

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**
БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ИБРАГИМОВ АВАЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКС ҲОСИЛ ҚИЛИШ ОРҚАЛИ
СУВДА ҚИЙИН ЭРИЙДИГАН БИОФАОЛ МОДДАЛАРНИ
БИОФАРМАЦЕВТИК МАҚБУЛЛАШТИРИШ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё
15.00.02 - Фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2021

УДК: 543.442.3, 544.351.3-16, 546.05, 544.142.3, 628.355.2

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on chemical sciences**

Ибрагимов Авазбек Бахтиярович

Супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш орқали сувда қийин эрийдиган биофаол моддаларни биофармацевтик мақбуллаштириш..... 3

Ибрагимов Авазбек Бахтиярович

Биофармацевтическая оптимизация трудно водорастворимых биоактивных веществ с помощью супрамолекулярного комплексообразования..... 21

Ibragimov Avazbek

Biopharmaceutical optimization of the hardly water soluble bioactive substances by supramolecular complex formation..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**
БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ИБРАГИМОВ АВАЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКС ҲОСИЛ ҚИЛИШ ОРҚАЛИ
СУВДА ҚИЙИН ЭРИЙДИГАН БИОФАОЛ МОДДАЛАРНИ
БИОФАРМАЦЕВТИК МАҚБУЛЛАШТИРИШ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё
15.00.02 - Фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/К348 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси www.biochem.uz манзилига ҳамда «ZiyoNET» ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ашуров Жамшид Менгнорович
кимё фанлари доктори

Дусматов Азиз Файзаматович
фармацевтика фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Хабибулла Абдурасулевич
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Тиллаева Гулнора Урунбаевна
техника фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 83. Тел: (+99871) 262-35-40, факс: (+99871) 242-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 83. Тел: (+99871) 262-35-40, факс: (+99871) 242-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И.Салихов

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

Ш.А.Шомуротов

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш котиби, к.ф.д.

М.Б.Гафуров

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, к.ф.д.

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда экологик вазиятнинг ёмонлашиши натижасида хавфли юқумли касалликларнинг кенгроқ тарқалиши ва ОИТС ёки ҳануз давом этаётган коронавирус пандемияси каби янги касалликларнинг пайдо бўлиши, микроорганизмларнинг ишлатиб келинаётган дори воситаларига зудлик билан кўникиб олиши ва ҳ.к. янги дори препаратларини яратиш орқали мавжуд бўлган дорилар арсеналини мунтазам равишда янгилаб туришни тақозо этмоқда. Бироқ, узоқ вақт ва катта маблағ талаб этувчи янги препаратларни яратиш билан бирга мавжуд дори воситаларини модификациялаш орқали уларнинг физик-кимёвий, биофармацевтик хоссалари ва биологик фаолликларини яхшилаш муҳим ҳисобланади. Жумладан, ҳозирги кунда тиббиёт амалиётида қўлланилаётган дори воситаларининг 40 фоизидан ортиғи сувда қийин эрийди. Бу препаратларни сувда эрувчан ҳолатга ўтказиш, уларнинг инъекцион дори шаклларини яратиш билан бирга, уларнинг биофаоллигини ошириш, яъни биофармацевтик мақбуллаштириш имконини беради. Шунинг учун дори воситаларини биофармацевтик мақбуллаштириш усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Бугунги кунда жаҳонда дори воситаларини биофармацевтик мақбуллаштириш, жумладан, уларнинг биомойиллигини ошириш ва доза микдорини камайтириш, инсон организмга ноҳўя таъсирини камайтириш ҳамда зарарланган органга етказиб бериш тизими билан боғлиқ илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада кимёвий ва физикавий модификациялаш усулларидан фойдаланилган ҳолда препаратларнинг молекуляр комплексларини олиш орқали, яхшиланган фармакологик хусусиятли супрамолекуляр терапевтик тизимлар яратиш, бошқариладиган молекуляр параметр ва физик-кимёвий хусусиятли полимер ташувчилар олиш ва улар билан дори воситаларини иммобилизация қилиш усулларини ишлаб чиқиш, супрамолекуляр дори тизимларининг таъсир механизмларини аниқлаш зарур.

Бугунги кунда Республикамизда табиий манбалар асосидаги импорт ўрнини босувчи дори воситаларини яратиш, аҳолини сифатли дори-дармон билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Хусусан, ўсимлик моддаларидан турли биологик фаолликка эга бўлган моддаларни ажратиш олиш, уларнинг тузилишини аниқлаш ва биологик фаолликларини ўрганиш орқали янги оригинал дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини

яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган¹. Бу борада, маҳаллий ўсимлик ва ҳайвон хом-ашёлари биологик фаол моддаларини тадқиқ қилиш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини ўрганиш ҳамда улар асосида янги, самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-2640-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда ушбу соҳа бўйича қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётлар таҳлили натижалари шуни кўрсатадики, сувда қийин эрийдиган биофаол бирикмаларнинг бир вақтнинг ўзида эрувчанлиги ва биоактивлигини яхшилаш бўйича мақсадли тадқиқотлар деярли ўтказилмаган. Бирок, координацион бирикмалар олиш орқали фақат модданинг эрувчанлигини ёки фақат биофаоллигини оширишга бағишланган бир талай тадқиқотлар мавжуд. Ҳозирги кунда дунёнинг турли мамлакатларидаги кўплаб лабораториялар ушбу тадқиқотлар билан шуғулланмоқдалар, масалан, Германиянинг Аахен университети профессори У. Енглерт бошчилигидаги ва Вьетнамдаги Сайгон технологик университетининг доктори Тран Хуан Хиеу бошчилигидаги олимлар шулар жумласидан. Соқристалларнинг, хусусан, органик тузларнинг синтези, профессор Д. Крокер бошчилигидаги Ирландия Бернал институтининг кимёвий бўлими олимлари томонидан ўрганилмоқда.

МДХ давлатларида кўплаб илмий жамоалар супрамолекуляр комплексларнинг, шу жумладан металл комплексларининг хусусиятларини ўрганиш билан шуғулланишмоқда. Хусусан, Россия Фанлар академиясининг мухбир аъзоси В.П. Фединнинг Новосибирскдаги А.В.Николаев номидаги Ноорганик кимё институтигадаги лабораторияси, Озарбайжон Миллий фанлар академиясининг Физика институти олимлари ҳамда Молдова Фанлар академиясининг Амалий физика институти профессори Ю.М. Чумаков гуруҳи кабилар шулар сирасига киради.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони

Мамлакатимизда академик Парпиев Н.А., профессорлар Шарипов Х.Т., Шобилалов А.А., Азизов Т.А. лар координацион бирикмалар билан, Фанлар академиясининг Ўсимлик моддалари кимёси институти профессори Б.Тошходжаев гуруҳи эса сокрystalларнинг тузилиши ва хоссалари билан шуғулланмоқдалар.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг Ф7-Т048 "Айрим қуйи молекуляр биологик фаол органик бирикмаларнинг универсал кратратогенлар ва микроэлементлар билан комплекс ҳосил қилишини, шунингдек аниқ хусусиятли янги супрамолекуляр материаллар яратиш учун уларнинг мембранотроп хусусиятларини тадқиқ қилиш" (2012-2016 йй.) ва ВА-ФА-Ф7-004 рақамли "Биологик фаол бирикмалар металл комплекслари тузилишига ҳароратнинг таъсирини ўрганиш" (2017-2020 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш орқали сувда қийин эрийдиган биофаол моддаларни биофармацевтик мақбуллаштириш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

моноэтанолламин (МЭА), этилендиамин (ЭДА) иштирокида 3,5-динитробензой кислотаси (ДНБК), бензокаин ва лагохилин томонидан супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш имкониятларини ўрганиш;

синтез қилинган комплексларнинг тузилишини физик-кимё усуллари, метал комплекслар, органик тузлар ва циклодекстринлар (ЦД) асосидаги мезбон-меҳмон комплексларнинг молекуляр ва кристалл структурасини рентген структура таҳлили (РСТ) ёрдамида аниқлаш;

олинган супрамолекуляр комплексларнинг сувдаги эрувчанлигини ва уларнинг специфик биологик фаоллигини аниқлаш;

биофармацевтик мақбуллаштирилган препаратларни дори сифатида қўлланилишининг имкониятларини ўрганиш ва тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сувда қийин эрийдиган, металл комплекслар ҳосил қилиши мумкин бўлган донор атом гуруҳларига ва турли биофаолликка эга бўлган ДНБК, бензокаин ва лагохилин моддалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб синтез қилинган моддаларнинг молекуляр ва кристалл тузилиши, шунингдек, сувда эрувчанлиги ва специфик биологик фаоллигини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида элементлар таҳлили, масс- ва ИҚ-Фурье-спектрометрияси, термик методлар, кукунли ва монокристал РСТ, шунингдек сувдаги эрувчанликни ўлчаш ва микробларга қарши фаолликни аниқлаш ҳамда молекулалараро таъсирлашувни ҳисоб-китоб қилиш усулларидан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ДНБКнинг металл комплекслари (2) ва органик тузлари (2) ҳамда бензокаиннинг β -ЦД (1), лагохилиннинг γ -ЦД (1), β -ГП-ЦД (1) ва γ -ГП-ЦД(1) билан ҳосил қилган клатратларидан иборат бўлган 8 та янги модда синтез қилинган;

янги 6 модда монокристалл кўринишида олинган ва уларнинг молекуляр ҳамда кристалл тузилишлари аниқланган;

ДНБК ва ЭДАнинг аралаш-лигандли рух комплексининг моноклиник ва орторомбик полиморф модификациялари синтез қилинган;

ДНБКнинг МЭА билан ҳосил қилган органик тузининг янги моноклиник полиморфи олинган;

Хиршфелд сиртини ҳисоблаш орқали ДНБК ва ЭДАнинг аралаш-лигандли рух комплексининг иккита полиморф модификацияси кристалларида аниқланган молекулалараро контактларнинг турлар бўйича тақсимоти аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сувда қийин эрийдиган биологик фаол моддаларнинг биофармацевтик мақбуллаштириш усули ишлаб чиқилган;

сувда қийин эрийдиган учта препаратнинг эрувчанлиги супрамолекуляр комплекслар, айниқса ЦД клатратларини ҳосил қилиш ёрдамида яхшиланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тегишли статистик маълумотлар ва ўтказилган тажрибалар натижаларининг такрорийлиги билан асосланади ва олинган бирикмаларнинг аксариятининг тузилиши кимёвий моддаларнинг тузилишини аниқлаш учун мутлақо объектив усул деб ҳисобланган РСТ усули қўлланилганлиги билан изоҳланади; тадқиқот натижаларининг республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама этилганлиги, тажриба натижаларининг Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан тан олинган маҳаллий ва халқаро илмий журналларда чоп этилганлиги билан асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти супрамолекуляр бирикмалар олиш ёрдамида сувда қийин эрийдиган ва фаоллиги кам моддаларнинг хусусиятини биофармацевтик мақбуллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, таклиф қилинган молекуляр комплекслар ҳосил қилиш усуллари фаоллиги кам ва қийин эрийдиган препаратларнинг биофармацевтик хусусиятларини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Супрамолекуляр комплексларнинг синтези, тузилиши, сувда эрувчанлиги ва биофармацевтик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш орқали сувда қийин эрийдиган биологик фаол моддаларни биофармацевтик мақбуллаштириш усули №ВА-ФА-Ф7-004 “Биологик фаол бирикмаларнинг металл комплекслари тузилишига ҳароратнинг таъсирини ўрганиш” лойиҳасида муайян биофаолликка эга бўлган янги аралаш-лигандли координацион бирикмаларни

олишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 5 февралдаги 18/1255-348-сон маълумотномаси). Натижада, ишлаб чиқилган усул биофаол дори воситаларини яратиш имконини берган;

синтез қилинган супрамолекуляр комплекслардан 5 тасининг тузилиши Англиядаги маълумотлар базаси – Кембридж структуравий маълумотлар банкига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). Натижада, банкка қўшилган янги моддалар ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси Республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг "**Адабиётлар шарҳи**" деб номланган **биринчи бобида** супрамолекуляр комплекслар ва уларнинг классификацияси қараб чиқилган, бунда молекуляр комплекслар, мезбон-мехмон комплекслар ва координацион бирикмалар алоҳида муҳокама қилинган. Металл комплексларнинг полиморфизми ва изоморфизми, сувда қийин эрийдиган биологик фаол моддаларни биофармацевтик оптималлаштириш масалаларига алоҳида эътибор қаратилган ва ўрганилаётган объектларнинг хусусиятлари кўриб чиқилган.

Диссертациянинг "**Супрамолекуляр комплекслар синтези ва тадқиқот усуллари**" деб номланган **иккинчи боби** тадқиқот объектлари ва усулларига бағишланган бўлиб, унда супрамолекуляр комплекслар қандай синтез қилингани кўрсатилган, элементлар таҳлили, ИҚ-Фурье- ва масс-спектрометрияси, термик таҳлил, РСТ каби моддаларнинг тузилишини

аниқлайдиган усуллар тавсифланган, олинган моддаларнинг сувда эрувчанлигини ўлчаш ва микробларга қарши фаоллигини аниқлаш усули шарҳланган ҳамда метал комплекслардаги молекулалараро таъсирни назарий баҳолаш усули изоҳланган.

Диссертациянинг "**3,5-динитробензой кислотасининг органик тузлари ва металл комплекслари**" номли учинчи бобида ДНБК, МЭА ва ЭДА асосида олинган координацион бирикмалар ва молекуляр комплексларнинг тузилиши муҳокама қилинган.

