

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КОБЗАР НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА

УДК 542.91:54.04:57.025:547.581.2:547.583.5

**"СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ БРОМ-
І СУЛЬФАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНИХ,
N-R-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ"**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук,
доцент ІСАЄВ Сергій Григорович
*Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри медичної хімії*

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
БЕЗУГЛИЙ Петро Олександрович
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор
КОВАЛЕНКО Сергій Іванович
*Запорізький державний медичний університет,
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Захист відбудеться 16 травня 2008 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкіноська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук, професор

МАЛОШТАН Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

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

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- розробити препаративні методики одержання анілідів 4-бром-2-карбоксібукцинанілової кислоти;
- здійснити синтез амідів, гідрозидів, R-іденгідрозидів 5-бром-2-хлорбензойної кислоти;
- розробити методику синтезу 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензойних кислот і на їх основі синтезувати метилові ефіри, аміди та продукти їх циклізації;
- вивчити реакцію гідрозидолізу метилових ефірів 5-бром-2-хлор- та 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензойних кислот і дослідити можливість утворення гідрозидів або 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів при різних умовах проведення реакції;
- синтезувати 5-бром- та 5-бром-3-сульфамойл-N-фенілантранілові кислоти різними способами, провести їх порівняльний аналіз та розробити експрес-

методику їх кількісного визначення;

- з метою пошуку біологічно активних речовин одержати метилові ефіри, D-(+)-глюкозиламонієві та калієві солі 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензойних, 5-бром- і 5-бром-3-сульфамойл-N-фенілантранілових кислот;
- з метою оптимізації пошуку сполук з антимікробною дією ресинтезувати заміщені 9-аміноакридину і на їх основі одержати солі з 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензойними та 5-бром-3-сульфамойл-N-фенілантраніловими кислотами;
- довести будову та індивідуальність синтезованих сполук фізико-хімічними методами (ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією), хроматографією в тонкому шарі сорбенту і в деяких випадках зустрічним синтезом;
- здійснити біологічний скринінг синтезованих сполук, визначити залежність їх біологічної активності від хімічної будови, виявити перспективну субстанцію для подальших поглиблених фармакологічних досліджень і розробити для цієї речовини проект АНД.

Об'єкти дослідження: похідні 5-бромантранілової, 5-бром-2-хлор-, 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензойних, 5-бром- та 5-бром-3-сульфамойл-N-фенілантранілових кислот і продукти їх хімічних перетворень.

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

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

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

Удосконалені та апробовані методики синтезу бромзаміщених N-фенілантранілових кислот. Запропонований спосіб синтезу N-фенілантранілових кислот з використанням каталізатору фазового переносу (інформаційний лист №45-

2007) та розроблено експресну методику їх кількісного визначення (інформаційний лист №44-2003).

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

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

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

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

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