

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

---

На правах рукопису

**КОСТИНА Тетяна Анатоліївна**

**СИНТЕЗ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ  
ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ  
О-ГАЛОГЕНБЕНЗОЙНОЇ ТА  
N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТ**

15.00.07 - фармацевтична хімія і фармакогнозія

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків - 1996

АВ 34.404

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі аналітичної хімії Української фармацевтичної академії (м. Харків).

Наукові керівники: доктор фармацевтичних наук, професор  
ГАЙДУКЕВИЧ Олександр Миколайович  
кандидат фізико-математичних наук, доцент  
ТІМАНЮК Володимир Олександрович

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор  
МАКАРЕВИЧ Іван Хомич  
кандидат фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник,  
ТАРУСІН Анатолій Дмитрійович

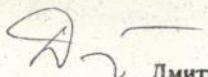
Провідна організація: Запорізький державний медичний універ  
ситет.

Захист відбудеться "26" 04 1996 р. о 12<sup>00</sup> год. на  
засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 02.16.02 при Українській  
фармацевтичній академії за адресою : 310002, м. Харків, вул.  
Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Української  
фармацевтичної академії (310168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий "26" березня 1996 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої Вченої ради,  
доктор фармацевтичних наук  
професор

 Дмитрієвський Д.І.

ЛНБ України ім. В. Стефаніка



00754370 (Q)

ЛНБ ім. В. Стефаніка  
АН України

AB - 34.407

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність та ступінь дослідженості тематики. Увагу дослідників в пошуках біологічно активних сполук та вирішення ряду питань теоретичної органічної хімії привертають похідні бензойної та фенілантранілової кислот. Дані, які знаходяться у літературі, свідчать про перспективність дослідів та пошуків біологічно активних сполук в ряді сульфамольних похідних бензойної кислоти, а також похідних фенілантранілової кислоти. У зв'язку з цим є науковий та практичний інтерес у розширенні досліджень в цій області, які проводилися в УкрФА. Ці обставини обумовили необхідність здійснити синтез сульфамольних похідних о-галогенбензойної та фенілантранілової кислот, а також галоген- та нітропохідних фенілантранілової кислоти, вивчити їх реакційну здатність, фізико-хімічні властивості та біологічну активність, недостатньо досліджених як в хімічному, так і в біологічному відношеннях.

Дисертація виконана у відповідності з планом НДР УкрФА за проблемою МОЗ України "Фармація" (№ Держ. реєстрації 01910002385).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є синтез нових біологічно активних сполук у ряді похідних бензойної та фенілантранілової кислот, дослідження їх фізико-хімічних властивостей, реакційної здатності, встановлення закономірностей між фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією.

Для реалізації наміченої мети були поставлені наступні задачі:

- здійснити синтез сульфамоїльних заміщених о-галогенбензойної кислоти та на їх основі одержати відповідні ефіри, аміди та 2-*n*-(RCH-Іліден)-5-сульфамоїлантранілові кислоти;

- для оцінки реакційної здатності гідразидів сульфамоїльних похідних о-галогенбензойної кислоти вивчити кінетику реакції ацилювання бензоїлхлоридом;

- синтезувати 4-хлор, 4-хлор-5-нітро і 5-сульфамоїлфенілантранілові кислоти, вивчити фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (УФ-, ІЧ-спектр, кислотно-основні та хроматографічні константи);

- розробити методи кількісного аналізу досліджених фенілантранілових кислот;

- встановити коефіцієнти розподілу у системі октанол-вода та ліпофільність фенілантранілових кислот;

- провести біологічний скринінг синтезованих сполук та вивчити кореляційну залежність між фізико-хімічними властивостями та біологічною дією.

Теоретична значимість та наукова новизна роботи. Синтезовані нові групи біологічно активних сполук, що мають протизапальну, анальгезувачу, діуретичну, протибактеріальну активність.

