

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

**СУЛЕЙМАН МАРГАРИТА МОХЕДДІНІВНА**

**УДК 547.583.1:547.461.2.4:547.583.5**

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
3-ОКСАМОЇЛ(СУКЦИНОЇЛ)ЗАМІЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ,  
N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

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

**Харків – 2016**

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

**ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ**

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

доктор фармацевтичних наук, доцент

**КАПЛАУШЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ**

Запорізький державний медичний університет, завідувач  
кафедри фізколоїдної хімії

Захист відбудеться «03» березня 2016 року о «10<sup>00</sup>» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «02» лютого 2016 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В.А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Перспективними хімічними скафолдами в створенні лікарських засобів є о-галогенбензойні та N-фенілантранілові кислоти, на основі яких створені вітчизняні лікарські препарати (дийодбензотэф, анальбен, мефенамінова кислота, антраль, дифторант та ін.). Оскільки оксалатна, бурштинова кислоти та D-глюкозамін є природними метаболітами організму людини, то можна передбачити, що введення їх залишку в структуру 3-аміно-2-хлорбензойної та заміщених 3-аміно-N-фенілантранілових кислот, має привести до розширення діапазону фармагологічної дії, підвищення активності та зниження токсичності. Тому пошук нових біологічно активних речовин серед оксамоїл- та сукциноїлзаміщених о-хлорбензойної та N-фенілантранілової кислот, які містять глюкозамін та інші угруповання аліфатичної, ароматичної, гетероциклічної структури, розробка препаративних методик їх синтезу, вивчення реакційної здатності та виявлення закономірностей зв'язку структура-активність є актуальним напрямком дослідження, що має теоретичну та практичну значимість.

**Зв'язок роботи за науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475, термін дії 2003-2013 р.р.), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (номер державної реєстрації 0114U000943, термін дії 2014-2019 р.р.).

**Мета і завдання досліджень.** Метою даної роботи є синтез нових біологічно активних речовин в ряду похідних 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної та N-фенілантранілових кислот, встановлення структури одержаних речовин, дослідження реакційної здатності та вивчення біологічної активності.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- здійснити синтез метилових естерів амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової (сукцинанілової) кислот, їх похідних - глюкозиламідів та солей з заміщеними 9-аміноакридинами;
- провести реакцію гідразінолізу метилових естерів амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової (сукцинанілової) кислот;
- синтезувати заміщені 3-оксамоїл(сукциноїл)аміди N-фенілантранілових кислот та на їх основі отримати метилові естери і дослідити реакційну здатність одержаних сполук;
- здійснити синтез D-глюкозиламідів заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот та солей заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот з D-глюкозиламином та заміщеними 9-аміноакридинами;

- довести будову та індивідуальність синтезованих сполук фізико-хімічними методами: ІЧ-, ПМР-спектроскопією, елементним аналізом, хроматографією в тонкому шарі сорбенту і в деяких випадках зустрічним синтезом;
- провести фармакологічний скринінг синтезованих сполук, визначити залежність їх біологічної активності від хімічної будови, виявити перспективні субстанції для подальших поглиблених досліджень;
- встановити кількісні закономірності зв'язку «структура-активність» синтезованих похідних N-фенілантранілової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів (QSAR-аналіз);
- провести *in silico* дослідження вірогідних молекулярних механізмів протизапальної та анальгетичної дії похідних N-фенілантранілової кислоти методом гнучкого молекулярного докінгу та сформулювати рекомендації до раціонального дизайну "лікоподібних молекул".

*Об'єкт дослідження* – синтез та дослідження метилових естерів заміщених амідів 3-карбокси-2-хлороксанілових(сукцинанілових) кислот, 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот та продуктів їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження* – цілеспрямований синтез похідних 3-оксамоїл(сукциноїл) заміщених орто-хлорбензойних та N-фенілантранілових кислот з використанням реакцій конденсації, амідування, циклізації, естерифікації, солеутворення, спектральні характеристики, фізико-хімічні, фармакологічні властивості, кількісні закономірності зв'язку «структура-активність» (QSAR-аналіз), молекулярний докінг.

**Методи дослідження.** Експериментальні хімічні методи: синтез, фізико-хімічний аналіз із використанням тонкошарової хроматографії, елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії. Біологічні методи: вивчення фармакологічних активностей, визначення гострої токсичності. QSAR-аналіз, молекулярний докінг.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше синтезовано неописані у літературі сполуки на основі 3-карбокси-2-хлороксанілової (сукцинанілової), заміщених 3-оксамоїл- та 3-сукциноїламідів N-фенілантранілових кислот, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, антиоксидантну, гіпоглікемічну, протимікробну та протигрибкову активність. В процесі виконання роботи за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу одержано метилові естери, D-глюкозаміди амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової(сукцинанілової) кислот, 7-оксамоїл(сукциноїл) заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли, а також заміщені 3-оксамоїл (сукциноїл)аміди N-фенілантранілових кислот та їх похідні – метилові естери, D-глюкозиламіди, D-глюкозиламонієві солі та солі на основі 9-аміноакридину.

Уперше вивчені кислотно-основні властивості нових N-фенілантранілових кислот, також досліджена кінетика реакції лужного гідролізу відповідних метилових естерів.

В процесі виконання роботи синтезовано 101 нову сполуку. На основі проведених досліджень виявлено ряд закономірностей та встановлено зв'язок між хімічною будовою сполук та біологічною дією. За результатами фармакологічного скринінгу виявлені сполуки, які одночасно проявляють

виражену анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність при низькому рівні токсичності. Встановлена кількісна закономірність зв'язку «структура-активність» синтезованих похідних N-фенілантранілової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів (QSAR-аналіз). Проведений молекулярний докінг похідних N-фенілантранілової кислоти виявив їх потенційну здатність інгібувати активність ферментів, задіяних у різних стадіях циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти – COX-1, COX-2, mPGES-1.

Наукова новизна результатів дослідження підтверджена 2 патентами України на винахід, 1 патентом України на корисну модель, 3 інформаційними листами на нововведення в галузі охорони здоров'я.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновані оптимальні методи синтезу, результати фізико-хімічних досліджень, фармакологічного скринінгу, QSAR-аналізу та молекулярного докінгу нових похідних 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілових кислот можуть бути використані науковцями для подальшого пошуку біологічно активних речовин серед похідних бензойної та антранілової кислот.

З метою підвищення специфічної активності бензилпеніциліну натрієвої солі запропоновано використання N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в якості мікродобавки.

Результати, отримані при виконанні даної роботи, впроваджено в наукову діяльність ряду вищих навчальних закладів України: кафедри хімічних технологій та біохімічного синтезу Херсонського Національного технічного університету (акт впровадження від 15.11.2013), кафедри органічної та біологічної хімії Херсонського державного університету (акт впровадження від 10.12.2013), кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії та кафедри органічної і біорганічної хімії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 22.04.2014 та від 24.04.2014), кафедри біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 17.04.2014), кафедри хімії та біологічної хімії Харківської державної зооветеринарної академії (акт впровадження від 23.02.2015).

За результатами фармакологічних досліджень виявлені перспективні сполуки – 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова та 3-метиламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислоти, які проявляють високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну, протигрибкову активність та рекомендуються для поглиблених досліджень.

**Особистий внесок здобувача.** Особисто автором проведено аналіз літературних джерел щодо методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної активності похідних бензойної, антранілової і N-фенілантранілових кислот; виконана експериментальна частина роботи, яка включає синтез нових сполук, вивчення їх реакційної здатності та фізико-хімічних властивостей; аналіз та інтерпретація ІЧ-, ПМР-спектрів, результатів біологічного скринінгу, результатів QSAR-аналізу і молекулярного докінгу для похідних N-фенілантранілових кислот. Проведено узагальнення результатів та формулювання висновків.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичній конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України (Одеса, 2009), науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення лікарських засобів» (Харків, 2010, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми медичних та фармацевтичних наук» (Дніпропетровськ, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» Ліки людині (Харків, 2014), VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010).

**Публікації.** Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в 23 наукових працях, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 за кордоном), 8 тез доповідей, 2 патенти України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 3 інформаційних листи.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 4-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел. Загальний обсяг дисертації складає 193 сторінок, (основний текст 155 сторінок). Робота ілюстрована 44 схемами, 15 рисунками і 81 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 170 найменувань, із них 102 латиною.

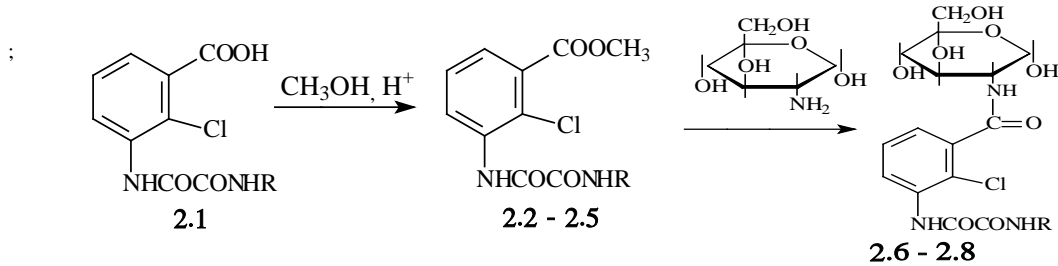
## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ 1. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність похідних бензойної, антранілової та N-фенілантранілової кислот (огляд літератури).** Проаналізовано, узагальнено та викладено літературні дані в галузі синтезу похідних бензойної, антранілової та N-фенілантранілової кислот, їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

**Розділ 2. Синтез, будова та фізико-хімічні властивості похідних амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілових (сукцинанілових) кислот.**

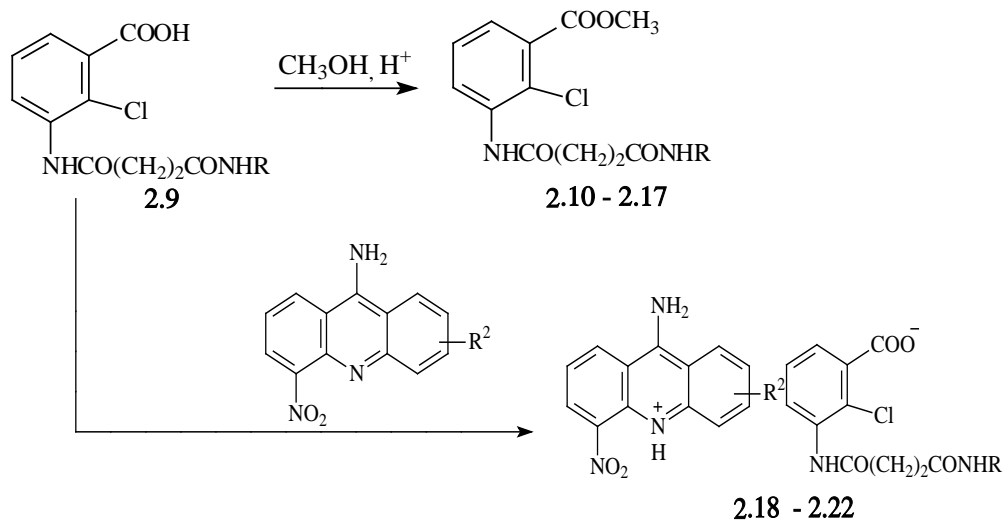
З метою пошуку біологічно активних речовин на основі синтезованих раніше професором Ісаєвим С.Г. алкіламідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової(сукцинанілової) кислот нами було одержані відповідні метилові естери (2.2-2.5, 2.10-2.17) та їх похідні – D-глюкозиламідів (2.6-2.8) і солі з заміщеними 9-аміноакридинами (2.18-2.22).

