

КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ



Гайдукевич Олександр Миколайович — завідувач кафедри аналітичної хімії, доктор фармацевтичних наук, професор, дійсний член Нью-Йоркської академії наук. Спеціаліст в області створення та вивчення реагентів, редокс-індикаторів і біологічно активних сполук похідних фенілантранілової кислоти та акридину. Підготував 2 докторів та 20 кандидатів наук. Автор 255 наукових робіт, 46 авторських свідоцтв та практикуму з аналітичної хімії.

Кафедра аналітичної хімії існує з 1921 р. — року створення вузу. На протязі останніх 13 років кафедру очолює професор О.М.Гайдукевич.

Наукова робота кафедри здійснюється по декількох напрямках: створення нових іонселективних електродів; пошук нових індикаторів і реагентів; розробка методик визначення малих концентрацій лікарських сполук в повітрі робочих зон фармацевтичних підприємств; синтез перспективних у біологічному відношенні сполук, похідних фенілантранілової кислоти та акридину. За останні 5 років співробітниками кафедри було надруковано 64 наукових роботи, отримано 6 авторських свідоцтв, а також захищено 3 кандидатські і виконуються 4 докторські дисертації.

Кафедрою розроблені та видані: практичне керівництво з аналітичної хімії у трьох частинах; методичні вказівки для студентів другого курсу; методичні вказівки з використання мікро-ЕОМ в навчальному процесі та в контрольно-аналітичних лабораторіях; методичні вказівки з вивчення теоретичних основ курсу аналітичної хімії для заочного відділення. Готується до видання підручник з аналітичної хімії для студентів фармацевтичних вузів.

Кафедра надає професійну допомогу юридичним особам (хіміко-фармацевтичному технікуму, ліцею при СШ №161 м. Харкова, спільному українсько-бельгійському підприємству “Магік”, фірмі “Апітек” тощо).

Кафедра пропонує: розробку НТД на лікарські препарати, проведення хімічного аналізу лікарських засобів, рослинної сировини та парфумно-косметичної продукції; екологічний контроль фармацевтичних та хімічних підприємств і установ; синтез та наробку біологічно активних сполук; створення різноманітних іонселективних електродів; підготовку кадрів вищої кваліфікації.

Рекомендована д.х.н., професором І.С.Гриценком

УДК 543.242:547.583

АНАЛІТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ І КІЛЬКІСНІ СПІВВІДНОШЕННЯ “СТРУКТУРА—БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ” СУЛЬФАМОЇЛЬНИХ ПОХІДНИХ ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

О.М.Гайдукевич, Т.В.Жукова, О.М.Свечнікова, К.В.Диннік, Ю.В.Сич, С.Г.Леонова, Н.Є.Шкуренко, В.П.Мороз

Українська фармацевтична академія

Представлені узагальнені результати багаторічних наукових досліджень з синтезу сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти з широким спектром біологічної дії, їх аналітичного застосування і кількісного визначення, реакційної здатності та ліпофільних властивостей. Вивчені кількісні співвідношення “структура—активність”, що дозволяє проводити цілеспрямований синтез сполук зазначеного ряду і прогнозувати їх біологічну дію.

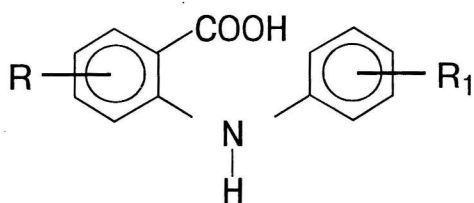
В методичній практиці широко використовуються лікарські препарати, що мають протизапальну, жарознижуючу і аналгетичну дію, створені на основі похідних фенілантранілової кислоти [20, 21]. Останні дані свідчать про перспективність пошуку біологічно активних сполук серед сульфамойльних заміщених фенілантранілової кислоти, тому що введення сульфамойльної групи в молекулу фенілантранілової кислоти приводить до зменшення токсичності, збільшення розчинності і розширення спектра

фармакологічної дії [14]. Крім цього сульфоамойлзаміщені фенілантранілової кислоти можна розглядати, як похідні дифеніламіну, які утримують два електрофільних замісника, що повинно приводити до зростання окислювально-відновного потенціалу і відповідно до покращення індикаторних здатностей сполук зазначеного класу [6].

Метою наших досліджень було удосконалення синтезу сульфоамойльних заміщених фенілантранілової кислоти, узагальнення даних кількісних співвідношень "структура—біологічна активність", а також можливість використання зазначених сполук в аналітичній практиці.

Звичайно фенілантранілові кислоти одержують за реакцією Ульмана взаємодією заміщених о-галоїдбензойної кислоти з первинними арилами в присутності поташу і порошку міді в ролі каталізатора в середовищі висококип'ячих спиртів [15]. Сульфоамойльні похідні за цих умов отримуються з незначними виходами — 25-50%. Розроблений нами раніше спосіб одержання фенілантранілових кислот, заснований на проведенні реакції в середовищі апротонних розчинників [1], при синтезі сульфоамойльних похідних позитивних результатів не дав внаслідок утворення великої кількості продуктів осмолення.

Проведені нами дослідження дозволили визначити оптимальні умови синтезу 4- і 5-сульфоамойлзаміщених фенілантранілової кислоти. Синтез проводили за видозміненою реакцією Ульмана шляхом проведення процесу в середовищі ДМФА в металевому автоклаві при 120°C протягом 6 годин. При цьому кількість поташу визначається числом молей, необхідних для солеутворення і нейтралізації іонів водню, що виділяються в процесі реакції. Вихід цільових продуктів збільшується при цьому до 76-98% [19]. Фізико-хімічні характеристики і біологічна активність зазначених нижче 4- та 5-сульфоамойлзаміщених фенілантранілової кислоти загальної формули



(I-XXXIII) описані нами раніше [9, 16]:

I-VI: R=5SO₂NH₂; I: R₁=H; II: R₁=4-CH₃; III: R₁=3,4CH₃; IV: R₁=2OCH₃; V: R₁=4-OCH₃; VI: R₁=3,4OCH₃;

VIII-XV: R=5SO₂N(C₂H₅)₂; VII: R₁=H; VIII: R₁=2-CH₃; IX: R₁=4CH₃; X: R₁=2,4CH₃; XI: R₁=2,5CH₃; XII: R₁=3,4-CH₃; XIII: R₁=3,5-CH₃; XIV: R₁=2-OCH₃; XV: R₁=4OCH₃; XVI-XXIII: R=4SO₂NH₂; XVI: R₁=H; XVII: R₁=4-CH₃; XVIII: R₁=2-OCH₃; XIX: R₁=Cl; XX: R₁=2Br; XXI: R₁=2,5-CH₃; XXII: R₁=3,5CH₃; XXIII:

R₁=2,4CH₃; XXIV-XXXIII: R=4Cl; 5SO₂NH₂; XXIV: R₁=H; XXV: R₁=2-CH₃; XXVI: R₁=4-CH₃; XXVII: R₁=2,4CH₃; XXVIII: R₁=2,5CH₃; XXIX: R₁=3,4-CH₃; XXX: R₁=3,5CH₃; XXXI: R₁=2-OCH₃; XXXII: R₁=4-OCH₃; XXXIII: R₁=2Cl.

Дослідження аналітичних можливостей сульфоамойльних заміщених фенілантранілової кислоти

Сполуки I, IV, XIV-XVIII, XI-XIX, XXVIII-XXXI можна розглядати, як заміщені дифеніламіну, що утримують дві електрофільні групи, тому вони здатні досить швидко і при певних умовах кількісно окислюватися рядом реагентів (NH₄VO₃, K₃[Fe(CN)₆], к. H₂SO₄ та ін.) в середовищах різної кислотності. При цьому утворюються похідні дифенілбензидину, розчини яких поглинають світло у видимій області спектра [3]. Ці властивості послужили основою їх двоякого аналітичного використання для кількісних визначень:

— лікарських речовин (апресину, ізоніазиду, ніаламіду, глісульфазиду, перекисних сполук тощо), що титруються гексаціаноферат (III)-іонами в лужному середовищі з сульфоамойльними похідними фенілантранілової кислоти в ролі редокс-індикаторів [2, 5-7];

— похідних дифеніламіну і фенілантранілової кислоти як традиційно використовуваних в медичній практиці (вольтарен), так і вперше синтезованих з K₃[Fe(CN)₆] в ролі фотореагента [8].

Методами Вальдена, прямого потенціометричного титрування [3], ізомольних серій і насичення [4] вивчено процес окислення сполук I, IV, XIV, XVI-XVIII, XI-XIV, XXVIII-XXXI калію гексаціанофератом (III). Методом Остромисленського-Джоба-Бабко [4] встановлено, що реакція проходить за участю двох електронів. Це дозволило визначити оптимальні умови процесу окислення (співвідношення реагентів, температурний режим, кислотність середовища). Порівняльний аналіз і виявлені симбатні залежності величин редокс-потенціалу переходу (E_{trans}), спектральних характеристик окисних форм (ε, λ_{max}), 15 найбільш перспективних реагентів від їх будови дозволили оцінити вплив природи і положення різних замісників в неантраніловому фрагменті молекули і в сульфоамойльній групі та зробити висновки про зв'язок "структура—аналітична дія" [6].

На підставі цього були синтезовані 5-діетил- та 5-бутилсульфоамойл-2-метоксифенілантранілові кислоти, що мають достатньо високий редокс-потенціал, а також глибоко та інтенсивно забарвлену окисну форму для використання їх в якості оптимальних редокс-індикаторів як самостійно, так і в сумішах з метиленовим синім [2, 6, 7, 18]. Була також розроблена методика кількісного спектрофотометричного визначення вольтарену як в субстанції, так і в лікарських формах [8].

Проведені дослідження показали перспективність використання даного класу в аналітичній практиці, а також дозволили рекомендувати $K_3[Fe(CN)_6]$ в лужному середовищі в ролі фотореагенту для ідентифікації і кількісного визначення вперше синтезованих похідних фенілантранілової кислоти, як потенціальних лікарських препаратів. Для сполук I, IV, XIV, XVI-XVIII, XXI-XXIV, XXVIII-XXXI встановлено, що при оптимальних умовах проведення зазначеної фотометричної реакції [8] підпорядкування закону Бера спостерігається в межах концентрацій $2,5 \cdot 10^{-5}$ - $7,5 \cdot 10^{-4}$ М з високим коефіцієнтом кореляції. Межа визначення складає від 2 до 8 мкг в мл, що свідчить про чутливість реакції.

Співвідношення структура—біологічна активність сульфоаміонних похідних фенілантранілової кислоти

Кисотно-основні властивості

З метою вивчення реакційної здатності сульфоаміонних похідних фенілантранілової кислоти, встановлення залежності кислотно-основних властивостей від природи і положення замісників в молекулі досліджено процес дисоціації сульфоаміонних похідних фенілантранілової кислоти.

Константи іонізації досліджених кислот визначені методом потенціометричного титрування в змішаному розчиннику діоксан-вода (60% діоксану) і наведені в таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики сульфоаміонних похідних фенілантранілової кислоти: окислювально-відновний потенціал (E_{trans}); спектральні характеристики продуктів окислення (λ_{max} ; E); константи іонізації (pK_a); реакційна константа (ρ); коефіцієнти розподілу (lgP) в системі октанол-вода; константи гідрофобності π_x)

№п/п	$E_{trans} \pm 0,01, b$	$\lambda_{max} \pm 2 \text{ нм}$	$\epsilon \cdot 10^4 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{см}^{-1}$	pK_a	ρ	lgP	π_x
I	0,38	480	0,60	$5,76 \pm 0,05$	-0,71	2,23	0
II				$5,86 \pm 0,05$	$\pm 0,11$	2,76	0,56
III				$5,93 \pm 0,02$		3,39	1,18
IV	0,36	497	1,85	$5,95 \pm 0,02$		2,30	0,08
V				$5,95 \pm 0,01$		2,38	0,16
VI				$5,87 \pm 0,01$		2,55	0,32
VII				$5,88 \pm 0,03$	-0,72	3,82	0
VIII				$5,98 \pm 0,02$	$\pm 0,03$	4,30	0,48
IX				$6,00 \pm 0,04$		4,37	0,56
X				$6,10 \pm 0,05$		4,85	1,04

XI				$6,03 \pm 0,03$		5,01	1,18
XII				$6,03 \pm 0,05$		5,07	1,24
XIII				$5,98 \pm 0,03$		4,92	1,10
XIV	0,34	505	2,25	$6,08 \pm 0,07$		3,91	0,08
XV				$6,07 \pm 0,02$		3,99	0,16
XVI	0,35	411	0,13	$4,56 \pm 0,02$	-0,82	1,37	0
XVII	0,34	405	0,07	$4,68 \pm 0,4$	$\pm 0,05$	1,71	0,34
XVIII	0,34	440	0,48	$4,73 \pm 0,04$		1,63	0,26
XIX				$4,36 \pm 0,03$		2,49	1,12
XX				$4,33 \pm 0,02$		2,24	0,87
XXI	0,32	425	0,11	$4,72 \pm 0,03$		1,93	0,56
XXII	0,33	416	0,05	$4,64 \pm 0,02$		1,90	0,53
XXIII	0,32	418	0,09				,
XXIV	0,38	502	2,20	$5,46 \pm 0,04$	-0,72	2,94	0
XXV				$5,56 \pm 0,01$	$\pm 0,03$	3,43	0,47
XXVI				$5,58 \pm 0,03$		3,50	0,56
XXVII				$5,68 \pm 0,02$		3,98	1,04
XXVIII	0,33	476	1,03	$5,63 \pm 0,04$		4,62	1,10
XXIX	0,33	482	1,05	$5,56 \pm 0,05$		4,12	1,18
XXX	0,33	480	1,03	$5,65 \pm 0,04$		4,18	1,24
XXXI	0,34	495	2,12	$5,65 \pm 0,04$		3,02	0,08
XXXII				$5,30 \pm 0,05$		3,10	0,16
XXXIII				$5,30 \pm 0,03$		3,36	0,42

З даних табл. видно, що на дисоціативні процеси впливає природа і положення замісника в антраніловому та неантраніловому фрагментах молекули. Введення в молекулу акцепторного замісника закономірно збільшує силу кислот за рахунок його стабілізуючого впливу на аніон. Донорні замісники викликають протилежний ефект.

Кількісна оцінка впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули проводилась за рівнянням Гамета:

$$pK_a = a + \rho \sigma \text{ (I)}$$

Розраховані величини ρ для досліджених серій наведені в табл. Величини ρ незначні, що свідчить про невелику чутливість процесу іонізації сульфоаміонних похідних фенілантранілової кислоти до впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули. Значення ρ для 5-сульфоаміон-похідних практично однакові і співпадають з реакційними константами нітрат хлор-похідних фенілантранілових кислот, вивчених нами раніше. А ось значення ρ для 4-сульфоаміонних похідних більше. Можна припустити, що це пов'язано зі збуджуючим впливом 4-сульфогрупи в антраніловому фрагменті молекули, яка приймає участь у прямому полярному

супраженні з реакційним центром. При цьому були використані одержані нами тепер і раніше [10-12] значення pK_a 123 похідних фенілантранілової кислоти.

Нами розраховані параметри об'єднаного рівняння Гамета, яке описує вплив замісників в антраніловому (σ) і неантраніловому (σ') фрагментах молекули фенілантранілової кислоти.

$$pK_a = (6,72 \pm 0,04) + (-1,87 \pm 0,05)\sigma + (-0,73 \pm 0,07)\sigma' \quad (2)$$

$$n = 123 \quad R = 0,993 \quad S = 0,17$$

З цього рівняння видно, що чутливість реакційного центру до впливу замісників в антраніловому фрагменті молекули в 2,3 рази вище, ніж в неантраніловому фрагменті.

Одержане на основі великої кількості експериментальних даних рівняння (2) дає можливість прогнозувати кислотно-основні властивості різноманітних похідних фенілантранілової кислоти.

Ліпофільні властивості

Для визначення транспортної здатності сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти, проходження через ліпідні шари мембран, а також гідрофобності взаємодії з рецептором були знайдені коефіцієнти розподілу цих сполук в системі октанол-вода.

Визначення коефіцієнтів розподілу (ρ) проводилось методом струшування з наступним визначенням концентрації речовини у водному та октанольному шарах [13].

Одержані значення P (коефіцієнти розподілу) наведені в таблиці. Ці дані свідчать про те, що сульфамойльні похідні фенілантранілової кислоти виявляють гідрофобні властивості. Крім цього відносна гідрофобність молекули залежить від природи замісника в неантраніловому фрагменті молекули. Введення в молекулу замісників гідрофобного характеру закономірно збільшує коефіцієнт розподілу. Наприклад, поява в молекулі метильних гідрофобних радикалів суттєво збільшує значення $\lg P$. Ліпофільність молекули збільшується з введенням галоген- та метоксирадикалів в молекулу. З використанням значення $\lg P$ обчислені константи гідрофобності (π_x) (див. табл.), які разом з $\lg P$ використовуються в математичному моделюванні біологічної активності сполук.

Кількісні співвідношення структура—біологічна активність

Дослідження кількісних співвідношень структура—діуретична активність проводились мето-

дом математичного моделювання Ханша [22] способом включення перемінних [17] з наступним порівнянням статистичних характеристик та вибором на основі цього оптимального рівняння зв'язку біологічної дії з pK_a сульфамойльних похідних 5-сульфамойлфенілантранілової кислоти та коефіцієнтом розподілу ($\lg P$) цих сполук в системі вода—октанол. Показано, що кращу прогножуючу властивість має рівняння:

$$\lg D = 3,24 - 0,26 pK_a - 0,07 \lg P + 0,02 (\lg P)^2 \quad (3),$$

яке розкриває лінійну залежність $\lg D$ від кислотності вивчених сполук (pK_a) та квадратичну (параболічну) залежність від транспортних властивостей молекул цих сполук (pK_a). Математичний аналіз одержаної залежності показує, що діуретична активність сполук збільшується із збільшенням їх кислотності (із зменшенням pK_a). Збільшення або зменшення ліпофільних властивостей молекули (відносно $\lg P = 1,75$ — точка екстремуму) викликає збільшення діуретичної активності молекул 5-сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти.

ВИСНОВКИ

1. Вперше синтезовано більше 150 похідних дифеніламіну і фенілантранілової кислоти, з них близько 40 сульфамойлзаміщених з широким спектром біологічної активності.

2. Розроблені оптимальні умови синтезу 4- та 5-сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти, які сприяли удосконаленню процесу і збільшенню виходу цільових продуктів в 2-3 рази.

3. Визначені фізико-хімічні константи і різноманітні види біологічної активності синтезованих похідних.

4. Запропоновані як редокс-індикатори 5-сульфамойл-2-метоксипохідні фенілантранілової кислоти.

5. Розроблені методики кількісного оксидиметричного аналізу деяких лікарських препаратів з використанням зазначених індикаторів.

6. Рекомендовано для аналітичної практики $K_3[Fe(CN)_6]$ в ролі фотореагенту для серії біологічно активних похідних фенілантранілової кислоти.

7. Визначені на основі значного експериментального матеріалу параметри рівняння Гамета, які дозволяють прогнозувати кислотно-лужні властивості різноманітних похідних фенілантранілової кислоти.

8. Розраховані параметри ліпофільності π_x дають можливість оцінити ліпофільність цих сполук.

9. Кореляційні рівняння зв'язку діуретичної активності з фізико-хімічними параметрами молекул сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти дозволяє здійснити цілеспрямований синтез похідних з максимальним діуретичним ефектом.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.С. 702006 СССР, МКИ С 07 G 101/42, А 61 К 31/13. Открытия. Изобретения, 1979. — №5.
2. А.С. 1448273 СССР, МКИ С 01 G №31/16. Открытия. Изобретения, 1988. — №48.
3. Бишоп Э. Индикаторы. /Под ред. И.И.Марова. — М.: Мир, 1976. — Т. 2. — 446 с.
4. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическому и спектрофотометрическому анализу. — Л.: Химия, 1972. — 246 с.

5. Гайдукевич А.Н., Еремина З.М., Зареченский М.А. Хим.-фарм. журн. — 1985. — Т. 19. — №2. — С. 249-251.
6. Гайдукевич О.М., Жукова Т.В., Голик М.Ю. та ін. Вісник фармації. — 1994. — №3-4. — С. 60-63.
7. Гайдукевич О.М., Жукова Т.В., Зареченский М.А. Фармац. журн. — 1988. — №1. — С. 49-51.
8. Гайдукевич О.М., Жукова Т.В., Леонова С.Г. та ін. Вісник фармації. — 1995. — №3-4. — С. 66-67.
9. Гайдукевич А.Н., Левитин Е.Я., Кравченко А.А. Хим.-фарм. журн. — 1985. — №3. — С. 165-168.
10. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Голик Н.Ю. и др. ЖОХ. — 1994. — Т. 64. — Вып. 5. — С. 818-819.
11. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Дынник Е.В. и др. Реакц. способность органических соединений. — 1990. — Т. 27. — Вып. 1-2. — С. 84-87.
12. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Колесник С.В. Реакционная способность органических соединений. — 1990. — Т. 27. — Вып. 3-4. — С. 152-158.
13. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. Хим.-фарм. журн. — 1992. — №1. — С. 87-88.
14. Гайдукевич А.Н., Черных В.П., Конев В.Ф. и др. // Тез. докл. 5 Всесоюзн. съезда фармакологов. 5-18 июля 1982. — Ереван, 1982. — С. 311-312.
15. Григоровский А.М. Успехи химии. — 1952. — Т. 21. — Вып. 5. — С. 615-640.
16. Казаков Г.П., Колесник С.В., Гайдукевич А.Н. и др. Фармац. журн. — 1991. №4. — С. 66-69.
17. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высшая школа, 1988. — 222 с.
18. Способ количественного определения апрессина. Информац. письмо/А.Н.Гайдукевич, Т.В.Жукова, М.А.Зареченский. — Киев, 1992. — Вып. 1. По проблеме "Фармация". — 4 с.
19. Способ получения сульфамойльных производных фенилантраниловой кислоты. Информац. письмо/А.Н.Гайдукевич, Г.П.Казаков, С.В.Колесник. — Киев, 1993. — Вып. 1. По проблеме "Фармация". — 4 с.
20. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганджа И.М., Сейфулла Р.Д. Фармакологическая регуляция воспаления. — К.: Здоров'я, 1987. — 142 с.
21. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Е.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — К.: Здоров'я, 1975. — 240 с.
22. Hanch C., Leo A. Substituent Constants for Correlation analysis in Chemistry and Biology. — NY, 1979. — 362 p.

УДК 543.242:547.583

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ "СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ" СУЛЬФАМОЙЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Н.Гайдукевич, Т.В.Жукова, Е.Н.Свечникова, Е.В.Дынник, Ю.В.Сыч, С.Г.Леонова, Н.Е.Шкурченко, В.П.Мороз
Представлены обобщенные результаты многолетних научных исследований по синтезу сульфамойльных производных фенилантраниловой кислоты с широким спектром биологического действия, их аналитическому применению и количественному определению, по реакционной способности, липофильным свойствам. Изучены количественные соотношения "структура-активность", что позволяет проводить целенаправленный синтез соединений указанного ряда и прогнозировать их биологическое действие.

UDC 543.242:547.583

ANALYTICAL POSSIBILITIES AND QUANTITATIVE CORRELATIONS "STRUCTURE-BIOLOGICAL ACTIVITY" SULFAMOYL DERIVATIVES OF PHENILANTRANILIC ACID

A.N.Gaidukevich, T.V.Zhukova, E.N.Svyetchnikova, E.V.Dynnik, Yu.V.Sych, S.G.Leonova, N.Ye.Shkurenko, V.P.Moroz
Generalized results of many years scientific researches synthesis of sulfamoyl derivatives of phenilic acid with wide spectrum of biological activity are presented, their analytical use and quantitative determination as well as their reactivity ability and lipophilic properties. The quantitative correlations "structure-activity" allow to realize the purposeful synthesis of mentioned combinations and prognosticate biological activity of them.

ДОВІДНИК «ВФ»

Посібник до практичних занять з патології

А.І.Березнякова, В.В.Давидов, Г.В.Порядин, О.С.Фокін та ін.;
Під ред. А.І.Березнякової. — К.: Вища шк., 1993. — 375 с.

Викладена інформація з основних тем курсу загальної патології, що є основою для подальшого вивчення спеціальних фармацевтичних дисциплін. Матеріал до кожної теми заняття складається з питань для самостійної підготовки, опису експериментальних досліджень, ситу-



аційних задач та завдань для визначення базового рівня підготовки і засвоєння нових знань.

Викладено загальне вчення про хворобу, її етіологію, патогенез; наведені загальні принципи лікування хворих.

Для студентів фармацевтичних вузів та факультетів.