У процесі виконання роботи одержано 67 сполук, які не зустрічалися у літературі, встановлено їх будову сучасними фізико-хімічними методами.

Досліджена кінетика реакції ацилювання гідразидів сульфамоїлбензойних кислот, встановлені кінетичні та термодинамічні параметри вказаної реакції. Удосконалено спосіб отри-

мання фенілантранілових кислот.

Встановлені константи кислотності фенілантранілових кислот, проаналізований вплив природи та положення замісників у молекулі на параметри констант. На основі отриманих та літературних даних розраховані параметри об'єднаного рівняння Гамета, що описує вплив замісників у антраніловому та неантраніловому фрагментах молекули фенілантранілової кислоти на  $pK_a$ .

Розроблений спосіб кількісного визначення фенілантранілових кислот на основі двофазного титрування.

Виявлений коефіцієнт розподілу фенілантранілових кислот у системі октанол-вода, а також параметри їх ліпофільності.

Виявлені деякі закономірності та встановлені кореляційні залежності між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією синтезованих сполук, що створює основу цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук.

Практична значимість роботи та впровадження результатів дослідження. Синтезовані нові групи біологічно активних речовин, що виявляють анальгетичну та протизапальну активність.

Удосконалені способи отримання біологічно активних сполук і дані їх фармакологічної дії використані при виконанні НДР в Запорізькому медичному університеті та УкрФА.

За матеріалами досліджень було видано інформаційного листа "Спосіб отримання похідних фенілантранілової кислоти, що мають біологічну активність".

Використання об'єднаного рівняння Гамета, що описує вплив замісників у молекулі фенілантранілової кислоти та

величину  $pK_a$ , дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості різних похідних фенілантранілової кислоти.

Дані аналізу кореляційних рівнянь, що пов'язують проти-запальну активність з  $pK_a$  та фактором ліпофільності, можуть бути використані для встановлення кількісних співвідношень "структура-активність" в ряді похідних фенілантранілової кислоти та цілеспрямованого конструювання сполук із заданим рівнем біологічної активності.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідались та обговорювались на республіканській науковій конференції "Реалізація наукових досягнень в практичній фармації" (Харків, 1991 р.); республіканській науково-практичній конференції "Лікарські засоби України. Синтез, наукові дослідження, виготовлення, реалізація" (Харків, 1992 р.); обласній науково-практичній конференції "Соціальні та клінічні аспекти нейросоматичної патології у осіб молодого віку" (Харків, 1994 р.).

Публікації. Матеріали дисертації відображені у восьми статтях, інформаційному листі та чотирьох тезах доповідей.

Особистий внесок у розробку наукових результатів, що виносяться на захист:

- спосіб отримання сульфамойльних похідних о-галогенбензойної та антранілової кислот;
- удосконалений спосіб отримання фенілантранілових кислот;
- дослідження реакційної здатності похідних гідразидів о-галогенбензойної кислоти;
- математичне прогнозування кислотно-основних властиво-

стей похідних фенілантранілової кислоти;

- метод кількісного визначення фенілантранілових кислот;
- математична залежність біологічної дії від параметрів кислотності та ліпофільності похідних фенілантранілової кислоти.

#### Характеристика методології та методів дослідження.

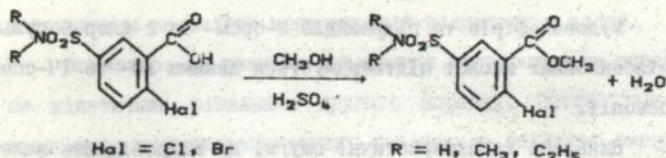
В роботі використано сучасні методи органічного синтезу. Будову сполук доведено за допомогою фізико-хімічних методів дослідження, а саме ІЧ-, УФ-спектроскопії, а також даних хроматографічного аналізу.

#### Обсяг та структура дисертації.

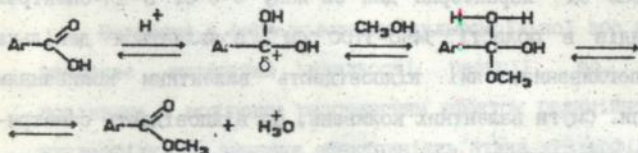
Дисертація складається з вступу, літературного огляду (розділ 1); у другому розділі описано синтез та фізико-хімічні властивості похідних 2-хлор- та 2-бром-5-сульфамойл-бензойних кислот. Третій розділ присвячений синтезу 4-хлор-, 4-хлор-5-нітро-, 5-сульфамойл-*N*-фенілантранілових кислот, вивченню їх фізико-хімічних властивостей. У четвертому розділі наведені дані кількісного визначення 4-хлор-, 4-хлор-5-нітро-, 5-сульфамойлфенілантранілових кислот та вивчення їх ліпофільних властивостей. У п'ятому розділі обговорюються результати біологічних випробувань, наводяться кореляційні залежності фармакологічної дії, від фізико-хімічних властивостей та будови синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 133 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, п'яти розділів, загальних висновків та списку літератури (153 найменування, з них 29 на іноземних мовах). Робота містить 29 таблиць та 4 малюнки.



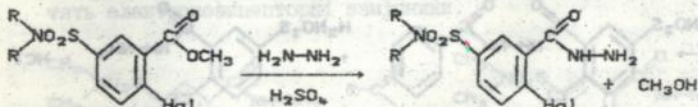


Присутність протону полегшує атаку карбонільної групи нуклеофілом за схемою:



Нааявність в орто-положенні до карбоксильної групи атому галогену утворює стеричну перепону, чим і пояснюються низькі виходи кінцевих продуктів. Тому для підвищення виходу метилових ефірів 2-галоген-5-сульфамойлбензойних кислот етерифікацію проводили при нагріванні на водяній бані протягом 4-х годин, замість 1-2-х при відсутності орто-ефекту.

Гідразинолізом метилових ефірів у середовищі метанолу одержані відповідні гідразиди 2-бром- та 2-хлор-5-сульфамойлбензойних кислот.



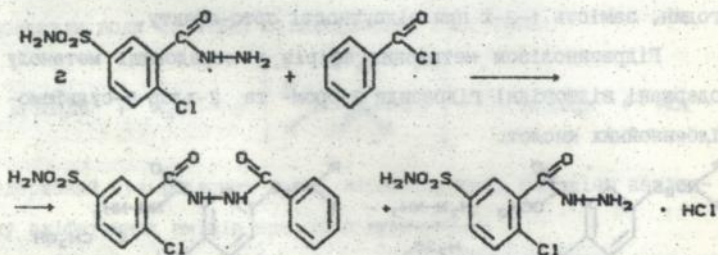
Утворення гідразидів кислот з ефірів, частіше, відбувається із задовільними виходами при кімнатній температурі. У зв'язку з екрануючим впливом атома галогену в орто-положенні до реакційного центру синтез гідразидів проводили при нагрі-

ванні на водяній бані протягом 1 години.

Будова ефірів та гідразидів 2-бром- та 2-хлор-5-сульфамоїлбензойних кислот підтверджується даними УФ- та ІЧ-спектроскопії.

Виявлені характеристичні смуги, що відповідають валентним коливанням ( $1750-1720\text{ см}^{-1}$ ) карбонільної групи складних ефірів. Поява інтенсивних смуг в області  $1260-1250\text{ см}^{-1}$ ,  $1050-1020\text{ см}^{-1}$  характерна для зв'язку C-O-C. В ІЧ-спектрах гідразидів в області  $3450-3100\text{ см}^{-1}$  з'являється декілька смуг поглинання, які відповідають валентним коливанням NH-групи. Смуги валентних коливань, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням сульфамоїльної групи виявляються в області  $1160\text{ см}^{-1}$ ,  $1345-1340\text{ см}^{-1}$  відповідно.

