

**1. Название кафедры ХИМИИ**

**2. Название выполняемой (переходящей или завершенной) темы (тем), зарегистрированной на портале ЕГИСУ НИОКТР**

**«Синтез и исследование биологической активности производных гидроксибензойных кислот с пептидами и гетероциклическими соединениями»**

Синтезировано более 90 новых, не описанных ранее, производных 2-, 3-, 4-гидроксибензойных кислот, 2-гидрокси-3,4-динитробензойной, 2,4-дигидроксибензойной кислоты и 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты (и их метокси-, ацетокси- производных) с имидазолом, пиразолом, гамма-аминомасляной кислотой, глицилглицином и дипептидами, содержащими ГАМК, а также солевых форм. Чистота и структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами (ТСХ, ПМР, масс-спектроскопия). Содержание катионов в солевых формах определялось потенциометрическим методом.

Были изучены различные пути синтеза амидов гидроксибензойных кислот. Наиболее эффективным для получения целевых N-гидроксибензамидов оказался метод Шоттен-Баумана (синтез N-гидроксибензамидов с аминокислотами и пептидами в щелочной среде) и его модификация – метод Айхорна (синтез N-гидроксибензамидов азотсодержащих гетероциклических соединений), с использованием хлорангидридов карбоновых кислот в качестве ацилирующих агентов азотсодержащих соединений. Нами был разработан новый способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот отличающийся тем, что в качестве хлорирующего агента используется органический оксогалогенид (оксалил хлорид), процесс ведут в условиях кипения реакционной смеси при молярном соотношении кислота:оксалил хлорид:диметилформаимид 1:1,1:0,07, что позволяет использовать хлорангидриды без дополнительной очистки. Так как синтезированный с помощью тионилхлорида гидроксибензоилхлорид содержал 1–2 % серусодержащих примесей, образующихся вследствие химического взаимодействия хлористого тионила с фенольным гидроксилем гидроксибензойной кислоты. Кроме того, нами отработана методика синтеза гамма-(N-гидроксибензоиламино)бутирохлоридов, которые удобны при использовании их в качестве полупродуктов для получения потенциальных биологически активных производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) с важными соединениями.

Для анализа спектра биологической активности полученных нами соединений использовалась компьютерная система Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS S&T), прогнозирующая по структурной формуле химического вещества 900 видов биологической активности. На основе данных PASS был проведен скрининг психотропной и церебропротекторной активности некоторых N-гидроксибензоил производных имидазола, пиразола, ГАМК и глицилглицина (их калиевых и литиевых солей). Среди исследованных N-гидроксибензоил производных гетероциклических соединений было выявлено три лидера, для которых проведено исследование церебропротективного действия и определена острая токсичность. Такими лидерами оказались N-(ацетилсалицилоил)пиразол, N-(3-ацетоксибензоил)пиразол. Они увеличивают выживаемость животных и снижают выраженность неврологических нарушений после перевязки сонных артерий, соединения могут найти применение при создании новых лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза. Среди новых N-(ацетоксибензоил)пиразолов, для которых оценивалось психотропное действие, выявлены лидеры, для которых дополнительно проведено исследование церебропротективного действия и определена острая токсичность. Выявлены лидеры, которые увеличивают выживаемость животных и снижают выраженность неврологических нарушений после перевязки сонных артерий, соединения могут найти применение при создании новых лекарственных средств для

лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза. Кроме производных имидазола, было изучено влияния новых производных, представляющих собой солевые ( $K^+$ ,  $Li^+$ ) формы амидов гидроксibenзойных кислот с ГАМК и глицилглицином, на выживаемость, а также на неврологический, поведенческий и когнитивный дефицит у животных. По результатам исследования можно сделать вывод о перспективности поиска в этом ряду веществ для профилактики и лечения острых и хронических неврологических нарушений. Наиболее перспективными соединениями с выраженными церебропротекторными свойствами оказались литиевые соли 4-[(4-Ацетоксибензоил)амино]масляной кислоты и 2-ацетоксибензоилглицинглицина. Результаты проведенных нами исследований освещались в изданиях, включенных в библиографическую базу данных РИНЦ, Scopus, а наиболее перспективные новые производные запатентованы.

