

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

ДЕВЯТКІНА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

**СИНТЕЗ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
МЕТОКСИЗАМЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНИХ, N-R-АНТРАНІЛОВИХ
КИСЛОТ ТА АКРИДИНУ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор

Ісаєв Сергій Григорович

Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри медичної хімії

**Офіційні
опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор

ПЕТЮНІН ГЕННАДІЙ ПАВЛОВИЧ

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

доктор фармацевтичних наук, професор

ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України,
завідувач відділу синтезу фізіологічно активних речовин

Захист відбудеться “26” червня 2015 р. о 10⁰⁰ год. 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 (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “ ____ ” травня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В.А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день хіміко-фармацевтична промисловість України практично не використовує вітчизняні субстанції. Багаторічні дослідження в ряду ароматичних кислот та їх похідних проведені науковцями інституту органічної хімії НАН України, інституту фармакології та токсикології АМН України та Національного фармацевтичного університету призвели до створення ефективних субстанцій (дийодбензотэф, мефенамінова кислота, антраль, дифторант та ін.), які широко застосовуються в медичній практиці в якості протизапальних, протипухлинних, антипсоріазних та гепатопротекторних засобів. Продукти циклізації N-фенілантранілових кислот – акридини, використовуються не тільки в якості лікарських засобів, а як аналітичні реагенти, барвники для гістологічних досліджень та трикотажних виробів. Наукові дослідження вітчизняних (Е.Е. Крисс, А.С. Григорьєва, С.Г. Ісаєв та ін.) та зарубіжних вчених (Н. Kamada, J.J. Ketelars et al.) свідчать про різнобічну біологічну активність похідних ароматичних кислот та акридину. Виходячи з вищенаведеного визначили необхідність подальшого розширення хімічного і фармакологічного вивчення раніше не досліджуваних метокси- та галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та їх похідних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103 U 000475).

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є синтез нових речовин в ряду похідних метокси-, галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та акридину, дослідження їх реакційної здатності, фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені такі завдання:

- провести аналіз наукової, патентної літератури стосовно методів синтезу, фізико-хімічних та фармакологічних властивостей похідних бензойної, N-R-антранілових кислот та акридину;
- провести порівняльний аналіз способів одержання анілідів метокси- та галогензаміщених 2-карбоксібукцинанілових кислот і на їх основі синтезувати солі з D-(+)-глюкозаміном;
- здійснити синтез алкіл-, арил-, гетериламідів метокси- та галогензаміщених о-хлорбензойних кислот і дослідити реакцію гідразінолізу метилових естерів, хлорангідридів вищеназваних кислот;
- запропонувати найбільш ефективні способи одержання метокси- та галогензаміщених N-фенілантранілових кислот та на їх основі синтезувати метилові естери, алкіл-, ариламиди та солі з D-(+)-глюкозаміном, 8-гідроксихіноліном;
- з метою пошуку сполук з антимікробною активністю провести циклізацію N-фенілантранілових кислот в 9-хлоракридини та на їх основі синтезувати 9-

аміно-, 9-гідразинокридини та їх похідні – солі 9-амінокридинію і 9-(R-іліден)гідразиди;

- дослідити реакційну здатність 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот, їх метилових естерів та 5,7-дихлор-9-гідразинокридинів;
- за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) провести прогнозування активності синтезованих речовин і з урахуванням одержаних результатів провести фармакологічний скринінг та встановити закономірності зв'язку «структура-активність»;
- виявити перспективну субстанцію для подальших фармакологічних досліджень і розробити для цієї речовини проект МКЯ.

Об'єкт дослідження: синтез та дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей метокси- і галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот, акридину та продуктів їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження: методи синтезу, реакційна здатність, фізичні, фізико-хімічні та біологічні властивості метокси- та галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот, акридину та їх похідних. Прогнозування біологічної активності, аналіз результатів біологічного скринінгу зв'язку структура-активність. Методи контролю якості перспективної сполуки.

Методи дослідження: органічний синтез, фізичні, фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (елементний аналіз, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, хроматографія в тонкому шарі сорбенту), кінетичні дослідження реакції, кислотно-основне титрування, комп'ютерні методи прогнозування біологічної активності (програма PASS), стандартні методики вивчення біологічної активності та їх узагальнення, статистичні методи обробки експериментальних даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше синтезовано ряд похідних метокси- та галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот і акридину, які проявляють протизапальну, анагетичну, репаративну, діуретичну, фунгістатичну, бактеріостатичну активність. В процесі хімічного експерименту синтезовано 140 неописаних в літературі сполук, будову та індивідуальність яких встановлено сучасними фізико-хімічними методами, якісними реакціями, у деяких випадках зустрічним синтезом. Здійснено порівняльний аналіз способів синтезу N-фенілантранілових кислот та запропоновано препаративна методика їх синтезу з використанням мікрохвильового опромінення. Вперше досліджено кислотно-основні властивості 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот та 5,7-дихлор-9-гідразинокридинів. Також розроблена методика кількісного визначення для вперше синтезованих N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування. Вперше вивчено кінетику лужного гідролізу метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот, розраховано константи швидкості цієї реакції та термодинамічні параметри активації.

Здійснено прогноз фармакологічної активності вперше синтезованих речовин, встановлено елементи кореляції між структурою та біологічною дією. Наукова новизна та пріоритет досліджень підтверджують 5 патентів України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновані препаративні методики синтезу, результати біологічного скринінгу та виявлені закономірності зв'язку «структура-токсичність-активність» метокси- та галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот, акридину та їх функціональних похідних мають практичне значення для науковців й можуть використовуватись в подальшому пошуку нових біологічно активних субстанцій. За результатами експериментальних досліджень опубліковано 1 інформаційний лист з проблеми «Фармація». Наукові результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи впроваджено в наукову та навчальну діяльність ВНЗ України. Для поглибленого фармакологічного вивчення рекомендовано 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілову кислоту, яка проявляє протизапальну, аналгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність. Для зазначеної субстанції розроблено проект МКЯ.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені мета, завдання дослідження та шляхи їх реалізації. Особисто автором проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, виконана експериментальна синтетична та аналітична частина, проведена інтерпретація і узагальнення результатів спектральних досліджень, вивчена реакційна здатність синтезованих речовин, здійснено прогнозування біологічної активності (програма PASS) та аналіз і узагальнення результатів біологічного скринінгу. Співавторами наукових публікацій є науковий керівник, а також вчені, сумісно з якими проводились фізико-хімічні та біологічні дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2012-2014); на III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 25-річчю біологічного факультету «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя, 2012); на III Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012); на Міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини та медицина: можливе та реальне» (Львів, 2012); на міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2012); на міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 2012); на II Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі» (Луганськ, 2012); на 5-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013» (Воронеж, 2013); на 5 Науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013); на Науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження д.х.н., проф. П.О. Петюніна «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 робіт, у тому числі 11 статей у наукових фахових виданнях, 5 патентів України на корисну модель, 10 тез доповідей та 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку джерел та додатків. Робота викладена на 216 сторінках (основний зміст складає 133 сторіни), ілюстрована 31 схемами, 60 таблицями, 29 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 248 найменувань, 148 з яких - іноземних авторів.

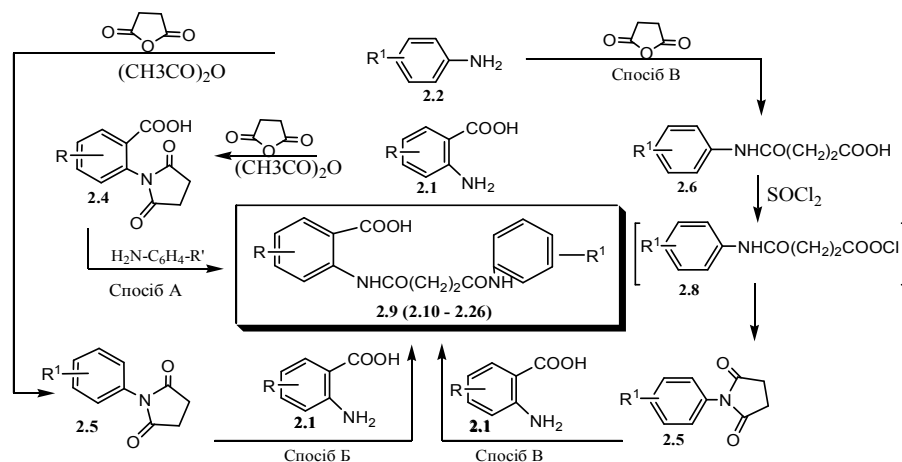
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасний стан хімії та пошук біологічно активних речовин в ряду похідних бензойної, N-R-антранілових кислот та акридину. Проаналізовано та узагальнено наукову та науково-патентну літературу стосовно відомих методів синтезу, їх хімічних та біологічних властивостей похідних бензойної, N-R-антранілових кислот та акридину. На основі огляду літератури зроблено обґрунтування об'єкту дослідження та основні завдання.