Для оцінки реакційної здатності гідразидного фрагмента в молекулі заміщених о-хлорбензойної кислоти вивчена кінетика реакції їх бензоїлювання в хлороформі в інтервалі температур  $298-328^{\circ}\text{K}$  за схемою:



Оцінка реакційної здатності була проведена в порівнянні з гідразидами 4-хлор-, 4-нітро- та 4-сульфамоїлзаміщених 2-хлорбензойної кислоти, досліджуваних раніше. Константи швидкості реакції визначались нітриметричним потенціометричним

титруванням за зміною концентрацій гідразиду з часом.

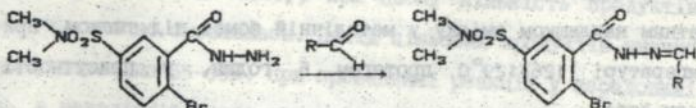
Показано, що реакція ацилювання незворотня та описується кінетичним рівнянням другого порядку. Встановлено, що введення електронсоакцепторних замісників викликає зменшення швидкості реакції. Виявлені термодинамічні параметри реакції ацилювання. Найбільші значення ентальпії вказують на синхронність реакції ацилювання.

Введення у пара-положення сульфаміольної або нітрогрупи викликає зменшення швидкості реакції, що, очевидно, пов'язане з можливим резонансним ефектом реакційного центру нуклеофілу, що зменшує ефективність атаки нуклеофілом бензоїлхлориду. Переміщення сульфаміольної групи до 5-положення, де резонансне супряження неможливе, викликає збільшення швидкості реакції.

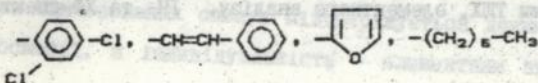
У зв'язку з цим реакція отримання гідразонів 2-бром-5-сульфамілбензойної кислоти на відміну від 4-сульфамілзамішених відбувається з більшою швидкістю.

Синтез гідразонів 2-бром-5-сульфамілбензойної кислоти здійснений взаємодією гідразидів з альдегідами.

Найбільші виходи спостерігались з альдегідами, що містять електронсоакцепторні замісники.

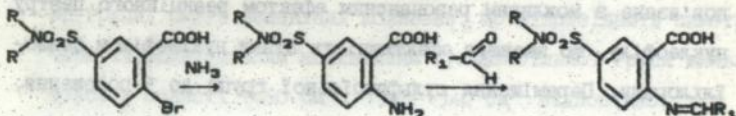


де R = , , ,

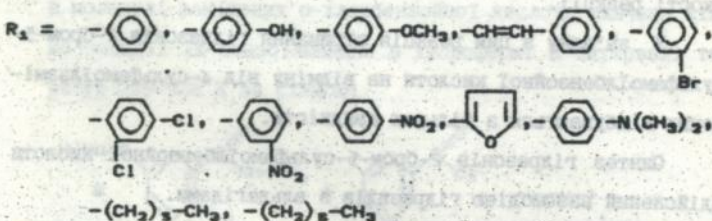


Індивідуальність та будова одержаних гідразонів встановлено методом УФ-, ІЧ-спектроскопії та ТІХ, а також даними елементного аналізу. Показано, що гідразони асоційовані за рахунок утворення міжмолекулярних та внутрішньомолекулярних водневих зв'язків (МВЗ та ВЕЗ).

Здійснена реакція дегалогенування сульфамієльних заміщених о-бромбензойної кислоти з утворенням відповідних похідних антранілової кислоти. На основі сульфамієльних заміщених антранілової кислоти здійснено синтез 2-N-(RCH-Іліден)-5-сульфамієлантранілових кислот:



R = H, CH<sub>3</sub>



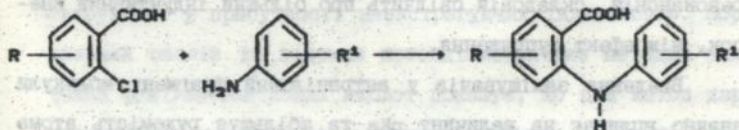
Похідні 5-сульфамієлантранілової кислоти отримані амідуванням похідних 2-бром-5-сульфамієлбензойної кислоти шестикратним надлишком аміаку у металічній бомбі під тиском, при температурі 126-129<sup>o</sup>C протягом 6 годин, у присутності Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.

Будова та індивідуальність отриманих сполук підтверджена методами ТІХ, елементного аналізу, ІЧ- та УФ-спектроскопії.

## 2. Синтез та фізико-хімічні властивості хлор-, нітро- та сульфамолпохідних фенілантранілової кислоти

На основі 2,4-діхлор-, 2,4-діхлор-5-нітро- та 2-хлор-5-сульфамолбензойних кислот за удосконаленою нами реакцією Ульмана в середовищі диметилформаміду синтезовані відповідні фенілантранілові кислоти.

При отриманні сульфамолних заміщених фенілантранілової кислоти за Ульманом, а також за раніше удосконаленою на-



де  $R = 2\text{-Cl}; 4\text{-Cl-5-NO}_2; 5\text{-SO}_2\text{NH}_2; 2\text{-SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

$R^1 = \text{H}; 2'\text{-CH}_3; 3'\text{-CH}_3; 4'\text{-CH}_3; 2'\text{-OCH}_3; 3'\text{-OCH}_3; 4'\text{-OCH}_3;$   
 $2',4'\text{-CH}_3; 2',5'\text{-CH}_3; 3',4'\text{-CH}_3; 3',5'\text{-CH}_3; 2'\text{-NO}_2;$   
 $2'\text{-Cl}$

ми методиком, кількість цільових продуктів була низька, оскільки утворювалась значна кількість продуктів осмолення. При дослідженні оптимальних умов їх синтезу, була проведена реакція у середовищі азоту, при цьому кількість продуктів осмолення значно зменшилась. Вихід цільових продуктів значно збільшується (до 55-95%) при проведенні реакції у середовищі ДМФА, в металічній бомбі під тиском при температурі 120°C, у присутності порошку міді.

Будова синтезованих сполук підтверджується даними ІЧ-, УФ-спектроскопії, а індивідуальність - елементним аналізом

та методом ТМХ.

Дані ІЧ-спектроскопії досліджуваних фенілантранілових кислот свідчать про те, що як в кристалічному стані, так і в розчині ОСІ, вони асоційовані за рахунок утворення МРС та ВЕС. На основі рівняння Байджера проведена оцінка енергії ВЕС для отриманих фенілантранілових кислот.

Кількісна оцінка впливу замісників та положення на величину  $pK_a$  показала, що значення та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули незначно впливає на величину  $pK_a$ . Оцінка впливу на значення  $pK_a$  по індукційній та резонансній складовій свідчить про більший індуктивний внесок, ніж ефект супряження.

Введення замішувачів у антраніловий фрагмент молекули значно впливає на величину  $pK_a$  та збільшує рухомість атома водню реакційного центру симбатно  $\sigma$ -константам Гаммета.

На основі отриманих нами та літературних даних значень  $pK_a$  для похідних фенілантранілової кислоти ( $>100$ ) розраховано параметри об'єднаного рівняння Гаммета:

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

$$n = 115 \quad r = 0,993 \quad S = 0,17$$

Отримані дані свідчать про велику чутливість реакційного центру до впливу замішувачів у антраніловому фрагменті молекули в порівнянні з неантраніловим (у 2,56 рази).

Данне рівняння дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості різних похідних фенілантранілової кислоти, а також можуть бути використані для оцінки кількісних співвідношень "структура-біологічна активність".

### 3. Дослідження ліпофільних властивостей похідних фенілантранілових кислот

Враховуючи той факт, що на фармакологічний ефект суттєвий вплив має здатність речовини проходити через біологічні мембрани, досліджені ліпідорозчинні властивості заміщених фенілантранілової кислоти. Для виявлення цих властивостей було проведено визначення коефіцієнтів розподілу похідних фенілантранілової кислоти у системі "октанол-вода" на основі результатів їх кількісного виявлення.

Для кількісного визначення використано метод двохфазного титрування у присутності неекстрагуючих індикаторів. Порівняльний аналіз із відомим потенціометричним методом визначення фенілантранілових кислот показує, що цей метод характеризується точністю та репрезентативністю. Відносна помилка виявлення не перевищує 0,5%. Як індикатор краще використовувати тимолфталеїн. Природа заміщувачів у молекулі не впливає на результати виявлення. Значення коефіцієнтів розподілу свідчать про те, що досліджені кислоти мають сильно виражені гідрофобні властивості ( $\lg P > 2$ ).

Використовуючи експериментально визначені коефіцієнти розподілу, розраховані константи гідрофобності  $\pi$  за формулою:

$$\pi_x = \lg P_{n-x} - \lg P_{n-n}$$

Всі розраховані величини  $\pi_x$  для досліджених похідних 4-хлор-, 4-хлор-5-нітро- та 5-сульфамолфенілантранілових кислот практично співпадають, тому що підпорядковуються правилу адитивності. Це дозволяє розрахувати значення коефіціє-

ентів розподілу вперше синтезованих похідних фенілантранілової кислоти не експериментуючи.

Аналіз отриманих даних дозволяє прогнозувати значення коефіцієнту розподілу для більш широких ізоструктурних рядів, при цьому краду прогноуючу здатність має метод Ханша.

#### 4. Біологічна активність похідних о-галогенбензойних, та галоген-, нітро-, сульфамойлзаміщених фенілантранілової кислоти

Синтезовані сполуки підлягали біологічному скринінгу на виявлення анальгетичної, антиексудативної, діуретичної та антимікробної активності. Всі досліджені похідні о-галогенбензойної кислоти виявляють активність не вище препаратів порівняння.

Фенілантранілові кислоти мають виражену протизапальну дію. Найбільш ефективними були 5-сульфамойл-3,4-диметилфенілантранілова кислота, 5-диметилсульфамойл-3,4-диметилфенілантранілова кислота та 4-хлор-5-нітро-4-метоксіфенілантранілова кислота.

Здійснена спроба встановити кількісне співвідношення "структура-активність" у досліджуваному ряді похідних фенілантранілової кислоти. Дослідження кореляції між протизапальною активністю (на моделях карагенінового та формалінового набряку) та фізико-хімічними параметрами цих сполук проводились методом включення змінних, з наступним порівнянням статистичних характеристик та методом вибору на цій основі оптимального рівняння зв'язку протизапальної активності з рка

і  $\lg P$ . Міром біологічного відгуку був  $\lg \Pi$ .

Оптимальне рівняння, яке описує зв'язок біологічного відгуку з  $rKa$  та  $\lg P$  є лінійним відносно  $rKa$  та параболічним відносно  $\lg P$ . Треба зауважити, що знаки при коефіцієнтах рівнянь співпадають. Це вказує, що зміна електронної структури та гідрофобних властивостей викликає симбатну зміну біологічного відгуку для обох типів набряку.

Отримані математичні методи залежності активності від параметрів кислотності та ліпофільності похідних фенілантрапілової кислоти дозволяють проводити спрямований синтез сполук у поданому ізоструктурному ряді з оптимальним прогнозуєм біологічним відгуком.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У плані пошуку біологічно активних сполук здійснено синтез нових груп сполук на основі *o*-галогенбензойної кислоти:

- досліджена реакція сульфохлорування *o*-галогенбензойної кислоти хлорсульфоновою кислотою та на основі сульфохлориду синтезовані відповідні похідні *o*-галогенбензойної кислоти;

- вивчено їх реакції етерифікації, амідування, гідразиднолізу;

- взаємодією гідразидів *o*-галогенбензойних кислот з ароматичними та гетероциклічними карбонільними сполуками отримані відповідні гідразони;

- проведено синтез 5-сульфамойлзамішених антрапілової кислоти та на їх основі отримані 2-N-(RCH-іліден)-5-суль-

фемоїлантранілові кислоти.

2. Досліджена кінетика реакції ацилювання гідразидів о-галогенбензойної кислоти, бензоїлхлоридом. Розраховані термодинамічні параметри активації - ентальпія, ентропія, вільна енергія, показано вплив заміщувачів у молекулі на швидкість реакції.
3. За удосконаленою методикою Ульмана здійснено синтез 4-хлор-, 4-хлор-5-нітро-, 5-сульфамоїлзамішених фенілантранілової кислоти.
4. Встановлено константи іонізації похідних фенілантранілових кислот. Проведена кількісна оцінка впливу заміщувачів у молекулах на значення  $pK_a$ . На власних та літературних даних розраховані параметри об'єднаного рівняння Гаммета, яке дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості замішених фенілантранілової кислоти.
5. Методом двохфазного (екстракційного) титрування проведено кількісне визначення похідних фенілантранілової кислоти у системі октанол-вода, що дозволило вивчити їх ліпофільні властивості, визначити коефіцієнти розподілу і фрагментарні константи гідрофобності.
6. У процесі виконання роботи отримано 67 неописаних у літературі сполук, для яких здійснений фармакологічний скринінг на виявлення анальгетичної, діуретичної, антиексудативної та антимікробної активності. Досліджено вплив заміщувачів у молекулі на силу та характер біологічної дії. Проведена кількісна оцінка впливу фізико-хімічних констант і параметрів ліпофільності на біологічний ефект і токсичність похідних фенілантранілової кислоти.

Основний зміст дисертації викладено у наступних публікаціях

1. Кинетика реакции щелочного гидролиза 4-производных диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-фенилантраниловой кислоты в бинарном растворителе диоксан-вода / А.Н.Гайдукевич, Е.Н.Свечникова, Г.П.Казаков, Т.А.Костина // Реакц. способность орг. соед., Тарту. - Т. 23, вып. 4[84]. - 1986.
2. VI. Кинетика реакции щелочного гидролиза этиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты в бинарном растворителе диоксан-вода / А.Н.Гайдукевич, Е.Н.Свечникова, Г.П.Казаков, Т.А.Костина // Реакц. способность орг. соед., Тарту. - Т. 25, вып. 2[90]. - 1988.
3. Кинетика реакции щелочного гидролиза 2-производных диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты в бинарном растворителе диоксан-вода / А.Н.Гайдукевич, Е.Н.Свечникова, Г.П.Казаков, Т.А.Костина // Реакц. способность орг. соед., Тарту. - Т. 26, вып.3[95]-[96]. - 1989.
4. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. Количественный анализ биологически активных производных фенилантраниловой кислоты и акридина. I. Определение производных фенилантраниловой кислоты методом двухфазного титрования // Хим.-фарм. журн., 1990. - № 5. - С. 43-46.
5. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. Определение коэффициентов распределения производных фенилантраниловой кислоты в системе октанол-вода // Харьк. гос. фарм. ин-т. - Харьков, 1990. - Деп. в УкрНИНТИ 19.02.90, №

266-Укр90.

6. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. Исследование липофильных свойств производных фенилантраниловых кислот // Хим.-фармац. журн., 1992. - № 1. - С. 87-88.
7. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. Реакционная способность производных фенилантраниловой кислоты. V. Исследование корреляционных зависимостей физико-химических свойств и биологической активности в ряду 4-хлор-5-нитро-N-фенилантраниловых кислот // Журн. орг. хим. - 1993. - Т. 29, вып. 8. - С. 1578-1581.
8. Способ получения сульфамидных производных фенилантраниловой кислоты: Инф. письмо / Сост. А.Н.Гайдукевич, С.В.Колесник, Н.Ю.Голик, Т.А.Костина и др. - Киев, 1993, вып. 2. - По проблеме "Фармация".
9. Дослідження реакційної здатності похідних сульфамідбензойної кислоти як перспективних нестероїдних протизапальних засобів / О.М.Гайдукевич, О.М.Свечникова, М.Ю.Голік, Т.А.Костина, О.С.Мікітенко // Вісник фармації, 1995. - № 1. - С. 49-52.

Крім того, по матеріалам дисертації надруковано чотири тези доповідей.

Костина Т.А. "Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных о-галогенбензойной и N-фенилантраниловой кислот".

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности - 15.00.07 - фармацевтическая

химия и фармакогнозия; Украинская фармацевтическая академия, Хартъков, 1996. Защищается рукопись.

Синтезированы новые группы биологически активных соединений в ряду 5-сульфамил-2-галогенбензойной и 5-сульфамилантраниловой кислот (эфиры, гидразиды, гидразоны) и 4-хлор-, 4-хлор-5-нитро- и 5-сульфамилфенилантраниловые кислоты, исследованы их физико-химические свойства. Дана сравнительная оценка термодинамическим и кинетическим параметрам реакции ацилирования гидразидов производных о-хлорбензойной кислоты. Рассчитаны параметры объединенного уравнения Гаммета, описывающего и позволяющего прогнозировать влияние заместителей в молекуле фенилантраниловой кислоты на рKa.

Разработан способ количественного определения фенилантраниловых кислот с использованием двухфазного титрования, определены коэффициенты распределения фенилантраниловых кислот в системе октанол-вода, а также параметры их липофильности. Проведен анализ корреляционных уравнений, связывающих противоспалительную активность фенилантраниловых кислот с рKa и фактором липофильности. Полученные данные могут быть использованы для установления количественных соотношений структура-активность в ряду производных фенилантраниловой кислоты и целенаправленного конструирования соединений с заданным уровнем биологической активности.

Kostina T.A. "Synthesis, reactionary capacity and biological activity derivatives of o-halobenzoic and N-phenylanthranilic acids".

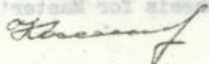
Submitting the thesis for Master's Degree in Chemistry in

speciality 15.00.07 - Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. The Ukrainian Academy of Pharmacy, Kharkiv, 1996. The manuscript is defended.

The new groups of the active biologically compounds in the series of 5-sulphamoyl-2-halogenbenzoic acid and 5-sulphamoylanthranilic acid (ethers, hydrazides, hydrazones) and 4-chlorine-, 4-chlorine-5-nitro- and 5-sulphamoylphenylanthranilic acid have been synthesized, their physico-chemical properties have been investigated. The comparative evaluation of the thermodynamic and kinetic parameters of the o-chlorobenzoic acid hydrazides derivatives reaction of acylation has been made. The parameters of Hammett's equation describing and predicting the influence of the substitutes in the phenylanthranilic acid molecule on pK have been calculated.

The method of the qualitative estimatum of the phenylanthranilic acids has been worked out using two-phase titration, the coefficients of distribution of the phenylanthranilic acids in octanol-water system and the parameters of their lipophilicity have been determined. The analysis of the anti-inflammatory properties of the phenylanthranilic acids with pK and lipophilic factor have been carried out. The data obtained can be used to determine the qualitative proportions of structure-activity in the series of the phenylanthranilic acid derivatives and to design the compounds with the given level of the biological activity.

Ключові слова: синтез, здатність, активність, галоген-бензойна кислота, фенілантранілова кислота.



Підписано до друку 18.03.96, формат 60x84 1/16,  
папір для розмножувальних апаратів, друк офсетний,  
роталіт, ВД ХОУС, зам. 240, тир. 100 примірників,  
м. Харків - 310002, вул. Маршала Бажанова, № 28

44.5605

**AB 34.404**