліл)]-амідів



2-метил-5- та 6-нітрооксанілоїлгідрозидів здійснений за допомогою способів А та Б за загальноприйнятими методиками (схема 2).

При взаємодії етилового ефіру 2-хлор-3-карбоксіоксанілової кислоти з гідразин гідратом та первинними амінами синтезовані, відповідно, аміди та гідрозид цієї кислоти. На основі одержаного 2-хлор-3-[N-(R-оксамоїлгідрозиду)]-бензойної кислоти з альдегідами та кетонами в середовищі диметилформаміду при нагріванні одержані R-іденгідрозиди вказаних кислот (схема 3).

З метою одержання речовин з протизапальною активністю здійснений синтез D-(+)-глюкозиламонієвих солей 2-хлор-3-[N-(R-оксамоїламіно- та гідрозидозаміщених)]-бензойної кислоти (схема 4). Одержані солі розчиняються в воді і дають позитивні реакції з аміачним розчином срібла нітрату та реактивом Фелінга.

В ІЧ-спектрах сполук, представлених на схемах 3, 4, виявлені характеристичні смуги поглинання в області  $1760-1680 \text{ см}^{-1}$ , що відповідає валентним коливанням C=O-груп. Валентні коливання карбоксилат-іону ( $\text{COO}^-$ ) представлені інтенсивною смугою при

Схема 2

### Синтез 2'-[N-(5'-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл)]-амідів

#### 2-метил-нітрооксанілоїлгідрозиду шавлевої кислоти

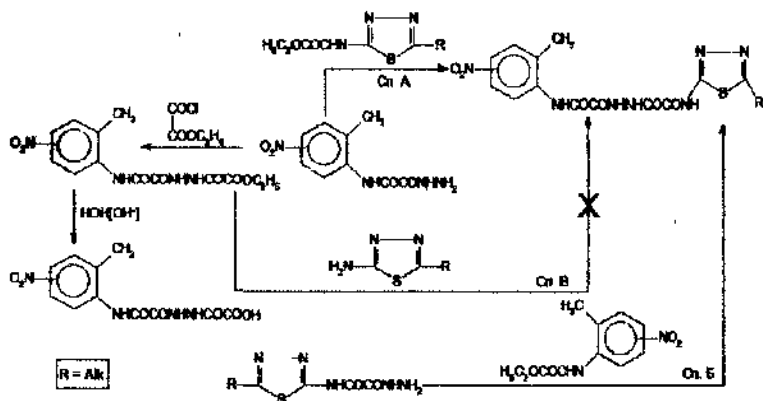


Схема 3

Синтез амідів, R-іденгідрозидів 2-хлор-3-карбоксиоксамілової кислоти і продуктів їх циклізації 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів

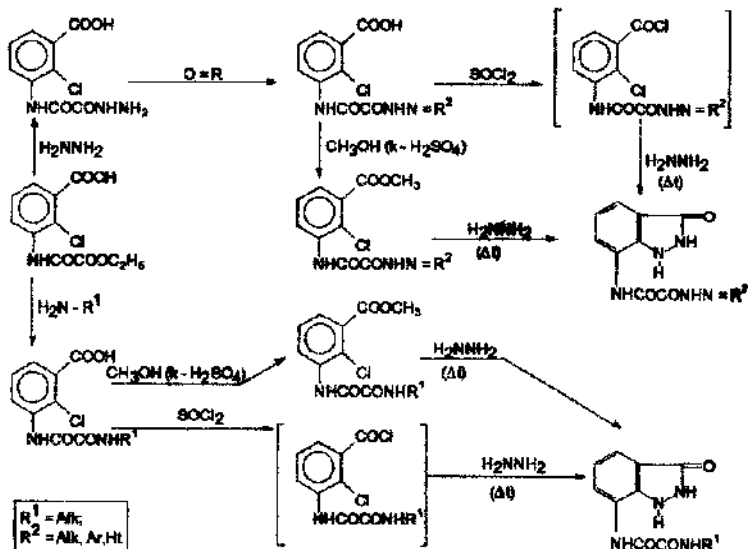
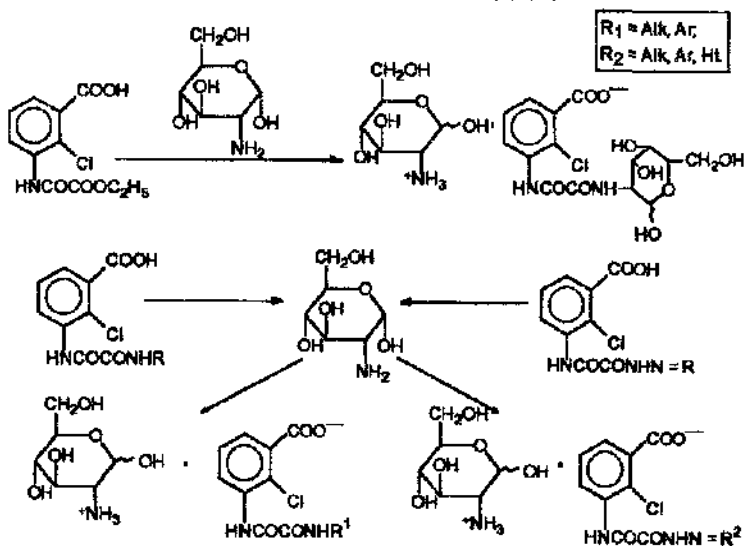


Схема 4

Синтез похідних

2-хлор-3-карбоксиоксамілової кислоти з D-(+)-глюкозаміном



1575-1400  $\text{cm}^{-1}$ . Про наявність амонієвого катіону в солях свідчать слабоінтенсивні смуги при 2940-2860  $\text{cm}^{-1}$ .

В результаті гідразинолізу ефірів та хлорангідридів заміщених 2-хлор-3-[N-(R-оксамоїламіно)]- та [N-(R-оксамоїл-R-іденгідрозидо)]-бензойної кислоти нами замість гідразидів цієї кислоти одержані відповідні похідні індазолу (схема 3). Реакція циклізації протікає протягом 10-15 хв. з виходом цільових продуктів 88-96%. Структура одержаних похідних підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-спектрами та якісними реакціями.

## 2. Синтез і властивості D-(+)-глюкозиламідів

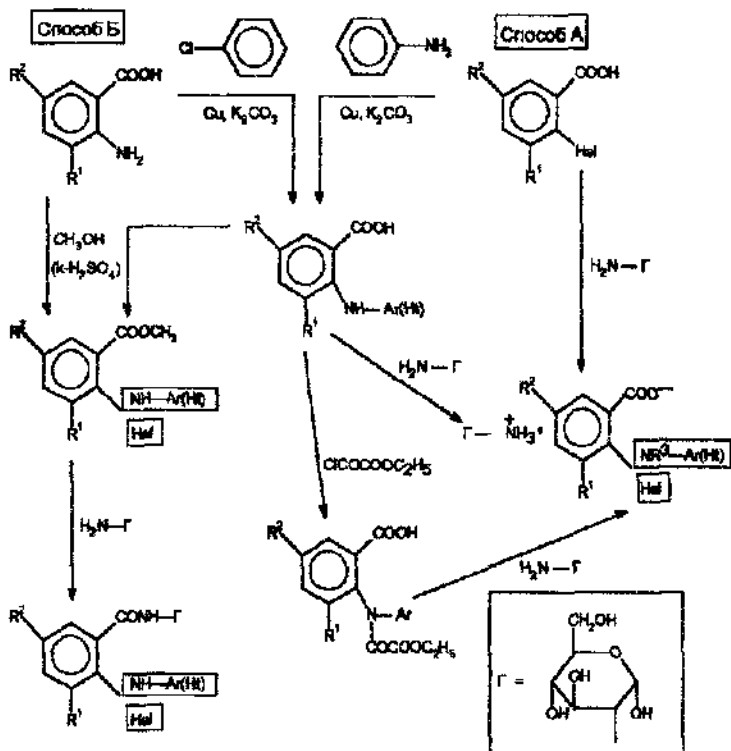
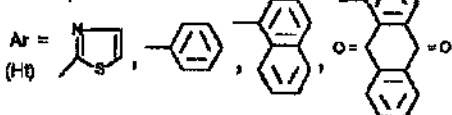
та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених

O-галогенбензойних та фенілантранілових кислот

Синтез D-(+)-глюкозиламідів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених орто-галогенбензойних кислот здійснювали за схемою 5.

Заміщені N-феніл-(гетерил)-антранілової кислоти одержані за реакцією Ульмана: конденсацією орто-галогенбензойних кислот з ароматичними або гетероциклічними амінами (спосіб А), або арилюванням антранілової кислоти заміщеними хлорбензолу (спосіб Б). З розглянутих способів одержання фенілантранілових кислот слід віддати перевагу способу А, де диметилформамід використовується як розчинник (схема 5). Заміщені 3-аміно-фенілантранілової кислоти синтезовані відновленням 3-нітро-фенілантранілових кислот гідразин-гідратом в присутності нікелевого каталізатора в етанолі. Етоксалілювання заміщених 3-нітрофенілантранілових кислот за вторинною аміногрупою проводили в середовищі сухого ацетону в присутності піридину протягом 2 год. за схемою 5.

Глюкозиламідів та глюкозиламонієві солі арил- та гетерилантранілових кислот одержані аналогічно заміщенням галогенбензойної кислоти.

Синтез бензойних, *N*-*R*-антрацілових кислот та їх похідних
 $\text{R}^1 = \text{H, Cl, NO}_2, \text{NH}_2$ 
 $\text{R}^2 = \text{H, Cl, NO}_2$ 
 $\text{R}^3 = \text{H, COCOCOC}_2\text{H}_5$ 
 $\text{Hal} = \text{Cl, Br}$ 


Інтерпретація ІЧ- та УФ-спектрів дозволяє передбачити в 3-нітро-3,5-дихлорфенілантранілових кислотах наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, що узгоджується з даними літератури.

Смуги поглинання валентних коливань в області  $2945\text{--}2908\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ) та  $1704\text{--}1608\text{ см}^{-1}$  ( $\text{COO}^-$ ) свідчать про наявність в Д-(+)-глюкозиламонієвих солях амонійної та карбоксилатної груп. Для підтвердження одержаних солей проведена мас-спектрометрія Д-(+)-глюкозиламонієвої солі 4'-етокси-3-нітрофенілантранілової кислоти. Одержаний мас-спектр характеризується інтенсивним піком, що відповідає протонізованому катіону Д-(+)-глюкозаміну з молекулярною масою  $m/z = m + 1 = 180$ .

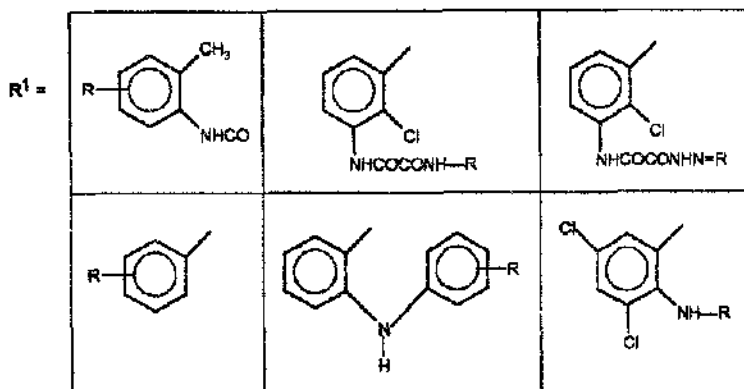
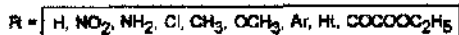
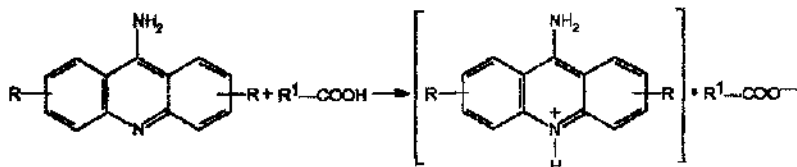
### 3. Синтез і властивості заміщених 9-аміноакридину та їх солей з ароматичними кислотами

Особливо цікавими в плані пошуку антимікробних засобів є похідні 9-аміноакридину та їх солі.

Для одержання метил-, диметил-, метоксизаміщених-5-нітро-9-аміноакридинів використані 9-хлоракридини, синтезовані циклізацією відповідних фенілантранілових кислот двократним за вагою надвишком хлорокису фосфору без розчинника. При циклізації 3'-метокси-3-нітрофенілантранілової кислоти утворюється суміш ізомерних 1- та 3-метокси-5-нітро-9-хлоракридинів, які розділяються з урахуванням їх різної розчинності в етанолі. При взаємодії 9-хлоракридинів з амонію карбонатом в середовищі фенолу одержані відповідні 5-нітро-9-аміноакридини (схема 6).

Одержання солей здійснювали взаємодією органічних кислот з 9-амінозаміщеними акридину (схема 6). Реакція солеутворення 9-аміноакридинів з різними кислотами протікає за кільцевим азотом акридинового циклу, про що свідчать дані літератури і власних досліджень.

Синтез оксанілатів, бензоатів,  
**N-(арил-)-гетерилантранілатів заміщених 9-аміноакридинію**



Синтезовані солі — забарвлені кристалічні речовини, що розчиняються в воді, спирті, диметилсульфоксиді. Будова 38 неописаних в літературі солей підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР- та мас-спектрів, а індивідуальність — методом хроматографії в ТШС (свідками були початкові продукти синтезу).

**4. Біологічна активність похідних 2-метил-5- (6)-нітро-,  
2-хлор-3-карбоксіоксанилових, галогенбензойних,  
N-R-антранилових кислот та їх солей  
з D-(+)-глюкозаміном та 9-аміноакридинами**

Дослідження біологічної активності синтезованих речовин проводили на кафедрах медико-біологічного профілю Української фармацевтичної академії та в Харківському НДІ ортопедії та травматології ім.М.І.Ситенка.

Зі 170 вперше одержаних сполук 136 були цілеспрямовано піддані фармакологічному скринінгу на виявлення протизапальної, діуретичної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, кардіопротекторної та антимікробної активності.

Дані біологічного аналізу свідчать, що:

1. Похідні 2-метилнітрооксанилової кислоти мають протизапальну активність; їх  $DL_{50}$  при внутрішньоплунковому уведенні 2500-5000 мг/кг; за антиексудативною активністю вони розташовуються таким чином: глюкозиламідні 2-метилнітрооксанилових кислот > глюкозиламонієві солі = гідразиди > арилсульфогідразида > кислоти > етилові ефіри;

— серед похідних 2-метил-5- та 6-нітрооксанилової кислоти виявлені 3 сполуки, які проявляють діуретичний ефект сильніш або на рівні гіпотіазиду;

— похідні 2-метилнітрооксанилової кислоти проявляють вкрай слабку бактеріостатичну дію. Винятком є арилсульфогідразида, що зумовлено, на наш погляд, наявністю в їх структурі фрагменту  $Ar-SO_2NHNH-$ ;

— антиоксидантну активність похідні 2-метилнітрооксанилової кислоти не проявляють.

2. D-(+)-глюкозиламонієві солі амідів та R-іденгідразидів 2-хлор-3-карбоксіоксанилової кислоти проявляють виражену

протизапальну дію в дозі 20 мг/кг при гострій токсичності 3000-4000 мг/кг. Уведення D-(+)-глюкозаміну як катіону значно сприяє зниженню токсичності. МПК цих сполук по відношенню золотистого стафілококу, сінної, кишкової та синьогнійної паличок знаходяться в межах 15,6-62,5 мкг/мл.

3. D-(+)-глюкозиламіднi та D-(+)-глюкозиламонієві солі ортогалогенбензойної та замішених N-R-антранілової кислот в дозах 10 і 25 мг/кг проявляють антиексудативну дію на моделі каргенінового набряку. Можна припустити, що глюкозамінова частина молекули є грузюко-носієм, що підвищує протизапальну активність, в силу її мембранотропності;

— уведення в структуру замішених ортогалогенбензойних та N-R-антранілових кислот D-(+)-глюкозаміну в усіх випадках сприяє зниженню гострої токсичності.

4. Антимікробна активність солей 9-аміноакридинію з ароматичними кислотами визначається катіонною та аніонною частинами молекули;

— за результатами скринінгу виявлено 16 сполук, що перевищують активність етакридину лактату по відношенню золотистого стафілококу, 13 сполук — по відношенню до сінної та кишкової паличок та 17 солей, які інгібують паличку синьозеленого гною сильніше, ніж фармакопейний препарат;

— уведення як аніонної частини замішених ароматичних кислот сприяє різкому зниженню гострої токсичності;

— вивчена можливість використання 2-бромбензоату 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію як мікрододатку до антибіотика бензилпеніциліну натрієвої солі для потенціювання його дії. Інгібуюча дія антибіотика в цьому випадку по відношенню золотистого стафілококу та синьогнійної палички збільшувалася вдвічі;



— 2-бромбензоат 2-етокси-6,9-діаміноакридинію поряд з високою антимікробною дією проявляє виражену протизапальну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та кардіопротекторну активність. Це робить можливим його застосування для лікування інфекційного міокардиту;

— доклінічне вивчення субстанції 2-бромбензоату 2-етокси-6,9-діаміноакридинію показало доцільність продовження досліджень в напрямку удосконалення форми та схеми введення цієї субстанції в організм, а також вивчення можливості її локального використання для лікування гнійних артритів.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Синтезовано 170 неописаних в літературі речовин в ряду похідних 2-метил-5- та 6-нітрооксанилової, 2-хлор-3-карбоксіоксанилової, орто-галогенбензойних N-арил-(гетерил)-антранілових кислот і на їх основі одержані солі з D-(+)-глюкозаміном та 9-аміноакридинами. Будова синтезованих речовин підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР- та мас-спектрів, результатами зустрічного синтезу, якісними реакціями, а їх індивідуальність — методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. Запропоновані препаративні методики одержання етилових ефірів, D-(+)-глюкозиламідів, D-(+)-глюкозиламонієвих солей, алкіламідів, гідразидів, R-іденгідразидів, арилсульфогідразидів, оксанилолгідразидів 2-метил-5- та 6-нітрооксанилової кислоти. Експериментально встановлено, що амідкування етилових ефірів 2-метилнітрооксанилолгідразидів щавлевої кислоти не відбувається. Це можна пояснити зниженням електрофільних властивостей складноєфірної групи за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку.

3. Встановлено, що при гідразинолізі замість гідразидів 2-

хлор-3-[N-(R-оксамойламідів)] та [N-(R-ідентідрозидів)]-бензойної кислоти утворюються продукти циклізації — 7-оксамойлазаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу.

4. З метою пошуку сполук з протизапальною активністю здійснений цілеспрямований синтез D-(+)-глюкозиламідів та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених орто-галогенбензойних та N-R-антранілових кислот;

— методами ІЧ-, УФ-спектроскопії підтверджена наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в 3-нітро- та 3,5-дихлорфенілантранілових кислот, що узгоджується з даними літератури.

5. З метою пошуку антимікробних засобів здійснений синтез солей на основі заміщених 9-аміноакридинів та ароматичних кислот.

6. За результатами фармакологічного скринінгу 136 сполук виявлені субстанції з високою протизапальною (9), діуретичною (3), антимікробною (18), антиоксидантною (1), мембраностабілізуючою (1), кардіопротекторною (1) активністю:

— встановлено, що уведення в структуру сполук D-(+)-глюкозаміну в більшості випадків сприяє збільшенню протизапальної активності і зниженню гострої токсичності;

— вивчена можливість використання бензоатів 5-нітро-9-аміноакридинію як мікродобавки до натрієвої солі бензилпеніциліну для потенціювання дії антибіотика;

— доклінічне вивчення 2-бромбензоату 2-етокси-6,9-діаміноакридинію, свідчать про доцільність його дослідження в напрямку удосконалення форми і схеми уведення в організм, а також вивчення можливості її локального застосування для лікування гнійних артритів.

Для вищезгаданої субстанції розроблений проєкт тимчасової фармакопейної статті.

**Основний зміст роботи вкладений у наступних публікаціях:**

1. Влияние производных 9-аминоакридиния на метаболические реакции при повреждении костно-хрящевой системы /В.Д.Яременко, С.Г.Исаев //Ортопед.травматол. — 1994. — №4. — С.109.
2. Влияние производных 9-аминоакридиния на заживление ран в эксперименте /О.П.Тимошенко, В.Д.Яременко, С.Г.Исаев //Ортопед. травматол. — 1995. — №1. — С.54-57.
3. Влияние хлорэтакрина и бромэтакрина на заживление инфицированных повреждений костно-суставного аппарата в эксперименте /В.Д.Яременко, С.Г.Исаев //Ортопед.травматол. — 1995. — №4. — С.45-48.
4. Исаев С.Г., Яременко В.Д., Павлий А.И., Ткач А.А. Анализ скрининговых исследований производных бензойной кислоты, проведенных в УкрФА и перспективы дальнейшего поиска биологически активных соединений //Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств: Сб.науч. статей международной науч.-практич. конф. — Харьков, 1995. — С.74-75.
5. Противовоспалительная активность D-глюкозиламмониевых солей 3-нитрофенилантрапиловых кислот /С.Г.Исаев, В.Д.Яременко, И.А.Зуянec, Н.С.Пивненко //Доп. в ГНТБ Украины 04.04.95, №692-Ук 95.
6. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность R-иденгидразидов 2-хлор-3-карбоксихлоридовой кислоты и их D-глюкозиламмониевых солей /С.Г.Исаев, В.Д.Яременко, Н.А.Волкова, Г.П.Жегунова //Доп. в ГНТБ Украины 04.04.95, №691 - Ук 95.
7. Глюкозамин. Распространение в природе, метаболизирование в организме человека, физико-химические свойства и биологическая активность (обзор литературы) /В.Д.Яременко, С.Г.Исаев, А.И.Павлий и др. //Доп. в ГНТБ Украины 22.01.96 №349 — Ук 96.

8. Исаев С.Г., Яременко В.Д., Ткач А.А. Скрининговые исследования новых соединений в ряду фенилантраниловых кислот и их производных — глюкозиамидов и солей с глюкозаминном //Лекарства-человеку: Сб.науч.статей международного сборника материалов по созданию и апробации новых лекарственных средств. — Харьков, 1996. — Т.1. — С.125-127.
9. Рішення про видачу патенту України по заявці №94042101, МПК<sup>5</sup> C07D 219/08, A61K 31/435. 2-етокси-6,9-діаміноакридиніо галогенбензоати, що проявляють антимікробну, протизапальну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та кардіопротекторну активність /С.Г.Исаев, В.Д.Яременко, О.П.Тимошенко та ін. (Україна) Заявл.14.04.94.
10. Исаев С.Г., Яременко В.Д. Изучение реакции гидразинолиза 2-хлор-3-карбокси-N-замещенных оксаниловой кислоты /Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — №7. — С.44-49.
11. Яременко В.Д., Исаев С.Г. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность амидов 2-метилнитрооксаниловой кислоты /Вестник проблем биологии и медицины. — 1997 — №7. — С.65-72.
12. Конструирование биологически активных веществ катионно-анионного действия на основе ароматических карбоновых кислот и органических оснований /С.Г.Исаев, И.А.Зупанец, А.И.Павлий и др. //Создание лекарственных средств: Тез.докл.Рос.науч. конф. — М., 1992. — С.90-91.
13. Синтез, анализ, биологические свойства и изучение технологических свойств субстанции на основе галондбензойной кислоты и акридина /В.Д.Яременко, С.Н.Макаренко, С.Г.Исаев, Т.Н.Будникова //Современные проблемы фармации: Тез.докл. респ.науч.-практ.конф. — Харьков, 1993. — С.273.
14. Пошук хондропротекторів на основі дикарбонових кислот и