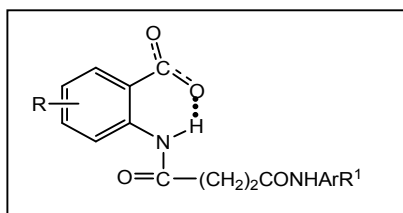
Розділ 2. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості метокси-, галогензаміщених антранілової і 2-хлорбензойної кислоти та їх похідних. Ефективним напрямком пошуку нових БАР є синтез речовин, які поєднують в своїй структурі декілько фармакофорів, а саме антранілову, бурштинову кислоти, ковалентнозв'язаний галоген, глюкозамін та інші угруповання аліфатичної та ароматичної природи. Ці обставини обумовили доцільність синтезу анілідів метокси-, галогензаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот та їх солей з D-(+)-глюкозаміном. Виходячи з перспективності зазначених структур в фармакологічному плані здійснено синтез анілідів заміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот трьома способами (схема 1).

Найбільш перспективним є варіант синтезу (спосіб В), де синтезовані R-сукцинанілові кислоти (2.6) обробляють тіонілхлоридом, але виділяти хлорангідриди кислот (2.8) як індивідуальні речовини не було можливості, оскільки вони перетворювались у відповідні N-іміди (2.5), які амідувалися заміщеними антранілової кислоти (2.1). В ПМР-спектрах анілідів метокси- та галогензаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (2.9) інтерпретовані сигнали протонів карбамідних угруповань в області 11,02-6,82 м.ч., сигнали метиленових груп у вигляді синглетів в ділянці 2,96-2,70 м.ч., а сигнали протонів ароматичної системи спостерігаються при 7,93-6,70 м.ч.. Метоксигрупи в анілідах (2.10-2.13) у вигляді синглету знаходяться в області 3,78-3,77 м.ч..

Схема 1



R=4,5-(OCH₃)₂, 4,6-Cl, 4-Br, 4,6-Br, R¹=CH₃, (CH₃)₂, OC₂H₅, NO₂, Br, Cl, SO₂NH₂, COOAlk, COOH



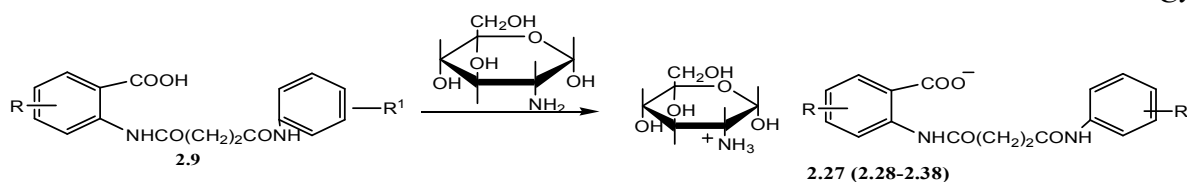
Методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що кожна з NH-груп бере участь в утворенні водневого зв'язку різного типу. NH-група в антраніловому фрагменті за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку приймає участь в утворенні

квазіароматичного циклу, а NH-група в анілідному – ймовірно, утворює міжмолекулярний водневий зв'язок.

Для анілідів метокси- та галогензаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (2.9) розроблена методика їх кількісного визначення методом двофазного титрування з фенолфталеїном.

На основі анілідів 2-карбоксисукцинанілових кислот (2.9) синтезовані їх D-(+)-глюкозиламонієві солі (схема 2):

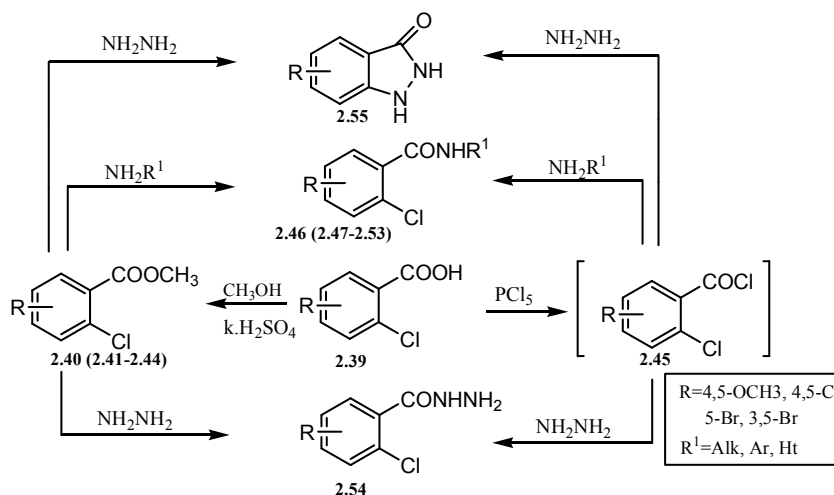
Схема 2



Синтезовані солі (2.28-2.38) розчиняються у воді і дають позитивні реакції з амоніачним розчином аргентума нітрату та реактивом Фелінга. Солеподібну природу цих речовин підтверджують ІЧ-спектральні дослідження наявністю характеристичних смуг в спектрах при $1652-1628\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$), $1438-1422\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$).

Алкіл-, арил-, гетериламіди заміщених о-хлорбензойної кислоти (2.46) синтезовані шляхом амідування метилових естерів (спосіб А) 4,5-диметокси-, 3,5-дихлор, 5-бром- та 3,5-дибромбензойних кислот (схема 3). Але практичне значення, враховуючи легкість проведення синтезу, високий вихід цільового продукту (2.46) має спосіб Б, де вихідні кислоти (2.39) обробляли PCl_5 без розчинника з наступним амідуванням амінами в одну стадію без виділення відповідних хлорангідридів (2.45). Вихід амідів (2.47-2.53) за способом В складає 88-95%. Вивчення реакції гідразнолізу метилових естерів (2.40) та хлорангідридів (2.45) в залежності від умов проведення експерименту приводить до утворення: на холоді до відповідних гідразидів (2.54), а при нагріванні – до відповідних заміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів (2.55).

Схема 3

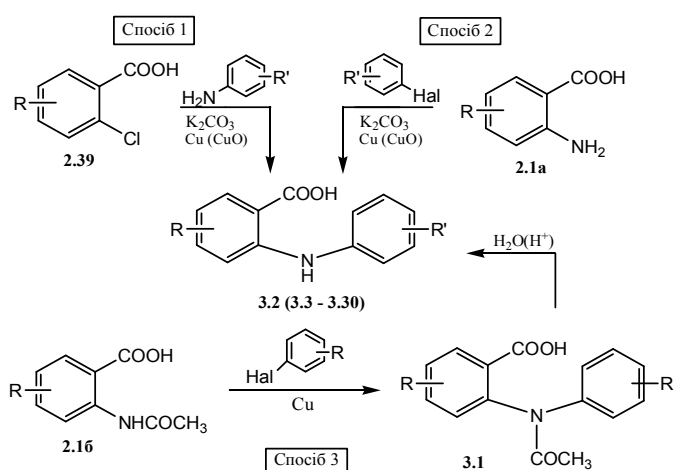


Розділ 3. Синтез, фізико-хімічні властивості та реакційна здатність метокси- та галогензаміщених N-фенілантранілових кислот та їх похідних. Метокси- та галогензаміщені N-фенілантранілових кислот (3.2) синтезовані трьома способами, використовуючи їх 10 модифікацій. Реакцію Ульмана проводили шляхом взаємодії заміщених 2-хлорбензойної кислоти (2.39) з ариламинами (спосіб 1) та арилюванням заміщених похідних антранілової кислоти (2.1a) похідними галогенбензолів (спосіб 2) у присутності калію карбонату та мідного каталізатору (Cu або CuO) в середовищі n-амілового спирту (спосіб 1A, 2A), диметилформаміду (спосіб 1Б, 2Б), без розчинника (спосіб 1В, 2В) та з використанням мікрохвильового опромінення (спосіб 1Г, 2Г) (схема 4)

Експериментально встановлено, що оптимальними способами синтезу N-фенілантранілових кислот є способи 1В, 2В (вихід 84-94%) та способи 1Г, 2Г (вихід 82-94%). Як зустрічний синтез N-фенілантранілових кислот (3.2), використана конденсація N-ацетилантранілових кислот (2.1б) з заміщеними галогенбензолу або о-галогенбензойних кислот у присутності мідного каталізатору з наступним гідролізом N-ацетил-N-фенілантранілових кислот (3.1). Вихід N-фенілантранілових кислот склав 32-55% (сп. 3А). Використання каталізатору газового переносу натрію олеату (сп. 3Б) дозволяє прискорити реакцію арилювання в 1,4 рази (вихід 54-62%).

Будова та індивідуальність нових синтезованих речовин (3.3-3.18) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-, ТШХ та ВЕРХ хроматомас – спектрів та зустрічним синтезом. (рис. 1,2). В ПМР- спектрах 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот спостерігаються сигнали ароматичних протонів при 6,50-8,80 м.ч., сигнали протону вторинної аміногрупи проявляються в області 8,05-11,18 м.ч., сигнали протону карбоксильної групи на ділянці 12,62-13,19 м.ч. Сигнали протонів метокси груп знаходяться в області 3,60-3,82 м.ч.

