

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016. К/В/Т.13.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ГАФУРОВ МАХМУДЖОН БАКИЕВИЧ

**АЛКАЛОИДЛАР ВА ОЛЕАНАН ҚАТОРИ ТРИТЕРПЕНЛАРИНИНГ
(ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ) ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Гафуров Махмуджон Бакиевич

Алкалоидлар ва олеанан қатори тритерпенларининг (глицирризин кислотаси) ҳосилалари синтези ва биологик фаоллигини аниқлаш..... 3

Гафуров Махмуджон Бакиевич

Синтез и выявление биологической активности производных алкалоидов и тритерпеноидов олеананого ряда (глицирризиновая кислота)..... 31

Gafurov Mahmudjan Bakievich

Synthesis and revealing the biological activity of derivatives alkaloids and triterpenoids of oleanane series (glycyrrhizinic acid)..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 85

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016. К/В/Т.13.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ГАФУРОВ МАХМУДЖОН БАКИЕВИЧ

**АЛКАЛОИДЛАР ВА ОЛЕАНАН ҚАТОРИ ТРИТЕРПЕНЛАРИНИНГ
(ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ) ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.5.К72 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (<http://ss.biochem.uz>) ва «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Далимов Давранбек Нигманович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мавлянов Саидмухтар Максудович
кимё фанлари доктори, профессор

Рамазанов Нурмурод Шералиевич
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти ва Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги 14.07.2016. К.В.Т.13.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2016 йил «_____»ноябрь соат _____ да ўтадиган мажлисида бўлади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. 262 35 40, факс (99871) 262 70 63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. 262 35 40, факс (99871) 262 70 63), e-mail: asrarov54@mail.ru

Автореферат 2016 йил «_____» ноябрда тарқатилди.

(2016 йил _____ноябрдаги №_____ рақамли реестр баённомаси)

А.С.Тураев

Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

М.И.Асраров

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий
кенгаш илмий котиби, б.ф.д., профессор

А.А.Ахунов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш ҳузуридаги Илмий семинар
раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ацетилхолинэстеразининг (АХЭ) юқори самарага эга бўлган қайтар ингибиторлари фосфорорганик пестицидлар билан заҳарланганда антидот сифатида ҳамда Альцгеймер, миастения, глаукома, фалаж, парез каби касалликларни даволашда кенг қўлланилади. Шу нуқтаи назардан марказий нерв тизимининг турли патологиялари терапиясида қўлланиладиган АХЭнинг юқори самарали қайтар ингибиторларини яратиш, улар орасида антидот таъсирга препаратларни излаш; фармаконларни кимёвий модификация қилиш; комплекс ҳосил қилувчи бирикмалар ёрдамида кам дозали, сувда эрувчан ва кенг терапевтик индексга эга препаратлар яратиш ҳозирги куннинг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон мустақилликка эришгандан кейин маҳаллий ўсимлик хом-ашёси асосида қатор касалликлар терапиясида қўлланиладиган кам дозали, юқори самарали препаратлар яратиш бўйича илмий изланишларни юқори савияда ташкил этиш ва аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлаш йўналишида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижалар қўлга киритилди. Бу борада глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг айрим ҳосилалари асосида тиббиёт амалиётида қўлланиладиган фармаконларнинг кам дозали, сувда эрувчан ва кенг терапевтик индексга эга дори шакллари яратиш бўйича изланишларни алоҳида таъкидлаш мумкин.

Бугунги кунда дунёда ГК асосида молекуляр капсулалаш усули ёрдамида сувда кам эрийдиган турли хил фармаконларнинг комплекслари олиниб, талаб этилган самарага фармаконнинг миқдори жуда кам бўлганда ҳам эришилиши аниқланган. Бу кўплаб дори воситаларининг салбий таъсирини сезиларли даражада камайтиришда энг самарали усул ҳисобланмоқда, ГК ва унинг ҳосилалари асосида, яллиғланишга, орттирилган иммунотанқислик синдромига, тери ва ошқозон саратонига қарши дори воситалари, кам дозали, сувда эрувчан ва кенг терапевтик индексга эга препаратлар яратилиб, амалиётга тадбиқ этилмоқда. Бу соҳадаги изланишлар биоорганик кимё, тиббиёт соҳасидаги долзарб масалалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. ¹Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган

¹Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи www.sciencedirect.com, <https://www.researchgate.net>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> ва бошқа манбаалар асосида ишлаб чиқилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.¹

АХЭнинг тузилишини тадқиқ этишга, унинг конкурент қайтар ингибиторлари излашга, фармаконларни модификация қилиш орқали кам дозали, кенг таъсир доирасига эга препаратлар яратишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Элементорганик бирикмалар институти, Эволюцион физиология ва биокимё институти, Уфа ва Новосибирск Органик кимё институтлари (Россия), Weizmann Institute of Science (Исроил), National Institute of Radiological Sciences (Япония), Institute of Clinical Pharmacology, Universität Würzburg (Германия), Stanford University, National Institutes of Health (АҚШ), University of Cambridge, University of Oxford (Буюк Британия), Shanghai Institute of Materia Medica (Хитой), Australian National University (Австралия), Биоорганик кимё институти (Ўзбекистон), Ўзбекистон Миллий университетидан кенг қамровли тадқиқотлар амалга оширилмоқда.

АХЭнинг тузилишини аниқлаш, унинг конкурент қайтар ингибиторлари излаш, фармаконларни модификация қилиш ҳамда кам дозали, кенг таъсир доирасига эга препаратлар яратиш орқали Альцгеймер, Паркинсон, миастения каби асаб касалликлари диагностикаси ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: АХЭ фаол маркази учта асосий гуруҳдан – каталитик триада, оксианион ва анион марказлардан иборат эканлиги ва улар ацетилхолин гидролизида бевосита иштирок этиши аниқланган (Weizmann Institute of Science, Исроил; Australian National University); Альцгеймер, Паркинсон, миастения терапиясида АХЭнинг самарали, конкурент қайтар ингибиторлари қўлланилиши самарали натижалар бериши аниқланган; нивалин (галантамин) препарати («Санокемия», Австрия), такрин ва донепезил синондан ўтказилиб, амалиётда қўллаш учун тавсия этилган (Food and Drug Administration, АҚШ); эптастигмин, гуперзин, велнакрин АҚда потенциал терапевтик таъсирга эга бўлган АХЭнинг истиқболли ингибиторлари сифатида қайд этилган (Food and Drug Administration, АҚШ); глицирризин кислотанинг турли хил – психотроп, кардиотроп, яллиғланишга қарши ҳамда гормонал дори препаратлар билан клатратлари синтез қилиниб, фармаконлар талаб этилган самараси клатрат таркибида унинг миқдори 17 мартабагача кам бўлганда ҳам эришилиши аниқланган (Уфа Органик кимё институти, Россия).

Дунёда АХЭнинг тузилишини аниқлаш, унинг конкурент қайтар ингибиторлари излаш, фармаконларни модификация қилиш ҳамда кам дозали, юқори самарали препаратлар яратиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: АХЭ нинг конкурент қайтар ингибиторлари орасида антидот таъсирга препаратларни излаш; фармаконларни кимёвий модификация қилиш; комплекс ҳосил қилувчи бирикмалар ёрдамида кам дозали, сувда эрувчан ва кенг терапевтик индексга эга препаратлар яратиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда АХЭ ферментининг фаол марказини аниқлаш, фермент каталитик фаоллиги билан боғлиқ

касалликлар терапиясида қўлланиладиган кам дозали, юқори самарали препаратлар яратиш бўйича тадқиқотлар олиб борган кўплаб хорижий олимлар Бресткин А.П., Михельсон М.Я., Розенгарт В.И., Кабачник М.И., Лошадкин Н.А., Silman I., Sussman J.I., Soreq H., Seidman S., Zhang Y. томонидан нейромедиатор - ацетилхолин гидролизини амалга оширувчи АХЭ фаол марказининг тузилиши ва молекуляр таъсир механизмлари аниқланган. Ушбу олимлар антихолинэстераз препаратлар орасида фосфорорганик бирикмалар (ФОб) алоҳида ўрин тутишини, айримлари (армин, фосфакол каби) тиббиётда дори воситаси, бошқалари эса юқори самарали инсектицид сифатида қўлланилишини кўрсатишган. Шунингдек, Giacobini E., Davis K.L., Farlow M., Rogers S.L., Cummings J.L. ва бошқалар ФОбдан захарланишни олдини олишда антидот сифатида АХЭнинг самарали қайтар ингибиторларидан фойдаланиш мумкинлиги таъкидлаб, Альцгеймер касаллиги терапиясида АХЭнинг қайтар ингибиторларини қўлланилиши яхши самара бериши аниқлашган.

Ҳозиргача ГК нинг турли биоген металллар билан қўш ҳамда нордон тузлари, мураккаб эфирлари, бошқа қатор ҳосилалари олинган, биологик фаоллиги ўрганилган (Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Sasaki J., Morita T., Yamamoto K., Soltesz J.). ГК нинг комплекс бирикма ҳосил қилиш хусусияти унинг тиббиётда қўлланиладиган бир қатор дори препаратлари билан комплексларини олиш, «молекуляр капсуллаш» самараси ҳисобига уларнинг фаоллигини ошириш ва даволаш индексини кенгайтириш мақсадида қўлланилган. 18β-Н-ГК ва тузлари солюбилизациялаш хусусиятига эга бўлгани боис, сувда деярли эримайдиган гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатин, аспирин каби дори воситалари ГК иштирокида сувли эритмага ўтиши, олинган маҳсулотлар ностероид яллиғланишга қарши препаратларга (НЯҚП) хос бўлган салбий таъсирлардан ҳоли эканлиги таъкидланган.

Ўзбекистонда АХЭ фаол марказини тадқиқ этиш, унинг самарали ингибиторларини излаш бўйича тадқиқотлар академиклар О.С.Содиқов ва А.А.Абдувахобов раҳбарликлари остида амалга оширилган. Ширинмия илдизи асосий компоненти – глицирризин кислотани ажратиб олиш, унинг ҳосилалари асосида самарали, кенг терапевтик таъсирга эга бўлган дори воситалари яратиш бўйича Биоорганик кимё институти, Ўсимлик моддалари кимёси институти, Кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти, Ўзбекистон Миллий университетида изланишлар олиб борилмоқда.

Бироқ глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи (ГКМАТ) нинг фармаконлар билан супрамолекуляр комплекслари синтези, тузилиши, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳамда биологик фаоллиги деярли ўрганилмаган ёки айрим ҳолларда носистематик тарзда тадқиқ этилган.

Шунинг учун АХЭнинг антидот таъсирга эга самарали қайтар ингибиторларини алкалоидлар, азот тутган гетероҳалқали бирикмаларнинг метил- ва фенилфосфон кислоталари билан мураккаб эфирлари орасида излаш, ГК ва унинг тузлари билан АХЭ ингибиторлари ҳамда яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлган айрим препаратлар асосида кенг терапевтик

таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратиш йўналишида тадқиқотларни амалга ошириш илмий-амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий тадқиқот муассасасининг илмий ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ДИТД 15-15 «Маҳаллий хом ашё асосида ульцероген таъсирсиз стероид бўлмаган яллиғланишга қарши самарали препарат яратиш ва ишлаб чиқиш» (2003-2005 йй.), А-10-108 «Маҳаллий хом ашё асосида ўткир респираторли вирусли инфекция (ЎРВИ)да интраназал усулда қўлланиладиган стероид бўлмаган яллиғланишга қарши препарат яратиш ва ишлаб чиқиш» (2006-2008 йй.), ФА-А12-Т175 «Яллиғланишга қарши ГЛАС препарати, маҳаллий таъсир қилувчи Глилагин ва қон томири орқали юбориладиган Лаговин гемостатик препаратларининг дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.) ва ИФА 2012-6-3 «Яллиғланишга қарши ностероид ГЛАС препарати таблеткаларини олиш технологиясини ўзлаштириш, клиник синовларини ўтказиш ва тажриба намунасини олиш» (2012-2013 йй.), А11-Т102 «Преднизолоннинг кам дозали сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.), ФА-А11-Т067 «Миастенияни профилактикаси ва даволаш учун Дезоксипеганам антихолинэстераз препарати субстанцияси ва Глипред препарати дори шаклини яратиш ва олиш технологиясини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзусидаги амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ацетилхолинэстеразининг антидот таъсирли азот тутган фосфорорганик қайтар ингибиторлари ҳамда яллиғланишга қарши фаолликка эга айрим препаратлар билан глицирризин кислота ҳосилалари асосида кенг терапевтик таъсири бўлган дори воситаларини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пиперидин, морфолин, гексаметиленимин, анабазин, лупинин, эпилупинин каби ўзида азот тутган гетерохалқали бирикмалар ва алкалоидлар асосида метилфосфон, метилтионфосфон, фенилфосфон кислоталарининг қатор мураккаб эфирларини синтез қилиш, уларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар билан тасдиқлаш;

мураккаб эфирларнинг антихолинэстераз фаоллигини ва АХЭнинг самарали қайтар конкурент ингибиторларини аниқлаш;

АХЭга нисбатан ўта фаол қайтар ингибиторлар учун фармако-токсикологик тажрибалар ўтказиш; антидотлик хоссаларини аниқлаш;

ГК ни ширинмия илдизи қуюқ экстрактидан тоза ҳолда ажратиш;

ГК моноаммонийли ва монокалийли тузларининг преднизолон, дезоксипеганин, галантамин билан супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлаш;

ГК моноаммонийли (ГКМАТ), мононатрийли (ГКМНТ) ва монокалийли (ГКМКТ) тузларининг ацетилсалицил (АСК), пропионилсалицил (ПСК), бутирилсалицил (БСК), салицил кислоталари (СК)

билан комплексларини олиш, уларнинг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлаш;

олинган комплексларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги, АХЭга қарши ингибиторлик хоссасини тадқиқ этиш; интерферон индукциясига таъсирини аниқлаш;

энг фаол бўлган комплекс асосида яллиғланишга қарши дори воситаси яратиш ва унинг дори шаклини ишлаб чиқиш; субстанция ва дори шакллари учун вақтинчалик фармакопея мақолалари (ВФМ), лаборатория регламенти лойиҳасини ишлаб чиқиш ва дори шаклининг тажриба намуналарини олиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида алкалоидлар, азот тутган гетерохалқали бирикмалар ва уларнинг фосфорорганик мураккаб эфирлари, ГКМАТ, ГКМНТ, ГКМКТ, БСК, ПСК, АСК, СК, преднизолон, дезоксипеганин, галантамин, уларнинг супрамолекуляр комплекслари танланган.

Тадқиқот предмети алкалоидлар ва ўзида азот тутган гетерохалқали бирикмалар мураккаб эфирлари синтези ҳамда ГК, ГКМАТ, ГКМНТ, ГКМКТ асосида супрамолекуляр комплексларни олиш, тузилиши, холинэстеразалар ингибирланиш кинетикаси, интерферон индукциялаш хусусияти ҳамда яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот ишида органик ва биоорганик кимё (филтрлаш, ҳайдаш, экстракция, лиофил қуриштириш), физик-кимёвий (қовушқоқлик) ва физикавий (оптик спектроскопия), хроматографик (юпка қатламли, колонкали хроматография, ЮССХ) усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

айрим алкалоидлар ва азот тутган гетерохалқали бирикмаларнинг (морфолин, пиперидин, гексаметиленимин, анабазин, лупинин, эпилупинин) метил-, метилтион- ва фенилфосфон кислоталари билан АХЭнинг фаол марказига мос келувчи мураккаб эфирлари ва тузлари синтез қилинган;

метилтионфосфонат молекуласида икки ва ундан ортиқ асимметрик марказлар бўлиши ЯМР-спектрида диастереомер анизохронлик эффектини пайдо бўлишига олиб келиши аниқланган;

АХЭ ферментининг ўта фаол қайтар ингибиторлари аниқланган;

моддаларнинг тузилиши билан фаоллиги орасидаги боғлиқлик ҳамда метилтионфосфонатларнинг антидотлик хоссалари аниқланган;

глицирризин кислотаси тузлари билан АХЭнинг самарали қайтар ингибиторлари бўлган дезоксипеганин гидрохлорид (ДОП ГХ) ва галантамин алкалоидларининг турли нисбатда супрамолекуляр комплекслари олинган;

ГКМАТ ва ДОП ГХнинг комплекси (2:1) юқори антихолинэстераз фаолликка эгаллиги ва кам захарли эканлиги кўрсатилган;

ГК ва унинг тузлари асосида олинган супрамолекуляр комплексларнинг сувли муҳитда гел ҳосил қилиш жараёни механизмлари, мицеллалар ҳосил бўлиш критик концентрацияси аниқланган;

ГК тузларининг АСК ҳамда унинг аналоглари гидролизига каталитик таъсир этиши аниқланиб, унинг назарий тахмин қилинган механизми таклиф этилган;

ГКМАТ ва АСК (4:1) комплексининг юқори интерферон индукция қилиш хусусиятига эгали аниқланиб, унинг асосида яллиғланишга қарши ГЛАС дори воситаси яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида пиперидин ва гексаметиленнинг айрим метилтионфосфонатлари АХЭнинг самарали қайтар ингибиторлари эканлиги аниқланган, уларнинг фосфорорганик захарларга қарши антидотлик хоссасига эгалиги кўрсатилган;

ГКМАТ билан ДОП ГХ (2:1) комплекси ўзининг антихолинэстераз фаоллиги бўйича ДОП ГХга нисбатан юқори фаоллик намоён этиши аниқланган ҳамда ДОП ГХдан кам захарли эканлиги Дезоксипеганам антихолинэстераз препаратини яратиш бўйича тадқиқотлар бошлашга асос бўлган;

ГКМКТ билан Преднизолон (9:1) комплекси 2,5 ва 5,0 мг/кг дозаларда (мос равишда комплекс таркибидаги преднизолон миқдори 0,11 ва 0,22мг/кг) иммуносупрессорлик хусусияти бўйича Преднизолоннинг 10 мг/кг дозадаги фаоллигига тенг бўлган самарадорликка эгалиги кўрсатилган;

ГКМАТнинг тузилиши мантиқан ўзгариб боровчи қатор моддалар - БСК, ПСК, АСК, СК билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари эритмаларининг гидродинамик хусусиятларини ўрганиш натижасида таркибдаги сувнинг структурланишига аввал мицелла ҳосил бўлиши, сўнгра псевдополимер тўрларнинг юзага келиши асосий сабаблиги таклиф этилган;

Ўткир респиратор вирусли инфекция касалликларини даволашда хориждан келтириляётган бир қатор дори воситалари ўрнини босувчи маҳаллий хом-ашё асосида юқори самарали дори воситаси (ГЛАС) яратилган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш Стюдент критерияси ёрдамида ўртача қийматнинг ишончлилик интервали оралик қийматларини ҳисоблаган ҳолда олиб борилди. Олинган натижаларнинг исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши, уларнинг республика ва халқаро конференциялардаги муҳокамаси бўлиб, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши ва патент олинishi билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти қатор алкалоидлар ва гетероҳалқали асослар билан янги фосфорорганик бирикмаларнинг систематик, йўналтирилган синтезини ўтказилиши, фосфорорганик ингибитор молекуласида $-P=O$ ва $P=S$ гуруҳларда гетероатом ўзгариши, гетероҳалқа қисмининг мураккаблашишидан қайтар ингибиторлик фаолликнинг ўзгариш қонуниятлари аниқлангани, илк бор АХЭ нинг қайтар конкурент фосфорорганик ингибиторлари ферментни фосфорорганик захарлардан ҳимоя қилиши мумкинлигининг кўрсатилгани,. ГК, унинг ҳосилалари ва супрамолекуляр комплексларининг сувдаги эритмалари гел ҳосил қилиши ва

солюбилизациялашининг тахминий механизми таклиф этилгани, ГКнинг солюбилизациялаш хоссаси эримайдиган компонентларнинг ГК ва унинг ҳосилалари билан супрамолекуляр комплекслар ҳосил қилиш орқали мицелла таркибига эффе́ктив қўшилишига боғлиқ бўлиши тахмин қилиниши билан изоҳланади.

Диссертация натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, аниқланган қонуниятлар молекуляр капсуллаш методи асосида дори препаратлари яратиш учун муҳим асос бўлиши ва яллиғланишга қарши самарали ГЛАС препаратини, антихолинэстераз таъсирга эга ДОП ГХ ва преднизолоннинг кам дозали сувда эрувчан шакллари ишлаб чиқиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ферментнинг фаол марказини тадқиқ этиш ва асаб касалликларини даволашда қўлланиладиган АХЭ ингибиторлари ва маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида дори воситаларининг кам дозали, кенг таъсир доирасига эга препаратлар яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

холинэстеразага қарши фаолликка эга бўлган О-изобутил-О-2-/N-пиперидил/изопропилметилтионфосфонатнинг хлоргидратига Давлат патент идорасининг ихтирога патенти (№1109, 28.03.94) олинган. Илмий тадқиқот натижасида бу препарат АХЭ ферментини фосфорорганик захарлардан химоя қилиш учун антидот восита яратиш имконини берган;

маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида яллиғланишга қарши ГЛАС препаратининг таблетка дори шакли ишлаб чиқилган. ГЛАС субстанцияси ва дори шакли учун барча меъёрий техник хужжатлар тайёрланган (Вақтинчалик Фармакопея мақоласи лойиҳаси, лаборатория регламенти 14.10.2009), Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасига (ДВТТСНҚББ) топширилган. Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фармакология қўмитаси кенгашининг қарорига кўра тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилган ва қайд этишга тавсия этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фармакология қўмитасининг 2016 йил 14 октябрдаги 29/03-1172 сон маълумотномаси). ГЛАС препарати хориждан олиб келинаётган ўхшаш таъсирга эга бўлган дори воситалари ўрнини босади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 12 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, академик С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани (Тошкент, 2004), «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2005, 2007), «Табий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили ва қўлланишдаги ютуқлар» (Тошкент, 2006), «Совершенствообразование взаимосвязи образования и науки в XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов» (Чимкент, 2006), 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Tashkent, 2007), IV Съезд микробиологов Узбекистана (Ташкент 2008), «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2009), Всероссийская конференция по органической

химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии РАН (Москва, 2009), «Биоорганик кимёни ривожлантиришнинг долзарб муаммолари» Халқаро илмий анжуман (Тошкент 2010, 2013), «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожи ва келажаги» (Тошкент, 2016) мавзуларидаги республика ва халқаро илмий-амалий конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 43 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та ихтирога патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

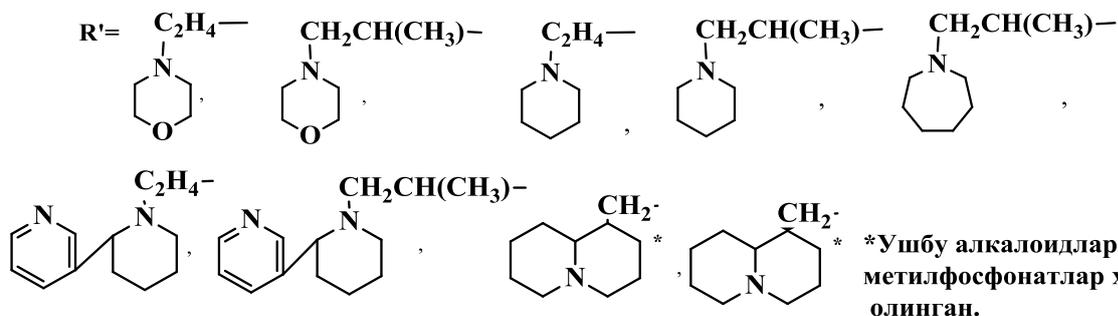
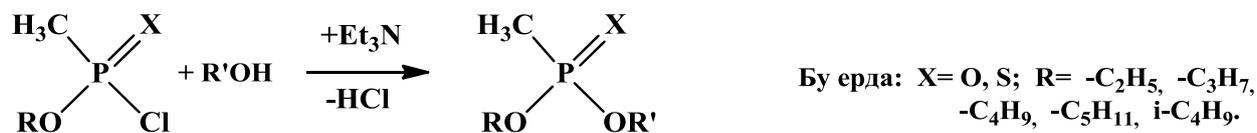
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш рўйхати келтирилган, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

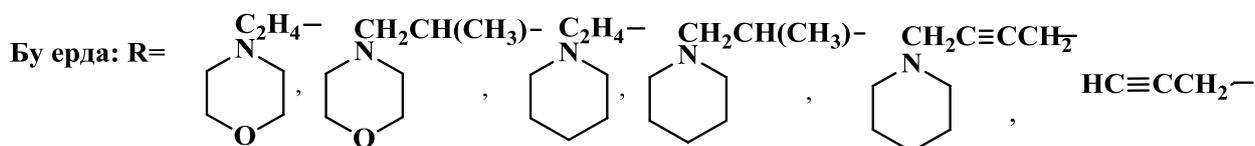
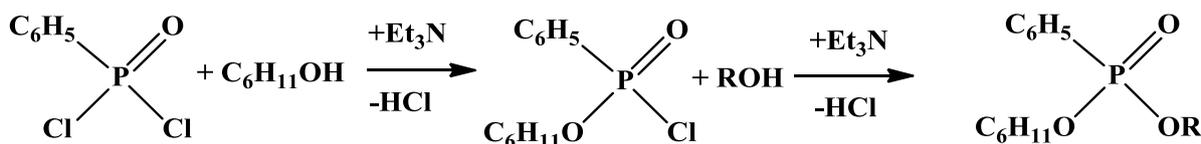
Диссертациянинг **«Холинэстераза каталитик марказининг тузилиши. Кам дозали препаратлар яратиш»** деб номланган биринчи бобида АХЭ тузилиши ва унинг ингибиторлари таъсири механизми бўйича адабиётлар таҳлили, АХЭ билан боғлиқ касалликлар – АК, миастения тўғрисида ва уларни даволашда қўлланилаётган препаратлар ҳақида маълумотлар келтирилган. Кам дозали препаратлар яратишда супрамолекуляр кимё усулларида фойдаланиш, «мезбон-меҳмон» туркумидаги комплекслар ҳосил қилувчи мезбон бирикмаларнинг хоссалари ва биологик фаоллиги тўғрисида илмий адабиётлардаги тадқиқотлар натижалари баён қилинган. Шарҳ асосида ушбу иш учун объект танлаш тўғрисида хулоса қилинган.

Диссертациянинг **«Фосфорорганик ингибиторлар синтези»** деб номланган иккинчи бобида азот тутган гетероҳалқали бирикмалар ва айрим алкалоидларнинг метилфосфон, метилтионфосфон, фенилфосфон ҳамда фенилтиофосфон кислоталар билан мураккаб эфирлари олиниши, уларнинг тузилишини физик кимёвий усуллар билан аниқланиши баён этилган.

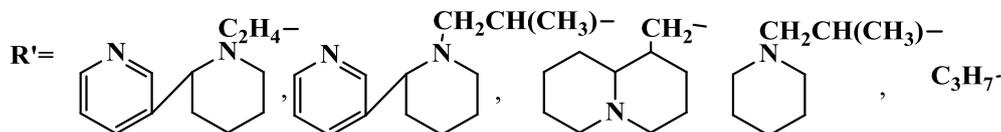
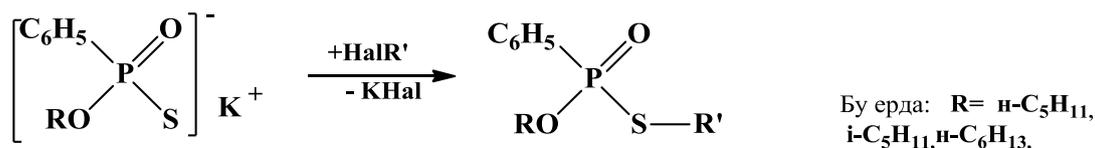
Морфолин, пиперидин гексаметиленимин, анабазин, лупинин, эпилупинин каби баъзи алкалоидлар ва гетероҳалқали бирикмалар қолдиғи тутган О-алкилметилфосфонатлар, О-алкилметилтионфосфонатлар мураккаб эфирлари синтези куйидаги схема бўйича амалга оширилди:



О-циклогексилфенилфосфон кислотаси эфирлари куйидагича олинди:



О-алкилфенилтиофосфон кислоталарининг гетероҳалқали аминоспиртлар билан мураккаб эфирлари куйидагича олинди:



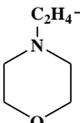
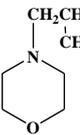
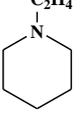
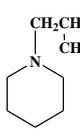
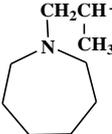
Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, ПМР- ва масс-спектрлари билан тасдиқланиб, уларнинг айрим физик-кимёвий катталиклари аниқланди.

Диссертациянинг «Азот тутган гетероҳалқали бирикмалар ва алкалоидлар қатор метилтионфосфонатларининг антихолинэстераз фаоллиги» деб номланган учинчи бобда синтез қилинган фосфон кислоталари мураккаб эфирларининг холинэстеразаларга қарши фаоллигини аниқлаш бўйича олинган маълумотлар таҳлили келтирилган.

Синтез қилинган бирикмаларнинг антихолинэстераз фаоллиги солиштирма фаоллиги 2,7 Е/мг бўлган одам қони эритроцитлари ацетилхолинэстеразаси (АХЭ К.Ф.1.1.7.) ва солиштирма фаоллиги 29 Е/мг бўлган от қони зардоби бутирилхолинэстеразасига (БуХЭ К.Ф.1.1.8.) нисбатан аниқланди. Мазкур бирикмалар орасида морфолин, пиперидин ва гексаметиленимин метилтионфосфонатлари хлоргидратлари (ХГ) АХЭга нисбатан спецификлик намоён қилгани учун, уларнинг кўрсаткичлари 1-жадвалда келтирилган. О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]- ва О-алкил-О-[N-(β-оксипропилморфолинил)]метилтионфосфонат ХГлари ҳар иккала ХЭнинг фаоллигини аралаш типда сусайтирувчи қайтар ингибиторлар эканлиги кўрсатилди (1-жадвал).

1-жадвал

О-алкилметилтионфосфонат ХГларининг қайтар антихолинэстераз фаоллиги
[K_i (M, x10⁻⁵)] RO(CH₃)P(S)OR'

R	R'	АХЭ	БуХЭ	$\frac{K_i \text{ АХЭ}}{K_i \text{ БуХЭ}}$	R'	АХЭ	БуХЭ	$\frac{K_i \text{ АХЭ}}{K_i \text{ БуХЭ}}$
-C ₂ H ₅		6,83	17	0,4		19,8	21,8	0,91
-C ₃ H ₇		0,59	0,27	2,19		16,7	70	0,24
C ₄ H ₉		2,18	139	0,016		0,49	0,86	0,57
C ₅ H ₁₁		7,76	-	-		10,4	4,45	2,34
i-C ₄ H ₉		6,7	7,2	0,93		3,9	9,5	0,41
-C ₂ H ₅		0,3 (1,8)*	3,4(4,7)	0,09		5,55	5,1	1,09
-C ₃ H ₇		0,66(42,6)	67,0(1,5)	0,01		1,24	2,15	0,58
C ₄ H ₉		0,46(32,1)	4,7(16,1)	0,1		0,22	0,39	0,57
C ₅ H ₁₁		0,56(20,6)	1,5(10,1)	0,37		0,106	1,34	0,08
i-C ₄ H ₉		1,95	1,2	1,625				
-C ₂ H ₅		0,027	0,26	0,1				
-C ₃ H ₇		0,065	0,037	1,76				
C ₄ H ₉		0,031	0,26	0,12				
C ₅ H ₁₁		0,023	0,63	0,037				
i-C ₄ H ₉		0,036	0,21	0,17				

*қавс ичида кислородли аналогларининг қийматлари таққослаш учун келтирилган

О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]- ва О-алкил-О-[N-(β-оксипропилморфолинил)]метилтионфосфонат ХГлари ҳар иккала ХЭнинг фаоллигини аралаш типда сусайтирувчи қайтар ингибиторлар эканлиги маълум бўлди (1-жадвал). О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]-метилтионфосфонатлар АХЭ билан ўзаро таъсирлашганда О-алкил радикали узайиши билан (О-этил ҳосилдан О-пропилга ўтилганда) дастлаб қайтар ингибирлаш фаоллиги кучайиши, кейинги ҳосилаларда ингибирлаш фаоллигини сусайиши кузатилди. Синалган моддалар ичида О-пропил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]метилтионфосфонат нисбатан юқори фаоллик намоён этди. N-β-оксиэтилморфолин метилтионфосфонатлари орасида О-пропил ҳосиласи энг фаол эканлиги аниқланди. БуХЭ билан ўзаро

таъсирлашишда ҳам О-алкил радикали узайиши билан K_i қийматининг шунга ўхшаш ўзгариши кузатилади.