- D-(+)-глюкозамина /С.Г.Исаев, А.И.Павлий, В.Д.Яременко и др. //Оптимальные средства и методы иммунокорригирующей, противовоспалительной и противомикробной терапии: Тез. докл. научн.-практ.конф. — Харьков, 1993. — С.120.
15. Влияние производных 9-аминоакридиния на эффективность лечения инфицированных ран и переломов в эксперименте /О.П.Тимошенко, В.Д.Яременко, С.Г.Исаев и др. — там же. — С.251.
16. Синтез, фізико-хімічні властивості нітрооксанилових кислот та їх похідних /В.Д.Яременко, С.Г.Исаев, Л.М.Вороніна //Сучасні проблеми фармації: Тез. доп. респ. научн.-практ. конф. — Харків, 1994. — С.37.
17. Вивчення антимікробних властивостей субстанцій похідних 9-аміноакридинію в експерименті /С.Г.Исаев, О.П.Тимошенко, В.Д.Яременко //Тез. доп. 1 конгресу Світової федерації українських фармацевтичних товариств. — Львів, 1994. — С.327-328.
18. Пошук антимікробних засобів на основі похідних 9-аміакридину /С.Г.Исаев, В.Д.Яременко, А.О.Ткач, Г.М.Жилієва //Досягнення сучасної фармації — в медичну практику: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченій 75-річчю УкрФА. — Харків, 1996. — С.41.

### АННОТАЦИЯ

Яременко В.Д. Оксаниловые и фенил-N-арил-(тетерил)-антралиловые кислоты, их свойства, превращения и биологическая активность.

Диссертация-рукопись на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.05 — фармацевтическая химия и фармакогнозия. Государственный научный центр лекарственных средств, Харьков, 1997.

Защищается 17 научных работ, с том числе патент Украины,

которые содержат пути оптимизации поиска биологически активных веществ в ряду производных оксаниловой, ортогалогенбензойной, N-R-антралиновой кислот, а также некоторые закономерности между строением и их фармакологическим действием. Для 170 неописанных в литературе соединений предложены препаративные методики их синтеза.

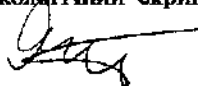
### SUMMARY

Yaremko V.D. Oxanylic, 2-(N-R)-aminobenzoic acids, the properties, conversion and biological activity.

Dissertation — handwritten for conveying a scientific-degree, Doctor of philosophy in the speciality 15.00.05 — Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. The State Scientific centre of medicinal agents; Kharkov, 1997.

17 Scientific projects been defended; including patent of Ukraine, which containe the routes of optimizing the search of biological-active substances in a chain of the derivatives oxanylic, orto-halogenbenzoic, N-(R)-aminobenzoic acids, and also a few dependency between the structure and pharmacological action. For 170 undefined, in scientific publications, compaeds proposed preparative methods of their synthesis.

Ключеві слова: оксанилова, ортогалогенбензойна, N-R-антралінова кислоти, D-(+)-глюкозамін, акридин, синтез, фізико-хімічні властивості, фармакологічний скринінг.



Формат 60×84/16. Бумага офсетная.  
Усл.-п. л. 1,24. Тираж 120 экз.  
Заказ № 445  
Отпечатано в АО «Бизнес Информ»

310003 Харьков, ул. Маршала Бажанова, 28, к. 319.  
Тел /факс (0572) 47-72-54, 14-03-89, 14-03-90