ДНБК сувда ёмон эрийди, чунки унинг эрувчанлиги атиги 1,35 мг/мл ни ташкил қилади. Ушбу модда замбуруғларга қарши кучсиз биологик фаолликни намоён этади, масалан, *M.gypseum* га нисбатан унинг фаоллиги (минимал ингибирлаш концентрацияси) 3 ммол/л дан иборат. Бундай арзон, топилиши осон ва тузилиши содда бўлган моддадан антимиқроб восита сифатида фойдаланиш катта истиқболга эга. Шунинг учун унинг сувда эрувчанлиги ва биологик фаоллиги каби хоссаларини биофармацевтик мақбуллаштириш талаб этилади.

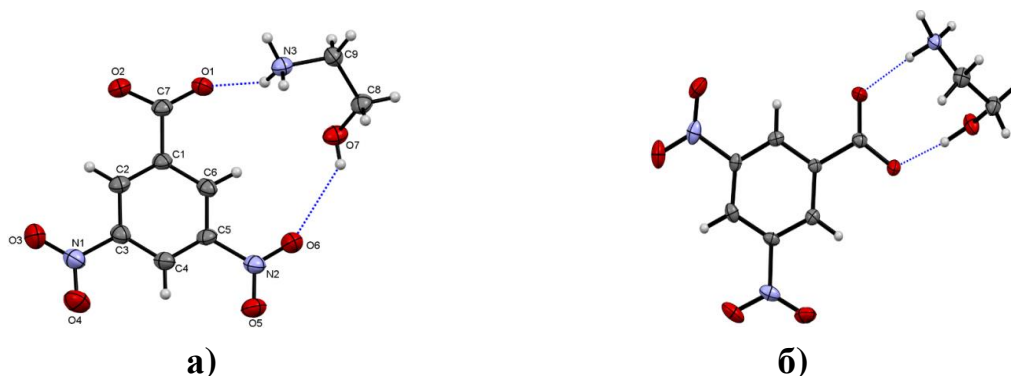
Сувда қийин эрийдиган фаол фармацевтик ингредиентларнинг (ФФИ) биофармацевтик хусусиятларини мақбуллаштириш учун бир қатор замонавий ёндашувлар қўлланилади. Улар орасида комплекс ҳосил қилиш ёндашувининг хусусий ҳоли бўлган координацион бирикмалар ва органик тузларни синтез қилиш усуллари алоҳида ўрин олган. Ушбу ёндашувни амалга ошириш учун асос характериға ва бир хил турдаги биофаолликка эга бўлган комплекс ҳосил қилувчи ёрдамчи модда талаб этилади. Бундан ташқари, ёрдамчи модда металл ионлари билан координацияга киришиш салоҳиятиға эга бўлиши, яъни ёрдамчи лиганд бўлиб хизмат қилиши лозим. МЭА ва ЭДА микробларга қарши мўътадил ёки кучсиз фаолликка эга бўлган ва кучли хелатлаш қобилиятини намоён қиладиган айнан шундай бирикмалар ҳисобланади.

Диссертацияда олинган супрамолекуляр комплексларнинг тузилиши тўғрисидаги дастлабки маълумотлар элементлар таҳлили, ИҚ-спектрометрия, кукунли рентген дифрактометрияси ва баъзан термик анализ усуллари ёрдамида олинди.

Органик тузлар. Органик туз ҳосил бўлиши учун тузнинг кислота ва асосдан иборат таркибий қисмларининг pK_a лари орасидаги фарқ учдан каттароқ бўлиши керак ("Учлар қоидаси"). ДНБКнинг МЭА билан ҳосил қилган сокристали учун pK_a (МЭА) – pK_a (ДНБК) $9.50-2.82=6.68$, ЭДА билан эса – pK_a (ЭДА) – pK_a (ДНБК) $10.71-2.82=7.89$ ни ташкил қилади, яъни 3-дан сезиларли даражада кўп. "Учлар қоида" сига биноан, ДНБК ва МЭА ёки ЭДА ўртасидаги сокриссталлар органик туз шаклида бўлиши керак.

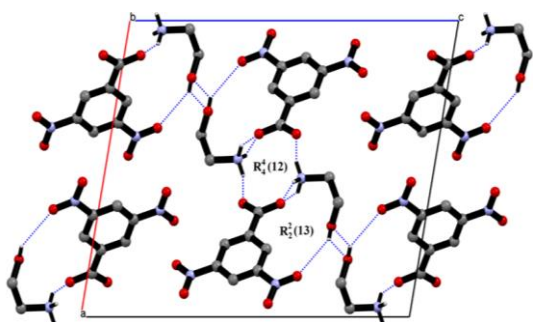
ДНБКнинг МЭА билан ҳосил қилган органик тузининг кристалл ва молекуляр тузилиши унинг монокристаллини ўстириб, рентген структура таҳлили ёрдамида аниқланди. Кристаллнинг асимметрик қисмида битта ДНБК⁻ ва битта МЭА⁺ молекуласи мавжуд (1-расм, а). Улар N(3)-H(3A)···O(1) ва O(7)-H(7)···O(6) водород боғлари ёрдамида граф-сети R²₂(13) бўлган 13-аъзоли ҳалқаларга бирлашган. H-боғлар жуфти N(3)-H(3A)···O(1)

ва $N(3)-H(3B)\cdots O(2)$ граф-сети $R^4_4(12)$ бўлган 12-аъзоли ҳалқаларни ҳосил қилади. Н-боғлар орқали иккита 13-аъзоли ва битта 12-аъзоли ҳалқалар у-ўқи йўналишига параллел бўлган устунларга бирлашган. Ушбу устунлар $O(7)-H(7)\cdots O(7)$ боғлари орқали (101)-текислигига параллел бўлган 2-D каркасга жамланади (2-расм).



1-расм. (ДНБК·МЭА⁺) органик тузи элементар ячейкасининг асимметрик қисми: ушбу диссертация ишида олинган янги моноклиник полиморф (а) ва ICiMOX реф-кодили аввалдан маълум бўлган орторбомбик полиморф (б). Новодород атомларининг термал эллипсоидлари 30% ли эҳтимоллик билан чизилган.

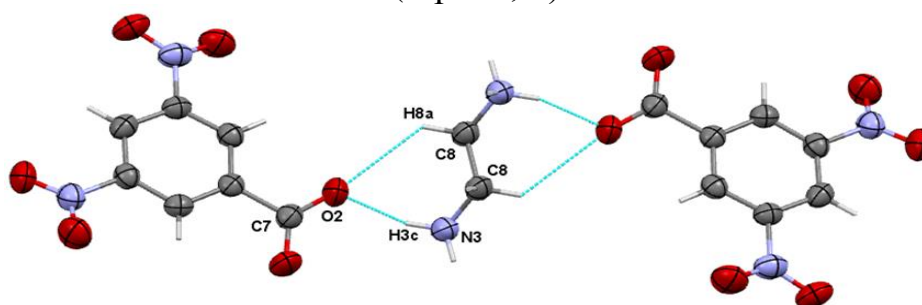
Кембриж структура маълумотлар банки (КСМБ) таҳлили шуни кўрсатадики, ДНБК ва МЭА ўртасидаги органик туз аллақачон маълумотлар базасида рўйхатдан ўтган, аммо мазкур ишда олинган моноклиник туздан фарқли ўларок, у $P2_12_12_1$ орторомбик фазовий гуруҳда кристалланади, яъни



2-расм. ДНБКнинг МЭА билан ҳосил қилган органик тузи моноклиник полиморфининг кристалл тузилиши.

биз томонимиздан органик тузнинг янги полиморф модификацияси синтез қилинган.

Орторомбик полиморфда анионларнинг катионлар билан бирикиши граф-сети $R^2_2(9)$ бўлган ҳалқани ҳосил қилиш орқали содир бўлади. Ҳалқалар ДНБК карбоксилат гуруҳининг кислород атомлари ва МЭАнинг гидроксил ва протонланган аминогуруҳлари орасидаги бир жуфт Н-боғлар асосида ҳосил бўлади (1-расм, б).

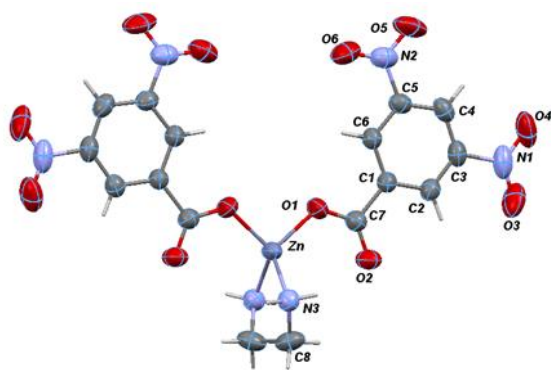


3-расм. ДНБКнинг ЭДА билан ҳосил қилган органик тузида катионларнинг анионлар билан боғланиши.

ДНБК ва ЭДА ўртасидаги органик туз кристаллининг асимметрик қисмида битта ДНБК ва яримта ЭДА молекуласи бор, чунки диамин тутган молекула инверсия марказида жойлашган. ДНБК карбоксил гуруҳларининг протонлари ЭДанинг азот атомларига ўтиб, уларни икки зарядли анионларга айлантирган. Ҳар бир ДНБК молекуласига ЭДанинг яримта молекуласи тўғри келади, яъни тузнинг таркиби $(2\text{ДНБК}^-) \cdot (\text{ЭДА}^{2+})$ формуласи билан ифодаланади. Катион молекуласи икки анион молекуласи билан нисбатан кучли бўлган $\text{N-H} \cdots \text{O}$ ва $\text{C-H} \cdots \text{O}$ типидagi Н-боғлар орқали граф-сети $\text{R}^2_2(6)$ бўлган 6-аъзоли ҳалқаларга бирлашади (3-расм).

ДНБК ва ЭДА асосидаги металл комплекслар. Таркибида Zn(II) тузи, ДНБК ва ЭДА тутган сувли этанолли эритмадан 20 ва 30°C да аралашлигандли метал комплексларнинг моноклиник ва орторомбик полиморфи олинган.

Моноклиник полиморфда комплекс молекулалар хусусий ҳолатда - иккиламчи айланиш ўқида жойлашган. ДНБК молекулалари рух ионининг мусбат зарядини компенсация қилиш учун бензоат кўринишига ўтган карбоксил гуруҳининг кислород атоми орқали монодентат усулда координация қилинган. Комплекс молекулада иккала азот атомлари орқали хелатли координация қилинган битта этилендиамин молекуласи мавжуд (4-расм). Марказий атомнинг полиэдри - бузилган тетраэдр, унинг идеалликдан оғиш даражаси тўғрисида 1-жадвалда келтирилган валент боғлари ва бурчаклари бўйича хулоса қилиш мумкин. MERCURY дастурий мажмуаси таркибига кирган MOGUL дастурининг гувоҳлик беришича метал комплексидаги барча геометрик параметрлар одатий қийматларга эга.



4-расм. $[\text{Zn}(\text{ДНБК})_2(\text{ЭДА})]$ бирикмасининг моноклиник полиморфида комплекс молекуланинг тузилиши.

ДНБК молекуласи деярли ясси, карбоксилат гуруҳи ароматик ядро билан копланар ($0.47^\circ(7)$), нитрогуруҳлар N1O3O4 ва N2O5O6 ларнинг бензол цикли билан ҳосил қилган икки қиррали бурчаклари $4.14(8)$ ва $4.51(8)^\circ$ ни ташкил этади.

Комплекс молекулалардан кристал структуранинг ҳосил бўлишида аминогуруҳнинг иккала водород атоми водород боғларининг ҳосил бўлишида ўзининг донорлик хусусиятини намоён қилади. Водород атомларидан биттаси карбоксилат гуруҳининг координация

қилинмаган кислород атоми O2 билан нисбатан заиф ва узунлиги $3.127(3)$ Å бўлган Н-боғида иштирок этади. Иккинчи водород атоми ҳам нитрогуруҳнинг кислород атоми O4 билан $3.052(3)$ Å узунликдаги заиф Н-боғини ҳосил қилади. Қолган 4 та кристаллографик жиҳатдан мустақил бўлган кислород атомлари молекулалараро водород боғларига жалб этилмайди. Шунга қарамадан, комплекс молекуланинг иккинчи даражали

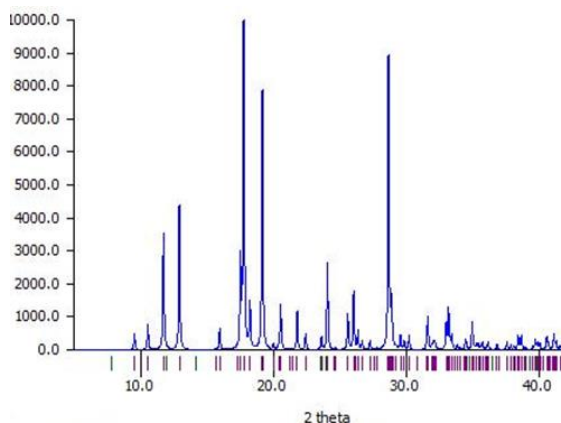
айланиш ўқида жойлашгани ва $C2/c$ гуруҳининг юқори симметрияга эгаллиги сабабли, қайд этилган 2 та боғ молекулаларни 3 ўлчамли каркасга бириктиради.