Метилові естери амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілових кислот (2.2-2.5) одержано естерифікацією за Фішером. На основі метилових естерів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової кислоти цілеспрямовано здійснено синтез відповідних D-глюкозиламідів (2.6-2.8), оскільки введення D-глюкозаміну в структуру сполук за нашою думкою сприяє зниженню гострої токсичності та одночасно підвищенню протизапальної, анальгетичної, хондропротекторної активності (схема 1).



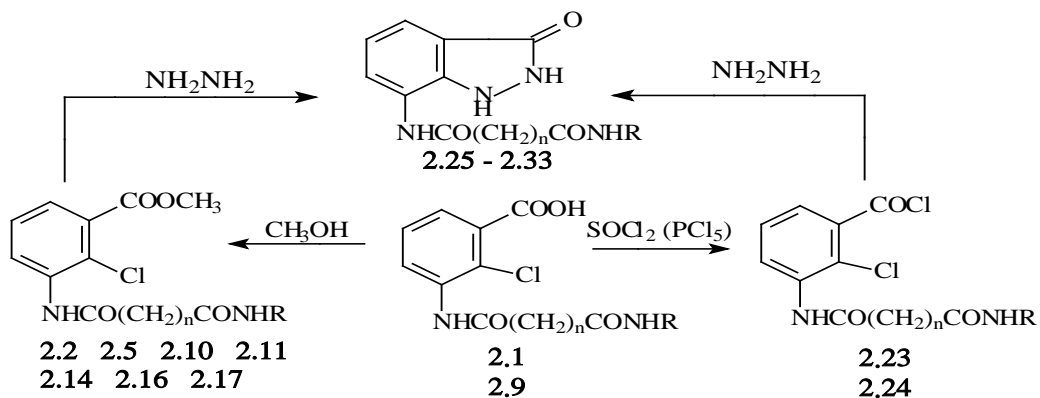
де: **2.2** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **2.3** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i; **2.4** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-н; **2.5** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **2.6** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **2.7** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-н; **2.8** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Аналогічним способом були синтезовані метилові естери амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинанілових кислот (**2.10-2.17**) (схема 2). На основі кислот синтезовані солі з заміщеними 9-аміно-5-нітроакридинами (**2.18-2.22**). Синтез солей здійснювали шляхом зливання гарячих етанольних розчинів заміщених 9-аміно-5-нітроакридинів з амідами 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти (схема 2).



де: **2.10** R = CH<sub>3</sub>; **2.11** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **2.12** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **2.13** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i; **2.14** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-н; **2.15** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **2.16** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-н; **2.17** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **2.18** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = 1-CH<sub>3</sub>; **2.19** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = 2-CH<sub>3</sub>; **2.20** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-н, R<sup>2</sup> = 2-CH<sub>3</sub>; **2.21** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i, R<sup>2</sup> = 4-(CH<sub>3</sub>); **2.22** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

При проведенні реакції гідразинолізу метилових естерів амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової та сукцинанілової кислоти при нагріванні і на холод одержані виключно 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (**2.25-2.33**):



де: n = 0; **2.25** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **2.26** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i; **2.27** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-н; **2.28** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 n = 2; **2.29** R = CH<sub>3</sub>; **2.30** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **2.31** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-н; **2.32** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-н; **2.33** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Аналогічні продукти циклізації утворюються при гідразінолізі хлорангідридів цих похідних. 7-Оксамоїл(сукциноїл)заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (**2.25-2.33**) можуть бути синтезовані в одну стадію безпосередньою дією на алкіламіди пентахлориду фосфору або тіонілхлориду з наступним додаванням гідразин гідрату без виділення хлорангідриду.

Легкість процесу циклізації пояснюється рухливістю атому хлору в положенні -2 за рахунок орто-ефекту карбоксильної групи.

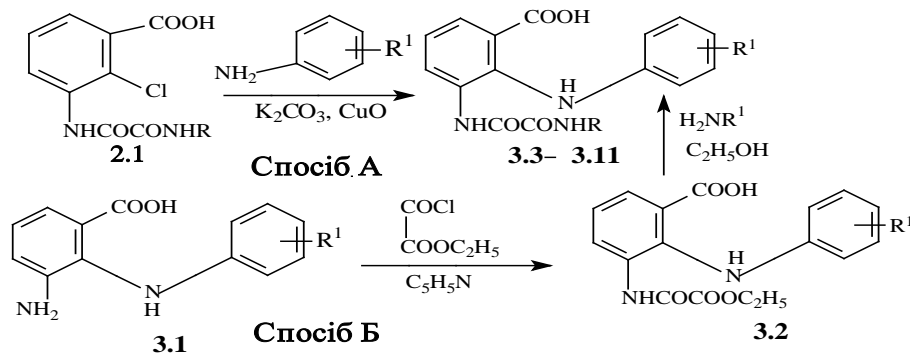
Будову та індивідуальність синтезованих речовин підтверджено зустрічним синтезом, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, даними елементного аналізу та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

### Розділ 3. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот та їх похідних.

З метою пошуку біологічно активних речовин з протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю доцільно здійснити синтез нових похідних N-фенілантранілових кислот.

Заміщені 3-оксамоїламіди N-фенілантранілових кислот нами синтезовані двома способами. Спосіб А заснований на реакції Ульмана, який полягає у взаємодії алкіламідів 3-карбокси-2-хлороксанілових кислот (**2.1**) з ариламинами у присутності калію карбонату та купруму (II) оксиду в середовищі ДМФА (спосіб А1) або без розчинника (спосіб А2). Спосіб Б полягає в ацилюванні 3-аміно-N-фенілантранілових кислот етоксалілхлоридом в середовищі концентрованої оцтової кислоти у присутності піридину з наступним амідуванням етилових естерів (**3.2**) алкіламінами в середовищі етанолу (схема 4).

Схема 4

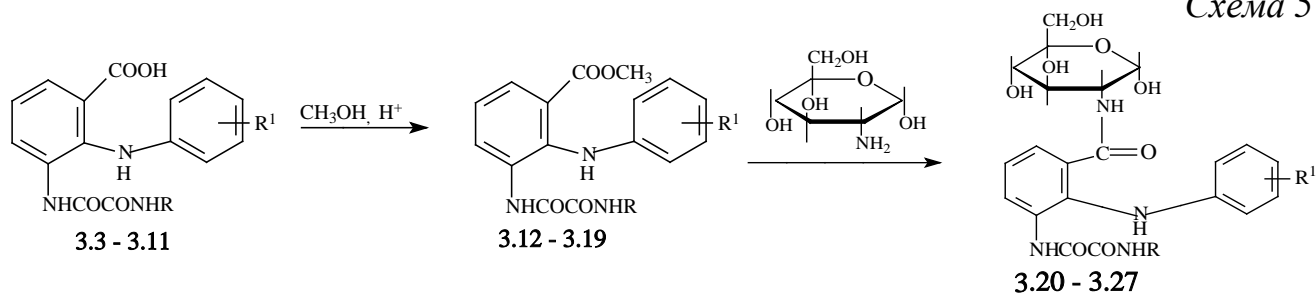


де: **3.3** R = H, R<sup>1</sup> = H; **3.4** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2'-CH<sub>3</sub>; **3.5** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = 3'-CH<sub>3</sub>; **3.6** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.7** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-n, R<sup>1</sup> = 3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **3.8** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.9** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **3.10** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2'-Cl; **3.11** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-Cl

На основі сполук (**3.3-3.11**) синтезовані метилові естери заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот (**3.12-3.19**). Реакцію проводили шляхом взаємодії відповідних заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот з абсолютним метанолом у присутності концентрованої сульфатної кислоти (естерифікація за Фішером) (схема 5).