О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфонат АХЭ ва БуХЭ га нисбатан конкурент, N-β-оксипропилпиперидин метилтионфосфонатлари эса аралаш типда таъсир этувчи қайтар ингибитор эканлиги маълум бўлди. О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфонат АХЭ билан ўзаро таъсирлашганда молекуладаги О-алкил радикалининг этилдан амилгача узайиши ингибирлаш фаоллигини 1,8 маротабага камайишига олиб келади. Кислородли аналогларда эса тузилишдаги бундай ўзгариш қайтар ингибирлаш фаоллигини 11 маротаба пасайишига сабаб бўлди. Тегишли метилтионфосфонатлар БуХЭ билан ўзаро таъсирлашганда О-алкил радикали узайиши қайтар ингибирлаш фаоллигини икки маротаба ортишига олиб келди. Метилфосфонатлар ва тион аналогларнинг АХЭ билан ўзаро таъсирлашишини таққосланганда, О-этил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфонат ХГ 6 маротаба, О-пропил ҳосила 64,5, О-бутил 69,8 маротаба фаолроқ эканлиги кўринди. Ушбу таққослаш БуХЭ билан таъсирланиш натижалари учун қаралганда «тион» самараси фақат гидрофоблиги юқори бирикмаларда сезилди. Кўриниб турибдики, «тион» самараси АХЭ билан ўзаро таъсирлашиш учун характерлидир ва тадқиқ қилинган моддалар АХЭга нисбатан юқори танлаб таъсир этишга мойилликни намоён қилади. Ушбу қатор ингибитор молекулаларида Р=О гуруҳи Р=S га алмаштириш АХЭга нисбатан қайтар антихолинэстераз фаолликни кучайишига олиб келди.

О-алкил-О-[N-(β-оксипропилпиперидинил)]метилтионфосфонат ХГ лари N-β-оксиэтилпиперидин аналогларига қараганда АХЭга нисбатан сустроқ фаолликни кўрсатди. О-этил- ҳосиладан бошқа бирикмалар АХЭга нисбатан юқори спецификлик намоён қилди.

О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатлар ХГлари АХЭ ва БуХЭ нинг яққол конкурент характерга эга қайтар ингибитор эканлиги аниқланди. О-алкил радикалини этилдан амилгача узайтирилиши АХЭ билан ўзаро таъсирлашганда антихолинэстераз фаолликни сезиларли ўзгаришига олиб келмади. Ушбу қаторда О-пропил ҳосила энг суст ингибирлаш фаоллигини намоён қилди. О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатлар ХГларининг БуХЭ билан ўзаро таъсирлашиши ўрганилганда, улар О-пропил ҳосиласидан ташқари, АХЭга нисбатан таққослаганда суст ингибирлаш фаоллигини намоён қилди. Аксарият бирикмалар АХЭга нисбатан специфик мойилликка эга. Уларнинг АХЭга нисбатан K_i қийматини пиперидин ва морфолин метилтионфосфонатларига солиштирсак, гексаметиленимин ҳосилалари АХЭга нисбатан юқори самарали қайтар ингибитор эканлигини кўринади. Таъкидлаш лозимки, О-этил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонат ўзининг қайтар ингибирлаш фаоллиги бўйича тегишли пиперидин ҳосиласидан 205 маротаба устун. Шундай қилиб, О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонат ХГлари ушбу синф

моддалари аналоглари орасида АХЭга нисбатан юқори самарали қайтар конкурент ингибиторлар эканлиги аниқланди.

Алкалоид ва гетероҳалқали бирикма қолдиқлари тутган О-этилметилтионфосфонатлар хлоргидратлари қайтар антихолинэстераз фаоллиги

N-β-оксиэтил- ва N-β-оксипропиламинлар, лупинин ва эпилупинин О-этилметилтионфосфонатлари хлоргидратларининг қайтар антихолинэстераз фаоллиги бўйича маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

О-этилметилтионфосфонат хлоргидратларининг қайтар антихолинэстераз фаоллиги $[K_i \cdot 10^{-5} (M)]$ $C_2H_5O(CH_3)P(S)O-R'-R$

R	R'	АХЭ	БуХЭ	R'	АХЭ	БуХЭ
морфолинил	-C ₂ H ₄ -	6,8	17	-CH(CH ₃)CH ₂ -	19,8	2,2
пиперидил	-C ₂ H ₄ -	0,5	3,4	-CH(CH ₃)CH ₂ -	5,5	5,1
гексаметилениминил				-CH(CH ₃)CH ₂ -	0,03	0,26
анабазинил	-C ₂ H ₄ -	1,9	2,7	-CH(CH ₃)CH ₂ -	3,8	2,4
лупинил	-CH ₂ -	20,0	6,6			
эпилупинил	-CH ₂ -	22,0	4,0			

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, N-β-оксиэтил аналоглари қаторида АХЭнинг энг фаол қайтар ингибитор пиперидин қолдиғи тутган ҳосиласи бўлиб, у морфолин аналогидан 20 мартаба кучли. Пиперидин ҳалқаси α-ҳолатига пиридил ўринбосарини киритилиши ҳам қайтар ингибиторлик фаоллигини сусайишига олиб келди. Бициклик бирикмаларга ўтилганда, пиперидин аналогларига нисбатан лупинин ва эпилупинин ҳосилаларида ингибиторлик фаоллиги 70 мартаба камайди. N-β-оксипропиламинларнинг О-этилметилтионфосфонатларида пиперидиндан гексаметиленимин ҳосиласига ўтилиши АХЭга нисбатан қайтар ингибиторлик фаоллигининг 180 мартаба кучайишига олиб келди ўрганилган бирикмалар орасида АХЭга мойил қайтар ингибиторларнинг энг фаоли О-этил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилен)]метилтионфосфонат эканлиги қайд этилди.

АХЭ қайтар ингибиторларининг профилактик таъсири

Биология фанлари номзоди Г.М.Вайзбург томонидан антихолинэстераз таъсири ўрганилган моддалар орасидан юқори фаолликка эга бўлган пиперидин қолдиғи тутган айрим метилтионфосфонатларнинг армин таъсиридан профилактик самараси галантаминга нисбатан таққослаб аниқланди (3-жадвал).

Метилтионфосфонатларнинг армин таъсиридан профилактик самараси



№	R	R'	LD ₅₀ мг/кг	Доза	Профилак.коэффиценти
1	C ₃ H ₇	H	2000	1/8LD ₅₀	2,33±0,42
2	C ₄ H ₉	H	690	1/8LD ₅₀	2,00±0,17
3	i-C ₄ H ₉	CH ₃	125	½LD ₅₀	2,31±0,48
4	Галантамин		16	½LD ₅₀	1,68±0,32
				1/4LD ₅₀	1,51±0,74

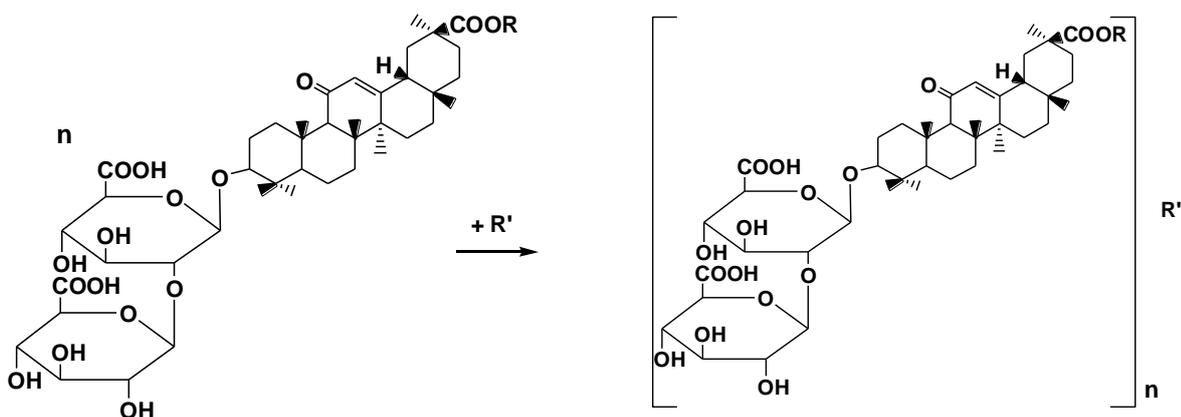
Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, уччала метилтионфосфонатлар ўзининг профилактик таъсири бўйича галантаминдан устун ва улар антихолинэстераз препарат сифатида тавсия этилиши мумкин.

Диссертациянинг «Глицирризин кислота ва тузларининг супрамолекуляр комплекслари» деб номланган тўртинчи бобида ГК, унинг тузлари физик-кимёвий хусусиятларини таҳлили, уларнинг физиологик фаол моддалар билан супрамолекуляр комплексларини олиш, комплекслар ҳосил бўлишида «меzbон-меҳмон» ўзаро таъсири табиатини, ГКМАТнинг АСК билан комплекси тузилишини, комплекснинг фармакологик фаоллигини аниқлаш, ГЛАС таблетка дори шаклини олиш жараёнлари натижалари келтирилган.

Маълумки, ГК ва унинг тузлари сувда қийин эрийдиган дори препаратларини солубилизация қилиш хусусиятига эга. Шунингдек ГК ва унинг ҳосиллари оғир металллар, алкалоидлар ва бошқа заҳарли моддалар билан заҳарланганда антидотлик хоссаларини намоён этиши адабиётларда келтирилган. Бунинг натижасида препаратларнинг таъсир этиш дозасини, заҳарлилигини камайтириш ҳамда терапевтик самарасини оширишга эришиш мумкинлиги кўрсатилган. Биз АХЭга нисбатан юқори қайтар антихолинэстераз фаоллик намоён этган пиперидин ва гексаметиленимин қолдиғи тутган метилтионфосфонатларнинг заҳарлилигини камайтириш мақсадида уларнинг ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларини олиш ҳаракат қилдик. Адабиётларда келтирилган эритувчилар ва реакция шароитларида ФОб билан комплексларни олиш имкони бўлмади. Шунинг учун тиббиётда асаб касалликларини (АК, миастения) даволашда қўлланиладиган антихолинэстераз препаратлар - галантамин ва ДОП ГХ, шунингдек, миастения терапиясида кенг қўлланиладиган преднизолоннинг ГК ҳамда унинг тузлари билан супрамолекуляр комплексларини олинди.

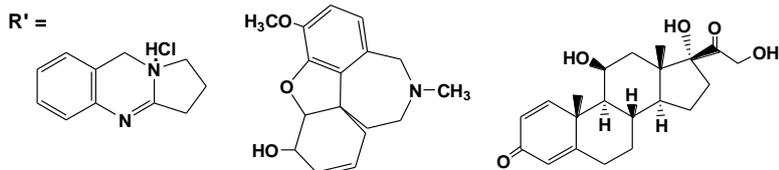
ГК тузлари билан дезоксипеганин, галантамин, преднизолоннинг супрамолекуляр комплекслари

Антихолинэстераз препаратлар сифатида қўлланиладиган ДОП ГХ ва галантамин (ГМ) алкалоидлари ҳамда гормонал препарат – преднизолоннинг (Пр) ГКМАТ ва ГКМКТ билан супрамолекуляр комплекслари олинди.



Бу ерда: $n = 1, 2, 4, 9, 15$

$R = NH_4, K$



ГК ва унинг тузлари ширинмия илдизи куюқ экстрактидан маълум усул бўйича олинди. Олинган супрамолекуляр комплексларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектроскопияси ёрдамида аниқланди. Олинган комплексларнинг антихолинэстераз фаоллиги (4-жадвал) ГМ ва ДОП ГХга нисбатан таққослаб аниқланди.

4-жадвал

ГКМАТ билан ДОП ГХ ва ГМ комплексларнинг айрим физик-кимёвий катталиклари ва ацетилхолинэстеразага нисбатан фаоллиги

№	Комплекс	$T_{\text{суюк}}, ^\circ\text{C}$	R_f^*	I_{50}	pI_{50}
1.	ГКМАТ:ДОП ГХ (1:1)	183 ± 5	0,65	$7,80 \times 10^{-5}$	4,11
2.	ГКМАТ:ДОП ГХ (2:1)	187 ± 5	0,72	$5,02 \times 10^{-6}$	5,3
3	ГКМАТ:ГМ (1:1)	182 ± 5	0,62	$1,44 \times 10^{-6}$	5,84
4	ГКМАТ:ГМ (2:1)	190 ± 2	0,68	$2,83 \times 10^{-6}$	5,55
5	ДОП ГХ			$4,28 \times 10^{-4}$	3,37
6	ГМ			$6,22 \times 10^{-6}$	5,21

* - ацетон:бензол:сирка кислота:сув (4:1:1:1)

4-жадвалдан кўринадикки, олинган комплекс бирикмалар одам қони эритроцитларидаги АХЭ фаоллигини қайтар ингибирлаш хоссасига эга. ГКМАТ:ГМ (1:1) комплексининг АХЭ фаоллигини ингибирлаш қобилияти ГМга нисбатан 4,3 марта юқори, 2:1 нисбатдаги комплекснинг фаоллиги эса мос равишда 2 марта юқори.

ГКМАТ:ДОП ГХ (1:1) комплексининг антихолинэстераз фаоллиги ДОП ГХдан 5,4 марта, ГКМАТ:ДОП ГХ (2:1)нинг фаоллиги эса 85,6 марта юқори эканлиги аниқланди. ГКМАТ:ДОП ГХ комплексларида эса I_{50} қиймати ГКМАТни нисбатига боғлиқ равишда ортиши кузатилди. ГМ ва ДОП ГХ комплекслари учун умумий хусусият: уларни антихолинэстераз фаоллигининг аста-секин ортиши комплексдаги ГКМАТ миқдори ортиши билан боғлиқ. Демак, комплексларда компонентлар нисбатини ўзгартириш

билан препаратлар фаоллигини оширишга эришиш мумкин. Бу эса узоқ таъсир этиш хусусиятига эга бўлган дори воситаларини яратишда муҳим аҳамиятга эга.

ГК тузлари билан преднизолон комплексларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги каррагенин моделида аниқланганда, ГКМКТ:Пр (9:1) комплекс энг юқори фаоллик намоён этди ва келгуси тадқиқотлар учун мазкур комплекс танлаб олинди ҳамда уни шартли равишда Глипред деб номланди. Глипред препаратининг клиник олди специфик фаоллигини аниқлаш, унинг 2,5 ва 5,0 мг/кг дозаларда перорал усулда юборилганда гистамин, сератонин, каррагенин ва формалин таъсирида чақирилган ўткир экссудатив яллиғланиш моделларида яққол яллиғланишга қарши фаоллик намоён этиб, Преднизолоннинг 10 мг/кг дозадаги самарадорлигидан 1,5- 2 маротаба устунлигини кўрсатди. Иммуносупрессорлик таъсири бўйича Глипред (2,5 ва 5,0 мг/кг, Преднизолон 10 мг/кг дозада перорал усулда юборилганда Глипред ўз таъсири бўйича преднизолондан самарали эканлиги кўрсатилди.

Соф глицирризин кислотасини ажратиб олиш ва эритмалардаги хоссаларини ўрганиш

Маълумки, ГК ва унинг қатор ҳосилалари турли биологик фаоллик намоён этади. Улар минералкортикоид каби таъсирга эга, антивирус, иммунотроп, аллергияга, рак шишига қарши, антидот ва гепатопротектор фаоллик кўрсатади, организмда интерферон индукциясини чақиради.

Адабиётларда келтирилган усул бўйича ширинмия илдизи қуюқ экстрактдан ГКМАТ ажратиб олинди. Юқори самарали суюқлик хроматографиси бўйича тозалик даражаси 97% бўлган ГКМАТ адабиётларда келтирилган катталикларига мос келиб, унуми 8-10% ташкил этди. Тозалик даражаси 97% бўлган ГКМАТ нинг (ГКМАТ-2) эритмалардаги хоссалари «Глицирам» савдо белгиси остида ишлаб чиқарилаётган ва тозалик даражаси 75±2% ташкил этган ГКМАТ субстанцияси (ГКМАТ-1) билан солиштирган ҳолда аниқланди.

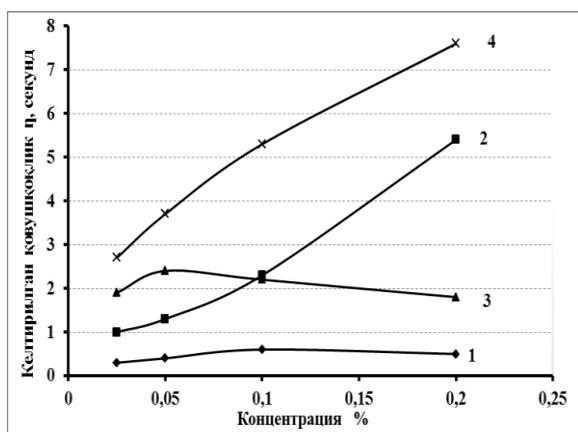
ГКМАТ эритмасида ҳосил бўлувчи мицелляр структуралар ҳамда уларни барқарорлаштирувчи кучлар табиатини билиш учун, ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 эритмалари қовушқоқлигига турли агентлар: мочевина (молекулалараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (гидрофоб таъсирлашувни экранловчи) ва КСl (электролит) ларнинг таъсири аниқланди.

ГКМАТ-2 эритмаси келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги графигида 0,2% концентрацияга мос келувчи нуқтада синиш кузатилиб, мазкур концентрацияда эритмада структура ўзгариши бошланганини тасдиқлагани учун ГКМАТ эритмаларининг гидродинамик хусусиятлари 0,2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда аниқланди.

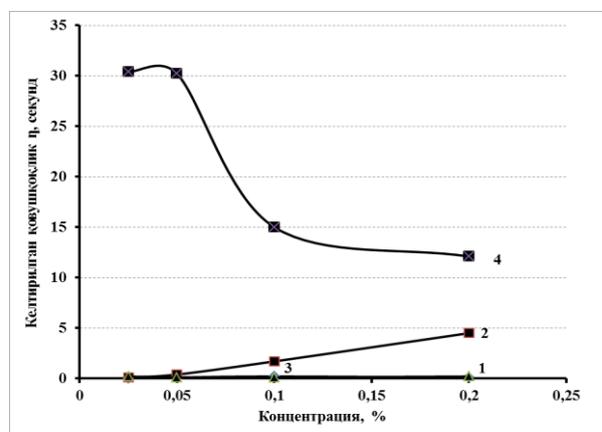
ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги эгрлари бир-биридан кескин фарқ қилади. ГКМАТ-2 0,2% эритмаси қовушқоқлигининг ГКМАТ-1 айти концентрациядаги эритмаси қовушқоқлигига нисбатан юқори бўлиши эритмада кенг миқёсдаги структураланиш жараёни кечишидан далолат

беради. Аксинча, ГКМАТ-1 учун мицелла ҳосил бўлиши билан борадиган структураланиш жараёни эритманинг 0,2% дан кичик концентрацияларда ҳам кузатилиши унинг таркибидаги йўлдош қўшимчалар орасидаги ўзаро таъсирланиш натижаси, деган хулосага олиб келади. 0,1%ли ГКМАТ нинг 0,1н КСl эритмаси муҳитида келтирилган қовушқоқликнинг ортиб, оқувчанликнинг йўқолиши, эритманинг гель ҳолатига ўтиши кузатилди. Бу эса K^+ иони эритмадаги ГКМАТ молекуласининг структураланиш жараёнига таъсир этишидан далолат беради.

0,1 М мочевина эритмасида ГКМАТ-1 қовушқоқлиги кескин пасайди, бу структураланиш жараёни асосан водород боғлар ҳисобига мицелла ҳосил бўлиши билан боришини кўрсатади, ГКМАТ-2 молекуласи структураланиш жараёни нафақат водород боғлар ҳисобига, балки бошқа таъсирлашувлар (масалан, гидрофоб таъсир) натижасида вужудга келиши мумкинлигидан далолат беради (1-расм).



1-расм. 0,1 М мочевина (1,2) ва 0,01М ксилоза муҳитида (3,4) ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлик эгри чизиклари 1) ГКМАТ-1 (1,3); 2) ГКМАТ-2 (2,4).



2-расм. 0,1н NaOH (pH=10,3) (1,2) ва 0,1н HCl (pH=2,9) муҳитида (3,4) ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги эгри чизиклари 1) ГКМАТ-1(1,3); 2) ГКМАТ-2 (2,4)

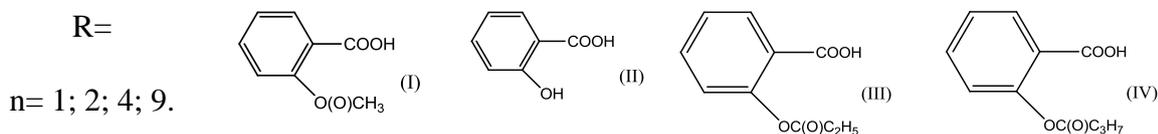
Гидрофоб таъсирлашувни экранловчи агент – 0,01 М ксилоза таъсирида ГКМАТ-2 дан фарқли равишда, ГКМАТ-1 таркибидаги йўлдош моддалар тизимланиш жараёнига таъсир этиши, ксилоза эса бу таъсирларни экранлаши кузатилди (1-расм). ГКМАТ молекуласининг эритмада структура-ланиши ҳақидаги тахмин эритмалар қовушқоқлигига муҳитнинг таъсирини аниқлаш жараёнида олинган натижалар орқали ўз исботини топди.ГКМАТ эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг 0,1н NaOH муҳитида концентрацияга боғлиқлиги графигидан (2-расм) кўриниб турибдики, ГКМАТ-1 эритмаси қовушқоқлиги ушбу шароитда концентрацияга боғлиқ бўлмаган ҳолда кескин камайиб боради. Демак, ишқорий муҳитда карбоксилат анионларнинг ионизацияси сабабли ГКМАТ-1 молекуласи водород боғлар ҳосил қила олмаслиги мицелляр структуранинг парчаланишига олиб келади. ГКМАТ-2 эритмаси қовушқоқлигининг ишқорий муҳитда олдинда келтирилган натижаларга нисбатан кескин

Ўзгармаслиги, ушбу молекуланинг структураланиши барқарорлиги таъминланиши нафақат водород боғлар ҳисобига, балки кучли гидрофоб таъсирлашув оқибатида ҳам вужудга келишининг исботидир. Кислотали шароитда ГКМАТ-2 эритмаси келтирилган қовушқоқлик эгри чизиғи аномал равишда, яъни концентрация камайиши билан кескин ортиб бориши кузатилди (2-расм). ГКМАТнинг кичик концентрацияли эритмалари кислотали муҳитда осон гидролизланиб, ГК га ўтиши ва бунинг оқибатида эритма қовушқоқлиги кескин ортиши ҳисобига боғлиқ бўлиши мумкин. ГКМАТ-1 нинг кислотали муҳитдаги эритмаси қовушқоқлиги эса сувдаги ва хаттоки, мочевина эритмасидаги қовушқоқлигидан кам.

Демак, кислотали муҳитда эритмадаги ГКМАТ-1 гидролизга учраб ГК га ўтмайди, эритма қовушқоқлиги камайишининг сабаби эса, молекула таркибидаги кислота гуруҳлари карбонил кислородининг протонланиши ва бунинг оқибатида, C=O ҳамда OH- гуруҳлари ўзаро водород боғ ҳосил қила олмаслигидир.

ГКМАТ нинг СК қатори бирикмалари билан супрамолекуляр комплекслари олиниши

ГКМАТ ва АСК нинг супрамолекуляр комплексларини олиш ҳамда улар асосида сувда эрийдиган янги, кам захарли, ульцероген таъсирсиз ва кенг терапевтик самарага эга бўлган НЯҚП ни яратиш мақсадида сув-этил спирти ёки сув-ацетон муҳитида юқорида келтирилган схема бўйича ГКМАТ нинг СК ва унинг эфирлари (R) билан турли нисбатларда (n) супрамолекуляр комплекслари олинди:

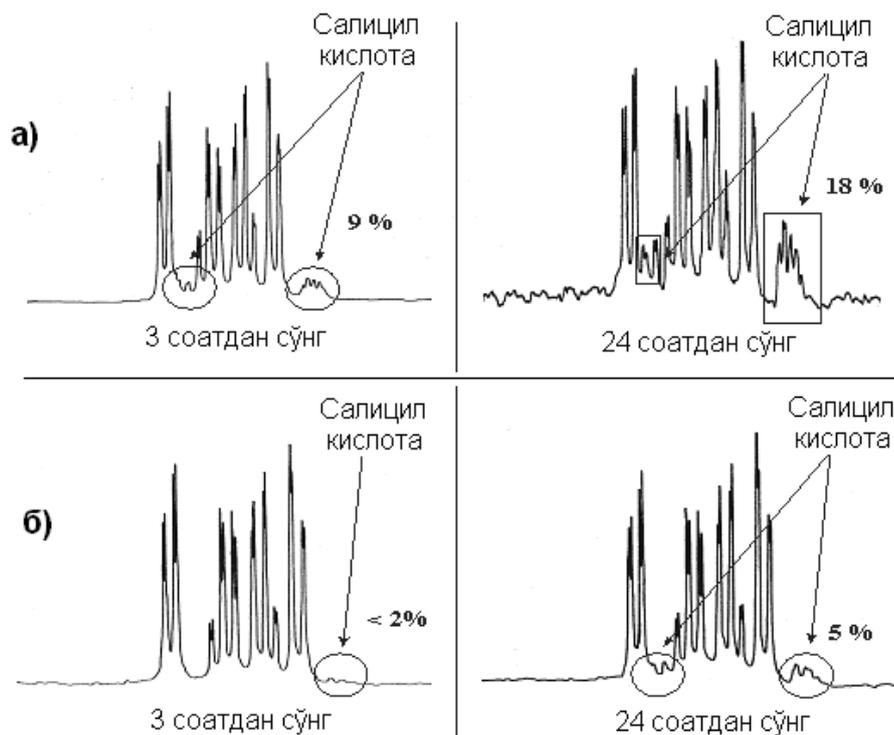


Барча комплексларнинг суюқланиши углеводлар каби парчаланиш билан бориши кузатилди. Комплекс бирикмалар метил ва этил спирти, ацетон, хлороформ каби органик эритувчиларда эримайди. Сувда, спирт-сув ва ацетон-сув аралашмасида ҳамда ишқор ва ишқорий металлларнинг карбонатлари эритмаларида яхши эрийди. Комплекслар сувда 1,0 % дан юқори концентрацияда барқарор гель ҳосил қилади. Комплекслар унуми ҳамда айрим физик-кимёвий кўрсаткичлари аниқланди.

Маълумки, АСК нафақат ишқор ва ишқорий металллар карбонатлари эритмаларида, балки ҳаво таркибидаги намлик таъсирида ҳам аста-секин сирка ва салицил кислоталари ҳосил қилиб парчланади. Олинган ГКМАТ:АСК комплексининг сув-спирти эритмалардаги гидролизи ЯМР-спектроскопияси усули билан ўрганилганда, АСК молекуласи қисман гидролизга учраб, рН~ 6,0-8,0 да ҳосил бўлган салицил кислотаси миқдори 24 соат ичида 15-18% гача етиши, рН~2,0-3,0 да эса АСК нинг гидролизи 24 соат ичида 5% гача камайиши аниқланди (3-расм).

Комплекс таркибида АСК миқдорининг ортиши ушбу кислотанинг ГК ва унинг тузлари эритмаларида гидролизга учраш жараёнини икки суткагача сусайтириши ҳамда ГК нинг монокалийли ва мононатрийли тузлари ҳам

АСК ни катта тезликда гидролизга учратиши кузатилди. Бу ГКМАТ билан АСК супрамолекуляр комплекси олиш жараёнида аммоний гуруҳининг АСК билан ўзаро таъсирлашуви натижасида карбонил гуруҳининг электрон танқис бўлган углерод атомига ОН- хужумидан кейин оралик анион ҳосил бўлиши билан изоҳланади. Ушбу реакция қайтмас, чунки ҳосил бўлган кислота дарҳол карбоксилат ионига ўтади ва натижада реакция мувозанати ўнг томонга силжиб, гидролиз жараёни охиригача боради.



3-расм. ГКМАТ билан АСК комплексининг сув-спиртли эритмаларидаги гидролизи ЯМР – спектрлари
а) нейтрал муҳитда рН~6,0-8,0,
б) кучли кислотали муҳитда рН~2,0-3,0

Олинган комплексларнинг ПМР-спектрлари ГКМАТ билан АСК нинг механик аралашмасига (1:1) нисбатан таққосланганда, аралашма спектрида кучсиз майдонда ароматик ҳалқанинг барча (4 та) протонлари алоҳида кимёвий силжишга ($H_4-7,95$; $H_3-7,65$; $H_2-7,40$; ва $H_1-7,20$ м.у.) эга бўлиб, ГКМАТ:АСК комплекси спектрида ароматик протонларнинг силжишларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди: $H_4 -7,71$; $H_3-7,21$; H_2 ва H_1 сигналлари қўшилиб, маркази 6,70 м.у. да бўлган мультиплет ҳосил қилди. ГКМАТ нинг ПСК ва БСК билан комплекслари ПМР-спектрлари ҳам изоҳланган спектрга ўхшаш бўлиб, концентрацияларнинг ҳар хиллиги туфайли кимёвий силжишларда қисман ўзгариш бор. Кимёвий силжишларнинг бу даражадаги ўзгаришини фақатгина комплекс ҳосил бўлиши билангина изоҳлаш мумкин.

Шундай қилиб, ГК тузларининг (K , Na , NH_4) АСК ҳамда бошқа ацилсалицилатлар билан сув-спиртли шароитда молекуляр комплексларини олишда ацилсалицилатларнинг СКгача гидролизланиши кучаяди, гидролиз тезлиги реакция муҳити (рН) ва ацилсалицилатлар концентрациясига боғлиқ.

Спектроскопик усуллар ёрдамида реагентлар билан комплекс спектридаги фарқлар асосида ўзаро таъсирлашув (гидрофоб, Ван-дер-Ваальс ва бошқа) ҳамда боғлар ҳақида хулоса чиқариш имкони мавжудлиги

боис олинган комплексларнинг тузилишини таҳлил қилишда уларнинг УБ-ва ИҚ-спектрлари маълумотларидан ҳам фойдаланилди.

ГКМАТнинг ИҚ-спектрларини комплекслар спектрлари билан таққослаганда юзага келган қатор ўзгаришларни кузатиш мумкин ва бу «меҳмон-мезбон» кўринишдаги комплекс бирикма ҳосил бўлганидан далолат беради (5-жадвал).

5-жадвал

Супрамолекуляр комплекслардаги водород боғларнинг табиати

Комплекс	Водород боғи табиати	Комплекс	Водород боғи табиати
ГКМАТ:АСК(1:1)	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{O}=\text{C}<$ (карбоксил, мурак.эфир.)	ГКМАТ:СК(1:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{СК}}$
ГКМАТ:АСК(2:1)	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{O}=\text{C}<$ (карбоксил, мурак.эфир.)	ГКМАТ:СК(2:1)	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{OH}_{\text{СК}}$
ГКМАТ:АСК(4:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{АСК}}$	ГКМАТ:БК(2:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{БК}}$

Меҳмон молекуласи табиати ва компонентлар нисбатининг ўзгариши ҳосил бўлаётган водород боғлар характериға таъсир этади. Масалан, ГКМАТ:СК (1:1) комплекси спектрида 1728 см^{-1} да юқори частотали $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}-\text{H}$ боғига, 1660 см^{-1} да $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{NH}_4^+$ ва 1643 см^{-1} да $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ – гуруҳларига хос ютилиш максимумлари қайд этилиши комплекс ҳосил бўлишида ГКМАТ нинг NH_4^+ катиони ва СК нинг карбоксил гуруҳи иштирок этаётганидан далолат беради. Аксинча, ушбу моддаларнинг 2:1 нисбатдаги комплекси спектрида ГКМАТ ҳамда СК нинг озод карбоксил гуруҳлари ютилиш максимумлари сақланиб, водород боғ ГКМАТ углевод қисмидаги гидроксил гуруҳлари ($3200-3500 \text{ см}^{-1}$) ҳамда СК нинг OH – гуруҳи орасида ҳосил бўлаётганидан далолат беради.

ГКМАТ:АСК (1:1) комплекси спектрида АСК молекуласига хос 1755 см^{-1} ва 1693 см^{-1} даги ютилиш чизиқларининг йўқолиши, ГКМАТ даги эркин ва туз ҳосил қилишда қатнашган $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{NH}_4^+$ карбонил гуруҳлари ютилиш максимумлари сақланиб қолиши кузатилди. Спектрдаги 1720 см^{-1} да ютилиш интенсивлиги ортиши ва 1705 см^{-1} да янги ютилиш кузатилиши асосида комплекс бирикма ГКМАТ углевод қисми OH гуруҳи билан АСК нинг мураккаб эфир ва озод карбоксил $\text{C}=\text{O}$ гуруҳлари таъсирлашуви оқибатида юзага келаётгани ҳақида хулоса чиқариш мумкин.

ГКМАТ:АСК (2:1) комплекси спектрида 1726 см^{-1} ва $3250-3500 \text{ см}^{-1}$ лардаги ютилиш максимумлари интенсивлигининг ортиши молекулалараро водород боғларнинг юзага келиши билан изоҳланиши мумкин.

ГКМАТ:АСК (4:1) комплекси спектрида АСК молекуласига хос 1755 см^{-1} ва 1693 см^{-1} даги ютилиш чизиқлари ўрнига 1723 см^{-1} ва 1658 см^{-1} лардаги ютилиш максимумлари кузатилиши, бу комплексда водород боғлар асосан ГКМАТ углевод қисми OH гуруҳлари, NH_4^+ катиони ва АСК нинг мураккаб эфир ҳамда карбоксил гуруҳлари ($\text{C}=\text{O}$) иштирокида ҳосил бўлишидан далолат беради.

Хулоса қилиб, комплекслар озод карбоксил ва муракаб эфир ҳосил қилишда иштирок этган карбоксил гуруҳлари (C=O) ва ГКМАТ нинг (NH₄⁺) катиони ҳамда туз таркибидаги икки молекула кристаллизацион сув орасидаги водород боғлар, шунингдек, компонентлараро гидрофоб таъсирлашув боис юзага келишини тахмин қилиш мумкин. ГКМАТ билан АСК ҳамда шу қатордаги моддалар комплекслари ИҚ-спектрлари 3500-3250 см⁻¹ да ОН – гуруҳига, 1728-1718 ва 1656-1648 см⁻¹ да агликоннинг туташ карбонилига тааллуқли ютилиш максимумлари билан характерланади. Реагентларнинг ОН ва C=O гуруҳларига хос ютилиш максимумлари паст частотали сохага 5-20 см⁻¹ га силжиши комплекслар водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлаётганидан далолат беради.

Комплексларнинг (ГКМАТ:АСК 1:1 ва 2:1) УБ-спектрлари таҳлил қилинганда ГКМАТнинг туташ карбонил гуруҳига (O=C-C=C-) хос ютилиш максимумлари 256 ва 239 нм да кузатилди. АСК учун характерли 225 ҳамда 300 нм даги ютилиш чизиқларининг йўқолиши комплекс ҳосил бўлишидан далолат беради. ГКМАТ:АСК (4:1) комплекси УБ-спектрида 239 нм ва 300 нм даги ютилиш максимумлари йўқлиги ва 257 нм да ютилиш максимуми кузатилишидан бу бирикма сиртки таъсирлардан холи ва асосан водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлиши тахмин қилинди.

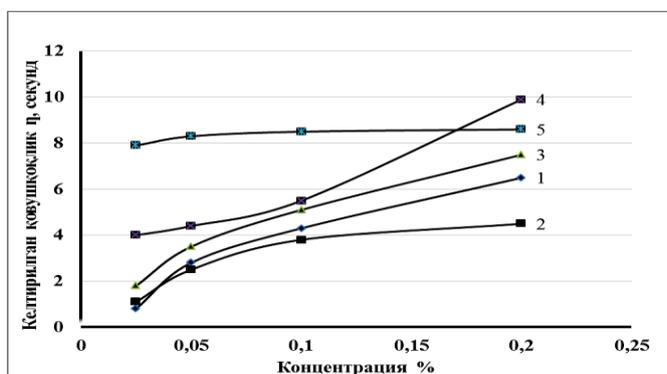
Супрамолекуляр комплекслар таркибидаги «меҳмон» молекулалар табиати ГКМАТ эритмаларининг гидродинамик хоссаларига сезиларли таъсир қилади. ГКМАТ-2 билан АСК ёки СК комплексларида «меҳмон» миқдорининг ортиши эритмалар қовушқоқлигини ортишига олиб келади. Бензой кислотаси (БК) молекуляр комплекслари 0,2% ли эритмаларининг қовушқоқлиги ГКМАТ-2 эритмаси қовушқоқлиги билан бир хил, 0,2% дан кам концентрацияда молекуляр комплексларнинг қовушқоқлиги ГКМАТ-2 қовушқоқлигидан юқори бўлишининг сабаби «меҳмон» молекуласи ГКМАТ-2 молекуласининг структурланиш жараёнини кучайтириши ҳамда БК<АСК<СК қаторида кутблилик ортиши билан мицелла ҳосил қилиш хоссаси кучайишидир.

Комплекслар қовушқоқлигининг ҳароратга боғлиқлигини ўрганишдан шу нарса кўриндики, паст ҳароратларда (25⁰С) юқори самара билан водород боғлари ҳосил бўлиши ҳисобига нисбатан кутблироқ бўлган меҳмон молекулаларида, ҳароратнинг кўтарилиши билан (40⁰С) ўзаро гидрофоб таъсирлар асосий роль ўйнайди. Шунинг учун бу ҳароратда, СК ва АСК га қараганда, гидрофоблиги юқори бўлган БК молекуляр комплекслари нисбатан юқори қовушқоқликка эга.

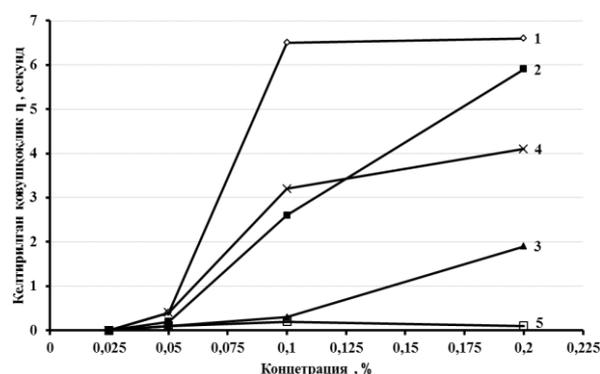
Ўзаро гидрофоб таъсирлашувни экранловчи ксилоза эритмасида нисбатан гидрофил молекула ҳисобланадиган СК нинг комплекси қовушқоқлиги гидрофоб табиатга эга бўлган БК комплексиникидан 3 баравар катта қийматга эгаллиги юқоридаги фикрни тасдиқлайди. Водород боғларини парчаловчи ва гидрофоб ўзаро таъсирни кучайтирувчи мочевина иштирокида эса юқори қовушқоқлик ГКМАТ нинг БК билан молекуляр комплекслари эритмаларида кузатилди. Бу эса кучли ўзаро кучли гидрофоб таъсир борлигидан ва БК структурланиш жараёнига қўшилганидан далолат беради

(4-расм). Ишқорий муҳитда (рН 10,3) ГКМАТ-1 нинг АСК ва СК билан молекуляр комплекслари эритмаларининг қовушқоқлиги кескин (деярли нолгача) камайишини (5-расм) мицелляр структураларнинг даярли бутунлай парчаланиши, ГКМАТ карбоксил гуруҳларининг нейтралланиши ва уларнинг карбоксилат - ион кўринишига ўтиб, водород боғлар ҳосил қилиш хусусиятини йўқотиши билан тушунтириш мумкин. ГКМАТ-2 эритмаларида тизимланишнинг барқарорланиши фақат водород боғлар ҳисобига эмас, балки ўзаро гидрофоб таъсирлар ҳисобига ҳам бўлиши мумкин, деган тахмин унинг молекуляр комплекслари эритмалари қовушқоқлиги ишқорий муҳитда, айниқса, юқори концентрацияда ($C=0,2\%$) жуда кам пасайиши билан тасдиқланади.

Кислотали муҳитда комплекслар қовушқоқлик эгриларининг аномал характерга эга бўлиши – яъни, η нинг қиймати концентрация ортиши билан пасайиши ($C=0,05\%$; $0,025\%$) ГКМАТ-2 нинг кичик концентрацияларда ГК га ўтиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.



4-расм. Супрамолекуляр комплекслар келтирилган қовушқоқлигининг $0,01\text{ M}$ мочевина эритмасида (25°C) концентрацияга боғлиқлик эгрилари 1) ГКМАТ-2:АСК 1:1; 2) ГКМАТ-2:АСК 4:1; 3) ГКМАТ-2:СК 1:1; 4) ГКМАТ-2:БК 1:1; 5) ГКМАТ-2:БК 2:1.



5-расм. Супрамолекуляр комплекслар келтирилган қовушқоқлигининг $0,1\text{ n NaOH}$ (рН-10,3) эритмасида (25°C) концентрацияга боғлиқлик эгрилари 1) ГКМАТ-2:АСК 1:1; 2) ГКМАТ-2:АСК 4:1; 3) ГКМАТ-2:СК 2:1; 4) ГКМАТ-2:БК 2:1; 5) ГКМАТ-1:АСК 1:1.

ГКМАТ-2 нинг молекуляр комплекслари эритмаларининг қовушқоқлигига K^+ ионининг таъсири аниқланганда, қовушқоқлик кескин ошиши маълум бўлди. Бу ҳолат K^+ иони радиусининг ўзаро гидрофоб-гидрофил таъсир ҳосил қилувчи функционал гуруҳлар орасидаги масофага яқинлиги сабабли фазовий тўрсимон структураларнинг барқарорлашуви билан изоҳланиши мумкин. Шунингдек, молекуляр комплексларнинг $0,1\%$ ва ундан юқори концентрацияли эритмаларида оқувчанликнинг йўқолиши ва эритмаларнинг гель ҳолатга ўтиши кузатилди.

Демак, БК, СК ва АСК молекулалари комплекс ҳосил қилиш жараёнида сувли эритмаларда ГКМАТ ҳосил қилган мицеллалар орасига жойлашади ва бу жойлашиш вақтида гидрофоб таъсирлашув ва водород боғлар ҳосил бўлади.

Диссертациянинг «ГКМАТ ва АСК комплексининг (ГЛАС) фармакологик фаоллиги тадқиқи ва олиш технологияси» деб номланган

бешинчи бобида ГЛАС комплексининг яллиғланишга қарши, интерферон индукциялаш фаоллиги, клиник олди умумий фармакологик ва токсикологик тадқиқотлар натижалари ҳамда ГЛАС препарати учун меъёрий-техник ҳужжатларни ишлаб чиқиш маълумотлари баён этилган.

ГКМАТ:АСК (4:1) супрамолекуляр комплексининг (ГЛАС) яллиғланишга қарши ва яра битириш фаоллиги турли флогогенлар таъсирида чақирилган экссудатив яллиғланиш моделида, пролифератив яллиғланишга ва иммун системасига таъсири ҳамда захарлилигини аниқлаш бўйича клиник олди синовлари ўтказилди. ГЛАС препаратининг фармакологик фаоллиги Биоорганик кимё институти катта илмий ходими, б.ф.н. Выпова Н.Л. томонидан аниқланган.

Яллиғланишга қарши фаоллиги ўткир экссудатив яллиғланиш моделида каламушларда субплантар усулда юборилган 0,1мл 1% каррагенин, 2% формалин, 0,5% серотонин, 0,1% гистамин ва 1% сирка кислотасини (1 мл/100 г ҳайвон оғирлигига нисбатан) қорин бўшлиғига юбориш орқали чақирилган яллиғланиш моделларида аниқланди (6-жадвал). ГЛАС (10 ва 25 мг/кг), АСК (100 мг/кг, ЕД₅₀ каламушлар учун) ҳамда ГКМАТ (50 мг/кг) каламушларга флогогенлар юборилишидан 1 соат аввал таъсир этирилди.

6-жадвал

ГЛАС комплекси ва АСК нинг антиэкссудатив фаоллиги, терапевтик ва хавфсизлик индекслари

Доза	Антиэкссудатив фаоллик, %					LD ₅₀ мг/кг	ED ₅₀ мг/кг	Тер.инд. LD ₅₀ /ED ₅₀
	Кара- генин	Пере- тонит	Фор- малин	Серо- тонин	Гис- тамин			
ГЛАС /10	50	51	50	40	50	10000	12	833
ГЛАС/ 25	77	77	51	58	72			
*АСК/ 100	50	54	37	32	25	1600	100	16
*МАСГК/ 50	49	49	50	70	62	10000	50	200

*- назорат

Тажрибалар ГЛАС ушбу флогогенлар таъсирида чақирилган экссудатив яллиғланишга қарши яққол таъсирга эгаллигини кўрсатди. ГЛАС дастлабки моддаларга қараганда 2 ва ундан кўп марта кичик дозада АСК (каррагенин ва сирка перитонити модели) ҳамда ГКМАТ га (гистамин ва серотонин модели) хос бўлган таъсирларни ўзида мужассам қилган ва мембрана оксиллари деструкциясига (формалин модели) ижобий таъсир этди. Фақат каррагенин модели шишига таъсир этувчи АСК дан фарқли ўлароқ, ГЛАС комплекси ўткир ҳамда сурункали экссудатив яллиғланиш натижасида юзага келувчи шишларни 30-60% га йўқотиши кўрсатилди, яъни моддаларнинг фармакологик хусусиятлари кучайиши - синергизм кузатилди. ГЛАС комплексининг терапевтик индекси (LD₅₀/ED₅₀) ГКМАТ терапевтик индексидан 4 марта ва АСК дан 52 марта юқори, захарлилик кўрсаткичи АСКга нисбатан 6 марта кам эканлиги аниқланди (6-жадвал).

Комплекснинг тери ярасини ташқи битириш фаоллигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар каламушларда ўтказилди. Синалган комплекс яра юзасини тозаланиш ва битиш вақтини 10 ва 25 мг/кг дозаларда 9-15 кунга

қисқартириши ҳамда бу таъсир дозага боғлиқ бўлиб, доза ортиши билан самарадорлик ортиши (25 мг/кг дозада - 50%) аниқланди.

Пролифератив яллиғланишга ГЛАС комплекси таъсири аниқланганда сурункали яллиғланишнинг «адьювант» моделида унинг пролифератив яллиғланишга яққол қарши таъсир этиши ҳамда у профилактик ва даволаш таъсирга эга эканлиги, 10 ва 25 мг/кг дозаларда ГЛАС комплекси пролифератив таъсири бўйича АСК дан 2 марта устунлиги кўрсатилди.

ГЛАС комплексининг интерферон индукциялаш фаоллиги (б.ф.д Саитқулов А. томонидан ўрганилган) бир неча усул ва дозада аниқланди (7-жадвал).

7-жадвал

ГЛАС таъсирида сичқонлар қонида интерферон тўпланиши динамикаси

ГЛАС дозаси, мг/кг	Юборилиш усули	Интерферон фаоллиги, бир/мл	ГЛАС дозаси, мг/кг	Юборилиш усули	Интерферон фаоллиги, бир/мл
5	Қорин бўшлиғига	1024	5	Ректал	2048
10		2048-4096	10		4096-8192
25		2048	25		2048
50		1024-2048	50		1024-2048
5	Перорал	128-256	5	Интроназал	4
10		2048	10		1024-2048
25		2048	25		512
50		1024-2048	50		256-512
Назорат (физ. эритма)	Ректал, Интроназал	--			

Энг юқори интерферон индукциялаш фаоллиги 10 мг/кг дозада кузатилди. Ректал усулда юборилганда интерферон титри 4096-8192 бир/мл, перорал усулда 2048 бир/мл, интраназал усулда 1024-2048 бир/мл, қорин бўшлиғига юборилганда 2048-4096 бир/мл ни ташкил қилди Иммуניתетни стимуллаш фаоллиги тимус ва талокдаги ядро тутувчи хужайралар вазнининг ва ҳайвон қонидаги интерферон титрининг ортиши билан баҳоланди.

Клиник олди умумий фармакологик ва токсикологик тадқиқотлари ГЛАС комплексининг: кам захарли бирикма ($LD_{50} > 10\ 000$ мг/кг) эканлигини; кумулятив, аллергик ва тери-резорбтив таъсирга эга эмаслигини; ҳайвонлар вазни динамикаси ва ҳаракатига, қоннинг периферик кўрсаткичларига, жигар, буйрак, тўқималар патоморфологияси ва функциясига захарли таъсир кўрсатмаслигини; сурункали юборилганда эритроцитлар гемолизига таъсир этмаслигини (аммо кам миқдорда турғун гипокоагуляция чақиради, бу тромбоцитлар агрегацион фаоллигини сусайиши ва жигарда прокоагулянтлар синтези камайиши ҳисобига бўлиши мумкин); юрак-қон томир тизимига ва нафас олишга, организмнинг марказий ва периферик нерв системасига яққол таъсир этмаслигини кўрсатди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар ГЛАС комплекси интерферон индукциялаш, яққол антиэкссудатив, яллиғланишга қарши, яра

битириш хусусиятларига эга эканлигини ва шу билан бирга организмга заҳарли таъсир этмаслигини кўрсатди.

ГЛАС препарати учун меъёрий -техник хужжатларни ишлаб чиқиш

ГЛАС таблеткаларини олиш технологияси Тошкент фармацевтика институти ходимлари (профессор Х.М.Юнусова, доц А.М.Усуббаев ва З.Х.Зуфарова) билан ҳамкорликда ишлаб чиқилди.

ГЛАС препарати сифат ва миқдорий анализлари бўйича барча ишлар XI Давлат Фармакопеяси талабларига мувофиқ бажарилди. ГЛАС субстанцияси таркибидаги асосий компонентлар ва ёт моддалар миқдорини юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) бўйича аниқлаш усули ишлаб чиқилди. Олинган натижалар асосида ГЛАС субстанцияси ва таблетка дори шакли учун ВФМ, таблетка (0,05 г) дори шаклини олиш технологияси лойиҳалари ҳамда таблетканинг тажриба партияси ишлаб чиқилди, Тошкент шаҳридаги 3 та клиник муассасада клиник синовлар муваффақиятли ўтказилиб, синовлар бўйича ҳисоботлар ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун ЎзР ССВ нинг ДВТТСНҚББ га тақдим этилди. ЎзР ССВ Фармакология кўмита кенгашининг қарорига кўра ГЛА препарати тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилди ва қайд этишга тавсия этилди (ЎзР ССВ ФК кенгашининг 2014 йил 18 ноябрдаги 5-сонли йиғилиши қарори).

Диссертациянинг **«Метилтионфосфонатлар ва глицирризин кислотаси комплексларини олиш шароити ва услублари»** деб номланган олтинчи бобида дастлабки моддалар, метилтионфосфон кислотаси мураккаб эфирларини синтези усуллари, глицирризин кислотаси ва тузларини ажратиб олиш, тозалаш ва комплексларни олиш усуллари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. N- β -оксиэтил- ва N- β -оксипропилморфолин, пиперидин, анабазин, гексаметиленимин, лупинин, эпилупининнинг O-алкилметилфосфон, O-алкилметилтионфосфон, O-алкилфенилтиофосфон кислоталар билан қатор эфирлари синтез қилинди. O-алкилметилтионфосфонатлар молекуласида икки ва ундан ортиқ асимметрик марказ бўлса, уларнинг ПМР-спектрида диастереомер анизохронлик эффекти бевосита фосфор атоми билан боғланган метил гуруҳи протонлари сигналларини кўш кўринишида намоён бўлиши аниқланди, бу ходиса шу каби моддалар тузилишини тасдиқлашда ёрдам беради.

2. O-алкилметилфосфонатлар, O-алкилметилтионфосфонатлар, O-алкилфенилфосфонатлар ХГларининг учун одам қони эритроцитлари АХЭси ва от қони зардоби БуХЭсига нисбатан антихолинэстераз фаоллик ўрганилди. Барча ўрганилган бирикмалар АХЭ ва БуХЭ нинг қайтар ингибиторлари бўлиб, лупинин, эпилупинин ҳамда N- β -оксиэтилпиперидин метилфосфонатлари ва метилтионфосфонатлари K_i катталигини таққослаш шуни кўрсатдики, $P=O$ гуруҳни $P=S$ га алмаштириш АХЭ ва БуХЭга нисбатан антихолинэстераз фаолликнинг кескин кучайишига олиб келди («тион эффект»), бу АХЭнинг янги самарали ингибиторларини яратишда муҳим аҳамият касб этади.

3. O-алкил-O-[N-(β -оксиэтилпиперидил)]- ва O-алкил-O-[N-(β -оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатлар АХЭ ва БуХЭ нинг кучли конкурент қайтар ингибиторлари бўлиб, АХЭга нисбатан кучли спецификлик намоён қилиши кўрсатилди. O-алкил-O-[N-(β -оксиэтилпиперидил)]метилтионфосфонатлар арминнинг захарли таъсиридан самарали профилактик ҳимоялаш хоссасига эгаллиги аниқланиб, метилтионфосфонатлар асосида келажакда самарали антидотлик хоссасини намоён қилувчи янги препаратлар яратишга хизмат қилади.

4. Дезоксипеганин ГХ, галантамин, преднизолоннинг ГК тузлари билан супрамолекуляр комплекслари олинди, уларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектроскопия усуллари ёрдамида аниқланди. ГКМАТ:ДОП ГХ (2:1) комплекси дезоксипеганин ГХ дан 85,3 марта юқори антихолинэстераз фаоллик намоёиш этиши ҳамда 8,3 мартаба кам захарли эканлиги аниқланди. Иммуносупрессорлик таъсири бўйича преднизолоннинг ГКМКТ билан комплекси (Глипред) 2,5 ва 5,0 мг/кг дозада перорал усулда юборилганда преднизолон 10 мг/кг дозада кўрсатган таъсиридан устун бўлиб, бу Дезоксипеганам ва Глипред дори воситалар ишлаб чиқишга асос бўлди.

5. ГК тузларининг СК, АСК, ПСК, БСК билан янги супрамолекуляр комплекслари илк бор олинди. Уларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектрлар ёрдамида аниқланди. ГКМАТ нинг янги комплекслари «мехмон» ва «мезбон» моддалар орасида водород ҳамда гидрофоб боғлар эвазига юзага келиши спектрлар (ИҚ-, УБ) асосида тасдиқланди, бу ГК асосида олинган янги комплекслар тузилишини тасдиқлашда муҳим аҳамият касб этади

6 Сув молекулалари структураланиш жараёни ва эритма қовушқоклигига таъсир этувчи кучлар табиатини аниқлаш мақсадида ГКМАТ-1 (75%) ва ГКМАТ-2 (97%) эритмаларининг (0,2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда) турли агентлар: мочевина (молекулалараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (гидрофоб таъсирлашувга таъсир этувчи) ва КСІ (электролит) таъсирида гидродинамикаси аниқланганда, эритмаларда структураланиш жараёни нафақат водород боғлар ҳисобига, балки кучли гидрофоб таъсирлашув оқибатида ҳам вужудга келиши мумкинлиги кўрсатилди, бу комплекслар ҳосил бўлиш жараёнини тушунтиришга ёрдам беради

7. Фармакологик тажрибалар натижасида янги олинган ГКМАТ:АСК комплекси (ГЛАС) интерферон индукциялаш, яққол антиэкссудатив, яллиғланишга қарши, яра битириш хусусиятларига эга эканлигини ва шу билан бирга организмга захарли таъсир этмаслиги, ГЛАС нинг терапевтик индекси (LD_{50}/ED_{50}) ГКМАТ индексидан 4 марта, АСК дан 52 марта юқорилиги, захарлилик кўрсаткичи АСК га нисбатан 6 марта камлиги, 10 ва 25мг/кг дозаларда ушбу комплекс пролифератив таъсири бўйича АСК дан 2 марта устунлиги илк бор аниқланиб, ушбу комплекс асосида яллиғланишга қарши дори воситаси яратишга асос бўлди.

8. ГЛАС субстанцияси ва таблетка дори шакли учун Вақтинчалик фармакопея мақоласи, таблетка (0,05 г) дори шаклини олиш технологиялари лойиҳалари ҳамда таблетканинг тажриба партияси ишлаб чиқилди. Тошкент шаҳридаги 3 та клиник муассасада клиник синовлар муваффақиятли ўтказилиб, синов натижалари ҳисоботлари ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун ЎзР ССВ нинг ДВТТСНҚББга тақдим этилди. ЎзР ССВ Фармакология кўмити кенгашининг қарорига кўра тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 14.07.2016.К/В/Т.13.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И НАЦИОНАЛЬНОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГАФУРОВ МАХМУДЖОН БАКИЕВИЧ

**СИНТЕЗ И ВЫЯВЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ И ТРИТЕРПЕНОИДОВ
ОЛЕАНАНОГО РЯДА (ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА)**

**02.00.10 - Биоорганическая химия
(химические науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

г.Ташкент – 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за 30.09.2014/В2014.5.К72

Докторская диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета по адресу (<http://ss.biochem.uz>) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net

Научный консультант

Далимов Давранбек Нигманович

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор
Мавлянов Саидмухтар Максудович
доктор химических наук, профессор

Рамазанов Нурмурод Шералиевич
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Абдушукуров Анвар Кабирович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация

Ташкентский химико-технологический институт

Защита состоится «___» ноября 2016 г. в _____ часов на заседании Научного совета 14.07.2016.К.В.Т.13.01 при Институте биоорганической химии и Национальном Университете РУз по адресу: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел. 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: asrarov54@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии по адресу г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83.

Автореферат диссертации разослан «___» ноября 2016 года
(протокол рассылки ___ от ноября 2016 года)

А.С.Тураев

Председатель Научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.х.н., профессор

М.И.Асраров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.б.н., профессор

А.А.Ахунов

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученой степени доктора наук,
д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Высокоэффективные обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) широко применяются в мире при отравлении фосфорорганическими пестицидами и при лечении таких болезней, как синдром Альцгеймера, миастения, глаукома, паралич, парез. В связи с этим создание высокоэффективных обратимых ингибиторов АХЭ для применения в терапии при различных патологиях центральной нервной системы, поиск среди них препаратов антидотного действия, химическая модификация фармаконов, а также создание малодозных водорастворимых препаратов, обладающих широким терапевтическим индексом с использованием комплексообразующих веществ, является важной проблемой сегодняшнего дня.

С приобретением независимости Узбекистана организация научно-исследовательских работ по созданию малодозных, эффективных лекарственных средств из местного растительного сырья для терапии ряда заболеваний, а также проведенные расширенные мероприятия по обеспечению населения качественными лекарственными препаратами на высоком уровне привели к определенным успехам. При этом особенно важно отметить исследования по созданию малодозных, водорастворимых лекарственных форм фармаконов на основе глицирризиновой кислоты (ГК) и её некоторых производных, обладающих широким спектром действия и по внедрению их в медицинскую практику.

В настоящее время на основе ГК методом молекулярного капсулирования получены комплексы различных труднорастворимых фармаконов, при этом требуемый эффект был достигнут при очень малых дозах фармакона. Этот метод считается наиболее эффективным способом снижения побочных действий многих лекарственных средств, на основе ГК и её производных создаются и внедряются в практику противовоспалительные средства, препараты против синдрома приобретённого иммунодефицита, рака кожи и желудка, малодозные водорастворимые препараты с широким терапевтическим индексом. Проводимые исследования в этой области является актуальной задачей биоорганической химии и медицины..

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено для выполнения задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан от 14 июля 2006 г. № ПП-416 «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации. ¹Научные исследования, направленные на изучение строения АХЭ, поиск обратимых конкурентных ингибиторов, создание малодозных препаратов широкого спектра действия путём модификации фармаконов проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе Институт элементоорганических соединений, Институт эволюционной физиологии и биохимии, Институты органической химии Уфы и Новосибирска (Россия), Weizmann Institute of Science (Израиль), National Institute of Radiological Sciences (Япония), Institute of Clinical Pharmacology, Universität Würzburg (Германия), Stanford University, National Institutes of Health (США), University of Cambridge, University of Oxford (Великобритания), Shanghai Institute of Materia Medica (Китай), Australian National University (Австралия), Институт биоорганической химии (Узбекистан), Национальный Университет Узбекистана.

В результате исследований проведённых в мире по определению строения АХЭ, поиску её обратимых конкурентных ингибиторов, разработке методов диагностики и лечения таких нервных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и миастения и созданию малодозных препаратов широкого спектра действия получен ряд научных результатов, в том числе: установлено строение активного центра АХЭ, который состоит из 3 основных фрагментов: каталитической триады оксианионного и анионного центров, которые непосредственно участвуют в гидролизе ацетилхолина (Weizmann Institute of Science, Израиль; Australian National University); показано, использование эффективных конкурентных обратимых ингибиторов АХЭ в терапии болезни Альцгеймера, Паркинсона и миастении даёт эффективные результаты; препарат нивалин (галантамин) («Санокемия», Австрия), такрин (донепезил) (Food and Drug Administration, США) пройдя все испытания, разрешены к применению в практике; эптастигмин, гуперзин, велнакрин зарегистрированы в качестве ингибиторов АХЭ, обладающих потенциальным терапевтическим действием при лечении синдрома Альцгеймера (Food and Drug Administration); получены клатратные комплексы глицирризиновой кислоты (ГК), с различными психотропными, кардиотропными, противовоспалительными и гормональными препаратами и установлено, требуемый эффект был достигнут при 17-тикратном уменьшении содержания фармакона в клатрате (Уфимский Институт органической химии).

В мире ведутся исследования по изучению строения АХЭ, поиску её обратимых конкурентных ингибиторов, по созданию высокоэффективных, малодозных препаратов, в следующих приоритетных направлениях: поиск препаратов антидотного действия среди обратимых конкурентных ингибиторов АХЭ; химическая модификация фармаконов, создание мало-

¹ Научно-исследовательские комментарии по теме диссертационной работы разработаны приведенным данным в источниках www.sciencedirect.com, <https://www.researchgate.net>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> и разработаны на основании других источников.

дозных, водорастворимых препаратов с широким терапевтическим индексом с помощью комплексообразующих веществ.

Степень изученности проблемы. Многими зарубежными учёными: А.П.Бресткиным, М.Я.Михельсоном, В.И.Розенгартом, М.И.Кабачником, Н.А.Лошадкиным, Silman I., Sussman J.I., Soreq H., Seidman S., Zhang Y. проведены исследования по определению строения активного центра и молекулярного механизма действия АХЭ, осуществляющей гидролиз нейромедиатора - ацетилхолина, по созданию малодозных эффективных препаратов применяемых при терапии болезней, связанных с каталитической активностью АХЭ. Они показали, что антихолинэстеразные препараты фосфорорганической природы (ФОС) занимают особое место, некоторые из них (такие, как армин, фосфакол) используются в медицине в качестве лекарственных средств, другие же применяются в качестве высокоэффективных инсектицидов. Также была подчеркнута возможность использования эффективных обратимых ингибиторов АХЭ при профилактике отравления ФОСами. Установлена высокая эффективность применения обратимых ингибиторов АХЭ в терапии болезни Альцгеймера.

До настоящего времени получены комплексы кислых и двойных солей ГК с различными биогенными металлами, их сложные эфиры и ряд других производных, исследована их биологическая активность (Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Sasaki J., Morita T., Yamamoto K., Soltesz J.). Комплексообразующие свойства ГК с применяемыми в медицинской практике препаратами исследованы с целью повышения их активности и расширения индекса лечения вследствие эффективности молекулярного капсулирования. Отмечено, что благодаря солюбилизующей способности 18 β -Н-ГК и её солей, их комплексы с почти нерастворимыми в воде гидрокортизоном, преднизолоном, урацилом, нистатином стали водорастворимыми, утратили негативные свойства нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В Узбекистане исследования по изучению активного центра АХЭ и поиску её эффективных ингибиторов проводились под руководством А.С.Садыкова и А.А.Абдувахובה. Исследования по выделению глицирризиновой кислоты - основного компонента корня солодки, по созданию на основе её производных эффективных лекарственных препаратов широкого терапевтического действия проводятся в Институте биоорганической химии, Институте химии растительных веществ, Химико-фармацевтическом научно-исследовательском институте и в Национальном Университете Узбекистана.

Однако, получение супрамолекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) с фармаконами, их структура, физико-химические свойства и биологическая активность исследованы мало и в некоторых случаях несистемно.

Поэтому проведение исследований по поиску эффективных обратимых ингибиторов АХЭ антидотного действия среди сложных эфиров метил- и фенилфосфоновых кислот, содержащих фрагменты алкалоидов и

азотсодержащих гетероциклических соединений, по созданию лекарственных средств широкого терапевтического действия на основе некоторых препаратов, обладающих противовоспалительной активностью, с ГК, её солями и ингибиторами АХЭ имеет научно-практическое значение.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ, прикладных и инновационных проектов Института биоорганической химии: ГНТП 15-15 «Создание и разработка эффективного нестероидного противовоспалительного средства, не обладающего ulcerогенным действием на основе мест-ного растительного сырья» (2003-2005 гг.), А-10-108 «Создание и разработка нестероидного противовоспалительного препарата интраназального применения из местного растительного сырья» (2006-2008 гг.), ФА-А12-Т175 «Разработка технологии лекарственных форм противовоспалительного препарата «ГЛАС», местного гемостатического препарата «Глилагин» и гемостатика для внутривенного введения Лаговин» (2009-2011 гг.), ИФА-2012-6-3 «Освоение технологии получения таблеток нестероидного противовоспалительного препарата ГЛАС, проведение клинических испытаний и выпуск опытных образцов» (2012-2013 гг.), А11-Т102 «Разработка малодозных водорастворимых, супрамолекулярных комплексов преднизолона» (2012-2014 гг.), ФА-А11-Т067 «Создание и разработка технологии получения субстанции антихолинэстеразного препарата Дезоксипеганам и лекарственной формы препарата Глипред для профилактики и лечения миастении» (2015-2017 гг.).

Целью исследований является создание лекарственных средств широкого терапевтического действия на основе азотсодержащих фосфорорганических обратимых ингибиторов АХЭ, обладающих антидотным действием, и противовоспалительными препаратами некоторых производных глицирризиновой кислоты.

Задачи исследования:

синтез ряд сложных эфиров метилфосфоновой, метилтиофосфоновой и фенилфосфоновых кислот, содержащих остатки азотсодержащих гетероциклических веществ - пиперидина, морфолина, гексаметиленмина, анабазина, лупинина, эпилупинина, подтверждение их структуры физико-химическими методами;

определение антихолинэстеразных свойств сложных эфиров и эффективных обратимых конкурентных ингибиторов;

проведение фармако-токсикологических экспериментов и определение антидотных свойств выявленных эффективных конкурентных обратимых ингибиторов АХЭ;

выделение ГК в чистом виде из густого концентрата корня солодки;

получение супрамолекулярных комплексов моноаммонийной и монокалиевой солей ГК с преднизолоном, дезоксипеганином, галантамином, определение их физико-химических свойств;

получение комплексов моноаммонийной (МАСГК), моносодиевой (МНСГК) и монокальциевой (МКСГК) солей ГК с салициловой (СК), ацетил- (АСК), пропионил- (ПСК) и бутирилсалициловой (БСК) кислотами, определение их физико-химических свойств;

определение противовоспалительных и антихолинэстеразных свойств, изучение влияния на индукцию интерферона полученных комплексов;

создание противовоспалительного лекарственного средства на основе наиболее активного комплекса и его лекарственной формы; разработка проектов Временной Фармакопейной статьи (ВФС) на субстанцию и лекарственной формы, лабораторного регламента, получение опытной партии лекарственной формы.

В качестве **объекта исследования** выбраны алкалоиды, азотсодержащие гетероциклические соединения и их сложные фосфорорганические эфиры, МАСГК, МНСГК и МКСГК, БСК, ПСК, АСК, СК, преднизолон, дезоксипеганин, галантамин, их супрамолекулярные комплексы

Предметом исследования являются синтез сложных эфиров алкалоидов и азотсодержащих гетероциклов; получение супрамолекулярных комплексов на основе ГК, МАСГК, МНСГК, МКСГК, их строение, кинетика ингибирования холинэстераз, изучение интерферон индуцирующую и противовоспалительную активность.

Методы исследования. В проведенных исследованиях использованы методы органической и биорганической химии (фильтрация, перегонка, экстракция, лиофильная сушка), физико-химические (вязкость) и физические (оптическая спектроскопия), хроматографические (тонкослойная, колоночная, высокоэффективная жидкостная).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

синтезированы соли и сложные эфиры комплементарных к активной поверхности АХЭ метил-, метилтион- и фенилфосфоновых кислот, содержащих остатки некоторых алкалоидов и азотсодержащих гетероциклических веществ (пиперидина, морфолина, гексаметиленмина, анабазина, лупинина, эпилупинина);

определено возникновение диастереомерного анизохронного эффекта в спектре ЯМР производных метилтионфосфоновой кислоты с двумя и более асимметрическими центрами;

выявлены сильные обратимые ингибиторы фермента АХЭ;

определена зависимость активности от строения веществ и антидотная свойства метилтионфосфонатов;

получены супрамолекулярные комплексы солей ГК с эффективными обратимыми ингибиторами АХЭ – алкалоидами гидрохлоридом дезоксипеганина (ДОП ГХ) и галантамина в различных соотношениях;

показано, комплекс МАСГК и ДОП ГХ (2:1) обладает высокой антихолинэстеразной активностью и малой токсичностью;

в ходе изучения гелеобразования в водной среде полученных супрамолекулярных комплексов ГК и её солей определена критическая

концентрация мицеллообразования, предложен предполагаемый механизм процесса;

выявлено каталитическое действие солей ГК на гидролиз АСК и его аналогов, предложен теоретически возможный механизм процесса;

определена высокая интерферон индуцирующая активность комплекса МАСГК и АСК (4:1), на основе его создан противовоспалительный препарат ГЛАС.

Практическими результатами исследования являются:

на основе проведенных исследований обнаружены сильные обратимые ингибиторы АХЭ в ряду метилтионфосфонатов пиперидина и гексаметиленмина, установлены их антидотные свойства против фосфорорганических ядов;

установлено, что комплекс МАСГК и ДОП ГХ (2:1) проявляет высокую антихолинэстеразную активность и низкую токсичность по сравнению с ДОП ГХ, что явились основой для начала исследований по созданию антихолинэстеразного препарата на основе данного комплекса;

показано, что комплекс МКСГК и Преднизолона (9:1) в дозе 2,5 и 5,0 мг/кг (содержание преднизолона соответственно 0,11 и 0,22мг/кг) обладает равную с преднизолоном иммуносупрессивную активность в дозе 10 мг/кг;

по результатам исследования гидродинамических свойств растворов супрамолекулярных комплексов МАСГК с веществами у которых логически меняются структура (СК, АСК, ПСК, БСК) при различных соотношениях, высказано предположение о том, что причиной структурирования воды является первоначальное мицеллообразование и последующее возникновение псевдополимерных сеток;

созданный на основе местного сырья, высокоэффективное лекарственное средство (ГЛАС) может заменить зарубежные препараты при лечении ОРВИ.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физико-химических методов исследований. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала средних значений. Подтверждением полученных результатов служат и экспертные оценки специалистов, и практическая реализация результатов исследований, обсуждение результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, а также публикация результатов исследований в рецензируемых научных изданиях и получение патента.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость полученных результатов заключается в том, что проведён систематический, направленный синтез новых фосфорорганических соединений с рядом гетероциклических оснований и алкалоидов, выявлена закономерность изменения обратимой холинэстеразной активности в зависимости от изменения гетероатома в Р=О и Р=S группах, а также от усложнения гетероциклической части молекулы

фосфорорганического ингибитора, впервые показана возможность фосфорорганических конкурентных обратимых ингибиторов АХЭ защищать от токсического действия фосфорорганических ядов, предложен возможный механизм гелеобразования и солюбилизации водных растворов ГК, её производных и супрамолекулярных комплексов, при этом установлено, что процесс солюбилизация связан с эффективным включением нерастворимых компонентов в состав мицелл через образование супрамолекулярных комплексов с молекулами ГК и её производными.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что, выявленные закономерности основой для создания лекарственных препаратов на основе метода молекулярного капсулирования, и позволили разработать эффективное, противовоспалительное лекарственное средство ГЛАС, малодозные, водорастворимые формы антихолинэстеразного препарата ДОП ГХ и преднизолон.

Внедрение результатов исследования. По результатам исследований активного центра фермента по созданию ингибиторов АХЭ, применяемых при лечении нервных болезней и малодозных препаратов, обладающих широким спектром действия:

получен патент на изобретение (№1109, 28.03.94) патентного ведомства на хлоргидрат О-изобутил-О-2-/N-пиперидил/изопропилметилтионфосфоната, обладающий антихолинэстеразной активностью. Этот препарат является антидотом и может быть использован как средство для защиты фермента АХЭ от фосфорорганических ядов.

В результате проведенных исследований на основе местного растительного сырья разработана лекарственная форма противовоспалительного препарата ГЛАС. Для субстанции и лекарственной формы препарата ГЛАС подготовлена вся нормативно техническая документация (проект Временной фармакопейной статьи, лабораторной регламент 14.10.2009) и передана в Главное управление контроля качества лекарственных средств и медицинской техники (ГУККЛСМТ) Министерство здравоохранения. По решению Президиума Фармакологического комитета Министерство здравоохранения препарат разрешен к применению в медицинской практике и рекомендован для регистрации (справка Фармакологического комитета Министерство здравоохранения 29/03-1172 от 14.10.2016). Препарат ГЛАС является заменителем лекарственных средств аналогичного действия, импортируемых из зарубежа.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и прошли апробацию на 12 конференциях, в т.ч.: на научной конференции молодых ученых посвященной памяти академика С.Ю.Юнусова (Ташкент, 2004), «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чикаришининг долзарб муаммолари» (Ташкент, 2005, 2007), «Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, тахлили ва қўлланишдаги ютуқлар» (Ташкент, 2006), «Совершенствовање взаимосвязи образования и науки в XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов» (Чимкент, Казахстан, 2006), 7th

International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Tashkent, 2007), на IV Съезде микробиологов Узбекистана (Ташкент 2008), «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2009), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (Москва, Россия, 2009), международной научной конференции «Актуальные проблемы развитие биоорганической химии (Ташкент 2010, 2013), «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожы ва келажаги» (Ташкент, 2016).

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 43 научные работы. Из них 15 научных статей, в том числе 3 в зарубежных и 12 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 190 страницы.

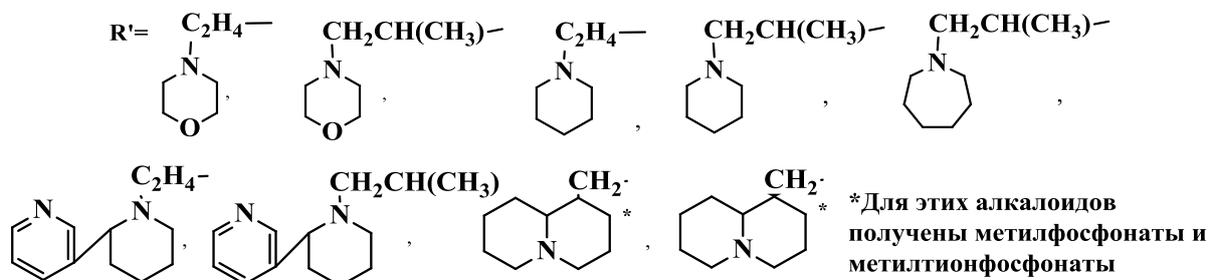
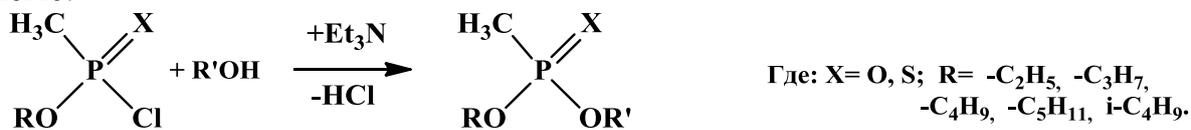
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснованы достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведен список внедрений в практику результатов исследований, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

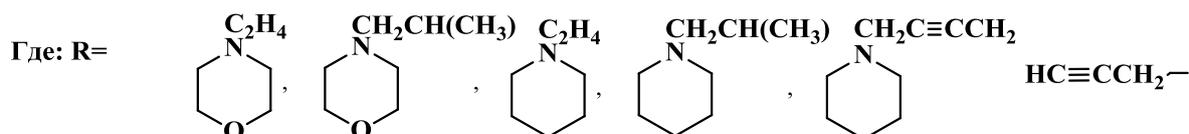
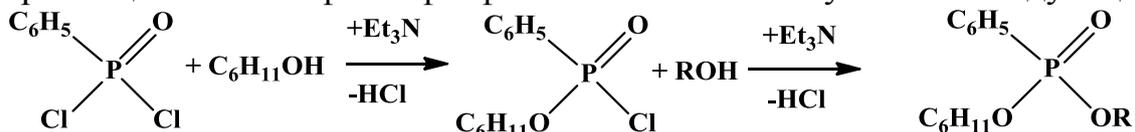
В первой главе «**Строение каталитического центра холинэстеразы. Создание малодозных препаратов**» приведен анализ литературных данных о строении активной поверхности АХЭ и механизму действия ингибиторов, сведения о заболеваниях, связанных с нарушением функции АХЭ – болезнь Альцгеймера, миастения и применяемых при их лечении препаратов. Анализу литературных данных по применению методов супрамолекулярной химии в создании малодозных препаратов, о биологических свойствах соединений, проявляющих себя «хозяевами» при образовании комплексов типа «хозяин-гость». На основе обзора сделан вывод о выборе объекта для данной работы.

Во второй главе диссертации «**Синтез фосфорорганических ингибиторов**» обсуждены получение сложных эфиров метил-, метилтион-, фенил- и фенилтиофосфоновых кислот, содержащих остатки некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений и алкалоидов, и подтверждение их строения физико-химическими методами.

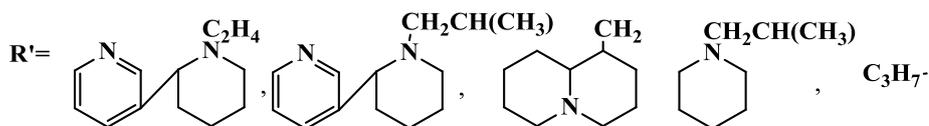
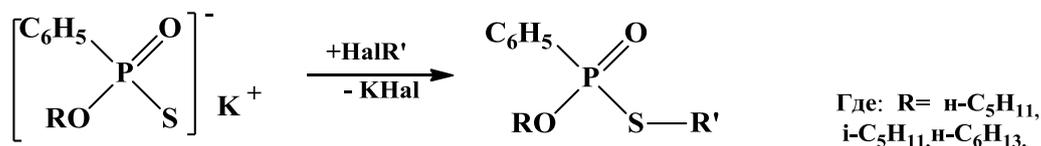
Синтез сложных эфиров О-алкилметилфосфонатов, О-алкилметилтионфосфонатов, содержащие остатки алкалоидов и гетероциклических азотсодержащих гетероциклов, таких как морфолин, пиперидин гексаметиленимин, анабазин, лупинин, эпилупинин, осуществляли по следующей схеме:



Эфиры О-циклогексилфенилфосфоновой кислоты получено по следующему:



Сложные эфиры О-алкилфенилтиофосфоновых кислот с некоторыми гетероциклическими аминспиртами получено по следующему:



Строение синтезированных соединений подтверждены спектрами ИК-, ПМР- и масс-спектрами, определены некоторые физико химические константы.

В третьей главе «Антихолинэстеразная активность ряд метилтиофосфонатов азотсодержащих гетероциклических соединений и алкалоидов» обсуждены полученные данные по определению антихолинэстеразной активности синтезированных сложных эфиров фосфоновых кислот. Антихолинэстеразная активность синтезированных соединений определяли по отношению к ацетилхолинэстеразе эритроцитов крови человека (АХЭ К.Ф.1.1.7.) с удельной активностью 2,7 Е/мг и бутирилхолинэстеразе сыворотки крови лошади (БуХЭ К.Ф.1.1.8.) с удельной активностью 29 Е/мг.

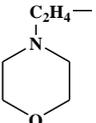
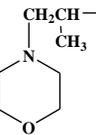
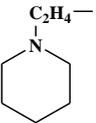
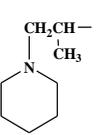
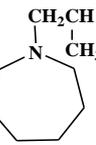
Среди этих соединений хлоридаты метилтионфосфонатов морфолина, пиперидина и гексаметиленмина проявляли специфичность по отношению в АХЭ, их данные приведены в таблице 1.

Показано, что хлоридаты О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]-метилтионфосфонатов и О-алкил-О-[N-(β-оксипропилморфолинил)]метилтионфосфонатов являются обратимыми ингибиторами обоих типов холинэстерах смешанного типа действия.

При взаимодействии О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилморфолинил)]метилтионфосфонатов с АХЭ при рассмотрении изменении величины K_i от удлинения О-алкильного радикала наблюдается сперва усиление обратимой ингибирующей активности при переходе от О-этильного производного к пропильному, затем постепенное снижение ингибирующей активности. Среди метилтионфосфонатов N-β-оксиэтилморфолина О-пропильное производное является наиболее активным. При взаимодействии этих соединений с БуХЭ наблюдается аналогичная зависимость изменения величины K_i от удлинения О-алкильного радикала.

Таблица 1

Обратимая антихолинэстеразная активность ХГ О-алкилметилтион-фосфонатов [K_i (M, $\times 10^{-5}$)] RO(CH₃)P(S)OR'

R	R'	АХЭ	БуХЭ	$\frac{K_i \text{ АХЭ}}{K_i \text{ БуХЭ}}$	R'	АХЭ	БуХЭ	$\frac{K_i \text{ АХЭ}}{K_i \text{ БуХЭ}}$
-C ₂ H ₅		6,83	17	0,4		19,8	21,8	0,91
-C ₃ H ₇		0,59	0,27	2,19		16,7	70	0,24
C ₄ H ₉		2,18	139	0,016		0,49	0,86	0,57
C ₅ H ₁₁		7,76	-	-		10,4	4,45	2,34
i-C ₄ H ₉		6,7	7,2	0,93		3,9	9,5	0,41
-C ₂ H ₅		0,3 (1,8)*	3,4(4,7)	0,09		5,55	5,1	1,09
-C ₃ H ₇		0,66(42,6)	67,0(1,5)	0,01		1,24	2,15	0,58
C ₄ H ₉		0,46(32,1)	4,7(16,1)	0,1		0,22	0,39	0,57
C ₅ H ₁₁		0,56(20,6)	1,5(10,1)	0,37		0,106	1,34	0,08
i-C ₄ H ₉		1,95	1,2	1,625				
-C ₂ H ₅		0,027	0,26	0,1				
-C ₃ H ₇		0,065	0,037	1,76				
C ₄ H ₉		0,031	0,26	0,12				
C ₅ H ₁₁		0,023	0,63	0,037				
i-C ₄ H ₉		0,036	0,21	0,17				

*Данные в скобках(константы кислородных аналогов) приведены для сравнения

О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфонаты оказались конкурентными, метилтионфосфонаты N-β-оксипропилпиперидина оказались обратимыми ингибиторами смешанного типа по отношению АХЭ и БуХЭ (таблица 1). При взаимодействии О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфонатов с АХЭ удлинение О-алкильного радикала от этила до амила приводит к снижению ингибирующей активности в 1,8 раза, такое изменение структуры кислородных аналогов этих соединений приводит к снижению обратимой ингибирующей активности в 11 раз. Аналогичная закономерность изменения обратимой ингибирующей активности от удлинения алкильного радикала соответствующих метилтионфосфонатов при взаимодействии с БуХЭ, приводит к двухкратному усилению активности. При сравнении действия кислородных аналогов с тионовыми по отношению к АХЭ можно видеть, хлоргидрат О-этил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидинил)]метилтионфосфоната в 6 раз, О-пропильное производное в 64,5 раза, О-бутильное 69,8 раза активнее. Такое сопоставление действия этих соединений при действии БуХЭ видно, что «тионовый» эффект проявляется только для более гидрофобных соединений. В целом, «тионовый» эффект более характерен при взаимодействии с АХЭ, и исследованные соединения проявляют довольно высокую избирательность действия по отношению к АХЭ. Сравнением значений K_i метилфосфонатов N-β-оксиэтилпиперидина с тионовыми аналогами показано, что замена Р=О группы на Р=S в молекуле данного ряда ингибиторов привело к значительному возрастанию эффективности обратимой антихолинэстеразной активности.

Хлоргидраты О-алкил-О-[N-(β-оксипропилпиперидинил)]метилтионфосфонатов проявляют слабую активность по отношению к АХЭ в сравнении с аналогами N-β-оксиэтилпиперидина. Кроме О-этил-О-[N-(β-оксипропилпиперидинил)]метилтионфосфоната, остальные производные проявляют большую специфичность действия по отношению к АХЭ.

Хлоргидраты О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатов оказались обратимыми ингибиторами АХЭ и БуХЭ с явно выраженным конкурентным характером. Изменение длины О-алкильного радикала от этила до амила, не приводит к существенному изменению антихолинэстеразной активности при их взаимодействии с АХЭ. В этом ряду О-пропильное производное обладает наименьшей ингибирующей активностью. При взаимодействии с БуХЭ хлоргидратов О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатов, эти соединения, кроме О-пропильного производного, проявляют слабую ингибирующую активность, чем по отношению к АХЭ. Сопоставление величин K_i по отношению к АХЭ и БуХЭ показало, что большинство этих соединений специфичны к АХЭ.

При сопоставлении значений K_i этих соединений с метилтионфосфонатами пиперидина и морфолина видно, что гексаметилениминовые производные являются более активными обратимыми ингибиторами АХЭ. Причем О-этил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфос-

фонат по своей обратимой ингибирующей активности превосходит соответствующее пиперидиновое производное более, чем в 205 раз. Таким образом, хлоргидраты О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]-метилтионфосфонатов оказались высокоэффективными обратимыми конкурентными ингибиторами АХЭ, превосходящими по своему действию все аналоги в этом классе соединений.

Обратимая антихолинэстеразная активность хлоргидратов О-этил-метилтионфосфонатов, содержащих остатки алкалоидов и гетероциклов

Данные по обратимой ингибирующей активности хлоргидратов О-этилметилтионфосфонатов N-β-оксиэтил- и N-β-оксипропиламинов, лупинина, эпилупинина приведены в таблице 2.

Таблица 2

Обратимая антихолинэстеразная активность хлоргидратов О-этилметилтионфосфонатов $[K_i \cdot 10^{-5} (M)] C_2H_5O(CH_3)P(S)O-R'-R$

R	R'	АХЭ	БуХЭ	R'	АХЭ	БуХЭ
морфолинил	-C ₂ H ₄ -	6,8	17	-CH(CH ₃)CH ₂ -	19,8	2,2
пиперидил	-C ₂ H ₄ -	0,5	3,4	-CH(CH ₃)CH ₂ -	5,5	5,1
гексаметилениминил				-CH(CH ₃)CH ₂ -	0,03	0,26
анабазинил	-C ₂ H ₄ -	1,9	2,7	-CH(CH ₃)CH ₂ -	3,8	2,4
лупинил	-CH ₂ -	20,0	6,6			
эпилупинил	-CH ₂ -	22,0	4,0			

Приведенные данные показывает, что в ряду N-β-оксиэтильных аналогов наиболее активным обратимым ингибитором АХЭ является пиперидиновое производное, превосходящее морфолиновый аналог более чем 20 раз. Введение пиридинного заместителя в α-положение пиперидинового цикла также приводит к снижению обратимой ингибирующей активности. Переход к бициклическим соединениям – производные лупинина и эпилупинина снижают по сравнению с пиперидиновым аналогом ингибирующую активность 70 раз. В случае О-этилметилтионфосфонатов N-β-оксипропиламинов переход от пиперидинового производного к гексаметиленовому сопровождается усилением обратимой ингибирующей активности по отношению к АХЭ более, чем в 180 раз. Причем О-этил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилен)]метилтионфосфонат самое активное и является избирательным обратимым ингибитором АХЭ.

Профилактическое действие обратимых ингибиторов АХЭ

Профилактическое действие более активных некоторых метилтионфосфонатов пиперидина, при сравнении с галантамином (LD₅₀=16мг/кг) от токсического действия армином был определен к.б.н. Г.М.Вайзбургом (таблица 3).

Профилактическое действие метилтионфосфонатов от действия армина



№	R	R'	LD ₅₀ мг/кг	Доза	Коэффициент профилактики
1	C ₃ H ₇	H	2000	1/8LD ₅₀	2,33±0,42
2	C ₄ H ₉	H	690	1/8LD ₅₀	2,00±0,17
3	i-C ₄ H ₉	CH ₃	125	1/2LD ₅₀	2,31±0,48
4	Галантамин		16	1/2LD ₅₀	1,68±0,32
				1/4LD ₅₀	1,51±0,74

Как, видно из этих данных все три метилтионфосфоната по своему защитному эффекту превосходят галантами и могут быть рекомендованы в качестве антихолинэстеразного препарата.

В четвертой главе «**супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты и её солей**» обсуждены результаты анализа физико-химических свойств ГК и её солей и комплексов, влияние природы взаимодействия «хозяин-гость», строение комплекса МАСГК и АСК, его фармакологическая активность, результаты процесса получения лекарственной формы в виде таблеток препарата ГЛАС.

Известно, что ГК и её водорастворимые соли обладают способностью солюбилизации трудно растворимых лекарственных препаратов. Также в литературе приведены сведения о том, что ГК и её производные проявляют свойства антидота при отравлении тяжёлыми металлами, алкалоидами и другими ядовитыми веществами. При этом показана возможность уменьшить дозу действия и токсичность препаратов, а также достичь увеличения их терапевтического эффекта. В целях снижения токсичности пиперидин- и гексаметилениминтионфосфонатов, обладающих высокой обратимой антихолинэстеразной активностью в отношении к АХЭ, мы попытались получить их комплексы с ГК и МАСГК. Получение комплексов ФОС в приведённых в литературе условиях и указанных растворителях не удалось. Поэтому мы попытались получить супрамолекулярные комплексы ГК и МАСГК с галантамином и гидрохлоридом дезоксипеганина (ГХ ДОП)-антихолинэстеразными препаратами, используемыми в медицине при лечении заболеваний нервной системы (БА, миастения).

Супрамолекулярные комплексы дезоксипеганина, галантамина и преднизолона с солями ГК

Получены супрамолекулярные комплексы антихолинэстеразных препаратов - алкалоидов ГХ ДОП, галантамина (ГМ) и гормонального препарата преднизолона (Пр) с МАСГК и МКСГК в 50% водно-спиртовой среде. ГК и её соли получены известными способами из экстракта корня солодки. Структура полученных комплексов определены методами ИК- и УФ-спектроскопии.

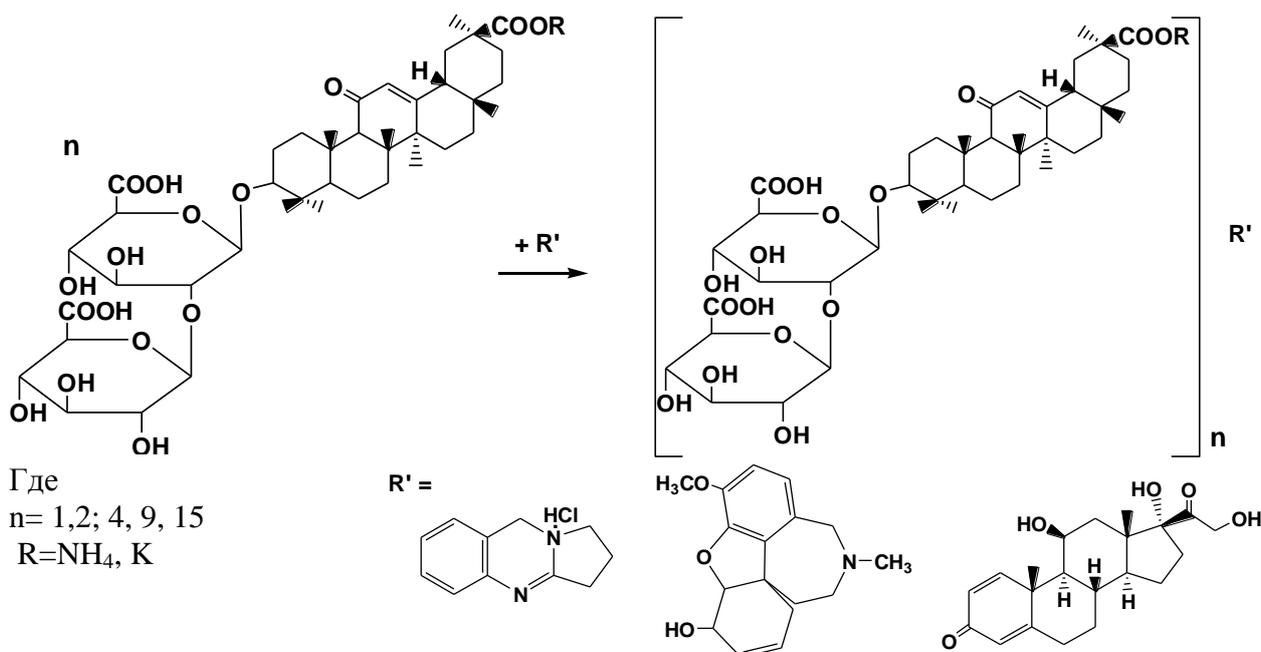


Таблица 4

Некоторые физико-химические величины и активность в отношении к ацетилхолинэстеразе комплексов ГХ ДОП и ГМ с МАСГК

№	Комплекс	$T_{пл}, ^\circ C$	R_f^*	I_{50}	pI_{50}
1.	МАСГК: ГХ ДОП (1:1)	183 ± 5	0,65	$7,80 \times 10^{-5}$	4,11
2.	МАСГК: ГХ ДОП (2:1)	187 ± 5	0,72	$5,02 \times 10^{-6}$	5,3
3.	МАСГК: ГМ (1:1)	182 ± 5	0,62	$1,44 \times 10^{-6}$	5,84
4.	МАСГК: ГМ (2:1)	190 ± 2	0,68	$2,83 \times 10^{-6}$	5,55
5.	ГХ ДОП			$4,28 \times 10^{-4}$	3,37
6.	ГМ			$6,22 \times 10^{-6}$	5,21

* - ацетон:бензол:уксусная кислота:вода (4:1:1:1)

Антихолинэстеразная активность полученных комплексов (таблица 4) изучена в сравнении с таковой для ГМ и ГХ ДОП. Из данных, приведённых в таблице 4 видно, что полученные комплексы имеют характер обратимых ингибиторов активности АХЭ эритроцитов крови человека. Способность комплекса МАСГК:ГМ (1:1) ингибировать активность АХЭ в 4,3 раз ниже, чем таковая для ГМ, а способность комплекса МАСГК:ГМ (2:1) ингибировать активность АХЭ в 2 раза выше, чем таковая для ГМ. Способность комплекса МАСГК:ГХ ДОП (1:1) ингибировать активность АХЭ в 5,4 раз выше, чем таковая для ГХ ДОП, а способность комплекса МАСГК:ГХ ДОП (2:1) ингибировать активность АХЭ в 85,6 раза выше, чем таковая для ГХ ДОП. Для комплексов МАСГК:ГХ ДОП увеличение значения pI_{50} наблюдалось параллельно с увеличением соотношения МАСГК в комплексе. Общей особенностью комплексов ГМ и ГХ ДОП является то, что постепенное увеличение их антихолинэстеразной активности связано с увеличением в их составе содержания МАСГК. Значит, изменяя соотношение компонентов в комплексах, можно достичь увеличения активности препаратов. А это очень важно при создании лекарственных препаратов пролонгированного действия.

При определении противовоспалительной активности комплексов преднизолона с солями ГК на модели каррагинина было установлено, что наибольшей активностью обладает комплекс МАСГК:Пр (9:1). Данный комплекс был выбран для дальнейших исследований и условно назван Глипред. Доклиническое определение специфической активности препарата Глипред в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг, введённых перорально, показало выраженное противовоспалительное действие препарата на моделях острого экссудативного воспаления, вызываемого действием гистамина, сератонина, каррагинина и формалина. Также установлено, что эффективность препарата превосходит таковую для преднизолона в дозе 10 мг/кг в 1,5-2 раза. Сравнительное изучение иммуносупрессивного действия этих двух препаратов в вышеуказанных дозах при пероральном введении также показало превосходство Глипреда над преднизолоном.

Выделение чистой глицирризиновой кислоты и изучение её свойств в растворах

Известно, что ГК и целый ряд её производных проявляют различную биологическую активность. Они обладают минералкортикоидным действием, проявляют противовирусную, иммуностропную, антиаллергенную, противоопухолевую и гепатопротекторную активность, а также свойства антидота. Также, они стимулируют индукцию интерферона в организме.

МАСГК была выделена из экстракта корня солодки по приведённому в литературе методу. МАСГК, степень чистоты которой определена методом ВЭЖХ и составляет 97%, соответствовала приведённым в литературе параметрам ($T_{пл.}=222\pm 2^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25}=+60\pm 2^{\circ}$; $c=0,05\%$; EtOH) и была получена с выходом 8-10%. Это приводит к увеличению её себестоимости. Поэтому свойства растворов, приготовленных из 97%-ной МАСГК полученные в сравнении с таковыми для растворов, содержащих субстанцию МАСГК 75 \pm 2%-ной чистоты, выпускаемой под торговой маркой «Глицирам». Образцы МАСГК 75 \pm 2%-ной и 97 \pm 2%-ной чистоты были условно обозначены, как МАСГК-1 и МАСГК-2, соответственно.

Для определения образующихся в растворах МАСГК мицеллярных структур и природы стабилизирующих их сил определен влияние различных агентов на вязкость растворов МАСГК-1 и МАСГК-2: мочевины (разрушающей межмолекулярные водородные связи), ксилозы (экранирующей гидрофобные взаимодействия) и KCl (электролита).

На графике, выражающем зависимость приведённой вязкости раствора МАСГК-2 от её концентрации, в точке, соответствующей 0,2%-ной концентрации, наблюдается преломление прямой, что объясняется началом изменения структуры в растворе при этой концентрации. Поэтому гидродинамические свойства растворов МАСГК были определены в концентрации 0,2% и ниже.

Кривые зависимости приведённой вязкости водных растворов МАСГК-1 и МАСГК-2 от концентрации резко отличаются друг от друга. То, что вязкость 0,2% раствора МАСГК-2 выше таковой для раствора МАСГК-1 той

же концентрации, свидетельствует о процессе широкомасштабного структурирования в растворе. Напротив, наблюдаемость процесса структурирования в концентрациях раствора, меньших, чем 0,2%, протекающего с образованием мицелл для МАСГК-1, наводит на вывод о том, что это является результатом взаимодействия между собой в её составе попутных примесей. Для 0,1%-ного раствора МАСГК в среде 0,1н КСl наблюдалось увеличение приведённой вязкости, исчезновение текучести и переход раствора в гелевое состояние. Это свидетельствует о том, что ионы K^+ в растворе влияют на процесс структурирования молекул МАСГК.

Вязкость МАСГК-1 резко снижается в 0,1 М растворе мочевины, что показывает, что процесс структурирования проходит в основном с образованием мицелл за счёт водородных связей. Кривая для МАСГК-2 (рис. 1) свидетельствует о возможности протекания процесса структурирования не только за счёт водородных связей, но и других взаимодействий (например, гидрофобных). В отличие от МАСГК-2, для МАСГК-1 под воздействием 0,01 М раствора ксилозы, экранирующей гидрофобные взаимодействия, наблюдалось влияние попутных примесей на процесс структурирования, где ксилоза экранировала это влияние (рис. 1).

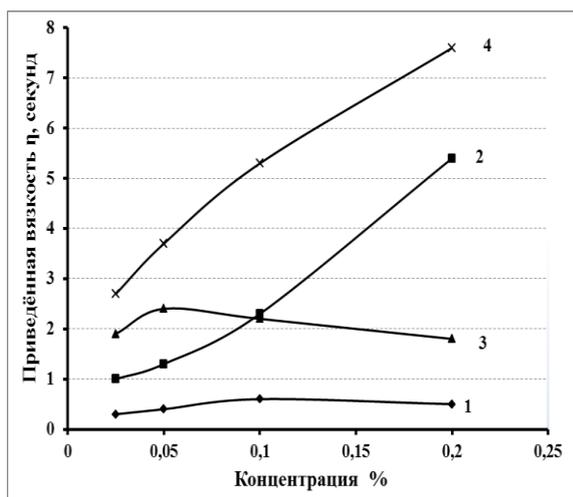


Рис. 1. Кривые зависимости приведённой вязкости растворов МАСГК от концентрации в 0,01М растворах мочевины (1,2) и 0,01М ксилозы (3,4): 1) МАСГК-1 (1,3); 2) МАСГК-2 (2,4).

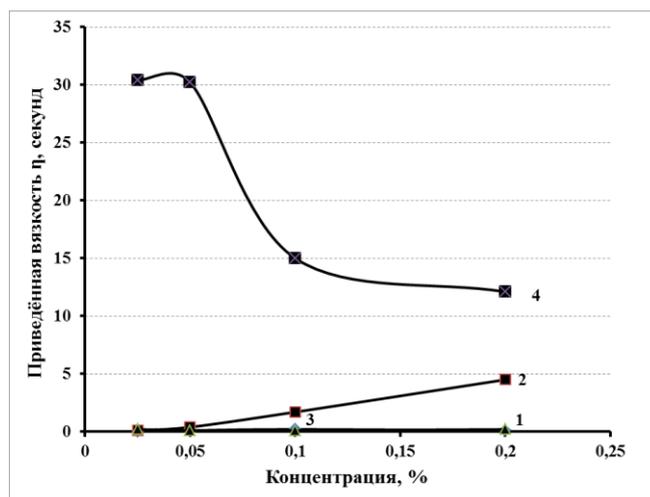


Рис. 2. Кривые зависимости приведённой вязкости растворов МАСГК от концентрации в 0,01н растворе NaOH (pH=10,3) (1,2) и 0,1н растворе HCl (pH=2,9) (3,4): 1) МАСГК-1 (1,3); 2) МАСГК-2 (2,4).

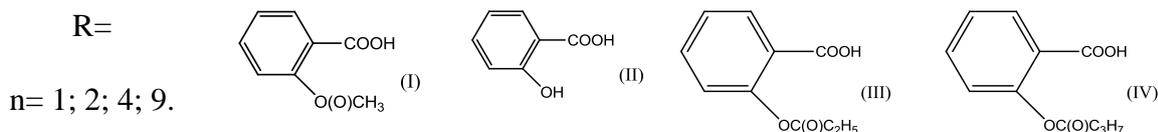
Предположение о структурировании в растворе молекул МАСГК нашло своё подтверждение в результате проведённого исследования по воздействию среды на вязкость растворов. Из графика зависимости приведённой вязкости растворов МАСГК от концентрации в среде 0,1н NaOH (рис. 2) видно, что вязкость раствора МАСГК-1 в этих условиях резко уменьшается с увеличением концентрации. Значит, по причине ионизации карбоксильных групп в щелочной среде молекулы МАСГК-1 не могут образовывать водородные связи, что приводит к разрушению мицеллярной структуры. Почти пропорциональное увеличение вязкости раствора МАСГК-2 с увеличением её концентрации (рис. 2) в щелочной среде подтверждает то, что

стабилизация молекулярного структурирования в этом случае возникает не только за счёт водородных связей, но и вследствие сильного гидрофобного взаимодействия. В кислой среде наблюдалось аномальное увеличение приведённой вязкости раствора МАСГК-2 с увеличением её концентрации (рис. 2). Вероятно, в низких концентрациях МАСГК легко гидролизуеться в кислой среде, переходя в ГК, в результате чего вязкость раствора резко возрастает. Вязкость раствора МАСГК в кислой среде намного меньше таковых в водной среде и в растворе мочевины.

Значит в кислой среде МАСГК-1 в растворе не гидролизуеться и не переходит в ГК. Причина же уменьшения вязкости раствора в протонировании карбонильного кислорода карбоксильных групп в составе молекулы, в результате чего между С=О и ОН-группами не образуется водородная связь.

Получение супрамолекулярных комплексов МАСГК с соединениями ряда СК

С целью получения супрамолекулярных комплексов МАСГК с АСК и созданию на их основе водорастворимого, малотоксичного НПВП с широким терапевтическим эффектом и, не обладающего ульцерогенным действием, в водно-спиртовых или водно-ацетоновых средах по вышеуказанной схеме были синтезированы супрамолекулярные комплексы МАСГК с СК и её эфирами (R) в различных соотношениях.



Плавление всех комплексов, как и в случае с углеводами, протекает с разложением. Комплексы не растворимы в таких органических растворителях, как метанол, этанол, ацетон и хлороформ. Они хорошо растворяются в воде, водно-спиртовой и водно-ацетоновой смесях, в водных растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Комплексы в водных растворах при концентрации выше 1,0% образуют стабильные гели.

Известно, что АСК медленно разлагается на уксусную и салициловую кислоты не только в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов, но и во влажном воздухе. При изучении гидролиза водно-спиртовых растворов комплекса МАСГК:АСК методом ЯМР- спектроскопии было установлено, что молекула АСК подвергается частичному гидролизу, содержание салициловой кислоты, образующейся при рН~ 6,0-8,0, достигает 15-18% за 24 часа, а при рН~ 2,0-3,0 в течение 24-часового гидролиза АСК её содержание уменьшается до 5% (рис. 3).

Увеличение содержания АСК в составе комплекса привело к замедлению процесса гидролиза комплексов этой кислоты с ГК и её солями до двух суток. При этом наблюдалось, что монокалиевая и моносодиевая соли ГК гидролизуют АСК с большой скоростью.

По-видимому, в процессе получения супрамолекулярного комплекса МАСГК с АСК гидроксид-ион NH₄OH, взаимодействуя с АСК, атакует

обедненный электронами карбонильный кислород, приводя к образованию промежуточного аниона. Эта реакция необратима, потому что образующаяся кислота сразу переходит в карбоксилат-анион, в результате чего равновесие реакции смещается вправо, и гидролиз протекает до конца.

При сравнительном анализе ПМР-спектров полученных комплексов МАСГК с АСК и их механической смеси (1:1) было выявлено, что в спектре смеси все 4 протона ароматического кольца имеют отличные друг от друга сигналы, наблюдаемые в слабых полях ($H_4-7,95$; $H_3-7,65$; $H_2-7,40$; и $H_1-7,20$ м.д.); при этом, в спектре комплекса МАСГК:АСК положение и характер сигналов ароматических протонов существенно меняется: $H_4-7,71$; $H_3-7,21$; сигналы H_2 и H_1 объединяются, образуя мультиплет с центром в 6,70 м.д.

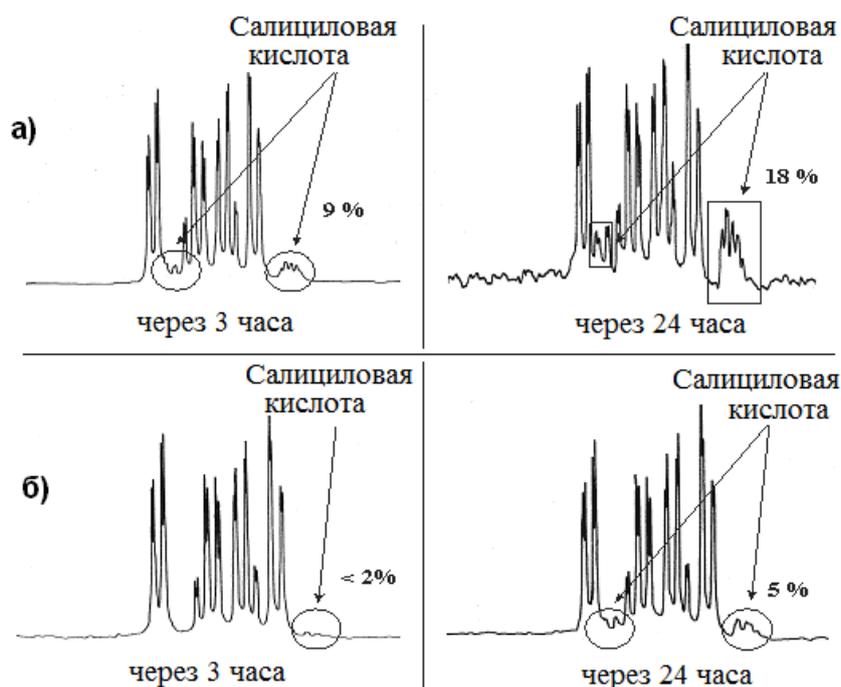


Рис. 3. ЯМР-спектры динамики гидролиза комплексов МАСГК с АСК в водно-спиртовых растворах а) в нейтральной среде рН~6,0-8,0; б) в сильнокислой рН~2,0-3,0

ПМР-спектры комплексов МАСГК с ПСК и БСК похожи на вышеописанные, но есть небольшие изменения в химических сдвигах, вызванные различной концентрацией. Такое изменение в химических сдвигах можно объяснить только образованием комплекса.

Таким образом, при получении супрамолекулярных комплексов солей ГК (монокалиевой, моносодиевой и моноаммониевой) с АСК и другими ацилсалицилатами наблюдается усиление гидролиза АСК до салициловой кислоты; при этом, скорость гидролиза зависит от реакционной среды (рН) и концентрации ацилсалицилата.

В силу возможности сделать вывод о существовании взаимодействий (гидрофобных, Ван-дер-Ваальсовых и др.) и связей в комплексе на основе различий в их спектрах, которые можно получить с помощью различных спектроскопических методов, были сняты УФ- и ИК-спектры полученных комплексов.

Сравнивая ИК- спектры МАСГК и её комплексов можно наблюдать целый ряд различий, что свидетельствует об образовании комплексов типа «хозяин-гость» (таблица 5). Природа гостевой молекулы и изменение

молярного соотношения компонентов влияет на характер образующихся водородных связей.

Например, в ИК-спектре комплекса МАСГК:СК (1:1) полосы поглощения при 1728 см^{-1} в высокочастотной области соответствует $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{O}-\text{H}$ связи, при 1660 см^{-1} – фрагменту $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{NH}_4^+$, а при 1643 см^{-1} – фрагменту $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}$, что свидетельствует об участии в комплексообразовании катиона NH_4^+ МАСГК и карбоксильной группы СК.

Таблица 5

Природа водородных связей в супрамолекулярных комплексах

Комплекс	Природа водород. связи	Комплекс	Природа водород. связи
МАСГК:АСК (1:1)	$\text{OH}_{\text{МАСГК}}\cdots\text{O}=\text{C}<$ (карбоксиль., сл.эфирной)	МАСГК:СК (1:1)	$(\text{NH}_4)^+\cdots\text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{СК}}$
МАСГК:АСК (2:1)	$\text{OH}_{\text{МАСГК}}\cdots\text{O}=\text{C}<$ (карбоксиль., сл.эфирной)	МАСГК:СК (2:1)	$\text{OH}_{\text{МАСГК}}\cdots\text{OH}_{\text{СК}}$
МАСГК:АСК (4:1)	$(\text{NH}_4)^+\cdots\text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{АСК}}$	МАСГК:БК (2:1)	$(\text{NH}_4)^+\cdots\text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{БК}}$

Напротив, в ИК-спектре комплекса этих веществ, взятых в молярном соотношении 2:1, сохраняются максимумы поглощения свободных карбоксильных групп МАСГК и СК, что свидетельствует об образовании водородной связи между гидроксильными группами углеводной части МАСГК ($3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$) и ОН-группой СК.

В ИК-спектре комплекса МАСГК:АСК (1:1) наблюдалось исчезновение характерных для молекулы АСК полос поглощения при 1755 см^{-1} и 1693 см^{-1} и сохранение максимумов поглощения свободных и аммоний-замещённой ($\text{O}=\text{CO}-\text{NH}_4^+$) карбоксильных групп МАСГК. Увеличение интенсивности поглощения в ИК-спектре при 1720 см^{-1} и появление новой полосы поглощения при 1705 см^{-1} позволяет сделать вывод о том, что они являются следствием взаимодействия между ОН-группами углеводной части молекулы МАСГК и сложноэфирной группировкой, а также карбонильными фрагментами ($\text{C}=\text{O}$) свободных карбоксильных групп АСК. Увеличение интенсивности максимумов поглощения при 1726 см^{-1} в $3250\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре комплекса МАСГК:АСК (2:1) можно объяснить образованием межмолекулярных водородных связей. Появление в ИК-спектре комплекса МАСГК:АСК (4:1) максимумов поглощения при 1723 см^{-1} и 1658 см^{-1} вместо характерных для молекул АСК полос поглощения при 1755 см^{-1} и 1693 см^{-1} свидетельствует о том, что в этом комплексе водородные связи образованы при участии ОН-групп углеводной части МАСГК, катиона NH_4^+ , а также сложноэфирных и карбоксильных групп АСК.

Таким образом, можно предположить, что комплекс образуется за счёт водородных связей, возникающих с участием свободных карбоксильных и сложноэфирных групп, катиона NH_4^+ МАСГК и двух молекул кристаллизационной воды в составе соли, а также за счёт межкомпонентных гидрофобных взаимодействий. ИК-спектры комплексов МАСГК с АСК и подобными соединениями характеризуются наличием в них максимумов

поглощения, соответствующих ОН-группе ($3500-3250\text{ см}^{-1}$), и прилежащему к агликону карбонильному фрагменту ($1728-1718$ и $1656-1648\text{ см}^{-1}$). Смещение максимумов поглощения, свойственных С=О и ОН-группам реагентов, в низкочастотную область ($5-20\text{ см}^{-1}$) свидетельствует о том, что комплексы образованы за счёт водородных связей.

Анализ УФ-спектров комплексов МАСГК:АСК (1:1) и (2:1) показал наличие в них максимумов поглощения при 239 нм и 256 нм, что соответствует прилежащей к агликону карбонильной группе МАСГК (О=C-C=C-). Исчезновение специфических для АСК полос поглощения при 225 нм и 300 нм свидетельствует о комплексообразовании. На основе отсутствия максимумов поглощения при 239 нм и 300 нм в УФ-спектре комплекса МАСГК:АСК (4:1) и появления максимума поглощения при 257 нм можно предположить, что комплекс свободен от поверхностных воздействий и образован в основном за счёт водородных связей.

Природа гостевых молекул в составе супрамолекулярных комплексов оказывает значительное воздействие на гидродинамические свойства растворов МАСГК. Увеличение содержания гостевой компоненты в комплексах МАСГК-2 с АСК или СК приводит к увеличению вязкости растворов. Причиной одинаковой вязкости 0,2%-ного раствора молекулярных комплексов бензойной кислоты (БК) и таковой для раствора МАСГК-2, а также увеличения вязкости раствора молекулярных комплексов в концентрации меньше 0,2% по сравнению с таковой для раствора МАСГК-2, является то, что гостевые молекулы усиливают процесс структурирования молекул МАСГК-2 и что с увеличением полярности в ряду БК<АСК<СК усиливается процесс мицеллообразования.

Изучение зависимости вязкости комплексов от температуры показало, что при относительно низких температурах (25°C) водородные связи хорошо образуются за счёт более полярных гостевых молекул, тогда как с увеличением температуры (40°C) основную роль начинают играть гидрофобные взаимодействия. Поэтому при этой температуре молекулярные комплексы с более гидрофобной БК, чем СК и АСК, обладают большей вязкостью.

Вышеприведённую мысль также подтверждает то, что вязкость раствора комплекса, содержащего более гидрофильную СК, в растворе ксилозы, экранирующей гидрофобные взаимодействия, в 3 раза превышает таковую для раствора комплекса с БК, имеющей гидрофобную природу. В присутствии мочевины, разрушающей водородные связи и усиливающей гидрофобные взаимодействия, высокая вязкость наблюдалась в растворах молекулярных комплексов МАСГК с БК. Это свидетельствует о наличии сильного гидрофобного взаимодействия и о присоединении БК к процессу структурирования (рис. 4).

Резкое снижение (почти до 0) вязкости растворов молекулярных комплексов МАСГК с АСК и СК в щелочной среде ($\text{pH}=10,3$) (рис. 5) можно объяснить почти полным разрушением мицеллярных структур, нейтрализацией карбоксильных групп МАСГК и их переход в карбоксилат-ионы, что приводит к потере способности образовывать водородные связи.

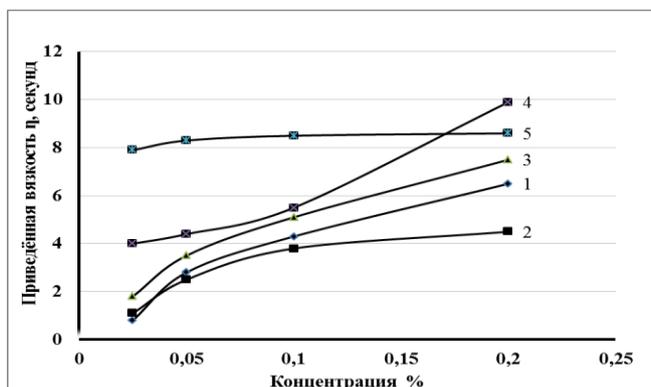


Рис. 4. Кривые зависимости приведённой вязкости растворов супрамолекулярных комплексов от концентрации в 0,01M растворе мочевины (25°C) 1) МАСГК-2:АСК (1:1); 2) МАСГК-2:АСК (4:1); 3) МАСГК-2:СК (1:1); 4) МАСГК-2:БК (1:1); 5) МАСГК-2:БК (2:1).

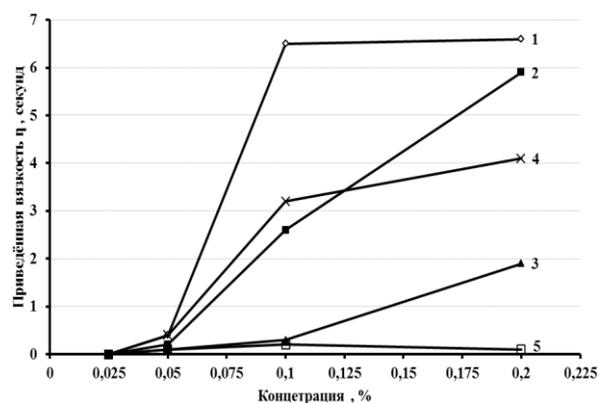


Рис. 5. Кривые зависимости приведённой вязкости растворов супрамолекулярных комплексов от концентрации в 0,01n растворе NaOH (pH-10,3) (25°C): 1) МАСГК-2: АСК (1:1); 2) МАСГК-2: АСК (4:1); 3) МАСГК-2: СК (2:1); 4) МАСГК-2: БК (2:1); 5) МАСГК-1: АСК (1:1).

Предположение о том, что стабилизация структурирования в растворах МАСГК-2 происходит не только за счёт водородных связей, а также в силу гидрофобных взаимодействий, подтверждается очень малым снижением вязкости растворов её молекулярных комплексов в щелочной среде, особенно при высоких концентрациях ($c=0,2\%$).

Аномальный характер кривых вязкости растворов комплексов в кислой среде, т.е. уменьшение значения η при увеличении концентрации ($C=0,05\%$; $0,025\%$) может быть связано с переходом МАСГК-2 в ГК в малых концентрациях. При определении воздействия ионов K^+ на вязкость растворов молекулярных комплексов веществ с МАСГК-2 было обнаружено резкое увеличение вязкости. Это можно объяснить стабилизацией пространственных сетевидных структур вследствие того, что расстояние между функциональными группами, приводящими к гидрофобно-гидрофильным взаимодействиям близко по значению к радиусу иона K^+ . Также, в растворах молекулярных комплексов с концентрацией 0,1% и выше наблюдалось исчезновение текучести и переход растворов в гелевое состояние.

Значит, молекулы БК, СК и АСК в процессе комплексообразования располагаются между мицеллами, образованными в растворах МАСГК, и во время такого расположения возникают гидрофобные взаимодействия и водородные связи.

В пятой главе «**Фармакологическое исследование и технология получение супрамолекулярного комплекса МАСГК:АСК (ГЛАС)**» приведены данные противовоспалительной, интерферониндуцирующей активности, результаты доклинической исследования общей фармакологии и токсикологии, разработка нормативно-технической документации препарата ГЛАС.

Проведены доклинические испытания противовоспалительной и ранозаживляющей активности супрамолекулярных комплексов на модели экссудативного воспаления, вызываемого различными флогогенами, а также

их действия на пролиферативное воспаление, иммунную систему и токсичности. Фармакологическая активность препарата ГЛАС изучена сотрудником лаборатории фармакологии Института биоорганической химии, к.б.н. Выповой Н.Л.

Противовоспалительная активность определена на модели эксудативного воспаления, вызываемого внутрибрюшинным введением крысам субплантарным способом 0,1 мл 1% карагенина, 2% формалина, 0,5% серотонина, 0,1% гистамина и 1% уксусной кислоты (1 мл на 100 г животного веса) (таблица 6). ГЛАС (10 и 25 мг/кг), АСК (100 мг/кг, ЕД₅₀ для крыс) и МАСГК (50 мг/кг) были введены крысам за 1 час до инъекции флогогенов.

Исследования показали явное действие комплекса ГЛАС против эксудативного воспаления, вызываемого каррагенином, формалином, серотонином, гистамином и уксусной кислотой. Комплекс в малых дозах проявил в 2 и более раз большую активность, чем исходные компоненты АСК (модель карагенинового и уксусного перитонита) и МАСГК (модель гистамина и серотонина), а также положительно влиял на деструкцию мембранных белков (модель формалина). Было показано, что в отличие от АСК на модели каррагенина, комплекс ГЛАС на 30-60% подавлял рост опухолей, возникающих в результате острого и хронического эксудативного воспаления, т.е. наблюдается усиление фармакологических свойств веществ-синергизм. Установлено, что терапевтический индекс (LD₅₀/ED₅₀) комплекса ГЛАС выше такового для МАСГК в 4 раза и в 52 раза такового для АСК, токсичность комплекса в 6 раз меньше, чем таковая для АСК (таблица 6).

Определение ранозаживляющей активности комплекса было проведено на коже крыс. Было установлено, что испытанный комплекс в дозах 10 и 25 мг/кг уменьшает на 9-15 дней время заживления и очистки поверхности раны; этот дозозависимый эффект возрастает с увеличением дозы (в дозе 25 мг/кг-на 50%).

Таблица 6

Антиэксудативная активность, летальные, эффективные дозы и терапевтические индексы комплекса ГЛАС и АСК

Доза	Антиэксудативная активность, %					LD ₅₀ мг/кг	ED ₅₀ мг/кг	Тер.инд. LD ₅₀ /ED ₅₀
	Кара- генин	Пере- тонит	Фор- малин	Серо- тонин	Гис- тамин			
ГЛАС /10	50	51	50	40	50	10000	12	833
ГЛАС/ 25	77	77	51	58	72			
*АСК/ 100	50	54	37	32	25	1600	100	16
*МАСГК/ 50	49	49	50	70	62	10000	50	200

*- контроль

При определении действия комплекса ГЛАС на пролиферативное воспаление было показано, что он обладает явным противовоспалительным действием на модели «адьюванта», а также профилактическим и лечебным

действием; в дозах 10 и 25 мг/кг комплекс ГЛАС по своему антипролиферативному действию превосходит АСК в 2 раза.

Интерферониндуцирующая активность комплекса ГЛАС (изучена д.б.н Саиткуловым А.) исследована в различных способах введения и дозах. Самая высокая интерферониндуцирующая активность наблюдалась в дозе 10 мг/кг. Титр интерферона при ректальном введении составил 4096-8192 ед/мл, при пероральном введении- 2048 ед/мл, при интраназальном- 1024-2048 ед/мл, а при внутрибрюшном- 2048-4096 ед/мл (таблица 7).