1-жадвал. $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$ комплексининг моноклиник полиморфида Zn^{2+} ионининг валент боғлари ва бурчаклари

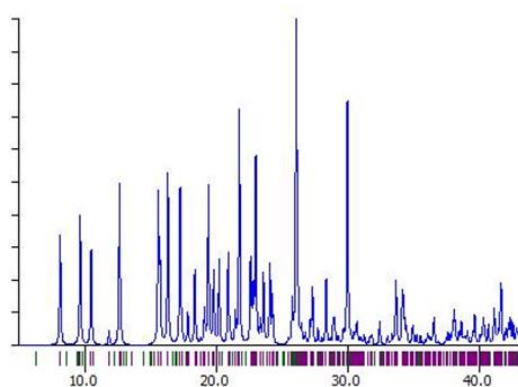
Боғ ёки бурчак	Қиймати	Боғ ёки бурчак	Қиймати
Zn-O1	1.935(2)Å	Zn-N3	2.028Å
O1-Zn-N3	119.11(8)°	O1-Zn-O1_s	96.22(8)°
O1-Zn-N3_s	118.73(8)°	O1_s-Zn-N3	118.73(8)°
N3-Zn-N3_s	87.18(8)°	O1_s-Zn-N3_s	119.11(8)°

Симметрия коди: $s = 2-x, y, 3/2-z$

Орторомбик полиморфда комплекс молекулалар $Pbca$ фазовий гуруҳининг умумий ҳолатида жойлашади ва унинг конформацияси $N-H \cdots O$ шаклидаги ички молекуляр водород боғи орқали барқарорлашади. Мазкур полиморфда бешта молекулалараро Н-боғлар комплекс молекулаларни икки ўлчамли каркасга бирлаштиради, моноклиник полиморфда бир жуфт водород боғи 3-D ўлчамли структурани ҳосил қилади.



а)

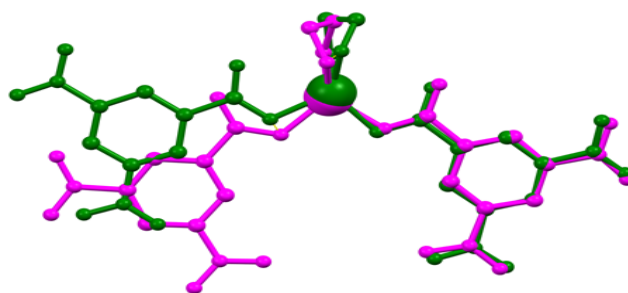


б)

5-расм. $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$ комплексининг моноклиник (а) ва орторомбик (б) полиморфларининг дифрактограммалари.

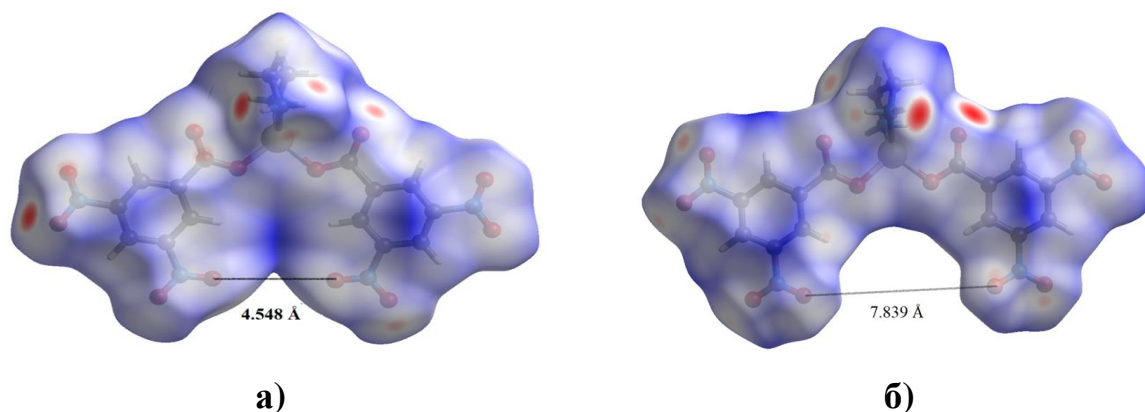
Молекуляр ва кристал структураларни **таққослаш**, молекулалараро таъсирлашувнинг **самарадорлигини** ва полиморфларда молекулаларнинг **таҳлиниш энергиясини баҳолаш** учун тегишли ҳисоб-китоблар амалга оширилди.

Табиийки, полиморфлар батамом ҳар-хил дифрактограмма-



6-расм. $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$ нинг моноклиник (пушти ранг) ва орторомбик (яшил ранг) полиморфларидаги комплекс молекулалар конформациясининг фарқланиши.

ларга эга бўлиб (5-расм), улар MERCURY дастурий мажмуасининг таркибига киритилган XPOW дастури ёрдамида ҳисобланган. Полиморфларда комплекс молекулаларнинг конформацияси турлича, масалан, орторомбик полиморфда молекула чўзиқроқ бўлиб, ДНБКнинг иккита координация қилинган нитрогуруҳлари орасидаги энг кичик масофа 7.84 Å ни ташкил этади. Мазкур масофа моноклиник полиморфда эса 4.55 Å га тенг (6- ва 7-расмлар). Кристалнинг зичлиги ва тахланиш энергияси моноклиник полиморфда 1.70 г/см³ ва -253.5 кДж/моль ни ташкил этади, орторомбик полиморфда эса бу катталиклар 1.79 г/см³ ва -267.4 кДж/моль га тенг, яъни орторомбик полиморфга зичроқ тахланиш ва кичикроқ энергия хос.



7-расм. [Zn(ДНБК)₂(ЭДА)] комплексининг моноклиник (а) ва орторомбик (б) полиморфларининг Хиршфельд сиртлари.

Молекулалараро таъсирлашувни баҳолаш мақсадида ўтказилган Хиршфельд (Hirshfeld) сиртининг ҳисоб-китоби моноклиник полиморфда Н \cdots О/О \cdots Н контактлар ҳиссасига 47.1%, орторомбик полиморфда эса 43.4 % таъсирлашув тўғри келишини кўрсатди. Бироқ 7-расмда яққол ажралиб турган ва қизил ранг билан кўрсатилган контактлар ҳар бир полиморфда атиги 7% ни ташкил этган N-H \cdots O боғларга тўғри келади.

Олинган органик туз ва металл комплексларнинг сувда эрувчанлиги. ФФИларнинг сувда эрувчанлигини таҳлил қилиш, туз ва металл комплекслари ҳосил бўлиши натижасида эрувчанлик бироз ёки сезиларли даражада ошиши мумкинлигини кўрсатади. Масалан, куркуминнинг сувда эрувчанлиги унинг мис билан координацион бирикмасини олиш натижасида 4 баравар (0,100 дан 0,417 мг/мл гача) яхшиланади, ДНБКнинг кадмий билан метал комплекси тайёрланганда эса лиганднинг эрувчанлиги деярли 40 баравар кўпаяди (1,350 дан 49,500 мг/мл гача). Норфлоксациннинг гидроксibenзой кислота изомерлари билан молекуляр комплекс ҳосил қилиши эрувчанликни (0,38 мг/мл) 45 мартагача кўпайишига олиб келади, амбазон мисолида эрувчанлик (0,04 мг/мл) атиги 2,5 баравар яхшиланади.

ДНБК асосида олинган органик тузлар ва металл комплексларнинг сувда эрувчанлиги аниқланди (2-жадвал). МЭА ва ЭДА билан органик тузлар ҳосил бўлганда эрувчанлик 10,25 ва 11,15 марта яхшиланади, ДНБК ва ЭДА билан рухнинг моноклиник ва орторомбик аралаш-лигандли комплекслари синтез қилиниши эса сувда эрувчанликнинг 6,15 ва 7,20 мартага кўпайишига олиб

келади, яъни орторомбик полиморфнинг эрувчанлиги моноклиник аналогига нисбатан 15 % га ортиқ. Орторомбик полиморфда О-Н...О контактларнинг улуши 43.4 %, моноклиник диморфда эса 47.1 % ни ташкил этади (7-расм). Моноклиник полиморфда мазкур контактлар улушининг 10 % га ортиши эрувчанликнинг 15 % га кўпайишига олиб келади.

Шуни таъкидлаш лозимки, МЭА ва ЭДА нинг сувда жуда юқори эрувчанлигига қарамай, улар рухнинг координацион сферасидан ўрин олганда, металл комплекснинг эрувчанлигига кучли таъсир кўрсатмайди.

2-жадвал. ДНБКнинг синтез қилинган органик тузлари ва металл комплексларининг сувда эрувчанлиги

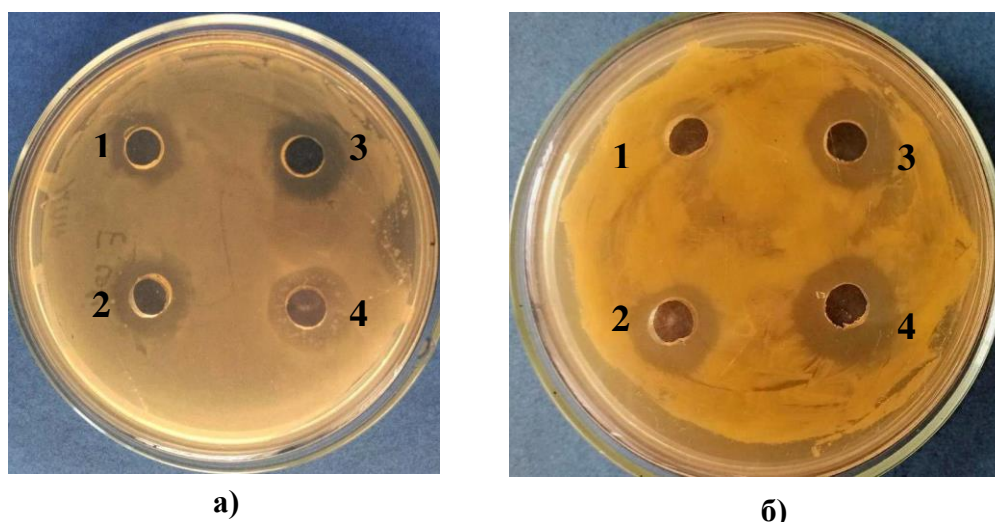
№	Комплекс	Комплекснинг тури	Сувда эрувчанлик, мг/мл
1.	ДНБК	Дастлабки модда	1.35
2.	(ДНБК) ⁻ (МЭА) ⁺	Органик туз	10.25±0,1
3.	(ДНБК) ₂ ⁻ (ЭДА) ²⁺	Органик туз	11.15±0,1
4.	[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)]	Моноклиник полиморф	6.15±0,1
5.	[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)]	Орторомбик полиморф	7.20±0,1

Шундай қилиб, ДНБКнинг органик тузлари ва аралаш-лигандли комплексларининг ёрдамчи моддаларни жалб қилган ҳолда ҳосил бўлиши мисолида сувда эрувчанликнинг сезиларли даражада ошиши кузатилмайди. Ҳозирча мавжуд маълумотларга асосланиб, органик тузларнинг ҳосил бўлиши металл комплекслар олинишига нисбатан яхшироқ оптималлаштиришга олиб келади деб айтиш мумкин. Янада яхшироқ биофармацевтик мақбуллаштириш учун бошқа усулларни, масалан, циклодекстринлар билан мезбон-меҳмон комплексларни олишни кўриб чиқиш керак.

ДНБК ва ЭДАнинг **биологик фаоллигини** аниқлаш бўйича ўтказилган тестлар улар *Shigella dysenteriae*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli* каби грамсалбий ва *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* каби грамомусбат бактерияларга нисбатан антимиқроб таъсирга эгаллигини кўрсатди. Тайёрланган препаратларнинг микробларга қарши фаоллигини баҳолаш учун ҳар бир микроб гуруҳидан биттадан вакил танлаб олинди, яъни *Eschericia coli* ва *Staphylococcus aureus* иштирокида тажрибалар ўтказилди. Препаратлар *Candida albicans* га нисбатан нофаол бўлиб чиқди. Тажриба натижалари 8-расмда кўрсатилган.

ДНБК ва ЭДА 50 мкг/мл концентрацияда кучсиз антимиқроб фаолликни намоён қилади, чунки иккала штамм учун ингибирлаш зонасининг ўлчами 9-12 мм дан ошмайди. Мазкур моддалар иштирокидаги органик туз 43%

кўпроқ фаоллика эга, $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$ бирикмасининг полиморфлари эса 67% кўп фаолликни намоён қилади. Демак, полимоф метал комплекслар антимикроб препаратлар яратиш учун номзод сифатида кейинги тадқиқотларга тавсия этилиши мумкин.



Бактерия	ЭДА	ДНБК	ДНБК+ЭДА	$[Zn(ДНБК)_2ЭДА]$
<i>Escherichia coli</i>	10±1 мм	12±1 мм	14±1 мм	16±1 мм
<i>Streptococcus aureus</i>	9±1 мм	12±1 мм	16±1 мм	19±1 мм

8-расм. ДНБК, ЭДА ва улар асосидаги комплексларнинг антимикроб фаоллиги: а) *Escherichia coli*, б) *Streptococcus aureus*; 1 - ЭДА, 2 - ДНБК, 3 - ДНБК+ЭДА, 4 - $[Zn(ДНБК)_2ЭДА]$.

"Циклодекстринлар билан комплекслар" деб номланган **4-боб** турли циклодекстринларнинг комплекслари, яъни бензокаиннинг β -ЦД, лагохилиннинг эса γ -ЦД, β - ва γ -ГП-ЦД билан ҳосил қилган мезбон-меҳмон комплексларини олиш, тузилиши ва эрувчанлигини аниқлашга бағишланган.

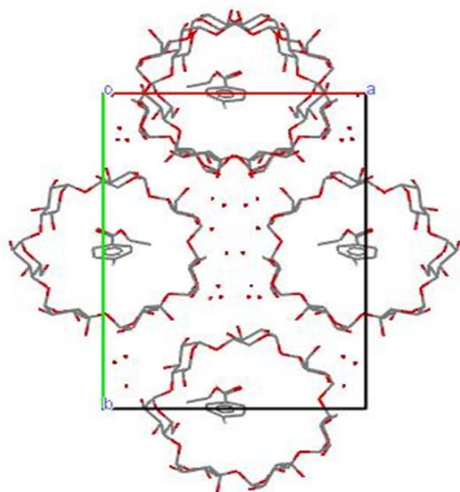
Бензокаиннинг β -ЦД билан ҳосил қилган комплексида меҳмон молекулалари тороид ўқида икки ориентацияни эгаллаган ҳолда жойлашади. Мезбон, меҳмон ва 8 та кристаллизацион сув молекулалари 23 та мураккаб водород боғлари ёрдамида 3-ўлчамли кристалл структурага бирлашади. Унда ичида бензокаин молекулалари жойлашган ЦД молекулаларидан ташкил топган нанотрубкалар яққол кўриниб турибди (9-расм). Бензокаиннинг эрувчанлиги 0,4 мг/мл, β -ЦДники эса 18,5 мг/мл ни ташкил қилади. Янги тайёрланган β -ЦДнинг комплекси 4,8 мг/мл эрувчанликни намоён қилади, яъни меҳмон моддасининг эрувчанлиги 12 марта мақбуллаштирилади.