### 3. **Текстовый отчет на завершённую тему:**

- *сроки выполнения темы; 2015-2017*
- *заказчик (если есть); РФФИ*
- *в рамках сметного финансирования или федеральной целевой программы (какой), гранта, хоз.дог.и др.; договор 15-43-02445*
- *№ государственной регистрации выполняемой темы (тем); 115061510020 от 15.06.2015*
- *основные результаты НИР, выводы;*
  1. Синтезировано более 90 новых, не описанных ранее, производных 2-, 3-, 4-гидроксibenзойных кислот, 2-гидрокси-3,4-динитробензойной, 2,4-дигидроксibenзойной кислоты и 3,4,5-тригидроксibenзойной кислоты (и их метокси-, ацетокси- производных) с имидазолом, пиразолом, глицилглицином и дипептидами, содержащими гамма-аминомасляную кислоту, а также солевых форм. Чистота и структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами (ТСХ, ПМР, масс-спектрокопия). Содержание катионов в солевых формах определялось потенциометрическим методом. Чистота и структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами. Содержание катионов в солевых формах определялось потенциометрическим методом.
  2. Основным методом при выполнении химического синтеза в рамках данного проекта является метод ацилирования аминов хлорангидридом гидроксibenзойной кислоты. В ходе работы успешно использовался новый способ получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот отличающийся тем, что в качестве хлорирующего агента используется органический оксогалогенид (оксалил хлорид) и процесс ведут в условиях кипения реакционной смеси при молярном соотношении кислота:оксалил хлорид:диметилформамид 1:1,1:0,07, что позволило использовать хлорангидриды без дополнительной очистки. Новизна и оригинальность этого способа подтверждена патентом РФ 2601309 «Улучшенный способ получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот».
  3. При получении литиевых солей гидроксibenзоилглицилглицинов использовался способ, запатентованный нами в 2015 году (РФ 2570642 «Улучшенный способ получения литиевых солей оксibenзойных кислот и их карбоксилированных амидов»).
  4. В 2017 году нами запатентован (РФ 2 633 769) ряд химически активных хлорангидридов N-гидроксibenзоил-ГАМК - Гамма-(N-гидроксibenзоиламино)бутирохлориды – с помощью которых возможна химическая модификация физиологически активных аминокислот, спиртов, аминспиртов, фосфорорганических соединений.
  5. В ходе работы по синтезу производных имидазола было установлено, что использование реакции Шоттен-Баумана для получения N-салицилолимидазола и N-ацетилсалицилолимидазола приводит к дециклизации имидазола по Бамбергеру. Чтобы сохранить цикл и получить N-гидроксibenзоил производные имидазола реакция взаимодействия хлорангидрида с двукратным избытком имидазола проводилась в

среде неполярного апротонного растворителя (хлороформ, диэтиловый эфир, бензол) при комнатной температуре.

6. Изучено церебропротективное действие некоторых синтезированных соединений, в частности солей N-гидроксibenzoил производных ГАМК, глицилглицинов и их калиевых и литиевых солей, имидазола. Исследования активности проводились на модели перевязки общих сонных артерий (ОСА), при этом регистрировалось несколько показателей. Выживаемость животных (%) и возникающий неврологический дефицит (балл), который регистрировали через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после ОСА. Затем оценивалось влияние исследуемых веществ на поведенческий и когнитивный дефицит животных с ОСА.

7. Выявленные в ходе исследования биологического действия лидеры могут найти применение при создании новых лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза. Производные-лидеры и их активности запатентованы (патент РФ 2617233, РФ 2632005).

- *план дальнейшего использования полученных результатов;* внедрение результатов в учебный процесс
- *оценка экономической эффективности внедрения полученных результатов*  
Открываются возможности доклинического исследования новых биологически активных соединений, что является базой для привлечения и развития научно-технических работников, провизоров, фармацевтов, врачей, что повысит конкурентоспособность и устойчивость экономики Волгограда и Волгоградской области.