Таблица 7

Динамика накопления интерферона в крови мышей при введении комплекса ГЛАС в различных дозах

Доза комплекса ГЛАС, мг/кг	Способ введения	Интерферон-индуцирующая активность ед/мл	Доза комплекса ГЛАС, мг/кг	Способ введения	Интерферон-индуцирующая активность ед/мл
5	Внутри-брюшинный	1024	5	Ректаль-ный	2048
10		2048-4096	10		4096-8192
25		2048	25		2048
50		1024-2048	50		1024-2048
5	Перо-ральный	128-256	5	Интро-назальный	4
10		2048	10		1024-2048
25		2048	25		512
50		1024-2048	50		256-512
Контроль (физ. раств.)	Ректаль., интраназ.	--			

Иммуностимулирующая активность была оценена по увеличению веса ядерных клеток в тимусе и селезёнке и по увеличению титра интерферона в крови животных.

Общие доклинические фармакологические и токсикологические исследования показали, что комплекс ГЛАС относится к V классу малотоксичных веществ ($LD_{50} > 10\ 000$ мг/кг); не обладает кумулятивным, аллергенным и кожно-резорбтивным действием; не оказывает токсичного эффекта на динамику веса и движение животных, периферические показатели крови, функцию печени, почек и других органов, а также на патоморфологию тканей при каждодневном или многократном пероральном введении; не влияет на гемолиз эритроцитов при постоянном введении (но вызывает стойкую гипокоагуляцию в малых количествах, что может происходить за счёт уменьшения агрегационной активности тромбоцитов и уменьшение синтеза прокоагулянтов в печени); не обладает выраженным эффектом на сердечно-сосудистую систему, дыхание, центральную и периферическую нервные системы.

Таким образом, проведённые исследования показали, что комплекс ГЛАС обладает интерферониндуцирующим, выраженным антиэкссудатив-

ным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием и наряду с этим не оказывает токсического эффекта на организм.

Разработка нормативно-технической документации для препарата ГЛАС

Технология получения таблеток ГЛАС была разработана совместно с сотрудниками Ташкентского фармацевтического института д.фарм.н., профессором Х.М. Юнусовой, к.фарм.н., доц. А.М.Усуббаевым и к.фарм.н. З.Х.Зуфаровой.

Все работы по качественному и количественному анализу препарата ГЛАС выполнены согласно требованиям XI Государственной Фармакопеи. Разработан метод определения количеств основных компонентов и посторонних веществ в составе субстанции ГЛАС методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Основываясь на полученных результатах, были разработаны проекты временной фармакопейной статьи для субстанции ГЛАС и её лекарственной формы в виде таблеток, подготовлена опытная партия таблеток. Успешно проведены клинические исследования в 3-х клинических учреждениях города Ташкента, подготовлены отчёты об испытаниях, которые представлены в ГУККЛС и МТ МЗ РУз для получения разрешения на производство. По решению Президиума Фармакологического комитета МЗ РУз препарат разрешен к применению в медицинской практике и рекомендован для регистрации (решение заседание Президиума ФК МЗ РУз № 5 от 18 ноября 2014 года).

В шестой главе «**Условия и методы получения метилтиофосфонатов и комплексов глицирризиновой кислоты**» приведены методики синтеза исходных соединений, сложных эфиров тионфосфоной кислоты, выделение, очистка и получение комплексов глицирризиновой кислоты и её солей.

ВЫВОДЫ

1. Синтезирован ряд эфиров О-алкилметилфосфоновой, О-алкилметилтиофосфоновой кислот на основе N-β-оксиэтил- и N-β-оксипропилморфолина, пиперидина, анабазина, гексаметиленмина, лупинина и эпилупинина. При наличии в молекуле О-алкилметилтионфосфонатов двух и более асимметрических центров, в спектрах ПМР наблюдается эффект диастереомерной анизохронности в виде удвоения сигналов протонов метильной группы непосредственно связанной с атомом фосфора, это свойства поможет при установлении структур подобных соединений.

2. Для хлоргидратов О-алкилметилфосфонатов, О-алкилметилтионфосфонатов и О-алкилфенилфосфонатов изучена антихолинэстеразная активность в отношении к АХЭ эритроцитов крови человека и БуХЭ сыворотки крови лошади. Все изученные соединения являются обратимыми ингибиторами АХЭ и БуХЭ; сравнение значений K_i метилфосфонатов и метилтионфосфонатов лупинина, эпилупинина и N-β-оксиэтилпиперидина показало, что замена фрагмента P=O на P=S приводит к резкому возрастанию антихо-

линэстеразной активности в отношении АХЭ и БуХЭ (тионовый эффект), это имеет важное значение при создании новых эффективных ингибиторов АХЭ.

3. О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидил)]- и О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонаты являются сильными конкурентными обратимыми ингибиторами АХЭ и БуХЭ, проявляющие высокую специфичность в отношении к АХЭ. Установлено, что О-алкил-О-[N-(β-оксиэтилпиперидил)]метилтионфосфонаты обладают эффективным профилактическим действием от токсического воздействия армина, в будущем это послужит для создания препаратов обладающих эффективными антидотными свойствами на основе метилтионфосфонатов.

4. Получены супрамолекулярные комплексы солей ГК с ГХ дезоксипеганина, галантамином, преднизолоном, их структуры изучены методами УФ- и ИК-спектроскопии. Показано, что комплекс МАСГК:ГХ ДОП (2:1) по антихолинэстеразному действию превосходит ГХ ДОП в 85,3 раза и в 8,3 раз менее токсичен. По иммуносупрессивному действию комплекс преднизолона с МАСГК (Глипред) в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг при пероральном введении превосходит эффект самого преднизолона в дозе 10 мг/кг, это явилось основой разработке лекарственных средств Дезоксипеганама и Глипреда.

5. Впервые получены супрамолекулярные комплексы солей ГК с СК, АСК, ПСК, БСК. Определены физикохимические константы комплексов, и их структура изучена методами УФ- и ИК-спектроскопии. На основе спектральных методов (УФ и ИК) подтверждено образование новых комплексов МАСГК за счёт гидрофобных взаимодействий и водородных связей между хозяйскими и гостевыми молекулами, это имеет важное значение при подтверждении структур, вновь получаемых комплексов на основе ГК

6 В целях определения природы сил, влияющих на процесс структурирования молекул воды и вязкость растворов была изучена гидродинамика растворов МАСГК-1 (75%-ной чистоты) и МАСГК-2 (97% чистоты) (в концентрациях 0,2% и ниже) при воздействии различных агентов: мочевины (разрушающей межмолекулярные водородные связи), ксилозы (оказывающей влияние на гидрофобные взаимодействия) и КСl (электролита), в результате чего было установлено, что процесс структурирования в растворах может происходить не только за счёт водородных связей, но и сильных гидрофобных взаимодействий, это поможет объяснить процесс образования комплексов.

7. В результате фармакологических исследований было установлено, что полученный новый комплекс МАСГК:АСК (ГЛАС) обладает интерферониндуцирующим, выраженным антиэкссудативным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием и вместе с этим не оказывает токсического влияния на организм; терапевтический индекс (LD_{50}/ED_{50}) ГЛАС выше таковых для МАСГК и АСК в 4 и 52 раза, соответственно, а токсичность в 6 раз меньше токсичности АСК; впервые показано, что в дозах 10 и 25 мг/кг пролиферативное действие этого комплекса в 2 раза

превосходит таковое для АСК, это стало основанием для создания противовоспалительного препарата на основе данного комплекса.

8. Разработаны временная фармакопейная статья для субстанции ГЛАС и её лекарственной формы (таблетки), проект технологии получения лекарственной формы в виде таблеток (0,05 г), и подготовлена опытная партия таблеток. Успешно проведены клинические исследования в 3-х клинических учреждениях города Ташкента, подготовлены отчёты об испытаниях, которые представлены в ГУККЛС и МТ МЗ РУз для получения разрешения на производство. По решению Президиума Фармакологического комитета МЗ РУз препарат разрешен к применению в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCES 14.07.2016.K/B/T.13.01 AT INSTITUTE OF
BIOORGANIC CHEMISTRY AND THE NATIONAL UNIVERSITY OF
UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

GAFUROV MAKHMUDJON BAKIEVICH

**SYNTHESIS AND REVEALING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF
DERIVATIVES ALKALOIDS AND TRITERPENOIDS OF OLEANANE
SERIES (GLYCYRRHIZINIC ACID)**

**02.00.10 - Bioorganic chemistry
(chemical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016

The subject of doctoral dissertation is registered at Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number: 30/09/2014/V2014.5. K72

Doctoral dissertation is carried out at Institute of Bioorganic Chemistry.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address: <http://ss.biochem.uz> and on Information-educational portal «ZiyoNet» to address: www.ziynet.uz.

Scientific Consultant:

Dalimov Davranbek Nigmanovich

doctor of sciences in chemistry, professor

Official opponents:

Mavlyanov Saidmukhtar Maksudovich

doctor of Sciences in chemistry, professor

Ramazanov Nurmurod Sheralievich

doctor of sciences in chemistry, senior scientist

Abdushukurov Anvar Kabirovich

doctor of sciences in chemistry, professor

The leading organization:

Tashkent Institute of chemistry and technology

Defence will take place on «___» november 2016 at ___ at meeting of the Scientific council 14.07.2016./K/B/T.13.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry and the National University of Uzbekistan at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63.

Doctoral dissertation is available at Information Resource Centre of Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fa[: (99871) 262 70 63), e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of dissertation sent out on «___» november 2016 year.

(mailing report _____ on «___» november 2016 year)

A.S.Turaev

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of sciences in chemistry, professor

M.I.Asrarov

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of sciences in biology, professor

A.A.Akhunov

Chairman of scientific seminar under the scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of sciences in biology, professor

INTRODUCTION (Annotation of the Doctoral Dissertation)

The topicality and relevance of the dissertation topics. Highly effective reversible inhibitors of the acetylcholinesterase (AChE) are widely used in the world for alleviation of poisoning by organophosphorus pesticides and in the treatment of illnesses such as Alzheimer's disease, myasthenia gravis, glaucoma, paralysis, and paresis. Therefore, the development of highly effective reversible inhibitors of AChE for the use in therapy of different pathologies of the central nervous system, a search among these preparations with antidotal action, chemical modification of the pharmacop, as well as the creation of low-dose dose, water-soluble drugs with a wide range of therapeutic index by using the complexing agents are an important issue today.

With the acquisition independence of Uzbekistan, organization of scientific-research works on creation of the low-dose, effective pharmaceuticals from local herbs for treatment of a number of diseases, and conduction of enhanced measures to provide the population with quality drugs at a high level medicine has led to a definite successes

At present, on the basis of glycyrrhizic acid (GA) by molecular encapsulation, complexes of the poorly soluble pharmacopons were obtained, where the desired effect was achieved at very small amounts of the pharmacopons. This method is considered as the most effective way to reduce the side effects of many drug; on the basis of GA and its derivatives, the drugs against acquired immunodeficiency syndrome, skin and stomach cancers, as well as anti-inflammatory water-soluble drugs with low doses and a wide of the therapeutic index are created and put into practice. The research in this area is an urgent task of the bioorganic chemistry and medicine.

The present doctoral dissertation is, to some extent, an accomplishment of the tasks set in the Resolution 416 of the Cabinet of Ministers dated 14 July 2016 «On the procedures to support domestic manufacturers of medicinal drugs and medical devices» and other legislative documents related to the above mentioned activities.

Compliance of the investigation with Priority Directions in Science and Technology of the Republic of Uzbekistan. This work was performed in accordance with the Priority Directions in Science and Technology of the Republic of Uzbekistan, VI: «Medicine and Pharmacology».

Review of international research on the topic of the dissertation¹. Research aimed at the study of the structure of AChE, search for the reversible competitive inhibitors, creating the low-dose, broad-spectrum drugs by modifying the pharmacopon are being held in leading scientific centers and universities of the world, such as the Institute of Organoelement Compounds, Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Ufa and Novosibirsk (Russia) Institutes of Organic Chemistry, Weizmann Institute of Science (Israel), National

¹ ¹ Research and commentary on the thesis developed in www.sciencedirect.com, <https://www.researchgate.net>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> and developed on the basis of other sources.

Institute of Radiological Sciences (Japan), Institute of Clinical Pharmacology, Universität Würzburg (Germany), Stanford University, National Institutes of Health (USA), University of Cambridge, University of Oxford (Great Britain), Shanghai Institute of Materia Medica (China), Australian National University (Canberra, Australia), the Institute of Bioorganic Chemistry (Uzbekistan), National University of Uzbekistan.

As a result of the research carried out around the world for determining the active sites of the enzyme, the development of diagnosis and treatment of neural diseases such as Alzheimer's, Parkinson's diseases and myasthenia gravis, and creation of low-dose broad-spectrum drugs, a number of the following scientific results have been obtained: it was found that the active site of AChE is composed of 3 major fragments: the catalytic triad, oxyanionic and anionic centers, which are directly involved in the hydrolysis of acetylcholine (Weizmann Institute of Science; Australian National University); it is shown that the use of effective competitive reversible AChE inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease, myasthenia gravis and Parkinson's disease produces effective results; a medicinal drug, Nivalin (Galantamine) («Sanokemiya», Austria), tacrine (donepezil), after passing all the tests at the Food and Drug Administration (USA), have been approved for using in the medicinal practice; eptastigmin, huperzine, velnaxin have been registered as AChE inhibitors and had potential therapeutic effects in treating the Alzheimer's syndrome (Food and Drug Administration); a clathrate complexes of glycyrrhizic acid (GA), with various psychotropic, kardiotropic, anti-inflammatory and hormonal drugs have been obtained and it was found that the desired effects were achieved at a 17-times lower content of the substance of pharmacopoeia in clathrate (Ufa Institute of Organic Chemistry).

In the world, the research is being conducted to study the structure of AChE, the search for its reversible competitive inhibitors, to create high-performance, low-dose drugs used in the treatment of nervous diseases, in the following priority areas: search for drugs antidote action among the reversible competitive inhibitors of AChE; chemical modification of pharmacopoeia, creating of low-dose water-soluble drugs with a wide therapeutic index by using complexing agents.

Degree of study of the problem. Many foreign scientists, such as, A.P. Brestkin, M.Ya. Mihelson, V.I. Rozengart, M.I. Kabachnik, N.A. Loshadkin, Silman I., Sussman JI, Soreq H., Seidman S., and Zhang Y. have conducted studies on determining the structure of active center and molecular mechanism of action of AChE that hydrolyses the neuromediator, acetylcholine, designing the highly effective low-dose drugs used against neurologic diseases mediated by the enzyme, AChE. They demonstrated that the especially important anticholinesterase drugs are the organophosphorus compounds (OPs). Some of them (such as armin, phosphacol) are used in medicine as pharmaceuticals, whereas others are currently used as highly effective insecticides. Also, the possibility of using effective reversible AChE inhibitors in the prevention of poisoning by OPs was elucidated. The high efficiency of the reversible AChE inhibitors in the treatment Alzheimer's disease was demonstrated.

To date, some complexes of the GA with acidic and double salts of various biogenic metals, esters and other derivatives series were obtained and their biological activities were studied (Tolstikov GA, LA Baltina, Sasaki J., Morita T., Yamamoto K., Soltesz J.). The complex-forming properties of GA has been used in medical practice to create remedies by complex formation with conventional drugs in order to increase their activity and expand the ways of treatment, as well as for the purposes of the molecular encapsulation. It was noted that due to the solubilizing capacity of 18 β -N-GA and its salts, its complexes with almost insoluble in water hydrocortisone, prednisone, uracil, and nystatin become water soluble, and they lost their negative properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

In Uzbekistan, studies on the AChE active site and searching for its effective inhibitors were carried out under the supervision of A.S. Sadykov and A.A. Abduvahobov. Research on isolation of glycyrrhizic acid – the main component of the licorice root, to build on its basis the derivatives with effective and broad therapeutic action have been conducted by the Institute of Bioorganic Chemistry, the Institute of Plant Chemistry, Chemical-Pharmaceutical Research Institute and the National University of Uzbekistan.

However, obtaining of the supramolecular complexes of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (MASGK) with pharmakon, their structure, physicochemical properties and biological activities had been studied not sufficiently and, in some instances, non-systematically.

Therefore, studies on the search for efficient reversible inhibitors of AChE with antidotal action among alkaloids, nitrogenous heterocyclic compounds containing methyl esters and phenylphosphonic acid fragments, creation of a broad therapeutic medicines and drugs based on GA and its salts, as well as on AChE inhibitors and drugs with anti-inflammatory activity, is highly demanded and has important scientific and practical significance.

Relation of the Dissertation topics to the thematic plans of the scientific research project carried out at the Institute: The Dissertation studies have been performed within the following projects: GNTF 15-15 «Designing and development of effective non-steroidal inflammatory drug based on local herbs without ulcerative effect» (2003-2005), A-10-108 «Designing and developing intranasal use NSAID from local herbs» (2006-2008), FA-A12-T175 « Designing the technology of dosage forms of the anti-inflammatory drug «GLAS», local haemostatic medicine «Glilagin» and hemostatic intravenous medicine «Lagovin» (2009-2011), IFA-2012-6-3 «Development of technology for tablets NSAID GLAS, clinical experiments and production of prototypes» (2012-2013), A11-T102 «Development of low-dose water-soluble supramolecular complexes of prednisolone» (2012-2014), the FA-A11-T067 «Designing and development of the technology for the substance of the anticholinesterase (AChE) drug, Desoxypeganam, and medicinal dosage form of Glipred drug for prevention and treatment of myasthenia gravis» (2015-2017)

The aim of the study is to develop drugs with a wide therapeutic medicinal action on the basis of nitrogen-containing organophosphorus reversible inhibitors

of AChE possessing an antidote effect and anti-inflammatory drugs based on certain derivatives of glycyrrhizic acid.

Study tasks:

the synthesis of a number of esters of methylphosphonic, phenylphosphonic and methylthiophosphonic acids containing residues of nitrogen-containing heterocyclic compounds – piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, anabazine, lupinine, epilupinine; determining of their structure by physical and chemical methods;

study of the anticholinesterase properties of the synthetic esters; study of the pharmaco-toxicological and antidotal properties of the identified effective competitive reversible AChE inhibitors;

isolation of GA in pure form from a thick concentrate of licorice root extracts;

obtaining the supramolecular complexes of monoammonium and monopotassium salts of GA with prednisolone, deoxypeganine, galantamine; study of their physical and chemical properties;

synthesis of complexes of the monoammonium (MASGA), monosodium (MSSGA) and monopotassium (MPSGA) salts of GA with salicylic (SA), acetyl- (ASA), propionyl- (PSA) and butyryl-salicylic (BSA) acids, study of their physical and chemical properties;

Study of the anti-inflammatory and anticholinesterase properties as well as the interferon-inducing effects of the synthesized complexes;

Creating the anti-inflammatory drugs on the basis of the most active complexes and their dosage forms; development of the Transitional Pharmacopoeia Article (TPA) for the substances and dosage forms, laboratory regulations, obtaining an experimental batch of the drug's and their dosage forms.

As an object of the study, the alkaloids, the nitrogen-containing heterocyclic compounds and their complex organophosphorus esters, MASGA, MSSGA and MPSGA, BSA, PSA, ASA, SA, prednisolone, deoxypeganine, galantamine and their supramolecular complexes were used.

The subject of the study is obtaining the supramolecular complexes on the basis of alkaloids and the esters of the nitrogen-containing heterocycles, the GA, MASGA, MSSGA, MPSGA, studying their structure, kinetics of inhibition of cholinesterase, the interferon-inducing and anti-inflammatory activity.

Research methods. In the study, the methods of organic and bioorganic chemistry (filtration, distillation, extraction, freeze drying), physicochemical (viscosity) and physical (optical spectroscopy) methods, chromatography (thin layer, column, high performance liquid) were used.

The scientific novelty of the research is as follows:

based on alkaloids and some nitrogen-containing heterocyclic compounds (piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, anabazine, lupinine, epilupinina), complex esters and salts of the methyl-, methylthion- and phenyl-phosphonic acid complementary to the active surface of AChE have been synthesized;

defined the appearance of the diastereomeric anisochronism effect in the NMR spectra of the methylthiophosphonic acid derivatives with two or more asymmetric centers have been demonstrated;

effective reversible inhibitors of AChE was found.

the research showed the structure-activity relationships;

supramolecular complexes of GA salts with effective reversible AChE inhibitors – alkaloids Deoxypeganine hydrochloride (DOP HC) and galantamine in different proportions have been synthesized;

it shows that MASGA and DOP GA (2:1) has high cholinesterase active and less toxicity;

the gel formation of the aqueous solution of the obtained supramolecular complexes of GA and its salts was studied and the critical micelle concentration were determined; presumed mechanism of the process was proposed;

the interferon-inducing activity of the created supramolecular complexes has been studied; on the basis of the most effective complex, an anti-inflammatory drug, GLAS, has been created.

Practical results of the study are:

as a result of the performed studies, some methylthiophosphonates of piperidine and hexamethyleneimine were identified as effective reversible inhibitors of AChE and antidotes against organophosphorus poisoning;

relatively high anticholinesterase activity and low toxicity of the complex MASGA DOP GA (2:1) compared to the DOP GA was the basis for the beginning of the research on the Desoxypegane anticholinesterase drug;

It was shown that the complex MSPGA and prednisolone (9:1) at a dose of 2.5 and 5.0 mg/kg (prednisolone content was 0.11 and 0.22mg/kg, respectively) has equal immunosuppressor activity as prednisolone at a dose of 10 mg/kg;

based on the study of the hydrodynamic properties of supramolecular complexes of MASGA and substances with variable logical structure (SA, ASA, PSA, BSA) with different reagent ratios, it was suggested that the reason for the structuring of water is the initial micelle formation and the subsequent emergence of pseudo-polymer grids;

for the first time, the catalytic effect of salts GA on the hydrolysis of ASA and its analogues has been revealed and a theoretically possible mechanism of this process has been suggested;

it was shown that the complex MASGA and ASA (drug GLAS) can be produced for local raw materials, and it can replace the imported foreign products in the treatment of acute respiratory infectious diseases;

The reliability of the results is confirmed by the fact that they are derived from the application of modern physical and chemical methods of research. Statistical processing was performed using Student's t test with the calculation of the means and boundary values of the confidence intervals. The expert evaluations of the specialists in the field, practical implementation of research results, discussions of the results of research at the national and international conferences and the publication of research results in peer-reviewed scientific publications and

obtained patents confirmation that the results obtained are highly reliable and valuable.

Theoretical and practical significance of the study. The theoretical significance of these results is that carried out systematic, targeted synthesis of new organophosphorus compounds with a number of heterocyclic bases and alkaloids detected pattern changes reversible cholinesterase activity in response to changes heteroatoms P=O and P=S group, as well as the complexity of the heterocyclic organophosphorus inhibitor moiety. For the first time the possibility of organophosphorus competitive reversible inhibitors of AChE protect against the toxic effect of organophosphorus poisons. A possible mechanism of gelation and solubilization of water GA solutions, its derivatives and supramolecular complexes. This phenomenon of solubilisation is apparently associated with the effective inclusion of insoluble components of the micelles through the formation of supramolecular complexes with molecules of GA and its derivatives.

The practical significance of the thesis lies in the fact that the identified laws served as a good reason to create drugs based on the method of molecular encapsulation, and allowed us to develop an effective, anti-inflammatory drug GLAS low dose, water-soluble forms of anticholinesterase drug DOP GC and prednisolone.

Implementation of the research results. By results of researches of the active site of the enzyme to create AChE inhibitors used in the treatment of nervous diseases and malodoznych drugs with a wide spectrum of action:

A patent for an invention (№1109, 28.03.94) of the Patent Office of the State Committee of Science and Technology of the Republic of Uzbekistan on the hydrochloride of O-butyl-O-2-[N-piperidyl] isopropyl metiltionphosphonat having anticholinesterase activity has been obtained. This product makes it possible to create the antidote agent for the protection of the enzyme AChE from the organophosphorus poisons.

On the basis of the conducted research on local herbs, a dosage form of anti-inflammatory drug, GLAS, has been designed. For substances and dosage form of the GLASS drug, all the regulatory and technical documents have been prepared and submitted to the General Directorate of Quality Control of Medicines and Medical Equipment (GDQCMME) of the Ministry of Health. By decision of the Ministry of Health of the Presidium of the Pharmacological, the drug has been approved for the use in medical practice and recommended for registration (decision of the meeting of the Presidium of the Pharmacological Committee, protocol number 5 of 18 November 2014)

Approbation of the research results. Results of the study were reported and were tested in 12 Conferences, including the Scientific Conference of Young Scientists for Commemoration of Academician S.Yu.Yunusov (Tashkent, 2004), «Farmatsiyada ta'lim, fan va ishlab chiqarishning dolzarb muammolari» (Tashkent, 2005, 2007), «Tabiiy hom-ashyolar asosida dori vositalarining olinishi, taxlili va qo'llanilishidagi yutuqlar» (Tashkent, 2006), «Improving the relationship between education and science in XXI century and topical issues to improve the quality of excellence» (Shymkent, Kazakhstan, 2006), 7th International

Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Tashkent, 2007), at the IV Congress of microbiologists of Uzbekistan (Tashkent 2008), «Current issues of education, science and production in the pharmacy» (Tashkent, 2009), Russian Conference on Organic Chemistry, dedicated to the 75th anniversary of the founding of the Institute of Organic Chemistry, ND Zelinsky Academy of Sciences (Moscow, Russia, 2009), the international scientific conference «Actual problems of development of Bioorganic Chemistry» (Tashkent 2010, 2013), «O'zbekistonda tabiiy birikmalar kimyosining rivoji va kelajagi» (Tashkent, 2016).

Publication of the research results. On the doctoral dissertation topics, total of 43 scientific works have been published. Of these, 15 scientific research papers, including 3 in international and 12 in domestic journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of basic scientific results of doctoral theses; 1 patent of Ruz has been received.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an Introduction, six Chapters, Conclusions, the List of References, and the Supplements. The volume of the dissertation is 190 pages.

MAIN CONTENT OF DISSERTATION

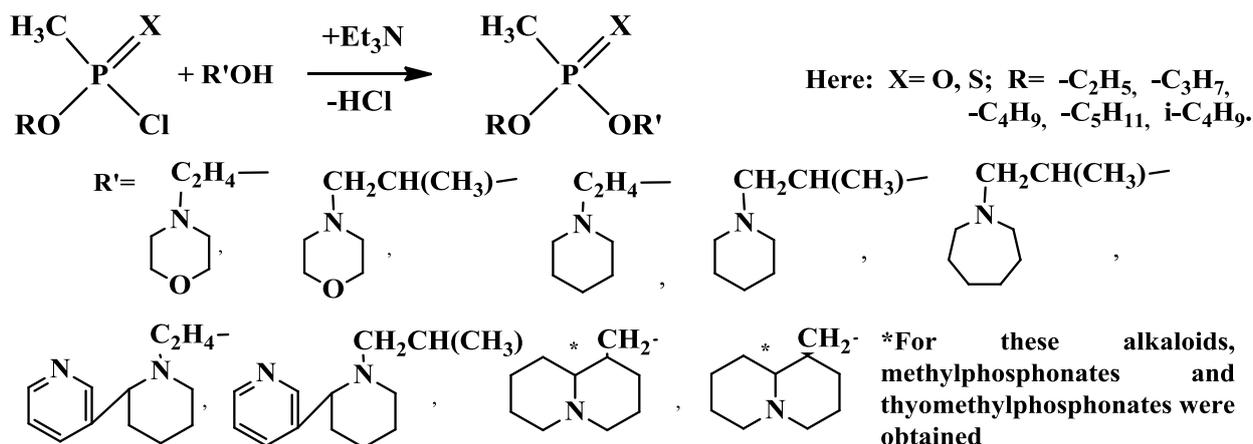
In the **Introduction**, the urgency and relevance of the theme of the dissertation is noted, the goal and objectives, as well as a subject of study formulated, which research priority areas of science and technologies of the Republic of Uzbekistan are stipulated, scientific novelty and practical results of the research are presented, the accuracy of the results obtained, revealed theoretical and practical significance of the results are proved, a list of implementation in practice of the research results as well as information on published works and the thesis structure are given.

In the first chapter «**structure of acetylcholinesterase. Low-dose drug design**», an analysis of the published data on the structure of the active surface of the AChE and mechanism of action of inhibitors are given; the information about diseases associated with the violation of AChE function, such as Alzheimer's disease, myasthenia gravis are described, and preparations used in their treatment are listed. Analysis of literature data on the use of supramolecular chemistry techniques in producing the low-dose drugs and on the biological properties of compounds behaving as «masters» in the formation of complexes such as the «host-guest» are critically analysed. On the basis of the literature review, the objects for the investigation are selected.

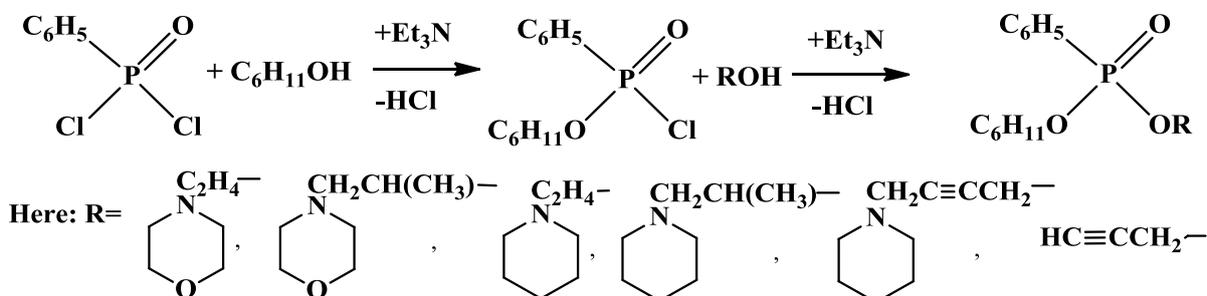
In the second chapter of the thesis, «**Synthesis of organophosphorus inhibitors**», methods of obtaining of some nitrogen-containing heterocyclic compounds and alkaloids with methyl esters, metiltion-, phenyl- and phenylthiophosphonic acid residues are described, determining their confirmation by physico-chemical methods are given.

Synthesis of esters O-alkylmethylphosphonic, O-alkylmethylphosphonic acids containing residues of alkaloids and heterocyclic nitrogen-containing

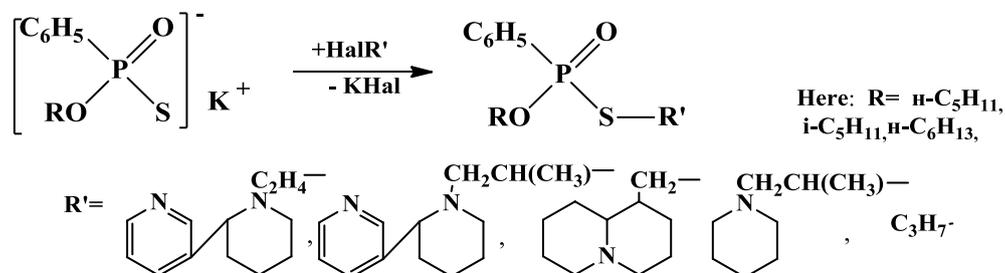
heterocycles such as morpholine, piperidine, hexamethyleneimine, anabasine, lupinine, epilupinin, carried out according to the following scheme:



Esters of O-cyclohexylphenylphosphonic acid produced as follows:



O-alkylphenylthiophosphonic esters of certain heterocyclic acids with amino alcohols were prepared according to the following scheme:



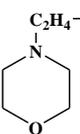
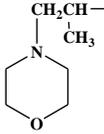
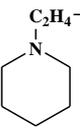
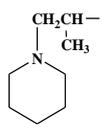
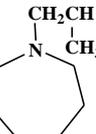
The structure of the synthesized compounds confirmed by IR spectra, PMR- and mass-spectra, and some of their physical and chemical constants were identified.