Схема 4



Для кількісного визначення метокси- та галогензаміщених N-фенілантранілових кислот (3.2) розроблена експресна, проста у виконанні методика їх кількісного визначення методом двофазного титрування у системі октанол-вода. Відносна невизначеність середнього результату за даною методикою не перевищує 0,6%.

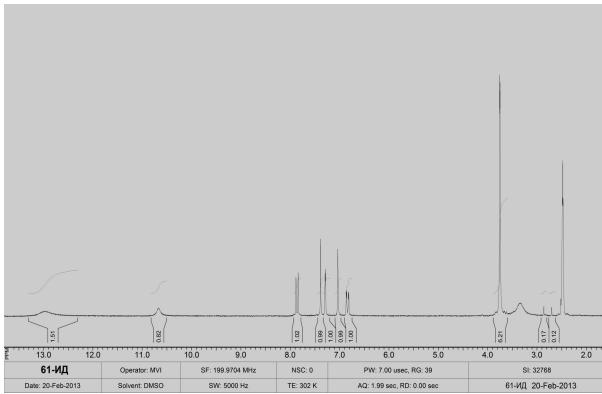


Рис. 1. ПМР-спектр 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (3.15)

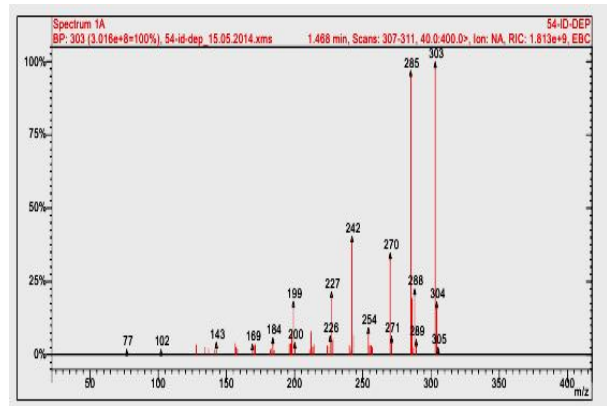
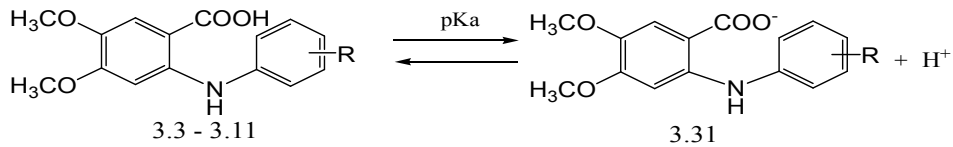


Рис. 2. Мас-спектр 4,5-диметокси-N-(4'-метоксифеніл)антранілової кислоти (3.7)

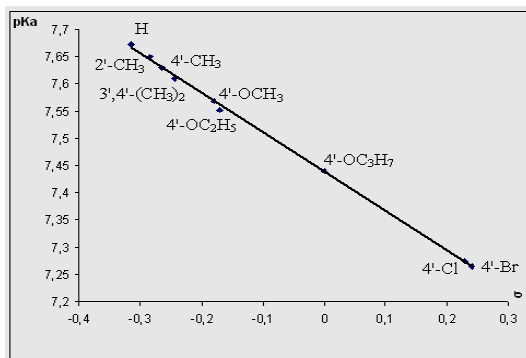
Реакційна здатність 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот (15 сполук) вивчалась на моделі їх кислотно-основної рівноваги методом потенціометричного титрування в бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об% діоксану) при температурі 25°C. Особливість структури досліджуваних сполук дає підставу припускати близькість констант іонізації за обома ступенями, що неминуче призведе до ускладнень в диференціації цих рівноваг. Тому спочатку були проведені дослідження серед N-фенілантранілових кислот з однією карбоксильною групою (схема 5):



R = H(3.3), 2'-CH₃(3.4), 4'-CH₃(3.5), 3',4'-(CH₃)₂(3.6), 4'-OCH₃(3.7), 4'-OC₂H₅(3.8), 4'-OC₃H₇(3.9), 4'-Cl(3.10), 4'-Br(3.11)

Схема 5

Для заміщених 4,5-диметокси-N-фенілантранілової кислоти (pK_a = 7,27-7,67), сила залежить від природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули. Електроакцепторні замісники (-Cl, -Br) збільшують силу кислот через стабілізацію їх аніонів за рахунок делокалізації заряду. Електронодонорні замісники (-CH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇) викликають протилежний ефект. У межах принципу лінійності вільних енергій (ЛВЕ) за рівнянням Гаммета одержано кореляційне рівняння зв'язку pK_a-f(σ) з переконливими статистичними параметрами (рис. 3):

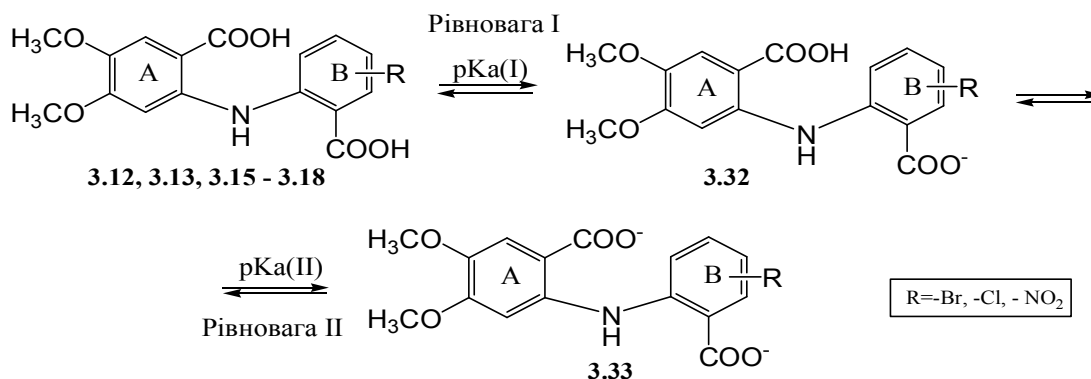


$$\begin{aligned}
 \text{p}K_a &= (7,44 \pm 0,03) - (0,72 \pm 0,01) \cdot \sigma \\
 n &= 9 \quad S = 1,94 \cdot 10^{-2} \quad r = 0,999
 \end{aligned}$$

Рис. 3 Залежність pK_a - f(σ) для заміщених 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25° С.

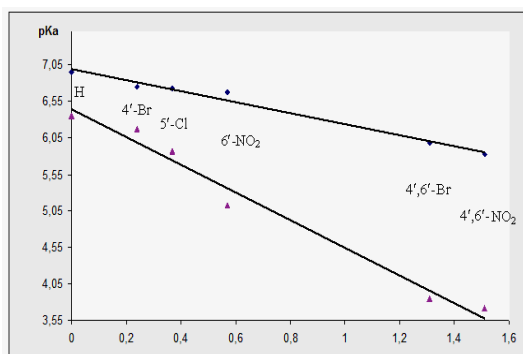
Також досліджено реакційну здатність 4,5-диметокси-N-(2'-карбоксифеніл)антранілових кислот (бсполук) шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (схема 6):

Схема 6



Встановлено, що синтезовані речовини є слабкими двоосновними кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників. Аналіз структури сполук цього ізоструктурного ряду свідчить, що дисоціація 2'-карбоксифенільного фрагменту сильніша порівняльно з іоногенною карбоксильною групою антранілового фрагменту молекули (A) за рахунок наявності у кільці (B) акцепторних замісників (-NO₂, -Cl, -Br) та двох метоксигруп у кільці A. Кількісну оцінку впливу замісників у кільці B проводили у межах принципу лінійності вільних енергій за рівнянням Гаммета (рис. 2).

Для кореляції використовували значення pK_a усіх кислот, бо графіки залежності pK_a(I)-f(σ), pK_a(II)-f(σ) свідчать про їх наближеність до лінійності. Одержані рівняння 2 та 3 мають статистично значущі параметри:



Рівновага I

$$pK_a(I) = (6,43 \pm 0,06) - (1,78 \pm 0,06)\sigma$$

n=6 s=0,182 r=0,997

Рівновага II

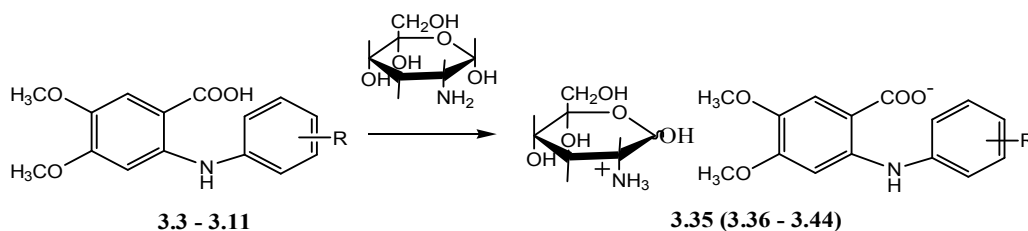
$$pK_a(II) = (6,98 - 0,05) - (0,78 - 0,05)\sigma$$

n=6 s=0,154 r=0,991

Рис. 4 Залежність pK_a(I) – f(σ), pK_a(II) – f(σ) для 4,5-диметокси-N-(2'-карбоксифеніл)анілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода при 25°C

Порівняння реакційних констант ρ_I = 1,78 і ρ_{II} = 0,78 показує, що чутливість I реакційного центру (карбоксильна група в кільці B) у 2-3 рази більше чутливості II реакційного центру (карбоксильна група в кільці A). Ймовірно, це пов'язано з різною віддаленістю карбоксильних груп від замісників в кільці B.

З метою пошуку нових водорозчинних і малотоксичних БАР синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот за схемою 7:

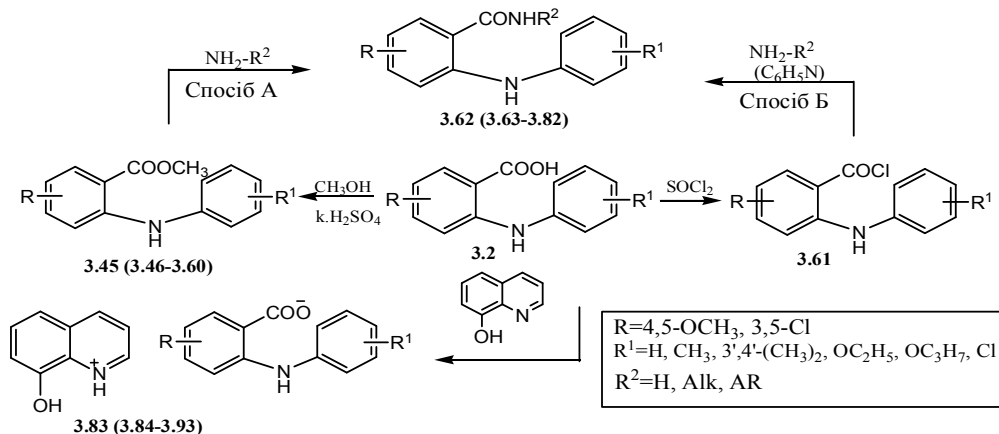


Через наявність в структурі солей (3.36-3.44) глюкозаміну для них притаманні якісні реакції з мідно-тартратним реактивом та амоніачним розчином аргентуму нітрату. Смуги поглинання в ІЧ-спектрах D-(+)-глюкозиламонієвих солей валентних коливань в області $1633-1622\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$), $1438-1430\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$) підтверджують катіонно-аніонну структуру синтезованих речовин.

З метою пошуку нових БАР на основі N-фенілантранілових кислот (3.2) здійснений синтез (схема 8) метилових естерів (3.45), алкіл- і ариламідів (3.62) та солей з 8-гідроксихіноліном (3.83).

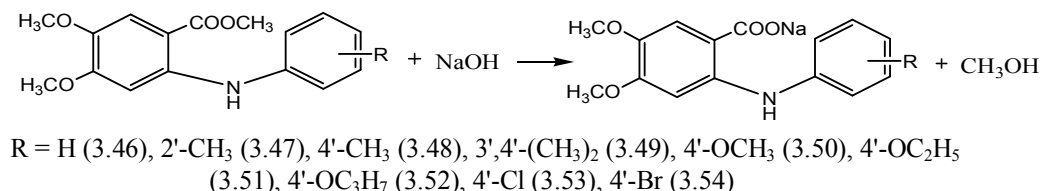
Синтез метилових естерів метокси- та галогензаміщених N-фенілантранілових кислот (3.46-3.60) здійснено реакцією естерифікації в середовищі абсолютного метанолу у присутності концентрованої сульфатної кислоти (схема 8):

Схема 8



Враховуючи, що естери N-фенілантранілових кислот (3.45) є електрофільними речовинами, і є вихідними речовинами для синтезу амідів, гідразидів, а реакція їх гідролізу є одним з імовірних шляхів метаболізму була досліджена реакційна здатність метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот (9 сполук). Механізм реакції вивчали у бінарному розчиннику діоксан-вода (60об.% діоксану) в інтервалі температур 318-358К (схема 9):

Схема 9



Константи швидкості реакції визначались за зміною концентрації нуклеофілу (HO⁻) у часі, яку визначали потенціометричним титруванням. Реакція підпорядковується рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x) \quad \text{рівняння А}$$

де: a, b – вихідні концентрації естеру та луку (моль·л⁻¹) відповідно;

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad \text{рівняння Б}$$

x – концентрація продукту реакції (моль·л⁻¹) у момент часу t (с);

k – бімолекулярна константа швидкості реакції (л·моль⁻¹·с⁻¹).

Константи швидкості реакції розраховували за рівнянням Б.

Таблиця 1

Кінетичні параметри реакції лужного гідролізу метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот

R	$k \cdot 10^5, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при		$E_A,$ кДж·моль ⁻¹	$\Delta H^\ddagger,$ кДж·моль ⁻¹	$\Delta S^\ddagger,$ кДж·моль ⁻¹ ·град ⁻¹	$\Delta G^\ddagger,$ кДж·моль ⁻¹ при 318К
	318К	358К				
H	1,05±0,06	8,69±0,05	49,4±0,3	46,6±0,3	-23,4±1,1	54,0
2'-CH ₃	0,69±0,05	6,16±0,04	52,0±0,2	49,2±0,3	-22,9±1,0	56,5
4'-CH ₃	0,76±0,04	6,02±0,04	50,4±0,4	47,6±0,4	-23,4±1,4	55,0
3',4'-(CH ₃) ₂	0,59±0,04	5,54±0,03	53,3±0,3	50,5±0,3	-22,5±0,9	57,7
4'-OCH ₃	0,55±0,05	5,15±0,04	53,4±0,3	50,6±0,3	-22,6±0,9	57,8
4'-OC ₂ H ₅	0,52±0,02	5,02±0,02	54,0±0,3	51,2±0,3	-22,4±1,0	58,3
4'-OC ₃ H ₇	0,48±0,02	4,68±0,02	54,9±0,3	52,1±0,3	-22,2±1,2	59,2
4'-Cl	1,82±0,02	13,24±0,07	47,7±0,3	44,9±0,3	-23,5±1,0	52,4
4'-Br	1,87±0,02	13,95±0,06	48,0±0,3	45,2±0,3	-23,4±1,1	52,6

Константи швидкості лужного гідролізу естерів залежать від електронної природи замісників в неантраніловому фрагменті молекули (табл. 1). Введення донорних замісників до молекули естеру зменшує швидкість реакції. Електроноакцепторні замісники викликають зворотній ефект, що пов'язано зі стабілізацією аніону кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду. Треба відзначити, що подовження вуглеводневого ланцюга (-OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇) в естерах призводить до зниження швидкості реакції при всіх досліджених температурах. Цікаво відзначити, що швидкість реакції лужного гідролізу естерів симбатно залежить від сили відповідної кислоти у досліджуваному температурному інтервалі. Кількісну оцінку впливу природи замісників в неантраніловому фрагменті молекули на реакційну здатність естерів проводили за рівнянням Гаммета в інтервалі температур 318-358К. Величини реакційного параметру ρ додатні у вивченому температурному інтервалі, що підтверджує S_N2 механізм реакції. Невеликі значення ρ пояснюються віддаленістю замісників від реакційного центру, а також ізолюючим впливом місткової NH-групи. Також обчислені кінетичні і термодинамічні параметри активації реакції гідролізу естерів: енергія активації, ентальпія, ентропія, ізобарно-ізотермічний потенціал. Невеликі значення енергії активації реакції (47,7 – 54,9 кДж·моль⁻¹) свідчать про високу реакційну здатність естерної групи. Вільна енергія активації (ΔG^\ddagger) вирахована за другим принципом термодинаміки. Ентропія активації для усіх естерів від'ємна, що додатково підтверджує S_N2 механізм реакції. Великі абсолютні значення ΔS^\ddagger вказують на

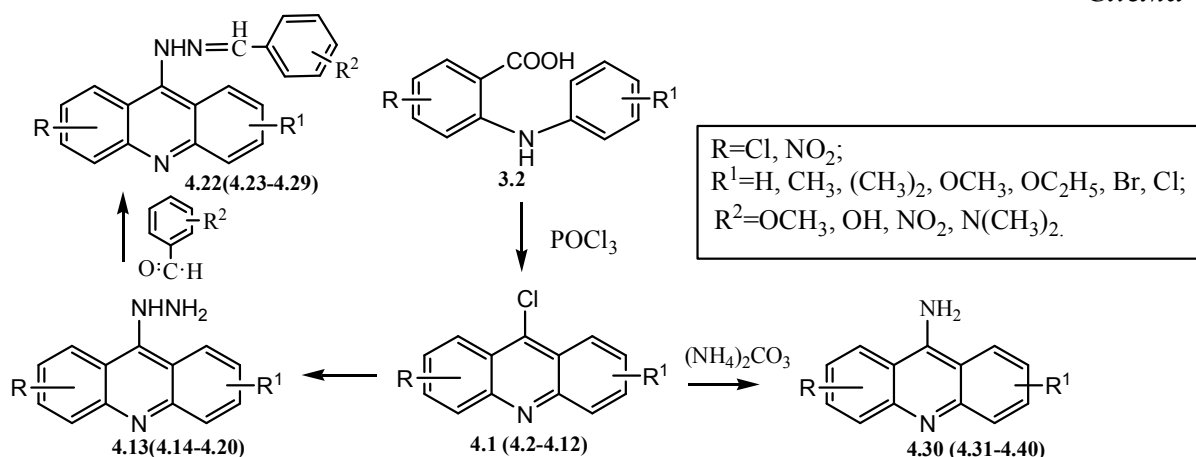
високосиметричну будову інтермедіату, що утворюється. Введення акцепторних замісників до молекули естеру викликає зростання абсолютного значення ΔS^\ddagger та зменшення ΔH^\ddagger . Значення ΔH^\ddagger невеликі, що свідчить про синхронність цієї реакційної серії. Незалежними тестами доведено існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії та показано, що в ній здійснюється ентальпійний електронний тип контролю.

Набільш оптимальним для синтезу алкіл- та ариламідів метокси- і галогензаміщених N-фенілантранілових кислот (схема 8) є спосіб В (вихід 68-85%). Перевага цього способу є одностадійність, відсутність вогнебезпечних розчинників, високий вихід цільового продукту, простота проведення експерименту.

В плані пошуку протимікробних сполук одержані солі (3.83) на основі N-фенілантранілових кислот (3.2) та 8-оксихіноліну (схема 8).

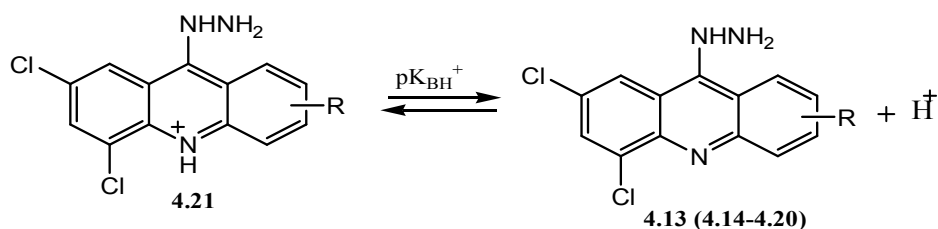
Розділ 4. Синтез та фізико-хімічні властивості заміщених 9-гідразино- і 9-аміноакридинів та їх похідних. Шляхом циклізації N-фенілантранілових кислот (3.2) двократним за вагою надлишком POCl_3 без розчинника синтезовані 9-хлоракридини (4.1), які були використані для одержання 9-гідразино- (4.13), 9-аміно- (4.30) акридинів та їх похідних (схема 10):

Схема 10



Враховуючи, що 9-гідразіноакридини (4.13) є вихідними речовинами для багатьох їх похідних і вивчення їх реакційної здатності раніше не проводилось, нами визначені константи іонізації 9-гідразіно-5,7-дихлоракридинів (4.14-4.20) методом потенціометричного титрування у бінарному розчиннику етанол-вода (50 об. % етанолу) при 25°C за рівнянням (схема 11):

Схема 11



Де: R=H(4.16), 1- CH_3 (4.17), 2- CH_3 (4.18), 3- CH_3 (4.19), 4- CH_3 (4.20),
2- NO_2 (4.21), 4- NO_2 (4.22).

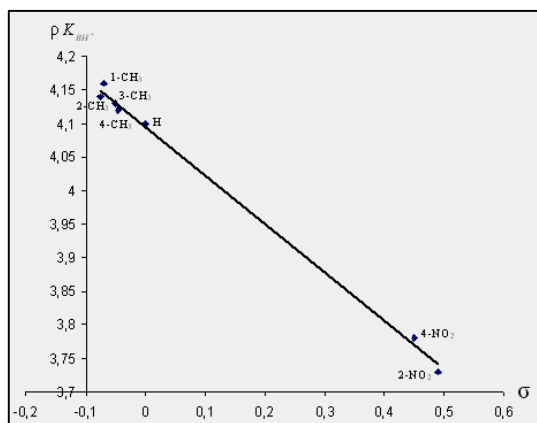


Рис. 5 Залежність ρK_{BH^+} - $f(\sigma)$ для заміщених 9-гідразіно-5,7-дихлоракридинів

Одержані результати свідчать, що 9-гідразіно-5,7-дихлоракридини (4.14-4.20) досить слабкі основи на відміну від заміщених 9-аміноакридинів. Введення акцепторних замісників в акридинову систему збільшує позитивний заряд на реакційному центрі, тому сила спряжених кислот з акцепторним замісником ($R=2-NO_2$, $4-NO_2$) закономірно збільшується у порівнянні з не заміщеною кислотою. Також доведено, що донорні замісники викликають зворотній ефект. Кількісна оцінка впливу замісників у молекулі 9-гідразіноакридинів проводилась за рівнянням Гаммета у межах принципу лінійності вільних енергій. Кореляція відбувалася за усіма експериментальними даними, за винятком ρK_{BH^+} ($R=1-CH_3$).

Для цього замісника відсутня σ -константа. Одержане кореляційне рівняння має переконливо значущі статистичні параметри, що вказує на надійність прогнозування:

$$\rho K_{BH^+} = (4,11 \pm 0,04) - (0,72 \pm 0,01) \cdot \sigma$$

$$n=6 \quad r=0,998 \quad s=0,054$$

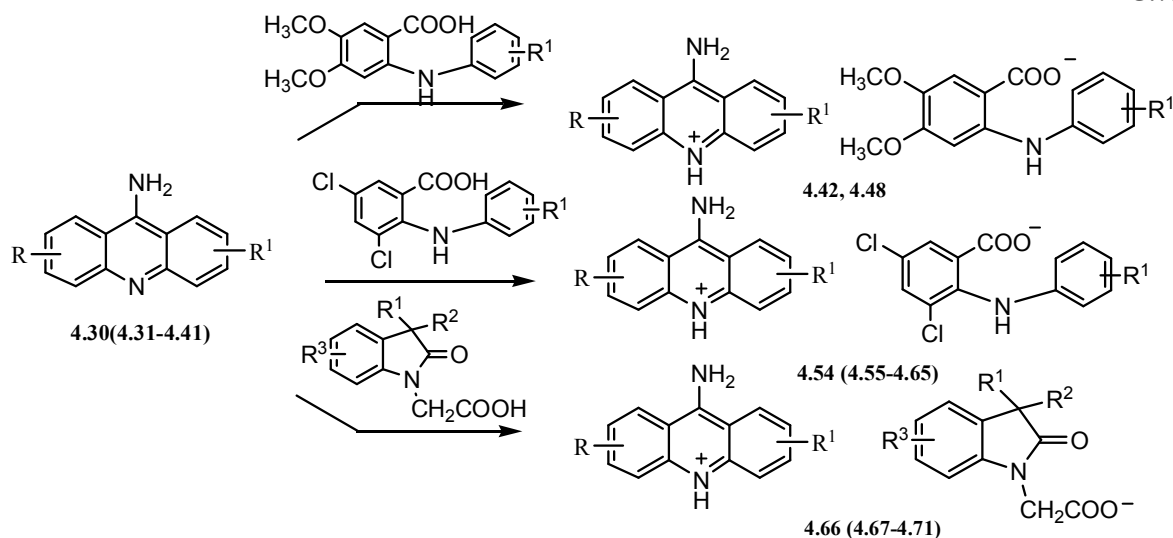
Реакційна константа ρ у рівнянні не велика за абсолютною величиною ($\rho=0,72$), що вказує на низьку чутливість реакційного центру до структурних змін у молекулі заміщених 9-гідразіно-5,7-дихлоракридинів. Графік залежності ρK_{BH^+} - $f(\sigma)$ має лінійний характер (рис. 5). Використовуючи одержане кореляційне рівняння і експериментально одержані значення ρK_{BH^+} для 1-метилзаміщеного 9-гідразіно-5,7-дихлоракридину визначено σ -константу цього замісника:

$$\sigma_{(1-CH_3)} = 0,056.$$

Конденсацією 9-гідразіноакридинів (4.13) з ароматичними альдегідами в середовищі ДМФА при нагріванні з виходом 84-90% синтезовані 5,7-дихлор-9-(*R*-бензиліден)гідразіноакридини (4.22) (схема 10).

Особливе місце серед похідних акридину, як біологічно активних речовин займають 9-аміноакридини та їх солі. Синтез (4.31-4.0) заміщених 9-аміноакридину одержані дією на заміщені 9-хлоракридину (4.1) амонію карбонату (схема 11). Одержання солей 9-амінакридинію (4.43-4.71) здійснювали взаємодією гарячих спиртових розчинів *N*-фенілантранілових або 2-оксоіндолін-2-карбонових кислот з 9-амінозаміщеними акридину (4.30) за схемою 12. В ІЧ-спектрах солей 9-аміноакридинію (4.43-4.71) інтерпретовані коливання, які підтверджують їх катіонно-аніонний характер: $1655-1616\text{cm}^{-1}$ (ν_{NII}^{as}), $1496-1463\text{cm}^{-1}$ (ν_{NII}^s). ІЧ-спектральні характеристики свідчать на користь солеутворення по гетероциклічному атому нітрогену акридинової системи, а не аміногрупи, що узгоджується з даними літератури.

Будова та індивідуальність синтезованих сполук (4.1-4.71) підтверджена за допомогою комплексу сучасних методів дослідження.



Розділ 5. Обговорення фармакологічних властивостей метокси- і галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот, акридину та їх похідних. Виходячи з структурних передумов, аналізу наукової, патентної літератури та PASS-прогнозу вперше синтезовані сполуки були піддані фармакологічному скринінгу на наявність протизапальної, аналгетичної, репаративної, діуретичної, жовчогінної, антиоксидантної, бактеріостатичної і фунгістатичної на кафедрах медико-біологічного профілю Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. І.А. Зупанця, проф. Л.М. Малоштан, проф. Н.І. Філімонової, Харківської зооветеринарної академії під керівництвом проф. Г.Ф. Жегунова та Харківського національного медичного університету під керівництвом проф. Г.О. Сирової.

Аніліди метокси-, галогензаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (2.10-2.26) і їх D-(+)-глюкозиламонієві солі (2.28-2.38) належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин ($DL_{50} = 1500-5500$ мг/кг при внутрішньошлунковому введенні). Встановлено, що введення в структуру заміщених антранілової кислоти фрагменту бурштинової кислоти та D-(+)-глюкозаміну сприяє зниженню гострої токсичності, а в деяких випадках збільшується протизапальний і аналгетичний ефект. Слід відзначити, що введення в анілідний фрагмент заміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот сульфамідної або карбоксильної, або естерної груп сприяє збільшенню фунгістатичної активності по відношенню до *Candida albicans* (ММК = 15,6-31,2 мкг/мл). Зменшення бактеріостатичної активності відносно грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів пов'язано з введенням D-(+)-глюкозаміну в катіонну частину молекули анілідів 2-карбоксисукцинанілових кислот.

Алкіл-, арил- та гетериламіди заміщених о-хлорбензойних кислот (2.47-2.53) проявляють протизапальну, аналгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та протигрибкову дію при токсичності 3000-6500 мг/кг.

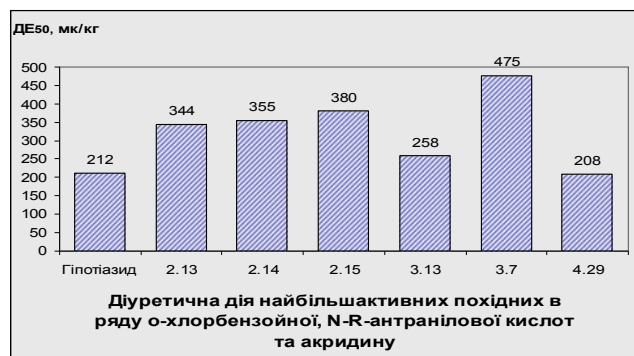
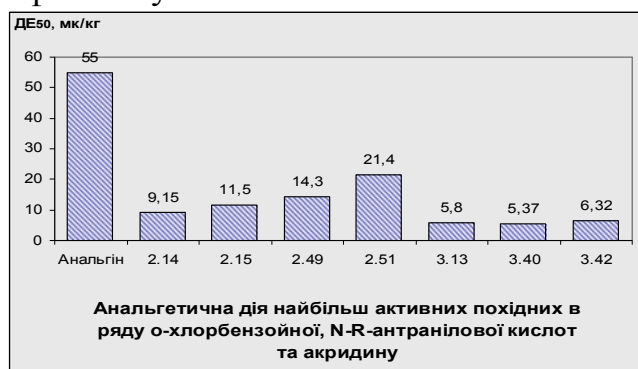
Метокси- і галогензаміщені N-фенілантранілові кислоти та їх похідні (3.3-3.30) проявляють протизапальну, аналгетичну, репаративну, діуретичну, антидіуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну дію: введення в структуру 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот D-(+)-глюкозаміну (3.36-3.44), як катіонної

частини призводить до збільшення протизапальної, аналгетичної активності, зменшенню токсичності і бактеріостатичної дії відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів; встановлено, що введення в структуру 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот (3.12-3.18) другої карбоксильної групи дозволяє збільшити протизапальний, аналгетичний та діуретичний ефект; наявність складноестерного, анілідного угруповання по карбоксильній групі в структурі метокси- і галогензаміщених N-фенілантранілових кислот призводить до зниження протизапальної і діуретичної активності та до збільшення гострої токсичності, але при цьому незначно збільшується фунгістатична та бактеріостатична дія; доведено перспективність пошуку сполук серед N-фенілантранілатів 8-гідроксихінолінію (3.84-3.93) з протимікробною і протигрибковою активністю.

Серед 9-гідразино-5,7-дихлоракридинів (4.14-4.20) та їх похідних-9-(R-бензиліден)гідразиноакридинів (4.23-4.29) знайдені речовини з протизапальною, аналгетичною, жовчогінною, протимікробною дією.



За результатами біологічного скринінгу доведено перспективність пошуку біологічно активних речовин катіонно-аніонної будови з комплексною біологічною дією (бактеріостатична, протизапальна, аналгетична, діуретична, фунгістатична) серед метокси- і галогензаміщених N-фенілантранілатів 9-аміоакридинію (4.55-4.65). Встановлено, що біологічна активність солей 9-аміоакридинію визначається як катіонною так і аніонною частиною молекули. Показано, що введення в якості аніонної частини N-фенілантранілової кислоти сприяє появі протизапальної, аналгетичної активності і призводить до зниження гострої токсичності. Запропановано метод використання 4,5-диметокси- та 3,5-дихлор-N-фенілантранілатів 9-аміоакридинію в суббактеріальних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі відносно золотистого стафілококу та синьогнійної палички.



За результатами біологічного скринінгу знайдені малотоксичні сполуки з вираженою протизапальною, аналгетичною, репаративною, діуретичною, жовчогінною, антиоксидантною, бактеріостатичною, фунгістатичною активністю та виявлено ряд закономірностей зв'язку «структура-активність-токсичність», які можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку нових БАР в ряду о-хлорбензойної, N-R-антранілової кислот та акридину.

Субстанція 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота (патент на корисну модель №90708), яка проявляє протизапальну, аналгетичну, репаративну, діуретичну та фунгістатичну активність ($DL_{50} = 6000\text{мг/кг}$) рекомендовано для подальших до клінічних досліджень.

Висновки

В дисертаційній роботі обґрунтовані та експериментально підтверджені підходи до вирішення наукової задачі, що полягає в цілеспрямованому синтезі 140 неописаних в літературі сполук похідних метокси- і галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та акридину, вивчення їх реакційної здатності, фізико-хімічних та біологічних властивостей. Методами комп'ютерного прогнозування та біологічного скринінгу підтверджено перспективність пошуку субстанцій з протизапальною, аналгетичною, діуретичною, жовчогінною та протимікробною активністю. Серед синтезованих груп речовин встановлено ряд закономірностей зв'язку «структура-активність».

1. Розроблені препаративні методики одержання анілідів метокси- і галогензаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот і на їх основі синтезовані водорозчинні D-(+)-глюкозиламонієві солі. Для анілідів 2-карбоксисукцинанілових кислот запропоновані методики їх кількісного визначення методом двофазного титрування в системі октанол-вода з фенолфталеїном в якості індикатора.

2. Запропоновані альтернативні методики синтезу, в тому числі і одностадійні, алкіл-, арил-, гетериламідів метокси- і галогензаміщених о-хлорбензойної кислоти. Встановлено, що при гідразинолізі метилового естеру або хлорангідриду заміщених о-хлорбензойної кислоти, що в залежності від природи, положення замісників в ароматичній системі та умов проведення синтезу утворюється відповідний гідрозид або 3-оксо-1,2-дигідроіндазол.

3. Здійснено синтез і ресинтез 4,5-диметокси-, 3,5-дихлор-, 5-бром-N-фенілантранілових кислот та на їх основі одержані метилові естери, алкіл-, ариламід та солі з D-(+)-глюкозиламіном та 8-оксихіноліном:

- проведено порівняльний аналіз способів синтезу N-фенілантранілових кислот та запропоновано їх синтез в умовах мікрохвильового випромінення;
- досліджені кислотно-основні властивості заміщених 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода та проаналізовано вплив природи і положення замісників у неантраніловому фрагменті; доведено підпорядкованість досліджуваних реакційних серій рівнянню Гаммета та показана невелика чутливість реакційного центру (для моно основних N-ФАК) до впливу замісників;

- встановлено, що 4,5-диметокси-N-(2'-карбоксіфеніл)антранілові кислоти є слабкими двоосновними кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників та поява другого реакційного центру практично не впливає на чутливість першого; методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників в двоосновних N-фенілантранілових кислот на два реакційних центра за рівнянням Гаммета;

- розроблена методика кількісного визначення 4,5-диметокси- та 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода;

- вперше досліджено кінетику реакції лужного гідролізу метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот в інтервалі температур 318-358K у розчиннику діоксан-вода та розраховано параметри об'єднаного рівняння Гаммета для досліджуваних речовин і встановлено, що вони зменшуються із зростанням температури. Встановлено, що константи швидкості реакції залежать від електронної природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули естеру. Доведену ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю та підтверджено її S_N2 механізм.

4. Циклізацією заміщених N-фенілантранілових кислот надлишком $POCl_3$ одержані відповідні 9-хлоракридини, на основі яких синтезовані 9-гідразино-5,7-дихлоракридини та їх похідні 9-(R-бензиліден)гідразіноакридини, а також синтезовані 9-аміно-5,7-дихлоракридини і ресинтезовані 9-аміно-5-нітракридини.

5. Досліджені кислотно-основні рівноваги 9-гідразино-5,7-дихлоракридинів у змішаному розчиннику етанол-вода:

- показано, що кислотно-основні властивості 9-гідразино-5,7-дихлоракридинів залежать від природи та положення замісників в акридиновій системі;
- на основі принципу ЛВЕ встановлена кореляція констант дисоціації (ρK_{BH^+}) з σ -константами.

6. Встановлено, що одним із способів оптимізації пошуку субстанцій з антимікробною дією є одержання сполук катіонно-аніонної будови на основі заміщених 9-аміноакридину та N-фенілантранілових і 2-оксоіндолін-2-карбонових кислот.

7. Будову та індивідуальність синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-, УФ-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією, хроматографією в тонкому шарі сорбенту, в деяких випадках – зустрічним синтезом і якісними реакціями.

8. Визначені можливі види фармакологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS, що дало змогу провести цілеспрямований біологічний скринінг. Експериментальні біологічні дослідження дозволили встановити сполуки з високою протизапальною, анагетичною, діуретичною, жовчогінною, репаративною, бактеріостатичною, фунгістатичною активністю та виявити в синтезованих групах речовин закономірності зв'язку «структура-

токсичність-активність», які можуть бути використані для пошуку нових біологічно активних субстанцій.

9. Для подальших доклінічних досліджень рекомендовано субстанцію – 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілову кислоту, яка проявляє протизапальну, анагетичну, діуретичну та протигрибкову активність. Для зазначеної субстанції розроблено проект МКЯ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез, будова та біологічна активність нітро- та хлорзаміщених 9-(R-ліден)гідразиноакридинів / С. Г. Ісаєв, А. О. Девяткіна, Г. О. Єрємона, А. М. Семенов, А. Ю. Мазейко, І. А. Сокурено, Н. Ю. Шевельова // Медична хімія. – 2012. – Т.14, № 2 (52). – С.104–107. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

2. Кількісне визначення нових біологічно активних речовин – анілідів метокси- та хлорзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, О. М. Свечнікова, О. О. Алтухов // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2012. – Вип. 21, кн. 4. – С. 257–262. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

3. Девяткіна А. О. Синтез, будова та біологічна активність 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлорзаміщених N-фенілантранілатів / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко // Фармац. часопис. – 2012. – №3(23). – С. 27–31. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

4. Reactivity ability of N-phenylanthranilic acids derivatives. XXII. Synthesis and acid-base properties of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids / S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova, A. O. Devijatkina, T. V. Zhycova, T. M. Svyatska // News of Pharmacy – 2013. – №2 (74). – P.45–48. *(Особистий внесок – кінетичні дослідження, аналіз експериментальних даних, в написання статті)*

5. Reactivity of phenylanthranilic acids derivatives. XXIII. Synthesis and acid-base properties of 4,5-dymethoxy-N-(2'-carboxyphenyl)anthranilic acids / S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova, A. O. Devijatkina, T. A. Kostina, T. M. Svyatska // J. of organic and pharm. chem. – 2013. – Vol. 11, iss. 3 (43). – P. 26–31. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

6. Синтез, властивості та фармакологічна активність алкіламідів і анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова, В. Д. Яременко // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 238–243. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

7. Девяткіна А. О. Методи синтезу та біологічна активність анілідів заміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. Шупика. – 2013. – Вип. 22, кн. 4. – С. 334–341. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

8. The reactivity of N-phenylanthranilic acids derivatives. XXIV. Kinetic of the alkaline hydrolysis of methyl esters of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids in the binary dioxan-water solvent / S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova, A. O. Devijatkina, T. V.

Zhycova // News of Pharmacy. – 2013. – №4 (76). – P. 25–29. *(Особистий внесок – кінетичні дослідження, аналіз експериментальних даних, в написання статті)*

9. Синтез, будова та дослідження фармакологічної активності метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, О. В. Кизь, Г. П. Жегунова // Фарм. журн. – 2013. – №6. – С. 53–61. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

10. The reactivity of N-phenylanthranilic acids derivatives. XXV.* Kinetic parameters of activation and isoparametricity of the reaction of the alkaline hydrolysis of methyl esters of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids in the binary dioxan-water solvent / S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova, A. O. Devjatkina, T. A. Kostina // J. of organic and pharm. chem. – 2014. – Vol. 12, iss. 1 (45). – P. 39– 73. *(Особистий внесок – кінетичні дослідження, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

11. Quantitative estimation of new biologically active substances of derivate 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids / A. O. Devijatkina, S. G. Isaev, V. D. Yaremenko, O. A. Bryztsky // J. of Chem. and Pharm. Research. – 2014. – № 5 (6). – P. 630–634. *(Особистий внесок – синтез, аналіз експериментальних даних, написання статті)*

12. Патент на корисну модель №70689 Україна, МПК С07Д 219/00, А61К31/435. 3,5-дихлор-N-фенілантранілати заміщених 9-аміно-5-нітроакридинію, що проявляють антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі / Ісаєв С. Г., Девяткіна А. О., Бризицький О. А., Шевельова Н. Ю., Жегунова Г. П., Ханін В. А. №201113462. заявл. 16.11.2011.– опубл. 25.06.2012. – Бюл. №12. *(Особистий внесок - патентний пошук, синтез, аналіз експериментальних даних та оформлення заявки на патент)*

13. Патент на корисну модель №87299 Україна, МПК С07D219/06, С07D219/10, А61К31/435. 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридин, що проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність / Ісаєв С. Г., Девяткіна А. О., Бризицький О. А., Павлій О. І., Шевельова Н. Ю.. №u201213235. заявл. 20.11.2012. – опубл. 10.02.2014. – Бюл. №3. *(Особистий внесок - патентний пошук, синтез, аналіз експериментальних даних та оформлення заявки на патент)*

14. Пат. на корисну модель №90708 Україна, МПК С07С 229/00 С07D 219/10, А61К 31/435 (2006.01) 6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілові кислоти, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Девяткіна А. О., Єрьоміна Г. О., Бризицький О. А., Сирова О. В., Жегунова Г. П. – № u 2013 14674; заявл. 16.12.2013; опубл. 10.06.2014, Бюл. №11. *(Особистий внесок - патентний пошук, синтез, аналіз експериментальних даних та оформлення заявки на патент)*

15. Пат. на корисну модель №92172 Україна, МПК С07С 63/00 С07С 229/58, А61К 31/195 (2006.01), А61Р 29/00, А61Р 31/04 (2006.01) 8-оксихінолінію 4,5-диметокси-N-фенілантранілати, що проявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність / Ісаєв С. Г., Яременко В. Д., Девяткіна А. О., Свечнікова О. М., Кленіна О. В., Святська Т. М., Курко К. В., Шевельова Н. Ю., Сергієнко О. М. – № u 2013 14751; заявл. 16.12.2013; опубл. 11.08.2014, Бюл. №15.

(Особистий внесок - патентний пошук, синтез, аналіз експериментальних даних та оформлення заявки на патент)

16. Пат. на корисну модель №90722 Україна, МПК С07D 219/00, А61К 31/435 Аніліди заміщених орто-хлорбензойної кислоти, які проявляють протизапальну, анагетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність / Ісаєв С. Г., Девяткіна А. О., Бризицький О. А., Єрьоміна Г. О., Сирова О. В., Кизь О. В., Жукова Т. В., Алексєєва Т. М., Шевельова Н. Ю., – № и 2013 14849; заявл. 18.12.2013; опубл. 10.06.2014, Бюл. №11. *(Особистий внесок - патентний пошук, синтез, аналіз експериментальних даних та оформлення заявки на патент)*

17. Пошук природних НПЗП на основі комбінації солей глюкозаміну та N-фенілантранілових кислот : інформ. лист №88/1-2014 / М. В. Зупанець, С. М. Дроговоз, С. Г. Ісаєв, А. О. Девяткіна. – К., 2014. – Вип. № 5 з проблем «Фармації». – 2 с.

18. Синтез та кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, А. О. Девяткіна, О. М. Свечнікова, О. О. Алтухов // Сучасні проблеми біології, екології та хімії : Зб. матер. 3 міжнар. конф., присвяч. 25-річчю біолог. факультету, Запоріжжя. 11 - 13 трав. 2012 р., – Запоріжжя, 2012. – С. 317–318.

19. Естери та аніліди хлор- та нітрозаміщених N-арилантранілових кислот, їх синтез, будова та біологічна активність / А. О. Девяткіна, В. О. Лега, О. В. Хрущова, С. Г. Ісаєв // Актуальні питання створення лікарських засобів: матер. Всеукр. наук. – практик. конф. студ. та молод. вчених, 19-20 квіт. 2012 р. – Х. : НФаУ, 2012. – Т. 1. – С.13.

20. Ісаєв С. Г. Пошук біологічно активних речовин на основі акридину / С. Г. Ісаєв, Г. О. Єрьоміна, А. О. Девяткіна // Медична наука та практика XXI століття: Зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практик. конф., м. Київ, 7–8 верес. 2012 р. – К., 2012. – С.81–84.

21. Ісаєв С. Г. Синтез 5-нітро- 5,7-дихлор – 9-(R-илиден)гідразиноакридинов, екстраполяція антимикробних свойств на кардиопротекторную активність / С. Г. Ісаєв, А. А. Девяткіна, А. А. Єреміна // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення : Зб. матер. міжнар. наук.-практик. конф., м. Дніпропетровськ, 14–15 квіт. 2012 р. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 98–100.

22. Devjatkina A. O. Medifung methods synthesis of N-phenylanthranilic acids and their physical and chemical pharmacological properties A. O. Devjatkina, O. O. Altuhov, S. G. Isaev // Здобутки та перспективи розвитку фармац. та медичної галузі в сучасному світі : матер. 2 Всеукр. наук.-практик. конф. молодих вчених та студентів, м. Луганськ, 29 берез. 2012 р. – Луганськ, 2012. – С. 86–87.

23. Девяткіна А. О. Синтез, комп'ютерний прогноз та експериментальні фармакологічні дослідження дигалогензаміщених N-фенілантранілових кислот і їх естерів та амідів / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко // Здоров'я людини та медицина: можливе та реальне: Збірник тез наукових робіт учасників міжнар. наук.-практик. конф., м. Львів, 19–20 жовт. 2012р. – Львів, 2012 – С.91–95.

24. Devijatkina A. O. Synthesis and acid-base properties of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids in binary solvent dioxane-water A. O. Devijatkina, S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova // Actual questions of development of new drugs: abstracts of XX

International scientific and practical conference of young scientists and student, April 25–26, 2013. – Kh. : Publishing office, 2013. – P. 9.

25. Синтез, свойства и биологическая активность 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот / А. А. Девяткина, С. Г. Исаев, А. А. Бризицкий, В. Д. Яременко // Пути и формы совершенствования фармац. образов., создание новых физиологически активных веществ: посвещ. 80-летию со дня рожд. акад. А.П. Арзамасцева и 95-летию Воронежского гос. ун-та: материалы 5-й Междунар. науч.-метод. конф. "Фармообразование - 2013", г. Воронеж, 16–18 апр. 2013. – Воронеж, 2013. – С. 238–243.

26. Синтез, будова та фармакологічні властивості заміщених 2-оксоіндолін-1-ацетатів 9-аміноакридинію / А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. В. Друговіна, Н. Ю. Шевельова // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: тез. доп. Матеріали 5-ї науково-практичної конф. з міжнар. участю, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – С. 6-7.

27. The reactivity of meyhyl esters of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids in the binary dioxin-water solvent / А. О. Devijatkina, S. G. Isaev, O. M. Sviechnicova, O. A. Bryzytsky // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Української наук.-практ. конф., м. Харків, 24-25 квіт. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 32.

Окрім вказаних вище друкованих праць за матеріалами досліджень одержано 3 патенти на корисну модель, опубліковано 6 тез бібліографія яких представлена в дисертаційній роботі.

АНОТАЦІЯ

Девяткіна А.О. "Синтез, реакційна здатність та фармакологічна активність метоксизаміщених орто-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та акридину" – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Робота присвячена цілеспрямованому пошуку біологічно активних речовин серед похідних метокси- і галогензаміщених о-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та акридину: розроблено препаративні методики, вивчені фізико-хімічні властивості, досліджена реакційна здатність та проведено аналіз даних фармакологічного скринінгу. Будову 140 неописаних в літературі сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією, в деяких випадках зустрічним синтезом і якісними реакціями, а індивідуальність - хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

Методом комп'ютерного прогнозування та біологічного скринінгу підтверджено перспективність пошуку біологічно активних сполук з протизапальною, аналгетичною, репаративною, жовчогінною, діуретичною, бактеріостатичною та фунгістатичною активністю в ряду синтезованих груп речовин. Встановлено закономірності зв'язку «структура-активність».

Ключові слова: синтез, о-хлорбензойні, N-R-антранілові кислоти, акридин, реакційна здатність, біологічна активність.

АННОТАЦИЯ

Девяткина А.А. "Синтез, реакционная способность и фармакологическая активность метоксизамещенных орто-хлорбензойных, N-R-антраниловых кислот и акридина" – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Строение и индивидуальность 140 неописанных в литературе соединений подтверждено данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, хроматографией в тонком слое сорбента, в некоторых случаях – встречным синтезом.

Проведен сравнительный анализ препаративных методик синтеза анилидов 2-карбоксисукцинаниловых и амидов о-хлорбензойных кислот. Методом ИК-спектроскопии установлено, что NH-группы в сукцинаниловом фрагменте молекулы участвуют в образовании как внутримолекулярной, так и межмолекулярной водородной связи.

Осуществлен сравнительный анализ способов получения метокси- и галогензамещенных N-фенилантраниловых кислот и предложена препаративная методика их синтеза с использованием микроволновой активации. Для синтезированных N-фенилантраниловых кислот разработана экспрессная методика их количественного определения методом двухфазного титрования в системе октанол-вода. На основе N-фенилантраниловых кислот синтезированы метиловые эфиры, алкил-, ариламида и водорастворимые соли с глюкозамином и 8-гидроксихинолином.

Впервые исследованы кислотнo-основнoе свойства 4,5-диметокси-N-фенилантраниловых кислот. Изучена кинетика гидролиза метиловых эфиров 4,5-диметокси-N-фенилантраниловых кислот, рассчитаны константы скорости реакции и термодинамические (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) и кинетические (E_A , $\ln A$) параметры активации.

Установлено, что 4,5-диметокси-N-(2'-карбоксифенил)антраниловые кислоты являются слабыми двухосновными кислотами, сила которых зависит от природы и положения заместителей и появление второго реакционного центра практически не влияет на чувствительность первого; методом корреляционного анализа проведено количественную оценку влияния заместителей в двухосновных N-фенилантраниловых кислотах на два реакционных центра по уравнению Гаммета;

Циклизацией N-фенилантраниловых кислот $POCl_3$ синтезированы и ресинтезированы соответствующие 9-хлоракридины, на основе которых получены 9-гидразино- и 9-амиоакридины и их производные – 9-(R-бензилиден)гидразиоакридины и соли 9-амиоакридиния.

Исследованы кислотнo-основнoе равновесия 9-гидразино-5,7-дихлоракридинив в смешанном растворителе этанол-вода: показано, что кислотнo-основнoе свойства 9-гидразино-5,7-дихлоракридина зависят от природы и положения заместителей в акридиновой системе; на основе принципа ЛВЕ установлена корреляция констант диссоциации (ρ) с σ -константами.

Также было установлено, что одним из способов оптимизации поиска субстанций с антимикробным действием является получение соединений катионно-анионного строения на основе замещенных 9-аминоакридина, N-фенилантраниловой и 2-оксоиндолин-2-карбоновых кислот.

При помощи компьютерного прогнозирования и биологического скрининга подтверждено перспективность поиска биологически активных соединений с противовоспалительной, анальгетической, репаративной, желчегонной, диуретической, бактериостатической и фунгистатической активностью в ряду синтезированных групп веществ. Установлен ряд закономерностей связи «структура-активность».

Подтверждено, что введение в структуру базовых веществ фрагмента янтарной кислоты и глюкозамина приводит к снижению токсичности и улучшению их фармакологических свойств.

Для дальнейших доклинических исследований рекомендована 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфенил)антраниловая кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, репаративную, диуретическую и фунгистатическую активность при низкой токсичности. Для этой субстанции разработан проект МКК.

Ключевые слова: синтез, о-хлорбензойная, N-R-антраниловая кислоты, акридин, реакционная способность, биологическая активность.

ABSTRACT

Deviatkina A.O. "Synthesis, reactivity and pharmacological activity of methoxy derivatives of ortho-chlorbenzoic acids, N-R-anthranilic acids and acridine" – Manuscript.

The thesis for degree of candidate of pharmaceutical sciences in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National university of pharmacy, Kharkiv, 2015.

The paper is devoted to a targeted search for biologically active substances among derivatives of methoxy- and halogen substituted o-chlorbenzoic, N-R-anthranilic acids and acridine derivatives: preparative methods were designed, physicochemical properties were studied, reactivity was investigated and pharmacological screening data was analyzed. Structure of 140 undocumented compounds was confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR-, NMR-spectroscopy, chromato-mass-spectrometry, alternative synthesis and qualitative reaction in some cases, and individuality - by chromatography on a thin layer of sorbents.

By means of computer prediction and biological screening, the perceptiveness of seek for biological active compounds with anti-inflammatory, analgetic, reparative, choloretic, diuretic, basteriostatic and fungistattic activity in a line of synthesized groups of substances was approved. The series of regularities of the «composition-activity» connection were established.

Key words: synthesis, o-chlorbenzoic, N-R-anthranilic acids, acridine, reactivity, biological activity.