#### 4. Публикации в журналах, входящих в базу данных РИНЦ:

Название статьи	Авторы ФИО	Название (журнал, сборник, материалы)	№, год, стр.	Импакт-фактор журнала
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В УНИВЕРСИТЕТАХ РОССИИ. Кафедра химии Волгоградского государственного медицинского университета	Брель А.К., Лисина С. В.	Журнал органической химии	Т.54 (2), 2018, С. 131-360	0,848
АЦЕТОКСИБЕНЗОИЛГЛИЦИЛ ГЛИЦИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В., Будаева Ю.Н., Волотова Е.В., Атапина Н.В., Куркин Д.В.	Химико-фармацевтический журнал.	Т. 52. № 1 . 2018. С. 15-18.	0,745
УЧЕБНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ В НОВОЙ СОЦИОКУЛЬТУРНОЙ СРЕДЕ НА КАФЕДРЕ ХИМИИ	Артюхина А.И., Брель А.К., Танкабекян Н.А., Складановская Н.Н., Жогло Е.Н.	Современные проблемы науки и образования.	№ 2. 2018.С. 89.	0,358
"КРУГЛЫЙ СТОЛ" КАК МЕТОД ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ, РАЗВИВАЮЩИЙ МОТИВАЦИОННУЮ СФЕРУ ЛИЧНОСТИ СОВРЕМЕННОГО СТУДЕНТА	Брель А.К., Складановская Н.Н., Жарова К.Р., Танкабекян Н.А., Жогло Е.Н.	Современные проблемы науки и образования	№ 3. 2018.С. 117.	0,358

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРАКТИВНЫХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТАМИ-ФАРМАЦЕВТАМИ В ПРОЦЕССЕ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ "ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ"	Брель А.К., Складановская Н.Н., Танкабемян Н.А., Кононович М.А., Жогло Е.Н.	Современные наукоемкие технологии.	№ 6. <b>2018</b> .С. 163-167.	0,391
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ – СОЕДИНЕНИЯ С-38 НА МОДЕЛИ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У КРЫС	В.А. Арсланбекова, Д.В. Верхоляк ,Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Н.В. Атапина , А. К. Брель , С. В. Лисина	Вестник ВолгГМУ,	Вып. 4 (64). <b>2017</b> , СС. 54-57	0,401
«КРУГЛЫЙ СТОЛ» КАК МЕТОД ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ, РАЗВИВАЮЩИЙ МОТИВАЦИОННУЮ СФЕРУ ЛИЧНОСТИ СОВРЕМЕННОГО...СТУДЕНТА	Брель А.К., Складановская Н.Н., Жарова К.Р., Танкабемян Н.А., Жогло Е.Н.	Современные проблемы науки и образования	Вып 3, 2018	0,358

### 5. Публикации в журналах, входящих в базу данных Scopus, Web of Science

Название статьи	Авторы ФИО	Название (журнал, сборник, материалы)	№, год, стр.	Импакт-фактор журнала
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В УНИВЕРСИТЕТАХ РОССИИ. Кафедра химии Волгоградского государственного медицинского университета	Брель А.К., Лисина С. В.	Журнал органической химии	Т.54 (2), <b>2018</b> , С. 131-360	0,848
АЦЕТОКСИБЕНЗОИЛГЛИЦИ ИЛГЛИЦИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В., Будаева Ю.Н., Волотова Е.В., Атапина Н.В., Куркин Д.В.	Химико-фармацевтический журнал.	Т. 52(1), <b>2018</b> ,С. 15-18.	0,745
АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ТИМИНА	Салазникова О.А., Брель А.К., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С., Попов С.С., Лисина С.В.	Экспериментальная и клиническая фармакология.	Т. 81(приложение), <b>2018</b> ,	0,387

			C. 209	

### 6. Публикации в сборниках Всероссийских и международных форумах:

Название статьи	Авторы ФИО	Название (журнал, сборник, материалы)	№, год, стр.
Synthesis and biological activity of hydroxybenzoyl pyrimidines // 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry. Abstract book. - Kazan Federal University,	Brel A., Lisina S., Popov S.	3-я Российская конференция по медицинской химии МедХим-Россия. Г.Казань, 28 сентября - 03 октября 2017 г - статья в сборнике, заочное участие	2017 - р.220
N-гидроксibenzoил производные урацила и тимина и перспективы их применения.	Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С.	Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений», г. Уфа, 21-24 ноября 2017 г Уфа: изд-во «Реактив».	2017. – С. 30-31
Антиагрегантная активность N-гидроксibenzoил производных урацила и тимина.	Салазникова О.А., Брель А.К., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С., Попов С.С., Лисина С.В.	V съезд фармакологов России. «Научные основы поиска и создания новых лекарств». Материалы съезда. Г. Ярославль, 14-18 мая 2018 г. Москва, изд.: Фолиум	2018, т. 81 (приложение), С.209