In the third chapter, «Anticholinesterase activity of a series of methylthiophosphonic nitrogen heterocyclic compounds and alkaloids», the findings on research of the anticholinesterase activity of the synthetic esters of phosphonic acids are discussed. Anticholinesterase activity of the synthesized compounds were determined for the human red blood cells acetylcholinesterase (AChE K.F.1.1.7.) with a specific activity of 2.7 U/mg and horse serum butyrylcholinesterase (BuChE K.F.1.1.8.) with a specific activity of 29 E/mg.

Among the compounds studied, hydrochlorides of the methylthiophosphonic morpholine, piperidine and hexamethyleneimine showed a relatively high specificity for the AChE, these data are given in Table 1.

Table 1

The reversible anticholinesterase activity of CG O-alkylmethylthion-phosphonates
 $[K_i (M, \times 10^{-5})]$ RO(CH₃)P(S)OR'

R	R'	AChE	BuChE	$\frac{K_i \text{ AChE}}{K_i \text{ BuChE}}$	R'	AChE	BuChE	$\frac{K_i \text{ AChE}}{K_i \text{ BuChE}}$
-C ₂ H ₅		6,83	17	0,4		19,8	21,8	0,91
-C ₃ H ₇		0,59	0,27	2,19		16,7	70	0,24
C ₄ H ₉		2,18	139	0,016		0,49	0,86	0,57
C ₅ H ₁₁		7,76	-	-		10,4	4,45	2,34
i-C ₄ H ₉		6,7	7,2	0,93		3,9	9,5	0,41
-C ₂ H ₅		0,3 (1,8)*	3,4(4,7)	0,09		5,55	5,1	1,09
-C ₃ H ₇		0,66(42,6)	67,0(1,5)	0,01		1,24	2,15	0,58
C ₄ H ₉		0,46(32,1)	4,7(16,1)	0,1		0,22	0,39	0,57
C ₅ H ₁₁		0,56(20,6)	1,5(10,1)	0,37		0,106	1,34	0,08
i-C ₄ H ₉		1,95	1,2	1,625				
-C ₂ H ₅		0,027	0,26	0,1				
-C ₃ H ₇		0,065	0,037	1,76				
C ₄ H ₉		0,031	0,26	0,12				
C ₅ H ₁₁		0,023	0,63	0,037				
i-C ₄ H ₉		0,036	0,21	0,17				

* Figures in brackets (constant oxygen analogs) are shown for comparison

It is shown that the hydrochloride of O-alkyl-O-[N-(β-oxyethylmorpholinyl)]methylthionphosphonates and O-alkyl-O-[N-(β-oxypropylmorpholinyl)]methylthionphosphonates are reversible inhibitors of mixed type with respect to both AChE and BuChE (Table 1). Upon interreaction of O-alkyl-O-[N-(β-oxyethylmorpholinyl)]methylthionphosphonates with AChE, the extension of the K_i O-alkyl radical from O-ethyl to propyl, the reversible inhibitory activity increased by 1.8 times. Such a change in the structure of the oxygen analogs is followed by a gradual decline in inhibitory activity by about 11 times. Among methylthionphosphonates N-β-oxyethylmorpholine, O-propyl derivative was the most active. A similar pattern of change in the reversible inhibitory activity upon elongation of the alkyl radical in case of the interaction of methylthionphosphonates with BuChE resulted in a two-fold increase in the activity. When comparing the action towards the AChE of the oxygen analogs with the thione ones, it can be seen that the hydrochloride of O-ethyl-O-[N-(β-oxyethylpiperidinyl)]methylthionphosphonate was 6 times, O-propyl derivative 64,5 times, and O-butyl derivative was 69.8 times more active. A similar comparison of such action of these compounds towards the BuChE showed that the «thione» effect appears only for the more hydrophobic compounds. In general, the «thione» effect is more typical for the interaction with AChE, and the tested compounds exhibited a relatively high selectivity towards AChE. By comparing the values of K_i of the methylphosphonate with N-β-oxyethylpiperidine thione analogs, it was shown that the substitution of P=O group with P=S in the

molecules of the inhibitor series resulted in a significant increase in the efficiency of the reversible anticholinesterase activity.

Hydrochlorides of the O-alkyl-O-[N-(β -oxypropylpiperidiny)]methylthionphosphonates exhibited a weak activity against AChE when compared with the analogues of the N- β -oxyethylpiperidin. In addition to the O-ethyl-O-[N-(β -oxypropylpiperidiny)]methylthionphosphonate, other derivatives had greater specificity of action with respect to AChE.

Hydrochlorides of O-alkyl-O-[N-(β -hydroxypropylhexamethyleneimine)]-methylthionphosphonates turned out to be reversible inhibitors of AChE and BuChE with a pronounced competitive nature. Changing the length of the O-alkyl radical from ethyl to amyl did not change significantly the anticholinesterase activity when they interact with AChE. In this series, the O-propyl derivative had the least inhibitory activity. When interacting with BuChE, the hydrochlorides of O-alkyl-O-[N-(β -oxypropylhexamethyleniminy)]methylthionphosphonates, except for the O-propyl derivative, exhibited a weak inhibitory activity than towards the AChE. Comparison of the values of K_i for AChE and BuChE showed that most of these compounds were specific for AChE.

When comparing the K_i values of these compounds with piperidine and morpholine methylthiophosphonates, it is seen that the hexamethyleneimine derivatives are more active reversible inhibitors of AChE. Moreover, O-ethyl-O-[N-(β -oxypropylhexamethylenimino)]methylthionphosphonate, by its reversible inhibitory activity, is superior to the corresponding piperidine derivative by more than 205 times. Thus, the hydrochlorides of O-alkyl-O-[N-(β -hydroxypropylhexamethyleniminy)]methylthionphosphonates were highly reversible competitive inhibitors of AChE, superior in their action to all the analogs in this class of compounds.

Reversible anticholinesterase activity of hydrochlorides of O-ethyl-methylthionphosphonates containing the residues of alkaloids and heterocycles

Data on the reversible inhibitory activity of hydrochlorides O-ethyl-methylthionphosphonates of N- β -hydroxyethyl and N- β -hydroxypropylamine, lupinine, epilupinina are shown in Table 2.

The presented data show that, among N- β -hydroxyethyl analogues, the most active reversible inhibitor of the acetylcholinesterase is the piperidine derivative, which surpasses the morpholino analogue by more than 20 times. Introduction of the pyridyl substituent at an α -position of pyridyl cycle also leads to a decrease in the reversible inhibitory activity. Transition to bicyclic compounds – derivatives of lupinine and epilupinina, reduces, in comparison to the pyridyl analogue, the inhibitory activity by 70 times. In the case of O-ethyl methyl phosphonate thione N- β -hydroxypropyl amine, the transition from a pyridyl derivative to a hexamethylene is accompanied by strengthening the reversible inhibitory activity towards the acetylcholinesterase by more than 180 times. And O-ethyl-O-[N-(β -hydroxypropylhexamethylene)]methylthionphosphonate is the most active and is also a selective reversible inhibitor of the AChE.

Table 2

Reversible anticholinesterase activity of hydrochlorides of O-ethylmethyl- thione phosphonates [$K_i \cdot 10^{-5}$ (M)] $C_2H_5O(CH_3)P(S)O-R'-R$

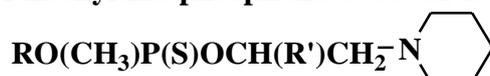
R	R'	AChE	BuChE	R'	AChE	BuChE
morpholinyl	-C ₂ H ₄ -	6,8	17	-CH(CH ₃)CH ₂ -	19,8	2,2
piperidyl	-C ₂ H ₄ -	0,5	3,4	-CH(CH ₃)CH ₂ -	5,5	5,1
hexamethyleniminyl				-CH(CH ₃)CH ₂ -	0,03	0,26
anabasine	-C ₂ H ₄ -	1,9	2,7	-CH(CH ₃)CH ₂ -	3,8	2,4
Lupinine	-CH ₂ -	20,0	6,6			
epilupinil	-CH ₂ -	22,0	4,0			

Preventive effect of the reversible inhibitors of AChE

The preventive effect of some, more active, methylthio phosphonates of piperidine, compared to galantamine (LD₅₀=16mg/kg) from toxic action by armin has been defined by the Candidate of Science (PhD) in Biology, G.M.Vayzburg.

Table 3

Preventive effect of methylthio phosphonates towards the action of armin



№	R	R'	LD ₅₀ mg/kg	Dose	Preventive coefficient
1	C ₃ H ₇	H	2000	1/8LD ₅₀	2,33±0,42
2	C ₄ H ₉	H	690	1/8LD ₅₀	2,00±0,17
3	i-C ₄ H ₉	CH ₃	125	½LD ₅₀	2,31±0,48
4	Galantamine		16	½LD ₅₀	1,68±0,32
				1/4LD ₅₀	1,51±0,74

As it is apparent from this data, all three methylthio phosphonate, by their protective effects, surpass the galantamine and can be recommended as anticholinesterase preparations.

In the fourth chapter, «**Supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and its salts**», the physical and chemical properties of the glycyrrhizic acid (GA) and its salts and complexes, the effects of the nature of interaction «host-guest», the structure of the complexes of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (MASGA) and acetylsalicylic acid (AA), its pharmacological activities, the results of the procedure of preparing the medicinal form as tablets of GLAS are discussed.

It is known that glycyrrhizic acid (GA) and its water-soluble salts possess an ability of solubilization of poorly soluble medical products. Also, in the literature data, it was mentioned that glycyrrhizic acid (GA) and its derivatives exhibit the properties of an antipillbox at poisoning with heavy metals, alkaloids and other poisonous substances. Possibility to reduce the dose of action and toxicity of preparations and enhancing their therapeutic effect is thus shown. With the purpose of decreasing the toxicity of the piperidine- and hexamethylene phosphonates possessing a high reversible anticholinesterase activity towards the acetylcholinesterase, we have attempted to obtain their complexes with glycyrrhizic acid (GA) and mono ammonium salt of glycyrrhizic acid (MASGA). It was impossible to obtain the complexes of POC under the conditions described

in the literature. Therefore, we have tried to obtain the supramolecular complexes of glycyrrhizic acid (GA) and mono ammonium salt of glycyrrhizic acid (MASGA) with galantamine and hydrochloride deoxypeganine (HCh DOP) – anticholinesterase preparations used in medicine for treatment of diseases of nervous system (Alzheimer's disease, AD, myasthenia).

Supramolecular complexes of deoxypeganine, galantamine and prednisolone with GA salts

The supramolecular complexes of anticholinesterase preparations – alkaloids HCh DOP, galantamine (GM) and a hormonal preparation, prednisolone (Pr), with GA, MASGA and monopotassium salt of glycyrrhizic acid (MPSGA) in 50% water-alcoholic medium. The GA and its salts are prepared by the established methods from the licorice root extracts. The structure of the obtained complexes is studied by methods IR- and UV-spectroscopy.

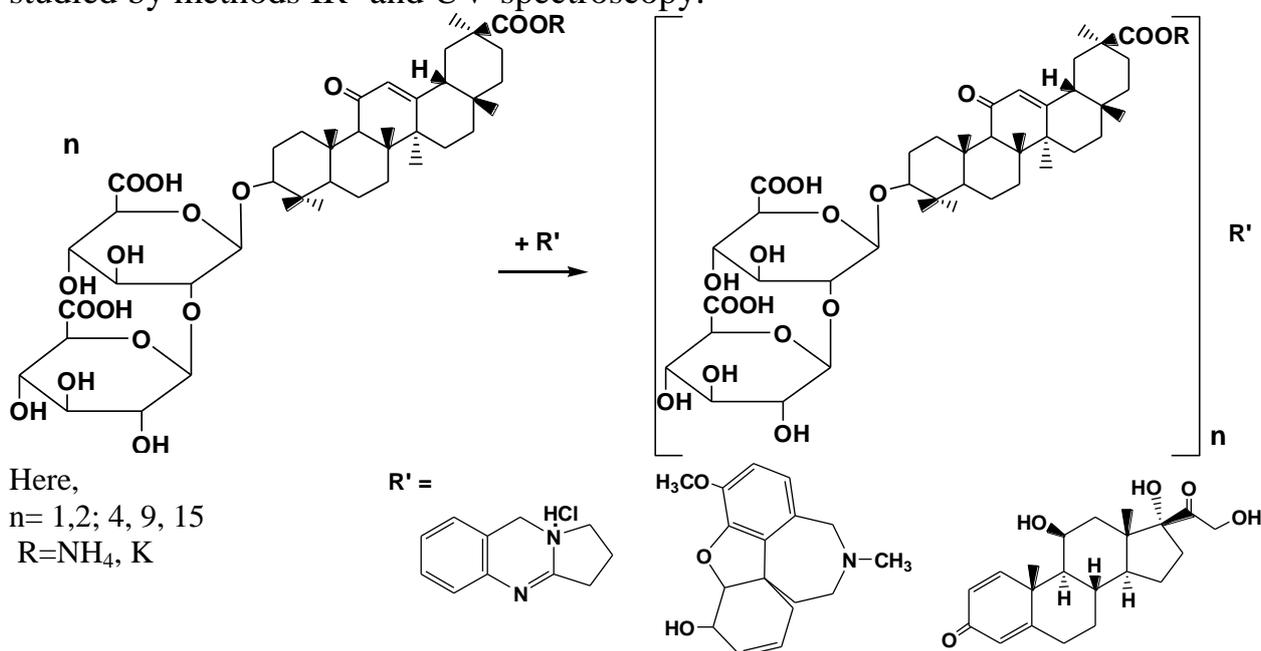


Table 4

Some physical and chemical parameters and activity towards acetylcholinesterase of the complexes of HCh DOP and GM with MASGA

N ^o	Complex	T _{melt} , °C	R _f [*]	I ₅₀	pI ₅₀
1.	MASGA HCh DOP (1.1)	183±5	0,65	7,80x10 ⁻⁵	4,11
2.	MASGA HCh DOP (2.1)	187±5	0,72	5,02x10 ⁻⁶	5,3
3	MASGA GM (1.1)	182±5	0,62	1,44x10 ⁻⁶	5,84
4	MASGA GM (2.1)	190±2	0,68	2,83x10 ⁻⁶	5,55
5	HCh DOP			4,28x10 ⁻⁴	3,37
6	GA			6,22x10 ⁻⁶	5,21

* - acetone:benzene:acetic acid:water (4:1:1:1)

Anticholinesterase activity of the obtained complexes (Table 4) is studied in comparison with that for GM and HCh DOP. From the data presented in Table 4, it can be seen that the obtained complexes have a character of reversible inhibitors towards the acetylcholinesterase of erythrocytes of human blood. The ability of the complex MASGA:GM (1:1) to inhibit the activity acetylcholinesterase was 4.3 times lower than that for GM, whereas the ability of complex MASGA:GM (2:1)

to inhibit the activity acetylcholinesterase was 2 times higher than that for GM. The ability of the complex of MPSGA:HCh DOP (1:1) to inhibit the activity of the acetylcholinesterase was 5.4 times higher than that for HCh DOP, and the ability of the complex of MPSGA:HCh DOP (2:1) to inhibit the activity of acetylcholinesterase was 85.6 times higher than that for HCh DOP. For complexes of MPSGA:HCh DOP, an increase in the value of pI_{50} was observed in parallel with the increase in ration of MASGA in a complex. The general feature of complexes of GM and HCh DOP is that their gradual increase in anticholinesterase activity is connected with an increase in their content in the structure of MASGA. Therefore, it is possible to increase the activity of preparations changing the relative ration of the components in the complexes. And it is very important for creation of medical products with the prolonged action.

Studying the anti-inflammatory activity of complexes of prednisolone with GA salts on the model carragenine, it has been established that the greatest activity exhibits the complex MPSGA:Pr (9:1). Therefore, this complex has been chosen for the further researche and tentatively named as Glipred. Pre-clinical research of specific activity of the preparation of Glipred in the doses of 2.5 and 5.0 mg/kg administered orally, has shown a profound anti-inflammatory effect on the models of sharp exudative inflammation caused by action histamine, serotonin, carragenine and formalin. Also, it was established that the efficiency of the preparation surpasses that for prednisolone in a dose of 10 mg/kg by 1.5-2 times. Comparative study of the immunosuppressive actions of these two preparations in the above-stated doses upon oral administration also has shown the superiority of Glipred over prednisolone.

Isolation of pure glycyrrhizic acid and study its properties in solutions

It is known that glycyrrhizic acid and a number of its derivatives exhibit various biological activities. They have mineralocorticoid effects, exhibit antiviral, immunotropic, anti-allergic, anti-tumor and hepato-protective activities as well as the antidote properties. Also, they stimulate an induction of interferon in the body.

MASGA (mono ammonium salt of glycyrrhizinic acid) was isolated from an extracts of licorice root by the method given in the literature. The degree of purity of MASGA determined by HPLC was 97%, which is consistent with the literature parameters ($T_{melt}=222\pm 2^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25}=+60\pm 2^{\circ}$; $c=0,05\%$; EtOH); the yield was about 8-10%. The relatively low yield leads to an increase in its cost. Therefore, the properties of the solutions prepared from 97% MASGA (mono ammonium salt of glycyrrhizic acid) were studied in comparison with those for the solutions containing the substance of MASGA at $75\pm 2\%$ purity manufactured under the trademark «Глицирам» (GLISIRAM). The batches of MASGA of $75\pm 2\%$ and of $97\pm 2\%$ purity were provisionally designated as MASGA-1 and MASGA-2, respectively.

For detecting the micellar structures in MASGA (mono ammonium salt of glycyrrhizinic acid) formed in the solutions and for studying the nature of the stabilizing force we tested the effects of different agents on viscosity of the

solutions of MASGA-1 and MASGA-2, such as urea (which breaks the intermolecular hydrogen bonds), xylose (which shields the hydrophobic interactions) and KCl (an electrolyte).

The graph, which expresses the dependence of the reduced viscosity of the MASGA-2 solution on its concentration, at the point corresponding to 0,2% concentration, there is a breaking point of the straight line. It is owing to the beginning of the structural changes of the solution at this concentration. Therefore, MASGA solutions' hydrodynamic properties were studied at a concentration of 0,2%, or below.

The curves of the reduced viscosity of water solutions of MASGA -1 and MASGA -2 on the concentration sharply differ from each other. The fact that the viscosity of a 0,2% solution of MASGA-2 is above that of MASGA-1 solution of the same concentration is an indication of the widespread process of structuring in the solution. Conversely, observability of structuring process at the concentrations of the solution less than 0,2% due to formation of micelles for MASGA-1 leads to the conclusion that this is a result of an interaction between incidental impurities in its compositions. For MASGA 0,1% solution in 0,1 N KCl medium, we observed an increase of the reduced viscosity, disappearance of fluidity and then the transition of solution to the state of a gel. This indicates that the K^+ ions in the solution affect the structuring process of MASGA molecules.

Viscosity of the MASGA-1 dramatically reduced in 0,1 M urea, indicating that the structuring process mainly occurs due to a micelle formation via hydrogen bonds. The curve for MASGA-2 (Fig. 1) suggests the possibility that the occurrence of the structuring process is not only due to the hydrogen bonds, but also due to some other interactions (e.g. hydrophobic, etc.).

Unlike MASGA-2, for the MASGA-1 under the influence of a 0.01 M solution of xylose, which shields the hydrophobic interactions, we observed the effect of impurities on the structuring process where xylose screened this effect (Fig. 1).

The assumptions about the structuring of molecules in solution MASGA were confirmed by a result of the study on the impact of the environment on the viscosity of the solutions. From a plot of the characteristic viscosities against the MASGA solution concentration in the medium of 0,1 N NaOH (Fig. 2), it is seen that the viscosity of the solution of MASGA-1 under these conditions decreases sharply with increasing the concentration. Hence, because of the ionization of the carboxyl groups in alkaline medium, MASGA-1 molecules cannot form hydrogen bonds, which leads to the destruction of the micellar structure. Almost proportional increase in viscosity of solution of MASGA-2 with increasing its concentration (Fig. 2) in an alkaline medium proves that stabilization of the molecular structuring in this case arises not only due to the hydrogen bonds, but also due to the strong hydrophobic interaction. In an acidic environment, we observed an abnormal

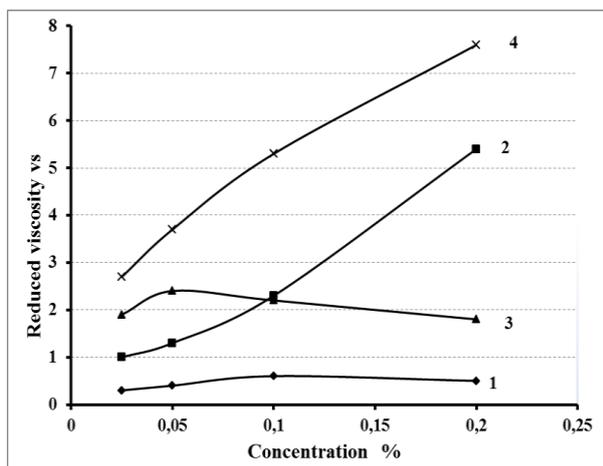


Fig. 1. The curves of the reduced viscosity of the solutions in the concentration MASGA 0,01M solution of urea (1,2) and 0,01M xylose (3,4): 1) MASGA-1 (1,3); 2) MASGA-2 (2,4)

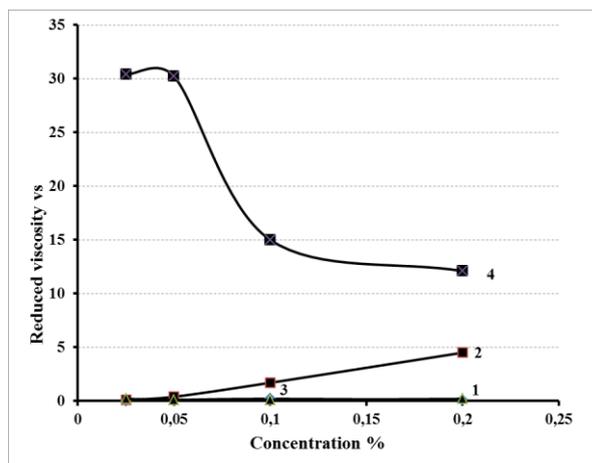
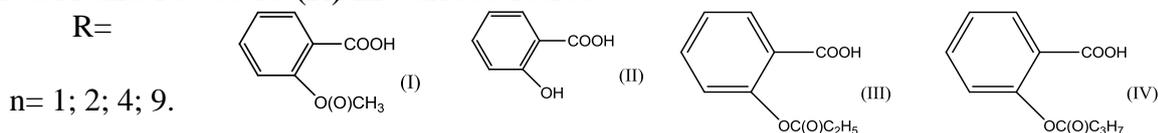


Fig. 2. Curves of the reduced viscosity of the solutions in the concentration MASGA 0,01N NaOH solution (pH 10,3) (1,2) and 0,1 N HCl solution (pH = 2,9) (3,4) 1) MASGA -1 (1,3); 2) MASGA-2 (2,4).

increase in the reduced viscosity of the MASGA-2 solution with an increase of its concentration (Fig. 2). Possibly, at low concentrations, MASGA was readily hydrolyzed in acidic medium, turning to an acidum glycyrrhizicum, whereby the viscosity of the solution increases dramatically. MASGA solution viscosity in an acidic environment is much lower than those in an aqueous medium in the urea solution. Hence, the MASGA 1 in acidic medium is not hydrolyzed in solution and does not turn to acidum glycyrrhizicum. The reason for the decrease in the solution viscosity is the protonation of the carbonyl oxygen of the carboxyl groups in the molecule, and, as a result, no formation of the hydrogen bond between the C=O and the OH groups.

Obtaining of the supramolecular complexes of MASGA with salicylic acid and its derivatives

In order to obtain the supra-molecular complexes of MASGA with ASA and create on their basis the water-soluble, low-toxic NSAIDs with wide therapeutic effects and non-ulcerative, in water-alcohol or water-acetone medium under the above scheme were synthesized the supra-molecular complexes of MASGA with the SA and its esters (R) in various ratios.



Melting of all of these complexes, as in the case of carbohydrates, proceeds with decomposition. Complexes are not soluble in organic solvents such as methanol, ethanol, acetone and chloroform. They are readily soluble in water, water-alcohol and water-acetone mixtures, in aqueous alkaline solutions and alkali metal carbonates. Complexes in aqueous solutions at concentrations higher than 1,0% form stable gels.

It is known that ASA decomposes slowly into acetic and salicylic acid not only in alkaline solutions and alkali metal carbonates, but also in a moist air. In the

study of the hydrolysis of water-alcohol solutions of MASGA:ASA complex by the method of NMR spectroscopy, it was found that the molecule of ASA undergoes partial hydrolysis; the content of salicylic acid formed at pH ~ 6,0-8,0 reaches 15-18% in 24 hours and at pH ~ 2,0-3,0 for 24-hour hydrolysis of ASA its content decreases to 5% (Fig. 3).

The increase in ASA in the complex led to a slowdown of the process of hydrolysis of the complexes of this acid with GA and its salts for up to two days. In this case, it was observed that mono potassium and monosodium salts of GA hydrolyzed ASA at high speed.

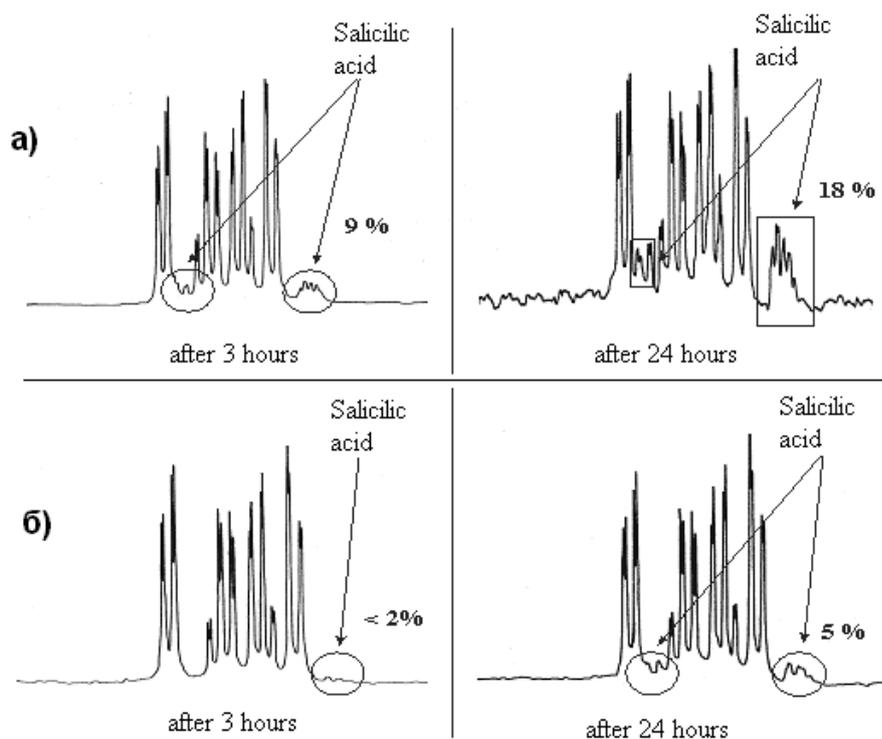


Fig. 3. NMR - spectra of dynamics of hydrolysis MASGA complexes with ASA in hydro-alcoholic solution A) in a neutral medium of pH ~ 6.0-8.0; b) in a strongly acidic pH ~ 2,0-3,0

Apparently, during the preparation of a supra-molecular complex of MASGA with ASA, the hydroxide ion of NH_4OH , interacting with ASA, attacks the carbonyl oxygen depleted of electrons, resulting in the formation of an intermediate anion. This reaction is irreversible, because the formed acid directly transferred to a carboxylate anion, whereby the reaction equilibrium is shifted to the right, and hydrolysis proceeds to the end.

A comparative study of NMR spectrums obtained for the complexes of MASGA with ASA and their mechanical mixture (1:1) has revealed that the spectrum of a mixture of all 4 of the aromatic ring protons have signals different from each other, which was observed in weak fields (H_4 -7,95; H_3 -7,65; H_2 -7,40; and H_1 -7,20 ppm); at the same time, in the spectrum of the complex MASGA:ASA, the location and nature of the aromatic proton signals varies considerably: H_4 -7.71; H_3 -7,21; signals H_2 and H_1 are combined to form a multi-plate centered at 6,70 ppm. NMR-spectrums of the complexes of MASGA with the PSA and BSA are similar to those described above, but there are small changes in the chemical shifts caused by different concentrations. Such a change in the chemical shifts can be explained only by the formation of the complex.

Thus, in the preparation of supra-molecular complexes of salts of GA (mono-potassium, mono-sodium and mono-ammonium) with ASA and other AS s, an amplification of hydrolysis of ASA to salicylic acid was observed; herewith, the rate of hydrolysis depends on the reaction (pH) and concentration of AS. By virtue of the possibility to deduce the existence of interactions (hydrophobic, van der Waals, etc.) and bonds in the complex on the basis of differences in their spectra which can be obtained using various spectroscopic techniques, the UV and IR spectra of the obtained complexes were recorded.

By comparing the IR spectra of the MASGA and its complexes, a number of differences can be observed, indicating the formation of complexes such as the «host-guest» (Table 5). The nature of the guest molecule and the change of molar ratio of the components affects the nature of formed hydrogen bonds.

Table 5

The nature of the hydrogen bonds in the supra-molecular complexes

A complex	The nature of hydrogen bond	A complex	The nature of hydrogen bond
MASGA:ASA (1:1)	$\text{OH}_{\text{MASGA}} \cdots \text{O}=\text{C} <$ (carboxyl ethereal.)	MASGA:SA (1:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{SA}}$
MASGA:ASA (2:1)	$\text{OH}_{\text{MASGA}} \cdots \text{O}=\text{C} <$ (carboxyl ethereal.)	MASGA:SA (2:1)	$\text{OH}_{\text{MASGA}} \cdots \text{OH}_{\text{SA}}$
MASGA:ASA (4:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{ASA}}$	MASGA:BA (2:1)	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{BA}}$

For example, in the IR spectrum of the complex of MASGA:SA (1:1), the absorption band at 1728 cm^{-1} in the high frequency region corresponds to $\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}-\text{H}$ bond, at 1660 cm^{-1} – to the fragment $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{NH}_4^+$, and at 1643 cm^{-1} – to a fragment of $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{C}$, indicating the participation in the complex-formation of the cation NH_4^+ MASGA and of the carboxyl group of SA.

In contrast, the IR spectrum of the complex of these substances combined in a molar ratio of 2:1, the absorption maxima of MASGA and of the free carboxyl groups and SA are preserved, which indicates the formation of a hydrogen bond between the hydroxyl groups of the carbohydrate part of MASGA ($3200\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$) and OH -group of SA.

In the IR spectrum of the complex of MASGA: ASA (1:1), a disappearance of the characteristic of the molecule of ASA bands absorption with 1755 cm^{-1} and 1693 cm^{-1} and preservation of maximum absorption of free and substituted ammonium ($\text{Q}=\text{CO}-\text{NH}_4^+$) carboxyl groups of MASGA were observed. Increasing the intensity of absorption in the IR spectrum at 1720 cm^{-1} and appearance of a new absorption band at 1705 cm^{-1} leads to the conclusion that they are the result of interaction between the OH groups of the carbohydrate moiety of MASGA and the ester group, and carbonyl moieties ($\text{C}=\text{O}$) free carboxyl groups of ASA. Increasing the intensity of maximums of the absorption peaks at 1726 cm^{-1} in $3250\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$ in the IR spectrum complex o MASGA:ASA (2:1) can be explained by the formation of inter-molecular hydrogen bonds. The appearance in the IR spectrum of the complex MASGA: ASA (4:1) of the absorption maxima at 1723 cm^{-1} and 1658 cm^{-1} instead of characteristic for the molecules of ASA the absorption bands

at 1755 cm^{-1} and 1693 cm^{-1} indicates that this complex formed by hydrogen bonds involving the OH groups of the carbohydrate portion MASGA, cation NH_4^+ , as well as the ester and the carboxyl groups of ASA.

Thus, it can be assumed that the complex is formed by the hydrogen bonding occurring with the free carboxyl and ester groups of MASGA NH_4^+ cation and two molecules of crystallized water in the composition of salts, as well as due to interconnection of hydrophobic interactions. IR spectra of the complexes of MASGA with ASA and related compounds are characterized by the presence of the maximum absorption in them corresponding to the OH-group ($3500\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$) and an adjacent carbonyl moiety to the aglycone ($1728\text{-}1718$ and $1656\text{-}1648\text{ cm}^{-1}$). Shift of the maximums of absorption typical to C=O and the OH groups of the reactants to the low frequency region ($5\text{-}20\text{ cm}^{-1}$) indicates that the complexes are formed due to hydrogen bonds.

Analysis of the UV spectra of complexes of MASGK:ASA (1:1) and (2:1) showed the presence of absorption peaks at 239 nm and 256 nm, which correspond to contiguous MASGK aglycone carbonyl group ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$). A disappearance of the specific ASA absorption bands at 225 and 300 nm also evidences the complex formation. Based on the lack of absorption maxima at 239 nm and 300 nm in the UV spectrum of the complex MASGK:ACK (4:1) and the appearance of the absorption peak at 257 nm, it can be assumed that the complex is free of surface effects and is formed mainly due to hydrogen bonds.

A nature of guest molecules in the composition of supra-molecular complexes has a significant impact on the hydrodynamic properties of solutions of MASGA. An increase in the content of guest components in the complexes of MASGA-2 with ASA or SA increases the viscosity of the solutions. The reason for the same viscosity of 0,2% solution of BA and molecular complexes for such a solution MASGA-2 as well as increasing the viscosity of the solution of molecular complexes in a concentration less than 0,2% compared with that of a solution of MASGA-2 is that the guest molecules reinforce the process of structuring of the molecules of MASGA-2 and that with increasing the polarity in a series of $\text{BA} < \text{ASA} < \text{SA}$ enhances the process of micelle formation.

Study of the dependence of the viscosity on temperature of the complexes showed that, at relatively low temperatures (25°C), the hydrogen bonds are formed favorably by more polar guest molecules, whereas upon increasing the temperature (40°C), the main role is played by hydrophobic interactions. Therefore, at this temperature, molecular complexes with BC more hydrophobic than SC and ASA have a higher viscosity.

The above idea is also confirmed by the fact that the viscosity of a complex solution containing a hydrophilic SA is 3 times higher in xylose, which screens the hydrophobic interactions, than that for the complex BA solution having a hydrophobic nature. In the presence of urea, which breaks the hydrogen bonds and enhances the hydrophobic interactions, a higher viscosity was observed in solutions of molecular complexes of MASGA with BA. This indicates the presence of a strong hydrophobic interaction, and involvement of BA in the structuring process (Fig. 4).

The sharp reduction (almost to 0) of the viscosity of the solutions of molecular complexes of MASGA with ASA and SA in an alkaline medium (pH=10,3) (Fig. 5) can be explained by the almost complete destruction of the micellar structures, neutralization of the carboxyl groups of MASGA and their transition into the carboxylate ions which leads to a loss of the ability to form hydrogen bonds.

The assumption that the stabilization of structuring in solutions of MASGA-2 is not only due to the hydrogen bonds but also due to hydrophobic interactions is supported by a very small decrease in the viscosity of solutions of its molecular complexes in an alkaline medium, especially at high concentrations (c=0,2 %).

Abnormal character of the viscosity curves in acidic medium, i.e. η values decreasing with increasing in the concentration (C=0,05%; 0,025%) may be associated with the transition of MASGA-2 to GA at low concentrations.

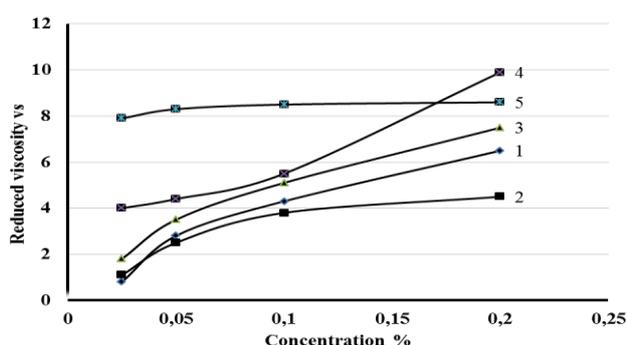


Fig. 4. The curves of the reduced solution viscosity of the supramolecular complexes in a concentration of 0,01 M urea solution (25°C) 1) MASGA-2:ASA (1:1); 2) MASGA-2:ASA (4:1); 3) MASGA-2:IC (1:1); 4) MASGA-2:BA (1:1); 5) MASGA-2:BA (2:1).

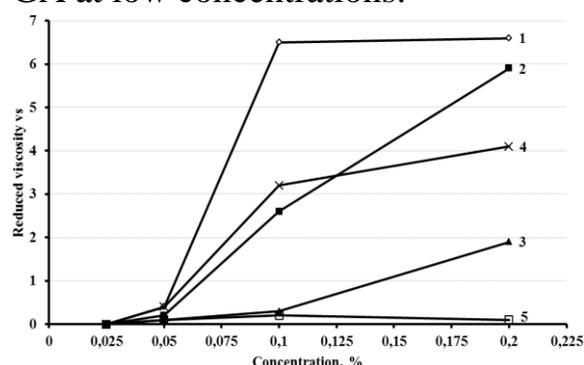


Fig. 5. The curves of the reduced solution viscosity of the supramolecular complexes in a concentration of 0,01 N NaOH solution (pH 10,3) (25°C): 1) MASGA-2:ASA (1:1); 2) MASGA-2:ASA (4:1); 3) MASGA-2:SA (2:1); 4) MASGA-2:BA (2:1); 5) MASGA-1:ASA (1:1).

When studying the effects of K^+ ions on the viscosity of solutions of the substances of the molecular complexes with MASGA-2, a sharp increase in the viscosity was observed. This can be explained by the stabilization of reticular spatial structures due to the fact that the distance between the functional groups resulting in hydrophobic-hydrophilic interactions are fairly close to the radius of K^+ ion. Also, for the molecular complexes in solutions with a concentration of 0,1% and higher, we observed a disappearance of fluidity and transition of the solutions to a gel state.

Hence, molecules of BA, SA and ASA during complex formation are arranged in the space between the micelles formed in MASGA solutions, and upon such an arrangement, hydrophobic interactions and hydrogen bonds arise.

In chapter 5, «**The pharmacological research and technology of preparation of the supramolecular complex of MGA (monoammonium glycyrrhizic acid):AA (acetylsalicylic acid) (GLAS)**», the data on the anti-inflammatory, interferon-inducing activity are given, the results of preclinical studies of general pharmacology and toxicology are described, and the

development of a technological normative documents for the medicine GLAS are stipulated.

The pre-clinical tests on the anti-inflammatory and wound healing activities of the supramolecular complexes on the model of the exudative inflammation caused by various flogogene, as well as their actions on a proliferative inflammation, immune system and toxicity have been carried out. Pharmacological activity of the medicine GLAS was studied by the staff member of the Laboratory of Pharmacology of the Institute of Bioorganic Chemistry, Candidate of Bioscience Vypova N.L.

Anti-inflammatory activity was studied on the model of exudative inflammation caused by intra-peritoneal administration to the rats by a sub-plantar method of 0.1 ml of 1% of a carrageen, 2% of formalin, 0,5% of serotonin, 0,1% of histamine and 1% of acetic acid (1 ml per 100 g of animal weight) (Table 6). GLAS (10 and 25 mg/kg), AA (100 mg/kg, ED₅₀ for rats) and MGA (50 mg/kg) were injected to the rats within 1 hour prior to injection of flogogene.

Table 6
Anti-exudative activity, lethal and effective doses, and therapeutic index of GLAS complex and AA

Dose	Anti-exudative activity, %					LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	Therapev- tic index LD ₅₀ /ED ₅₀
	Carrag een	Perito nitis	For- malin	Seroto- nin	His- tamine			
GLAS /10	50	51	50	40	50	10000	12	833
GLAS / 25	77	77	51	58	72			
*AA/ 100	50	54	37	32	25	1600	100	16
* MASGA/ 50	49	49	50	70	62	10000	50	200

*- control

The studies have showed an apparent effect of the GLAS complex against the exudative inflammation caused by carrageen, formalin, serotonin, histamine and acetic acid. The complex in small doses showed a 2- and more times larger activity, than the initial components of AA (model of carrageen and acetic peritonitis) and MGA (model of histamine and a serotonin), and also positively affected the destruction of membranous proteins (formalin model). It was shown that, unlike AA on the model of carrageen, the GLAS complex depressed the growth of tumors by 30-60% resulting from an acute and chronic exudative inflammation, i.e. strengthening the pharmacological properties of the substances – a synergy is observed. It is established that the therapeutic index (LD₅₀/ED₅₀) of GLAS complex is higher by 4 times than that for MGA and by 52 times of that for AA; the toxicity of a complex is 6 times less than that for AA (Table 6).

The study of wound healing activity of a complex was carried out on the skreen of rats. It was established that the tested complex in the doses of 10 and 25 mg/kg reduces the time of healing and superficial cleaning of the wounds by 9-15 days; this dose-dependent effect increases with increasing of the dose (in the dose of 25 mg/kg-by 50%).

While studying the effect of GLAS complex on the proliferative inflammation, it was shown that it has an obvious anti-inflammatory effect on the

model of «adjuvant», and also preventive and therapeutic action; in the dose of 10 and 25mg/kg, the GLAS complex surpasses the AA in the anti-proliferative effect by two times.

Interferon-inducing activity of GLAS complex (studied by Ph.D Saitkulov A.) was investigated in various ways of administration and doses. The highest interferon-inducing activity was observed in a dose of 10 mg/kg. The titre of interferon upon rectal administration reached 4096-8192 units/ml, while upon peroral introduction it was 2048 units/ml, at intranasal – 1024-2048 units/ml, and at intra-peritoneal – 2048-4096 units/ml (Table 7).

Table 7

Dynamics of accumulation of interferon in the blood of mice upon administration of GLASS complex in various doses

Dose of GLAS complex, mg/kg	method of administration	interferon-inductive activity unit/ml	Dose of GLAS complex, mg/kg	method of introduction	interferon-inductive activity unit/ml
5	Intra-abdominal	1024	5	Rectal	2048
10		2048-4096	10		4096-8192
25		2048	25		2048
50		1024-2048	50		1024-2048
5	Peroneal	128-256	5	Intranasal	4
10		2048	10		1024-2048
25		2048	25		512
50		1024-2048	50		256-512
Control (physiological solution)	rectal, intranasal.	--			

The immunostimulating activity was estimated by and increase in the relative weight of nucleated cells in a thymus and a spleen and by increase in the titre of interferon in the blood of animals.

The general pre-clinical pharmacological and toxicological studies showed that the GLAS complex belongs to the class V of the low-toxic substances (LD50> 10 000 mg/kg); it does not have cumulative, allergenic and skin resorptive effects; it does not affect toxically the of grows of movement of the animals, peripheral indicators of their blood, the function of the liver, kidney and other organs, and also on a pathomorphology of tissues at daily or multiple peroneal administration; it does not cause a hemolysis of erythrocytes at constant introduction (but causes resistant hypocoagulation in small amounts that can occur due to a decrease in aggregation activity of thrombocytes and a decrease of synthesis of pro-coagulum in liver); it does not have marked effect on cardiovascular system, respiration, the central and peripheral nervous systems.

Thus, the conducted researches showed that the GLAS complex possess an interferon-inducing, profound anti-exudative, anti-inflammatory and wound healing effects and, at the same time, it does not affect toxically an organism.

The development of the technological normative document for the medicine of GLAS

The technology of preparing the tablets of GLAS was developed in cooperation with the staff of Tashkent Pharmaceutical Institute: Ph.D., professor Kh.M.Yunusova, Candidate of Pharmacological Sciences, assistant professor A.M.Usubbayev and Candidate of Pharmacological Sciences Z.Kh.Zufarova.

All works on the qualitative and quantitative analysis of the medicine of GLAS are performed according to the requirements of the XI State Pharmacopoeia. The method of determination of quantities of principal components and the stray bodies as a part of GLAS substance is developed by the method of high performance solution chromatography (HPLC). Based on the obtained results, the drafts of the temporary pharmaceutical article were developed for the GLAS substance and its dosage band in the form of tablets, the experimental batch of the tablets is prepared. Clinical trials were successfully conducted in three clinical institutions of Tashkent, the reports on the conducted tests were submitted in the GDQCMME Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan for obtaining the permission for the production. According to the decision of Presidium of the Pharmacological Committee of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, the medicine is allowed for use in medical practice and recommended for registration (the decision No. 5 dated 18.11.2014 on the Meeting of the Presidium of Pharmacological Committee of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan)

In chapter 6, **«The conditions and methods of obtaining methylthiophosphonates and complexes of glycyrrhizic acid»**, the techniques of synthesis of source compounds, esters of thionic-phosphoric acid, separation, purification and obtaining the complexes of glycyrrhizic acid and its salts, determination of their biological activity is described.

CONCLUSIONS

1. A series of ethers of O-alkylmethylphosphonic, O-alkylmethylthiophosphonic acids on the basis of N- β -hydroxyethyl- and N- β -hydroxypropylmorpholine, piperidine, anabasine, hexamethyleneimine, lupinine and epilupine were synthesized. In the presence in the molecule of the O-alkylmethylphosphonate of two and more asymmetric centers, in the PMR spectra, the effect of a diastereoisomeric anisochronicity in the form of duplication of the proton signals of a methyl group directly bound to the phosphorus atom is observed and these properties helps to determine the structure of these kind substances.

2. For hydrochlorides of O-alkylmethylphosphonates, O-alkylmethylthiophosphonates and O-alkylphenylphosphonates, the anticholinesterase activity towards the acetylcholinesterase of human blood erythrocytes and Bu-cholinesterase of the horse blood serum is studied. All the studied compounds are reversible inhibitors of the acetylcholinesterase and Bu-cholinesterase; the comparison of K_i values of the methylphosphonates and methylthiophosphonates of lupinine, epilupine and N- β -hydroxyethylpiperidine showed that the replacement of the fragment of P=O by P=S leads to a sharp increase in the

anticholinesterase activity for both AChE and BuChE (thionic effect), this is important on creation of new and effective inhibitors of AChE.

3. O-alkyl-O-[N-(β -oxyethylpiperidine)] - and O-alkyl-O-[N-(β -oxypropyl-hexamethyleniminy)]methylthionic phosphonates are the strong competitive reversible inhibitors of AChE and BuChE showing a high specificity for the acetylcholinesterase. It is established that O-alkyl-O-[N-(β -oxyethylpiperidine)]-methylthionic phosphonates exhibit a profound preventive effect for the toxic action of armin. In the future it will provide for the creation of drugs are effective antidotal properties based methylthionphosphonates.

4. Supramolecular complexes of salts of GA with hydrochlorides of desoxydepeganine, galantamine and prednisolone are obtained; their structures are studied by the methods of UV- and IR-spectroscopy. It is shown that the MGA: desoxydepeganine hydrochloride complex (2:1) surpasses the desoxydepeganine hydrochloride in its anticholinesterase activity by 85.3 times, and it is 8,3 times less toxic. For the immunosuppressive action, the complex of prednisolone with MGA (Glipred), at the doses of 2.5 and 5.0 mg/kg upon peroral administration, surpasses the effect of prednisolone alone given at the dose of 10 mg/kg. This was the basis for drug development of Deoxypeganine and Glipreda.

5. For the first time, the supramolecular complexes of GA salts with SK, AA, PSK and BSK were obtained. Physicochemical constants of the complexes were determined, and their structures were studied by the methods of UV- and IR-spectroscopies. Based on the results of spectral methods (UV and IR), the formation of new MGA complexes due to hydrophobic interactions and hydrogen bonds between host and guest molecules has been confirmed. This is important in the confirmation structures newly acquired complexes based on the GA.

6. In order to reveal the nature of the forces influencing the process of structuring of water molecules and the viscosity, the hydrodynamics of MASGA-1 (75% purity) and MASGA-2 (97% purity) solutions (at a concentration of 0,2% and below) was studied in control and in the presence of various agents, such as urea (destroying the intermolecular hydrogen bonds), xylose (affecting hydrophobic interactions) and KCl (an electrolyte); as a result, it was found that the process of structuring in solutions may occur not only due to hydrogen bonds, but also via strong hydrophobic interactions. It will help to explain the formation of complexes.

7. As a result of pharmacological studies, it was established that the obtained new complex of MASGA:AA (GLAS) exhibits the interferon-inducing, profound anti-exudative, anti-inflammatory and wound healing properties and, at the same time, it does not exert toxic effects on an organism; the therapeutic index (LD_{50}/ED_{50}) for the GLAS is higher than that for MASGA and AA alone by 4 and 52 times, respectively, whereas the toxicity is 6 times lower than toxicity of AA alone; it is shown, for the first time, that at the doses of 10 and 25 mg/kg, the proliferative effect of this complex exceeds that for AA alone twice. This was the basis for creation of the anti-inflammatory drug on the basis of the complex.

8. The temporary pharmaceutical article for GLAS substance and its dosage form (tablets) has been devised, the project of the technology of preparing the

dosage form in the form of tablets (0,05 g) has been developed and the experimental batch of tablets has been prepared. Clinical trials were successfully conducted in three clinical institutions of Tashkent; the reports of the tests were submitted to GDQCMME and to the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan for obtaining the permission for production. According to the Decision of the Presidium of Pharmacological Committee of the Ministry of Healthcare of Republic of Uzbekistan, the medicine has been approved for use in medical practice.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Срыбная Л.А., Тилябаев З., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н., Абдувахабов А.А., Космачёв А.Б. О-алкил-S-алкилфенилфосфонаты, обладающие антихолинэстеразной активностью. ДАН РУз. -1992.-№ 6-7 - С.42-44 (02.00.00. №2).

2. Баймирзаев С.С., Абдувахабов А.А., Гафуров М.Б., Камаев Ф.Г., Далимов Д.Н. Синтез и антихолинэстеразная активность О-циклогексилфенилфосфоновой кислоты, содержащих гетероциклические радикалы. Узбекский химический журнал. -1993. - № 2. - С.54-59 (02.00.00. №3).

3. Tilyabaev Z., Vaimirzaev S.S., Kushiev Kh.Kh. Dalimov D.N., Gafurov M.B. New Phosphorylated derivatives of anabesine and of lupinine, and their anticholinesterase properties. Chemistry of Natural Compounds. -1994. -V.30. - No1. - P.57-60 (02.00.00. №1).

4. Tilyabaev Z., Dalimov D.N., Kushiev Kh.Kh., Gafurov M.B., Abduvakhobov A.A. Relationship between the Structure and Cholinergic efficiency of Various derivatives of the alkaloid Anabesine. Chemistry of Natural Compounds. - 1994. - V.30. - No1. P.15-26 (02.00.00. №1).

5. Dalimov D.N., Gafurov M.B., Tilyabaev Z., Kamaev F.G., Abduvakhobov A.A. Methylphosphonothionates of N-(β -hydroxypropyl)-anabesine –Synthesis, Structure, and Sensitivity of Cholinesterases to them. Chemistry of Natural Compounds. - 1994. - V.30. - No1. P.61-64. (02.00.00. №1).

6. Абдушукурова С.Э., Мухамадиев М.Г., Далимов Д.Н., Мусаев У.Н., Гафуров М.Б. Вязкость водных растворов образцов МАСГК, содержащих различное количество основного вещества. Узбекский химический журнал. - 2005г. - №2 - С.18-2. (02.00.00. №3).

7. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х.. Исследование влияния препарата ГЛАС на пролиферативное воспаление в сравнении с АСК и МАСГК. Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – 2007. - №2. - Б.37-39 (02.00.00. №9).

8. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х.. Сравнительное исследование противовоспалительного действия препарата ГЛАС, АСК и МАСГК на модели экссудативного воспаления вызванного различными флоготенами. - Фармацевтический журнал. – 2008. - №1. - С.63-67 (02.00.00. №8).

9. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Влияние препарата ГЛАС на альтеративное воспаление в сравнении с АСК и МАСГК. - Фармацевтический журнал. - 2009. - №1. - С.56-59 (02.00.00. №8).

10. Юлдашев Х.А., Мухамедиев М.Г., Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Михальчик Т.А.. Синтез молекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами и исследование вязкости их водных растворов. - Кимё ва кимё технологияси. – 2011. - №1. - Б.24-26 (02.00.00. №7)

11. Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Тиялябаев З., Камаев Ф.Г. Синтез и изучение антихолинэстеразной активности О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатов. Узбекский химический журнал. – 2011. - №4. - С.10-13 (02.00.00. №3).

12. М.А.Луцык, Гафуров М.Б., Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Сафронов Г.А. Защитное действие некоторых тионфосфонатов при интоксикации диизопропилфторфосфатом. - Фармацевтический журнал. – 2012. - №2. - С.77-79 (02.00.00. №8).

13. Бозоров Л.У., Гафуров М.Б., Маулянов С.А., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н. Преднизолон тутган янги супрамолекуляр комплекслар. Вестник НУУз. – 2012. - № 3/1. - С.237-239 (02.00.00. №6).

14. Назарова Ф.А., Гафуров М.Б., Тиялябаев З., Абдуллаев Н.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Далимов Д.Н. Антихолинэстеразные свойства супрамолекулярных комплексов дезоксипеганина с глицирризиновой кислотой и её моноаммониевой соли. - Вестник НУУз. – 2015. - № 3/1. - С.245-247 (02.00.00. №6).

15. Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Тиялябаев З. Синтез и антихолинэстеразная активность О-этил-О-аминометилтионфосфонатов. - Вестник НУУз. – 2015. - № 3/1. - С.242-244 (02.00.00. №6).

16. Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Тиялябаев З., Абдувахабов А.А., Космачев А.Б.. Холинэстеразага қарши фаолликка эга бўлган О-изобутил-О-2-(N-пиперидил)изопропилметилтионфосфонатнинг хлоргидрати. -Патент. (№ 4925315. /28.03.1994).

II бўлим (II часть; II part)

17. Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Тиялябаев З., Абдувахабов А.А.. Синтез некоторых фосфорилированных производных N-β-оксипропилпиперидина и изучение их действия на холинэстеразы. Всесоюзная конференция «Химия и биологическая активность пестицидов». –Черноголовка. – 1990. - С.30.

18. Абдувахабов А.А., Тиялябаев З., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н. Сложные эфиры ряда алкалоидов антагонисты ингибиторов холинэстераз. Всесоюзная конференция «Токсикологические проблемы химических катастроф» Ленинград. - 1991. - С.37-38

19. Тиялябаев З., Срыбная Л.А., Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Абдуллаева Л.К., Абдувахабов А.А.. Структурные аналоги медиатора ацетилхолина и использование при исследовании функции холинергической системы. Всесоюзный симпозиум «Физиология медиаторов. Периферический синапс». – Казань. – 1991. - С.37.

20. Далимов Д.Н., Тилябаев З., Кушиев Х.Х., Боймирзаев С.С., Алланиязова М.К., Гафуров М.Б., Бабаев Б.Н., Абдувахабов А.А. Использование ферментов метаболизма для анализа пестицидов различной природы. XV-Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. - Т.1. - Минск. - 1993. - С.312.

21. Гафуров М.Б., Тилябаев З.Т., Далимов Д.Н. Изопропилметилтионфосфонатларнинг антихолинэстераз активликка эга бўлган О-алкил-О-2-(N-гексаметиленимин) хлоргидратлари. - Дастлабки патент. (№2003 ИН ДР 9400160.1/10.03.1994.

22. Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Подольская О.Г., Камаев Ф.Г., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты в водно-спиртовых растворах глицирризиновой кислоты и ее производных. Международная научно-методическая конференция «Совершенствование взаимосвязи образования и науки XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов». - Чимкент. - 17-18 марта 2006. -Т.1. - С.340-343.

23. Dalimov D.N., Mirzaahmedov Sh.Ya., Tromontano E., Ibragimov B.T., Talipov S., Gdaniek M., Tykarska E., Abdullaev N.D., Levkovich M.G., Gafurov M.B., Matchanov O.D., Yuldashev H.A. «Glycyrrhizi с acid supramolecular complexes and their biological activity». 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - Tashkent. - 2007. Oktober. 16-18. - P.20-21.

24. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н. Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д. Влияние препарата ГЛАС на вес и количество ядродержащих клеток тимуса и селезенки. IV съезд микробиологов Узбекистана. – Ташкент. - 2008. - С.25-26.

25. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д. Анальгетической действие нестероидного противовоспалительного препарата ГЛАС. «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чикаришнинг долзарб муаммолари». - Тошкент. - Тошкент Фармацевтика Институту. – 2009. - Б.296.

26. Якубова Р., Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д. Изучение мутагенной активности препарата ГЛАС на лимфоцитах периферической крови человека. «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чикаришнинг долзарб муаммолари» Тошкент. - Тошкент Фармацевтика Институту. – 2009. - Б.302.

27. Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Ниязимбетова Д., Выпова Н.Л. Новые лекарственные средства на основа моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты. Всероссийская конференция по органической химии. - Москва. 25-30 октября 2009. - С.271.

28. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Мирзаев Ю.Р., Казанцева Д.С. Изучение токсикологии и общей фармакологии препарата ГЛАС. Актуальные проблемы развития биоорганической химии. – Ташкент. - 20-21 сентября 2010. - С.49.

29. Далимов Д.Н., Абдуллаев Н.Д., Гафуров М.Б., Левкович М.Г., Матчанов А.Д., Гданиек М., Мухамедиев М., Выпова Н.Л., Хаитбаев А.Х., Нурийтинова Н.С.. Механизм действия биологически активных веществ и создание лекарственных препаратов. «Актуальные проблемы химии природных соединений». - Ташкент. - 12-13 октября 2010. - С.2.

30. Луцик М.А., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Сафронов Г.А.. Защитное действие некоторых тионфосфонатов при интоксикации диизопропилфторфосфатом. «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в Республике Каракалпакстан». – Нукус. 16-17 марта 2011. – С.56.

31. Далимов Ш.И., Гафуров М.Б., Тилибаев З., Камаев Ф.Г., Далимов Д.Н.. Синтез и антихолинэстеразная активность О-алкил-О-[N-(β-оксипропилгексаметилениминил)]метилтионфосфонатов. Конференция молодых ученых, посвященной памяти акад.С.Ю.Юнусова. – Ташкент. - 17 марта. 2011. - С.23.

32. Далимов Д.Н., Камаев Ф.Г., Гафуров М.Б. Диастериомерная анизохронность О-алкилметилтионфосфонатов гетероциклических аминоспиртов. Полимерлар фанининг ҳозирги замон муаммолари. - Тошкент. - 2011. – Б.162.

33. Далимов Д.Н., Мухамедиев М.Г., Абдушукурова С.Э., Гафуров М.Б., Абдуллаев Н.Дж., Левкович М.Г., Матчанов А.Д. О физико-химических свойствах водных растворов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты. Полимерлар фанининг ҳозирги замон муаммолари. - Тошкент. - 2011. – Б.163-164.

34. Далимов Д.Н., Мухамедиев М.Г., Хамидова Г.Р., Гафуров М.Б., Абдуллаев Н.Дж., Левкович М.Г., Юлдашев Х.А., Матчанов А.Д.. Физико-химические свойства водных растворов клатратов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами. Полимерлар фанининг ҳозирги замон муаммолари. - Тошкент. - 2011. – Б.164-165.

35. Тилибаев З., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н.. Холинергическая активность структурных аналогов ацетилхолина, содержащие алкалоиды анабазин и лупинин. Республиканская конференция «Проблемы биоорганической химии». – Наманган. - 25-26 ноября 2011. - С.125-127.

36. Бозоров Л.У., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н. Получение водорстворимы комплексов преднизолонa. Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти академика С.Ю.Юнусова. - Ташкент. 19 марта 2012. – С.56.

37. Гафуров М.Б., Тилибаев З., Далимов Д.Н., А.А. Абдувахабов Фосфорорганические производные алкалоидов: синтез, структура, механизм действия и биологическая активность. В книге: Развитие биоорганической химии в Узбекистане. -Ташкент. - 2013. - С.332-368.

38. Назарова Ф.А., Тилибаев З., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н. Антихолинэстераз таъсирга эга алкалоидларнинг супрамолекуляр комплекслари. «Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш

истикболлари» Республика илмий анжумани. - Гулистон. - 4-5 май 2013. - Б.65.

39. Гафуров М.Б., Далимов Д.Н., Тиябаев З., Абдувахобов А.А. Защитное действие фосфорорганических модификацией алкалоидов пиперидина и анабазина. Международная научная конференция «Актуальные проблемы развитие.биоорганической химии». - Ташкент. - 15-16 ноября 2013. - С.49-50.

40. Nazarova F.A., Gafurov M.B., Tilyabaev Z., Dalimov D.N. Supramolekular complexes of alkaloids exerting anti-cholinesterase activity. Международная научная конференция «Актуальные проблемы развитие.биоорганической химии». - Ташкент. - 15-16 ноября 2013. - С.45-46.

41. Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Иногамов У.К. Синтез, строение и исследование биологической активности супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты. Международная научная конференция «Актуальные проблемы развитие.биоорганической химии». - Ташкент. - 15-16 ноября 2013. - С.55.

42. Выпова Н.Л., Абрекова Н.Н., Зарипова Г.И., Иногамов У.К., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н. Изучение иммуносупрессорного действия водорстворимого комплекса преднизолон. Международная научная конференция «Актуальные проблемы развитие.биоорганической химии». - Ташкент. - 15-16 ноября 2013. - С.105-106.

43. Далимов Д.Н., Абдуллаев Н.Ж., Тиябаев З., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Сахибова Н.Б., Ешимбетов А.Г., Матчанов А.Д., Юлдашев Х.А., Иногамов У.К. Преднизолон ва дезоксипеганининг кам дозали шаклларини ишлаб чиқиш. «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожини ва келажаги» Республика илмий-амалий конференцияси. - Тошкент. - 18-19 май 2016. - Б.184.

Автореферат «Ўзбекистон биология журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади (07.11.2016 й.).

Босишга рухсат этилди: 12.11.2016 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК