

На правах рукописи

Газизова Асия Фаниловна

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИДОВ N-АЦИЛ-5-ЙОДАНТРАНИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ И
2-АРИЛ(АЛКИЛ)-3-R-АМИНО-6-ЙОДХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНОВ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, доцент *Курбатов Евгений Раисович*

Официальные оппоненты:

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий кафедрой;

Юнникова Лидия Петровна – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», кафедра общей химии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Защита диссертации состоится «28» мая 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, тел. (342)233-5501).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Согласно указу президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», одним из основных положений стратегии Фарма-2030 является обеспечение фармацевтической отрасли субстанциями для производства фармацевтической продукции с целью решения задач импортозамещения, национальной лекарственной безопасности и создания потенциала для экспорта фармацевтической продукции на внешние рынки. К интенсивно развиваемым областям фармацевтической химии относятся синтез, изучение физико-химических и биологических свойств новых соединений, что позволяет решать проблему импортозамещения отечественными лекарственными средствами. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальным на сегодняшний день. Это обусловлено наличием побочного действия, а также снижением эффективности многих лекарственных средств. Производные антраниловой кислоты в силу широкого спектра биологических активностей, а именно, противовоспалительной, антибактериальной, анальгетической, антидиабетической, противогрибковой, и малой токсичности, являются перспективным классом соединений для поиска биологически активных веществ. Так, например, флуфенамовая кислота (арлеор) проявляет жаропонижающее, умеренное анальгетическое действие, а применяемая на ее основе алюминиевая соль – опирин, обладает еще и противовоспалительным действием при минимальном отрицательном воздействии на желудочно-кишечный тракт.

Установлено, что биологические свойства этих молекул зависят от арильных заместителей, связанных с аминной функциональной группой, и варьируются в зависимости от природы и положения радикалов в них.

Таким образом, поиск БАВ среди производных 5-йодантраниловой кислоты, обладающих различной фармакологической активностью, является **актуальным**.

Цель работы. Целью исследования является синтез, изучение физико-химических и фармакологических свойств новых биологически активных соединений в ряду замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов, а также исследование связи структуры с фармакологическим действием полученных соединений.

Задачи исследования. Для достижения намеченной цели были поставлены следующие задачи:

1. Осуществить синтез замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты;
2. Получить 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-оны;
3. Изучить структуру и физико-химические свойства продуктов синтеза;
4. Осуществить компьютерный прогноз, провести экспериментальные исследования биологической активности и выявить возможную качественную

зависимость фармакологического действия от структуры полученных соединений.

Научная новизна. Разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неописанных 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов, *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты. Оптимизированы методики получения: 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она циклизацией гидразида *N*-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов с ароматическими альдегидами в среде ДМФА. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектроскопии, ЯМР¹H-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА). Изучены антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действия и острая токсичность, вновь синтезированных соединений в сравнении с эталонными препаратами. Обнаружены 3 соединения с противовоспалительным действием, 13 соединений с анальгетическим действием и одно с жаропонижающим, активность которых превышает действие препаратов сравнения при низкой токсичности; установлена качественная зависимость «структура – активность».

Степень разработанности темы исследования. На протяжении многих лет в Пермской государственной фармацевтической академии проводятся исследования по синтезу, реакционной способности и биологической активности производный антраниловой кислоты. Результаты исследований отражены в работах Курбатова Е.Р., Андрюкова К.В., Шакировой А.Б., Чупиной Т.А. и др. В литературе практически отсутствуют сведения о замещенных гидразидах *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онах. В настоящей работе представлены результаты исследований, посвященные синтезу, изучению свойств и фармакологической активности ранее неизвестных замещенных гидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов с целью поиска новых биологически активных соединений.

Теоретическая и практическая значимость. Усовершенствованная методика синтеза 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов позволяет получить конечный продукт с высоким выходом. В процессе работы синтезировано 102 соединения из них 85 неописанных ранее в литературе, 37 веществ изучены на наличие антибактериальной активности, 17 – на наличие противогрибковой активности, 36 – на противовоспалительную активность, на анальгетическую активность: 32 – по методу «уксусные корчи», 24 – по методу «горячая пластинка», 7 – на жаропонижающую активность, у 6 веществ изучена острая токсичность.

Среди полученных веществ выявлены соединения, представляющие интерес для дальнейшего углубленного изучения и перспективные для внедрения в медицинскую практику: 4-*N*, *N*-диэтиламино- и 2-гидрокси-5-нитро-бензилиденгидразиды *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты в

качестве противовоспалительных средств; бензилиден-, 4-бромбензилиденгидразиды N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты в качестве обезболивающих средств; 4-хлорбензилиденгидразид N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты как жаропонижающее средство.

Методология и методы диссертационного исследования. В ходе работы применялись основные методы органического синтеза и выделения продуктов реакции. Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ИК-спектрометрия, ЯМР ¹H-спектроскопия, тонкослойная хроматография (ТСХ), элементный анализ и рентгеноструктурный анализ (РСА). Метод компьютерного моделирования (*in silico*) использован для прогнозирования биологической активности. Фармакологическая активность полученных веществ изучена согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н.).

Степень достоверности. Достоверность экспериментальных данных и сделанных на их основе выводов определяется комплексным характером работы, использованием независимых между собой современных инструментальных методов и приборов, широким перечнем привлеченных источников и видов информации, а также применением стандартных утвержденных методик для проведения фармакологического скрининга. Все результаты проанализированы статистически. Сформулированные в работе выводы обоснованы и вытекают из полученных экспериментальных результатов.

Апробация работы. Отдельные результаты работы доложены на III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (Прага, 25 апреля 2016), LXX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 20-22 апреля 2016), II Международном научно-практическом форуме «Медицина будущего от разработки до внедрения» (Оренбург, 18-19 апреля 2018), V Всероссийском научно-медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2-4 апреля 2018), V Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 20-21 мая 2016), V Всероссийской конференции с международным участием студентов и молодых ученых в рамках дней молодежной медицинской науки, посвященной 70-летию студенческого научного общества имени Ф.М. Лазаренко Оренбургского государственного медицинского университета (Оренбург, 19-21 апреля 2016), Научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (Пермь, 7 декабря 2017), Дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 10 октября 2018).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 14 печатных работах, в том числе 5 статьях в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 5

статьях и 4 тезисах докладов в сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

Внедрение результатов исследования. Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский процесс на кафедрах: физиологии, общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пункту 1 паспорта специальности – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Личное участие автора в получении научных результатов. Все этапы исследовательской работы по изучению и обобщению данных отечественной и зарубежной литературы, синтезу, анализу и обработке данных, написанию статей, тезисов и глав диссертации, за исключением экспериментов *in vitro*, проведены лично автором. В диссертации представлены результаты биологических исследований *in vivo*, выполненных лично автором или при его непосредственном участии в результате совместных исследований с соавторами научных работ.

Объем и структура диссертации. Содержание работы изложено на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 116 работ, из которых 58 – на иностранных языках, и приложений. Диссертация содержит 11 схем, 34 таблицы и 1 рисунок.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез новых замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты;
2. Получение новых 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов;
3. Подтверждение структуры полученных соединений на основании данных ИК-спектрометрии, ЯМР ^1H - спектроскопии и рентгеноструктурного анализа;
4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений, установление возможной зависимости биологического действия от структуры соединений.

Основное содержание диссертации

Производные АК являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, также их можно обнаружить в растениях в качестве составляющих эфирных масел и алкалоидов. Являясь веществами природного происхождения и благодаря различной структурной модификации молекул, производные АК проявляют широкий спектр фармакологической активности (противовоспалительная, анальгетическая противовирусная, противомикробная) при малой токсичности. Поэтому поиск биологически активных соединений среди них является перспективным.

Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность производных антраниловой кислоты и хиназолин-4(3H)-онов

В главе приводится обзор литературы по синтезу, свойствам медицинскому применению и биологической активности в рядах производных N-замещенных антраниловых кислот, бензоксазинов, амидов N-замещенных антраниловых кислот, хиназолин-4-онов, а также по прогнозированию биологической активности в программе Pass Online.

Глава 2. Объекты и методы исследования

В главе приводятся объекты исследования, в качестве которых выступают замещенные гидразиды N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-оны. Приведены приборы, на которых была осуществлена запись ИК-, ЯМР¹H-спектров, проведен элементный анализ и РСА, определены температуры плавления, а также описаны методики определения противомикробной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностей и острой токсичности. Указаны программы в которых осуществлялся прогноз биологической активности и статистическая обработка результатов экспериментов.

Глава 3. Синтез замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

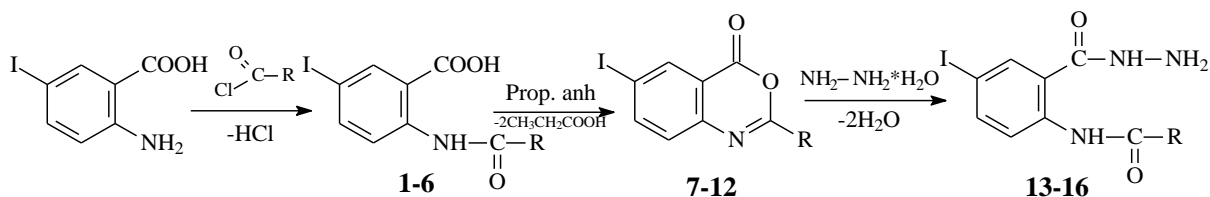
В главе представлены собственные исследования по методам синтеза и изучению свойств (не)замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов.

Получение гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты

В качестве исходного соединения для синтеза была использована 5-йодантраниловая кислота, ацилированием которой в среде бензола соответствующими хлорангидами получены N-ацил-5-йодантраниловые кислоты (**1-6**), в результате внутримолекулярной циклизации последних, в пропионовом ангидриде, синтезированы 3,1-бензоксазин-4-оны (**7-12**). Взаимодействием 3,1-бензоксазин-4-онов (**7-10**) с гидразингидратом в среде

этанола при температуре 18-20°C образуются соответствующие гидразиды N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты (**13-16**) (Схема 1).

Схема 1



R = C₄H₉O (**1,7,13**), C₆H₅ (**2,8,14**), 4- H₃CC₆H₄ (**3,9,15**),
2-H₃COC₆H₄ (**4,10,16**), CH₂C₆H₅ (**5,11**), CHCl₂ (**6,12**).

Полученные гидразиды **13-16** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с розовым оттенком цвета растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этаноле и нерастворимые в воде.

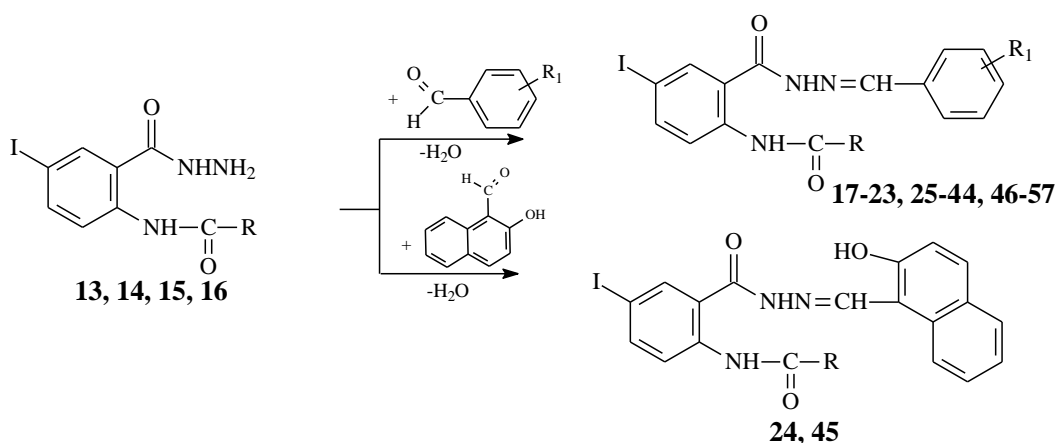
Общими фрагментами структуры соединений **13-16** являются ароматические кольца, аминогруппа, гидразидная и амидные группы.

В ЯМР¹H спектрах веществ наблюдается синглет протонов аминогруппы при 4,62–5,89 м.д., сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,62–8,53 м.д., синглет протона гидразидной группы в интервале 10,06–12,29 м.д., синглет протона амидной группы в диапазоне 12,23–12,53 м.д.

Синтез R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты

Конденсацией гидразида N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты (**13-16**) с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C получены R-бензилиденгидразиды N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты (**17-57**) (Схема 2).

Схема 2



R = C₄H₉O: (**24**), R₁=H (**17**), R₁=4-Br (**18**), R₁=4-N(CH₃)₂ (**19**), R₁=4-I (**20**), R₁=4-NO₂ (**21**), R₁=2,4-OCH₃ (**22**), R₁=2-OH, 5-NO₂ (**23**), R₁=4-Cl (**25**), R₁=4-N(C₂H₅)₂ (**26**), R₁=2-NO₂ (**27**);

R = C₆H₅: R₁=H (**28**), R₁=4-Br (**29**), R₁=4-N(CH₃)₂ (**30**), R₁=4-I (**31**), R₁=4-NO₂ (**32**), R₁=2,4-OCH₃ (**33**), R₁=2-OH, 5-NO₂ (**34**), R₁=4-Cl (**35**), R₁=4-N(C₂H₅)₂ (**36**), R₁=2-NO₂ (**37**);

R = 4- H₃CC₆H₄: (**45**), R₁=H (**38**), R₁=4-Br (**39**), R₁=4-N(CH₃)₂ (**40**), R₁=4-I (**41**), R₁=4-NO₂ (**42**), R₁=2,4-OCH₃ (**43**), R₁=2-OH, 5-NO₂ (**44**), R₁=4-Cl (**46**), R₁=4-N(C₂H₅)₂ (**47**), R₁=2-NO₂ (**48**);

R = 2-H₃COС₆H₄: R₁=H (**49**), R₁=4-Br (**50**), R₁=4-N(CH₃)₂ (**51**), R₁=4-I (**52**), R₁=4-NO₂ (**53**), R₁=2,4-OCH₃ (**54**), R₁=4-Cl (**55**), R₁=4-N(C₂H₅)₂ (**56**), R₁=2-NO₂ (**57**).

Полученные соединения представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым, зеленоватым оттенком цвета растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Общими элементами структуры являются ароматические кольца, азометиновая, амидная и гидразидная группы.

В ИК спектрах соединений, снятых в табл. КВг присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями амидных групп в области 3640–3192 см⁻¹, амидного карбонила при 1696–1660 см⁻¹, гидразидного карбонила в диапазоне 1664–1632 см⁻¹, азометиновой группы в интервале 1639–1600 см⁻¹.

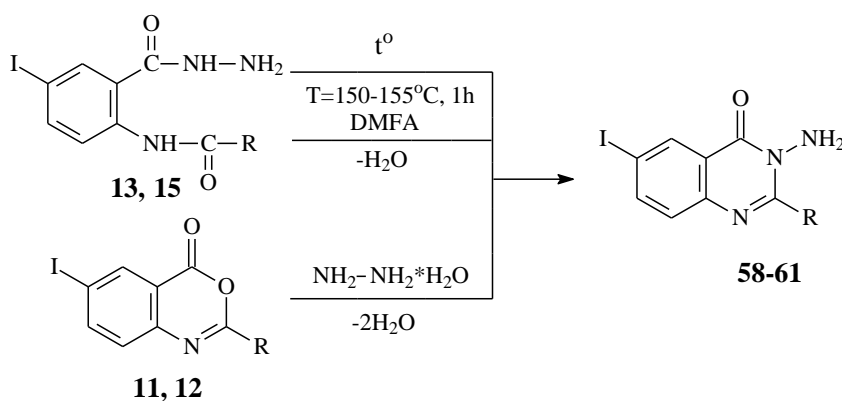
В ЯМР¹H спектрах (ДМСО-d₆) веществ наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,56–9,02 м.д., дуплет протона азометиновой группы в диапазоне 8,31–8,63 м.д., синглет протона гидразидной группы в интервале 11,58–12,49 м.д., синглет протона амидной группы при 11,82–12,58 м.д.

Синтез 2-R-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

Ранее, 2-R-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-оны получали нагреванием гидразидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот до температуры плавления с последующим выдерживанием в течение 1-2 мин. При проведении реакции для соединений **13**, **15** вышеизложенным способом были синтезированы соединения **58**, **60** с выходом 45 и 72% соответственно. С целью повышения выхода нами получено соединение **58**, циклизацией гидразида N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты (**13**) в среде ДМФА при температуре 150-155°C в течении 1 ч (Схема 3), при этом выход увеличился до 80,7%.

6-Йодхиназолин-4(3H)-оны **60**, **61** получены взаимодействием 3,1-бензоксазин-4-онов **11**, **12** с гидразингидратом в среде этанола при температуре 18-20°C (Схема 3).

Схема 3



R = C₄H₃O (**58**), 4- H₃CC₆H₄ (**59**), CH₂C₆H₅ (**60**), CHCl₂ (**61**).

Полученные соединения **58-61** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого цвета растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Общими элементами структуры являются ароматическое кольцо, третичный атом азота и аминогруппа.

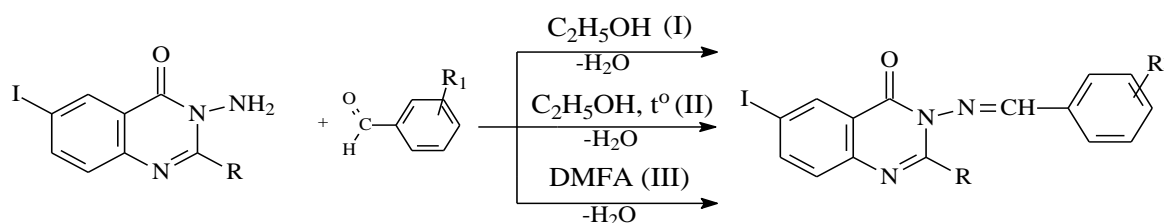
В спектрах ЯМР¹H соединений наблюдаются синглеты протонов аминогруппы в диапазоне 5,65–5,81 м.д., сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,61–8,44 м.д.