### 7. Прочие публикации

Название статьи	Авторы ФИО	Название журнала, сборника, материалов конференций.	№, год, стр.
Влияние нового производного гидроксибензойной кислоты с ГАМК соединения С38 на выраженность неврологического и поведенческого дефицитов у крыс при двусторонней окклюзии общих сонных артерий	Арсланбекова В.А., Верхоляк Д.В.	XXII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области, 21-24 ноября 2017, ВолгГМУ	2017
Корреляционные соотношения. Уравнение Гаммета и уравнение Гаммета-Тафта	Овсянкина Н.В. (рук. Блинова Н.В.)	76-ая международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»,	2018

		ВолгГМУ, 25–28 апреля 2018 года	
Взаимосвязь между строением и реакционной способностью органических соединений. Корреляционные уравнения.	Овсянкина Н.В. (рук. Блинова Н.В.)	Конференция, посвященная дню фармацевтического факультета ВолгГМУ	2018

**8. Анализ публикационной активности сотрудников подразделения в РИНЦ, включая внешних совместителей**

ФИО, должность, <b>возраст.</b>	Кол-во статей	Цитирование	H – index по РИНЦ	Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых опубликованы статьи
1.Брель А. К., зав. кафедрой, 71	179	375	7	0,764
2.Лисина С. В., доцент, 43	66	123	6	0,370
3.Блинова Н.В., старший преподаватель, 60	9	8	2	0,497
4.Соколова С.В., старший преподаватель, 43	13	5	1	0,279
5. Ключкова Е.А., старший преподаватель, 42	15	18	1	0,339
6. Складановская Н.Н., старший преподаватель, 70	11	8	1	0,314
7. Трemasова С.В., старший преподаватель, 39	2	0	0	0
8. Климентьева Т.А., ассистент, 72	5	7	1	0
9. Будаева Ю. Н., старший преподаватель, 36	34	72	5	0,461
10. Озерова Т.П., доцент, 60	11	30	3	0,376
11. Бедрицкая Н.В., ассистент, 64				
12. Атапина (Родина) Н. В., ассистент, 29	12	81	5	0,677
13. Танкабемян Н. А., ассистент, 34	39	49	4	0,536
14. Жогло Е. Н., ассистент, 34	24	21	3	0,340
15.Титова Е.С., доцент, <b>42, совместитель</b>	149	891	16	0,485
<b>Итого</b>	<b>569</b>	<b>1688</b>	<b>55</b>	<b>5,438</b>

**9. Анализ публикационной активности сотрудников в Scopus, включая внешних совместителей**

ФИО	Кол-во Статей	Цитирование	H – index	Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых опубликованы статьи
1.Брель А. К.	34	42	3	
2.Лисина С. В.	10	23	3	
3.Блинцова Н.В.	4	8	1	
4.Соколова С.В.	–	–	–	
5. Ключкова Е.А.	–	–	–	
6. Складановская Н.Н.	–	–	–	
7. Трemasова С.В.	–	–	–	
8. Климентьева Т.А.	4	0	0	
9. Будаева Ю. Н.	6	5	1	
10. Озерова Т.П.	3	5	2	
11. Бедрицкая Н.В.	–	–	–	
12. Атапина (Родина) Н. В.	1	0	0	
13. Танкабекян Н. А.	11	20	3	
14. Жогло Е. Н.	–	–	–	
15.Титова Е.С. совместитель	39	6	1	
<b>ВСЕГО</b>	<b>112</b>	<b>109</b>	<b>14</b>	

**10. Анализ публикационной активности сотрудников в Web of Science, включая внешних совместителей**

ФИО	Кол-во Статей	Цитирование	H – index	Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых опубликованы статьи
1.Брель А. К.	34	64	4	
2.Лисина С. В.	7	11	2	
3.Блинцова Н.В.	3	8	2	
4.Соколова С.В.	–	–	–	
5. Ключкова Е.А.	–	–	–	
6. Складановская Н.Н.	–	–	–	
7. Трemasова С.В.	–	–	–	
8. Климентьева Т.А.	–	–	–	
9. Будаева Ю. Н.	6	10	2	
10. Озерова Т.П.	–	–	–	
11. Бедрицкая Н.В.	–	–	–	
12. Атапина (Родина) Н. В.	1	0	0	
13. Танкабекян Н. А.	11	19	3	
14. Жогло Е. Н.	–	–	–	
15.Титова Е.С. совместитель	14	14	2	
<b>ВСЕГО</b>	<b>76</b>	<b>126</b>	<b>15</b>	

**11. Монографии:**

Название	Авторы ФИО	Издательство, указать ISBN	год, стр.	Тираж	Усл.-печ. Листы

*\* приложить копии титульных листов и листов с выходными данными*

**12. Диссертации :\***

Автор	Название	Докт./ Канд. (указать)	Шифр специальности	Название специальности	Руководитель, научный консультант	Где выполнена работа

*\*приложить копии титульных листов с выходными данными*

**13. Методические рекомендации по результатам НИР:\***

Название	Авторы ФИО	Издательство, указать ISBN	год, стр.	Тираж	Усл.-печ. Листы

*\*приложить копии титульных листов с выходными данными*

**14. Патенты (5)**

Название патента	Авторы (ФИО)	№ патента	Дата присвоения	Патентообладатель
Гамма-(N-бензоиламино)бутирохлориды, как полупродукты для получения потенциальных биологически активных производных ГАМК	Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С., Будаева Ю.Н.	2633769	Опубл. 18.10.17 Бюл.№29	ВолгГМУ
N—(ацетилсалицилоил)пиразол, обладающий церебропротекторным действием при недостаточности мозгового кровообращения	Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В.	2632005	Опубл. 02.10.17 Бюл.№28	ВолгГМУ
Новое водорастворимое производное салициламида, обладающее нейропротекторным действием при недостаточности мозгового кровообращения	Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В.	2641102	Опубл. 16.01.18 Бюл.№2	ВолгГМУ
1,3-Бис(4-метоксибензоил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, обладающий	Брель А.К., Спасов А.А.,	2643520	Опубл. 02.02.18 Бюл.№4	ВолгГМУ

разрывающей поперечные шивки гликированных белков активностью	Лисина С.В., Попов С.С., Ращенко А.И.			
4-(4-Ацетоксибензоиламино)бутаноилглицин, обладающий церебропротекторным действием при ишемии головного мозга	Брель А.К., Тюренов И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В.	2657820	Опубл.15.06.2018 Бюл. №17	ВолгГМУ

**15. Разработка лекарственных препаратов, медицинских изделий (с указанием этапа разработки и регистрации)**

Название	Авторы	Этап разработки	№ регистрации

**16. Внедрение результатов НИР в практическое здравоохранение, учебный и научный процессы:**

Название внедрения	Авторы (ФИО)	Уровень внедрения	Где внедрено	Дата внедрения

\* приложить копии Актов внедрений

**17. Организация и проведение научно-практических мероприятий на базе ВолгГМУ**

Название Конференции	Количество участников		Количество докладов	Дата проведения	Кто провел
	Местные	Иногородные, зарубежные			

**18. Участие в международных конгрессах, съездах, форумах, конференциях:**

Тема выступления	Докладчик (ФИО)	Название форума	Где проходил форум	Дата
.				

**19. Рацпредложения:** (указать общее кол.).

**20. Премии, награды, поощрения:**

Название премии	Кому вручена награда	За что	Дата вручения

**21. Другие достижения**

Название	Дата
Диплома III степени удостоена студентка II курса фармацевтического факультета Овсянкина Н.В. (рук. старший преподаватель Блинцова Н.В.) за доклад на тему «Корреляционные соотношения. Уравнение Гаммета и уравнение Гаммета-Тафта» на 76-ой международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» ВолгГМУ	25–28 апреля 2018 года

**22. Участие в получении внебюджетных средств по НИР**

ФИО получателя внебюджетных средств	На что получены внебюджетные средства(грант,ФЦП, Хоз.дог. и др. (указать название гранта:РНФ, РГНФ,»Умник» и т. д.	Дата получения, сроки выполнения и сумма
.		

**23. Научная работа кафедры со студентами.**

Количество студентов, занимающихся наукой	Участие студентов в научных форумах (количество)			Публикации студентов в изданиях (количество)		
	Регион.	Всероссийский	Международный	Регион.	Всероссийский	Международный
4	-		2	2	2	

Заведующий кафедрой химии ВолгГМУ  
профессор

Брель А. К.

Ответственный по науке,  
доцент

Лисина С. В.