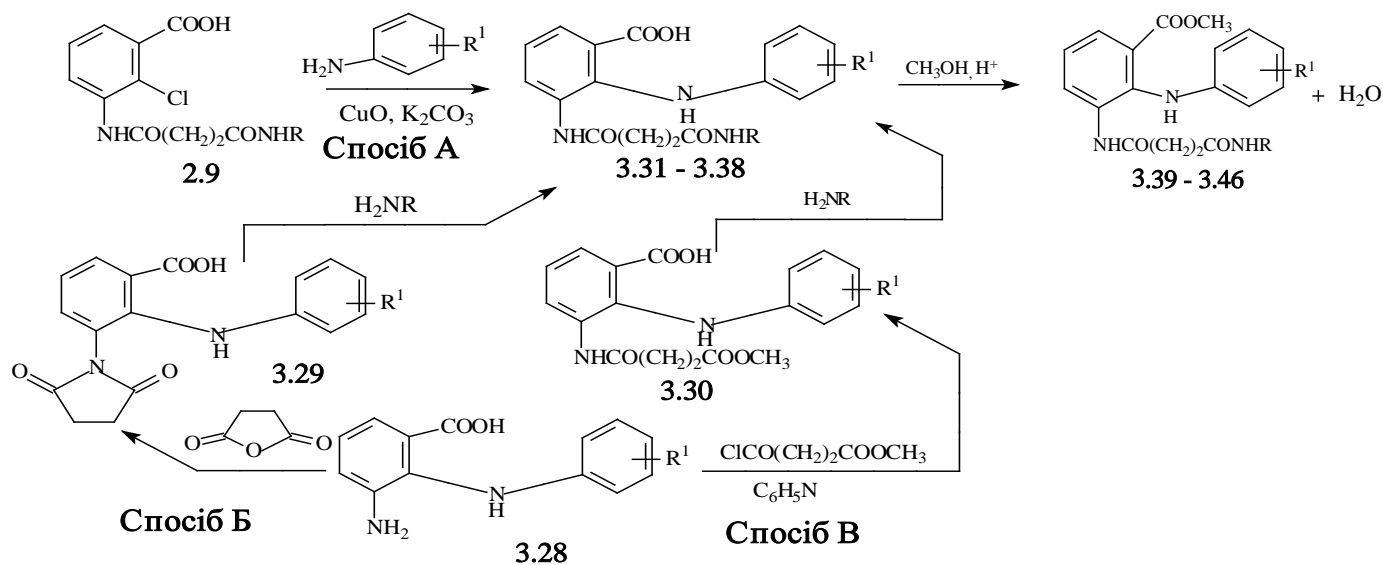
Синтез D-глюкозиламідів заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот (**3.20-3.27**) проведено змішуванням відповідних метилових естерів з глюкозаміном в середовищі етанолу (схема 5).





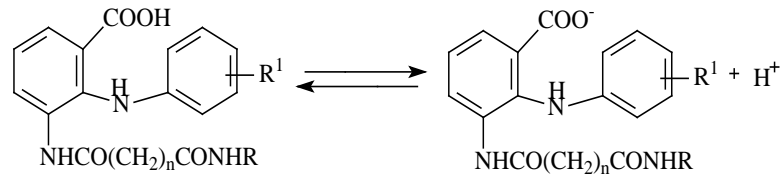
де: **3.12, 3.20** R = H, R<sup>1</sup> = H; **3.13, 3.21** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2'-CH<sub>3</sub>; **3.14, 3.22** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.15, 3.23** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-n, R<sup>1</sup> = 3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **3.16, 3.24** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.17, 3.25** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **3.18, 3.26** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2'-Cl; **3.19, 3.27** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-Cl

Заміщені 3-сукциноїламіди N-фенілантранілових кислот (**3.31-3.38**) нами були синтезовані шляхом взаємодії алкіламідів 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти (**2.9**) з толуїдинами або ксилідинами в середовищі ДМФА (спосіб А1) та у твердій фазі (спосіб А2) у присутності мідного каталізатора (CuO) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. За способом Б аміди були отримані шляхом амідування сукциніміду N-фенілантранілової кислоти **3.29** або відповідного метилового естеру **3.30** аліфатичними амінами (спосіб В) (схема 5). При порівнянні наведених способів нами було встановлено, що найбільш перспективним є спосіб А2, а саме нагрівання реагентів у твердій фазі при температурі 180-220<sup>0</sup>С. На основі синтезованих сполук (**3.31-3.38**) реакцією за Фішером були отримані відповідні метилові естери (**3.39-3.46**) (схема 6).



де: **3.31, 3.39** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2'-CH<sub>3</sub>; **3.32, 3.40** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = 2'-CH<sub>3</sub>; **3.33, 3.41** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.34, 3.42** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = 4'-CH<sub>3</sub>; **3.35, 3.43** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **3.36, 3.44** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = 3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **3.37, 3.45** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **3.38, 3.46** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4'-Cl

**Реакційна здатність 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот.** З метою вивчення реакційної здатності та встановлення закономірностей зв'язку <структура-активність> нами досліджено кислотно-основні властивості заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику діоксан-вода (схема 7):



де:  $n = 0, 2$

Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Константи іонізації (рKa) заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) при 25°C**

| Сполука | Формула                            | R                                | R <sup>1</sup>                        | pKa                |            |
|---------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|------------|
| 3.3     |                                    | H                                | H                                     | 6,02±0,02          |            |
| 3.4     |                                    | CH <sub>3</sub>                  | 2'-CH <sub>3</sub>                    | 6,11±0,01          |            |
| 3.8     |                                    | CH <sub>3</sub>                  | 4'-CH <sub>3</sub>                    | 6,09±0,01          |            |
| 3.9     |                                    | CH <sub>3</sub>                  | 4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 6,15±0,01          |            |
| 3.10    |                                    | CH <sub>3</sub>                  | 2'-Cl                                 | 5,92±0,02          |            |
| 3.11    |                                    | CH <sub>3</sub>                  | 4'-Cl                                 | 5,91±0,02          |            |
| 3.6     |                                    | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i | 4'-CH <sub>3</sub>                    | 6,12±0,01          |            |
| 3.7     |                                    | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -н | 3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 6,14±0,03          |            |
| 3.31    |                                    |                                  | CH <sub>3</sub>                       | 2'-CH <sub>3</sub> | 6,14±0,036 |
| 3.33    |                                    |                                  | CH <sub>3</sub>                       | 4'-CH <sub>3</sub> | 6,12±0,02  |
| 3.35    | CH <sub>3</sub>                    |                                  | 3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 6,16±0,01          |            |
| 3.37    | CH <sub>3</sub>                    |                                  | 4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 6,19±0,01          |            |
| 3.38    | CH <sub>3</sub>                    |                                  | 4'-Cl                                 | 5,94±0,02          |            |
| 3.32    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |                                  | 2'-CH <sub>3</sub>                    | 6,13±0,02          |            |
| 3.34    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |                                  | 4'-CH <sub>3</sub>                    | 6,13±0,01          |            |
| 3.36    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |                                  | 3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 6,16±0,01          |            |

Наведені в таблиці дані свідчать, що заміщені 3-оксамоїл- та 3-сукциноїламіди N-фенілантранілових кислот (**3.3-3.11**, **3.31-3.38**) є досить слабкими кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули. Введення електроноакцепторних замісників (2'-Cl, 4'-Cl) дещо підсилює дисоціацію сполук. Електронодонорні замісники викликають протилежний вплив. Введення до молекули N-фенілантранілової кислоти у положення 3 оксамоїламідного або сукциноїламідного фрагменту приводить до зниження сили кислот на ~ 0,6 одиниць. Електронодонорні замісники в амідному фрагменті молекули практично не впливають на pKa.

Кількісну оцінку впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот проводили в межах принципу ЛВЕ (лінійності вільних енергій) за рівнянням Гаммета (1):

$$pK_a = pK_{a0} + \rho\sigma \quad (\text{рівняння 1})$$

де  $pK_{a0}$  – константа іонізації до незаміщеної сполуки (R=H);

$\rho$  – реакційний параметр;

$\sigma$  – константа Гаммета.

Залежність pKa від  $\sigma$  представлено на рис. 1.

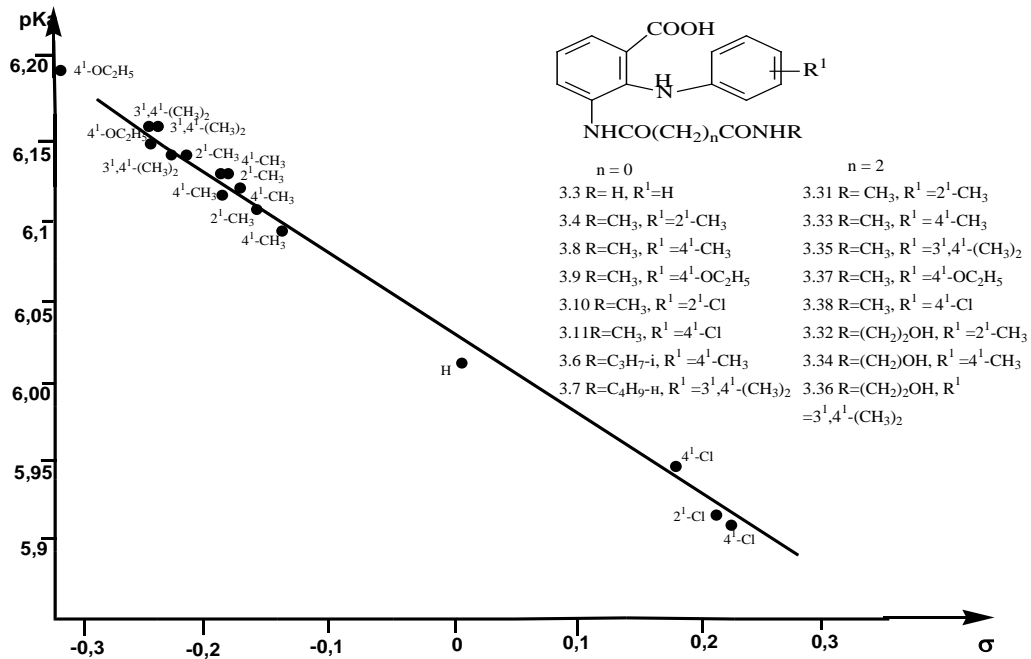
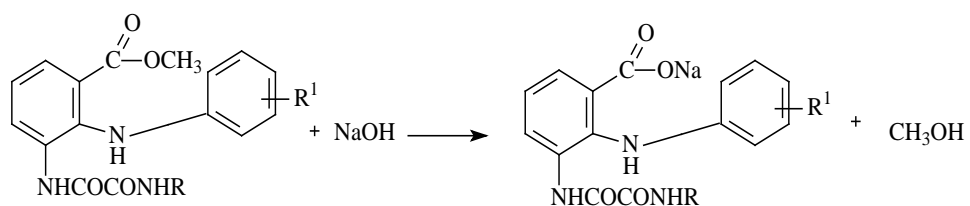


Рис. 1. Залежність рКа – f(σ) для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25°C.

**Кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот.** Реакція гідролізу естерів N-фенілантранілових кислот є одним з ймовірних шляхів їх метаболізму в організмі людини. Тому дослідження її перебігу актуальна з наукової точки зору. Кінетика реакції гідролізу метилових естерів заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот (3.12-3.19) вивчалася у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) в інтервалі температур 45-85° С.

Реакція перебігає за рівнянням, показаним на схемі 8:

Схема 8



Реакція підпорядковується кінетичному рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x) \quad (\text{рівняння 2})$$

де a, b – вихідні концентрації естеру та луку (моль л<sup>-1</sup>) відповідно;

x – концентрація продукту реакції (моль л<sup>-1</sup>) у момент часу t (сек);

k – бімолекулярна константа швидкості реакції (л моль<sup>-1</sup>сек<sup>-1</sup>).

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяє визначити константу швидкості реакції:

$$K = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad (\text{рівняння 3})$$

Одержане значення  $K$  корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури досліду від  $25^\circ\text{C}$  до  $t^\circ\text{C}$  множенням на фактор  $T=d_{25}/d_t$ , де  $d_{25}$  та  $d_t$  – щільність бінарного розчинника діоксан-вода при  $25^\circ\text{C}$  та  $t^\circ\text{C}$ .

Константи швидкості лужного гідролізу наведені в таблиці 2, з якої видно, що швидкість реакції залежить від електронної природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули. Введення акцепторного замісника прискорює реакцію, що пов'язано зі стабілізацією аніона кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду. Донорні замісники чинять уповільнюючу дію на швидкість реакції. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу та дозволяє припустити протікання реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3-оксамоїламідів *N*-фенілантранілових кислот за механізмом  $S_N2$ .

Зміна замісника у оксамоїльному фрагментах молекул практично не впливає на швидкість досліджуваних реакцій у межах похибки експерименту, вирогідно як через значну віддаленність цих замісників від реакційного центру, так і незначною різницею у донорних властивостях замісників.

Таблиця 2

**Константи швидкості ( $K$ ) реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3-оксамоїламідів *N*-фенілантранілових кислот**

| Сполука | $R^1$                                  | R                                | $K \cdot 10^5, \text{дм}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при $T, \text{K}$ |            |            |            |            |
|---------|--|----------------------------------|--|------------|------------|------------|------------|
|         |  |                                  | 318 K  | 328 K      | 338 K      | 348 K      | 358 K      |
| 3.12    | H                                      | H                                | 3,31±0,07  | 5,62±0,05  | 10,01±0,06 | 17,42±0,09 | 25,91±0,11 |
| 3.13    | 2'-CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub>                  | 3,04±0,06  | 5,43±0,04  | 9,71±0,08  | 15,21±0,12 | 20,92±0,14 |
| 3.16    | 4'-CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub>                  | 2,24±0,05  | 3,59±0,11  | 6,49±0,07  | 11,74±0,21 | 19,51±0,24 |
| 3.15    | 3', 4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | 1,87±0,08  | 3,39±0,04  | 6,59±0,09  | 11,04±0,11 | 16,25±0,14 |
| 3.14    | 4'-CH <sub>3</sub>                     | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i | 2,21±0,05  | 3,80±0,08  | 6,56±0,08  | 12,64±0,18 | 19,05±0,19 |
| 3.17    | 4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | CH <sub>3</sub>                  | 1,71±0,07  | 2,94±0,09  | 5,36±0,08  | 10,30±0,10 | 16,03±0,14 |
| 3.18    | 2'-Cl                                  | CH <sub>3</sub>                  | 14,11±0,12   | 27,24±0,12 | 37,86±0,14 | 55,30±0,12 | 85,91±0,15 |
| 3.19    | 4'-Cl                                  | CH <sub>3</sub>                  | 5,66±0,08  | 9,26±0,09  | 19,94±0,06 | 26,93±0,12 | 38,91±0,11 |

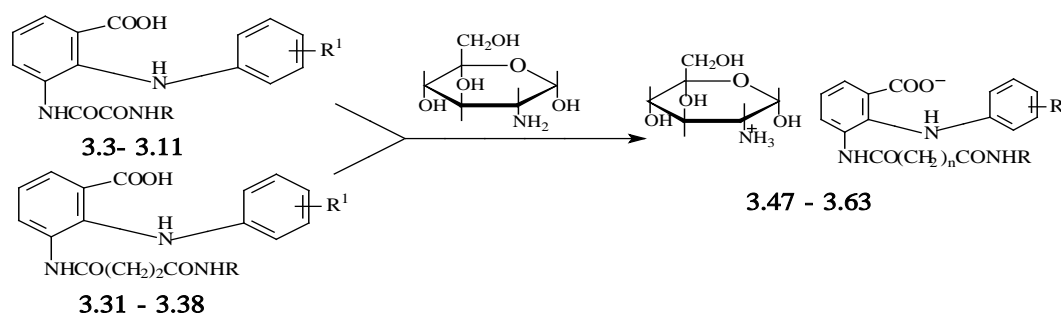
Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників в неантраніловому фрагменті молекули метилових естерів заміщених 3-оксамоїламідів *N*-фенілантранілових кислот здійснювалась за рівнянням Гаммета. Але статистичні параметри відповідних рівнянь  $\lg K_T - f(\sigma)$  виявилися незначними. Проте виключення з кореляції даних для орто-сполук дозволило одержати статистично значущі кореляційні рівняння. Позитивні значення реакційного параметру  $\rho$  при всіх досліджуваних температурах додатково вказує на  $S_N2$  механізм цієї реакції.

Також обчислені кінетичні та термодинамічні параметри активації реакції гідролізу: енергія активації, ентальпія, ентропія та ізобарно-ізотермічний потенціал. Введення електронодонорних замісників у молекули естерів *N*-фенілантранілових кислот закономірно підвищує енергію активації, а електроноакцепторні замісники викликають зворотній ефект. Встановлено, що естери, які містять замісники в 2'-положенні мають менше значення  $E_A$  ніж естери з замісниками в 4'-положенні неантранілового фрагменту молекули. Високі від'ємні значення  $\Delta S^\ddagger$  підтверджують  $S_N2$  механізм реакції з утворенням високосиметричного інтермедіату. Відносно низьке значення  $\Delta H^\ddagger$  вказують на синхроність перебігу цієї реакції. Вплив замісників на  $\Delta H^\ddagger$  аналогічний їх впливу на  $E_A$ . Вільна енергія активації ( $\Delta G^\ddagger$ )

зменшується введенням акцепторних замісників у молекулу. Слід відзначити, що ентропійний та ентальпійний внесок до величини  $\Delta G^\ddagger$  приблизно однакові.

**Синтез солей на основі D-глюкозаміну, 9-аміноакридину похідних N-фенілантранілової кислоти.** Для розширення арсеналу потенційних біологічно активних речовин здійснено синтез солей заміщених 3-оксамоїл(сукцимоїл)амідів N-фенілантранілових кислот з D-глюкозиламіном та заміщеними 9-аміноакридинами. D-глюкозиламонієві солі 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот (**3.47-3.63**) одержували шляхом змішування спиртових розчинів еквімолекулярних кількостей заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот (**3.3-3.11, 3.31-3.38**) з D-глюкозаміном (схема 9):

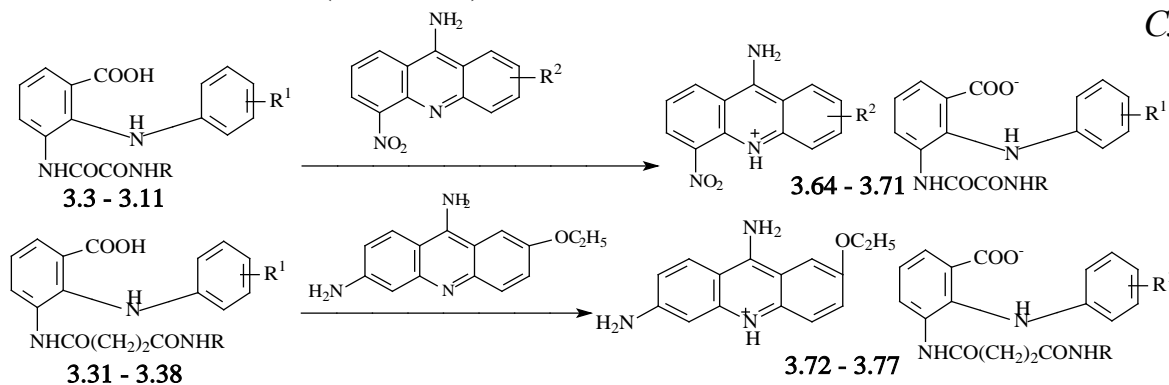
Схема 9



де:  $n = 0, 2$ ; **3.47**  $R = H, R^1 = H$ ; **3.48**  $R = CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.49**  $R = CH_2CH_2OH, R^1 = 3'-CH_3$ ; **3.50**  $R = C_3H_7-i, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.51**  $R = C_4H_9-H, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.52**  $R = CH_3, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.53**  $R = CH_3, R^1 = 4'-OC_2H_5$ ; **3.54**  $R = CH_3, R^1 = 2'-Cl$ ; **3.55**  $R = CH_3, R^1 = 4'-Cl$ ; **3.56**  $R = CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.57**  $R = CH_2CH_2OH, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.58**  $R = CH_3, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.59**  $R = CH_2CH_2OH, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.60**  $R = CH_3, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.61**  $R = CH_2CH_2OH, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.62**  $R = CH_3, R^1 = 4'-OC_2H_5$ ; **3.63**  $R = CH_3, R^1 = 4'-Cl$

Солі на основі 9-аміноакридину (**3.64-3.77**) було одержано шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних заміщених 9-аміноакридину з органічними кислотами (схема 10).

Схема 10



де: **3.64**  $R = CH_3, R^2 = 1-CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.65**  $R = CH_3, R^2 = 2-CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.66**  $R = CH_3, R^2 = 3-CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.67**  $R = CH_3, R^2 = 4-CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.68**  $R = (CH_2)_2OH, R^2 = 2-CH_3, R^1 = 3'-CH_3$ ; **3.69**  $R = (CH_2)_2OH, R^2 = 2,3-(CH_3)_2, R^1 = 3'-CH_3$ ; **3.70**  $R = C_4H_9-H, R^2 = 2-CH_3, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.71**  $R = C_4H_9-H, R^2 = 4-CH_3, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.72**  $R = CH_3, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.73**  $R = (CH_2)_2OH, R^1 = 2'-CH_3$ ; **3.74**  $R = CH_3, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.75**  $R = (CH_2)_2OH, R^1 = 4'-CH_3$ ; **3.76**  $R = CH_3, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$ ; **3.77**  $R = (CH_2)_2OH, R^1 = 3',4'-(CH_3)_2$

Таким чином було розширено пошук нових біологічно активних речовин, молекули яких мають катіонно-аніонну структуру.

Будову одержаних сполук підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального аналізу та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

#### Розділ 4. Обговорення фармакологічної активності 3-оксамоїл(сукциноїл) заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілових кислот та їх похідних

Фармакологічні дослідження синтезованих сполук проводилось на кафедрах медично-біологічного профілю Національного фармацевтичного університету під керівництвом доц. Н. Ю. Шевельової та доц. Г. П. Жегунової.

Похідні 3-карбоксі-2-хлороксанілових(сукцинанілових) кислот, заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот були піддані фармакологічному скринінгу на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, бактеріостатичної, фунгістатичної, гіпоглікемічної та антиоксидантної активності.

*Протизапальна та анальгетична активність.* Протизапальну активність досліджували на моделі карагенінового набряку у дозах 10, 20 мг/кг. Анальгетичну – на моделі оцтовокислих корчів у мишей.

Було встановлено, що метилові естери похідних 3-карбоксі-2-хлороксанілових(сукцинанілових) кислот в основному мають помірні показники активностей. Циклізація метилових естерів в дигідроіндазоли (2.25-2.33) не сприяє покращенню ефективності і збільшує токсичність  $DL_{50} > 2000$  мг/кг. Введення в структуру молекул 9-аміно-5-нітроакридинію в якості катіонної частини, збільшує антиексудативний і знеболюючий ефект і збільшує токсичність ( $DL_{50} > 2200$  мг/кг). Введення в структуру молекули фармакофору D-глюкозаміну (2.6-2.8) збільшує активності і зменшує токсичність ( $DL_{50} > 6000$  мг/кг) (рис 2).

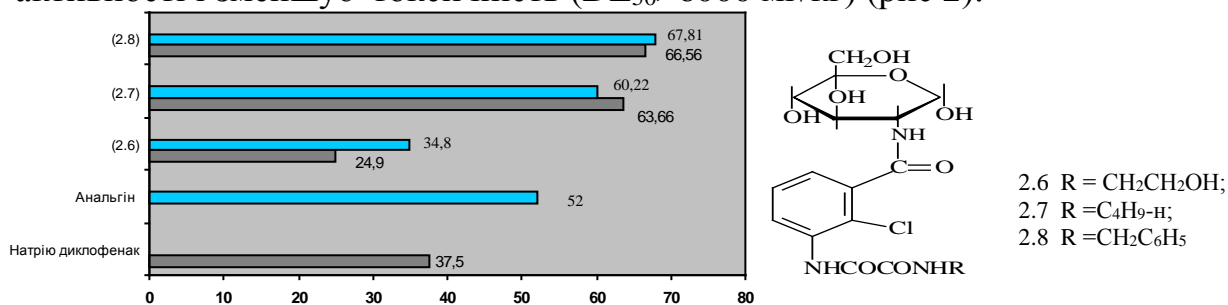


Рис. 2. Протизапальна та анальгетична активність D-глюкозиламідів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілових кислот

В ряду заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот виявлено сполуки 3.5 (39,5%) та 3.6 (40,6%), протизапальна активність яких перевищує дію натрію диклофенаку, а анальгетична дія – близька до анальгін (49,4%, 50,1%). В фенільному сегменті молекули вони мають метильні замісники в 3-ому, або в 4-ому положенні, гідроксиетильний та ізопропільний замісники відповідно в оксаніловому фрагменті. Глюкозиламонієві солі заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот (3.47-3.56) характеризуються помірною протизапальною та анальгетичною дією.

Що стосується заміщених 3-сукциноїламідів N-фенілантранілових кислот, виявлено речовини 3.35 та 3.36 з активностями 62,5% та 65,3%, які перевищили дію натрію диклофенаку, а знеболювальна активність перевищила дію анальгін у 1,1 рази. Дані сполуки в сукцинаніловому фрагменті мають метильний або гідроксиетильний радикали, а в фенільному сегменті по два метильних в 3-, і 4-ому положеннях. Естерифікація карбоксильної групи не приводить до підвищення протизапальної та анальгетичної дії (рис. 2). Введення фармакофору

D-глюкозиламіну в якості катіонної частини молекули покращує показники активності і знижує токсичність. Так, серед сполук виявлено сіль **3.61** з гідроксиетильним радикалом в сукцинаніловому фрагменті та двома метильними замісниками в 3-, 4-ому положеннях фенольного фрагменту, яка має протизапальну активність 67,8%, а анальгетичну – 68,96% ( $DL_{50} > 8000$  мг/кг), що перевищила дію референс препаратів.

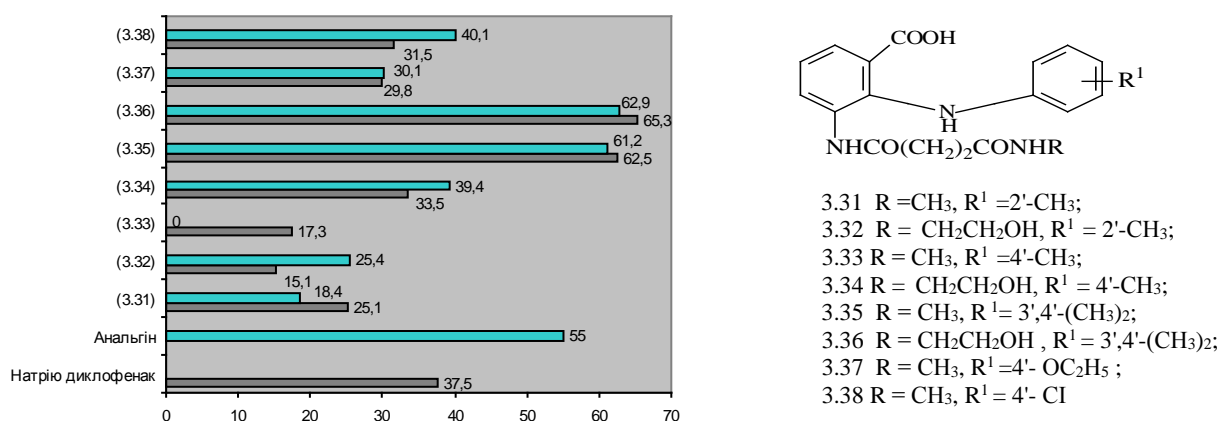


Рис. 3. Протизапальна та анальгетична активність заміщених 3-сукциноїламідів N-фенілантранілових кислот

Серед 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію заміщених 3-сукциноїламідів N-фенілантранілатів виявлено речовину **3.73** з метильним радикалом в 2-ому положенні фенольного фрагменту, яка перевищила дію натрію диклофенаку в 1,9 рази.

*Діуретична активність.* Діуретичну активність синтезованих сполук вивчали за методом Е.Б. Берхіна на білих щурах. На нашу думку сечогінна дія обумовлена наявністю в структурі сполук фрагментів оксалатної або бурштинової кислот та карбоксильною групою бензойної кислоти або антранілового фрагменту N-фенілантранілових кислот. Серед похідних бензойної кислоти виявлено сполуки, які перевищують дію референс-препарату гіпотіазиду: D-глюкозамід n-бутиламіду 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти з активністю 350% (**2.32**), а D-глюкозамід бензиламіду – 370% (**2.33**). Найвищі показники діуретичної активності спостерігаються в заміщених 3-сукциноїламідів N-фенілантранілових кислот та їх D-глюкозиламонієвих солей. Активності речовин **3.35**, **3.36**, **3.61** перевищили дію гіпотіазиду в 2,2 рази (рис. 4).

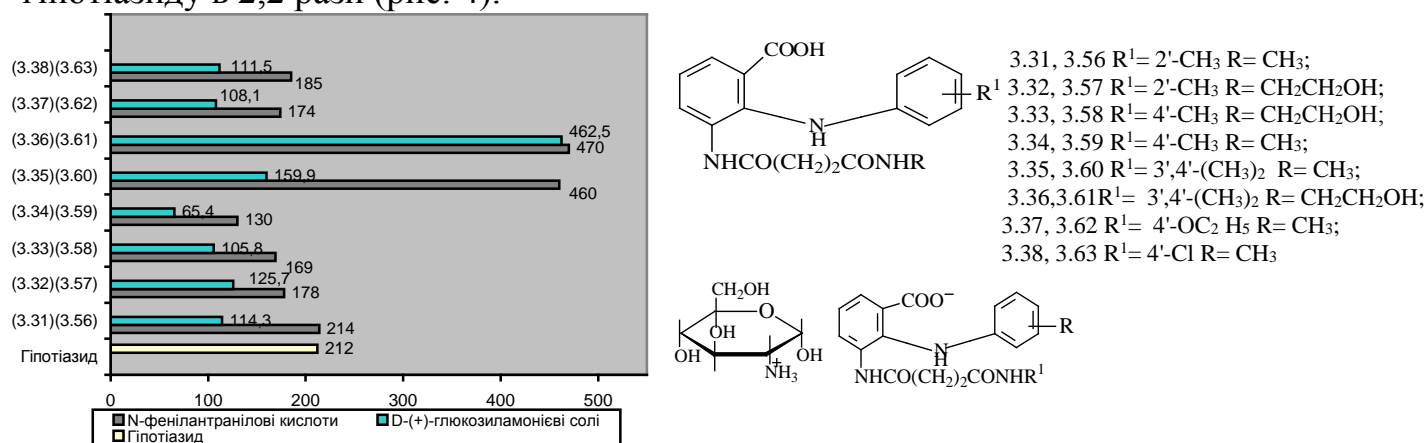


Рис. 4. Діуретична активність заміщених 3-сукциноїламідів N-фенілантранілових кислот та їх D-глюкозиламонієвих солей

Високу діуретичну активність проявляють заміщені 3-оксамоїламіди N-фенілантранілових кислот з метильними замісниками в 2 або 3 положеннях фенільного фрагменту і метильним або гідроксиетильним радикалами в оксаніловому фрагменті (**3.4** – 282%, **3.5** – 292%). Естерифікація карбоксильної групи не приводить до підвищення діуретичної дії.

*Бактеріостатична та фунгістатична активність.* Результати мікробіологічного скринінгу свідчать про те, що синтезовані сполуки проявляють помірну, на рівні референс-препаратів та високу бактеріостатичну та фунгістатичну активність.

Метиллові естери амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової(сукцинанілової) кислоти (**2.2-2.5**, **2.10-2.17**) проявляють бактеріостатичну дію щодо кишкової групи мікроорганізмів. Циклізація метилових естерів в дигідроіндазоли (**2.25-2.33**) не лише розширює діапазон антимікробної дії, але й приводить до прояву фунгістатичної активності. Введення в якості катіонної частини в структуру молекул похідних бензойної та N-фенілантранілової кислот 9-аміно-5-нітроакридинію та 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію сприяє збільшенню бактеріостатичної та фунгістатичної дії по відношенню до референс-препаратів.

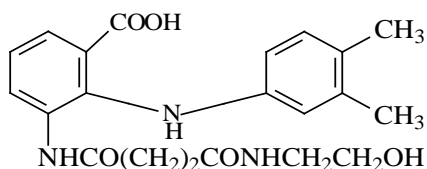
Встановлено, що D-глюкозиламонієва сіль 3-метиламіносукциноїламідо-N-(2'-метилфеніл)антранілової кислоти та D-глюкозиламонієва сіль 3-гідроксиетиламіносукциноїламідо-N-(4'-метилфеніл)антранілової кислоти пригнічують ріст мікроорганізмів роду *Campylobacter*.

*Гіпоглікемічна активність.* Вибірково для 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот та їх солей з D-глюкозаміном була вивчена гіпоглікемічна активність. Досліджувані сполуки проявляють активність різного ступеню виразності: солі з D-глюкозаміном не характеризуються високою активністю (**3.61**), а рівень дії 3-(метиламіносукциноїламідо)-N-(3'-4'-диметилфеніл)-антранілової кислоти та 3-(моноетаноламіносукциноїламідо)-N-(3'-4'-диметилфеніл)-антранілової кислоти ідентичні глікемії хлорпропаміду.

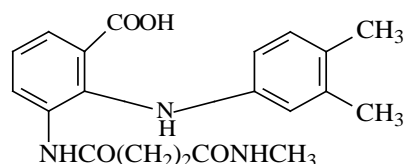
*Антиоксидантна активність.* Фармакологічний скринінг на антиоксидантну активність проводився для D-глюкозиламідів заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот. Було встановлено, що D-глюкозиламід 3-(метиламінооксамоїламідо)-N-(2'-хлорфеніл)антранілової кислоти за антиоксидантною дією перевищив дію аскорбінової кислоти в 1,16 раз, дибунол – в 3 рази. А дія D-глюкозиламід 3-(метиламінооксамоїламідо)-N-(4'-хлорфеніл)антранілової кислоти в 1,24 рази перевищує дію аскорбінової кислоти та в 3,2 рази дибунол.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, для поглибленого фармакологічного дослідження запропоновані 3-моноетаноламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл) антранілова (**3.36**) та 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова (**3.35**) кислоти, які проявляють протизапальну (перевищують дію натрію диклофенаку в 1,2 рази), анальгетичну (перевищують активність анальгіну в 1,6 рази), діуретичну (перевищують дію гіпотіазиду в 2,2 рази) та високу протигрибкову активність при токсичності (DL50>4000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні мишам).





3.36



3.35

Сполуки захищені патентом України на винахід та на корисну модель. Також для зазначених сполук розроблені проекти МКЯ.

### Розділ 5. *In silico* підходи до раціонального дизайну похідних N-фенілантранілової кислоти.

Кількісні закономірності зв'язку «структура-активність» похідних N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну та анальгетичну активність вивчали на кафедрі загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом доц. Кленіної О.В.

Для досліджень QSAR-аналізу було вибрано 33 речовини – заміщені 3-оксамоїл(сукциноїл)аміди N-фенілантранілових кислот і їх метилові естери, молекули яких містять також замісники різної природи у фенільному кільці фенілантранілової кислоти. Величини молекулярних дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-Dragon. На основі розрахованих дескрипторів та параметрів активності проведений QSAR аналіз. За його результатами встановлено, що протизапальна і анальгетична активність досліджуваних сполук залежить від величин дескрипторів, які визначають двохвимірну (2D) та просторову (3D) структуру їх молекул. Об'єднання 2D і 3D дескрипторів, використаних для побудови окремих QSAR-моделей для кожної з цих груп, дозволило одержати змішані моделі. Зокрема, трьохпараметричні QSAR-моделі протизапальної та анальгетичної активності було одержано з використанням 2D і 3D дескрипторів ( $n = 25$ ,  $p < 0,0001$ ) з підгруп «Індекси топологічних зарядів», 3D-MoRSE та RDF:

$$\text{Протизапальна, \%} = -71,763 \cdot \text{Mor13p} - 23,956 \cdot \text{RDF145m} + 9300,586 \cdot \text{JGI6} - 192,175 \\ (R=0,903; s=6,553; F=31,093; Q^2_{\text{LOO}}=0,746; S_{\text{PRESS}}=7,709; Q^2_{\text{LGO}}=0,6448);$$

$$\text{Анальгетична, \%} = -129,706 \cdot \text{Mor26v} - 23,498 \cdot \text{RDF145m} - 3424,665 \cdot \text{JGI10} + 3,827 \\ (R=0,824; s=8,578; F=14,785; Q^2_{\text{LOO}}=0,568; S_{\text{PRESS}}=9,951; Q^2_{\text{LGO}}=0,6624).$$

Прогнозуючу здатність моделей визначали з використанням процедури кросс-валідації за методом leave-one-out (LOO) та leave group out (LGO) для зовнішнього прогнозування і характеризували величинами коефіцієнтів  $Q^2_{\text{LOO}}$  та  $Q^2_{\text{LGO}}$ . Побудовані математичні моделі характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю і в подальшому можуть бути використані для віртуального скринінгу бібліотек сполук та для визначення шляхів раціонального дизайну нових потенційних протизапальних і анальгетичних засобів.

Проведено докінгові дослідження з метою встановлення можливості пригнічення синтезу простагландинів похідними N-фенілантранілової кислоти шляхом інгібування ними активності ферментів, задіяних у різних стадіях циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти: двох ізоформ циклооксигенази (COX-1 і COX-2) та мікросомної простагландин Е синтази-1 (mPGES-1). Для докінгових досліджень було використано кристалографічні

структурні моделі з високою роздільною здатністю з Protein Data Bank: COX-1 у комплексі з  $\alpha$ -метил-4-дифенілацетатною кислотою (pdb code 1Q4G), COX-2, співкристалізованої з напроксомом (pdb code 3NT1) та mPGES-1 у комплексі з глутатіоном (pdb code 4AL0). Процедуру віртуального скринінгу було здійснено з використанням програмного пакету Molecular Operating Environment (MOE).

За результатами проведеного молекулярного докінгу було обчислено величини чотирьох скорингових функцій (Affinity dG, що визначає ентальпійний вклад у величину вільної енергії зв'язування; Alpha HB, яка визначає геометричне розташування ліганда в активному центрі акцептора та ефекти утворення водневих зв'язків між ними; London dG, яка характеризує вільну енергію зв'язування для певного конформаційного положення ліганда; GBVI/WSA dG, що визначає вільну енергію зв'язування для певного конформаційного положення ліганда та обчислюється з використанням силових полів MMFF94x та AMBER99). Величини цих функцій дозволяють оцінювати стійкість комплексів, утворених між лігандами та відповідними рецепторами, і прогнозувати здатність речовин інгібувати каталітичну активність ферментів.

Значення розрахованих скорингових функцій для комплексів, утворених молекулами синтезованих речовин та рецепторами COX-1 і COX-2, свідчать про можливість прояву синтезованими речовинами інгібіторної активності відносно обох ізоформ циклооксигенази, яка проявляється неселективно. Величини скорингової функції London dG, що визначає вільну енергію зв'язування, у випадку комплексів з COX-1, практично для всіх синтезованих сполук мають вищі абсолютні значення, ніж у випадку комплексу COX-1 з анальгіном, а значення цієї функції для 6 сполук є вищими, ніж для натрію диклофенаку. Величини скорингової функції GBVI/WSA dG практично для всіх досліджуваних сполук мають додатні значення.

Візуалізація результатів докінгу представлена на рис. 5.

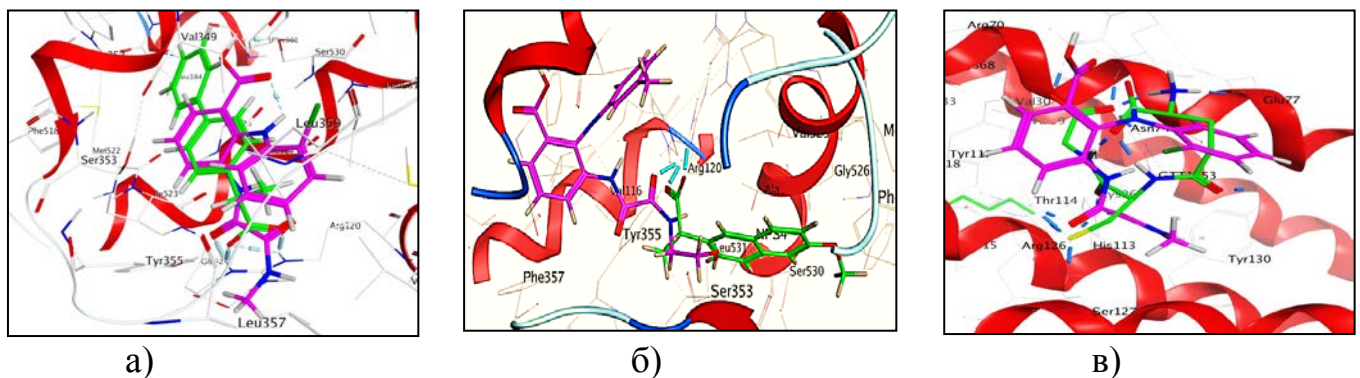


Рис. 5. Суперпозиції молекул 2-(1,1'-дифеніл-4-іл)пропіонової кислоти та сполуки 3.10 (бузкова) в активному центрі COX-1(а); напроксену та сполуки 3.5 (бузкова) в активному центрі COX-2 (б); глутатіону та сполуки 3.10 (бузкова) в активному центрі mPGES-1 (в)

Абсолютні значення функції Alpha HB для всіх сполук перевищують величини цих функцій для анальгіну, натрію диклофенаку і 2-(1,1'-дифеніл-4-іл)пропіонової кислоти. Проте величини скорингової функції Affinity dG для досліджуваних сполук за абсолютними значеннями поступаються величинам цієї функції для стандартних речовин, лише для деяких сполук у комплексах з COX-1 ці значення є дещо вищими.

Величини скорингових функцій, що визначають вільну енергію зв'язування (London dG і GBVI/WSA dG), у випадку комплексів з COX-2 для всіх сполук мають від'ємні значення. Величини London dG для всіх досліджуваних речовин є співставними або перевищують значення відповідної скорингової функції для вольтарену і анальгіну, проте дещо поступаються значенням цієї функції для напроксену. Для 12 сполук значення функції GBVI/WSA dG є співставними з такими ж величинами для комплексів COX-2 з вольтареном і анальгіном. Слід також зазначити, що величини скорингової функції GBVI/WSA dG мають загалом вищі абсолютні значення у випадку комплексів з COX-2, а це є свідченням вищої термодинамічної ймовірності прояву інгібіторної активності досліджуваних речовин по відношенню саме до цієї ізоформи COX.

Аналіз геометричного розташування молекул синтезованих речовин в активних центрах COX-1 і COX-2, типів зв'язування та залишків амінокислот бічних ланцюгів макромолекул пептидів, які утворюють зв'язки з лігандами свідчать про можливість утворення між ними стійких комплексів, у яких розміщення лігандів є аналогічними до геометрії та типів зв'язування класичних нестероїдних протизапальних засобів, встановлених на підставі кристалографічних досліджень. Крім того, для всіх досліджуваних сполук зв'язування між лігандом і рецептором відбувається за участі одного або обох карбоксильних атомів Оксигену залишків оксалатної та бурштинової кислот, або за участі карбонільного або гідроксильного атома Оксигену карбоксильної групи антранілової кислоти.

Встановлено, що величини скорингових функцій Alpha HB і Affinity dG для комплексів синтезованих сполук з mPGES-1 є співмірними з величинами цих функцій для відомих mPGES-1 інгібіторів, а для деяких сполук є навіть вищими за абсолютними значеннями. Абсолютні величини London dG для переважної більшості сполук також є співставними із значеннями цієї функції для стандартних речовин. Слід відзначити, що для комплексів значної частини синтезованих сполук з mPGES-1 абсолютні значення скорингової функції GBVI/WSA dG є вищими, ніж для відомих інгібіторів.

Переважає більшість синтезованих сполук утворює водневі зв'язки з mPGES-1 за рахунок Н-акцепторних властивостей між карбонільним атомом Оксигену карбоксильної групи антранілової кислоти або карбонільними атомами Оксигену пропіоніламіногрупи в 3-му положенні N-фенілантранілової кислоти та Arg126, Arg73 і Tyr117. Крім того, в комплексах додаткові водневі зв'язки утворюються між зазначеними вище карбонільними атомами Оксигену та амінокислотними залишками Ser127, His113, Asn74 рецептора. Комплекси можуть додатково стабілізуватися за рахунок  $\pi$ -H та  $\pi$ -катионної або  $\pi$ - $\pi$  взаємодії фенільного кільця фенілантранілової кислоти з Tyr130, Ser127 або Arg126.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі з синтезу 101 високоактивної та малотоксичної сполуки протизапальної, анальгетичної, діуретичної, антиоксидантної, гіпоглікемічної, бактеріостатичної та фунгістатичної дії серед похідних 3-карбокси-2-хлороксанілових(сукцинанілових), 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-

фенілантранілових кислот. Досліджено їх фізико-хімічні та фармакологічні властивості та встановлено ряд закономірностей зв'язку «структура-активність-токсичність».

1. В процесі виконання роботи синтезовано нові заміщені амідні 3-карбоксі-2-хлороксанілових(сукцинанілових) кислот, 3-оксамоїл(сукциноїл)амідні N-фенілантранілових кислот. На їх основі по карбоксильній групі здійснено синтез похідних: метилових естерів, D-глюкозамідів, солей з D-глюкозиламонієм та заміщеними 9-аміноакридинами.

2. Досліджено реакцію гідразінолізу метилових естерів та хлорангідридів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової(сукцинанілової) кислот і встановлено утворення відповідних заміщених 7-оксамоїл(сукциноїл)амідів 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу.

3. Запропонований оптимальний метод синтезу 3-оксамоїл(сукциноїл) заміщених N-фенілантранілових кислот за модифікованою реакцією Ульмана в твердій фазі з високим виходом та чистотою.

4. Досліджені кислотно-основні властивості 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот та проведено кількісну оцінку впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули на силу кислоти. Встановлено, що електроноакцепторні замісники підсилюють дисоціацію кислот за рахунок більшої стабілізації аніона. Вивчено кінетику реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3-оксамоїламідів N-фенілантранілових кислот. Проаналізовано вплив замісників в неантраніловому та оксаніловому фрагментах молекул на різні кінетичні параметри реакції. Підтверджено  $S_N2$  механізм реакції з утворенням високосиметричного інтермедіату.

5. Будову та індивідуальність 101 неописаної в літературі сполуки підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ,- ПМР-спектроскопією, методом тонкошарової хроматографії, деяких – зустрічним синтезом.

6. За результатами проведеного фармакологічного скринінгу знайдені малотоксичні субстанції з високою протизапальною (15), анальгетичною (10), антиоксидантною (4), діуретичною (12), гіпоглікемічною (2), бактеріостатичною (14), фунгістатичною (8) активністю. Встановлені деякі закономірності впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекул на біологічну активність.

7. За результатами проведеного QSAR аналізу похідних N-фенілантранілової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів було визначено, що активність сполук залежить від величин дескрипторів, які визначають двовимірну (2D) та просторову (3D) структуру їх молекул. Побудовані математичні моделі характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю і в подальшому можуть бути використані для віртуального скринінгу бібліотек сполук та для визначення шляхів раціонального дизайну нових потенційних протизапальних засобів.

8. Проведені докінгові дослідження показали, що фармакологічна дія пов'язана з пригніченням синтезу простагландинів похідними N-фенілантранілової кислоти шляхом інгібування ними активності ферментів, задіяних у різних стадіях циклоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти: COX-1, COX-2 і mPGES-1. Одержані результати свідчать про можливість утворення стійких комплексів молекул синтезованих речовин з COX-1 і COX-2, у яких розміщення

лігандів в активному центрі рецептора та залишки амінокислот бічних ланцюгів, що беруть участь в утворенні нековалентних зв'язків, є аналогічними до геометрії та типів зв'язування класичних нестероїдних протизапальних засобів, встановлених на підставі кристалографічних досліджень. Похідні N-фенілантранілової кислоти можна також розглядати як потенційні інгібітори mPGES-1.

9. Для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовані 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова та 3-метиламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислоти, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Метиллові ефіри амідів 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти, їх синтез та фармакологічна активність / С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Н. П. Кобзар, З. Г. Єрьоміна., Л. В. Брунь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика 2009. – Вип. – 18, кн. 3. – С. 588-591. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
2. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Л. В. Брунь, О. О. Павлій, Н. П. Кобзар // Фармацевтичний часопис – 2010. – №1(10). – С. 6-8. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
3. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілових кислот XVIII\*. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діокса-вода / О. М. Свечнікова, С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Т. А. Костіна, Р. О. Капустник // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10. – №1(37). – С. 72-77. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
4. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілових кислот XVII\*. Кислотно-основні властивості 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, О. М. Свечнікова, М. М. Сулейман, Т. М. Святська // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3. – С. 12-15. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
5. Фармакологічний скринінг 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, А. М. Семенов, Т. С. Сахарова, М. В. Зупанець // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 56-60. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
6. Синтез та фармакологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / М. В. Зупанець, С. М. Дроговоз, С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 38-41. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.
7. Сулейман М. М. Синтез і фармакологічна активність похідних 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2(12). – С. 22-25. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті)*.

8. Synthesis, biological activity evaluation and QSAR studies of novel 3-(aminooxalyl-amino)and 3-(carbomoyl-propionylamino)-2-phenylamino-benzoic acid derivatives / M. M. Suleiman, S. G. Isaev, O. V. Klenina, V. V. Ogurtsov // journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – № 6 (5). – P. 1219-1235. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті).*
9. Синтез і фармакологічна активність 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілатів / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко, О. Є. Микитенко, О. В. Кізь, Н. Ю. Шевельова // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, №1(50). – С. 77-81. *(Особистий внесок – синтез речовин, обговорення результатів та написання статті).*
10. Пат. № 98172 України МПК С07D 219/08, С07D 219/10, С07С 63/00, А61 К 31/473, А61К 31/205. 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламід у 3-карбокси-2-хлорсукцинанілат, що проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі / Ісаєв С. Г. Сулейман М. М., Бризицький О. А. Брунь Л. В., Свечнікова О. М., Шевельова Н. Ю., Колісник О. В. – № 201006994 ; заявл. 07.06.2010; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8. – С. 5. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та написання заявки).*
11. Пат. № 105665 України, МПК С07С 229/58, А61К 31/196, А61Р 29/00, А61Р 7/10, А61Р 31/10. 3-метиламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл) антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Сулейман М. М., Яременко В. Д., Яблонович І. Г., Кобзар Н. П., Жегунова Г. П. – № 201200065; заявл. 03.01.12; опубл. 10.06.14, Бюл. № 11. – С. 4. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та написання заявки).*
12. Пат. на корисну модель № 87298 України МПК С07С 229/58, А61 Р 29/00, А61Р 31/10. 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-3',4'-диметилфеніл) антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Сулейман М. М., Яременко В. Д., Зупанець М. В., Ханін В. А., Жегунова Г. П. – № 201211680 ; заявл. 09.10.12; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3. – С. 4. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, виконання синтетичних досліджень, обговорення результатів та написання заявки).*
13. Методи використання N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в якості мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі з метою підвищення специфічної активності антибіотика : Інформ. лист № 290 / С. Г. Ісаєв, Шевельова Н. Ю. О. А. Бризицький, Д. О. Мамедова, О. А. Близнюк, М. М. Сулейман, О. О. Павлій. – К., 2009. – Вип. № 35. – 3 с. *(Особистий внесок – участь у розробці методики та аналізі експериментальних даних).*
14. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі акридину : інформ. лист № 289 / С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, О. А. Близнюк, О. М. Свечнікова, М. М. Сулейман, Д. О. Мамедова, О. О. Павлій, Н. Ю. Шевельова. – К., 2009. – Вип. № 36. – 6 с. *(Особистий внесок – участь у розробці методики та аналізі експериментальних даних).*

15. Оптимізація пошуку біологічно активних субстанцій серед похідних орто-галогенбензойних кислот : інформ. лист № 247 / С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, Г. О. Сирова, О. А. Близнюк, М. М. Сулейман, Д. О. Мамедова. – К., 2010. – Вип. № 30. – 5 с. (*Особистий внесок – участь у розробці методики та аналізі експериментальних даних*).
16. Методи синтезу та фармакологічна активність 7-оксамоїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв., Н. П. Кобзар, І. А. Сокурєнко // Тези доп. 12 конф. молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, присвяч. до 80-річчя з дня народж. акад. О. В. Багатського, Одеса, 7-8 груд. 2009. – Одеса, 2009. – С. 25.
17. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-нітропохідних акридину / С. Г. Ісаєв., В. Д. Яременко, М. М. Сулейман, Д. О. Мамедова, Н. Д. Кабакова, Н. Д. Бризицький, Н. Ю. Шевельова // «Фармація України. Погляд у майбутнє»: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. – Х., 2010. – С. 54-55.
18. Сулейман М. М. Синтез нових похідних дибром-, динітро- та оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-галогенбензойних кислот та їх фармакологічні властивості / М. М. Сулейман, Д. О. Мамедова, С. Г. Ісаєв // «Актуальні питання створення нових лікарських засобів»: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Х., 2010. – С. 25.
19. Sulejman M. M. Kinetics of the reactions of alkaline hydrolysis of methyl esters of 3-oxamoil substituted N-phenylanthranilic acids in binary solvent dioxane-water / M. M. Sulejman., O. M. Svechnicova, S. G. Isaev // «Актуальні питання створення нових лікарських засобів»: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Х., 2012. – С. 6.
20. Сулейман М. М. Синтез, будова та фармакологічна активність Д-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, М. В. Зупанець // «Медична наука та практика XXI століття»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – К., 2012. – С. 94-95
21. Сулейман М. М. Синтез, будова, реакційна здатність та фармакологічна активність похідних метилових естерів 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв // «Сучасні проблеми медичних та фармацевтичних наук»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 103-105.
22. Сулейман М. М. Синтез та розробка методів контролю якості 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілової кислоти, яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, О. М. Свечнікова // «Хімія природних сполук»: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Тернопіль, 2012. – С. 134-135.
23. 3D-QSAR аналіз похідних N-фенілантранілової кислоти як перспективних анальгетичних засобів / М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, О. В. Кленіна, В. В. Огурцов., Т. І. Чабан, І. Я. Голос // «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» Ліки-людині: матеріали XXXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Х., 2014. – С. 138.

## АНОТАЦІЯ

**Сулейман М.М. «Синтез, фізико-хімічні, фармакологічні властивості 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілових кислот та їх похідних» – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Робота присвячена синтезу нових біологічно активних, малотоксичних речовин серед похідних амідів 3-карбоксі-2-хлороксанилових(сукцинанилових) кислот і заміщених 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот, встановленню структури одержаних речовин сучасними фізико-хімічними методами, дослідженню реакційної здатності та вивченню їх фармакологічної активності, встановленню закономірності зв'язку «структура-активність» синтезованих похідних N-фенілантранілової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів за допомогою QSAR-аналізу та механізму їх дії на клітинному та субклітинному рівнях із використанням методології молекулярного докінгу.

Фармакологічний скринінг виявив сполуки, які проявляють протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність.

Для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовані 3-моноетаноламіносукциноїламідо-N-3',4'-диметилфеніл)антранілова та 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислоти, які одночасно проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

**Ключові слова:** синтез, орто-хлорбензойна кислота, N-фенілантранілова кислота, фізико-хімічні властивості, фармакологічна активність, QSAR-аналіз, докінг.

## АННОТАЦИЯ

**Сулейман М.М. «Синтез, физико-химические, фармакологические свойства 3-оксамоил(сукциноил)замещенных орто-хлорбензойной, N-фенилантраниловых кислот и их производных» – На правах рукописи.**

Дисертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Работа посвящена синтезу новых биологически активных и малотоксичных веществ – производных 3-карбоксі-2-хлороксаниловых(сукцинаниловых) кислот, замещенных 3-оксамоил(сукциноил)амидов N-фенилантраниловых кислот, установлению структуры полученных веществ физико-химическими методами, исследованию реакционной способности и изучению их биологической активности, установлению закономерности связи структура-активность синтезированных производных N-фенилантраниловогой кислоты в качестве противовоспалительных и анальгетических средств с помощью QSAR-анализа и механизма их действия на



клеточном и субклеточном уровнях с использованием методологии молекулярного докинга.

В процессе работы синтезированы метиловые эфиры амидов 3-карбокси-2-хлороксаниловых(сукцинаниловых) кислот, D-глюкозиламида 3-карбокси-2-хлороксаниловых кислот и соли амидов 3-карбокси-2-хлорсукцинаниловых кислот с замещенными 9-аминоакридинами. Установлено, что гидразиолиз метиловых эфиров и хлорангидридов приводит к образованию 3-оксо-1,2-дигидроиндазолов.

Апробированы методики синтеза замещенных N-фенилантраниловых кислот, предложен оптимальный способ синтеза новых N-фенилантраниловых кислот в твердой фазе. Изучены кислотно-основные свойства биологически активных N-фенилантраниловых кислот и проведена количественная оценка влияния заместителей на значения  $pK_a$ . Установлено, что электроноакцепторные заместители усиливают диссоциацию кислоты за счет большей стабилизации аниона.

Для полученных метиловых эфиров замещенных 3-оксамоил(сукциноил)амидов N-фенилантраниловых кислот исследована кинетика реакции щелочного гидролиза, вычислены термодинамические параметры активации реакции, подтвержден ее  $S_N2$  механизм.

Проведен синтез D-глюкозамидов замещенных 3-оксамоиламидов N-фенилантраниловых кислот и солей замещенных 3-оксамоил(сукциноил)амидов N-фенилантраниловых кислот с D-глюкозамином и замещенными 9-аминоакридинами.

Фармакологический скрининг выявил вещества, которые проявляют анальгетическую, противовоспалительную, диуретическую, антиоксидантную, бактериостатическую, фунгистатическую и гипогликемическую активность.

Установлена связь между строением синтезированных соединений, фармакологической активностью и токсичностью. Показано, что введение в структуру новых веществ фрагментов щавелевой и янтарной кислот, фармакофора D-глюкозамина в качестве амидного фрагмента или катионной части молекулы способствует снижению токсичности и увеличению противовоспалительного, анальгетического и диуретического эффекта. Доказана эффективность поиска противомикробных средств среди солей замещенных 9-аминоакридиния с алкиламидами 3-карбокси-2-хлорсукцинаниловой, 3-оксамоил(сукциноил)амидами N-фенилантраниловой кислот и 7-оксамоил(сукциноил)замещенных 3-оксо-1,2-дегидроиндазолов.

По результатам проведенного QSAR анализа производных N-фенилантраниловой кислоты как потенциальных противовоспалительных и анальгетических средств было установлено, что активность соединений зависит от величин дескрипторов, которые определяют двухмерную (2D) и пространственную (3D) структуру их молекул. Построенные математические модели характеризуются качественными статистическими показателями и высокой прогнозирующей способностью и в дальнейшем могут быть использованы для виртуального скрининга библиотек соединений и для определения путей рационального дизайна новых потенциальных противовоспалительных средств.

Проведенные докинговые исследования показали, что фармакологическое действие связано с угнетением синтеза простагландинов производными N-

фенилантраниловой кислоты путем ингибирования ими активности ферментов, задействованных на разных стадиях циклоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты: COX-1, COX-2 и mPGES-1. Полученные результаты свидетельствуют о возможности образования устойчивых комплексов молекул синтезированных соединений с COX-1 и COX-2, в которых расположение лигандов в активном центре рецептора и остатки аминокислот боковых цепей, берущих участие в образовании нековалентных связей, являются аналогичными к геометрии и типов связывания классических нестероидных противовоспалительных средств, установленных на основании кристаллографических исследований. Производные N-фенилантраниловой кислоты можно также рассматривать как потенциальные ингибиторы mPGES-1.

Для углубленного фармакологического исследования предложены 3-моноэтаноламиносукциноиламидо-N-(3',4'-диметилфенил)антраниловая и 3-метиламиносукциноиламидо-N-(3',4'-диметилфенил)антраниловая кислоты, которые одновременно проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и противогрибковую активность.

**Ключевые слова:** синтез, орто-хлорбензойная кислота, N-фенилантраниловая кислота, физико-химические свойства, фармакологическая активность, QSAR-анализ, докинг.

## SUMMARY

**Suleiman M.M. «Synthesis, physical and chemical, pharmacological properties of 3-oxamoyl(succinoyl)substituted ortho-chlorbenzoic, N-phenylanthranilic acids and their derivatives» – Manuscript.**

The dissertation for candidate of pharmaceutical sciences degree in the specialty 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2016.

The dissertation is devoted to the synthesis of new biologically active and low toxic substances among derivatives of 3-carboxy-2-chloroxanilic (succinilic) acids and substituted 3-oxamoyl(succinoyl)amides of N-phenylanthranilic acids, establishing the structure of the obtained substances by physical and chemical methods, the research of the reactivity and the study of its biological activity, establishing the consistent pattern of the connection structure-activity of the synthesized derivatives of N-phenylanthranilic acid as anti-inflammatory and analgesic means using QSAR-analysis and the mechanism of their action at the cellular and subcellular levels using the methodology of molecular docking.

Pharmacological screening revealed substances that exhibit analgesic, anti-inflammatory, diuretic, antioxidant, bacteriostatic, fungistatic and hypoglycemic activity.

For in-depth pharmaceutical research 3-monoethanolaminosuccinoylamido-N-(3',4'-dimethylphenyl) anthranilic and 3-methylaminosuccinoylamido-N-(3',4'-dimethylphenyl)anthranilic acids which exhibit simultaneously anti-inflammatory, analgesic, diuretic and anti-fungal activity were proposed.

**Keywords:** synthesis, ortho-chlorbenzoic acid, N-phenylanthranilic acid, physical and chemical properties, pharmacological activity, QSAR-analysis, docking.