Получение 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов

Для получения 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов (**63**, **66**, **68**, **70**, **71**) была использована реакция конденсации 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C (Схема 4, методика I), при этом выход продуктов составил около 30%. Повышение температуры реакционной среды до 100°C не приводит к увеличению выхода (Схема 4, методика II).

С целью повышения выхода целевых продуктов была исследована возможность проведения реакции в среде ДМФА при температуре 150-155°C в течение 1ч, при этом наблюдалось увеличение выхода конечного продукта до 59-83% (**62-99**) (Схема 4, методика III).

Схема 4

**58-61****62-99**

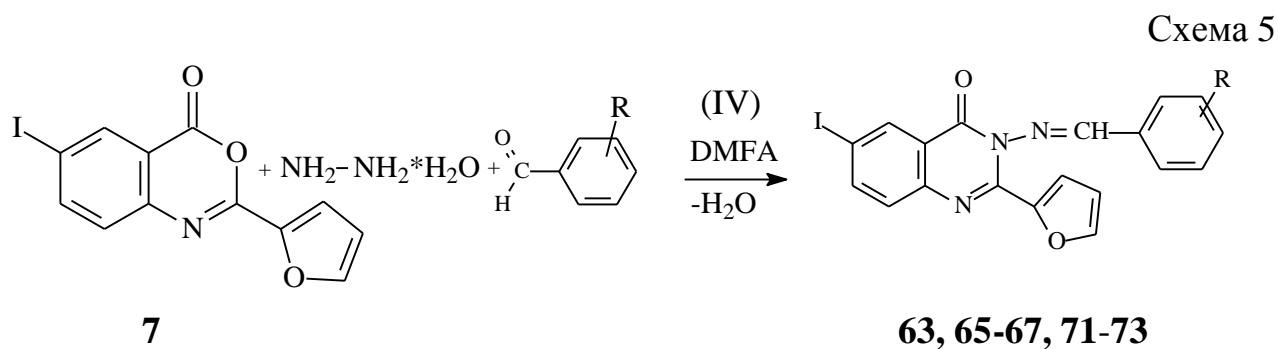
R = C₄H₉O: R₁=H(**62**), R₁=4-Br(**63**), R₁=4-I(**64**), R₁=4-NO₂(**65**), R₁=2,4-OCH₃(**66**), R₁=4-Cl(**67**), R₁=3-NO₂(**68**), R₁=2,4-Cl(**69**), R₁=2,5-OCH₃(**70**), R₁=3,4-OCH₃(**71**), R₁=2-NO₂(**72**), R₁=2-Cl(**73**);

R = 4-H₃CC₆H₄: R₁=H(**74**), R₁=4-Br(**75**), R₁=4-N(CH₃)₂(**76**), R₁=4-I(**77**), R₁=4-NO₂(**78**), R₁=2,4-OCH₃(**79**), R₁=2-OH, 5-NO₂(**80**), R₁=2,5-OCH₃(**81**), R₁=2,4-Cl(**82**), R₁=4-Cl(**83**), R₁=4-N(C₂H₅)₂(**84**), R₁=3-NO₂(**85**), R₁=2-NO₂(**86**);

R = CH₂C₆H₅: R₁=H(**87**), R₁=4-I(**88**), R₁=4-NO₂(**89**), R₁=2,4-OCH₃(**90**), R₁=2-OH, 5-NO₂(**91**), R₁=4-Cl(**92**);

R = CHCl₂: R₁=4-Br(**93**), R₁=4-N(CH₃)₂(**94**), R₁=2,4-OCH₃(**95**), R₁=4-NO₂(**96**), R₁=4-Cl(**97**), R₁=4-N(C₂H₅)₂(**98**), R₁=2-NO₂(**99**).

Для уменьшения количества стадий изучена возможность получения 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов взаимодействием бензоксазониона **7** с гидразингидратом и последующей конденсацией с ароматическими альдегидами в среде ДМФА (Схема 5 методика IV). Выход продуктов составил от 36 до 62%, что, в среднем, на 20% ниже чем по вышеизложенной методике (Схема 4 методика III).



R=4-Br(**63**), 4-NO₂(**65**), 2,4-OCH₃(**66**), 4-Cl(**67**), 3,4-OCH₃(**71**), 2- NO₂(**72**), 2-Cl(**73**).

Таким образом, для синтеза 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов рационально использовать реакцию конденсации 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она с ароматическими альдегидами в среде ДМФА при нагревании до 150-155°C.

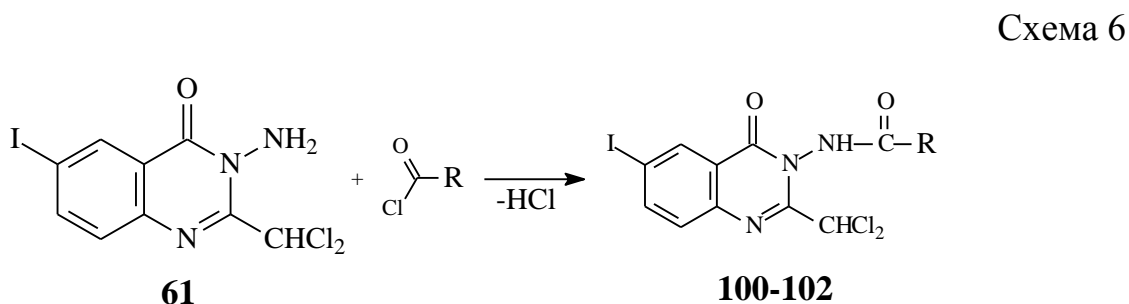
Полученные соединения представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым оттенком цвета растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильной группы при 1689–1656 см⁻¹, азометиновой – при 1654–1600 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в интервале 6,59–9,46 м.д., дуплет азометиновой группы в диапазоне 8,36–8,51 м. д.

Синтез 3-*N*-ациламино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов

3-*N*-Ациламино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-оны (**100-102**) синтезированы кипячением в бензоле при температуре 80°C соединения **61** с соответствующими хлорангидридами (Схема 6).



R₁= CH₂C₆H₅ (**100**), 2CH₃OC₆H₄ (**101**), C₄H₃O (**102**).

Соединения **100-102** представляют собой кристаллические вещества белого или белого с желтоватым или розоватым оттенком цвета растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Общими фрагментами производных являются ароматическое кольцо и амидная группа.

В спектрах ЯМР¹H веществ (100-102) наблюдаются сигналы протонов ароматических колец в виде мультиплета в интервале 7,13–8,48 м.д., синглет протона амидной группы N-ацильного фрагмента в области 10,14–11,16 м.д.

Глава 4. Экспериментальная химическая часть

В главе приведены общие методики синтеза соединений.

Глава 5. Биологическая активность исследуемых соединений

Глава включает результаты компьютерного прогноза, экспериментальных исследований фармакологического действия (противовоспалительного, анальгетического, антибактериального, противогрибкового, жаропонижающего и острой токсичности) и связи структуры с биологической активностью.

Экспериментальные исследования противовоспалительной (ПВА), жаропонижающей, анальгетической (АА) активности («Укусные корчи») и острой токсичности были выполнены на кафедре физиологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) под руководством доцента, к.м.н. Рудаковой Ирины Павловны.

Анальгетическая активность (АА) по методу термического раздражения («Горячая пластинка») определена в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» г. Пермь под руководством доцента, к.ф.н. Махмудова Рамиза Рагибовича.

Противомикробная активность (ПМА) изучалась на кафедре микробиологии ПГФА под руководством доцента, к.ф.н. Новиковой Валентины Васильевны.

Прогноз биологической активности в Pass Online

Проведенные исследования показали, что полученные нами соединения из ряда замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с вероятностью до 63,1% могут проявить противовоспалительную активность, максимальная возможность не проявления составила лишь 0,5%. Вероятность проявления веществами общего антибактериального действия около 39,5%, жаропонижающего – до 33,6%. При этом наблюдается высокая вероятность проявления противотуберкулезного действия до 89,8%, общего противовирусного – до 75,2% и противогельминтного – 52,5%. Данные компьютерного прогноза доказывают целесообразность дальнейшего исследования соединений на различные виды активности.

Противовоспалительная активность

Противовоспалительное действие основано на оценке прироста объема воспаления стопы крыс, вызванного введением флогогенного агента. Исследования 36 соединений проводились на крысах массой 180-250 г обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 1% водного раствора

каррагенина. В качестве препарата сравнения был взят нимесулид (Нимесил, Лабораторис Менарини С.А, Испания) – аналог по действию.

Таблица 1

Противовоспалительная активность
замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	N	Доза, мг/кг	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %
17	6	50	27,9±8,4*	57,7
18	6	50	42,7±3,6*	35,4
20	6	50	36,8±8,5*	44,4
22	6	50	36,6±5,1*	44,7
28	6	50	42,8±2,9*	35,2
31	6	50	40,9±4,5*	38,0
38	6	50	40,4±6,7*	38,9
42	6	50	30,6±7,8*	53,7
43	6	50	43,2±7,1*	34,2
44	6	50	18,0±2,6*	72,8
47	6	50	14,3±2,5*	78,4
Контроль	6	-	66,1±6,7	-
Нимесулид	6	50	33,9±6,8*	48,7

*– $p < 0,05$ по сравнению с контролем, N – количество животных в эксперименте.

В результате экспериментальных исследований ПВА установлено, что замещенные гидразиды N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (табл. 1) проявляют противовоспалительное действие сопоставимое с эффектом препарата сравнения. Соединения 44 и 47 проявляют активность примерно в 1,5 раза превышающую действие нимесулида, снижая развитие отека на 72 и 78% соответственно, что, вероятно обусловлено наличием в четвертом положении бензилиденового фрагмента диэтиламиногруппы (47) или во втором гидроксид- и в пятом нитрогруппы (44), а в ацильном радикале 4-метилбензоильного заместителя.

Таблица 2

Противовоспалительная активность
3-R-бензилиденамино-2-арил(алкил)-6-йодхназолин-4(3H)-онов

Соединение	N	Доза, мг/кг	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %
63	6	50	36,3±14,1	45,1
65	6	50	37,1±11,5	43,9
88	6	50	31,9±4,6*	51,6
89	6	50	25,9±8,2*	60,8
90	6	50	30,4±4,5*	54,0
92	6	50	37,4±5,4*	43,4
Контроль	6	-	66,1±6,7	-

Нимесулид	6	50	33,9±6,8*	48,7
-----------	---	----	-----------	------

*– $p < 0,05$ по сравнению с контролем, N – количество животных в эксперименте.

Исследование ПВА 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йод-хиназолин-4(3H)-онов (табл. 2) показало наличие противовоспалительного действия веществ на уровне или выше действия нимесулида. Более выраженную активность проявило соединение 89, содержащее в ацильном фрагменте бензильный заместитель и в бензилиденовом – нитрогруппу в четвертом положении.

Таким образом, проведенные испытания подтверждают целесообразность поиска новых биологически активных веществ с ПВА в рядах R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 3-R-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3H)-онов.

Анальгетическая активность

Изучение анальгетической активности проводилось по исследованию специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины («Укусные корчи») и оценке острой болевой чувствительности на термическое раздражение («Горячая пластина»).

Анальгетическую активность по методике «Укусные корчи» определяли на белых беспородных мышах массой 22-30 г обоего пола (группа включала 6 животных), содержащихся на обычном рационе вивария. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 60 мин до введения уксусной кислоты. В качестве эталона сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармкомплект» и нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А, Испания) в дозе 50 мг/кг. Подсчет числа «корчей» проводили в течение 10 мин. Эффект оценивали по уменьшению в процентах числа «корчей» по сравнению с контрольными животными (табл. 3, 4).

Оценку анальгетического действия соединений методом термического раздражения «Горячая пластинка» изучали на белых беспородных мышах обоего пола массой 18-24 г. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг, а метамизол натрия – в дозе 93 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 54,5°C металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания на горячей пластинке до появления поведенческого ответа (табл. 5, 6).

Таблица 3

Анальгетическая активность R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты («Укусные корчи»)

Соединение	N	Доза, мг/кг	Количество корчей	Уменьшение корчей, %
13	6	50	5,0±0,37*	82,4
17	6	50	9,3±4,41*	67,1
18	6	50	3,5±0,50*	87,7

20	6	50	2,8±0,40*	90,1
22	6	50	6,0±0,51*	78,9
27	6	50	5,6±0,55*	80,1
28	6	50	4,5±1,41*	84,2
29	6	50	4,2±0,60*	85,5
30	6	50	14,7±3,30*	48,4
31	6	50	3,5±0,76*	87,7
32	6	50	8,0±1,60*	71,8
33	6	50	17,7±0,99*	37,8
35	6	50	6,8±1,16*	76,1
36	6	50	6,0±0,77*	78,9
38	6	50	12,3±2,20*	56,7
39	6	50	7,5±2,05*	73,6
40	6	50	6,0±0,51*	78,9
41	6	50	10,5±1,12*	63,0
42	6	50	4,0±0,57*	86,0
43	6	50	9,8±0,86*	65,5
44	6	50	5,3±1,11*	81,2
46	6	50	3,7±0,88*	87,1
47	6	50	10,0±0,58*	64,8
48	6	50	11,7±1,83*	59,0
Метамизол натрия	6	50	14,0±0,50*	50,7
Нимесулид	6	50	7,5±2,23*	75,5
Контроль	6	-	28,40±0,68	-

*– $p < 0,001$ по сравнению с контролем, N – количество животных в эксперименте.

Проведенные исследования AA R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (табл. 3) показали наличие активности на уровне или выше препаратов сравнения. При этом, соединения 22, 32, 35, 36, 39, 40 оказывают анальгетическое действие, превышающее эффект метамизола натрия, и, сравнимое с нимесулидом. Наиболее активными оказались соединения 18, 20, 29, 31, 46 в четвертом положении бензилиденового фрагмента которых атомы галогенов, при этом существенное влияние оказывает структура заместителя в ацильном фрагменте. Максимальное анальгезирующее действие проявило соединение 20, у которого в четвертом положении бензилиденового фрагмента - атом йода, в ацильном радикале – 2-фурильный заместитель.

Таблица 4

Анальгетическая активность 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхназолин-4(3H)-онов («Укусные корчи»)

Соединение	N	Доза, мг/кг	Количество корчей	Уменьшение корчей, %
75	6	50	13,7±1,10*	51,9
76	6	50	13,2±1,50*	53,5
77	6	50	5,2±0,60*	81,8
78	6	50	5,5±0,76*	80,6

79	6	50	3,5±0,43*	87,7
88	6	50	5,0±0,37*	82,4
90	6	50	3,7±0,71*	87,1
92	6	50	6,0±0,86*	78,9
Метамизол натрия	6	50	14,0±0,50*	50,7
Нимесулид	6	50	7,5±2,23*	75,5
Контроль	6	-	28,4±0,68	-

*– $p < 0,001$ по сравнению с контролем, N – количество животных в эксперименте.

Результаты исследования анальгетической активности 3-*R*-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов (табл. 4) показали, что активность соединений 75 и 76 сравнима с эффектом, проявляемым метамизолом натрия, действие остальных соединений сопоставима с эффектом нимесулида. Максимальное анальгезирующее действие наблюдается у соединений 79 и 90, которые снижают количество корчей примерно на 87%, что, вероятно, связано с введением во второе положение 4-метилфенильного (79) или бензильного (90) заместителей, а в четвертое и второе положения бензилиденового фрагмента двух метоксигрупп.

Таблица 5

Анальгетическая активность *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты («Горячая платинка»)

Соединение	N	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2,0 ч	Увеличение времени, %
13	6	50	20,58±0,18*	105,8
17	6	50	24,8±1,28*	148
19	6	50	20,1±0,68*	101
20	6	50	19,4±0,64*	94,4
21	6	50	26,7±1,22*	167,2
22	6	50	22,3±0,55*	123,2
23	6	50	20,3±1,22*	103,2
24**	6	50	23,2±0,72*	132
25	6	50	19,6±0,40*	96,0
26	6	50	19,1±0,44*	91,0
27	6	50	23,4±1,16*	133,8
47	6	50	21,70±3,23*	117
Метамизол натрия	6	93	16,3±3,02*	63,3
Контроль	6	-	10,0±0,42	-

*– $p < 0,05$ по сравнению с контролем, **– $C_6H_4R = 2$ -гидроксиафталин-1-ил

Проведенные испытания показали, что анализируемые вещества (табл. 5) проявляют АА и превосходят по действию метамизол натрия. Наиболее активными оказались соединения 17, 22, 24, 27 время оборонительного рефлекса которых составило 24,8; 22,3; 23,2; и 23,4 с соответственно. Максимально выраженная АА обнаружена у соединения 21, которое увеличивало время

оборонительного рефлекса до 26,7с, что, вероятно, связано с наличием нитрогруппы в четвертом положении бензилиденового фрагмента.

Таблица 6

Анальгетическая активность 2-(2-фурил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхназолин-4(3*H*)-онов («Горячая пластинка»)

Соединение	N	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2,0 ч	Увеличение времени, %
58	6	50	19,6±0,89*	96
62	6	50	20,8±0,97*	108
63	6	50	19,2±0,58*	92
64	6	50	19,1±0,33*	91
65	6	50	20,5±0,63*	105
66	6	50	21,2±1,02*	112
67	6	50	19,4±0,70*	94
69	6	50	18,7±0,37*	87
70	6	50	22,1±0,51*	121
71	6	50	19,5±0,74*	95
72	6	50	21,8±0,97*	118
73	6	50	19,8±0,86*	98
Метамизол натрия	6	93	16,3±3,02*	63
Контроль	6	-	10,0±0,42	-

*– $p < 0,05$ по сравнению с контролем, N – количество животных в эксперименте.

Соединения из ряда 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхназолин-4(3*H*)-онов (табл. 6) проявляют АА, превышающую эффект метамизола натрия. Максимальное действие оказывает соединение 70 с двумя метоксигруппами во втором и пятом положениях бензилиденового фрагмента, увеличивая время оборонительного рефлекса до 22,1с. Перемещение метоксигрупп во 2 и 4; 3 и 4 положения или введение галогенов не приводит к увеличению времени поведенческой реакции.

Таким образом, исследования подтверждают актуальность и перспективность поиска новых биологически активных веществ с АА в рядах *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 3-*R*-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов.

Противомикробная активность (ПМА)

Определение антибактериальной активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Исследованию было подвергнуто 37 соединений, определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении типовых штаммов: Гр+ *S. aureus* ATCC 6538P, Гр- *E. coli* ATCC 25922. У 17 соединений была исследована противогрибковая активность отношении типового штамма *C. albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений.

Согласно результатам исследования, синтезированные соединения проявляют низкую антибактериальную активность по отношению к обоим штаммам. Наибольшую активность проявляет соединение 2-гидрокси-5-нитро-бензилиденгидразид N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты (23) МПК которого составляет 62,5 мкг/мл по отношению к *S. aureus*. 3-(2-Нитро)бензилиденамино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-он (99) проявляет действие по отношению к *S. aureus* на уровне фурациллина (МПК 250 мкг/мл), а (2-гидрокси)нафтилиденгидразид N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты (24) проявляет активность в концентрации 500 мкг/мл. Антибактериальное действие соединений 23, 24, 99 по отношению к *E. coli* составило 1000 мкг/мл.

Противогрибковая активность испытуемых соединений составила 500-1000 мкг/мл. Наиболее активным оказался 4-(N, N-диэтиламино)-бензилиденгидразид N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты (26) МПК которого – 500 мкг/мл.

Таким образом, проведенные исследования по изучению противомикробной и противогрибковой активностей подтверждают возможность дальнейшего поиска новых биологически активных веществ в данных рядах соединений.

Жаропонижающая активность

Жаропонижающие свойства препаратов оценивали по их способности оказывать гипотермический эффект у животных с лихорадкой. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг. Гипертермию у крыс вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 50 мкг/кг массы тела за 1 час до введения веществ. Измерение температуры тела проводили в прямой кишке с помощью электронного термометра ежечасно на протяжении 4 часов после введения пирогенала. Оценку действия проводили через 1 час после внутрижелудочного введения препарата сравнения (ацетилсалициловая кислота) и исследуемых соединений на фоне максимального повышения температуры и в динамике.

Исследования семи соединений среди R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 3-R-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов показали, что испытуемые вещества обладают жаропонижающим действием. Наиболее активным оказался 4-хлорбензилиденгидразид N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (46), проявляющий антипиретическое действие начиная со второго часа после введения пирогенала, снижая температуру тела до 37,8°C, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая действует с третьего часа после введения пирогена. Через три и четыре часа жаропонижающее действие соединения 46 сопоставимо с таковым препарата сравнения, и составляет 37,9 и 37,6°C, соответственно.

Таким образом, целесообразность и перспективность поиска новых биологически активных веществ с жаропонижающей активностью в ряду

R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 3-R-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3H)-онов подтверждена проведенными исследованиями.

Острая токсичность

Наиболее активные вещества, проявляющие противовоспалительное и анальгетическое действия, были исследованы на острую токсичность (табл. 7), которую определяли на белых нелинейных мышах обоего пола массой 24-30 г содержащихся на обычном рационе вивария. Определение средней летальной дозы проводилось по экспресс-методу Прозоровского В.Б. Исследуемые соединения вводили перорально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи.

Таблица 7

Острая токсичность новых соединений

Соединение	ЛД ₅₀ ^{мг/кг} , перорально	Степень токсичности по К.К. Сидорову	Степень токсичности по ГОСТу 12.1.007-76
28	>5 000	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
29	>5 000	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
39	>16 000	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
46	>5 000	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
47	14 600,0 (11 000,0÷ 20 000,0)	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
89	>5 000	6 класс, относительно безвредно	4 класс, малотоксично
Метамизол натрия	3300*	6 класс, относительно безвредно	3 класс, умеренно токсично
Ацетилсалицило- вая кислота	1000*	4 класс, умеренно токсично	3 класс, умеренно токсично
Нимесулид	392*	4 класс, умеренно токсично	3 класс, умеренно токсично

* По литературным данным.

Исследования острой токсичности показали, что испытуемые соединения относятся к 6 классу токсичности по классификации К.К. Сидорова (то есть являются относительно безвредными) и к 4 классу токсичности по ГОСТу 12.1.007-76.

Заключение

В результате проведенного диссертационного исследования модифицированы методики синтеза новых производных 5-йодантраниловой кислоты из ряда замещенных гидразидов и хиназолин-4(3*H*)-онов, позволяющие получать конечный продукт с высоким выходом. Среди полученных соединений выявлены вещества с высокой противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностью или обладающие мульти-симптомным действием (сочетание противовоспалительного и анальгетического) при низкой острой токсичности.

Выводы

1. Используя препаративные методики было получено 102 соединения, 85 из которых новые, не описанные ранее в литературе из ряда замещенных гидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов. Структура соединений подтверждена данными ИК-спектроскопии, ЯМР¹H-спектроскопии, элементного анализа и РСА.

2. Модифицированы методики синтеза 2-*R*-3-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она из гидразида *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов с ароматическими альдегидами в среде ДМФА.

3. Данные компьютерного прогноза биологической активности о возможном действии полученные в программе Pass Online подтверждены экспериментальными исследованиями противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей и противомикробной активности.

4. В результате фармакологических исследований выявлены вещества, представляющие интерес для дальнейшего изучения:

– 4-*N*, *N*-диэтиламино- и 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразиды *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты, 3-(4-нитро)бензилиден-амино-2-бензил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-он с противовоспалительным действием;

– бензилиден-, 4-бром- и 4-йодбензилиденгидразиды *N*-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-бром- и 4-йодбензилиденгидразиды *N*-бензоил-5-йодантраниловой кислоты, 4-хлор-, 4-нитро- и 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразиды *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты, 3-(4-йод-/4-нитро-/2,4-диметокси)бензилиденамино-2-(4-метил-фенил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-оны, 2-бензил-3-(4-йод-/2,4-диметокси)-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-оны проявляющие анальгетическую активность;

– 4-хлорбензилиденгидразид *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты наряду с анальгетическим обладающий и жаропонижающим действием.

Возможен поиск биологически активных веществ с противомикробным действием среди *R*-бензилиденгидразидов *N*-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты и 3-*R*-бензилиденамино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов.

5. Установлено влияние на проявление и степень выраженности противовоспалительного и анальгетического действия:

а) заместителей в бензилиденовом и N-ацильном фрагментах в ряду замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты;

б) радикалов во втором положении и заместителей в третьем положении в ряду 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов.

Рекомендации

Для проведения углубленных исследований и последующего внедрения в медицинскую практику предложены:

– 4-N, N-диэтиламино- и 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразиды N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты в качестве противовоспалительных средств;

– бензилиден-, 4-бромбензилиденгидразиды N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты в качестве обезболивающих средств;

– 4-хлорбензилиденгидразид N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты как жаропонижающее средство.

Рекомендуемые вещества являются относительно безвредными по классификации К.К. Сидорова и малотоксичными по ГОСТу 12.1.007-76.

Основное содержание диссертации изложено в работах

1. Газизова, А. Ф. Синтез и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, Е. Р. Курбатов, А. А. Бобылева // Сборник материалов конференции: «V Всероссийская конференция с международным участием студентов и молодых ученых в рамках дней молодежной медицинской науки, посвященная 70-летию студенческого научного общества имени Ф.М. Лазаренко Оренбургского государственного медицинского университета». – Оренбург, 19-26 апреля 2016. – С. 58.

2. Газизова, А. Ф. Синтез и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов N-фууроил-5-йодантраниловой кислоты / Газизова А. Ф., Курбатов Е. Р. // Сборник материалов конференции: LXX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». – Минск, 20-22 апреля 2016. – С. 1287.

3. Синтез и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, А. А. Бобылева, М. Эссабхи // Научно практический журнал «Вестник ПГФА» – 2016. – №17. – С. 99–101.

4. Синтез, свойства и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, Е. Р. Курбатов, А. А. Бобылева // Сборник материалов конференции: III международная научно-практическая конференция «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» – Прага, 25 апреля 2016, том 1. – С.31-34.

5. Газизова, А. Ф. Синтез и физико-химические свойства 3R-бензилиденамино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов / А. Ф. Газизова, Е. В. Ушакова, Е. Р. Курбатов // Научно практический журнал «Вестник ПГФА». – 2017. – №19. – С. 108–109.

6. Противовоспалительная активность R-бензилиденгидразидов (амидов) NH-ароил-5-йодантраниловой кислоты / Е. В. Деречи, А. Ф. Газизова [и др.] // Научно практический журнал «Вестник ПГФА» – 2017. – №19. – С. 69–71.

7. Поиск веществ с противомикробной активностью среди продуктов конденсации 3-амино-2-дихлорметил-6-йод-хиназолин-4(3H)-она с ароматическими альдегидами / Е. Р. Курбатов, А. Ф. Газизова, А. А. Бобылева, А. А. Курбатова // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – №4. – С.151–154.

8. Зверева, Е. В. Антифлогистическая активность амидов и замещенных гидразонов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Е. В. Зверева, А. Ф. Газизова, М. В. Миронова // Сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации». – Минск, 10 октября 2018. – С. 858–860.

9. Исследование анальгетической активности замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Д. А. Павлова, А. Ф. Газизова, Е. В. Зверева [и др.] // Научно практический журнал «Вестник ПГФА» – 2018. – №21. – С. 111–112.

10. Исследование антиноцицептивной активности в ряду гидразонов N-фууроил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, Е. Р. Курбатов, Р. Р. Махмудов, А. А. Курбатова // Сборник материалов II Международного научно-практического форума «Медицина будущего от разработки до внедрения» – Оренбург, 18-19 апреля 2018. – С. 91.

11. Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.]// Биомедицина. – 2018 – №3. – С. 35–45.

12. Поиск новых R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты с противовоспалительным действием / Е. Р. Курбатов, А. Ф. Газизова, А. А. Курбатова [и др.]// Фармация. – 2018. – Т. 67. – №8. – С 51–55.

13. Получение и исследование биологической активности замещенных гидразидов NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – №3 (75). – Т.13. – 54–57.

14. Синтез, свойства, анальгетическая и антибактериальная активность R-бензилиденгидразидов NH-фууроил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52. – №12. – С. 3–6.

Газизова Асия Фаниловна (Россия)

Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов.

Проведен синтез ранее неизвестных соединений из ряда замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов. Осуществлен компьютерный прогноз и проведено экспериментальное изучение противовоспалительной, анальгетической, противомикробной, жаропонижающей активностей в сравнении с эталонными препаратами, применяющимися в медицинской практике. Исследована острая токсичность. Выявлена возможная качественная зависимость фармакологического действия от структуры полученных соединений.

Gazizova Asiya Fanilovna (Russia)

Synthesis, properties and biological activity of the substituted hydrazides of N-acyl-5-iodoantranilic acid and 2-aryl(alkyl)-3-R-amino-6-iodohinazolin-4(3H)-ones.

Previously unknown compounds were synthesized from a series of substituted hydrazides N-acyl-5-iodoantranilic acid and 2-aryl(alkyl)-3-R-amino-6-iodohinazolin-4(3H)-ones. A computer prediction was carried out and an experimental study of anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial, antipyretic activities was conducted in comparison with the reference drugs used in medical practice. Acute toxicity investigated. The possible qualitative dependence of pharmacological action on the structure of the obtained compounds was revealed.