

Рекомендована д.х.н., професором І.В.Українцем

УДК 547.551.42:547.546:577.15/.17.07

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-МЕТИЛНІТРООКСАНІЛОВИХ КИСЛОТ

В.Д.Яременко, С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій, І.А.Зупанець

Національна фармацевтична академія України

Здійснено синтез похідних 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових кислот. У процесі експерименту підтверджена будова отриманих сполук за допомогою ІЧ-, УФ-, ЯМР-спектрів, вивчені їх деякі фізико-хімічні властивості та рівень протизапальної, діуретичної, антиоксидантної та антимікробної активності. За результатами біологічного скринінгу встановлено, що введення залишку глюкозаміну до структури отриманих сполук приводить до зниження гострої токсичності з 3000 до 5000 мг/кг.

Похідні щавлевої кислоти та Д-(+)-глюкозаміну зарекомендували себе як високоефективні біологічно активні речовини, що виявляють різноманітні види фармакологічної дії [2-7, 10-12, 14-17]. Об'єктами наших досліджень вибрані похідні 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових кислот та їх сполуки з аміноцукром — глюкозаміном, синтез яких наведений на схемі.

Вихідними сполуками були нітротолуїдини-1,2 (І), які ацилювали етоксалілхлоридом у середовищі льодяної оцтової кислоти.

За результатами дослідження найбільш ефективним з точки зору виходів етилових ефірів 2-метилнітрооксанілових кислот було співвідношення сполук (І) із етоксалілхлоридом 1:1,5 (в молях).

Перебіг реакції ацилювання контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Вихід етилових ефірів 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових кислот (ІІ) близький до кількісного (табл. 1).

2-Метил-5-(6-)нітрооксанілові кислоти отримані лужним гідролізом ефірів (ІІ) 5% розчином натрію гідроксиду з наступним підкисленням водним розчином НСІ.

Для подальшого визначення залежності структура — активність доцільним, на наш погляд, було введення гідразидного фрагменту до структури 2-метилнітрооксанілових кислот. Реакція гідразиднолізу етилових ефірів 2-метил-5-(6-)нітрооксанілової кислоти (ІІ) проводилась у етанольному середовищі при взаємодії з гідразингідратом. Якісний хроматографічний контроль реакції гідразид-

нолізу ефірів (ІІ) дозволив встановити, що ця реакція закінчується практично протягом 5 хвилин та має кількісний характер.

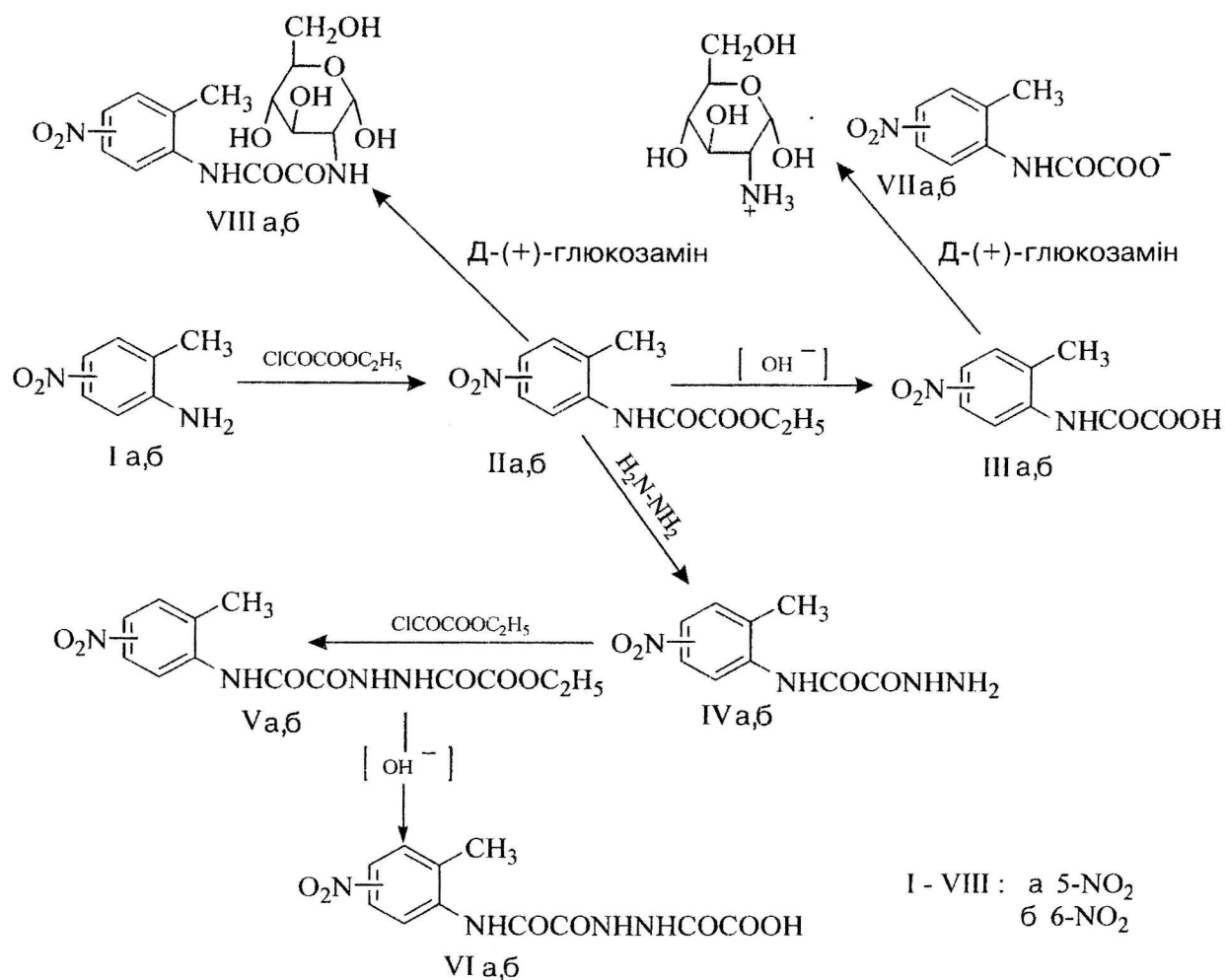
Введення другої функціональної етоксалільної групи до складу молекул часто приводить до появи або посилення фармакологічної дії [6], тому у нашому випадку введення другої етоксалільної групи дає можливість припустити, що отримані сполуки також будуть виявляти фармакологічну дію.

β-N-етоксалілгідразиди 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових кислот (V) отримані взаємодією відповідних гідразидів (IV) з етоксалілхлоридом у середовищі диметилформаміду. Синтез перебігає протягом декількох хвилин при нагріванні з високим виходом цільових продуктів (V).

Введення до структури хімічної речовини глюкозаміну в багатьох випадках приводить до виникнення нових видів фармакологічної дії або дає можливість знизити токсичність отриманих сполук [2, 6]. Тому наступним кроком було доцільно, на наш погляд, ввести до структури деяких отриманих нами сполук (ІІ, ІІІ) глюкозаміновий фрагмент.

Структура отриманих сполук (ІІ - VIII) підтверджена за допомогою ІЧ-, УФ-, ЯМР-спектрів. Фізико-хімічні та спектральні властивості сполук (ІІ-VIII) наведені у табл. 1, 2.

ІЧ-спектри отриманих сполук мають характеристичні смуги поглинання основних функціональних груп. Валентні коливання вторинної аміногрупи ( $\nu_{NH}$ ) ефірів 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових кислот представлені інтенсивними смугами при 3375 та 3310  $cm^{-1}$ , мають помірний контур та зміщені у низькочастотну ділянку, що свідчить про присутність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Валентні коливання карбонільних груп ( $\nu_{C=O}$ ) дають інтенсивні смуги при 1750-1670  $cm^{-1}$ . Нітрогрупа зумовлює інтенсивні смуги  $\nu_{as/NO_2} = 1540-1500$   $cm^{-1}$  та  $\nu_{s/NO_2} = 1340-1350$   $cm^{-1}$ ; складноефірна група виявилась смугою коливання  $\nu_{C-O-C}$  при 1175  $cm^{-1}$ . Валентні коливання гідроксиду 2-метил-5-(6-)нітрооксанілових



Схема

Таблиця 1

## Фізико-хімічні властивості отриманих сполук

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %	Rf*	
						1	2
IIa	95	100-2	11,17	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	11,11	0,32	0,58
IIб	92	104-6	11,14			0,28	0,54
IIIa	92	244-6	12,55	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	12,50	0,52	-
IIIб	95	236-8	12,58			0,41	0,43
IVa	95	116-8	23,65	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	23,52	0,23	0,52
IVб	92	180-2	23,61			0,47	0,61
Va	89	216-8	16,63	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	16,56	0,30	0,57
Vб	92	196-8	16,60			0,64	0,47
VIa	45	>300	18,14	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	18,06	0,27	-
VIб	52	270-2	18,10			0,54	0,49
VIIa	82	≈165 розкл.	10,35	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> · C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	10,42	0,56	-
VIIб	87	≈190 розкл.	10,30			0,27	0,52
VIIIa	85	≈96 розкл.	11,05	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	10,91	0,53	0,27
VIIIб	87	≈130 розкл.	11,10			0,29	0,51

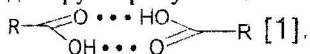
\*Системи розчинників при визначенні Rf наведені в експериментальній частині.

Таблиця 2

## Спектральні характеристики отриманих сполук

Сполука	Характеристичні смуги поглинання							
	ІЧ, (см <sup>-1</sup> )							УФ, (нм)
	ν <sub>NH</sub>	ν <sub>C=O</sub>	ν <sub>as</sub> NO <sub>2</sub>	ν <sub>s</sub> NO <sub>2</sub>	ν <sub>C-O-C</sub>	ν <sub>C-OH</sub>	ν <sub>OH</sub>	λ <sub>max</sub>
Ila	3375	1725, 1670	1540	1300	1175	-	-	268,7
IIб	3310	1740, 1700	1510	1340	1175	-	-	257,1, 341,8
IIIa	3350	1730, 1710	1540	1350	-	2900, 2520	-	268,7
IIIб	3310, 3180	1700, 1670	1520	1350	-	3570	-	257,4, 341,0
IVa	3350, 3335, 3270, 3253	1700, 1680	1530	1350	-	-	-	263,3
IVб	3350, 3300, 3250	1720, 1680	1520	1350	-	-	-	250,4, 342,7
Va	3360, 3336, 3280	1728, 1720, 1684	1524	1316	1188	-	-	-
Vб	3360, 3320, 3290	1750, 1730, 1690	1515	1335	1170	-	-	-
VIa	3328	1725, 1700	1536	1348	-	-	-	-
VIб	3310, 3300, 3260	1730, 1705	1520	1340	-	-	-	-
VIIa	2248	1697	1536	1352	-	-	3368	-
VIIб	3552, 3304	1680	1512	1376	-	-	3504	-
VIIIa	3225, 3090, 3060, 3020	1740, 1710, 1690, 1660	1510	1340	-	-	3250	271,9
VIIIб	3230, 3085, 3060, 3020	1750, 1700, 1680, 1650	1500	1345	-	-	3243	253,9, 342,2

кислот  $\nu_{\text{C-OH}}$  виявились середньої інтенсивності смугами при 3570, 2900, 2520 см<sup>-1</sup>. Частоти поглинання при 2900 та 2520 см<sup>-1</sup> можна інтерпретувати, як утворення сполукою (III б) специфічного димеру за рахунок вільних кислотних груп складу



ІЧ-спектральний аналіз сполук VIa та VIб дозволив встановити спектральну особливість: на спектрограмі практично неможливо виявити валентний зв'язок кислотного гідроксилу  $\nu_{\text{C-OH}}$ . Це можна пояснити загальним впливом чотирьох карбонільних груп аліфатичного радикалу.

Гідроксильні групи цукрового залишку виявляються у сполуках VIIa, VIIб, VIIIa, VIIIб широкою малоінтенсивною смугою поглинання з максимумом при 3243, 3504 см<sup>-1</sup>, що призводить до ускладнень з ідентифікацією валентних коливань, у тому числі і  $\nu_{\text{NH}}$ -груп.

В електронних спектрах поглинання (ЕСП) спостерігаються в основному дві смуги поглинання при 250,4-268,7 нм та 341,0-342,7 нм.

Вибірково для деяких сполук була проведена спектроскопія ядерного магнітного резонансу (<sup>1</sup>H-ЯМР).

ЯМР-спектри дозволили встановити наступні характеристики: метильна складноєфірна група виявляється у вигляді триплетних сигналів при 1,32-1,34 м.д.; метильна ароматична — у вигляді синглетного сигналу при 2,36-2,38 м.д.; метиленова складноєфірна група дає сигнал при 4,34-

4,36 м.д.; 3 протони ароматичної системи характеризуються сигналами відповідної інтенсивності та мультиплетності в області 6,31-8,40 м.д.; протони -NH-групи — як синглетні сигнали у діапазоні 10,54-11,54 м.д.

Синтезовані сполуки піддавались скринінговому тестуванню на виявлення протизапальної, антиоксидантної, діуретичної, антимікробної активності. Дані біологічної активності наведені у табл. 3.

Вивчення фармакологічної активності здійснювалось на кафедрах медико-біологічного профілю Національної фармацевтичної академії України за загальновідомими методиками: протизапальна — на моделі карагенінового набряку [13], антимікробна — методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі [10]. Діуретичну дію досліджували за наступною методикою: сполуки вводили у дозі 50 мг/кг (ізоєфективна доза гіпотіазиду ЕД<sub>50</sub>) на фоні водного навантаження (5 мл/100 г живої маси тварини); сечу збирали протягом 4 годин і проводили розрахунок її кількості для кожної експериментальної та контрольної групи в перерахунку на 100 г живої маси. Препаратом порівняння був гіпотіазид. Про антиоксидантну активність сполук судили за їх здатністю впливати на перекисне окислення ліпідів біомембран на моделі токсичного ураження печінки щурів чотирьохлористим вуглецем у порівнянні з іонолом [8].

За результатами біологічного тестування було встановлено наступне:

Таблиця 3

Біологічна активність та гостра токсичність отриманих сполук

Сполука	Активність									DL <sub>50</sub> **, мг/кг
	протизапальна в % у дозі (мг/кг)			антиоксидантна в % у дозі (мг/кг)	діуретична в % у дозі (мг/кг)	антимікробна (мкг/мл)*				
	10	20	25	50	50	1	2	3	4	
Ia	0	11,4	-	16,34	354	62,5	250	250	125	>3000
IIб	-	-	-	-	-	62,5	125	125	-	-
IIIa	-	-	-	0	-	125	62,5	125	125	-
IIIб	12,3	-	15,1	-	-	-	-	-	-	-
IVa	20,5	-	31,5	19,81	227	62,5	62,5	62,5	125	3500
IVб	10,6	-	18,5	-	-	-	-	-	-	2900
Va	-	-	-	-	-	250	250	250	250	-
Vб	14,0	-	19,4	-	-	-	-	-	-	3020
VIIa	18,9	-	29,1	-	-	-	-	-	-	>5000
VIIб	22,5	-	30,1	-	-	-	-	-	-	>5000
VIIIa	32,4	-	39,2	2,63	100	250	250	250	250	>5000
VIIIб	30,1	-	40,1	-	-	250	125	125	125	>5000
Вольтарен	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	360
Іонол	-	-	-	81	-	-	-	-	-	-
Гіпотіазид	-	-	-	-	200	-	-	-	-	-
Етакридину лактат	-	-	-	-	-	31,2	15,6	31,2	62,5	21***

\*Штами мікроорганізмів: 1 — *S.aureus* ATCC 25923; 2 — *B.subtilis* ATCC 66337; 3 — *E.coli* ATCC 25912; 4 — *Ps.aeruginosa* ATCC 78857

\*\*Перорально.

\*\*\*Внутрішньоочеревинно.

- похідні 2-метилнітрооксанілової кислоти виявляють антиексудативну активність у дозах 10 та 25 мг/кг, їх активність збільшується пропорційно дозі. Введення до структури оксанілових кислот глюкозаміну сприяє посиленню протизапальної дії та зниженню гострої токсичності. За антиексудативною активністю синтезовані сполуки розташовуються таким чином: глюкозиламиди 2-метилнітрооксанілових кислот > глюкозамонієві солі > гідразиди > кислоти > етилові ефіри;
- вищевказані похідні не виявляють антиоксидантної активності, але чинять діуретичну дію (IIa, IVa) на рівні гіпотіазиду;
- сполуки вказаного ряду виявляють слабку бактеріостатичну активність у відношенні золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок;
- за класифікацією К.К.Сидорова [9] синтезовані похідні щавлевої кислоти відносяться до малотоксичних речовин: при внутрішньошлунковому введенні їх LD<sub>50</sub> = 2090-5000 мг/кг.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі "Specord M-80" в таблетках КВг. ЕСП вимірювали

на спектрофотометрі "Specord M-40" в дистильованій воді та етанолі. Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР записані на приладі "Bruker WP-100 SY" та "Tesla B-54876" в DMSO-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС.

Хроматографування в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

**Етиловий ефір 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (IIa).** До розчину 1,52 г (0,01 Моль) 5-нітротолуїдину-1,2 (Ia) у 10 мл льодяної оцтової кислоти та 1,6 г (0,02 Моль) піридину краплями додають 2,04 г (0,015 Моль) етоксалілхлорид. Після охолодження вливають до 30 мл води та відфільтровують осад. Вихід — 2,39 г (95%). Перекристалізують із водного етанолу. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1,34 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,36 (3H, с, Ag-CH<sub>3</sub>), 4,34 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,68 (1H, д, H3), 8,01 (1H, д, H4), 8,31 (1H, с, H6), 10,54 (1H, с, -NH-). Сполука IIb отримана аналогічно. Значення R<sub>f</sub> визначені в системах:

IIa: 1) ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) етанол : хлороформ : гексан (1:1:3);

II b: 1) діоксан : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1).

**β-N-етоксалілгідрозид 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (Va).** До розчину 2,38 г (0,01 Моль)

гідразиду 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (IVa) у 10 мл ДМФА та 1,6 г (0,02 Моль) піридину краплями додають 1,5 г (0,011 Моль) етоксалілхлориду. Реакційну суміш нагрівають протягом 5 хвилин. Після охолодження вливають до 50 мл води та відфільтровують осад. Вихід — 3,0 г (89%). Перекристалізують із водного діоксану. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1,42 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,36 (3H, с, Ar-CH<sub>3</sub>), 4,36 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,60-8,40 (3H, м, Ar-H), 10,46 (1H, с, -NH-), 11,00 (2H, с, -NH-NH-). Сполука Vб отримана аналогічно. Значення Rf визначені в системах:

1) діоксан : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1).

**2-Метил-5-нітрооксанілова кислота (IIIa).** До 2,52 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (IIa) додають 20 мл 5% розчину їдкого натру. Суміш залишають на 12 годин. Після цього підкислюють HCl до pH~2-3. Осад відфільтровують. Вихід — 2,06 г (92%). Перекристалізують із водної оцтової кислоти. Сполуки IIIб та VIa,б отримували аналогічно. Значення Rf визначені в системах:

III а: 1) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3);  
III б: 1) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:2);

VI а,б: 1) — діоксан : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1).

**Гідразид 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (IVa).** До розчину 2,52 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (IIa) у 30 мл етанолу додають 0,8 мл гідразингідрату. Через 5 хвилин реакційну масу підкислюють HCl до pH~2-3. Осад відфільтровують. Перекристалізують із водного діоксану. Вихід — 2,26 г (95%). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 2,36 (3H, с, Ar-CH<sub>3</sub>), 6,31-7,70 (3H, м, Ar-H), 10,54 (1H, с, -NH-), 11,54 (2H, с, -NH<sub>2</sub>). Сполука IV б отримана аналогічно. Значення Rf визначені в системах:

IVa: 1) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3); IVб: 1) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:1), 2) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:2).

**Глюкозамонієва сіль 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (VIIa).** Сіль отримують взаємодією спиртових розчинів 2,24 г (0,01 Моль) сполуки IIIa та 1,8 г (0,01 Моль) глюкозаміну. Осад відфільтровують. При необхідності спирт частково відганяють під зниженим тиском. Вихід — 3,44 г (82%). Сполука VIIб отримана аналогічно. Значення Rf визначені в системах: VIIa: 1) — діоксан : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1);

VIIб: 1) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1), 2) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:2).

**Глюкозиламід 2-метил-5-нітрооксанілової кислоти (VIIIa).** До розчину 2,52 г (0,01 Моль) сполуки IIa у 20 мл етанолу додають 1,98 г (0,011 Моль) глюкозаміну. Реакційну суміш залишають на термін, при якому зникає лужна реакція середовища (~8 годин). Після цього підкислюють HCl до pH~2-3. Осад відфільтровують. Вихід — 3,27 г (85%). Перекристалізують із етанолу. Сполука VIIIб отримана аналогічно. Значення Rf визначені в системах:

VIIIa: 1) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — етанол : хлороформ : гексан (1:1:3);

VIII б: 1) — діоксан : хлороформ : гексан (1:1:3), 2) — ацетон : хлороформ : гексан (1:1:1).

#### ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез етилових ефірів, глюкозиламідів, глюкозамонієвих солей, гідразидів 2-метил-5-(6)-нітрооксанілових кислот та β-N-етоксалілгідразидів 2-метил-5-(6)-нітрооксанілових кислот.

2. Будова та чистота синтезованих сполук підтверджена даними елементного, ІЧ-, ЯМР-, УФ-спектрального та хроматографічного аналізів.

3. За результатами фармакологічних досліджень знайдені сполуки з вираженою протизапальною та діуретичною активністю. Введення в структуру оксанілових кислот глюкозаміну сприяє підвищенню протизапальної дії та зниженню гострої токсичності. Виявлені закономірності зв'язку "структура — протизапальна активність" серед похідних 2-метилнітрооксанілових кислот.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Д.Браун, А.Флойд, М.Сейнзбери. *Спектроскопия органических веществ*. — М.: Мир, 1992. — 300 с.
2. Исаев С.Г., Павлий А.И., Яременко В.Д. и др. // *Лекарства — человеку*. — 2000. — Т. 12, №2. — С. 97-104.
3. Исаев С.Г., Яременко В.Д. // *Вестник проблем биологии и медицины*. — 1997. — №7. — С. 44-49.
4. Исаев С.Г. // *Фармаком*. — 1999. — №6. — С. 26-30.
5. Исаев С.Г., Яременко В.Д., Зупанець І.А. та ін. // *Вісник фармації*. — 1998. — №2 (18). — С. 18-20.
6. Павлий А.И. *Биологически активные соединения в ряду оксамол-Д-глюкозаминов, карденолидов и флавоноидов: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук*. — Х., 1990. — 44 с.
7. Патент 2130310 Россия, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/70. Композиция — лекарственная форма противоревматического средства глюкозамина гидрохлорида для внутреннего применения. Компанцев В.А., Казаков А.А., Дроговоз С.М. и др. (Россия). — №96110610. Заявл.: 28.05.96. Оpubл.: 20.05.99. — Бюл. №14.
8. Розанов А.Я., Трещинский А.И., Хмелевский Ю.В. *Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях*. — К.: Здоров'я, 1985. — 213 с.

9. Сидоров К.К. // Токсикол. новых пром. веществ. — 1973. — №13. — С. 47-51.
10. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О.Бригера. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1982. — 462 с.
11. Черних В.П., Коваленко С.М., Гриценко І.С. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №1-2. — С. 54-60.
12. Черных В.П. Синтез, реакционная способность и изучение связи "структура — биологическая активность" производных дикарбоновых кислот: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Х., 1990. — 79 с.
13. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. — №1908. — Ук. 87. — 24 с.
14. Яременко В.Д., Исаев. С.Г. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — №7. — С. 65-72.
15. Chua M., Betz W.J. // Biophys. J. — 1991. — Vol. 59, №6. — P. 1251-1260.
16. Martindal. The Extra Pharmacopocia, 30th. Ed. — London, 1993. — P. 1385.
17. Vila V.I. // Boll. Clin. Farm. — 1982. — Vol. 121, №10. — P. 516-524.

УДК 547.551.42:547.546:577.15/17.07

**СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛНИТРООКСАНИЛОВЫХ КИСЛОТ**

В.Д.Яременко, С.Г.Исаев, А.И.Павлий, И.А.Зупанец

Осуществлен синтез производных 2-метил-5-(6-)нитрооксаниловых кислот. В процессе эксперимента подтверждено строение полученных соединений с помощью ИК-, УФ-, ЯМР-спектров, изучены их некоторые физико-химические свойства, а также уровень противовоспалительной, диуретической, антиоксидантной и антимикробной активности. В результате биологического скрининга установлено, что введение остатка глюкозамина в структуру полученных соединений приводит к снижению острой токсичности с 3000 до 5000 мг/кг.

UDC 547.551.42:547.546:577.15/17.07

**SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-METHYLNITROOXANYLIC ACIDS DERIVATIVES**

V.D.Yaryomenko, S.G.Isayev, O.I.Pavliy, I.A.Zupanets

The synthesis of 2-methyl-5-(6-)nitrooxanylic acids derivatives has been performed. During the experiment the structure of the compounds obtained has been confirmed by IR-, UV-, PMR-spectra, some of their physical and chemical properties as well as the level and their anti-inflammatory, diuretic, antioxidant and anti-microbial activity have been studied. The biological screening revealed that the introduction of glucosamine residue into the structure of the compounds obtained led to the decrease of the acute toxicity from 3000 to 5000 mg/kg.