$P42_12$ тетрагонал фазовий гуруҳда кристалланадиган γ -ЦДнинг лагохилин билан ҳосил қилган клатратида носимметрик меҳмон молекулалари тўртинчи даражали ўқида жойлашган. Шу сабабли, лагохилин молекулалари тўрт йўналишда тартибсиз жойлашган бўлиб, рентген структура таҳлили натижаларидан молекулалар аниқ кўринмайди. Лагохилиннинг сувда эрувчанлиги 0,2 мг/мл, γ -ЦДнинг эрувчанлиги 232,0 мг/мл, комплекснинг эрувчанлиги эса 22,0 мг/мл ни ташкил қилади.

Лагохилиннинг β - ва γ -ГП-ЦД билан ҳосил қилган комплекслари.

Лагохилиннинг эрувчанлигини янада ошириш мақсадида циклодекстрининг эрувчанлиги юқори бўлган, масалан гидроксипропил ҳосиласи ишлатилди.

β - ва γ -ГП-ЦД билан лагохилиннинг 10-расмда кўрсатилган 2:1 таркибли клатратлари олинди. Натив β - ва γ -ЦДнинг гидроксил гуруҳлари статистик



9-расм. Бензокаин молекуласининг β -ЦД молекуласи ичида жойлашиши ва кристал структуранинг ҳосил бўлиши. Нуқталар билан кристаллизацияон сув молекулалари кўрсатилган, бензокаин молекулаларининг 2 та тартибсизланган ҳолатидан биттаси келтирилган.

препаратларни сичқонларга юбориш орқали аниқланди. Натижалар шуни кўрсатдики, препаратларнинг ўртача летал дозаси LD_{50} 5000 мг/кг дан ортиқ, заҳарлилик синфи VI, яъни улар нисбатан безарар моддалар эканлиги маълум бўлди.

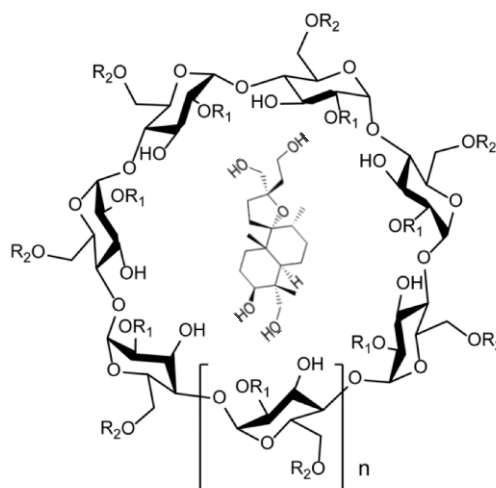
Комплексларнинг махсус фаоллиги.

Препаратларнинг томир-тромбоцитар гемостазига таъсири каламушлардаги қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдорига қараб баҳоланди. Натижалар шуни кўрсатдики, препаратлар хорижий дицинон, маҳаллий лагоден ва лаговинга қараганда анча юқори биофаолликка эга. Масалан, лагохилиннинг β - ва γ -ГП-ЦД билан ҳосил қилган клатратларининг энг самарали дозаси 1 ва 1 (5) мг/кг ни ташкил этса, дицинон, лагоден ва лаговиннинг шундай дозалари мос равишда 30, 25 ва 2 мг/кг дан

равишда гидроксипропил гуруҳларга алмаштирилгани сабабли ЦДларнинг бирламчи ҳосилалари аморф кўринишда бўлган ва натижада тайёрланган клатратлар ҳам кристалликни намоён қилмаган. Шу сабабли олинган клатратларнинг тузилишини РСТ ёрдамида аниқлаш мумкин бўлмади ва хулосаларга клатратларнинг эрувчанлиги, ИҚ- ва масс-спектри ҳамда термик таҳлили асосида келинди. Лагохилиннинг ГП- β -ЦД билан ҳосил қилган клатратининг сувда эрувчанлиги 1300 мг/мл, ГП- γ -ЦД билан ҳосил қилган клатратиники эса 1500 мг/мл ташкил этди, яъни мазкур комплекслар мисолида лагохилиннинг эрувчанлигини 6500 ва 7500 марта оширишга муваффақ бўлинди!

Комплексларнинг ўткир заҳарлилиги

Биоорганик кимё институтининг фармакология лабораториясида к.ф.н. Выпова Н.Л. билан биргаликда



10-расм. Ҳар хил ГП-ЦДларнинг лагохилин билан ҳосил қилган клатратларининг тузилиши. ГП- β -ЦД учун: $n=1$, $R_1=H$, $R_2=CH_2CH(OH)CH_3$ ва ГП- γ -ЦД учун: $n=2$, $R_1=H$, $R_2=CH_2CH(OH)CH_3$.

иборат. Ушбу дозаларда лагохилин ва ГП-β-ЦД орасидаги комплекснинг биологик таъсири 2.6, 1.4 ва 1.3, ГП-γ-ЦД клатратининг фаоллиги эса 2.2 (5.7), 1.2 (3.1) ва 1.1 (2.9) марта ортиқ бўлди, яъни 1 мг/кг дозада клатратлар фаоллигининг энг кўп ортиши юқорида кўрсатилган аналогларга нисбатан 2.6 ва 2.2 мартани ташкил этди. Агар ушбу клатратларда, масалан, лагохилиннинг ГП-β-ЦД билан ҳосил қилган клатратида лагохилиннинг улуши атиги 10.3 % ни ташкил этишини ҳисобга олсак, унинг дицинон, лагоден ва лаговинга нисбатан фаоллигининг ортиши янада юқорироқ бўлади ва 25.2, 13.6 ва 12.6 мартани ташкил этади. Препаратларнинг лаговинга нисбатан яна бир устунлиги уларнинг организмдан тез чиқиб кетиши ва 100 марта катта терапевтик индексга эга бўлишидир.

Шундай қилиб, биофармацевтик мақбуллаштириш натижасида лагохилиннинг сувда эрувчанлигини 7500 мартага, гемостатик фаоллигини эса 2.6 (25.2) баробарга оширишга эришилди! Ҳозирги кунда мазкур препаратлар патентланмоқда.

3а-жадвал. Моддаларнинг сувда эрувчанлиги бўйича гуруҳларга бўлиниши

Гуруҳ	Эрувчанлик	Эрувчанлик чегараси, мг/мл
1	эрмайди	<0.1
2	ёмон эрийди	0.1-1
3	кам эрийди	1-10
4	ўртача эрийди	10-30
5	эрийди	30-100
6	осон эрийди	100-1000
7	яхши эрийди	>1000

3б-жадвал. Супрамолекуляр мақбуллаштириш учун тайёрланган комплексларнинг эрувчанлиги

№	Бирламчи модда, унинг мг/мл даги эрувчанлиги ва гуруҳи	Супрамолекуляр комплекс	Эрувчанлик (мг/мл) ва унинг гуруҳи	Эрувчанлик неча марта ортади ва гуруҳи қандай ўзгаради
1.	ДНБК, 1.35, 3	(ДНБК) ⁺ (ЭДА) ⁻	11.15±0.1, 4	8.25;1
		[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)] Моноклиник полиморф	6.15±0.1, 3	4.55; 0
		[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)] Орторомбик полиморф	7.20±0.1, 3	5.85; 0
2.	Лагохилин, 0.2, 2	γ-ЦД билан комплекс	22.0±0.1; 4	110.0; 2
		ГП-β-ЦД билан комплекс	1300.0±0.1, 7	6500.0; 5
		ГП-γ-ЦД билан комплекс	1500.0±0.1, 7	7500.0; 5
3.	Бензокаин, 0.4, 2	β-ЦД билан комплекс	4.80±0.1, 3	12.0;1

Супрамолекуляр комплекс ҳосил бўлиши натижасида олинган моддаларни тадқиқ қилиш органик туз ва метал комплекслар ҳосил бўлганда ҳақиқатан эрувчанлик яхшиланишидан далолат берди, бироқ бу яхшиланиш кутилганидек эмас, органик тузда эрувчанлик кўпроқ ортади (3б-жадвал).

Бироқ, эрувчанликни кескин ошириш учун циклодекстринларни яхши эрийдиган қилиш мақсадида синтез қилинган ҳосилалари билан комплекс олиш усулини қўллаш лозим. Дарҳақиқат, лагохилиннинг γ -ЦД билан ҳосил қилган клатратида лагохилиннинг эрувчанлиги 110 марта яхшиланади, уни янада ошириш учун ГП- β -ЦД ва ГП- γ -ЦД қўлланилганда, эрувчанлик мос равишда 6500 ва 7500 марта яхшиланади! Демак, эрувчанликни салмоқли орттириш учун циклодекстриннинг эрувчанлиги сезиларли яхшиланган ҳосилаларини ишлатиш керак.

3в-жадвал. Лагохилиннинг ЦД ҳосилалари билан клатрат ҳосил қилиши натижасида гемостатик фаолликнинг яхшиланиши

№	Аналог, самарали доза, мг/мл	Лагохилиннинг супрамолекуляр комплекси	Комплекснинг самарали дозаси, мг/мл	Биофаолликни неча баробар ортгани
1.	Дицинон, 30	ГП- β -ЦД билан комплекс	1	2,6
		ГП- γ -ЦД билан комплекс	1 5	2,2 5,7
2.	Лагоден, 25	ГП- β -ЦД билан комплекс	1	1,4
		ГП- γ -ЦД билан комплекс	1 5	1,2 3,1
3.	Лаговин, 2	ГП- β -ЦД билан комплекс	1	1,3
		ГП- γ -ЦД билан комплекс	1 5	1,1 2,9
		Организмдан осон чиқиб кетади, терапевтик индекс 100 марта ортиқ		

Супрамолекуляр комплексларда дастлабки моддаларнинг биофаоллиги ортади. Эрувчанлик ва биофаоллик ўртасидаги боғлиқлик умуман олганда сақланиб қолади. Масалан, органик тузда эрувчанлик 8 мартадан ортиқ, рухнинг полиморф комплексларида 5 марта атрофида ошиши оқибатида микробларга қарши фаоллик 43 ва 67 фоизга ортади (3а ва 3б жадвал, 8-расм). Лагохилиннинг ГП- β -ЦД ва ГП- γ -ЦД билан клатратларининг эрувчанлиги 6500 ва 7500 марта ошиши биофаолликни маълум аналогларига нисбатан 2.6 ва 5.7 баробарга кўпайишига олиб келади (3в жадвал).

Шундай қилиб, сувда қийин эрийдиган биофаол моддаларни биофармацевтик нуқтаи назардан мақбуллаштириш усулини ишлаб чиқиш

учун турли биологик фаолликка ва эрувчанлик гуруҳига (3а-жадвал) мансуб бўлган 3 та модда (ёмон ва кам эрийдиган) текширилди.

Муаллиф б.ф.н. Ж.Ташпулатов (ФАнинг Микробиология институти) ва к.ф.н. Н.Выповага (ФАнинг Биоорганик кимё институти) моддаларнинг микробларга қарши ва гемостатик фаоллигини ҳамкорликда аниқлагани учун ўз миннатдорчилигини билдиради.

Хулосалар

1. Илк бор ДНБК билан ЭДА ва МЭА ўртасидаги органик тузлар, рухнинг ДНБК ва ЭДА билан ҳосил қилган металл комплексининг полиморфлари, бензокаиннинг β -ЦД, лагохилиннинг γ -ЦД билан берган кристалл кўринишидаги ҳамда лагохилиннинг β -ГП-ЦД ва γ -ГП-ЦД билан ҳосил қилган аморф кўринишидаги клатратларидан иборат бўлган 8 та супрамолекуляр комплекс синтез қилинди.

2. Синтез қилинган супрамолекуляр комплекслар спектрал усуллар ва рентген кристаллографияси ёрдамида тавсифланди. Барча кристалл кўринишидаги 6 модданинг монокристалли тайёрланди ва тузилиши рентген структура таҳлили ёрдамида аниқланди.

3. ДНБК ва МЭА ўртасидаги органик туз, рухнинг ДНБК ва ЭДА билан ҳосил қилган комплексига полиморфизм ҳодисаси хос эканлиги аниқланди. Тузнинг янги диморфи ва металл комплекснинг икки полиморфи олинди.

4. Рухнинг ДНБК ва ЭДА билан ҳосил қилган металл комплекси диморфларининг Хиршфелд сирти молекулалараро О-Н \cdots О контактларнинг ромбик полиморфда моноклиник диморфга нисбатан камлигини кўрсатди. Ромбик полиморфнинг каттароқ эрувчанликка эга эканлиги ушбу ҳолат билан тушунтирилади.

5. ДНБКнинг сувда эрувчанлиги органик туз ҳосил қилиш орқали 8 мартадан ортиқ, металл комплекс синтез қилиш ёрдамида эса деярли 6 марта яхшиланиши микробларга қарши фаолликни 43 ва 67 фоизга ортишига олиб келди.

6. Лагохилиннинг сувда эрувчанлиги β - ва γ -ГП-ЦД клатратларини олиш орқали 6500 ва 7500 марта оширилди. Ўткир заҳарлилик бўйича мазкур комплекслар VI синфга мансуб бўлган нисбатан безарар бирикмалар эканлиги кўрсатиб берилди. β -ГП-ЦД клатратининг самарадорлиги дицинон, лагоден ва лаговиннинг гемостатик фаоллигидан 2.6, 1.4 ва 1.3 марта, γ -ГП-ЦД клатратининг самарадорлиги эса 5.7, 3.1 ва 2.9 марта ортиқлиги аниқланди.

7. Супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш орқали сувда қийин эрийдиган моддаларни биофармацевтик мақбуллаштириш мумкин эканлиги 3 та модда мисолида кўрсатиб берилди ва мазкур усул бошқа қийин эрийдиган фаол фармацевтик ингредиентлар учун тадбиқ этишга тавсия этилади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ИБРАГИМОВ АВАЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ТРУДНО
ВОДОРАСТВОРИМЫХ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
С ПОМОЩЬЮ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ**

**02.00.10 – Биоорганическая химия
15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2020.4.PhD/К348.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

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

Научный руководитель:

Ашуров Жамшид Менгнорович

доктор химических наук

Дусматов Азиз Файзаматович

доктор фармацевтических наук

Официальные оппоненты:

Юлдашев Хабибулла Абдурасулович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Тиллаева Гулнора Урунбаевна

доктор технических наук, профессор

Ведущая организация:

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 при Институте биоорганической химии. (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбек, 83. Тел.: (+99871) 262-35-40, факс: (+99871) 242-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано за № _____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбек, 83. Тел.: (+99871) 262-35-40, факс: (+99871) 242-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2021 года.

(протокол рассылки № «___» от _____ 2021 года).

Ш.И.Салихов

Председатель разового научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Ш.А.Шомуротов

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, д.х.н.

М.Б.Гафуров

Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Обострение и появление некоторых новых болезней в связи с ухудшением экологической обстановки в мире, распространение особо опасных инфекционных заболеваний, включая СПИД и имеющуюся в настоящее время место пандемию коронавируса, быстрое привыкание микроорганизмов к используемым лекарствам и др. требуют постоянного возобновления арсенала существующих лекарственных средств с помощью создания новых оригинальных препаратов. Однако вместе с разработкой новых лекарственных препаратов, требующих длительного времени и больших денежных средств, важное значение имеет улучшение физическо-химических и биофармацевтических свойств, а также биологическую активность существующих лекарств путем их модификации. В частности, более 40% лекарств, используемых в настоящее время в медицинской практике, трудно растворимы в воде. Перевод этих препаратов в водорастворимую форму, даст возможность создать их инъекционные формы и позволяет повысить их биологическую активность. Поэтому разработка новых методов улучшения биофармацевтических свойств лекарств имеет важное значение.

На сегодняшний день в мире проводятся исследования по биофармацевтической оптимизации, в том числе улучшению биодоступности, уменьшению эффективной дозы и побочных действий лекарственных веществ. В этом аспекте важное значение имеет создание супрамолекулярных комплексов терапевтических систем путем химической и физической модификации, получение полимер-носителей с регулируемыми молекулярными параметрами и физико-химическими свойствами, и разработка методов иммобилизации к ним лекарственных препаратов, определение механизмов действия супрамолекулярных лекарственных систем.

На сегодняшний день в нашей Республике ведутся меры по созданию импротазамещающих лекарственных средств на основе природных источников, снабжение населения с качественными лекарственными препаратами. В частности, выделение из растений веществ, обладающих различной биологической активностью, установление их структуры и изучение биологической активности. Конкретные задачи в реализации данной работы предусмотрены в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «Развитие фармацевтической промышленности, улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями»². В связи с этим важным является исследование биологически активных веществ местного растительного и животного сырья,

² Указ Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017 – 2021 годах»

изучение их структуры и активности, а также создание на их основе новых эффективных препаратов.

Данное диссертационное исследование в определённой степени соответствует выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Указе Президента Республики Узбекистан № PQ-2640 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями, предусмотренными в VI разделе «Медицина и фармакология» развития науки и технологий республики.

Степень изученности проблемы. Результаты анализа литературных данных показывают, что целенаправленные исследования по одновременному улучшению водорастворимости и биоактивности трудно водорастворимых биоактивных соединений практически не проводились. Однако, существуют много работ, которые посвящены только улучшению водорастворимости или только биоактивности с помощью получения координационных соединений. В настоящее время изучением координационных соединений занимаются многие лаборатории различных стран мира, например, учёные из Аахенского университета Германии во главе с проф. У.Энглертом и из Сайгонского технологического университета Вьетнама во главе с доктором Тран Хуанг Хиеу. Синтез сокристаллов, в частности органических солей, исследуется учёными из химического департамента Берналского института Ирландии во главе с проф. Д.Крокер и др.

В странах СНГ синтезом и изучением свойств супрамолекулярных комплексов, включая металлок комплексов занимаются достаточно много научных коллективов, в частности, учёные лаборатории член-корреспондента РАН Федина В.П. из Института неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН (г.Новосибирск), Института физики НАН Азербайджана, группы проф. Ю.М.Чумакова из Института прикладной физики АН Молдовы.

В нашей стране изучением свойств координационных соединений занимаются учёные школы академика Парпиева Н.А., группы профессоров Шарипова Х.Т., Шабилалова А.А., Азизова Т.А. и др., а получением и исследованием сокристаллов группа проф. Б.Ташходжаева из Института химии растительных веществ АН РУз.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института биоорганической химии по

фундаментальным проектам Ф7-Т048 “Исследование комплексообразования некоторых низкомолекулярных биологически активных органических соединений с универсальными клатратогенами и микроэлементами, а также их мембранотропных свойств с целью создания новых супрамолекулярных материалов с заданными свойствами” (2012-2016 гг.) и ВА-ФА-Ф7-004 “Исследование влияния температуры на строение металлокомплексов биологически активных соединений» (2017-2020 гг.).

Целью исследования является разработка методов биофармацевтической оптимизации трудно водорастворимых биоактивных веществ с помощью супрамолекулярного комплексообразования.

Задачи исследования:

исследование возможности образования супрамолекулярных комплексов 3,5-динитробензойной кислотой (ДНБК) при участии моноэтаноламина (МЭА) и этилендиамина (ЭДА), а также бензокаином и лагохилином;

установление строения полученных комплексов физическими методами, определение молекулярной и кристаллической структуры металлокомплексов, органических солей и соединений включения циклодекстринов (ЦД) методом рентгеноструктурного анализа (РСА);

определение растворимости супрамолекулярных комплексов в воде и выявление их специфической биологической активности;

разработать рекомендации и изучить возможность использования как лекарственных средств препараты с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

Объектами исследования являются трудно водорастворимые ДНБК, бензокаин и лагохилин, имеющие донорные атомные группы для образования металлокомплексов и проявляющие биоактивности различного типа.

Предметом исследования являются экспериментально установленные молекулярные и кристаллические структуры синтезированных продуктов, а также водорастворимость и специфическая биологическая активность полученных веществ.

Методы исследования. В исследовательской работе использованы элементный анализ, масс-, ИК-Фурье-спектрометрия, калориметрия, порошковый и монокристалльный РСА, а также измерение водорастворимости и определение биологической активности, методы теоретического расчёта.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

синтезированы восемь новых супрамолекулярных комплексов, являющихся металлокомплексами (2) и органическими солями ДНБК (2), клатратами бензокаина с β -ЦД (1), лагохилина с γ -ЦД (1), β -ГП-ЦД (1) и γ -ГП-ЦД (1);

получены монокристаллы шести соединений и установлены их молекулярные и кристаллические структуры методом рентгеноструктурного анализа;

синтезированы смешанно-лигандные комплексы цинка с ДНБК и ЭДА в моноклинной и орторомбической полиморфных модификациях;

получены органические соли ДНБК с МЭА в новой моноклинной полиморфной форме;

установлены распределения межмолекулярных контактов по типам в двух полиморфных модификациях смешанно-лигандного комплекса цинка с ДНБК и ЭДА, определённые в результате вычисления поверхности Хиршфельда.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработан метод для биофармацевтической оптимизации трудно водорастворимых биоактивных веществ;

выяснены принципы улучшения водорастворимости труднорастворимых биоактивных веществ при образовании супрамолекулярных соединений, особенно в клатратах ЦД.

Достоверность результатов исследования обосновывается необходимой статистикой и повторяемостью результатов проведенных экспериментов и тем, что строения большинства полученных соединений определены методом РСА, который является наиболее объективным методом установления структуры химических веществ, результаты исследований обсуждены на республиканских и международных научных конференциях; опубликованы в республиканских и международных научных журналах, признанных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в установлении возможности биофармацевтической оптимизации трудно водорастворимых и малоактивных веществ с помощью супрамолекулярного комплексообразования.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке метода улучшения биофармацевтических свойств малоактивных труднорастворимых органических веществ на модельных соединениях, который может быть использован и для других аналогичных соединений.

Внедрение результатов исследований. На основании полученных научных результатов по синтезу, установлению строения, определению водорастворимости и биофармацевтических свойств супрамолекулярных комплексов:

метод биофармацевтической оптимизации трудно растворимых в воде биоактивных веществ с помощью образования супрамолекулярных комплексов был использован в проекте ВА-ФА-Ф7-004 «Исследование влияния температуры на структуру металлокомплексов биологически активных соединений» для создания новых смешанно-лигандных координационных соединений со специфической активностью (справка

№18/1255-348 Академии наук Республики Узбекистан от 5 февраля 2021 года). В результате разработанный метод служил основой для создания препаратов со специфической активностью;

строение пяти синтезированных соединений включено в международную базу данных в Англии (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). В результате внесённые в базу новые вещества дали возможность синтеза аналогичных веществ.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 2 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи, в том числе 2 в зарубежных и 2 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи, охарактеризованы объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, предложено внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «Обзор литературы» рассматриваются супрамолекулярные комплексы, дана их классификация, отдельно обсуждаются молекулярные комплексы, соединения включения (хозяин-гость комплексы) и координационные соединения. Особое внимание уделяется вопросам полиморфизма и изоморфизма металлокомплексов, биофармацевтической оптимизации трудно водорастворимых биоактивных веществ и рассматриваются свойства объектов исследования.

Вторая глава диссертации, под названием «Синтез и методы исследования супрамолекулярных комплексов», посвящена объектам и методам исследований, в ней описаны синтез супрамолекулярных комплексов и методы установления структуры, такие как элементный анализ, ИК-Фурье-спектрометрия, масс-спектрометрия, термический анализ, рентгеноструктурный анализ (РСА), теоретические расчёты, методика определения растворимости и специфической биологической активности.

В третьей главе диссертации под названием «Органические соли и металлокомплексы 3,5-динитробензойной кислоты» обсуждается строение органических солей и координационных соединений на основе ДНБК, ЭДА и МЭА.

ДНБК плохо растворяется в воде – её растворимость составляет всего 1.35 мг/мл. Это вещество демонстрирует низкую антимикробную активность против грибов, например, её активность (минимальная ингибирующая концентрация) относительно *M. Gypseum* равна 3 ммоль/л. Использование такого дешевого, коммерчески доступного и простого по структуре вещества в качестве противомикробного средства является перспективной задачей. Поэтому необходимо оптимизировать его биофармацевтические свойства, такие как растворимость в воде и биологическая активность.

Для оптимизации биофармацевтических свойств плохо растворимых в воде активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) используется целый ряд современных методов. Среди них особый интерес представляют неорганическая координация и образование солей, которые являются частными случаями метода комплексообразования. Для реализации этой методики необходимо выбрать комплексообразователь, который должен относиться к основаниям и демонстрировать такой же тип биоактивности. Кроме того, комплексообразователь должен иметь склонность к координации с ионами металлов, то есть служить вспомогательным лигандом. ЭДА и МЭА являются именно такими соединениями с умеренной или слабой антимикробной активностью и сильной хелатирующей способностью.

Предварительные сведения по строению супрамолекулярных комплексов получены с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, порошковой дифрактометрии, а иногда с привлечением масс-спектрометрии и термического анализа.

Органические соли. Для образования органической соли разница между pK_a кислотного и основного компонента соли должна быть больше трёх («правило трёх»). В случае солей ДНБК с МЭА и ЭДА pK_a (МЭА) – pK_a (ДНБК) составляет $9.50 - 2.82 = 6.68$, а pK_a (ЭДА) – pK_a (ДНБК) равно $10.71 - 2.82 = 7.89$, что существенно больше 3. Поэтому, согласно «правилу трех», сокристаллы между ДНБК и МЭА или ЭДА должны быть в форме органической соли.

Молекулярные и кристаллические структуры органических солей и металлокомплексов определены методом рентгеноструктурного анализа на специально выращенных монокристаллах. Так, в асимметричной части элементарной ячейки **органической соли ДНБК с МЭА** находятся одна молекула ДНБК⁻ и одна молекула МЭА⁺ (рис. 1, а). Они объединены в 13-членные циклы с граф-сетом $R^2_2(13)$ двумя Н-связями N(3)-H(3A)···O(1) и O(7)-H(7)···O(6). Пара Н-связей N(3)-H(3A)···O(1) и N(3)-H(3B)···O(2) замыкают 12-членные centrosимметричные кольца с граф-сетом $R^4_4(12)$. Centrosимметричные Н-связанные фрагменты, состоящие из двух 13-членного и одного 12-членного цикла, ассоциированы в колонки, идущие в

направлении оси y . Далее эти колонки объединяются с помощью связей $O(7)-H(7)\cdots O(7)$ в 2-D каркас, параллельный плоскости (101) (рис. 2).

Анализ КБСД свидетельствует о том, что органическая соль между ДНБК и МЭА уже зарегистрирована в базе данных, но она кристаллизуется в орторомбической пространственной группе $P2_12_12_1$ в отличие от рассмотренного моноклинного соединения, *т.е.* нами синтезирована полиморфная модификация органической соли.

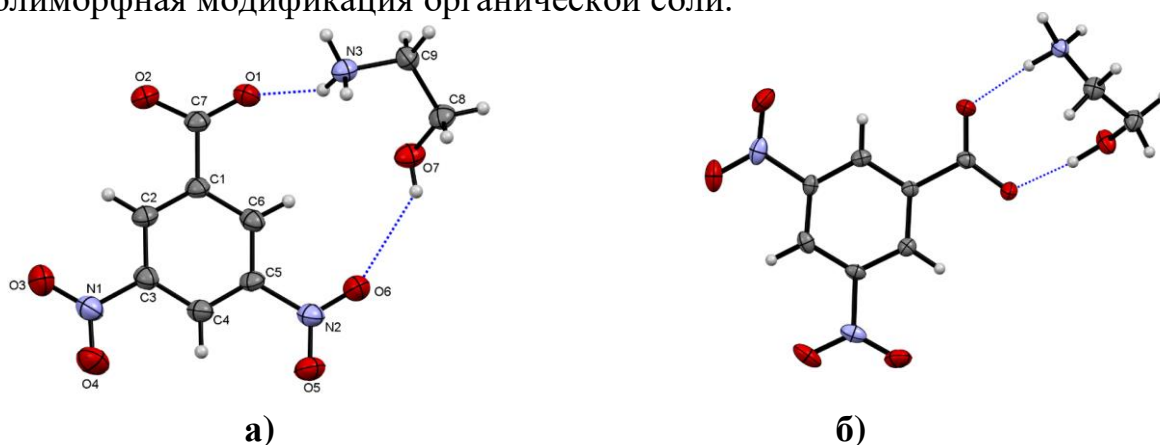


Рисунок 1. Асимметричная часть элементарной ячейки органической соли (ДНБК⁻·МЭА⁺): новый моноклинный полиморф, полученный в настоящей работе (а) и известный орторомбический полиморф с ref-кодом ICIMOX (б). Эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов нарисованы с вероятностью 30%.

В известном полиморфе ассоциация анионов с катионами происходит через образование 9-членного цикла с граф-сетом $R^2_2(9)$ – циклы образуются на основе двух Н-связей между карбоксилатными атомами кислорода ДНБК и гидроксильными и протонированными аминогруппами МЭА (рис. 1, б). Таким образом, соединение, полученное в настоящей работе, представляет собой новый моноклинный полиморф органической соли между ДНБК и МЭА.

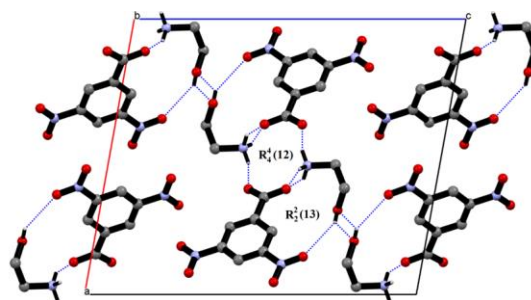


Рисунок 2. Упаковка молекул в кристаллах соли ДНБК⁻·МЭА⁺.

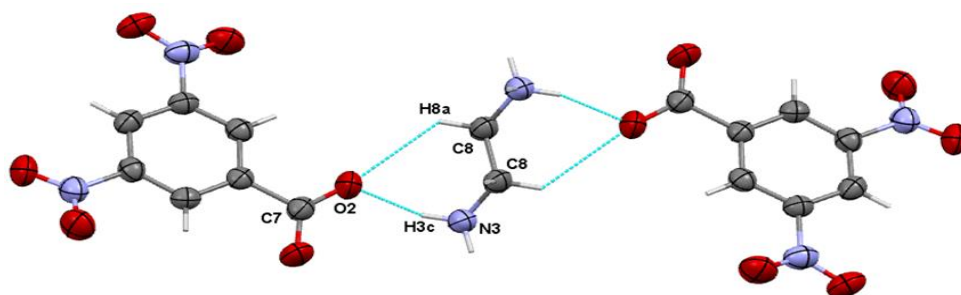


Рисунок 3. Ассоциация анионов с катионами в органической соли ДНБК⁻·ЭДА⁺.

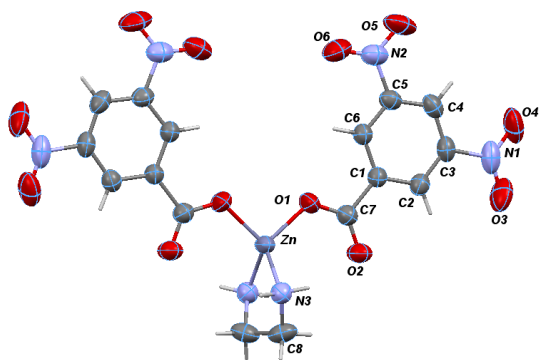


Рисунок 4. Строение комплексной молекулы в моноклинном полиморфе соединения $[Zn(DNBK)_2(EDA)]$.

молекулами аниона с помощью двух идентичных систем достаточно сильных Н-связей типа $N-H \cdots O$ и $C-H \cdots O$, образующие центросимметричные 6-членные граф-сеты $R^2_2(6)$ (рис. 3).

Металлокомплексы на основе ДНБК и ЭДА. Из реакционных сред, содержащих в водно-этанольном растворе соль цинка, ДНБК и ЭДА, при температурах 20 и 30°C получены два различных соединения, представляющие собой моноклинный и орторомбический полиморфы данного металлокомплекса.

Показано, что в **моноклинном полиморфе** комплексная молекула размещается в частной позиции – на поворотной оси второго порядка. Молекулы ДНБК координируются к иону цинка монодентатно через атом кислорода карбоксильной группы, которая находится в бензоатной форме для компенсации положительного заряда иона цинка. В комплексной молекуле находится одна молекула ЭДА, которая хелатно скоординирована через обоих атомов азота. Полиэдром центрального иона является искажённый тетраэдр, о степени искаженности которого можно судить по значениям длин связей и валентных углов, приведённых в табл. 1. Программа MOGUL, встроенная в комплекс MERCURY, свидетельствует о том, что все геометрические параметры в структуре имеют обычные значения.

Молекула ДНБК практически плоская, поскольку карбоксилатная группа копланарна с ароматическим циклом ($0.47^\circ(7)$), в то время как нитрогруппы N1O3O4 и N2O5O6 составляют с бензольным ядром двугранные углы $4.14(8)$ и $4.51(8)^\circ$, соответственно.

Таблица 1. Длины связей и валентные углы иона Zn^{2+} в моноклинном полиморфе комплекса $[Zn(DNBK)_2(EDA)]$

Связь или угол	Значение	Связь или угол	Значение
Zn-O1	1.935(2)Å	Zn-N3	2.028Å
O1-Zn-N3	119.11(8)°	O1-Zn-O1_s	96.22(8)°
O1-Zn-N3_s	118.73(8)°	O1_s-Zn-N3	118.73(8)°
N3-Zn-N3_s	87.18(8)°	O1_s-Zn-N3_s	119.11(8)°

Код симметрии: $s = 2-x, y, 3/2-z$

В независимой части элементарной ячейки кристалла соли ДНБК с ЭДА находится одна молекула ДНБК и половина молекулы ЭДА, поскольку последняя расположена в центре инверсии. Протоны карбоксильных групп ДНБК перешли к атомам азота ЭДА, переводя их в двухзарядовые катионы. К каждой молекуле ДНБК приходится половина молекулы ЭДА, то есть состав соли изображается формулой $(2DNBK^-) \cdot (EDA^{2+})$. Молекула катиона ассоциируется с двумя

При упаковке комплексных молекул в кристаллическую структуру оба атома водорода аминогруппы реализуют свои донорные свойства в Н-связях. Первый атом водорода участвует в относительно слабой Н-связи длиной 3.127(3) Å с нескоординированным атомом кислорода O2 карбоксилатной группы. Второй атом водорода образует также слабую Н-связь с атомом кислорода O4 нитро-группы длиной 3.052(3) Å. Остальные 4 кристаллографически независимых атомов кислорода остаются не вовлечёнными в межмолекулярную Н-связь. Несмотря на это, благодаря размещению комплексной молекулы на кристаллографической оси второго порядка и высокой симметрии пространственной группы $C2/c$, указанные две связи объединяют комплексные молекулы в трёхмерный каркас.

В орторомбическом полиморфе комплексная молекула расположена в общей позиции пространственной группы $Pbca$ и её конформация стабилизирована внутримолекулярной Н-связью типа $N-H\cdots O$. Пять межмолекулярных Н-связей ассоциируют комплексные молекулы в двумерный каркас, в то время как в моноклинной модификации пара водородных связей образуют 3-D структуру.

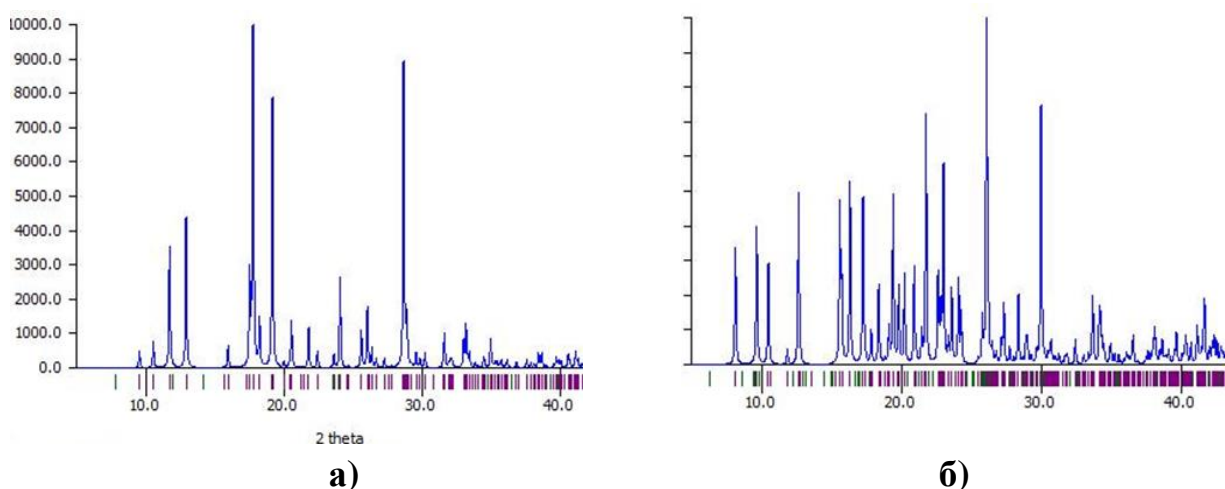


Рисунок 5. Дифрактограммы моноклинного (а) и орторомбического (б) полиморфа комплекса $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$.

Для сравнения молекулярной и кристаллической структуры, эффективности межмолекулярных взаимодействий и энергии упаковки в двух полиморфах проведены соответствующие расчёты. Так, полиморфы характеризуются совершенно различными дифрактограммами (рис. 5), рассчитанными с помощью программы XPOW, интегрированной в программный комплекс MERCURY.

В полиморфах комплексные молекулы имеют неодинаковые конформации, например, в орторомбическом полиморфе молекула более растянута – ближайшее расстояние между нитрогруппами двух скоординированных молекул ДНБК составляет 7.84 Å, в то время как это расстояние равно 4.55 Å в моноклинной модификации (рис. 6 и 7). Плотность кристалла и общая энергия упаковки моноклинного полиморфа равны 1.70 г/см³ и -253.5 кДж/моль, а орторомбического полиморфа – 1.79 г/см³ и -267.4

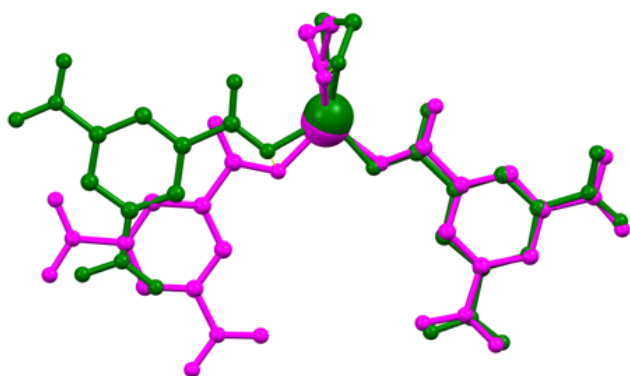


Рисунок 6. Разница в конформации комплексных молекул в моноклинном (розовый) и орторомбическом (зеленый) полиморфах комплекса $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$.

кДж/моль, то есть последний полиморф характеризуется более плотной упаковкой и меньшей энергией.

Расчёт поверхностей Хиршфельда (Hirshfeld), проведённый для оценки межмолекулярных взаимодействий показывает, что в моноклинном полиморфе 47.1% взаимодействий приходится на долю $H\cdots O/O\cdots H$ контактов, тогда как такие контакты составляют 43.4% в орторомбическом полиморфе. Однако, явно выделившиеся на рис.

7 и показанные красным цветом контакты соответствуют связям $N-H\cdots O$, составляющим около 7% в каждом из полиморфов.

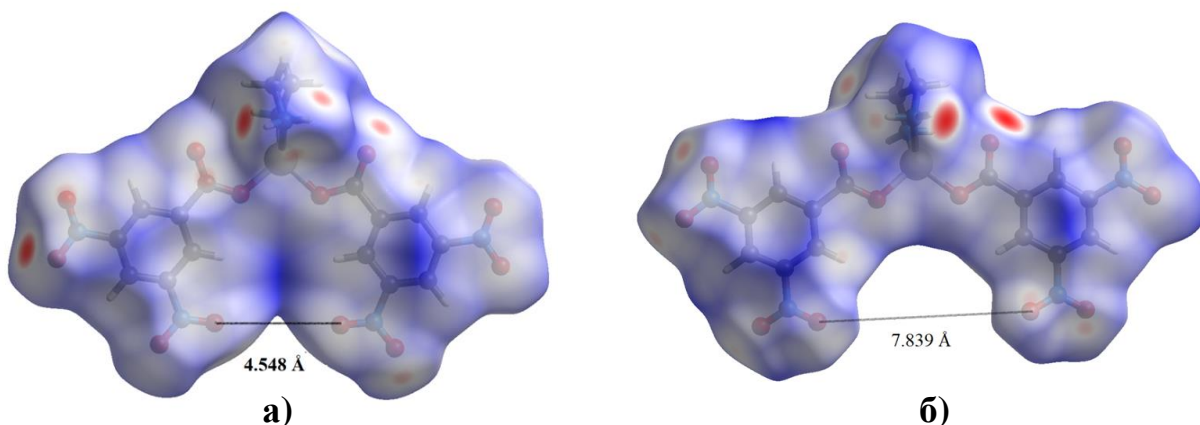


Рисунок 7. Поверхности Хиршфельда моноклинного (а) и орторомбического (б) полиморфа комплекса $[Zn(ДНБК)_2(ЭДА)]$.

Водорастворимость синтезированных органических солей и металлокомплексов. Измерения растворимости АФИ в воде свидетельствуют о том, что в результате образования солей и металлокомплексов растворимость может незначительно или заметно увеличиваться. Так, растворимость в воде куркумина улучшается в 4 раза от 0.100 до 0.417 мг/мл в результате координации с медью, в то время как в комплексе ДНБК с кадмием наблюдается почти 40-кратное увеличение растворимости лиганда – от 1.350 до 49.500 мг/мл. Комплексообразование норфлоксацина с изомерами гидроксibenзойной кислоты приводит к повышению растворимости в воде (0.38 мг/мл) до 45 раз, тогда как в случае амбазона растворимость (0.04 мг/мл) улучшается только в 2,5 раза.

Были определены водорастворимости полученных органических солей и металлокомплексов ДНБК (табл.2). При образовании органических солей с МЭА и ЭДА растворимость улучшается в 10.25 и 11.15 раз, в то время как

формирование моноклинного и орторомбического смешанно-лигандных комплексов цинка с ДНБК и ЭДА приводит к увеличению водорастворимости в 6.15 и 7.20 раз соответственно, т.е. ромбический диморф на 15 % лучше растворяется по сравнению с моноклинным аналогом. Доля межмолекулярных О-Н...О контактов составляет 43.4 % в ромбическом и 47.1 % в моноклинном полиморфе (рис. 7). Превышение на 10% доли этих контактов в моноклинном полиморфе коррелирует с 15 процентным уменьшением его водорастворимости.

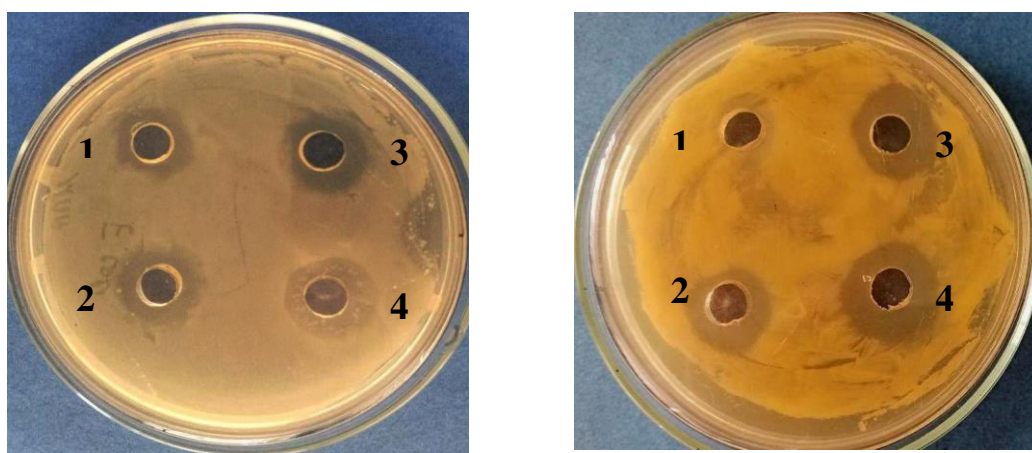
Таблица 2. Растворимость в воде синтезированных органических солей и металлокомплексов ДНБК

№	Комплекс	Тип комплекса	Растворимость в воде, мг/мл
1.	ДНБК	Исходное вещество	1.35
2.	(ДНБК) ⁺ (МЭА) ⁻	Органическая соль	10.25±0.1
3.	(ДНБК) ⁺ (ЭДА) ⁻	Органическая соль	11.15±0.1
4.	[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)]	Моноклинный полиморф	6.15±0.1
5.	[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)]	Орторомбический полиморф	7.20±0.1

Следует отметить, что несмотря на очень высокую растворимость МЭА и ЭДА в воде, они не оказывают сильного влияния на растворимость металлокомплекса, находясь в координационной сфере цинка.

Таким образом, на примере образования смешанно-лигандных комплексов ДНБК и органических солей с вовлечением вспомогательных веществ не наблюдается заметного увеличения водорастворимости. На основании имеющихся немногочисленных данных можно констатировать, что относительно хорошая оптимизация достигается с помощью образования органических солей. Для более лучшей биофармацевтической оптимизации следует рассматривать другие методы, например, формирование хозяин-гость комплексов с циклодекстринами.

Проведенные тесты по определению **биологической активности** ДНБК и ЭДА показали, что они обладают антимикробным действием против грамотрицательных бактерий *Shigella dysenteriae*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli* и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*. Для исследования антимикробных свойств были выбраны по одному представителю из каждой группы, то есть *Eschericia coli* и *Staphylococcus aureus*. Препараты не проявляли биоактивности относительно гриба *Candida albicans*. На рисунке 8 показаны результаты антимикробных исследований.



а)

б)

Бактерия	ЭДА	ДНБК	ДНБК+ЭДА	[Zn(ДНБК) ₂ ЭДА]
<i>Escherichia coli</i>	10±1 мм	12±1 мм	14±1 мм	16±1 мм
<i>Streptococcus aureus</i>	9±1 мм	12±1 мм	16±1 мм	19±1 мм

Рисунок 8. Антимикробная активность ДНБК, ЭДА и комплексов на их основе: а) *Escherichia coli*, б) *Streptococcus aureus*; 1 – ЭДА, 2 – ДНБК, 3 – ДНБК+ЭДА, 4 – [Zn(ДНБК)₂ЭДА].

ДНБК и ЭДА при концентрации 50 мкг/мл демонстрируют относительно слабые биологические активности, поскольку размеры зон подавления составляют 9-12 мм. Органическая соль на основе этих веществ обладает в среднем 43% большей активностью, в то время как металлокомплекс [Zn(ДНБК)₂(ЭДА)] обладает биологическим действием, превышающим на 67% активность исходных веществ. Очевидно, можно сделать вывод, что [Zn(ДНБК)₂ЭДА] может быть рекомендован для дальнейшего изучения в качестве основы для разработки антимикробного препарата.

Глава 4 под названием «**Комплексы с циклодекстринами**» посвящена получению, установлению структуры и растворимости клатратов бензокаина и лагохилина с различными циклодекстринами, то есть соединениям включения бензокаина с β-ЦД, лагохилина с γ-ЦД, β- и γ-ГП-ЦД.

Так, в комплексе бензокаина с β-ЦД молекулы гостя лежат на оси тороида и разупорядочены по двум позициям с равной заселенностью. В кристаллической структуре, сформированной сложной системой, состоящей из 23 водородных связей между молекулами хозяина, гостя и 8 молекул кристаллизационной воды, можно выделить нанотрубки из молекул ЦД, внутри которых находятся молекулы бензокаина (рис.9). Растворимость бензокаина составляет 0.4 мг/мл, а β-ЦД – 18.5 мг/мл. Полученный комплекс бензокаина с β-ЦД имеет растворимость 4.8 мг/мл и она улучшается в 12 раз.

В клатрате лагохилина с γ-ЦД, который кристаллизуется в тетрагональной сингонии P4₂1₂, несимметричные молекулы лагохилина размещены на оси 4-го порядка. Поэтому молекулы лагохилина разупорядочены по четырём ориентациям и их не видно по результатам рентгеноструктурного эксперимента. Растворимость лагохилина в воде

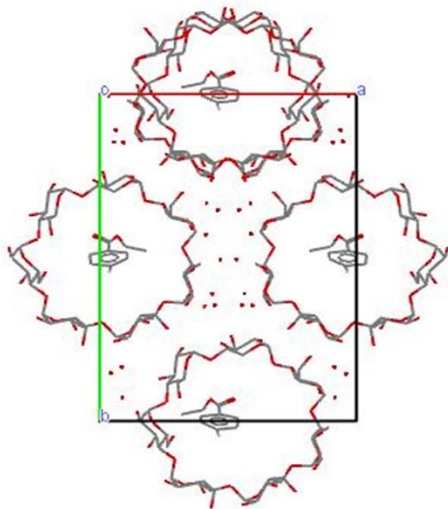


Рисунок 9. Включение молекулы бензокаина в полости молекулы β -ЦД и упаковка молекул в кристаллическую структуру. Точками показаны молекулы кристаллизационной воды, представлена только одна ориентация молекул бензокаина из двух разупорядоченных состояний.

составляет 0.2 мг/мл, растворимость γ -ЦД – 232.0 мг/мл, а растворимость полученного комплекса лагохилина – 22.0 мг/мл, соответственно.

Комплексы лагохилина с β - и γ -ГП-ЦД. С целью дальнейшего увеличения растворимости лагохилина использованы более водорастворимые производные циклодекстрина, полученные с помощью гидроксипропильных заместителей.

Получены клатраты лагохилина с β - и γ -ГП-ЦД составов 2:1 и строения, показанные на рис.10. Исходные гидроксипропил производные ЦД были аморфными из-за случайного статического замещения гидроксильных групп нативных β - и γ -ЦД, что отражалось на аморфности и полученных клатратов лагохилина. Поэтому не удалось определить строение клатратов методом РСА и выводы по строению сделаны на основе растворимости, ИК- и масс- спектрометрии, а также термического анализа. Растворимость

комплекса лагохилина с ГП- γ -ЦД составляет 1500 мг/мл, а с ГП- β -ЦД – 1300 мг/мл, то есть на примере этих клатратов достигается улучшение растворимости лагохилина в 6500 и 7500 раз!!!

Острая токсичность комплексов определена в лаборатории фармакологии Института биоорганической химии к.х.н. Выповой Н.Л. при внутрибрюшинном введении препаратов мышам. Результаты показали, что средняя летальная доза была более 5000 мг/кг, класс токсичности VI, т.е. полученные препараты являются относительно безвредными соединениями.

Специфическая активность комплексов. О влиянии препаратов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при внутрибрюшинном введении в различных дозах судили по времени кровотечения и величине кровопотери у крыс. Результаты показали, что по эффективности данные препараты превышали действие зарубежного дицинона, отечественного лагодена и лаговина. Например, наиболее эффективными дозами клатратов лагохилина с

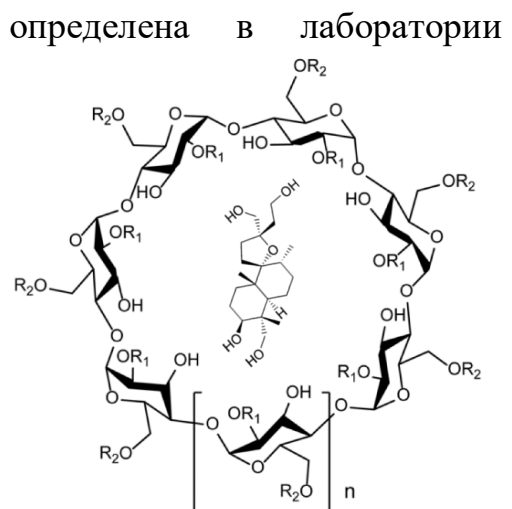


Рисунок 10. Формулы клатратов различных ГП-ЦД с лагохилином. Для ГП- β -ЦД: $n=1$, $R_1=H$, $R_2=CH_2CH(OH)CH_3$ и для ГП- γ -ЦД: $n=2$, $R_1=H$, $R_2=CH_2CH(OH)CH_3$.

β - и γ -ГП-ЦД являются 1 и 1(5) мг/кг напротив таких доз дицинона, лагодена и лаговина 30, 25 и 2 мг/кг, соответственно. В этих дозах клатраты лагохилина с ГП- β -ЦД оказались в 2.6, 1.4 и 1.3, а с ГП- γ -ЦД – в 2.2 (5.7), 1.2 (3.1) и 1.1 (2.9) раза более активными, т.е. в дозе 1 мг/кг максимальное превышение биологической эффективности клатрата с β -ГП-ЦД составляет 2.6, а комплекса с ГП- γ -ЦД – 2.2 мг/кг относительно вышеуказанных трёх аналогов. Если учесть тот факт, что, например, в клатрате с ГП- β -ЦД содержание лагохилина составляет всего 10.3%, он окажется ещё более эффективным до 25.2, 13.6 и 12.6 раз по сравнению с дициноном, лагоденом и лаговинном. Другими преимуществами синтезированных препаратов относительно лаговина являются быстрое выведение из организма и 100кратно большей терапевтической индекс.

В результате биофармацевтической оптимизации удалось увеличить водорастворимость лагохилина в 7500 раз при усилении гемостатической активности в 2.6 (25.2) раз. Препараты находятся на стадии патентования.

Итак, для разработки методики биофармацевтической оптимизации водорастворимости и биологического действия трудно растворимых веществ опробованы 3 соединения, обладающие различными типами биоактивности и относящиеся к различным категориям растворимости согласно классификации соединений по растворимости (плохо и мало растворимые вещества) (табл. 3а).

Таблица 3а. Классификация веществ по водорастворимости

Тип (категория)	Растворимость	Пределы растворимости, мг/мл
1	не растворимый	<0.1
2	плохо растворимый	0.1-1
3	мало растворимый	1-10
4	умеренно растворимый	10-30
5	растворимый	30-100
6	легко растворимый	100-1000
7	хорошо растворимый	>1000

Исследования веществ, полученных в результате супрамолекулярного комплексообразования свидетельствовали о том, что действительно при образовании металлокомплексов и органических солей растворимость улучшается, но не сильно (табл. 3б). В последнем случае наблюдается более заметное увеличение растворимости.

Однако, для резкого увеличения водорастворимости необходимо применять методику образования клатратов на основе производных циклодекстринов, синтезированных специально для придания им хорошей водорастворимости. Так, в комплексах лагохилина с γ -ЦД растворимость лагохилина улучшается в 110 раз, в то время как в клатратах с β - и ГП- γ -ЦД растворимость увеличивается в 6500 и 7500 раз! Это свидетельствует о том, что для существенного улучшения водорастворимости следует использовать

способ образования соединений включения производными циклодекстринов с модифицированной растворимостью.

Таблица 3б. Улучшение водорастворимости в супрамолекулярных комплексах, приготовленных для биофармацевтической оптимизации

№	Исходное вещество, растворимость в мг/мл, тип	Супрамолекулярный комплекс	Растворимость в мг/мл, тип	Сколько раз улучшается растворимость и меняется её тип
1.	ДНБК, 1.35, мало растворимый, 3	(ДНБК) ⁺ (ЭДА) ⁻	11.15±0.1, 4	8.25;1
		[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)] Моноклинный полиморф	6.15±0.1, 3	4.55; 0
		[Zn(ДНБК) ₂ (ЭДА)] Орторомбический полиморф	7.20±0.1, 3	5.85; 0
2.	Лагохилин, 0.2, плохо растворимый, 2	Комплекс с гамма-ЦД	22.0±0.1; 4	110.0; 2
		Комплекс с ГП-β-ЦД	1300.0±0.1, 7	6500.0; 5
		Комплекс с ГП-γ-ЦД	1500.0±0.1, 7	7500.0; 5
3.	Бензокаин, 0.4, плохо растворимый, 2	Комплекс с бета-ЦД	4.80±0.1, 3	12.0;1

Таблица 3в. Улучшение гемостатической активности при клатратообразовании с производными ЦД

№	Аналог, эффективная доза, мг/мл	Супрамолекулярный комплекс с лагохилином	Эффективная доза комплекса, мг/мл	Улучшение биоактивности, раз
1.	Дицинон, 30	Комплекс с ГП-β-ЦД	1	2,6
		Комплекс с ГП-γ-ЦД	1	2,2
			5	5,7
2.	Лагоден, 25	Комплекс с ГП-β-ЦД	1	1,4
		Комплекс с ГП-γ-ЦД	1	1,2
			5	3,1
3.	Лаговин, 2	Комплекс с ГП-β-ЦД	1	1,3
		Комплекс с ГП-γ-ЦД	1	1,1
			5	2,9
Легко выводится из организма, терапевтический индекс 100 раз больше				

Таким образом, биологическая активность исходных биоактивных веществ увеличивается в супрамолекулярных комплексах. Соотношение между растворимостью и биоактивностью сохраняется не строго. Действительно, водорастворимость органической соли улучшена более 8 раз, а полиморфных модификаций комплексов цинка около 5 раз, в то время как антимикробная активность этих соединений увеличивается на 43 и 67 процентов соответственно (табл. 3а и 3б, рис.8).

Гемостатическая активность клатратов лагохилина с ГП-β-ЦД и ГП-γ-ЦД улучшаются до 2.6 и 5.7 раз (табл. 3в) при росте водорастворимости в 6500 и в 7500 раз.

Автор выражает благодарность к.б.н. Ж.Ташпулатову из Института микробиологии АН РУз и Н.Выповой из Института биоорганической химии АН РУз за проведение совместных исследований антимикробных и гемостатических свойств полученных веществ.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены восемь новых супрамолекулярных комплексов, представляющие собой органические соли ДНБК с ЭДА и МЭА, полиморфы комплекса цинка с ДНБК и ЭДА, кристаллические хозяин-гость комплексы бензокаина с β-ЦД, лагохилина с γ-ЦД, а также аморфные клатраты лагохилина с β-ГП-ЦД и γ-ГП-ЦД.

2. Все эти супрамолекулярные комплексы охарактеризованы спектральными методами и рентгеновской кристаллографией. Все шесть кристаллические соединения получены в виде монокристаллов, и их строения определены методом рентгеноструктурного анализа.

3. Установлено, что органическая соль между ДНБК и МЭА, а также комплекс цинка с ДНБК и ЭДА обладают полиморфизмом. Получен новый диморф органической соли и два полиморфа металлокомплекса.

4. Поверхность Хиршфельда диморфов комплекса цинка с ДНБК и ЭДА свидетельствует об уменьшении межмолекулярных О-Н...О контактов в ромбическом диморфе относительно моноклинного аналога. Этим объясняется сравнительно большая растворимость ромбического полиморфа.

5. Увеличение водорастворимости ДНБК в результате образования органической соли и металлокомплекса более 8 раз и почти в 6 раз привело к улучшению антимикробной активности на 43 и 67 процентов, соответственно.

6. С помощью получения клатратов с β- и γ-ГП-ЦД удалось увеличить водорастворимость лагохилина в 6500 и 7500 раз, соответственно. Показано, что по острой токсичности эти комплексы являются относительно безвредными соединениями и относятся к VI классу токсичности. Показано, что эффективность клатрата лагохилина с β-ГП-ЦД в 2.6, 1.4 и 1.3 раз, а клатрата с γ-ГП-ЦД в 5.7, 3.1 и 2.9 раз лучше по сравнению с эффективностью дицинона, лагодена и лаговина, соответственно.

7. На примере трёх трудно водорастворимых веществ показана возможность биофармацевтической оптимизации с помощью супрамолекулярного комплексообразования, и данная методика рекомендована для других трудно растворимых активных фармацевтических ингредиентов.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON SCIENTIFIC COUNCIL
DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AWARDED SCIENTIFIC DEGREES AT
INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

IBRAGIMOV AVAZBEK BAKHTIYAROVICH

**BIOPHARMACEUTICAL OPTIMIZATION OF THE HARDLY WATER
SOLUBLE BIOACTIVE SUBSTANCES BY SUPRAMOLECULAR
COMPLEX FORMATION**

**02.00.10 – Bioorganic chemistry
15.00.02 – Pharmaceutical chemistry and Pharmacognosy**

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) DEGREE
IN CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent – 2021

The title of the doctoral dissertation (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2020.4.PhD/K348.

The dissertation has been performed at Institute of bioorganic chemistry.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online www.biochem.uz and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Ashurov Jamshid Mengnorovich

doctor of chemical sciences

Dusmatov Aziz Fayzamatovich

doctor of pharmaceutical sciences

Official opponents:

Yuldashev Khabibulla Abdurasulovich

doctor of philosophy, senior scientific researcher

Tillayeva Gulnora Urunbayevna

doctor of technical sciences, professor

Leading organization:

Uzbekistan scientific research institute of chemistry and pharmaceutics

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2021 in «_____» at the meeting of one-time scientific council based on Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 at the Institute of bioorganic chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 Mizro Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-35-40, Fax: (+99871) 242-70-63).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of Institute of bioorganic chemistry under №_____ (Address: 100125, Tashkent, 83 Mizro Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-35-40, Fax: (+99871) 242-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on «__» _____ 2021. (protocol of the registration № «__» dated _____ 2021).

Sh.I.Salikhov

Chairman of the one-time Scientific council for awarding of the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences, Academician

Sh.A.Shomurotov

Scientific Secretary of the one-time Scientific council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences

M.B.Gafurov

Chairman of the Scientific Seminar under one-time Scientific council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work was to develop a method of biopharmaceutical acceptance of sparingly soluble bioactive substances through the formation of a supramolecular complex.

The objects of the research work are hardly water-soluble DNBA, benzocaine and lagochiline, which have donor atomic groups for the formation of metal complexes and various types of bioactivity

The aim of the study was to develop a method of biopharmaceutical acceptance of sparingly soluble bioactive substances through the formation of a supramolecular complex.

The scientific novelty of the research is as follows:

synthesis of 8 new supramolecular complexes, which are organic salt (2), polymorphic metal complexes (2) on the basis of DNBA, clathrates of benzocaine with β -CD (1) and lagochiline with γ -CD (1), as well clathrates of lagochiline with β -HP-CD and γ -HP-CD;

obtaining single crystals of 6 compounds and establishing their molecular and crystal structure by x-ray diffraction analysis;

synthesis of a mixed-ligand complex of zinc with DNBA and EDA in monoclinic and orthorhombic polymorphic modifications;

preparation of organic salt of DNBA with MEA in a new monoclinic polymorphic form;

distribution of intermolecular contacts in two polymorphic modifications of the mixed-ligand complex of zinc with DNBA and MEA, determined as a result of calculations of the Hirschfeld surface.

Implementation of the research results. On the basis of the implementation in practice of scientific results obtained in the study of the structure and biological activity of new coordination compounds based on DNBA, MEA or EDA, benzocaine, lagochiline and cyclodextrins:

suggested method for optimization of water solubility and specific activity by supramolecular complex formation has been used in the project BA- Φ A- Φ 7-004 "Study of the effect of temperature on the structure of metal complexes of biologically active compounds" (Reference letter of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated February 5, 2021, №18/1255-348). As a result, an elaborated method served as basis for creation of preparations with specific activity;

the structures of 5 synthesized complexes are registered in the international database in England - Cambridge Structural Database web-site of which is located at <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>. As a result, new substances added to the database are used in the synthesis of similar substances;

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions and a list of references The volume of the dissertation is 107 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of publication

I бўлим (I часть; I part)

1. А.Б. Ибрагимов, Л.Ю. Изотова. Супрамолекулярный комплекс анестезина с бета-циклодекстрином // Узбекский химический журнал, 2014, №2, С.12-16. (02.00.00. №6).

2. А.Б. Ибрагимов, Ж.М. Ашуров, А.Б. Ибрагимов. Синтез и строение комплекса цинка с 3,5-динитробензойной кислотой и этилендиамином // Доклады Академии наук Республики Узбекистан, 2020, №1, С.45-50. (02.00.00. №8).

3. Avazbek Ibragimov, Jamshid Ashurov, Aziz Dusmatov, Aziz Ibragimov. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of the orthorhombic polymorph of a Zn^{II} complex with 3,5-dinitrobenzoic acid and ethylenediamine // Acta Cryst., 2020, E76, P.1113–1116. (Scopus. IF-0.32).

4. Avazbek B. Ibragimov, Jamshid M. Ashurov, Aziz B. Ibragimov, Alisher G. Eshimbetov. Synthesis of the Three Mixed-ligand Metal Complexes and One Organic Salt of 3,5-Dinitrobenzoic Acid for Biopharmaceutical Optimization Through Monoethanolamine: Structures and DFT Studies of Complexes // Journal of Chemical Crystallography, 2020, DOI 10.1007/s10870-020-00864-z. (Scopus. IF-0.65).

II бўлим (II часть, II part)

5. А. Ибрагимов, Л. Изотова. Супрамолекулярный комплекс анестезина с бета-циклодекстрином // Республиканская научно-практическая конференция молодых учёных, 26 декабря 2013 г., Ташкент (Узбекистан), С.46.

6. Avazbek Ibragimov. Supramolecular complexes of lagochiline and anestesine with cyclodextrines // Regional conference of young scientists on recent trends in physical & biological sciences, 7-8 March 2014 y., Bangalore (India), P.33.

7. Ибрагимов Аваз, Дусматов Азиз. Кристаллическая структура органической соли 3,5-нитробензойной кислоты с этилендиамином // Республиканская научно-практическая конференция молодых учёных, 22 декабря 2015 г., Ташкент (Узбекистан), С.293.

8. Ибрагимов А., Дусматов А., Ашуров Ж. Синтез и строение супрамолекулярных и металлокомплексов 3,5-нитробензойной кислоты // Республиканская конференция молодых ученых, 15-16 ноября 2016 г., Ташкент (Узбекистан), С.7.

9. Ибрагимов Авазбек Бахтиярович. Перевод в растворимую форму биологически активных веществ // «Доривор ўсимликлар етиштириш ва қўллашнинг муаммолари ва истиқболлари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани, 7-8 октябрь 2019 й., Хива (Ўзбекистон), Б.90-91.

10. Ибрагимов А.Б. Синтез и строение металлокомплексов и органической соли на основе 3,5-динитробензойной кислоты и моноэтаноламина // Школа молодых химиков государств-участников СНГ «Современные достижения органической химии», 2-8 декабря 2019 г., Душанбе (Республика Таджикистан), С.27.

11. А. Ибрагимов. Синтез и строение смешанно-лигандного комплекса цинка с 3,5-динитробензойной кислотой и этилендиамином // «XXI аср – интеллектуал ёшлар асри» мавзусидаги Республика илмий ва илмий-назарий анжуман, 24 апрель 2020 й., Тошкент (Ўзбекистон), Б.89-90.

12. А.Б. Ибрагимов. Полиморфизм и изоморфизм металлокомплексов 3,5-динитробензойной кислоты // «Фан ва таълимни ривожлантиришда ёшларнинг ўрни» мавзусидаги Республика илмий ва илмий-амалий анжуман, 30 октябрь 2020 й., Тошкент (Ўзбекистон), Б.167-168.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди, унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади.

Босишга рухсат этилди: 27.03.2021

Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»

гарнитурда рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи 2,7. Адади: 100. Буюртма: № 09

Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.

Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй