

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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(3*H*)-ОНОВ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель – доктор
фармацевтических наук, доцент
КУРБАТОВ Е.Р.

Пермь – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность производных антраниловой кислоты и хиназолин-4(3 <i>H</i>)-онов (обзор литературы).....	11
1.1 Применение антраниловых кислот в качестве лекарственных средств.....	11
1.2 Получение N-замещенных антраниловых кислот.....	13
1.3 Синтез бензоксазинонов.....	17
1.4 Получение амидов N-замещенных антраниловых кислот.....	20
1.5 Синтез производных хиназолин-4-онов.....	24
1.6 Прогнозирование биологической активности в программе Pass Online.....	35
1.7 Биологическая активность производных антраниловой кислоты.....	37
1.7.1 Противовоспалительная активность.....	37
1.7.2 Противомикробная активность.....	39
1.7.3 Противоопухолевая активность.....	40
1.7.4 Другие виды активности.....	43
Глава 2. Объекты и методы исследования.....	47
Глава 3. Синтез замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3 <i>H</i>)-онов.....	54
3.1 Получение гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты.....	54
3.2 Синтез 1-нафтилиден(R-бензилиден)гидразидов N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты.....	57
3.3 Получение R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты.....	62
3.4 Синтез 1-нафтилиден(R-бензилиден)гидразидов N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты.....	66
3.5 Получение R-бензилиденгидразидов N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты.....	70
3.6 Синтез 2-R-3-амино-6-йодхиназолин-4(3 <i>H</i>)-онов.....	73
3.7 Получение 3-R-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3 <i>H</i>)-онов.....	76

3.8 Синтез 3-R-бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онон	80
3.9 Получение 2-бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онон	83
3.10 Синтез 3-R-бензилиденамино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онон	86
Глава 4. Экспериментальная химическая часть	90
Глава 5. Биологическая активность исследуемых соединений	93
5.1 Прогноз биологической активности в Pass Online	94
5.2 Противовоспалительная активность	98
5.3 Анальгетическая активность	103
5.4 Противомикробная активность	111
5.5 Жаропонижающая активность	115
5.6 Острая токсичность	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	119
РЕКОМЕНДАЦИИ	120
Список условных сокращений	121
БИБЛИОГРАФИЯ	122
ПРИЛОЖЕНИЕ	137

ВВЕДЕНИЕ

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 [32]. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальным на сегодняшний день. Это обусловлено наличием побочных действий, а также снижением эффективности многих лекарственных средств. Производные АК в силу широкого спектра биологических активностей, а именно противовоспалительной, антибактериальной, анальгетической, антидиабетической, противогрибковой, и малой токсичности, являются перспективным классом соединений для поиска БАВ [2, 12, 75, 98, 99]. 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 [28].

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 [15].

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

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.

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 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(3H)-онов, R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты. Оптимизированы методики получения: 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она циклизацией гидразида N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с ароматическими альдегидами в среде ДМФА.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектromетрии, 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 производных антралиновой 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-йодантралиновой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онах. В настоящей работе представлены результаты исследований, посвященные синтезу, изучению свойств и фармакологической активности ранее неизвестных замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантралиновой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с целью поиска новых биологически активных соединений.

Практическая значимость работы. Усовершенствованная методика синтеза 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-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-нитробензилиденгидразиды N-4-метилбензоил-5-йодантралиновой 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.

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.

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, ЯМР¹H-спектроскопия, тонкослойная хроматография (ТСХ), элементный анализ и 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.

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-спектроскопии, ЯМР¹H - спектроскопии и рентгеноструктурного анализа;

4. Результаты фармакологических испытаний синтезированных соединений, установление возможной зависимости биологического действия от структуры соединений.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Гартману Г.А. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ЯМР¹H-спектроскопии, к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.м.н. Рудаковой И.П. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований по изучению противовоспалительной, анальгетической по методу «Уксусные корчи», жаропонижающей активностей и острой токсичности, к.ф.н. Новиковой В.В. (ПГФА, г. Пермь) и к.ф.н. Бобылевой А.А. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований по определению противомикробной и противогрибковой активностей, к.ф.н. Махмудову Р.Р. (ПГНИУ, г. Пермь) за поведение исследований по изучению анальгетической активности по методу «Горячая пластинка», к.ф.н. Петуховой Н.Н (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований методом ИК-спектрометрии.

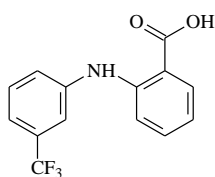
Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность производных анраниловой кислоты и хиназолин-4(3*H*)-онов

(обзор литературы)

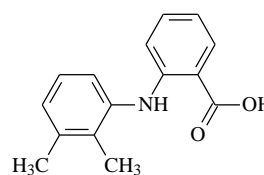
Одной из актуальных задач фармацевтической химии является поиск, изучение и внедрение новых фармакологически активных соединений с низкой токсичностью в клиническую практику. Производные АК являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов [80, 82], также их можно обнаружить в растениях в качестве составляющих эфирных масел [68] и алкалоидов [4]. Являясь веществами природного происхождения и благодаря различной структурной модификации молекул, производные АК проявляют широкий спектр фармакологической активности (противовоспалительная, анальгетическая, противовирусная, противомикробная) при малой токсичности.

1.1 Применение анраниловых кислот в качестве лекарственных средств

Замещенные АК и их производные входят в состав многих косметических и фармацевтических средств, так как обладают антигистаминным действием [85].



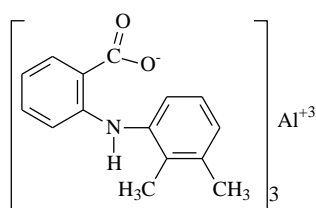
Флуфенамовая кислота



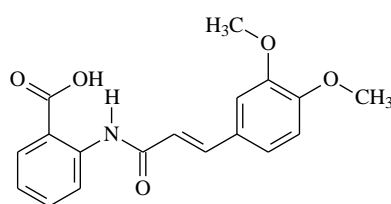
Мефенамовая кислота

В то же время флуфенамовая, мефенамовая, толфенамовая и меклофенамовая кислоты широко используются в качестве эффективных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и других болезней опорно-двигательного аппарата. Кроме того, они используются при лечении нейродегенеративных и амилоидных болезней [100, 101, 108, 109].

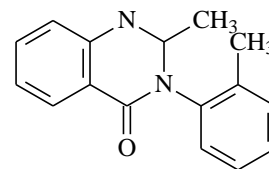
В 2010 году на территории Украины началось производство препарата Антраль – трис[N(2,3-диметилфенил) антранилат] алюминия, который зарегистрирован как гепатопротектор и применяется для лечения неалкогольного стеатогепатита. В настоящее время продолжаются исследования на новые виды биологической активности: противовоспалительную, противоэкссудативную, анальгезирующую, ангиопротекторную и иммуномодулирующую, авторы предполагают наличие у препарата противовирусного действия, что требует дальнейшего углубленного изучения [18].



Антраль



Траниласт



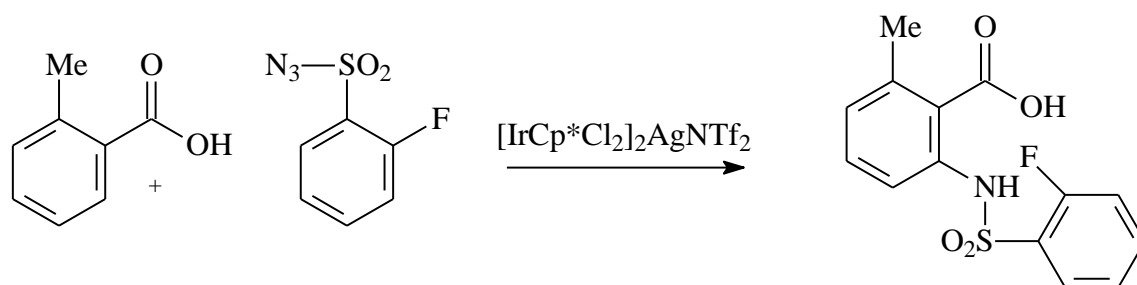
Метаквалон

Траниласт [87] используется в Японии и Южной Корее как антигистамин для лечения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита и других аллергических расстройств, а некоторые его аналоги проявляют антиоксидантную, антигенотоксическую и антифибротическую активность. Траниласт также используется для лечения гипертрофических рубцов, склеродермы и других кожных заболеваний, связанных с чрезмерным фиброзом, поскольку он способен ингибировать высвобождение химических медиаторов из тучных клеток и макрофагов и подавлять осаждение коллагена. Было показано, что ЛС ингибирует и усиливает экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, соответственно подтверждая свою роль в регуляции дегрануляции тучных клеток и макрофагов.

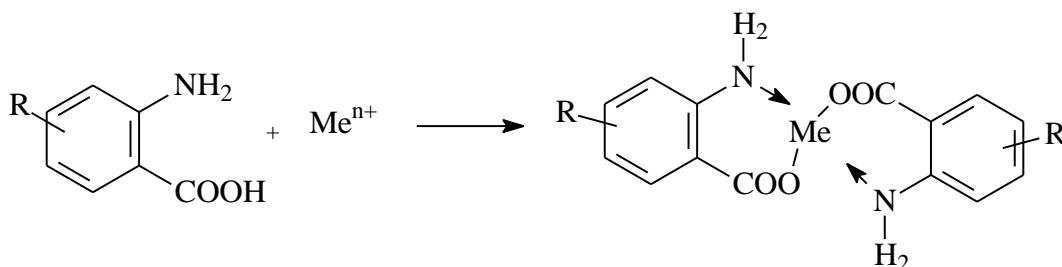
Метаквалон (2-метил-3-(о-толил)-4-хиназолинон) и его производные – дипроквалон, этаквалон, метилметаквалон – с 60-х годов XX в. используются в качестве седативных, снотворных, противосудорожных, противокашлевых средств [22].

1.2 Получение N-замещенных антраниловых кислот

2-[(2-фторфенил)сульфонамидо]-6-метилбензойная кислота получена взаимодействием *o*-метилбензойной кислоты с сульфоилазидом при использовании иридиевого катализатора $[\text{IrCp}^* \text{Cl}_2]_2$ в комплексе с солью серебра AgNTf_2 с выходом до 92% [98]:

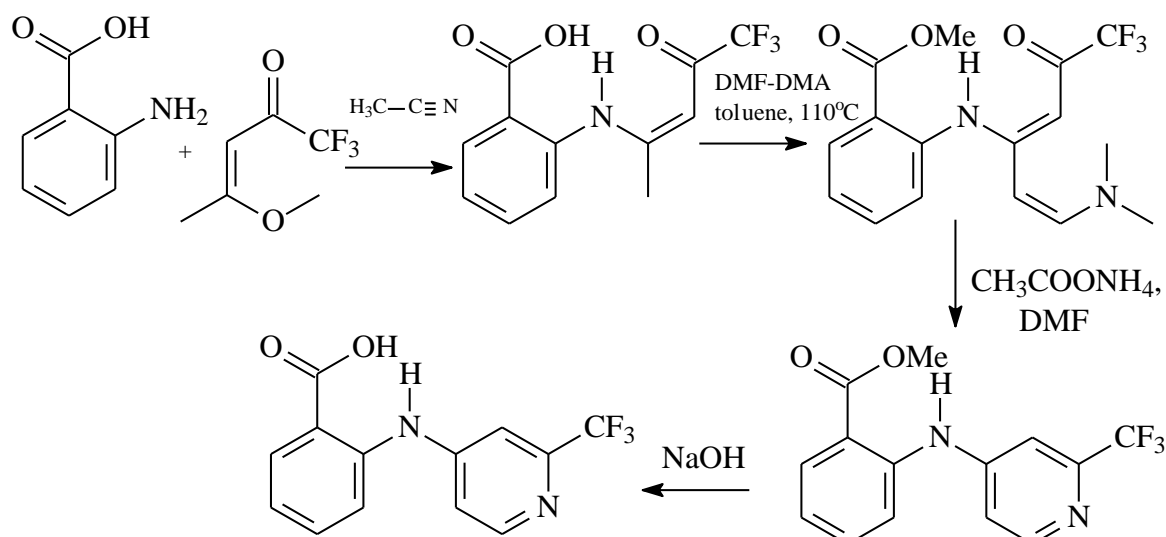


Ученые совместно с научным отделом Материя Медика в своей работе [115] изучили возможность создания комплексного соединения АК с солями металлов: Zn(II) , Fe(II) , Cu(II) , Mn(II) , Sn(II) , Co(II) , Mg(II) , Ni(II) , Ag(I) для регулирования фермента α -глюкозидазы:

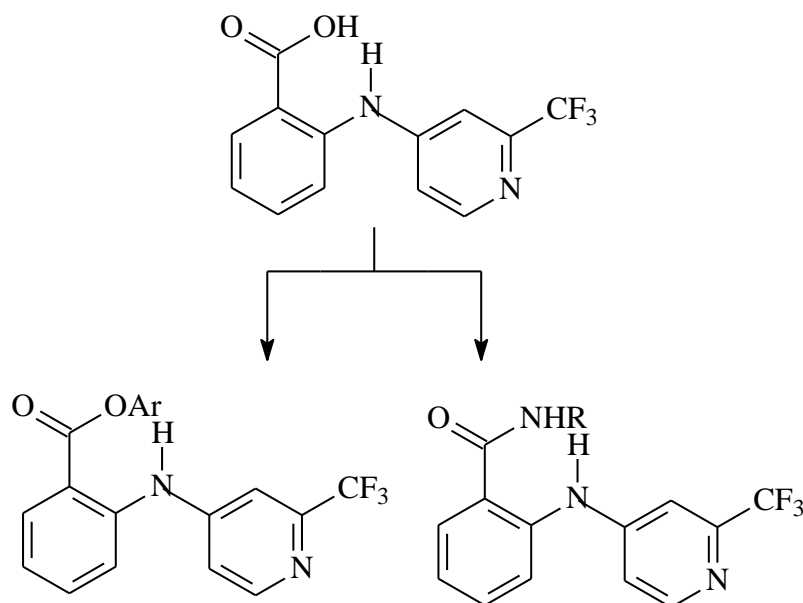


Комплексные соединения получали перемешиванием в агатовой ступке до однородной консистенции смеси АК и солей металлов. Затем массу помещали в микроволновую печь (800 Вт) на 3 мин, полученный продукт измельчали и перекристаллизовывали из этанола. Выход продуктов составил 80 - 90%.

Учеными из Италии [105] предложен способ получения N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)антраниловой кислоты на основе взаимодействия АК и трифторацетилвинилового эфира в среде ацетонитрила через ряд промежуточных продуктов:

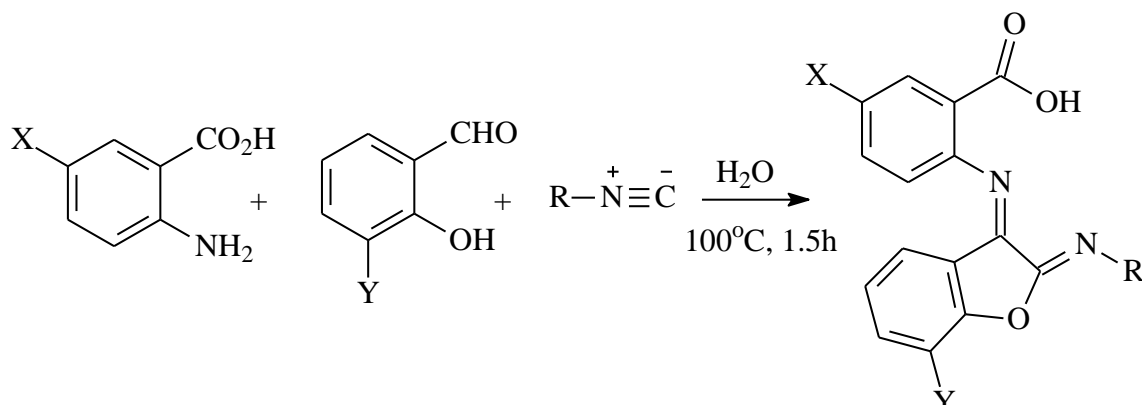


Описан синтез сложноэфирных и амидных производных N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)антраниловой кислоты с высокими выходами [105]. Сложные эфиры получают обработкой полученной кислоты соответствующим фенолом в присутствии дициклогексилкарбодиимида в течение 24 часов. Выход продуктов 56 - 92%. Синтез амидных производных происходит при взаимодействии N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-антраниловой кислоты с соответствующим амином в присутствии диалкилкарбодиимида в течение 24 часов. Выход амидных производных составляет до 82% [105].



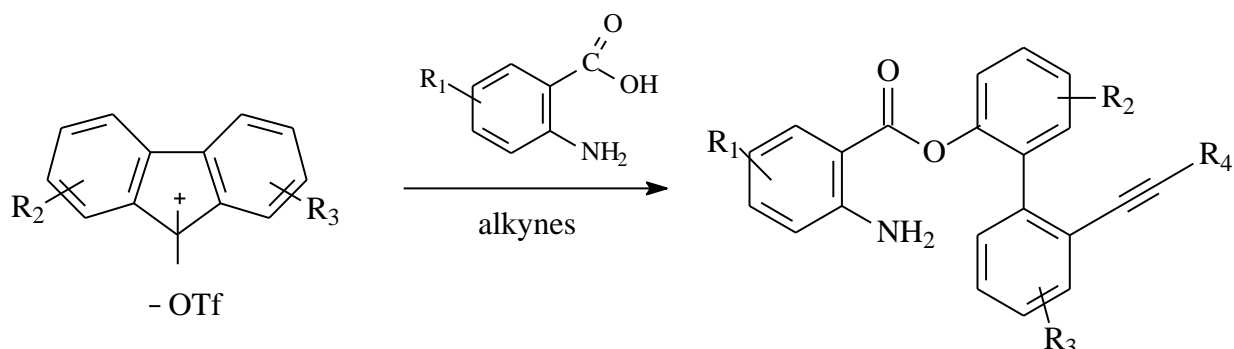
Нагревание в водной среде смеси АК, салицилового альдегида и изоцианида при 100°C в течение 1,5 ч приводит к образованию

2-{{2-(алкилимино)-1-бензофуран-3-илиден}амино} бензойных кислот с выходом 77 - 93% [88]:



X= H, Cl; Y= H, OCH₃; R= циклогексил, 1,1,3,3-тетраметилбутил.

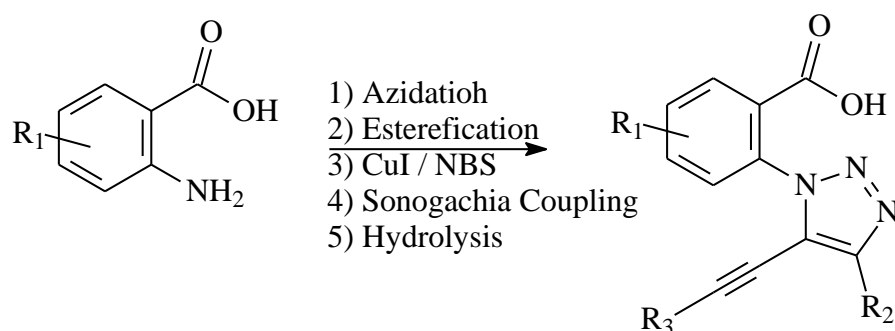
Предложена реакция «быстрого» получения биариллов (выход 51 - 80%) путем алкилирования/арилирования производных АК циклическими солями йодония [104]:



R₁= CH₃, Cl, CF₃; R₂= Me, F, *t*Bu, Cl;

R₃= Me, F, H, *t*Bu, Cl; R₄= Si.

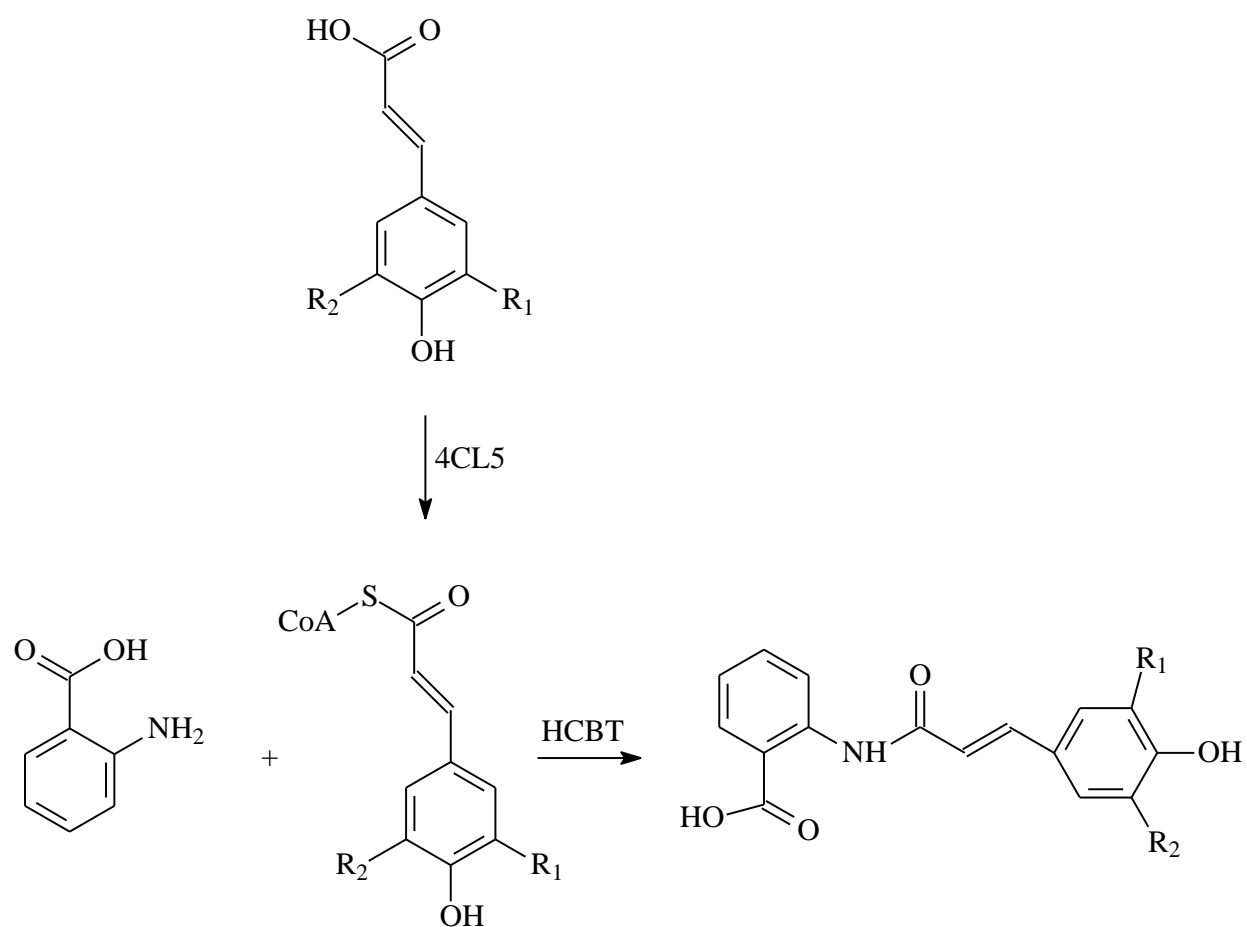
Разработана схема получения замещенных 2-(4-арил-5-арилэтинил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот с выходом 50-87% [67]:



R₁= H, R₂= Ar, R₃= Ar.

Предшественник 5-йод-1,2,3-триазолбензоата был получен из замещенных эфиров 2-азидобензойной кислоты в одну стадию с помощью реакции каталитического взаимодействия азид-алкина с использованием каталитической системы CuI / NBS.

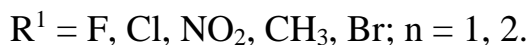
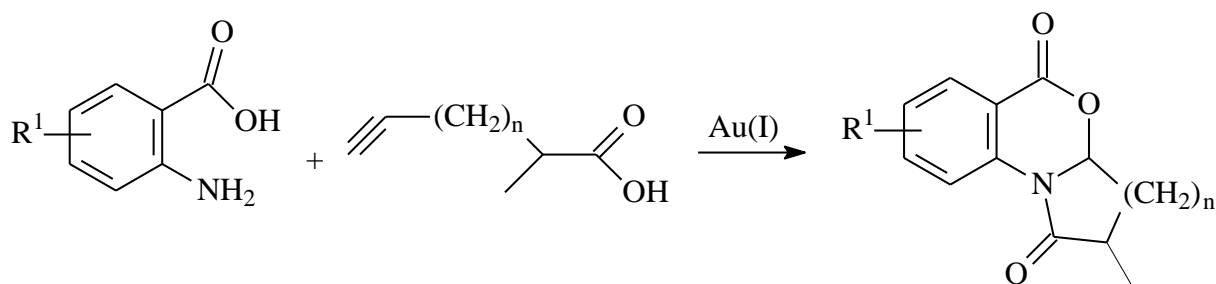
Канадскими учеными предложен метод биохимического синтеза N-замещенных АК с использованием дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) при получении траниласта и различных его аналогов [87]:



Исследователями установлено, что конечные продукты образуются в культуре штаммов при обязательном присутствии в смеси 4CL5 (кумарат лигаза) и HCBT (гидроксициннамоил – бензоил трансфераза) с выходом 83%.

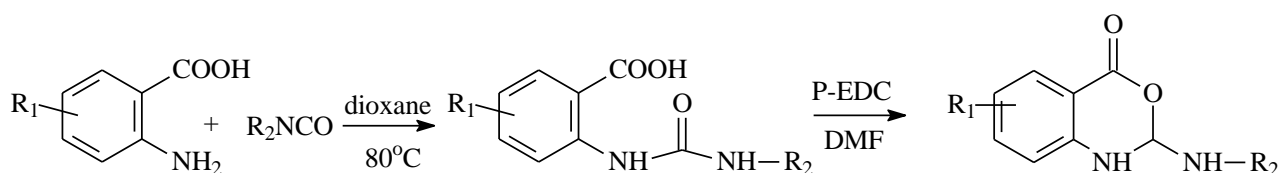
1.3 Синтез бензоксазинов

В своей работе [73] Enguang Feng с соавторами предложили одностадийный метод синтеза пиролло- и пиридо[2,1-а][1,3]бензоксазинов из 2-аминобензойной и 4-пентиновых кислот, основанный на тандемном процессе присоединения-циклизации, который катализируется золотом(I):

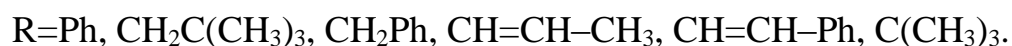
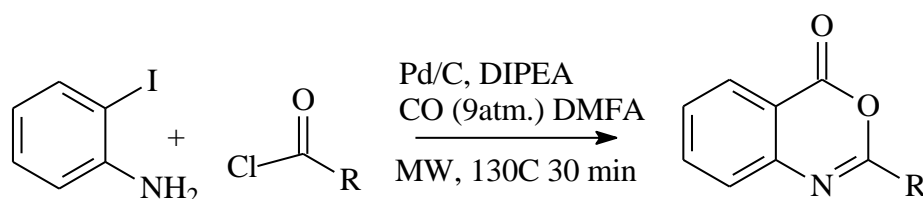


Максимальный выход 86 - 96% конечных продуктов достигался при условии кипячения в течение 12-24 часов в среде дихлорэтана и добавления катализатора – $[Au\{P(t-Bu)_2(o\text{-дифенил})\}\{CH_3-CN\}]SbF_6$.

2-Аминобензоксазины получены в два этапа [14]. Взаимодействием АК с изоцианатом осуществлен синтез амида, последующая циклизация которого в 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимиде (P-EDC) приводит к образованию 2-аминобензоксазинов:

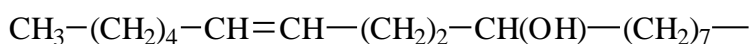
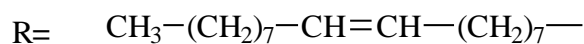
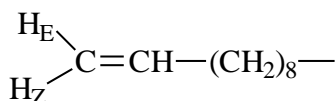
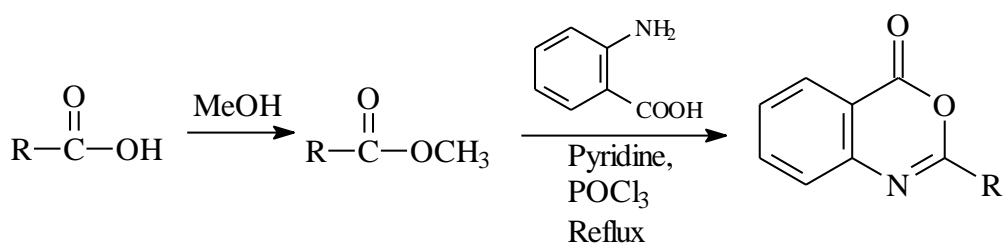


Для получения замещенных бензоксазинов использовали методику, основанную на микроволновом облучении исходных реагентов [77]:

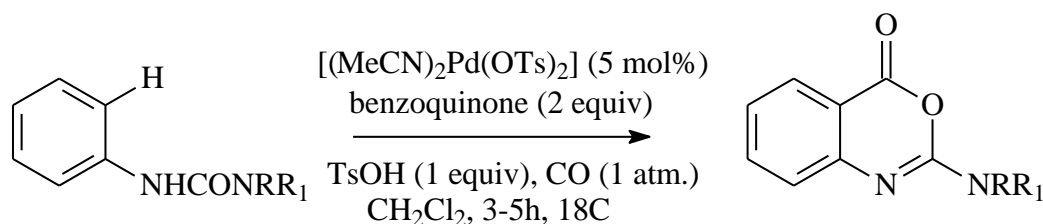


Смесь 2-йоданилина и хлорангидридов в присутствии оксида углерода (9 атм.), палладия на угле и диизопропилэтиламина (DIPEA) в среде ДМФА подвергали микроволновому облучению. Выход продуктов составил 45–82%.

В работе [99] авторам удалось получить бензоксазиноны с выходом 68-74%. Смесь метилового эфира жирной кислоты и АК растворяли в сухом бензоле и кипятили на водяной бане в течение 6-8 ч в присутствии каталитического количества пиридина до полного превращения сложного эфира в продукт. После охлаждения реакционную смесь постепенно вливали в разбавленную HCl, затем обрабатывали дихлорметаном. Полученную маслянистую жидкость очищали колоночной хроматографией:



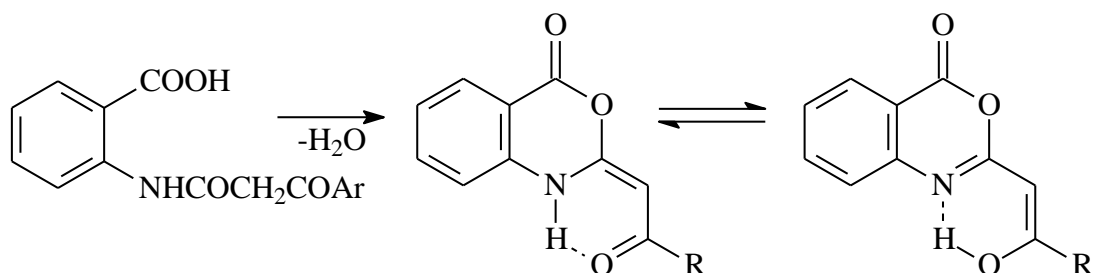
Авторами работы [92] из Великобритании предложен способ получения 2-амино-4-бензоксазинонов из производных арилмочевины. При добавлении к раствору мочевины эквивалентного количества $[(\text{MeCN})_2\text{Pd}(\text{OTs})_2]$ в ТГФ в присутствии оксида углерода (1 атм.), TsOH и бензохинона происходит образование бензоксазинононов с выходом 34-85%:



R=Me, Et, *i*Pr, *t*Bu, morpholine;

R₁= H, Me, Et, *i*Pr, morpholine.

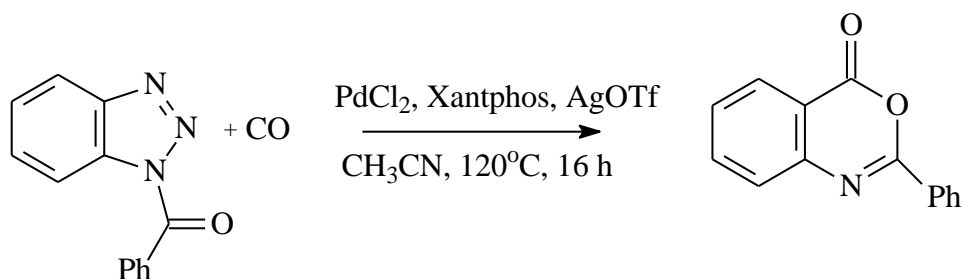
Производные 4*H*-3,1-бензоксазин-4-она синтезированы при воздействии на анилиды водоотнимающих агентов в соотношении 1:1 с выходом 65-89% [58]:



R=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄.

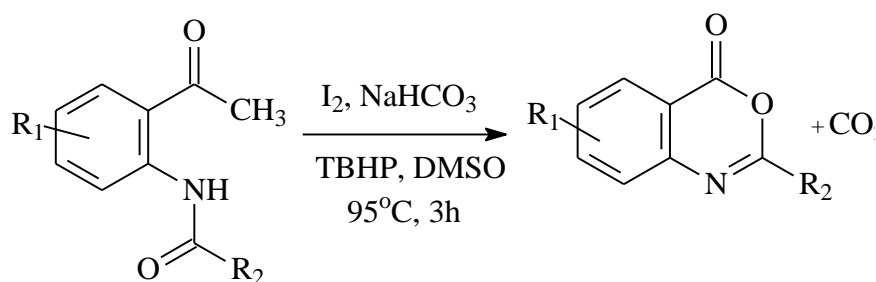
Авторами установлено, что локализация атома водорода енаминокетонного фрагмента у атома кислорода гидроксениминного фрагмента является не только неожиданным, но и находится в противоречии со строением ранее изученных [6] гетероциклических енаминокетонов.

Описан метод получения бензоксазинонов из бензотриазолов в нейтральных условиях с использованием биметаллической смеси катализаторов серебра и палладия [116]:



В этой же работе была проведена большая группа экспериментов с вариациями условий: добавление или удаление компонентов катализатора, изменение температуры реакции, давления и времени. Оптимальным оказалось использование биметаллического катализатора серебра и палладия при кипячении в течение 16 часов при температуре 120°C (выход продуктов 64-81%).

В работе исследователей [60] описан способ получения замещенных бензоксазинов из N-(2-ацетилфенил)амидов карбоновых кислот путем окислительного декарбонилирующего расщепления:

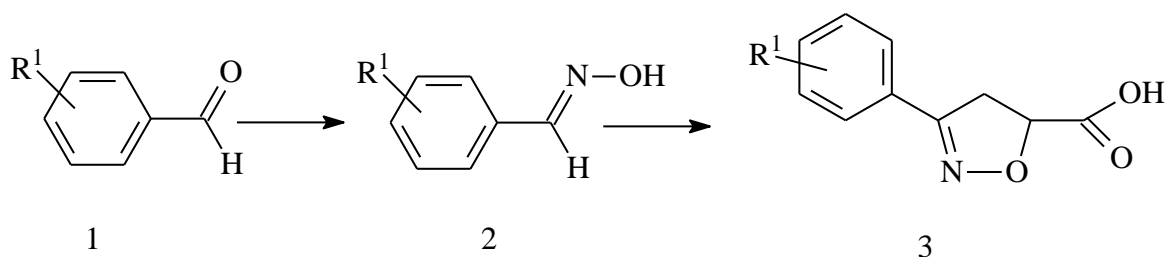


$\text{R}_1 = \text{фенил, изопропил}; \text{R}_2 = \text{Ar, алкил.}$

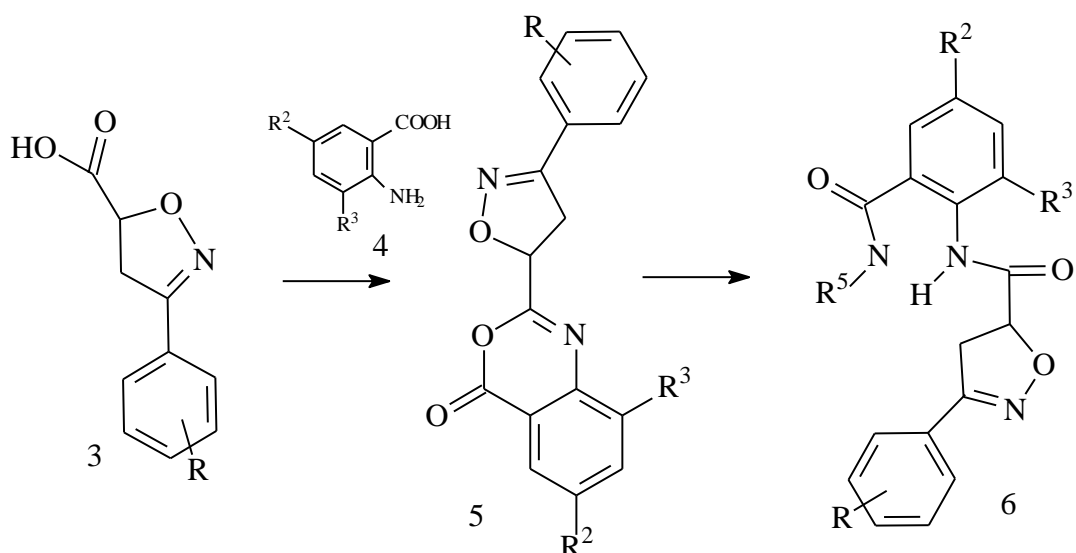
Реакция протекает в среде ДМСО и трет-бутила гидропероксида при температуре 95 °С в присутствии катализаторов йода и гидрокарбоната натрия. Выход продуктов составляет от 76 до 90%.

1.4 Получение амидов N-замещенных антраниловых кислот

В работе [63] учеными предложена схема получения диамидов антраниловой кислоты:



Исходный замещенный бензальдегид (1) перемешивают в течение 10 мин в среде этанола с гидросиламина гидрохлоридом, затем добавляют этилацетат и нагревают до температуры 45°C, выдерживают в течение 3-6 ч. На следующем этапе для получения арил-изоксазолина (3) к раствору соответствующего арил-альдоксима (2) добавляют по каплям АК в трихлорметане, пиридин и N-хлорсукцинимид (NCS), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре несколько часов.



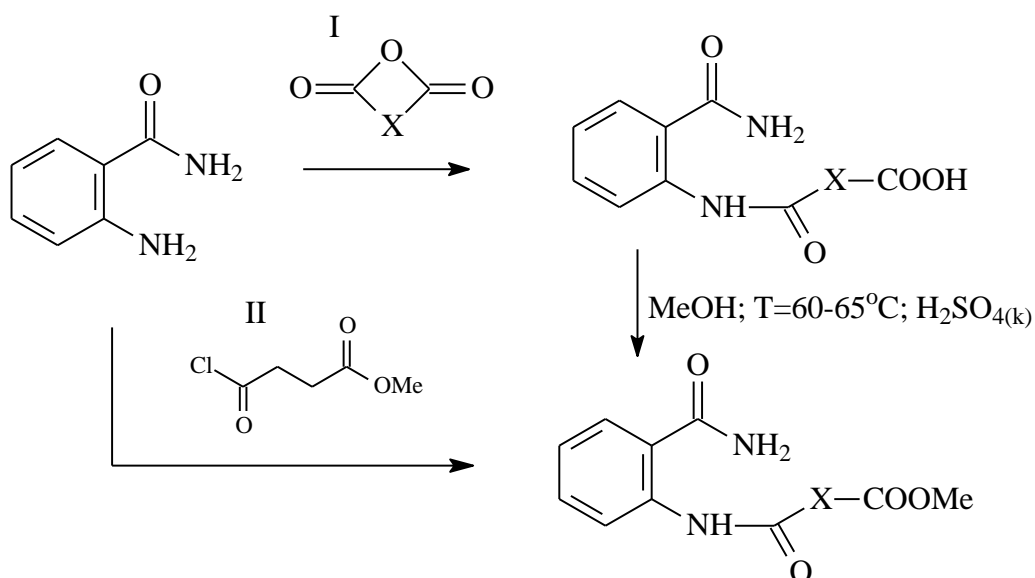
$R^1=4\text{-F, } 4\text{-Cl, } 3,4,5\text{-(MeO)}_3$; $R^2=\text{H, Cl}$; $R^3=\text{H, CH}_3$;

$R^4=\text{H, CH}_2\text{CH}_3$; $R^5=\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ph}$.

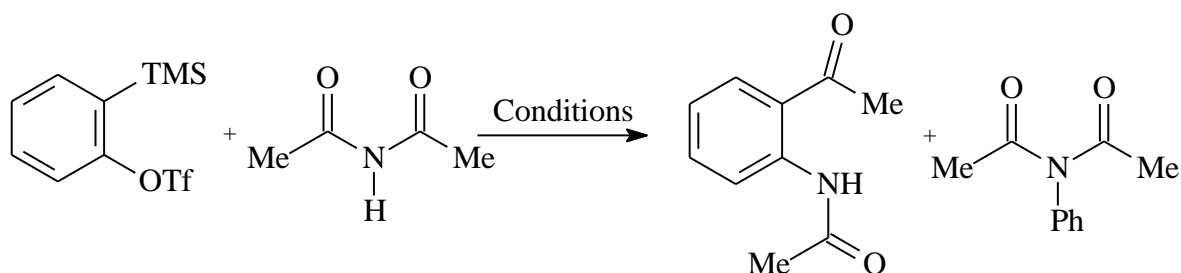
Далее к смеси исходных веществ (3, 4) в ацетонитриле добавляют по каплям пиридин и метансульфонилхлорид, перемешивают при комнатной температуре. Для получения конечного продукта к полученному бензоксазину (5) добавляют по каплям соответствующий амин и перемешивают при комнатной температуре. Выход конечных продуктов варьируется в пределах 48- 70%.

Харьковскими исследователями описаны две методики синтеза амидов АК [97]. Согласно первой (I) методике, к раствору исходного амида добавляют раствор ангидрида янтарной кислоты, через 30 мин реакционную смесь разбавляют холодной водой. 4-(2-Карбамоилфениламино)-4-оксобутановую кислоту нагревают в течение 30 мин в метаноле, содержащем серную кислоту, охлаждают и разбавляют холодной водой. Выход метил 4-(2-карбамоилфениламино)-4-оксобутаноата составляет 82%.

По второй (II) методике, амид растворяют в смеси уксусной кислоты и триэтиламина и при охлаждении добавляют метил-4-хлор-4-оксобутаноат. Через 30 мин смесь разбавляют холодной водой, при этом наблюдается увеличение выхода до 86%.

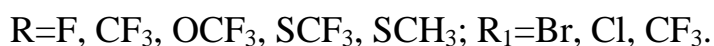
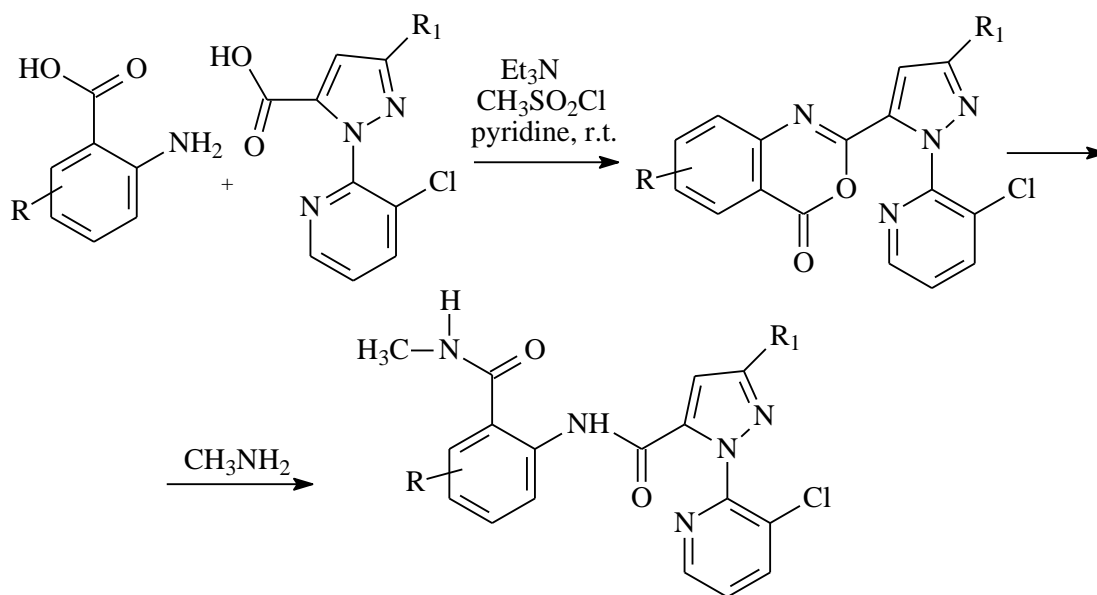


Исследователи из Соединенных Штатов Америки в своей работе [103] изучили влияние температуры, растворителей и катализаторов, используемых в реакции для получения амидов АК, с целью увеличения выхода и снижения возможности образования побочных продуктов:



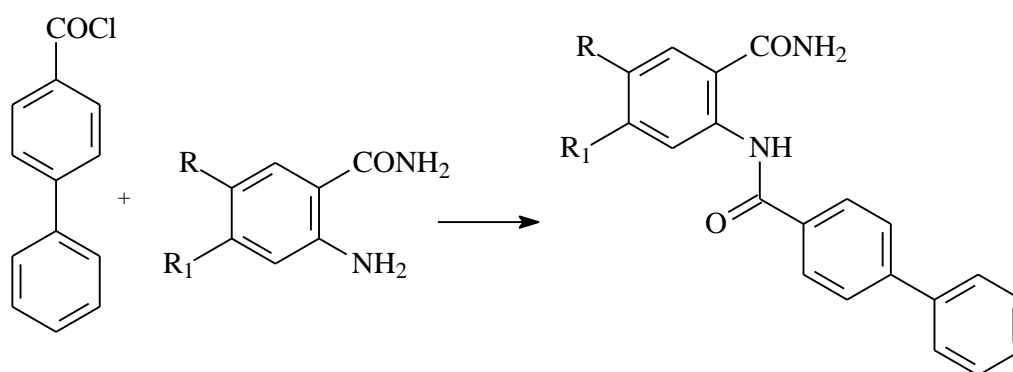
Скрининг показал, что использование тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликата в толуоле при 60°C обеспечивает максимальный выход амида и минимальное образование побочных продуктов.

Учеными разработан метод получения амидов АК из бензоксазинона [93] по схеме:



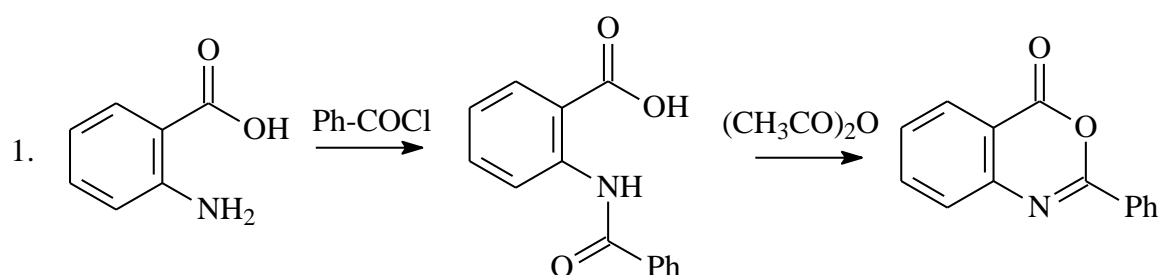
Промежуточный бензоксазиносинтез получали путем последовательной обработки пиразолкарбоновой кислоты триэтиламинем и метансульфонилхлоридом с последующим добавлением АК в среде пиридина. Обработка бензоксазинона аминами приводила к образованию антранильных диамидов с выходом 55-91%.

Получены производные антраниламида при температуре 0-5 °С в среде пиридина [62]. К суспензии аминобензамидов медленно при перемешивании в течение 30 минут добавляли дифенил-4-карбонилхлорид, затем раствор перемешивали в течение 24 ч и выливали на измельченный лед. Осадок удаляли фильтрованием, промывали водой и кристаллизовали из этанола, выход продуктов составил 44-55%.

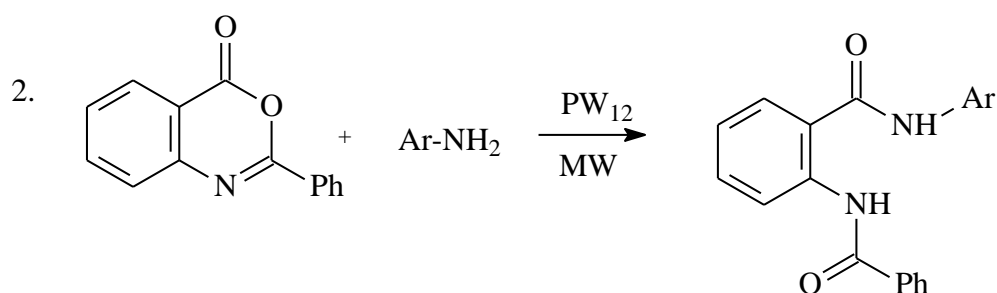


- a) $R = \text{H}, R_1 = \text{H}$; b) $R = \text{I}, R_1 = \text{H}$; c) $R = \text{Cl}, R_1 = \text{H}$; d) $R = \text{CH}_3, R_1 = \text{H}$;
e) $R = \text{OCH}_3, R_1 = \text{H}$; f) $R = \text{OCH}_3, R_1 = \text{OCH}_3.$

Ученые Алжира и Португалии усовершенствовали первую стадию методики получения амидов [89]. Ранее на первом этапе смесь АК и бензоилхлорида кипятили в течение двух часов в толуоле. По новому методу (1) смесь исходных веществ в толуоле подвергали микроволновому облучению при 420 Вт в течение 5 минут, затем увеличивали до 510 Вт и 7 минут. Образовавшийся осадок с уксусным ангидридом облучали при 510 Вт в течение 8 минут. В обоих случаях полученный продукт промывали водой. Выход бензоксазинона составил по первой и второй методике 90 и 97% соответственно.

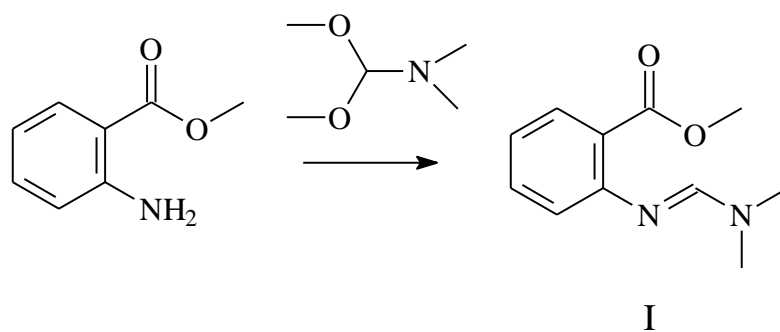


На второй стадии (2) к смеси 2-фенил-3,1-(4H)-бензоксазинона и амина добавляли катализатор гетерополикислот PW_{12} : $H_3PW_{12}O_{40}$. Реакционную массу нагревали в микроволновой печи при 300 Вт в течение 3 минут, затем при 450 Вт – 5 минут. Выход продуктов составил 65-92%.



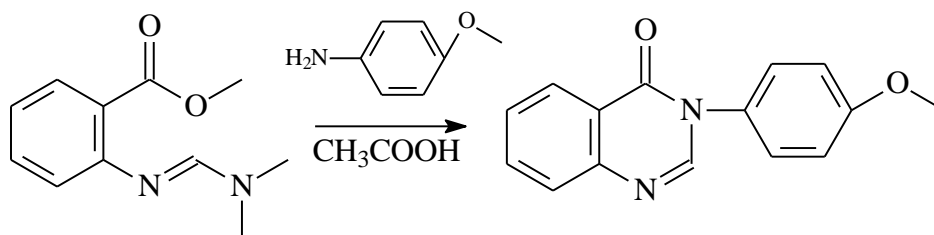
1.5 Синтез производных хиназолин-4-онов

Группой ученых Ереванского государственного университета [30] предложен и осуществлен новый метод синтеза целевых 3-арилхиназолин-4-онов, основанный на использовании нового 2-диметиламинометиленамино-производного метилового эфира бензойной кислоты (I).

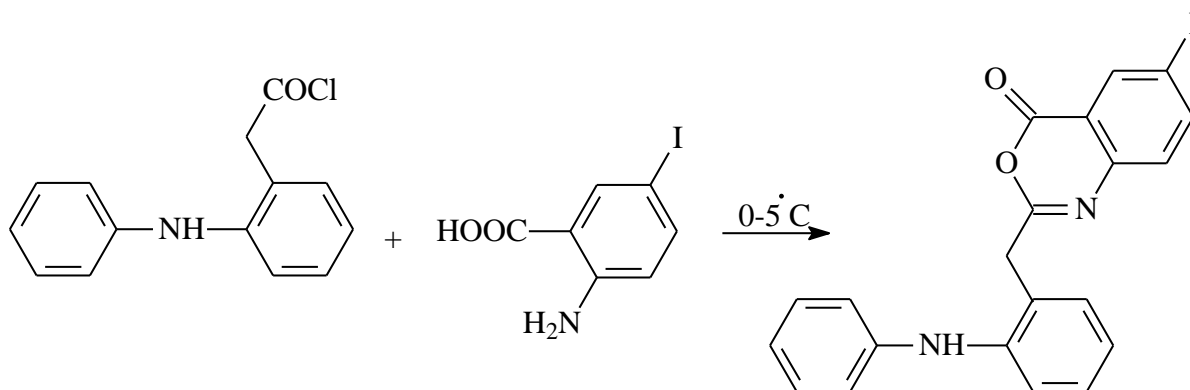


Производное I получено кипячением метилового эфира АК и диметилацетата диметилформамида в течение 20 ч в среде безводного о-ксилола. Соединение I вводили во взаимодействие с различными первичными аминами.

Для реакции с анилинами оптимальным было кипячение эквимольных количеств соединения I и анилинов в течение 18–20 ч в среде ледяной уксусной кислоты. Это приводило к образованию целевых 3-арилхиназолин-4-онов с выходами до 50–55%:

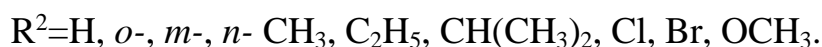
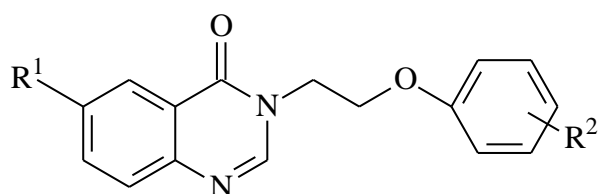


Ученые для получения хиназолин-4(3*H*)-онов в работе [106] использовали «холодный» способ. Реакция проходила при постоянном перемешивании в течение часа в среде абсолютного пиридина при температуре не выше 5°C, а затем при комнатной температуре:

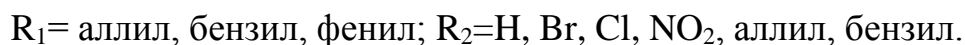
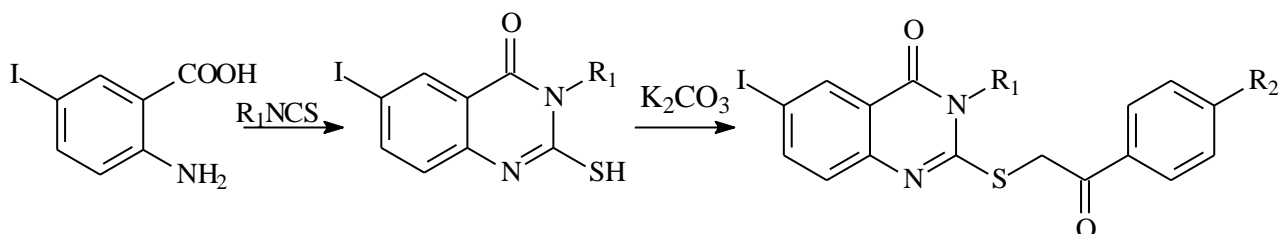


Авторами рекомендовано после получения пастообразного продукта промыть бикарбонатом натрия для удаления избытка непрореагировавшей кислоты. Выход продукта составил 65%.

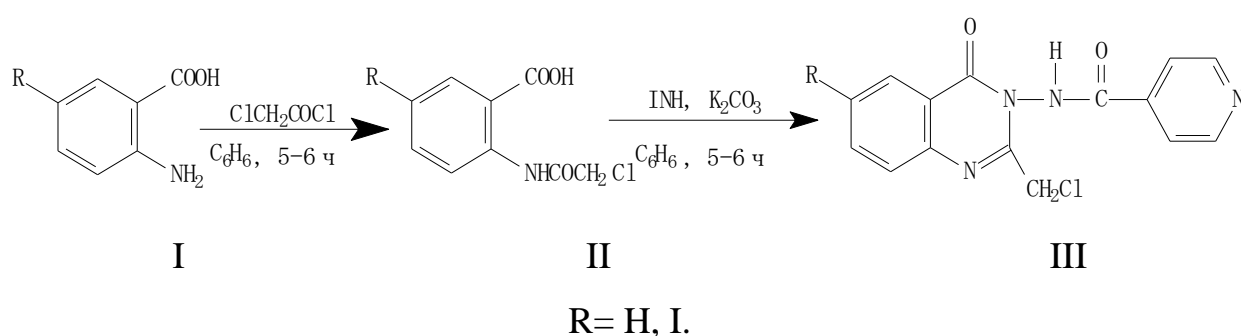
Российскими учеными ВолГМУ получены новые потенциально фармакологически активные соединения из ряда хиназолин-4(3H)-она. Взаимодействием калиевой соли незамещенного хиназолин-4(3H)-она, получаемой *in situ* из карбоната калия в среде безводного диметилформаида, с различными 2-феноксиптилбромидами, в интервале температур 100-120°C синтезированы 3-(2-феноксиптил)хиназолин-4(3H)-оны с выходами 45-72% [45]:



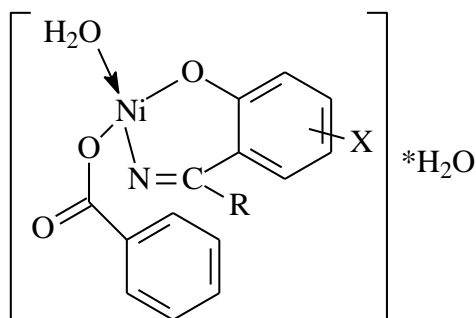
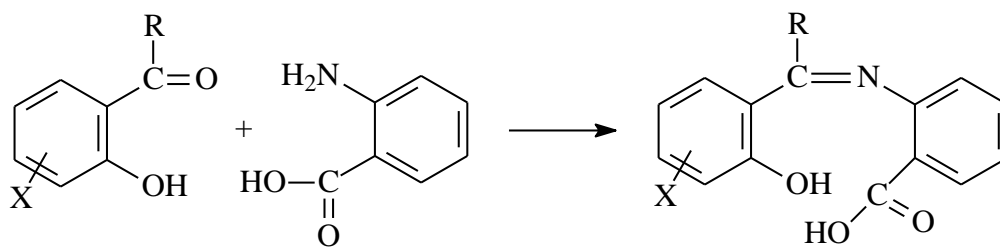
Осуществлен синтез 2-алкилттио-6-йод-3-замещенных хиназолин-4-онов [61]. При кипячении смеси 5-йодантраниловой кислоты, соответствующего изотиоцианата и триэтиламина в абсолютном этаноле в течение 3 часов, получили 6-йод-2-меркапто-3-замещенный-3-хиназолин-4-он. Далее продукт нагревали в течение 5 часов с соответствующими алкилгалогенидами в среде 2-пропанола в присутствии безводного карбоната калия и получили 2-алкилттио-6-йод-3-замещенные хиназолин-4-оны с выходом 55-80%:



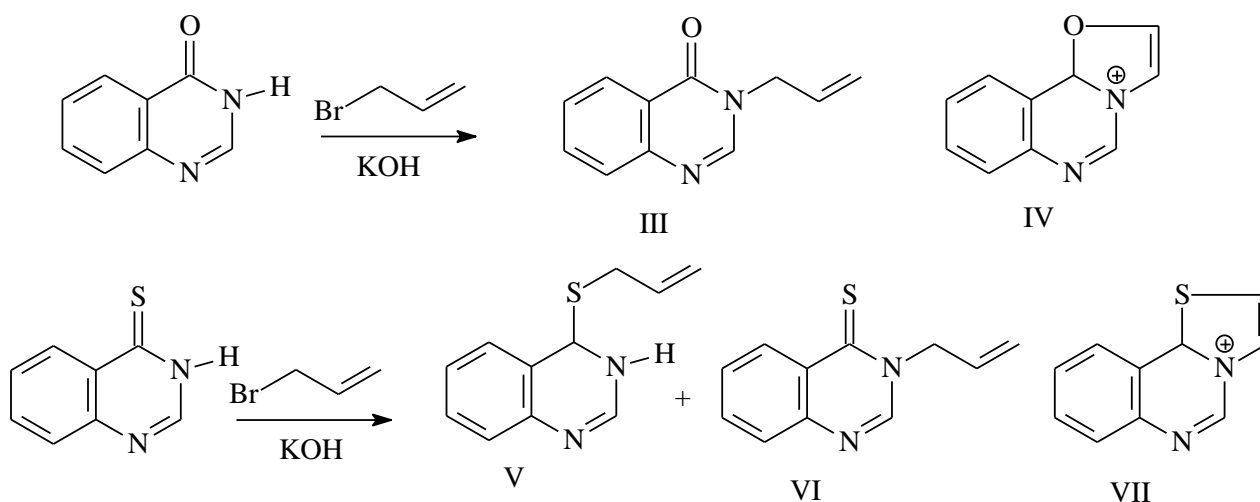
Ученые факультета фармацевтической химии Института комплексных исследований в области биотехнологии и смежных наук (ARIBAS) использовали двустадийный способ получения производных хиназолин-4-онов. Соответствующее производное антраниловой (5-йодантраниловой) кислоты II, полученное по известной методике [76, 79], кипятят в течение 3 часов (согласно представленной методике, хотя на схеме в статье указано 5-6 часов) с гидразидом изоникотиновой кислоты в среде бензола при добавлении K_2CO_3 . Выход конечного продукта III составляет 76% [111]:



Авторами статьи [74] предложен путь получения никелевых комплексов оснований Шиффа из монокетона АК с выходами 79-90%. Для получения лигандов оснований Шиффа к раствору АК в этаноле при перемешивании (18-20°C) по каплям добавляют соответствующий альдегид, полученные осадки промывают этанолом и высушивают, далее смесь растворов хлорида никеля (II) и основания Шиффа в этилендиаминае кипятят на водяной бане в течение двух часов, затем оставляют до образования осадка. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат над хлоридом кальция.



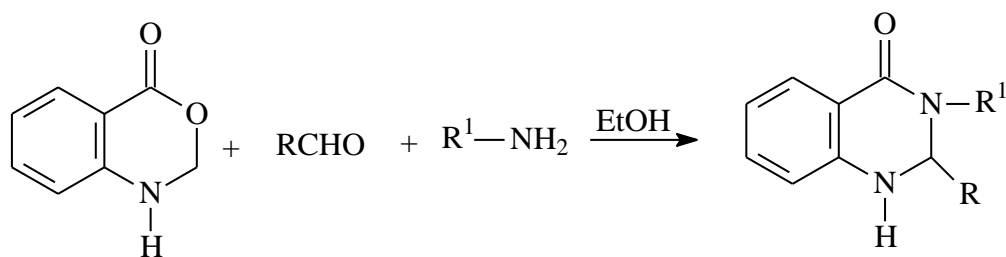
В работе Смолиной [54] впервые изучено аллилирование *3H*-хиназолин-4-она и *3H*-хиназолин-4-тиона:



Аллилирование в обоих случаях происходит при воздействии бромистым аллилом в среде 2-пропанола в присутствии гидроксида калия. В ходе реакции в первом случае происходит образование 3-аллилхиназолин-4-она, который выделяют в индивидуальном состоянии перекристаллизацией из гексана (соединение III) и оксазоло[3,2-с]хиназолиния (IV), образующегося вследствие элиминирования метильного радикала. Во втором случае реакция

протекает с образованием 4-аллилтиохиназолинона (V). Исследователями обнаружено в неочищенных образцах, методом хромато-масс спектрометрии, присутствие незначительных количеств тионов VI и VII. Выход конечных продуктов 78-85%. По литературным данным [21] аллилирование гетероариллов протекает исключительно по атому серы.

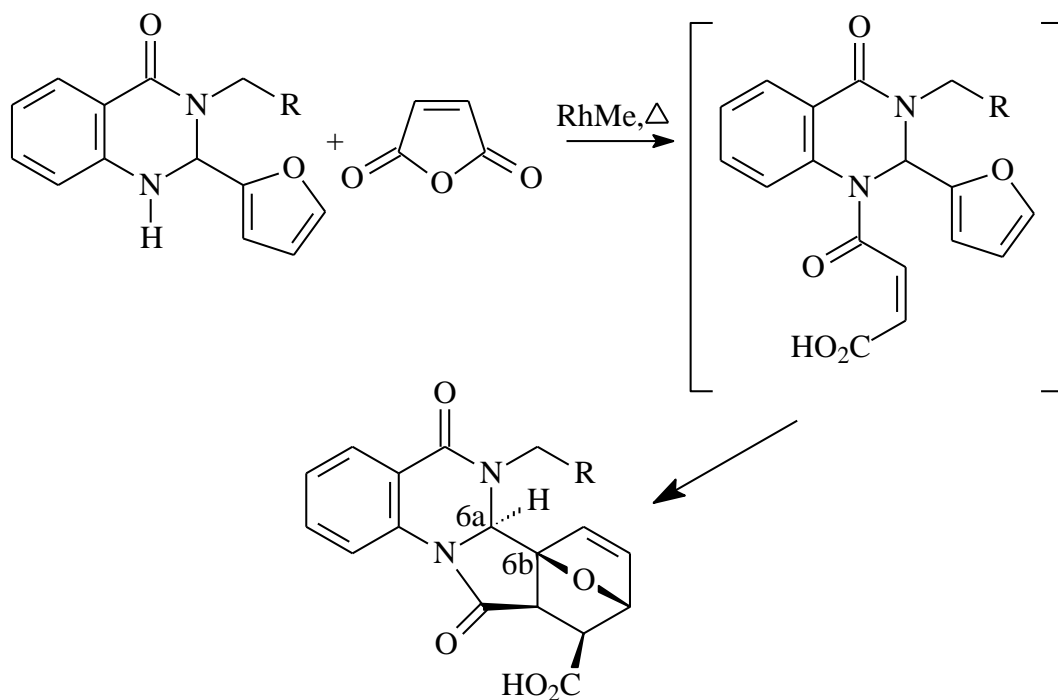
В работе Mostafa Baghbanzadeh с соавторами [114] описана простая схема получения дизамещенных 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов с выходом 75-90%. В синтезе используются изатовый ангидрид, первичный амин и ароматический альдегид. Исходные соединения кипятят в этаноле при добавлении небольшого количества *n*-толуолсульфоновой кислоты.



R= Ph, 4-ClC₆H₄, 4- H₃CO C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-НОС₆H₄;

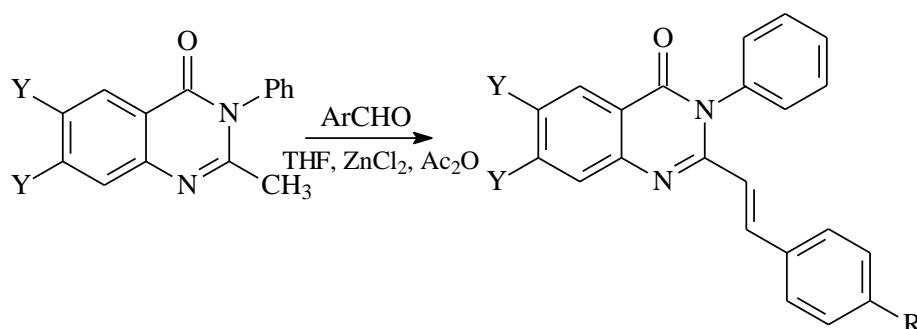
R¹= Me, Et, Ph, 4-ClC₆H₄, Pr, H.

Ученые из РУДН в 2011 году получили первых представителей 6b,9-эпоксизоиндоло-[2,1-а] хиназолин-10-карбоновых кислот с выходом 40-63% [35], руководствуясь методикой кипячения 2-фурил-3-алкилхиназолинона в толуоле с малеиновым ангидридом в течение 4 часов [114], предложенной иранскими исследователями:



R= Me, 2-фурил, Ph.

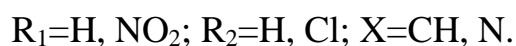
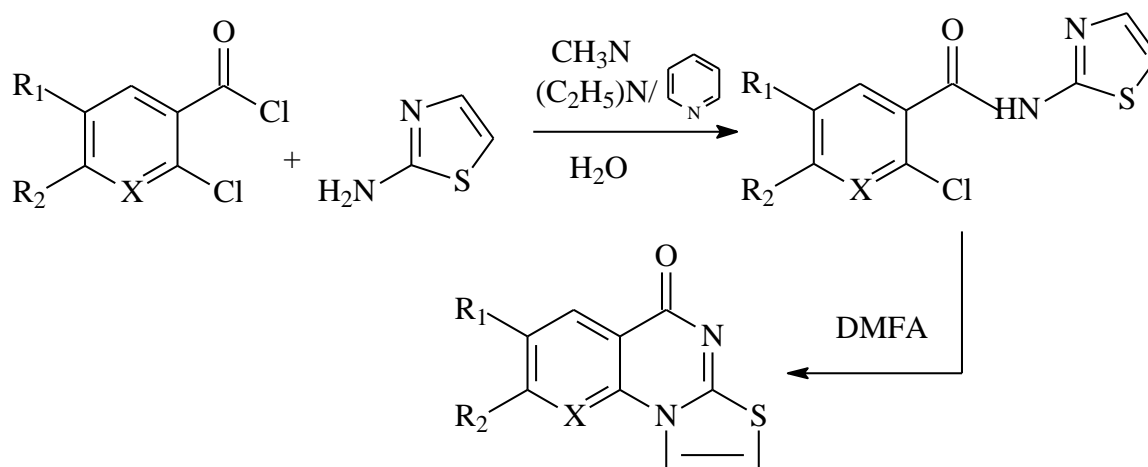
Новые транс-2-(арилвинил)-3*H*-3-фенилхиразолин-4-оны получены конденсацией хиразолинона с ароматическими альдегидами при нагревании в тетрагидрофуране в присутствии $ZnCl_2$ и уксусного ангидрида в течение 6 ч. Выход продуктов составил от 59% до 75% [49]:



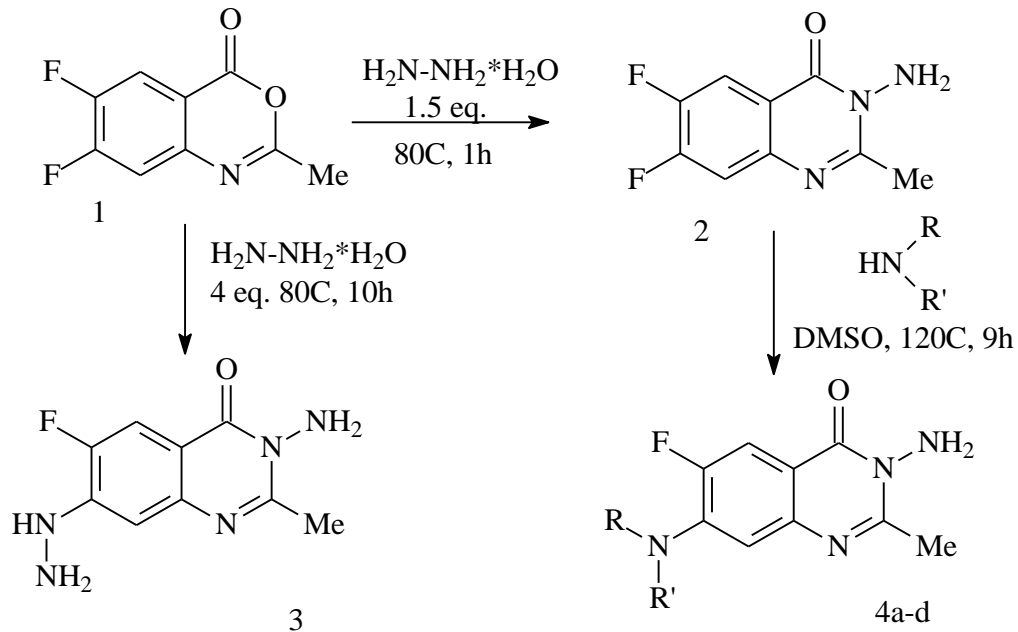
Y=H, F; R=H, NO₂.

Ярославские химики синтезировали тиазоло-[3,2-а]-хиразолин-5-оны в две стадии [50]. В первую очередь получили амиды при комнатной температуре в среде ацетонитрила (ввиду его хорошей растворяющей способности), в некоторых случаях в реакцию добавлялся пиридин (для связывания выделяющегося хлороводорода). Для предотвращения ацилирования атома азота, находящегося в цикле, реакционную смесь разбавляли 10-15 кратным

избытком воды. Далее, полученные амиды подвергли циклоконденсации в среде ДМФА. Выход продуктов составил 31-45%:

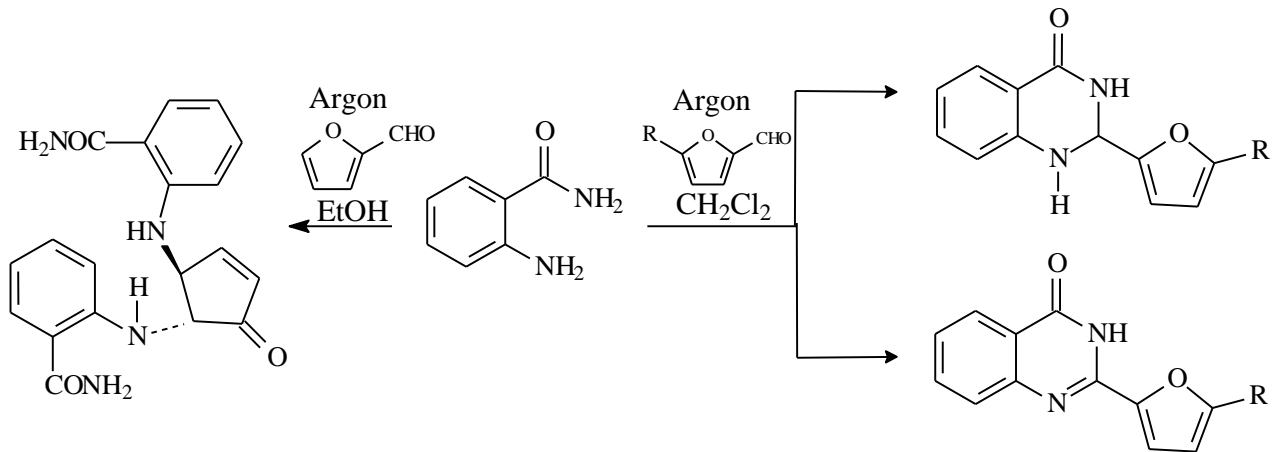


3-Амино-6-фтор-7-гидразино-2-метил-3-хиназолин-4-он получен при выдерживании бензоксазинона с гидразингидратом в соотношении 1:4 в течение 10 часов в среде этилового спирта. Дифторхиназолон синтезирован нагреванием в среде этанола исходного бензоксазинона и гидразингидрата в соотношении 1:1,5. Атом фтора в седьмом положении 3-амино-6,7-дифтор-2-метил-3*H*-хиназолин-4-она под действием циклоалкилиминов (1-метилпиперазин, 3-метилпиперидин, морфолин и 1-этоксикарбонилпиперазин) при нагревании в ДМСО в течение 9 часов замещается на соответствующие радикалы с образованием конечных продуктов с высоким выходом 90 - 92% [102]:



$\text{NRR}' = 4\text{-метилпиперазин-1-ил (a)}, 3\text{-метилпиперидин-1-ил (b)},$
 $\text{морфолинил (c)}, 4\text{-этоксикарбонилпиперазин-1-ил (d)}.$

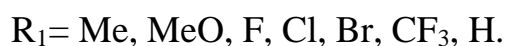
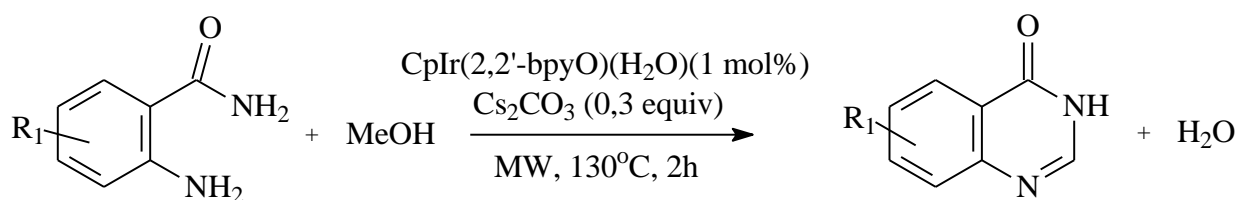
Конденсацией антриламида в атмосфере аргона с 5-метил-, 5-нитро-, 5-бром- и 5-иодфуранкарбоксальдегидами в среде этанола при комнатной температуре получены 2-фурилхиназолин-4-оны [51]:



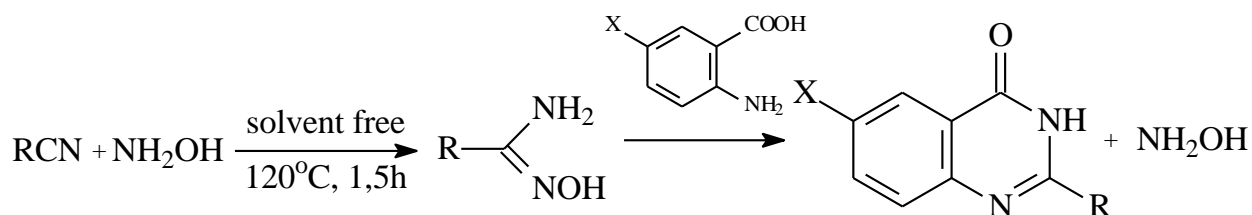
При взаимодействии антриламида с фурфуролом в среде этанола вместо целевого хиназолина образуется [(5-оксоциклопент-3-ен-1,2-диил) ди(имино)] дибензамид. Авторы предполагают, что после первоначального образования азометина происходит нуклеофильная атака атома азота второй

молекулы антрамида по α -положению фуранового кольца с последующей рециклизацией. Использование в этой реакции CH_2Cl_2 вместо этанола позволило получить хиазолин-4-он с выходом 71%. Реакция проходит без катализатора при комнатной температуре.

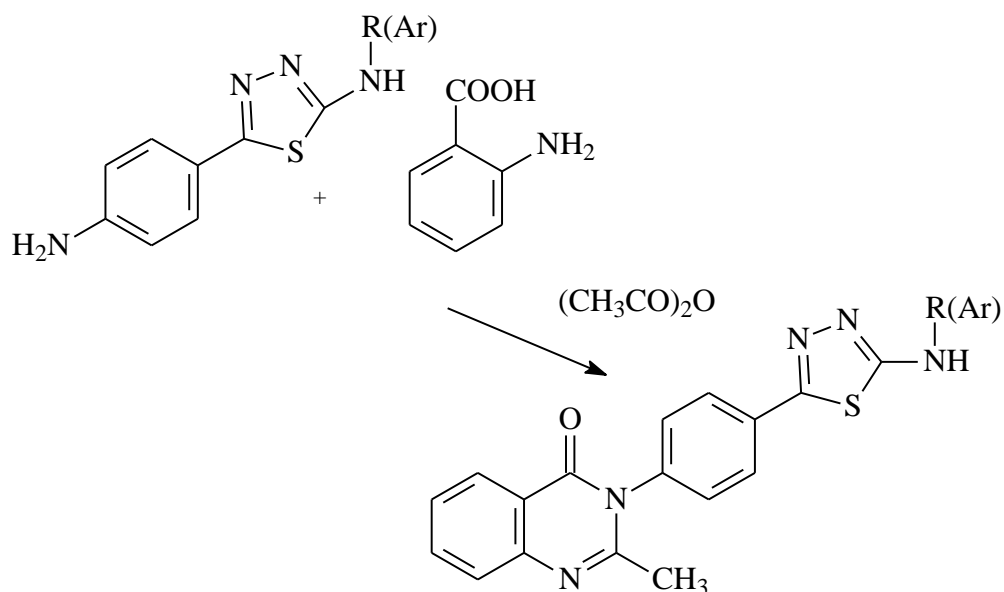
Описан способ получения хиазолинонов из амидов АК с метанолом при воздействии бифункционального катализатора [72]. Установлено, что под воздействием иридиевого катализатора происходит активация метанола. Выход продуктов составил от 66 до 91%:



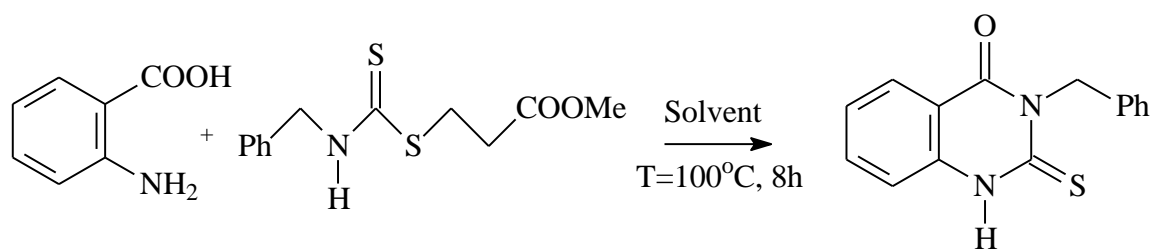
В работе [59] описывается новый одностадийный синтез 2-арил / алкил-4(3*H*)-хиазолинонов. Полученные амидоксимы с выходом 85–93% из реакции между нитрилами и гидроксиламином конденсируются с АК в условиях, свободных от растворителей и катализаторов:



2-Метил-3-замещенные-4(3*H*)-хиазолиноны получены путем циклизации АК и ариламинов в среде уксусного ангидрида в течение 4 часов с выходом продуктов 66-75 % [110]:



С целью оптимизации методики синтеза производных 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она изучена реакция взаимодействия АК с производными дитиокарбамата при различных условиях [66]. Результаты показали, что при проведении реакции конденсации в воде при температуре 18-20 или 100°C увеличивается время полного протекания реакции и снижается выход продукта. Кроме того, изучили различные органические растворители. Применение органических растворителей: дихлорметана или толуола, приводит к увеличению выхода продуктов до 58 и 55% соответственно, а при использовании этанола выход повышается до 95%. Кроме того, изучено время проведения реакции и установлено, что достаточно 8 часов.



1.6 Прогнозирование биологической активности в программе Pass Online

В процессе поиска новых БАВ исследователи нередко сталкиваются с проблемой получения фармакологически неактивных веществ либо соединений, обладающих канцерогенными свойствами или высокой токсичностью.

На сегодняшний день одной из общедоступных российских программ компьютерного моделирования является Pass Online, разработанная Институтом биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАН [56]. Пасс-онлайн является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических молекул с целью рационального поиска новых БАВ, то есть Pass является инструментом для виртуальной хемогеномики.

Хемогеномика (химическая геномика) - это систематический скрининг целевых химических библиотек малых молекул против отдельных семейств лекарственных препаратов с конечной целью идентификации новых лекарств и мишеней для них. Хемогеномика появилась в качестве новой мультидисциплинарной области науки, целью которой является установление полного соответствия между всеми лигандами и всеми мишенями в биологических объектах. В данном подходе используются методы установления закономерностей, основанные на компьютерном анализе информации, которая содержится в химических и биологических базах данных [91].

Компьютерное прогнозирование биологической активности осуществляется в программе Pass на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» для обширной выборки известных биологически активных веществ. Программа отражает свойства, присущие для конкретного соединения, зависящие только от строения его молекулы. Основные компоненты прогнозирующей системы, помимо обучающей выборки, включают представление биологической активности, описание химической структуры,

математический метод анализа зависимостей «структура–активность» и прогноза биологической активности для новых веществ. За 23 года работы современная версия программы содержит 200126 БАВ в обучающей выборке и прогнозирует более 4000 наименований биологической активности со средней точностью около 94 %.

Результат прогноза представлен в программе Pass качественно («Pa»/«Pi»), что позволяет объединять в одной обучающей выборке информацию о БАВ, собранную из многочисленных источников. «Pa» (вероятность "быть активными") оценивает вероятность того, что изученные соединения принадлежат к подклассу активных соединений (напоминает структуру молекул, которые являются наиболее типичными в категории "активные компоненты"). «Pi» (вероятность "быть неактивным") оценивает вероятность того, что изученные соединения принадлежат к подклассу неактивных соединений (напоминает структуру молекул, которые являются наиболее типичными в категории "inactives") [24].

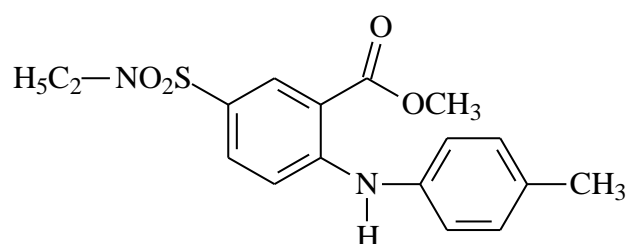
Нельзя исключить ситуации, когда информация о какой-либо активности органического соединения не была найдена в доступных источниках, либо оно обладает некоторой биологической активностью, но на эту активность соединение еще не испытывалось. Данные обстоятельства не оказывают существенного влияния на результаты анализа зависимости «структура–активность» и выполняемого на этой основе прогноза благодаря статистической устойчивости метода расчёта используемого в Pass [25, 90].

По рекомендациям разработчиков нельзя со 100% уверенностью говорить об активности вещества, ссылаясь только на высокую вероятность прогноза, предоставленной программой Pass. Чтобы убедиться в наличии оказываемого эффекта, необходимо провести соответствующие экспериментальные исследования.

1.7 Биологическая активность производных антралиловой кислоты

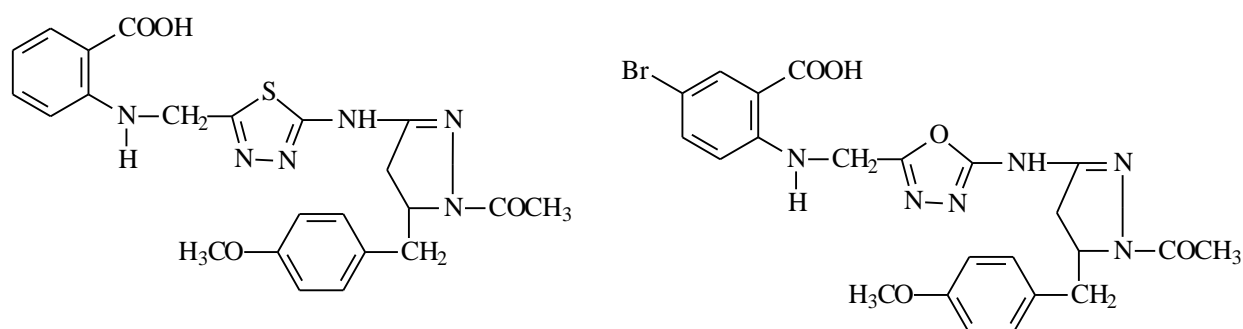
1.7.1 Противовоспалительная активность

Григорьевой Л. В. из Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина (Украина) установлено, что метиловый эфир 5-сульфамойл-N-фенилантралиловой кислоты, обладающий ПВА, является основой для дальнейших углубленных фармакологических исследований с перспективой создания нового нестероидного противовоспалительного препарата [13].



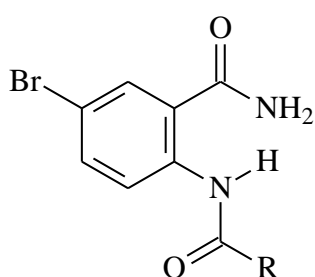
Противовоспалительный эффект соединения оказался на уровне препарата сравнения – диклофенака натрия. Исследование острой токсичности метилового эфира 5-сульфамойл-N-фенилантралиловой кислоты показало, что он относится к третьему классу опасности по ГОСТу [11].

В своей работе [94] авторы изучили ПВА ряда производных АК. В результате обнаружили наличие ПВД сопоставимого с препаратом, применяемым в медицинской практике фенилбутазоном.

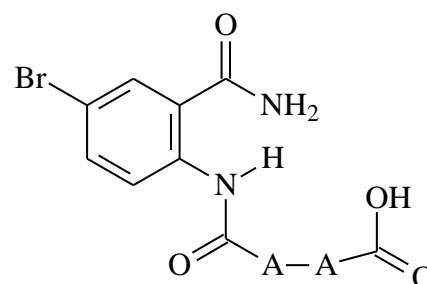


N-[2'-амино-[1''-ацетил-5'-(*para*-метоксифенил)-2''-пирозолин-3''-ил] - 1',3',4'-тиодиазол-5'-илметил]- и 5-бром-N-[2'-амино-[1''-ацетил-5'-(*para*-метоксифенил)-2''-пирозолин-3''-ил] - 1',3',4'-оксидиазол-5'-илметил]-антралиловые кислоты снижали выраженность отека на 47,56 и 50,66% соответственно, в то время как фенилбутазон на 45,52%.

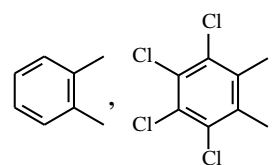
Сотрудниками кафедры фармацевтической химии ФОО Пермской государственной фармацевтической академии в 2004 году получены N-ацил-5-бромантриламидамы и изучена их ПВА [15].



R = C(CH₃)=CH₂, C₃H₇, CH(C₆H₅)₂,
CH₂C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄.

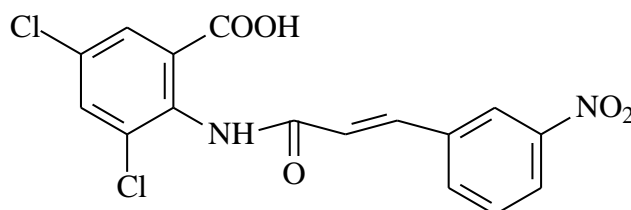


A-A = CH₂CH₂, CH=CH,

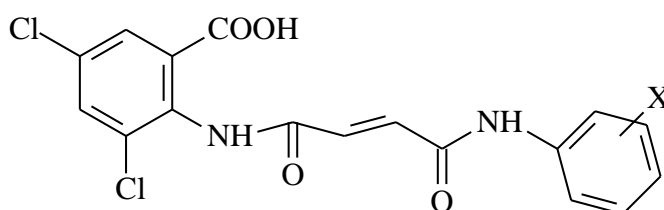


Исследования показали, что соединения оказывают ПВД на уровне диклофенака натрия.

Доказано наличие противовоспалительного, анальгетического, желчегонного и диуретического действия 3,5-дихлор-2-[3-(2-нитрофенил)-арилоиламидо]-бензойной кислоты [2]:



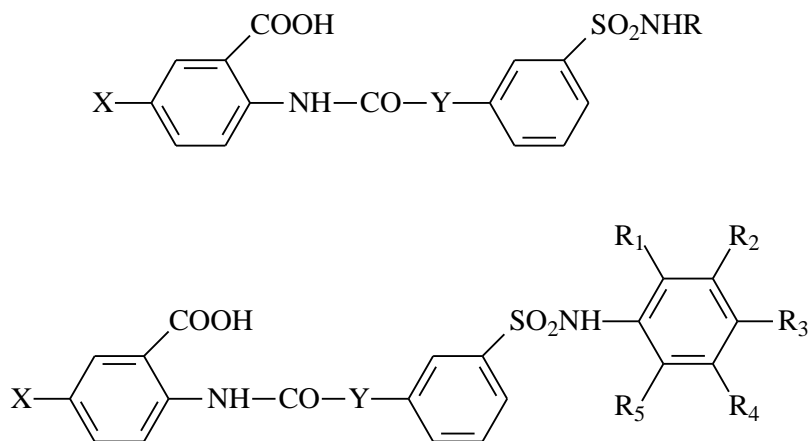
Мультисимптомное действие оказывают 2-хлоранилид(4-броманилид)-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, которые проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, нейролептическую и антигипоксическую активности [1, 3]:



X = 4-Br, 2-Cl.

1.7.2 Противомикробная активность

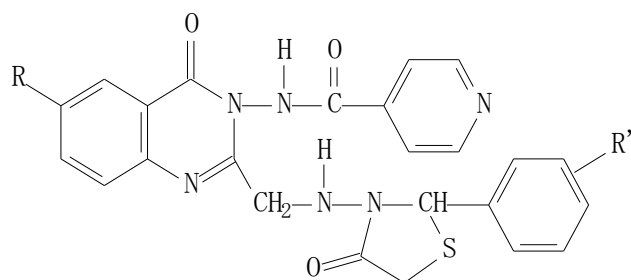
Проведено исследование по разработке противомикробных и противовоспалительных средств на основе АК следующей структуры [64]:



X= H, Cl; R= CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃; R₁= H, Cl, OCH₃;
R₂= H, NO₂, Cl; R₃= H, NO₂, Cl, Br, OCH₃; R₄= H; R₅= H; Y= CH=CH.

Результаты фармакологического скрининга 2-[3-(3-фенил(этил)-сульфамилфенил)акрилоиламино]бензойных кислот позволили выявить антимикробное и противогрибковое действия. Изучение ПВА показало, что 5-хлор-2-[3-(4-хлорфенилсульфамил)бензоиламино]бензойная кислота проявляет больший процент ингибирования воспалительного отека по сравнению с ибупрофеном.

Выраженное противотуберкулезное и противомикробное действие в опытах *in vitro* показали производные хиназолин-4-онов структуры:

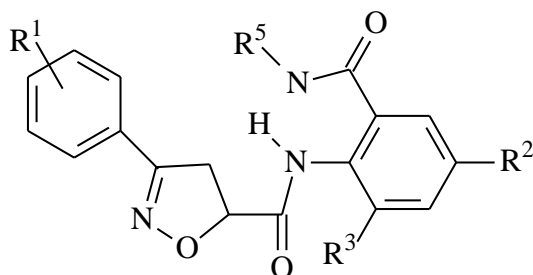


R =H, I; R' = 2-NO₂, 4-NO₂, Cl, 4-OCH₃.

Установлено, что данные вещества проявляют противотуберкулезную активность на уровне изониазида, а противомикробную – сопоставимую с ампициллином [111].

1.7.3 Противоопухолевая активность

Обнаружено наличие противоопухолевой активности у диамидов АК [63] следующей структуры:

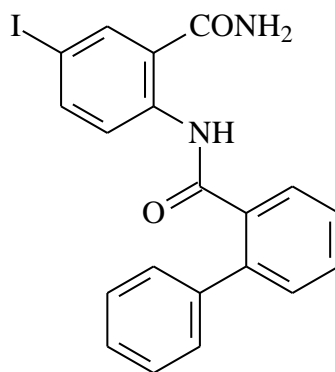


$R_1 = 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 3,4,5\text{-(MeO)}_3$; $R_2 = \text{Cl}, \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3, \text{H}$; $R_4 = \text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3$;

$R_5 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{Ph}, \text{CH}_3$.

Соответствующие производные проявляют активность в отношении рака печени и желудка, аденомы, крупноклеточного рака легкого.

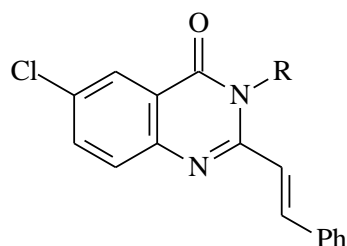
Изучено противоопухолевое действие в ряду амидов N-ацил-АК [62]. Наибольшую активность среди исследуемых веществ в отношении рака крови проявляет соединение:



Противоопухолевое действие в опытах *in vitro* к клеточной линии К 562 составило 85,0%. В качестве препарата сравнения использовали колхицин, ингибирование роста раковых клеток которого составляет 63,6%. Кроме того,

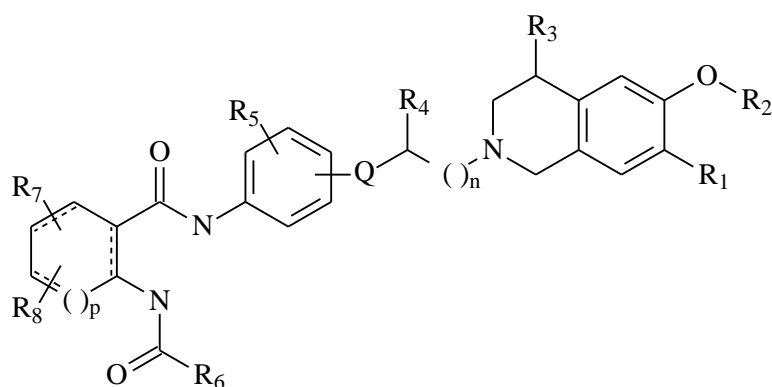
авторами установлено, что выраженная активность связана с наличием в пятом положении остатка АК атома йода.

В своей работе авторы синтезировали 2-замещенные-3-R-хиназолин-4(3H)-оны и исследовали на цитотоксичность в опытах *in vitro* на клетках лейкемии L – 1210 и К – 562 в качестве ингибиторов полимеризации тубулина [107]:



R = Ph, пиридинил, изоксазолил, индазолил, пиримидинил или пиразолил.

Защищены патентом [86] новые производные АК, позволяющие диагностировать и лечить все формы рака при проявлении у больного мультирезистентности к имеющимся лекарственным средствам, и неврологические расстройства центральной нервной системы:



где R₁ = метокси; R₂ = (CH₂)_m X (X – галоген или радиоактивный изотоп);

R₃ = H или -C₁-C₆ алкил; R₄ = H, -O-C₁-C₆ алкил или -C₁-C₆ алкил;

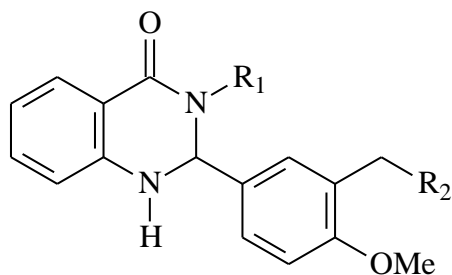
R₅ = H или -C₁-C₆ алкил или -C₁-C₆ алкокси;

Q = O, S, -S- (CH₂)_m или -O- (CH₂)_m, где m представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

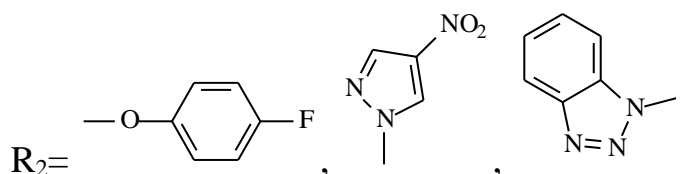
R₆ = Ar, 5-10-членный гетероарил или 3-14-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ и R₈ = H, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси, гидроксигруппа, галоген, фенил, -NHОН, нитрогруппа; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; p = 0, 1, 2 или 3.

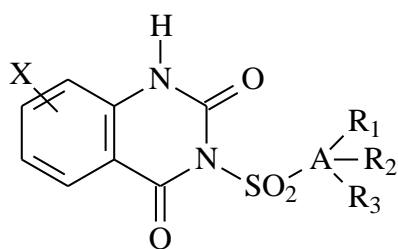
2-Арилпроизводные 1,2-дигидро-4(3*H*)-хиназолинонов, обладающие противоопухолевой и противопаразитарной активностью, а также способностью противостоять развитию нейродегенеративных заболеваний [48], предложены для проведения доклинических испытаний с целью выбора соединений, перспективных для клинического применения.



$R^1 = 4\text{-Cl-Ph}$, фурил, 4-Me-Ph ;



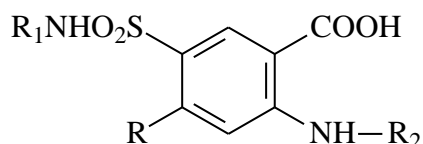
Для лечения и профилактики фиброзов запатентован способ, заключающийся в использовании лекарственных средств, ингибирующих химазу и содержащих в качестве активных компонентов производные хиназолина [43]:



где $R_1 = \text{NH}_2$, OH , алкиламино; $R_2, R_3 = \text{H}$, (не)замещенные алкил, галоген, NH_2 , OH ; $\text{A} =$ бензольный цикл, $R_1 + R_2$ – образуют поликонденсированный к бензольному кольцу цикл, $\text{X} = \text{H}$, алкил, алкокси, галоген, NH_2 , OH , NO_2 .

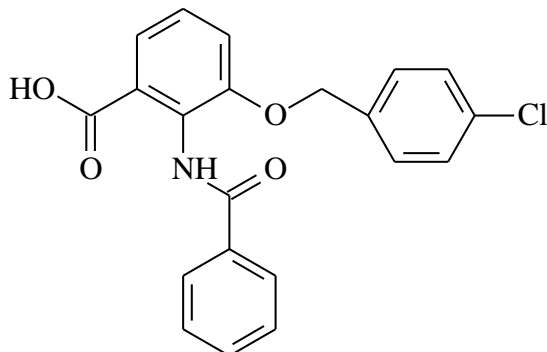
1.7.4 Другие виды активности

Для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний запатентованы производные АК, обладающие кардиопротекторным действием [16]:

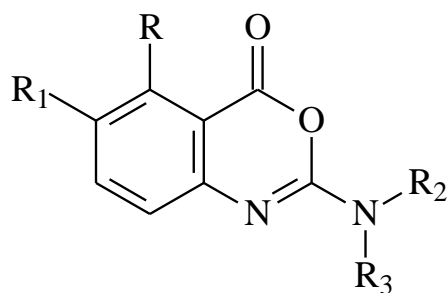


R = H, галоген, алкил, циклоалкил, CN, Ph; R₁ = алкил, циклоалкил, гетерил, этил; R₂ = фенилалкил.

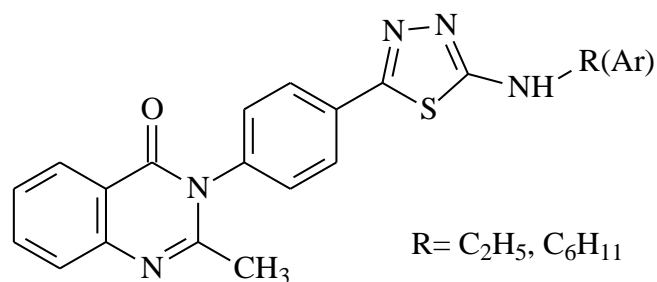
В Принстоне (Нью-Джерси, США) ученые обнаружили, что производные алкоксиантраниловой кислоты ингибируют HCV NS5B полимеразу (белок вируса гепатита С) [71], и в дальнейшем могут быть предложены для лечения данного заболевания.



Для лечения вирусных заболеваний предложены 2-амино-3,1-бензоксазин-4-оны [29]:

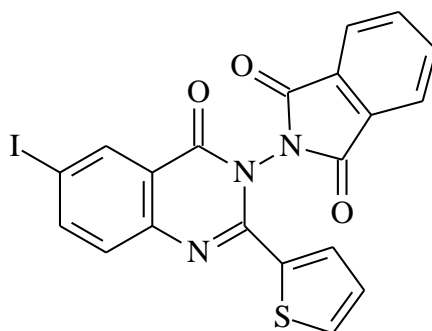


Среди производных хиназолинона обнаружены соединения, проявляющие антихолинэстеразную активность [110]:



Авторы работы в качестве препарата сравнения использовали донепезил. Антихолинэстеразное действие синтезированных соединений определяли с помощью модифицированного спектрофотометрического метода Элмана, процент ингибирования составил 27,1 и 25,8%.

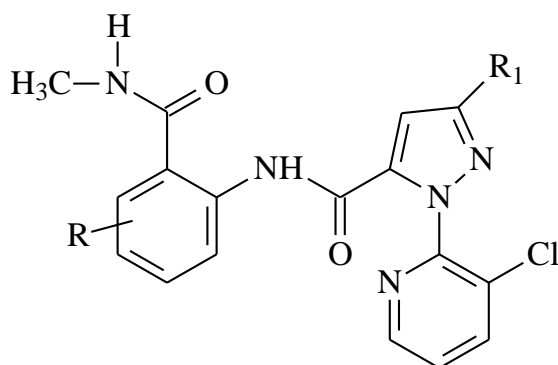
Совместными усилиями ученых Египта и Саудовской Аравии на основании исследований, проведенных *in vivo*, выявлено соединение, обладающее противосудорожной активностью, превосходящей препарат сравнения - вальпроевую кислоту в два раза [81].



Метилловые эфиры 5-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот проявляют антипсихотическое действие, увеличивая длительность тиопентал-натриевого сна.

В ряду замещенных гидразидов 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты обнаружена психостимулирующая активность, характеризующаяся уменьшением продолжительности действия тиопентала натрия [12].

Изучено инсектицидное действие в отношении восточного армейского червя (*Mythimna separata*) и молибденовой моли (*Plutella xylostella*) амидов АК следующей структуры [70]:



$R = F, CF_3, OCF_3, SCF_3, SCH_3;$

$R_1 = Br, Cl, CF_3.$

Гидразин-замещенные производные АК в индивидуальном виде и комбинируемые для повышения активности с другими фармацевтическими субстанциями используются и в сельскохозяйственной области в качестве инсектицидов, фунгицидов, нематоцидов и акарицидов [84].

На протяжении многих лет на кафедре фармацевтической химии ФОО Пермской государственной фармацевтической академии ведется активный поиск новых соединений в ряду производных АК и изучение их возможной биологической активности. Ранее были изучены амиды N-ацил-5-галогенантраниловых кислот и исследована их биологическая активность [15]. Среди данных соединений выявлены вещества, обладающие гипогликемическим [7], анальгетическим и противовоспалительным действием [27].

В меньшей степени изучены (не)замещенные гидразиды N-ацил-5-галоген(Н) антраниловых кислот. Так, в одной из последних работ [46] представлены результаты поиска БАВ среди N-ацилзамещенных гидразидов моно(ди)галогенантраниловых кислот. В ходе исследования автором выявлена зависимость ПМД от природы галогена в 5-ом положении остатка

антраниловой кислоты. Йодпроизводные оказались более активными, чем их бром-содержащие структурные аналоги. При изучении гипогликемического действия производных данного ряда обнаружены соединения, проявляющие сахароснижающую активность на уровне препарата сравнения – гликлазида. Активно ведется поиск БАВ в различных рядах антраниловых кислот учеными таких стран как Индия [64], Украина [12], Китай [63, 65, 112], Канада [87].

Таким образом, изучение различных видов биологических активностей среди замещенных гидразидов N-ацил-5-галоген(H) антраниловых кислот является целесообразным и актуальным.

Глава 2. Объекты и методы исследования

В качестве **объектов исследования** выступали замещенные гидразиды N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-оны.

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре Specord M-80 и ИК-Фурье спектрометре IRAffinity-1S с высокочувствительным термостабилизированным детектором DLATG (Shimadzu) в таблетках калия бромида.

Спектры ЯМР¹H – на спектрофотометре фирмы Mercury Vx-300 (США) с рабочей частотой 300 МГц, Bruker Avance III с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан, Фурье - спектрометре ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт - ГДМС.

Температуру плавления определяли на приборе ПТП (М) ТУ 92-891.011-90 2009 г. выпуска.

Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV254 в системе бутанол: хлороформ: ацетон (9:1:1), пятна детектировали парами йода.

Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [95]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа P2₁/n, a 17.931(5), b 4.9469(15), c 22.176(5) Å, β 96.38(2)°, V 1954.9(10) Å³, Z 4. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [96] и уточнена полноматричным МНК по F2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [69] с графическим интерфейсом OLEX2 [83]. Атом водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных

атомов использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R1 0.0854, wR2 0.2038 [для 2490 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R1 0.1348, wR2 0.2509 (для всех 4628 независимых отражений), S 0.991.

Для **компьютерного прогноза** биологической активности использовали программу Pass Online, разработанную Институтом биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАН.

Животные, на которых проводилось определение противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностей и острой токсичности, содержались в типовом виварии с естественным 12-часовым свето-теневым циклом, при температуре воздуха $20\pm 2^\circ\text{C}$. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. У животных был неограниченный доступ к воде с помощью специальных поилок для грызунов. Предварительно производился санитарно-химический и бактериологический анализ воды. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики». Исследования проводились с разрешения локального этического комитета и соблюдением требований к работе с экспериментальными животными (Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997г., Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003, Директива Совета ЕЭС).

Исследования **противовоспалительной активности** 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 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина (Betson, Dickinsonand Company, Sparks, MD 21152, USA). Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина. Исследуемые вещества и препарат сравнения вводили перорально в скрининговой дозе – 50 мг/кг за 1 час до введения флогогенного агента. Контролем служили животные, не получавшие

препарата. В качестве препарата сравнения был взят нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А, Испания) – аналог по действию. Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [41]. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30%, то результат учитывался как положительный. Результаты испытаний представлены в таблицах 20 - 24.

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

Анальгетическую активность по методу **«Уксусные корчи»** определяли на белых беспородных мышах массой 22-30 г обоего пола (группа включала 6 животных), содержащихся на обычном рационе вивария. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75%-ного раствора внутривнутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет корчей производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения и препарат сравнения вводили перорально в скрининговой дозе 50 мг/кг за 60 мин до введения уксусной кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера – Стьюдента [41]. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$. В качестве эталона сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармкомплект» в дозе 50 мг/кг и нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А, Испания).

Оценку анальгетического действия соединений методом термического раздражения **«Горячая пластинка»** изучали на белых беспородных мышах обоего пола массой 18-24 г [31]. Исследуемые вещества вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг (препарат сравнения – 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 на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Эффект оценивали через 0,5; 1,0; и 2,0 ч после введения соединений. Максимальной длительностью латентного периода выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Критерием анальгетического ответа считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальным раствор [28], в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармкомплект». Результаты статистически обработаны с вычислением коэффициента Стьюдента [41]. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$. Результаты эксперимента по исследованию анальгетической активности 50 соединений обобщены и представлены в таблицах 25 - 30.

Определение **противомикробной активности** проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [56]. Для испытуемых соединений были определены МПК в отношении типовых штаммов: Гр+ *S. aureus* ATCC 6538P, Гр- *E. coli* ATCC 25922 [33]. Посевы проводили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Исследуемые соединения в количестве 50 мг растворяли в 5 мл ДМФА, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл мясопептонного бульона (1:500). Далее готовили ряд серийных разведений с двукратно уменьшающейся концентрацией. Для исследования использовали 18-20 часовую культуру штаммов, выращенную на скошенной агаризованной среде. Для приготовления рабочей взвеси микробов производили смыв

выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную взвесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация 5 млн. микробных тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. В итоге, микробная нагрузка при определении антимикробной активности составила 250 000 микробных тел в 1 мл.

Результат фиксировали визуально через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37°C. Отмечали наличие или отсутствие роста бактериальных культур под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего типового штамма. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталонов сравнения использовали диоксидин и фурациллин [34]. Результат исследования противомикробного действия представлен в таблице 31.

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [31, 56]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении типового штамма: *C. albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с различной концентрацией испытуемых соединений. Изучаемые соединения в количестве 50 мг растворяли в 5 мл ДМФА, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл жидкой среды Сабуро (1:500). Для определения противогрибковой активности использовалась 18-20 часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси грибка производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн. грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Полученную взвесь разводили стерильной жидкой средой Сабуро в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация – 5 млн. грибковых тел в 1 мл) в

количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. Таким образом, нагрузка при определении противогрибковой активности составила 250000 грибковых тел в 1 мл. Учет результатов проводили визуально через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок при температуре 25°C. Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего микроорганизма. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол [78]. Результаты изучения противогрибкового действия исследуемых соединений представлены в таблице 32.

Жаропонижающее действие для 7 соединений определяли на крысах обоего пола массой 180-200г. Исследуемые вещества и препарат сравнения вводили перорально в дозе 50 мг/кг. Каждое соединение изучали на 6 крысах. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальный раствор. В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту. Лихорадку у крыс вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 50 мкг/кг массы тела за 1 час до введения препарата [55]. Измерение температуры тела проводили в прямой кишке с помощью электронного термометра ежечасно на протяжении 4 часов после введения пирогенала. О жаропонижающей активности препарата судили по его способности снижать температуру у крыс. Оценку действия проводили через 1 час после внутрижелудочного введения препарата на фоне максимального повышения температуры и в динамике. Результаты эксперимента представлены в таблице 33.

Острую токсичность 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. [40]. Исследуемые соединения вводили перорально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи. В процессе наблюдения фиксировались такие показатели,

как поведение, двигательная активность, ее интенсивность, а также характер, наличие или отсутствие судорог, координация движений, мышечный тонус, пищевое и питьевое поведение, вариации массы тела животного, а также сроки гибели и количество умерших животных. Результаты испытания в таблице 34.

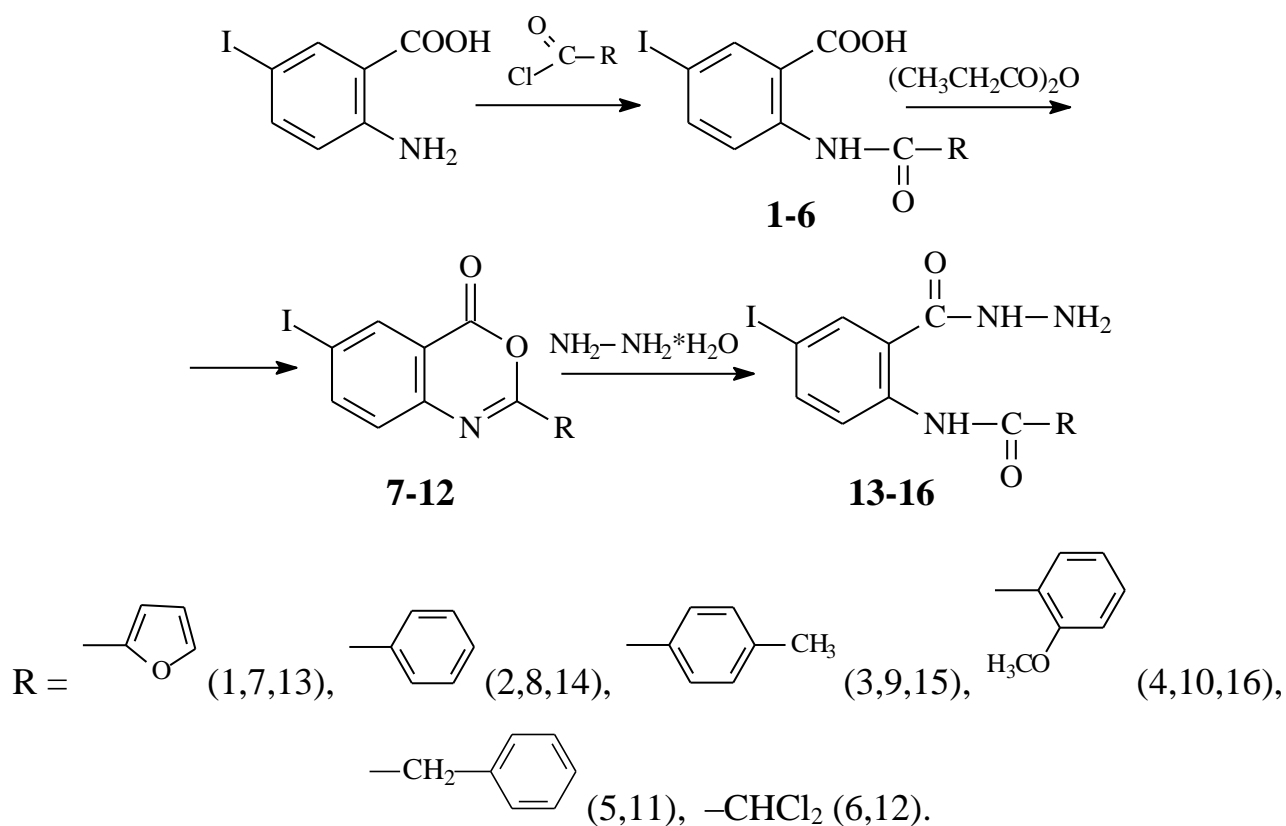
Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 8.0.

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

3.1 Получение гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты

Ацилированием в среде бензола 5-йодантраниловой кислоты соответствующими хлорангидами синтезированы N-ацил-5-йодантраниловые кислоты (**1-6**) [15], в результате внутримолекулярной циклизации которых, в пропионовом ангидриде, получены 3,1-бензоксазин-4-оны (**7-12**) [7]. Взаимодействием 3,1-бензоксазин-4-онов (**7-10**) с гидразингидратом в среде этанола при температуре 18-20°C образуются соответствующие гидразиды N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (**13-16**) [26] (Схема 1).

Схема 1



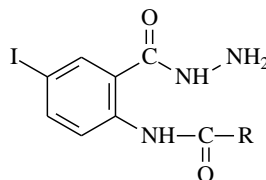
Полученные соединения **13-16** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с розовым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этаноле и нерастворимые в воде.

Структура полученных соединений **13-16** подтверждена данными ЯМР¹H – спектроскопии. Температуры плавления, выходы и спектральные характеристики представлены в таблице 1.

В ЯМР¹H спектрах веществ **13-16** наблюдается синглет протонов аминогруппы гидразидного фрагмента 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., что согласуется с литературными данными [7, 27].

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики
гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (**13-16**)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	T* _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула**	Выход, %	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.				
							NHCO (с)	CONH (с)	NH ₂ (с)	Ar (м)	Другие протоны
13*		208-210	208-210	371,13	C ₁₂ H ₁₀ IN ₃ O ₃	79,9	12,53	11,69	5,89	6,62-8,34 (6H, C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	-
14*		188-190	188-190	381,17	C ₁₄ H ₁₂ IN ₃ O ₂	79,7	12,23	11,70	4,62	7,26-8,53 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
15*		207-208	202-203	395,19	C ₁₅ H ₁₄ IN ₃ O ₂	89,5	12,26	10,06	4,78	7,16 – 8,41 (7H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄)	2,36 с (3H, CH ₃)
16		220-222	-	410,29	C ₁₅ H ₁₄ IN ₃ O ₃	73,1	12,29		5,64	7,26-8,46 (7H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄)	3,91 т (3H, OCH ₃)

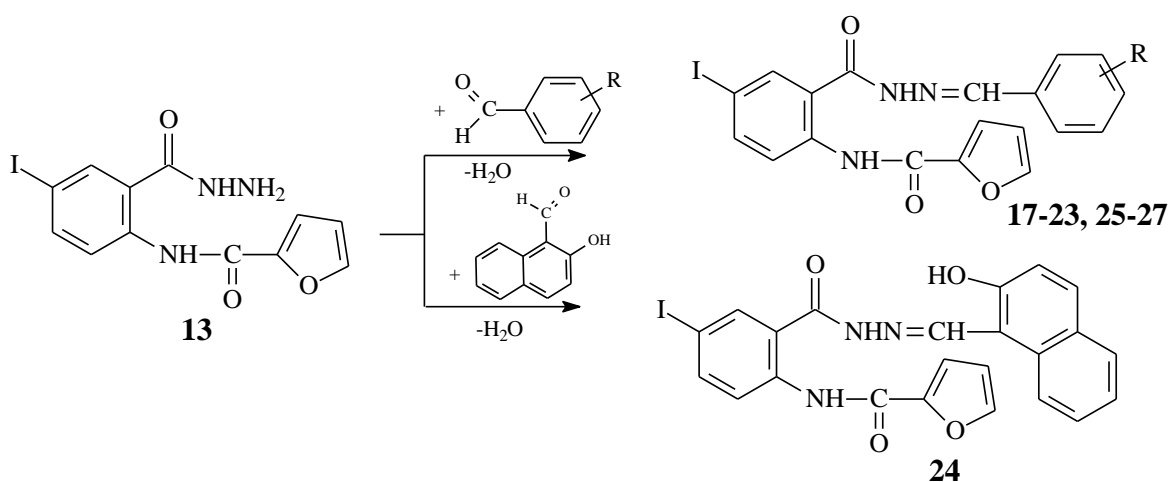
* Соединения получены ранее;

** Данные элементного анализа подтверждены экспериментальными исследованиями.

3.2 Синтез 1-нафтилиден(R-бензилиден)гидразидов N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты

Замещенные гидразиды N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (**17-27**) получены реакцией конденсации гидразида N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (**13**) с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C [8, 9, 52] (Схема 2).

Схема 2



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

Полученные соединения **17-27** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым, зеленоватым, розоватым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этаноле и нерастворимые в воде. Температуры плавления и выходы представлены в таблице 2.

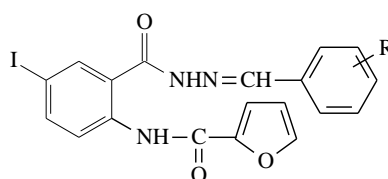
Структура полученных соединений **17-27** подтверждена данными ИК-спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 3).

В ИК спектрах соединений **17, 19, 20, 22, 23** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями амидных групп в области 3640–3192 см⁻¹, гидразидного карбонила в диапазоне 1653–1632 см⁻¹, амидного карбонила при 1696–1660 см⁻¹, азометиновой группы в интервале 1639–1600 см⁻¹.

В ЯМР¹H спектрах веществ **17-27** наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,59–8,57 м.д., дуплет протона азометиновой группы в диапазоне 8,31–8,63 м.д., синглет протона гидразидной группы в интервале 11,63–12,49 м.д., синглет протона амидной группы при 11,82–12,58 м.д.

Таблица 2

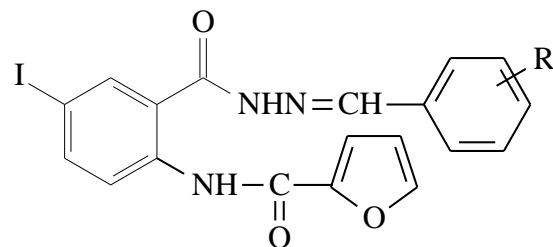
Выходы и температуры плавления

R-бензилиденгидразидов N-2-фуроил-5-йодантриловой кислоты (**17-27**)

№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула**	Выход, %
17	H	236-238	459,09	C ₁₉ H ₁₄ IN ₃ O ₃	44,5
18	4-Br	222-224	537,99	C ₁₉ H ₁₃ BrIN ₃ O ₃	66,8
19	4-N(CH ₃) ₂	196-198	502,12	C ₂₁ H ₁₉ IN ₄ O ₃	46,7
20	4-I	224-226	584,99	C ₁₉ H ₁₃ I ₂ N ₃ O ₃	57,6
21	4-NO ₂	260-262	504,08	C ₁₉ H ₁₃ IN ₄ O ₅	62,3
22	2,4-OCH ₃	228-229	518,09	C ₂₁ H ₁₇ IN ₃ O ₅	89,0
23	2-OH, 5-NO ₂	245-247	520,07	C ₁₉ H ₁₃ IN ₄ O ₆	78,5
24*	2-гидрокси-нафталин-1-ил	264-266	525,12	C ₂₃ H ₁₆ IN ₃ O ₄	81,3
25	4-Cl	236-237	493,54	C ₁₉ H ₁₃ ClIN ₃ O ₃	52,7
26	4-N(C ₂ H ₅) ₂	138-140	530,14	C ₂₃ H ₂₃ IN ₄ O ₃	73,5
27	2-NO ₂	230-232	504,08	C ₁₉ H ₁₃ IN ₄ O ₅	53,5
*-C ₆ H ₄ R = 2-гидрокси-нафталин-1-ил					

** Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики R-бензилиденгидразидов N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты (17-27)



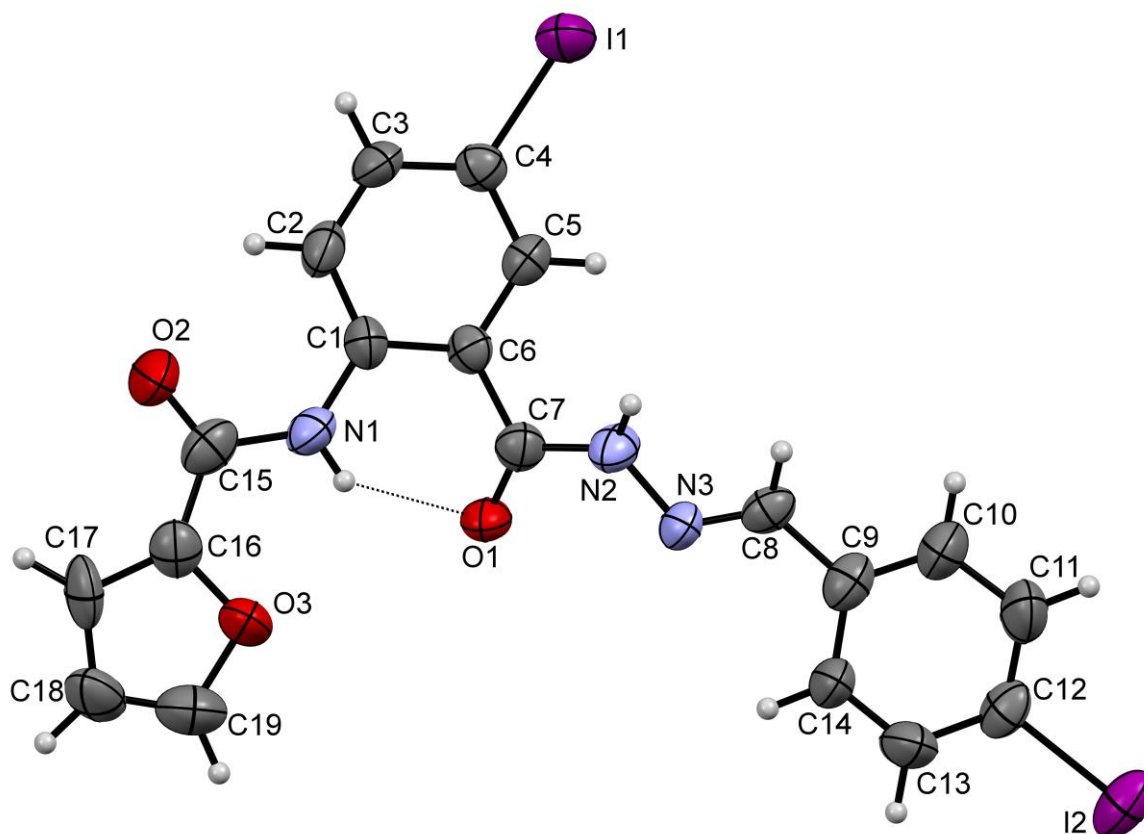
Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.				
	2	3	4	5	8	9	10	11	12
	NH	CONH	NHCO	N=CH	NHCO (с)	CONH (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
17	3240; 3640	1680	1640	1620	12,00	11,69	8,36 $J_{AB} 6.0 \text{ Гц}$	6,67-8,30 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₄ H ₃)	-
18	-	-	-	-	12,04	11,70	8,42 $J_{AB} 6.0 \text{ Гц}$	6,71-8,35 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
19	3192; 3359	1660	1632	1600	11,82	11,73	8,41 $J_{AB} 6.0 \text{ Гц}$	6,67-8,18 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	3,29 с (6H, 2CH ₃);
20	3236; 3323	1668	1653	1639	12,03	11,82	8,44 $J_{AB} 6.0 \text{ Гц}$	6,70-8,23 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
21	-	-	-	-	12,22	11,63	8,45 $J_{AB} 6.0 \text{ Гц}$	6,72-8,30 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-

1	2	3	4	5	8	9	10	11	12
22	3208; 3300	1696	1640	1626	11,85 yш.c		8,63 J _{AB} 6.0 Гц	6,59-8,33 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	3,83 c (6H, 2OCH ₃);
23	3319; 3418	1662	1643	1610	12,58	12,49	8,59 J _{AB} 6.0 Гц	6,71-8,57 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	11,99 c (1H, OH);
24	-	-	-	-	12,45	12,26	8,35 J _{AB} 6.0 Гц	6,67-8,26 (12H, C ₆ H ₃ +C ₁₀ H ₆ + C ₄ H ₃)	11,72 c (1H, OH);
25	-	-	-	-	12,23	11,80	8,44 J _{AB} 6.0 Гц	6,67-8,36 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
26	-	-	-	-	11,83	11,70	8,31 J _{AB} 6.0 Гц	6,63-8,23 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	0,99-1,17 т (6H, 2CH ₃); 3,29-3,46 м (4H, 2CH ₂);
27	-	-	-	-	12,31	11,76	8,41 J _{AB} 6.0 Гц	6,70-8,24 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-

Для подтверждения структуры соединения 20 с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) был выращен кристалл, представленный на рисунке 1. Согласно данным РСА, 4-йодбензилиденгидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (20) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Амидная группа NH участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $N^1-H^1 \cdots O^1$ с параметрами N^1-H^1 0.8(1), $H^1 \cdots O^1$ 2.1(1), $N^1 \cdots O^1$ 2.75(1) Å, угол $N^1H^1O^1$ 140(10)°. В кристалле молекулы связаны в бесконечную цепь, вытянутую вдоль направления *b*, за счет межмолекулярных водородных связей $N^2-H^{2A} \cdots O^1$ [*x*, -1+*y*, *z*], N^2-H^{2A} 0.8(1), $H^{2A} \cdots O^1$ 2.1(1), $N^2 \cdots O^1$ 2.90(1) Å, угол $N^2H^{2A}O^1$ 167(10)°.

Рисунок 1

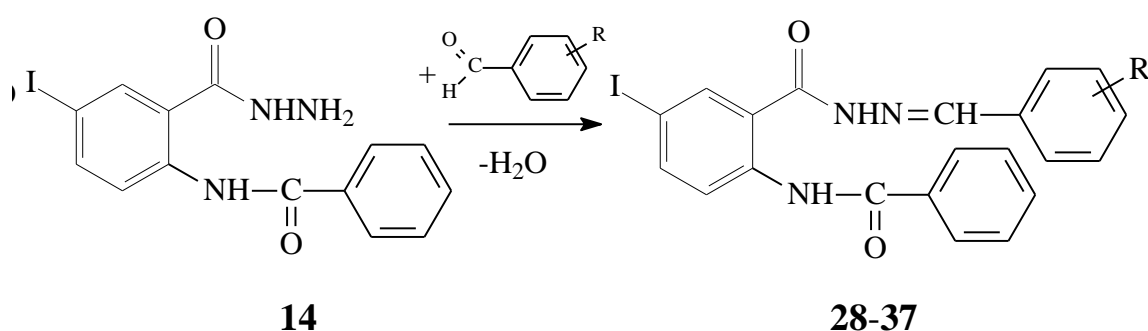
Общий вид молекулы 4-йодбензилиденгидразида N-(2-фуроил)-5-йодантраниловой кислоты (20) по данным РСА.



3.3 Получение R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты

R-Бензилиденгидразиды N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (**28-37**) были получены взаимодействием гидразида N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (**14**) с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C [36, 53] (Схема 3).

Схема 3



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

Соединения **28-37** 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. Температуры плавления и выходы синтезированных веществ представлены в таблице 4.

Структура полученных веществ подтверждена данными ИК - спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 5).

В ИК спектрах соединений **31, 33** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями амидных групп при 3512 – 3224 см⁻¹, гидразидного карбонила при 1664 – 1660 см⁻¹, амидного карбонила при 1680 – 1676 см⁻¹, азометиновой группы при 1626 – 1616 см⁻¹.

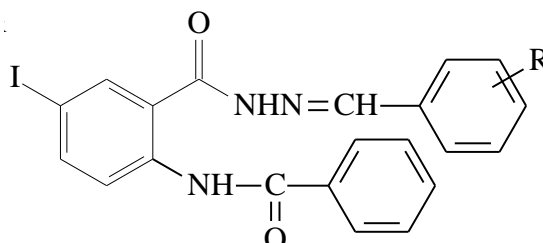
В спектрах ЯМР¹H веществ **28-37** наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,57–8,38 м.д., дуплет сигнала протонов азометиновой группы в диапазоне 8,30–8,61 м.д., синглеты

протонов гидразидных групп в интервале 11,58–11,86 м.д., синглеты протонов амидных групп при 11,91–12,28 м.д.

Таблица 4

Выходы и температуры плавления

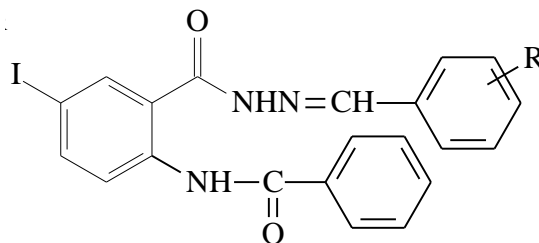
R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (28-37)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m.	Брутто – формула*	Выход, %
28	H	118-120	469,12	C ₂₁ H ₁₆ IN ₃ O ₂	51,2
29	4-Br	248-250	548,02	C ₂₁ H ₁₅ BrIN ₃ O ₂	67,2
30	4-N(CH ₃) ₂	208-210	512,15	C ₂₃ H ₂₁ IN ₄ O ₂	65,7
31	4-I	250-251	595,02	C ₂₁ H ₁₅ I ₂ N ₃ O ₂	70,4
32	4-NO ₂	252-254	514,11	C ₂₁ H ₁₅ IN ₄ O ₄	82,5
33	2,4 – OCH ₃	201-202	529,12	C ₂₃ H ₂₀ IN ₃ O ₄	64,9
34	3,4 – OCH ₃	228-230	529,12	C ₂₃ H ₂₀ IN ₃ O ₄	95,7
35	4-Cl	214-215	503,57	C ₂₁ H ₁₅ ClIN ₃ O ₂	90,3
36	4- N(C ₂ H ₅) ₂	132-134	540,17	C ₂₅ H ₂₅ IN ₄ O ₂	51,7
37	2-NO ₂	255-256	514,11	C ₂₁ H ₁₅ IN ₄ O ₄	61,7

*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (28-37)



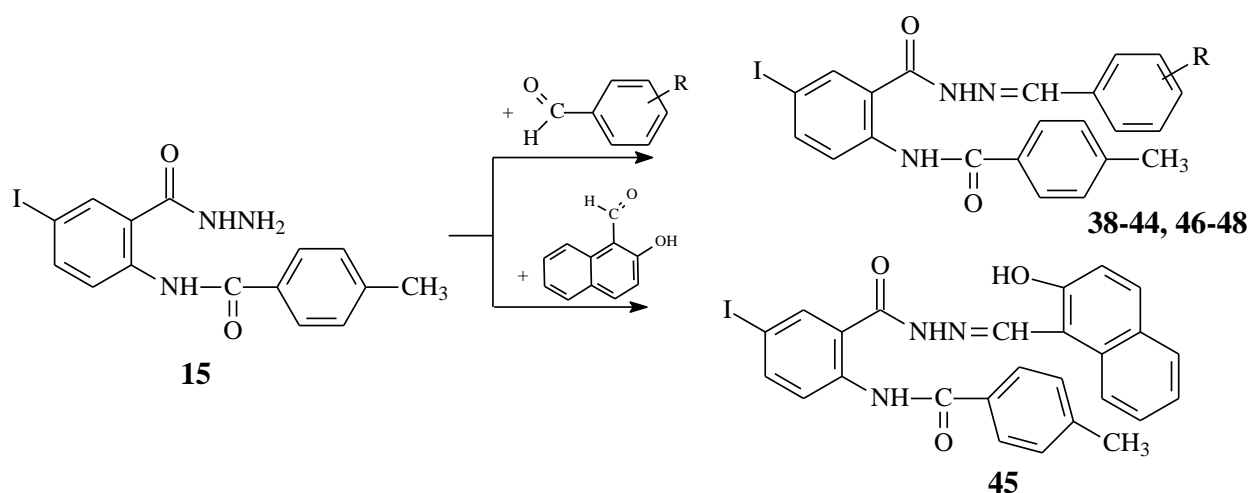
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.				
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	NH	CONH	NHCO	N=CH	NHCO (с)	CONH (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
28	-	-	-	-	12,10	11,86	8,47 J_{AB} 5.4 Гц	7,47-8,38 (13H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₆ H ₅)	-
29	-	-	-	-	12,06	11,70	8,33 J_{AB} 5.4 Гц	7,55-8,23 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-
30	-	-	-	-	11,92	11,77	8,36 J_{AB} 5.4 Гц	6,64-8,28 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	3,28 с (6H, 2CH ₃)
31	3224; 3512	1676	1660	1626	12,01	11,71	8,31 J_{AB} 5.4 Гц	7,41-8,25 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-
32	-	-	-	-	12,24	11,58	8,50 J_{AB} 5.4 Гц	7,12-8,33 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
33	3416; 3280	1680	1664	1616	11,91	11,84	8,61 J _{AB} 5.4 Гц	6,57-8,26 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	3,80 c (6H, 2OCH ₃)
34	-	-	-	-	11,98	11,85	8,39 J _{AB} 5.4 Гц	7,05-8,22 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	3,84 c (6H, 2OCH ₃)
35	-	-	-	-	12,23	11,82	8,44 J _{AB} 5.4 Гц	7,56-8,36 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-
36	-	-	-	-	11,95	11,69	8,30 J _{AB} 5.4 Гц	6,59-8,21 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	1,06–1,17 T (6H, 2CH ₃); 3,27–3,47 M (4H, 2CH ₂)
37	-	-	-	-	12,28	11,66	8,30 J _{AB} 5.4 Гц	7,52-8,22 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-

3.4 Синтез 1-нафтилиден(R-бензилиден)гидразидов N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты

Замещенные гидразиды N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (**38-48**) синтезированы реакцией конденсации гидразида N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (**15**) с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C [38, 47] (Схема 4).

Схема 4



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

Полученные соединения **38-48** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с кремовым, желтоватым, зеленоватым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Температуры плавления и выходы соединений представлены в таблице 6.

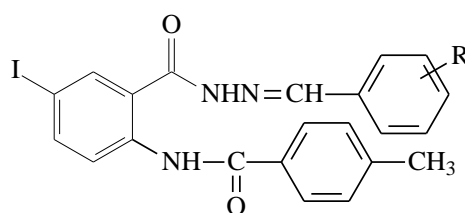
Структура полученных веществ подтверждена данными ИК - спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 7).

В ИК спектрах соединений **38, 41, 47** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями амидных групп при 3449–3240 см⁻¹, гидразидного карбонила при 1650 см⁻¹, амидного карбонила при 1680–1660 см⁻¹, азометиновой группы при 1636–1610 см⁻¹.

В спектрах ЯМР¹H соединений **38-48** наблюдаются сигналы протонов метильной группы в виде синглета в области 2,36–2,40 м.д., мультиплет ароматических протонов в интервале 6,56–8,76 м.д., сигналы протонов азометиновой группы в виде дуплета в диапазоне 8,34–8,61 м.д., синглеты протонов гидразидных групп при 11,59–12,24 м.д., сигналы протонов амидных групп в виде синглета в интервале 11,88–12,49 м.д.

Таблица 6

Выходы и температуры плавления R-бензилиденгидразидов
N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (**38-48**)

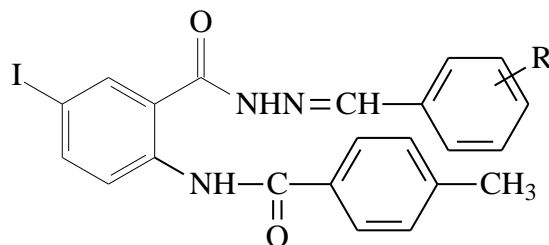


№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m.	Брутто – формула**	Выход, %
38	H	238-240	483,13	C ₂₂ H ₁₈ IN ₃ O ₂	69,5
39	4-Br	258-260	562,03	C ₂₂ H ₁₇ BrIN ₃ O ₂	70,3
40	4-N(CH ₃) ₂	218-220	526,16	C ₂₄ H ₂₃ IN ₄ O ₂	51,8
41	4-I	208-210	609,03	C ₂₂ H ₁₇ I ₂ N ₃ O ₂	51,9
42	4-NO ₂	256-258	528,12	C ₂₂ H ₁₇ IN ₄ O ₄	78,57
43	2,4-OCH ₃	218-220	543,13	C ₂₄ H ₂₂ IN ₃ O ₄	83,7
44	2-OH, 5-NO ₂	160-162	529,12	C ₂₃ H ₂₀ IN ₃ O ₄	49,5
45*	2-гидрокси нафталин-1-ил	237-238	549,16	C ₂₆ H ₂₀ IN ₃ O ₃	67,3
46	4-Cl	217-219	517,58	C ₂₂ H ₁₇ ClIN ₃ O ₂	44,4
47	4-N(C ₂ H ₅) ₂	203-205	530,16	C ₂₄ H ₂₇ IN ₄ O ₂	71,3
48	2-NO ₂	232-234	528,12	C ₂₂ H ₁₇ IN ₄ O ₄	66,8
*-C ₆ H ₄ R = 2-гидрокси нафталин-1-ил					

**Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 7

Спектральные характеристики R-бензилиденгидразидов N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (38-48)



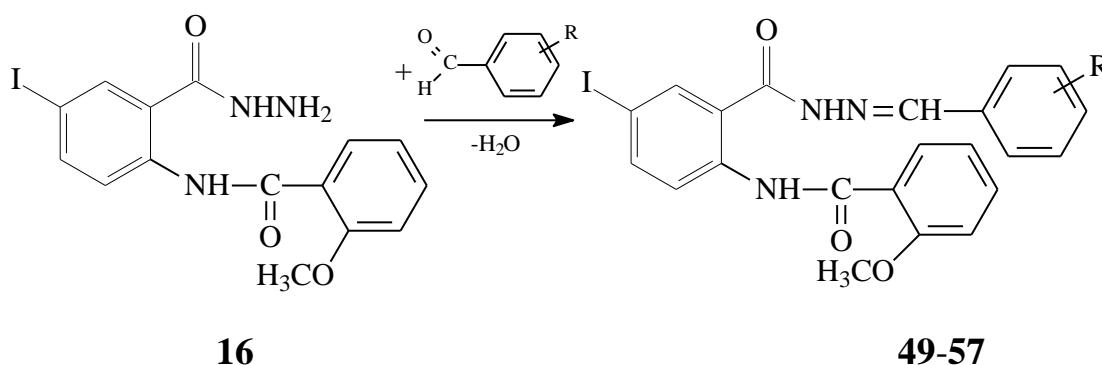
Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}				Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.					
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	NH	CONH	NHCO	N=CH	CH ₃ (с)	NHCO (с)	CONH (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
38	3432; 3240	1664	1650	1636	2,37	12,00	11,72	8,36 J_{AB} 3,9 Гц	7,27–8,25 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	-
39	-	-	-	-	2,37	12,07	11,70	8,34 J_{AB} 3,9 Гц	7,26–8,26 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
40	-	-	-	-	2,39	11,93	11,71	8,43 J_{AB} 3,9 Гц	6,74–8,32 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	2,98 с (6H, 2CH ₃)
41	3430; 3280	1660	1650	1620	2,39	12,19	12,14	8,53 J_{AB} 3,9 Гц	7,37–8,41 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
42	-	-	-	-	2,36	12,22	11,59	8,43 J_{AB} 3,9 Гц	7,25–8,30 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
43	-	-	-	-	2,37	11,90	11,84	8,41	6,56–8,38	3,83 с (6H,

								$J_{AB} 3.9 \Gamma_{II}$	(10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	2OCH ₃)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
44	-	-	-	-	2,40	12,38	12,16	8,61 $J_{AB} 3.9 \Gamma_{II}$	7,11–8,76 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	11,74 c (1H, OH)
45	-	-	-	-	2,38	12,49	12,24	8,39 $J_{AB} \Gamma_{II}$	7,21–8,27 (13H, C ₆ H ₃ +C ₁₀ H ₆ + C ₆ H ₄)	11,76 c (1H, OH)
46	-	-	-	-	2,40	12,15	11,78	8,45 $J_{AB} 3.9 \Gamma_{II}$	7,38–8,38 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
47	3449; 3421	1680	1650	1610	2,37	11,88	11,67	8,38 $J_{AB} 3.9 \Gamma_{II}$	6,59–8,28 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	1,10 T (6H, 2CH ₃) 3,32 M (4H, 2CH ₂)
48	-	-	-	-	2,39	12,30	11,69	8,34 $J_{AB} 3.9 \Gamma_{II}$	7,37–8,19 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-

3.5 Получение R-бензилиденгидразидов N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты

Взаимодействием гидразида N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (**16**) с ароматическими альдегидами в среде этанола при температуре 18-20°C получены R-бензилиденгидразиды N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (**49-57**) [39] (Схема 5).

Схема 5



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

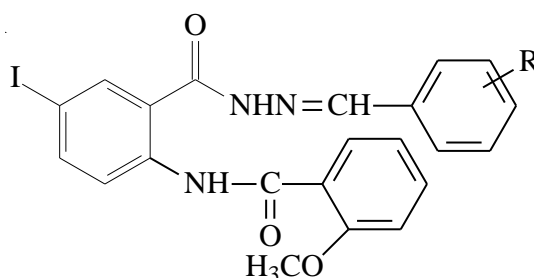
Соединения **49-57** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым или зеленоватым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этаноле и нерастворимые в воде. В таблице 8 представлены выходы и температуры плавления полученных веществ.

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 9).

В спектрах ЯМР¹H веществ **49-57** наблюдаются сигналы протонов метоксигруппы в виде синглета в области 3,22–3,94 м.д., ароматических протонов в виде мультиплета в диапазоне 6,65–9,02 м.д., дуплеты протонов азометиновой группы в интервале 8,40–8,48 м.д., сигналы протонов гидразидных групп в виде синглета при 11,50–11,92 м.д., синглеты протонов амидных групп в области 11,93–12,19 м.д.

Выходы и температуры плавления R-бензилиденгидразидов

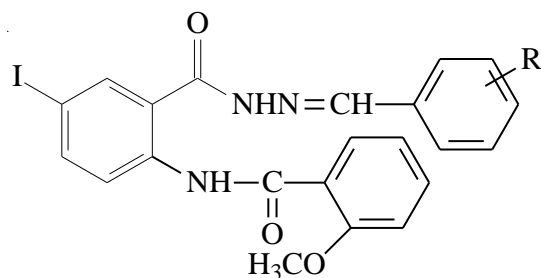
N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (49-57)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m.	Брутто – формула**	Выход, %
49	H	219-220	498,32	C ₂₂ H ₁₈ IN ₃ O ₃	55,6
50	4-Br	224-225	577,23	C ₂₂ H ₁₇ BrIN ₃ O ₃	68,5
51	4-N(CH ₃) ₂	180-182	541,35	C ₂₄ H ₂₃ IN ₄ O ₃	57,3
52	4-I	222-223	623,42	C ₂₂ H ₁₇ I ₂ N ₃ O ₃	69,8
53	4-NO ₂	243-244	543,31	C ₂₂ H ₁₈ IN ₄ O ₃	71,4
54	2,4-OCH ₃	237-238	558,52	C ₂₄ H ₂₂ IN ₃ O ₅	78,1
55	4-Cl	216-218	532,77	C ₂₂ H ₁₇ ClIN ₃ O ₃	58,4
56	4-N(C ₂ H ₅) ₂	168-170	569,64	C ₂₆ H ₂₇ IN ₄ O ₃	64,2
57	2-NO ₂	240-242	543,31	C ₂₂ H ₁₈ IN ₄ O ₃	70,3

**Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям

Спектральные характеристики R-бензилиденгидразидов N-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (49-57)



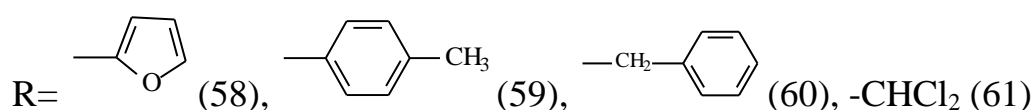
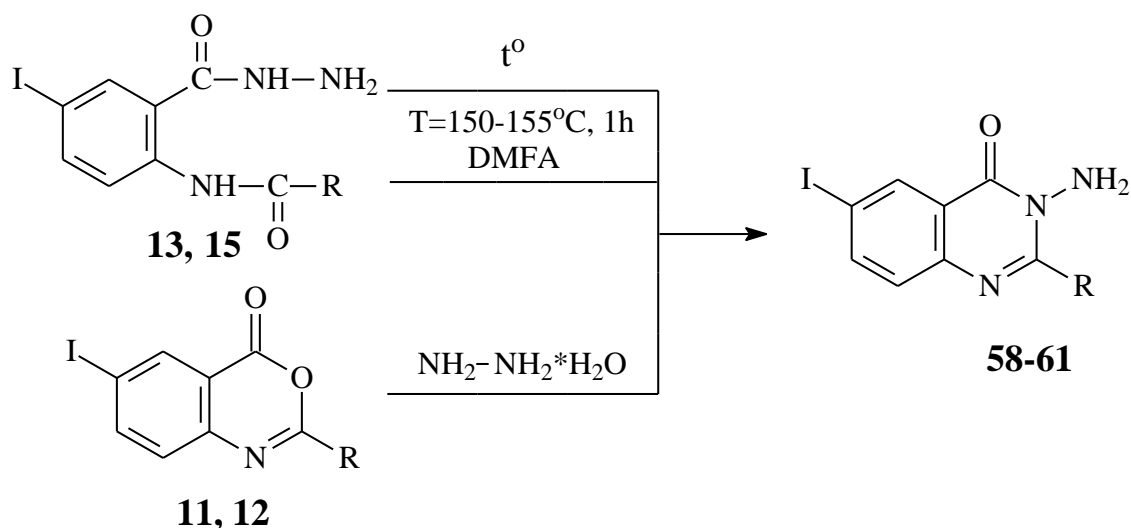
Соединение	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.					
	6	7	8	9	10	11
	OCH ₃ (с)	NHCO (с)	CONH (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
49	3,93	11,94	11,57	8,42 J _{AB} 5.0 Гц	7,04–8,12 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	-
50	3,91	11,99	11,55	8,48 J _{AB} 5.0 Гц	7,07–9,02 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
51	3,93	12,14	11,55	8,42 J _{AB} 5.0 Гц	6,74–8,10 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	2,97 с (6H, 2CH ₃)
52	3,92	11,93	11,58	8,40 J _{AB} 5.0 Гц	6,66–8,09 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
53	3,90	12,16	11,53	8,41 J _{AB} 5.0 Гц	7,02–8,49 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
54	3,22	11,97	11,92	8,43 J _{AB} 5.0 Гц	6,65–8,73 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	3,84-3,87 д (6H, 2OCH ₃)
55	3,91	12,01	11,50	8,40 J _{AB} 5.0 Гц	7,12–8,06 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
56	3,94	11,65	11,57	8,43 J _{AB} 5.0 Гц	6,69–8,26 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	1,12 т (6H, 2CH ₃) 3,37 м (4H, 2CH ₂)
57	3,91	12,19	11,54	8,41 J _{AB} 5.0 Гц	7,05–8,82 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-

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

Ранее, 2-R-3-амино-6-хиназолин-4(3H)-оны были получены нагреванием гидразидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот до температуры плавления с последующим выдерживанием в течение 1-2 мин [7, 27]. При проведении реакции 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 течение 1 ч. (Схема 6), при этом выход увеличился до 80,7%. При получении соединения **59** по данной методике существенных изменений в выходе продукта реакции не наблюдается (71,6%).

2-R-3-Амино-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 [27] (Схема 6).

Схема 6



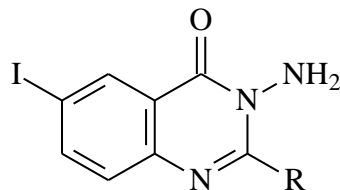
Полученные соединения **58-61** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно

растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Температуры плавления и выходы продуктов указаны в таблице 10.

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 10).

В спектрах ЯМР¹H соединений **58-61** 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.

Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики 2-R-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (**58-61**)



Соединение	R	T _{пл} , °C	T* _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула**	Выход, %	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.		
							NH ₂ (с)	Ar (м)	Другие протоны
58*		222-224	217-219	353,11	C ₁₂ H ₈ IN ₃ O ₂	80,7	5,81	6,61-8,31 (6H, C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	-
59		202-203	-	377,19	C ₁₅ H ₁₂ IN ₃ O	71,6	5,65	7,28-8,44 (7H, C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	2,38 с (H, CH ₃)
60*		172-174	170-172	377,19	C ₁₅ H ₁₂ IN ₃ O	74,3	5,68	7,22-8,28 (8H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₃)	4,25 с (2H, CH ₂)
61	-CHCl ₂	120-122	-	370,78	C ₉ H ₆ Cl ₂ IN ₃ O	61,6	5,71	7,43-8,34 (4H, C ₆ H ₃ +CH)	-

*- соединения получены ранее [7, 27];

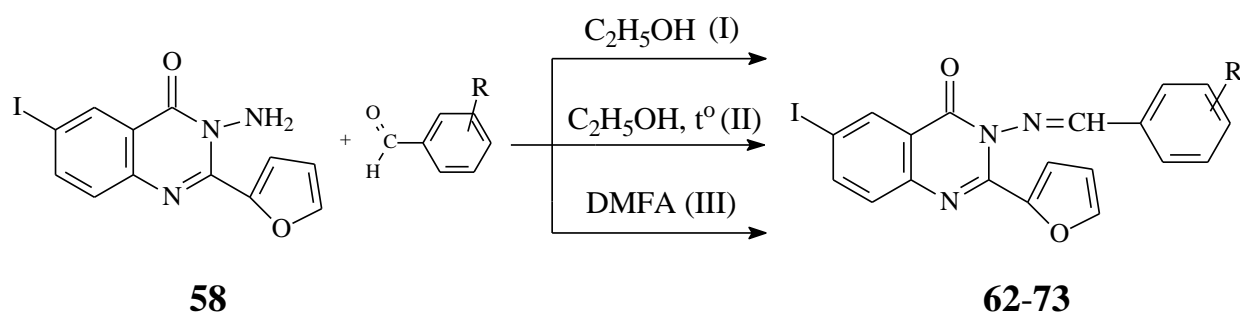
** Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

3.7 Получение 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-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 7 методика I), при этом выход продуктов составил около 30%. Повышение температуры реакционной среды до 100°C не приводит к увеличению выхода (Схема 7 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% (**62-73**) (Схема 7 методика III).

Схема 7

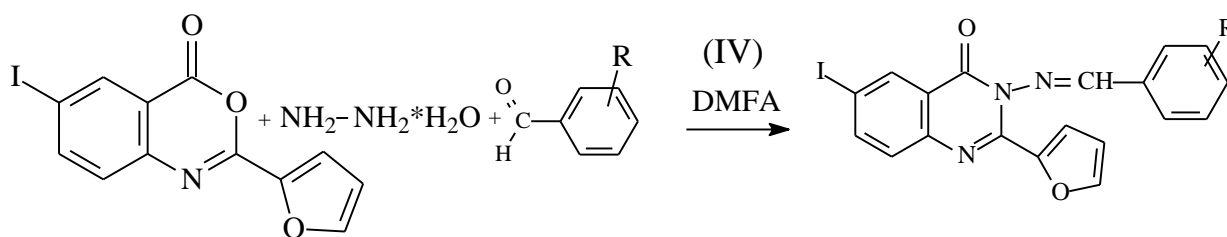


R=H(**62**), 4-Br(**63**), 4-I(**64**), 4-NO₂(**65**), 2,4-OCH₃(**66**), 4-Cl(**67**),
3- NO₂(**68**), 2,4-Cl(**69**), 2,5-OCH₃(**70**), 3,4-OCH₃(**71**), 2- NO₂(**72**), 2-Cl(**73**)

Изучена возможность получения 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов из бензоксазинона **7** для уменьшения количества стадий и повышения выхода (Схема 8 методика IV). Исследование реакции 3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом и последующей конденсации полученного продукта с альдегидом в среде ДМФА показало возможность применения данной методики для получения 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов. В этом случае выход продуктов

составил от 36 до 62%, что в среднем на 20% ниже, чем по вышеизложенной методике (Схема 7 методика III).

Схема 8



7

63, 65-67, 71-73

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, рациональным методом получения 3-R-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов является вариант взаимодействия 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она с ароматическими альдегидами в среде ДМФА (табл. 11).

Полученные соединения **62-73** 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 таблице 11 представлены температуры плавления и выходы полученных соединений.

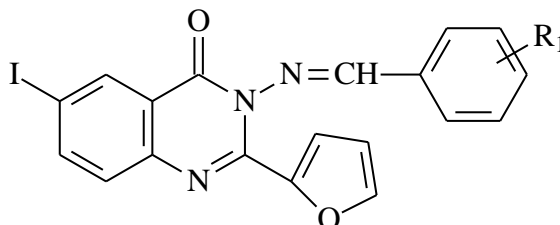
Структура полученных веществ подтверждена данными ИК - спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 12).

В ИК спектре соединения **65** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями гидразидной группы при 1680 см⁻¹, азометиновой – при 1654 см⁻¹.

В спектрах ЯМР¹H соединений **62-73** наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в интервале 6,67–9,44 м.д., дуплет азометиновой группы в диапазоне 8,43–8,47 м. д.

Выходы и температуры плавления

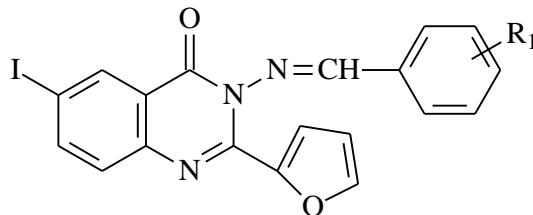
3-R-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (62-73)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула*	Выход, %			
					Методика I	Методика II	Методика III	Методика IV
62	H	238	440,42	C ₁₉ H ₁₂ IN ₃ O ₂	-	-	78,3	-
63	4-Br	263-265	519,32	C ₁₉ H ₁₁ BrIN ₃ O ₂	28,1	30,5	63,4	42,2
64	4-I	271	565,51	C ₁₉ H ₁₁ I ₂ N ₃ O ₂	-	-	69,8	-
65	4-NO ₂	255-256	485,4	C ₁₉ H ₁₁ IN ₄ O ₄	-	-	75,2	49,6
66	2,4-OCH ₃	220-222	468,48	C ₂₁ H ₁₆ IN ₃ O ₂	32,7	35,2	83,4	62,7
67	4-Cl	258-259	474,86	C ₁₉ H ₁₁ ClIN ₃ O ₂	-	-	77,1	51,3
68	3-NO ₂	242-244	485,4	C ₁₉ H ₁₁ IN ₄ O ₄	27,3	25,4	61,8	-
69	2,4-Cl	235-236	509,3	C ₁₉ H ₁₀ Cl ₂ IN ₃ O ₂	-	-	65,9	-
70	2,5-OCH ₃	159-160	468,48	C ₂₁ H ₁₆ IN ₃ O ₂	25,6	-	73,7	-
71	3,4-OCH ₃	244-246	468,48	C ₂₁ H ₁₆ IN ₃ O ₂	29,1	-	81,3	61,2
72	2- NO ₂	241-243	485,4	C ₁₉ H ₁₁ IN ₄ O ₄	-	-	67,3	60,5
73	2-Cl	243-244	474,86	C ₁₉ H ₁₁ ClIN ₃ O ₂	-	-	59,8	36,7

* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики 3-R-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (62-73)

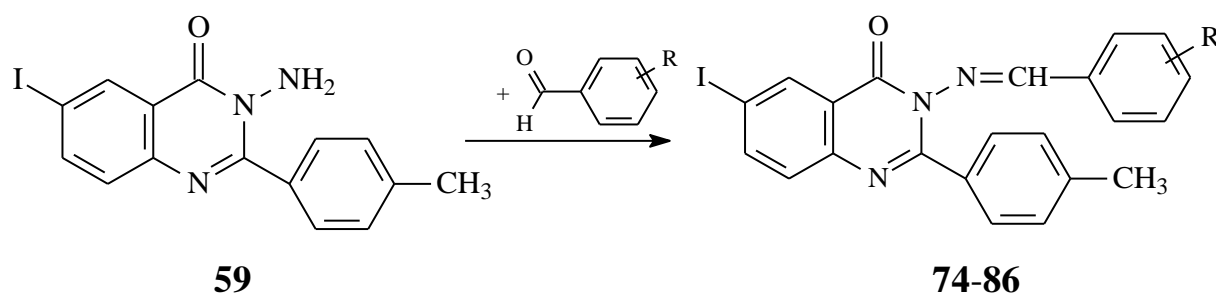


Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.		
	2	3	4	5	6	7
	CON	N=CH	NO ₂	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
62	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.2 Гц	6,69–9,01 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₄ H ₃)	-
63	-	-	-	8,46 J _{AB} 4.2 Гц	6,70–9,03 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
64	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.2 Гц	6,99–8,99 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
65	1680	1654	1517; 1340	8,46 J _{AB} 4.2 Гц	6,69–9,26 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
66	-	-	-	8,43 J _{AB} 4.2 Гц	6,76–8,99 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	3,91 с (6H, 2OCH ₃)
67	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.2 Гц	6,69–9,04 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
68	-	-	-	8,46 J _{AB} 4.2 Гц	6,70–9,26 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	-
69	-	-	-	8,47 J _{AB} 4.2 Гц	6,71–9,38 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	-
70	-	-	-	8,44 J _{AB} 4.2 Гц	6,71–9,18 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	3,80–3,85 д (6H, 2OCH ₃)
71	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.2 Гц	6,69–8,84 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₄ H ₃)	3,85–3,89 д (6H, 2OCH ₃)
72	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.2 Гц	6,67–9,44 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	
73	-	-	-	8,46 J _{AB} 4.2 Гц	6,71–9,39 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₄ H ₃)	

3.8 Синтез 3-R-бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

3-R-Бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-оны (**74-86**) получены реакцией взаимодействия 3-амино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она (**59**) с ароматическими альдегидами при кипячении в среде ДМФА (Схема 9).

Схема 9



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

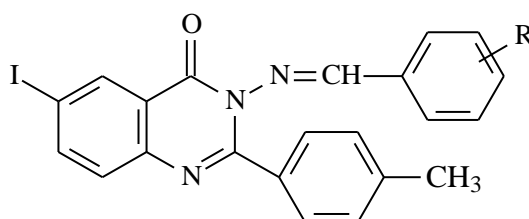
Полученные соединения **74-86** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Температуры плавления и выходы представлены в таблице 13.

Структура полученных веществ подтверждена с помощью ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 14).

В спектрах ЯМР¹H веществ **74-86** наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,59–9,44 м.д., синглеты протонов метильной группы фенильного фрагмента в области 2,33–2,39 м.д., дуплеты протонов азометиновой группы в области 8,41–8,51 м.д.

Выходы и температуры плавления

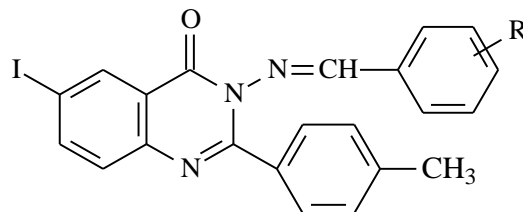
3-R-бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (74-86)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула*	Выход, %
74	H	162-164	464,5	C ₂₂ H ₁₆ IN ₃ O	58,4
75	4-Br	244-245	543,4	C ₂₂ H ₁₅ BrIN ₃ O	73,5
76	4-N(CH ₃) ₂	188-190	507,58	C ₂₄ H ₂₁ IN ₄ O	69,2
77	4-I	233-234	589,59	C ₂₂ H ₁₅ I ₂ N ₃ O	67,3
78	4-NO ₂	242-244	509,48	C ₂₂ H ₁₅ IN ₄ O ₃	56,5
79	2,4-OCH ₃	218-220	524,54	C ₂₄ H ₂₀ IN ₃ O ₃	71,1
80	2-OH, 5-NO ₂	252-254	525,47	C ₂₂ H ₁₅ IN ₄ O ₄	50,1
81	2,5-OCH ₃	212-214	524,54	C ₂₄ H ₂₀ IN ₃ O ₃	74,1
82	2,4-Cl	222-224	533,38	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ IN ₃ O	70,4
83	4-Cl	240-241	498,94	C ₂₂ H ₁₅ ClIN ₃ O	51,9
84	4-N(C ₂ H ₅) ₂	153-154	535,64	C ₂₆ H ₂₅ IN ₄ O	63,8
85	3-NO ₂	235-236	509,48	C ₂₂ H ₁₅ IN ₄ O ₃	57,7
86	2-NO ₂	254-255	509,48	C ₂₂ H ₁₅ IN ₄ O ₃	59,6

*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики 3-R-бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиазолин-4(3H)-онов (74-86)

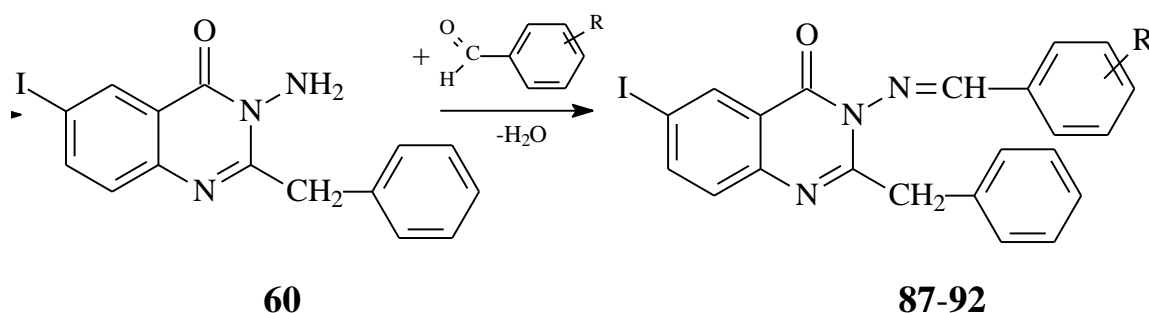


Соединение	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.			
	7	8	9	10
	CH ₃ (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
74	2,34	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,24–8,99 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₆ H ₄)	-
75	2,34	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,23–9,02 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
76	2,33	8,46 J _{AB} 3.9 Гц	6,74–8,61 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	3,01 т (6H, 2CH ₃)
77	2,39	8,41 J _{AB} 3.9 Гц	7,23–8,99 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
78	2,35	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,24–9,26 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
79	2,34	8,48 J _{AB} 3.9 Гц	6,59–9,00 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	3,86 с (6H, 2OCH ₃)
80	2,36	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,12–9,33 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	11,01 с (H, OH)
81	2,35	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,10–9,22 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	3,65 с (3H, OCH ₃) 3,82 с (3H, OCH ₃)
82	2,36	8,41 J _{AB} 3.9 Гц	7,25–9,42 (10H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₄)	-
83	2,34	8,49 J _{AB} 3.9 Гц	7,23–9,03 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
84	2,33	8,46 J _{AB} 3.9 Гц	6,70–8,57 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	1,10-1,14 т (6H, 2CH ₃); 3,39-3,44 м (4H, 2CH ₂)
85	2,35	8,51 J _{AB} 3.9 Гц	7,25–9,28 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-
86	2,35	8,51 J _{AB} 3.9 Гц	7,25–9,44 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₄)	-

3.9 Получение 2-бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)- онон

2-Бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-оны (**87-92**) были синтезированы реакцией конденсации 3-амино-2-бензил-6-йодхиназолин-4(3H)-она (**60**) с ароматическими альдегидами в среде ДМФА при температуре 150-155°C (Схема 10).

Схема 10



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

Полученные соединения **87-92** представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого или белого с желтоватым или зеленоватым оттенком цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде. Выходы и температуры плавления полученных веществ представлены в таблице 15.

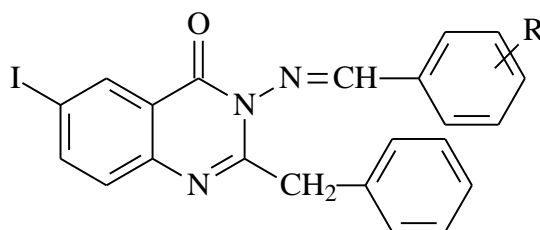
Структура полученных веществ подтверждена с помощью ИК - спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 16).

В ИК спектре соединения **89** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями гидразидной группы при 1672 см⁻¹, азометиновой – при 1654 см⁻¹.

В спектрах ЯМР¹H соединений **87-92** наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы в виде синглета в области 4,20–4,26 м.д., ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,67–9,07 м.д., сигналы протонов азометиновой группы в области 8,36–8,43 м.д.

Выходы и температуры плавления

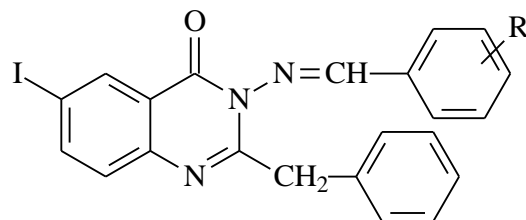
2-бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (87-92)



№ соединения	R	T _{пл} , °C	М.м.	Брутто – формула	Выход, %
87	H	162-164	464,5	C ₂₂ H ₁₆ IN ₃ O	61,4
88	4-I	197-199	586,59	C ₂₂ H ₁₅ I ₂ N ₃ O	77,9
89	4-NO ₂	145-147	511,4	C ₂₂ H ₁₇ IN ₄ O ₃	78,6
90	2,4-OCH ₃	182-184	510,53	C ₂₄ H ₂₀ IN ₃ O ₄	73,4
91	2-OH, 5-NO ₂	196-198	522,47	C ₂₂ H ₁₅ IN ₄ O ₄	62,8
92	4-Cl	158-160	498,94	C ₂₂ H ₁₅ ClIN ₃ O	57,27

*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики 2-бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (87-92)



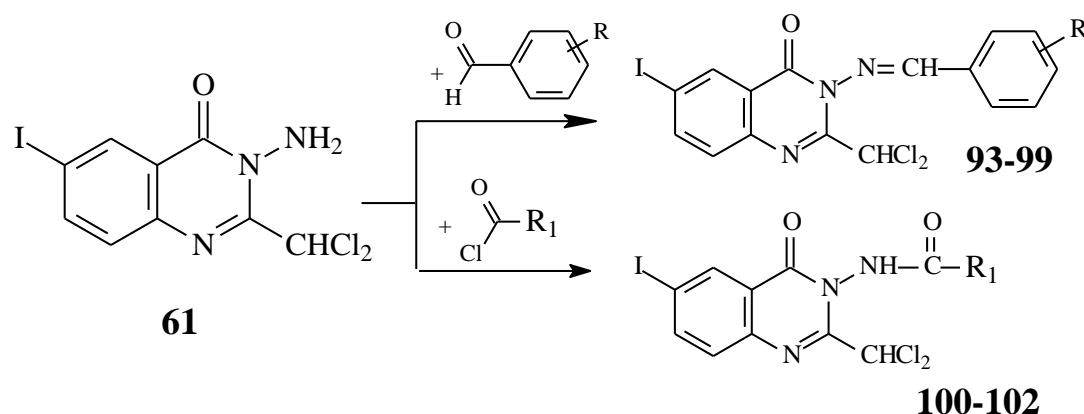
Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.			
	2	3	4	6	7	8	9
	CON	N=CH	NO ₂	CH ₂ (с)	N=CH (с)	Ar (м)	Другие протоны
87	-	-	-	4,24	8,43 J_{AB} 4.1 Гц	7,21–8,77 (13H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ + C ₆ H ₅)	-
88	-	-	-	4,23	8,42 J_{AB} 4.1 Гц	7,22–8,77 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-
89	1672	1654	1593; 1344	4,26	8,36 J_{AB} 4.1 Гц	6,98–8,31 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-
90	-	-	-	4,20	8,41 J_{AB} 4.1 Гц	6,67–8,74 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	3,82 с (6H, 2OCH ₃)
91	-	-	-	4,26	8,43 J_{AB} 4.1 Гц	7,26–9,08 (11H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ + C ₆ H ₅)	11,99 с (1H, OH)
92	-	-	-	4,24	8,42 J_{AB} 4.1 Гц	7,21–8,80 (12H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + C ₆ H ₅)	-

3.10 Синтез 3-R-бензилиден(ацил)амино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

Реакцией конденсации 3-амино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-она (**61**) с ароматическими альдегидами в ДМФА при температуре 150-155°C получены 3-R-бензилиденамино-2,2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-оны (**93-99**) [10, 37] (Схема 11).

При кипячении в бензоле соединения **61** с хлорангидами синтезированы 3-N-ациламино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-оны (**100-102**) (Схема 11).

Схема 11



$\text{R} = 4\text{-Br (93), } 4\text{-N(CH}_3)_2\text{(94), } 2,4\text{-OCH}_3\text{(95), } 4\text{-NO}_2\text{(96), } 4\text{-Cl(97), } 4\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2\text{(98), } 2\text{-NO}_2\text{(99);}$

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \text{ (100), } 2\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{(101), } \text{C}_4\text{H}_3\text{O (102).}$

Полученные соединения **93-102** 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. В таблице 17 представлены выходы и температуры плавления.

Структура полученных веществ подтверждена данными ИК - спектрометрии и ЯМР¹H – спектроскопии (табл. 18).

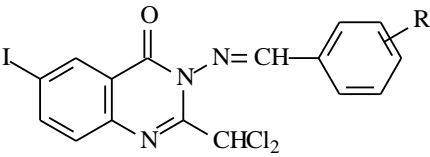
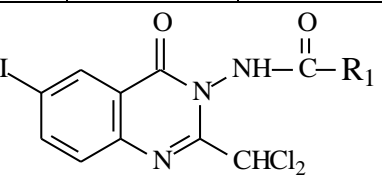
В ИК спектрах соединений **94**, **95**, **99** присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильной группы при 1689–1656 см⁻¹, азометиновой – при 1614–1600 см⁻¹.

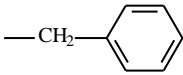
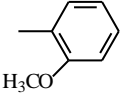
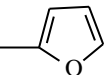
В спектрах ЯМР¹H соединений **93-99** наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,65–9,46 м.д., дуплеты протонов азометиновой группы в диапазоне 8,45–8,50 м.д.

В спектрах ЯМР¹H соединений (**100-102**) наблюдаются сигналы протонов ароматических колец в виде мультиплета в интервале 7,13–8,48 м.д., синглеты протонов амидной группы в области 10,14–11,16 м.д.

Таблица 17

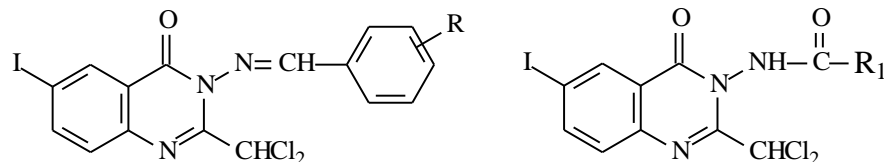
Выходы и температуры плавления 3-R-бензилиден(ацил)амино-
2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (**93-102**)

№ соединения	R	R ₁	T _{пл} , °C	M.m	Брутто – формула*	Выход, %
						
93	Br	-	242-244	527,18	C ₁₅ H ₉ ON ₃ IBrCl ₂	65,4
94	4-N(CH ₃) ₂	-	220-222	488,35	C ₁₇ H ₁₅ ON ₄ ICl ₂	63,9
95	2,4-OCH ₃	-	142-144	505,31	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ N ₃ ICl ₂	55,8
96	4-NO ₂	-	198-200	490,25	C ₁₅ H ₉ O ₃ N ₄ ICl ₂	58,6
97	4-Cl	-	230-232	479,71	C ₁₅ H ₉ ON ₃ ICl ₃	64,7
98	4-N(C ₂ H ₅) ₂	-	122-124	516,41	C ₁₉ H ₁₉ ON ₄ ICl ₂	51,3
99	2- NO ₂	-	199-200	490,25	C ₁₅ H ₉ O ₃ N ₄ ICl ₂	56,3
						

100	-		214-216	487,3	$C_{17}H_{12}O_2N_3ICl_2$	59,1
101	-		236-238	503,29	$C_{17}H_{12}O_3N_3ICl_2$	53,8
102	-		166-168	462,28	$C_{14}H_8O_3N_3ICl_2$	69,5

*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики 3-R-бензилиден(ацил)амино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (93-102)



Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектры ЯМР ¹ H, δ , м.д.			
	2	3	4	6	7	8	9
	CON	N=CH	NO ₂	N=CH (с)	NHCO (с)	Ar+CH (м)	Другие протоны
93	-	-	-	8,49 J _{AB} 4.5 Гц	-	7,52–9,20 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ +CH)	-
94	1683	1614	-	8,47 J _{AB} 4.5 Гц	-	6,82–8,74 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ +CH)	3,06 т (6H, 2CH ₃)
95	1689	1600	-	8,45 J _{AB} 4.5 Гц	-	6,65–8,81 (7H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ +CH)	3,88 с (6H, 2OCH ₃)
96	-	-	-	8,50 J _{AB} 4.5 Гц	-	7,58–9,46 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + CH)	-
97	-	-	-	8,49 J _{AB} 4.5 Гц	-	7,57–9,22 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + CH)	-
98	-	-	-	8,45 J _{AB} 4.5 Гц	-	6,73–8,69 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + CH)	1,12 т (6H, 2CH ₃); 3,57 м (4H, 2CH ₂)
99	1656	1606	1529; 1346	8,49 J _{AB} 4.5 Гц	-	7,78–8,91 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ + CH)	-
100	-	-	-	-	10,92	7,13–8,48 (9H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₅ +CH)	3,99 м (4H, 2CH ₂)
101	-	-	-	-	11,16	7,19–8,45 (8H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₄ +CH)	3,79 с (6H, OCH ₃)
102	-	-	-	-	10,14	7,59–8,46 (7H, C ₆ H ₃ +C ₆ H ₃ +CH)	-

Глава 4. Экспериментальная часть

N-2-фуроил-5-йодантраниловая кислота (1).

Общая методика

К раствору 15,0 г (0,057 моль) 5-йодантраниловой кислоты в 10 мл бензола добавляют 6,74 мл (0,068 моль) 2-фуроилхлорида в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 1 ч, затем бензол отгоняют. Полученный осадок перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 88%, $T_{пл}=248-250^{\circ}\text{C}$. Согласно литературным данным [15] выход 91 %, $T_{пл}=253-254^{\circ}\text{C}$.

Соединения 2-6 получены аналогично.

2-(2-Фурил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (7).

Общая методика

15,0 г (0,042 моль) N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (1) нагревают на кипящей водяной бане в среде пропионового ангидрида в течение 1 ч. Реакционную массу выливают в стакан, после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают этиловым эфиром. Выход 80,2%, $T_{пл}=199-200^{\circ}\text{C}$. Согласно литературным данным [26] выход 82,3%, $T_{пл}=205-207^{\circ}\text{C}$ (из уксусного ангидрида).

Соединения 8-12 получены аналогично.

Гидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (13).

Общая методика

К 15,0 г (0,038 моль) 2-(2-фурил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она (7) в 10 мл этилового спирта добавляют 2,82 мл (0,056 моль) гидразингидрата в 2 мл этилового спирта. Реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при 18-20°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 79,9%, $T_{пл}=208-210^{\circ}\text{C}$. Согласно литературным данным [27] выход 71%, $T_{пл}=208-210^{\circ}\text{C}$.

Соединения **14-16** получены аналогично.

Бензилиденгидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (17).

Общая методика

К 0,5 г (0,001 моль) гидразида N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (13) в 5 мл этилового спирта добавляют 0,17 мл (0,0015 моль) бензальдегида в 2 мл этилового спирта и 2-3 кап. концентрированной хлороводородной кислоты, перемешивают на магнитной мешалке при 18-20°C в течение 1 ч. Затем реакцию смесь нейтрализуют карбонатом натрия до pH=7. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Соединения **18-57** получены аналогично.

3-Амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-он (58).

Общая методика

10,0 г (0,025 моль) гидразида N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (13) в 5 мл ДМФА нагревают при температуре 150-155°C течение 1 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Соединение **59** получено аналогично.

3-Амино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-он (61).

Общая методика

К 10,0 г (0,03 моль) 2-дихлорметил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она (12) добавляют 2,27 мл (0,045 моль) гидразингидрата в 10 мл этилового спирта. Реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при 18-20°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Соединение **60** получено аналогично.

3-(2,4-Диметокси)бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-он (66). Общие методики:

1. К 0,5 г (0,001 моль) 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она (58) в 5 мл этанола добавляют 0,17 г (0,0015 моль) 2,4-диметоксибензальдегида. Реакционную смесь перемешивают на

магнитной мешалке при 18-20°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристализовывают из ацетонитрила. Выход: 32,7%.

Соединения **63, 68, 70 и 71** получены аналогично.

2. К 0,5 г (0,001 моль) 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она (58) в 5 мл этанола добавляют 0,17 (0,0015 моль) 2,4-диметоксибензальдегида. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристализовывают из ацетонитрила. Выход 35,2%.

Соединения **63, 68** получены аналогично.

3. К 0,5 г (0,001 моль) 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она (58) в 5 мл ДМФА добавляют 0,17 г (0,0015 моль) 2,4-диметоксибензальдегида. Реакционную смесь нагревают при температуре 150-155°C течение 1 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристализовывают из ацетонитрила. Выход: 83,4%.

Соединения **62-65, 67-99** получены аналогично.

4. Смесь 0,5 г (0,001 моль) 2-(2-фурил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она (7) и 0,08 мл (0,0015 моль) гидразингидрата в 5 мл ДМФА нагревают при температуре 150-155°C течение 1 ч, затем добавляют 0,17 г (0,0015 моль) 2,4-диметоксибензальдегида и кипятят в течение 1ч. Реакционную смесь, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристализовывают из ацетонитрила. Выход: 62,7%.

Соединения **63, 65-67, 71-72** получены аналогично.

3-N-2-фуроил-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-он (102).

Общая методика

К 0,5 г (0,001 моль) 3-амино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она (61) в 2 мл бензола добавляют 0,6 мл (0,0015 моль) 2-фуроилхлорида в 2 мл бензола. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч, затем бензол отгоняют. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристализовывают из ацетонитрила.

Соединения **100, 101** получены аналогично.

Глава 5. Биологическая активность синтезированных соединений

Основываясь на литературных данных и результатах прогноза программы Pass Online о биологической активности производных АК, синтезированные нами соединения были подвергнуты исследованиям на противовоспалительную, анальгетическую, антибактериальную, противогрибковую и жаропонижающую активности.

Экспериментальные исследования противовоспалительного, жаропонижающего, анальгетического действия («Уксусные 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 по методу термического раздражения («Горячая пластинка») определена в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» г. Пермь под руководством к.ф.н. Махмудова Рамиза Рагибовича.

Антибактериальная и противогрибковая активности изучались на кафедре микробиологии ПГФА под руководством доцента, к.ф.н. Новиковой Валентины Васильевны.

5.1. Прогноз биологической активности в Pass Online

Учитывая разнообразие фармакологических свойств производных антралиновой кислоты, мы изучили спектр возможных биологических активностей в ряду R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантралиновой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с помощью компьютерной программы Pass Online (табл. 19).

Таблица 19

Вероятности проявления различных видов или возможных механизмов биологической активности синтезированных соединений

Соединение	п/губер. ¹		п/вир. ²		п/гельм. ³		п/бакт. ⁴		Агонист интерл. ⁵		Агонист интерл.12. ⁶		ж/пониж. ⁷	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	84,7	0,4	65,6	1,0	39,2	1,8	31,8	5,4	21,3	5,1	13,4	1,9	16,7	15,4
6	88,0	0,2	48,8	5,6	43,5	3,1	31,0	5,6	14,8	10,9	11,2	3,5	-	-
7	76,7	0,3	58,2	2,3	33,9	2,7	30,9	5,7	16,5	9,0	11,6	3,2	-	-
8	83,4	0,3	65,4	0,5	38,9	4,7	33,0	4,9	21,3	5,1	13,4	1,9	-	-
9	85,4	0,2	66,4	0,9	42,1	1,4	33,2	4,8	21,5	0,5	13,4	1,9	-	-
10	80,2	0,3	44,8	7,6	36,2	6,0	27,2	7,1	-	-	9,7	5,3	17,1	14,7
11	89,8	0,2	56,9	2,7	49,4	1,8	37,6	3,6	13,7	12,6	10,0	4,9	18,9	12,5
12	83,3	0,3	47,6	6,1	36,3	5,9	32,2	5,2	-	-	9,2	6,1	19,2	12,1
13	81,9	0,3	62,8	1,4	37,5	5,4	26,1	7,7	11,7	8,3	11,7	3,1	-	-
14	81,6	0,3	53,0	3,9	30,2	3,7	25,1	8,2	15,0	10,7	10,2	4,6	-	-
15	79,6	0,3	61,2	1,7	39,9	4,3	24,4	8,6	-	-	10,1	4,8	-	-
16	75,7	0,4	74,4	0,4	46,3	2,4	28,6	6,5	36,1	0,8	19,2	0,5	22,4	9,3
17	79,5	0,3	61,2	1,7	50,9	1,5	26,4	7,5	29,5	1,8	16,1	0,9	22,1	9,5
18	62,5	0,5	68,5	0,7	32,4	3,0	26,4	7,6	30,8	1,6	16,3	0,8	18,3	13,1
19	75,4	0,4	74,4	0,4	46,3	2,4	28,6	6,5	36,1	0,8	19,2	0,5	22,4	9,3
20	77,6	0,3	75,2	0,4	47,4	2,1	28,9	6,4	35,7	0,9	18,9	0,5	22,0	9,6
21	70,8	0,4	56,6	2,8	43,5	3,1	23,1	9,4	26,6	2,5	14,3	1,4	24,9	7,2

1	2		3		4		5		6		7		8	
22	80,5	0,3	63,7	1,3	50,6	1,6	32,9	5,0	29,9	1,7	15,7	1,0	22,3	9,4
23	73,5	0,4	72,2	0,5	43,4	1,3	21,8	10,3	31,7	1,4	16,5	0,8	21,2	10,3
24	72,9	0,4	64,5	1,1	34,1	7,3	28,4	2,0	20,9	10,9	14,8	1,3	-	-
25	69,6	0,4	70,7	0,5	47,4	2,1	21,5	10,5	28,6	2,0	15,4	1,1	18,4	13,0
26	76,0	0,4	69,5	0,6	48,7	1,9	28,7	6,5	36,2	0,8	19,3	0,5	22,6	9,1
27	79,7	0,3	54,4	3,4	53,3	1,2	27,8	6,9	30,5	1,6	16,5	0,8	21,4	10,1
28	65,5	0,5	63,0	1,4	36,4	2,2	27,7	6,9	31,6	1,5	16,7	0,8	17,8	13,8
29	75,9	0,4	69,4	0,6	48,7	1,9	30,1	6,0	36,5	0,8	19,5	0,5	21,7	9,9
30	77,8	0,3	70,3	0,5	49,8	1,7	30,4	5,9	36,1	0,8	19,1	0,5	21,3	10,2
21	71,0	0,4	49,2	5,4	45,9	2,5	24,4	8,6	27,7	2,2	14,8	1,3	24,3	7,7
32	81,3	0,3	59,7	1,9	59,8	0,7	33,7	4,7	28,1	2,1	15,0	1,2	26,5	6,1
33	76,1	0,4	50,9	4,7	45,9	2,5	27,7	6,9	26,5	2,6	14,2	1,5	26,9	5,9
34	73,8	0,4	67,1	0,8	46,1	0,9	23,1	9,4	32,4	1,3	16,9	0,7	20,6	10,9
35	72,9	0,4	58,0	2,4	35,6	6,4	22,0	10,1	29,7	1,8	15,4	1,1	-	-
36	69,9	0,4	65,6	1,0	49,8	1,7	21,5	10,4	29,6	1,8	15,8	1,0	18,6	12,8
37	73,0	0,4	63,9	1,2	47,9	2,0	27,1	7,2	32,2	1,4	17,1	0,7	33,6	3,6
38	77,9	0,3	46,7	7,7	52,5	1,3	25,0	8,3	26,1	1,7	14,9	1,3	33,0	3,7
39	62,1	0,5	56,4	2,8	37,3	2,1	25,0	8,3	27,2	2,4	15,1	1,2	27,5	5,6
40	73,0	0,4	63,9	1,2	43,1	1,3	27,1	7,2	32,2	1,4	17,1	0,7	33,6	3,6
41	75,5	0,4	64,9	1,1	49,0	1,8	27,4	7,0	32,0	1,4	16,9	0,7	32,8	3,7
42	71,1	0,4	53,4	3,7	36,5	2,2	25,1	8,2	25,5	2,9	14,3	1,4	29,4	4,7
43	70,9	0,4	61,2	1,7	46,3	2,4	20,5	11,2	28,0	2,2	15,2	1,1	31,5	4,1
44	70,4	0,4	51,0	4,6	33,1	2,9	19,8	11,9	25,5	3,0	13,8	1,7	20,8	10,6
45	67,0	0,4	59,3	2,0	49,0	1,8	20,3	11,4	25,2	3,1	14,2	1,5	27,6	5,5
50	79,8	0,3	41,6	3,7	20,3	8,8	33,8	4,6	-	-	8,4	7,7	-	-
51	83,1	0,3	-	-	46,3	2,4	33,1	4,9	-	-	-	-	-	-
52	79,8	0,3	33,0	18,2	41,6	3,7	35,2	4,3	-	-	8,3	8,0	-	-
53	81,1	0,3	33,6	17,5	42,2	3,5	36,6	3,9	-	-	8,4	7,7	-	-

1	2		3		4		5		6		7		8	
54	76,4	0,3	-	-	38,6	4,8	29,7	6,1	-	-	-	-	-	-
55	78,5	0,3	30,3	22,3	40,0	4,2	28,4	4,6	-	-	-	-	-	-
56	81,4	0,3	34,2	16,8	22,7	6,9	34,0	4,6	-	-	-	-	-	-
57	69,9	0,4	-	-	37,5	5,3	27,3	7,1	-	-	-	-	-	-
58	77,9	0,3	-	-	37,8	5,2	30,2	5,9	-	-	-	-	-	-
59	79,2	0,3	-	-	35,1	6,7	-	-	-	-	9,2	6,2	-	-
60	75,3	0,4	28,1	25,9	42,2	3,5	28,0	6,8	-	-	-	-	-	-
61	69,7	0,4	-	-	36,1	6,1	27,7	6,9	-	-	-	-	-	-
62	81,4	0,3	31,8	19,9	33,5	7,8	34,2	4,5	22,6	4,4	13,7	1,7	-	-
63	85,3	0,2	-	-	37,1	5,5	33,4	4,8	15,4	10,3	11,3	3,4	-	-
64	74,5	0,4	-	-	-	-	32,6	5,1	17,9	7,6	12,0	2,9	-	-
65	81,3	0,3	-	-	33,5	7,8	35,5	4,2	22,6	4,3	13,7	1,7	-	-
66	82,8	0,3	-	-	33,9	7,5	36,9	3,8	22,6	4,4	13,7	1,7	-	-
67	78,4	0,3	-	-	31,5	9,5	30,2	5,9	13,7	12,5	9,8	5,3	-	-
68	87,6	0,2	-	-	42,4	3,4	39,5	3,1	9,9	5,1	13,9	12,3	-	-
69	79,7	0,3	-	-	30,9	10,0	29,3	6,3	13,9	12,3	9,7	5,4	-	-
70	72,5	0,4	-	-	30,3	10,6	27,7	6,9	-	-	-	-	-	-
71	80,1	0,3	-	-	32,3	8,8	28,8	6,5	18,0	7,5	11,8	3,0	-	-
72	80,0	0,3	-	-	23,0	18,3	26,6	6,5	16,1	9,4	10,6	4,2	-	-
73	83,2	0,3	-	-	35,4	6,5	34,4	4,5	20,4	5,7	12,9	2,2	-	-
74	77,6	0,3	-	-	33,9	7,5	28,4	6,6	10,0	5,0	-	-	-	-
75	74,5	0,4	49,9	5,1	-	-	25,7	7,9	15,0	10,7	10,9	3,9	-	-
76	74,5	0,4	49,9	5,1	-	-	25,7	7,9	15,0	10,7	10,9	3,9	-	-
77	76,6	0,3	50,5	4,8	-	-	27,1	7,2	15,2	10,5	10,9	3,8	-	-
78	69,6	0,4	-	-	-	-	20,4	11,4	-	-	-	-	-	-
79	80,4	0,3	-	-	28,6	12,3	31,0	5,7	-	-	-	-	-	-
80	72,3	0,4	46,4	6,8	-	-	19,4	12,3	-	-	9,0	6,6	-	-
81	76,3	0,3	20,8	20,5	-	-	29,8	6,1	-	-	-	-	-	-
82	60,4	0,5	28,9	24,5	-	-	28,7	6,5	-	-	-	-	-	-

1	2		3		4		5		6		7		8	
83	66,1	0,5	-	-	-	-	26,3	7,6	-	-	-	-	-	-
84	73,3	0,4	-	-	-	-	33,3	4,8	-	-	9,7	5,4	-	-
85	69,6	0,4	33,9	17,1	-	-	26,2	7,7	-	-	-	-	-	-
86	69,2	0,4	-	-	-	-	23,1	9,4	-	-	-	-	-	-
87	64,7	0,5	31,1	21,0	-	-	24,6	8,5	-	-	-	-	-	-
88	32,0	6,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	59,0	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	65,5	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-п/тубер.¹ – противотуберкулезная активность

-п/вир.² – противовирусная активность

-п/гельм.³ – противогельминтная активность

-п/бакт.⁴ – противобактериальная активность

-агонист интерл.⁵ – агонист интерлейкина

-агонист интерл.12.⁶ – агонист интерлейкина 12

-ж/пониж.⁷ – жаропонижающая активность

1-4,7 – виды биологической активности

5,6 – механизмы ПВА

Проведенные исследования показали, что полученные нами соединения из ряда замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-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 действия до 33,6%. При этом наблюдается высокая вероятность проявления противотуберкулезного действия до 89,8%, общего противовирусного действия до 75,2%, противогельминтного – 52,5%. Данные компьютерного прогноза доказывают целесообразность дальнейшего исследования соединений на различные виды активности.

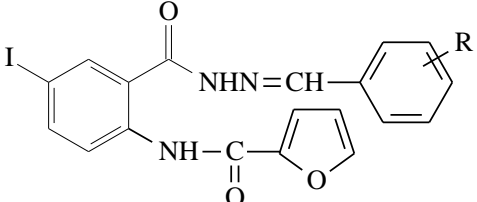
5.2 Противовоспалительная активность

Исследование противовоспалительной активности 36 соединений осуществлялось на модели острой воспалительной реакции. В качестве флогогена использовался раствор каррагинина. Оценку изменения объема стопы животных проводили онкометрически. В качестве препарата сравнения выступал нимесулид. Результаты экспериментов представлены в таблицах 20 – 24.

Таблица 20

Противовоспалительная активность

R-бензилиденгидразидов N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	P
13	-	46,5±7,1	29,7	<0,05
				
17	H	27,9±8,4	57,7	<0,05
18	4-Br	42,7±3,6	35,4	<0,05
20	4-I	36,8±8,5	44,4	<0,05
22	2,4-OCH ₃	36,6±5,1	44,7	<0,05
26	4-N(C ₂ H ₅) ₂	69,9±9,6	0	>0,05
27	2-NO ₂	52,9±6,3	19,9	>0,05
Контроль		66,1±6,7	-	-
Нимесулид		33,9±6,8	48,7	<0,05

p – в сравнении с контролем

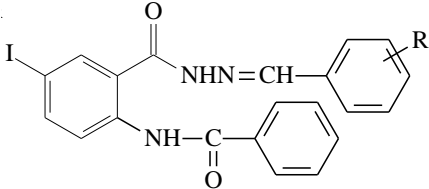
Гидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (13) тормозит развитие отека стопы животного на 29,7%, введение в аминогруппу гидразидного фрагмента бензилиденового заместителя (17) приводит к повышению ПВД до 57,7%. Наличие в четвертом положении бензилиденового фрагмента атома брома (18), йода (20) или во втором и

четвертом положении двух метоксигрупп (22) ведет к проявлению активности на уровне нимесулида и составляет 35,4; 44,4 и 44,7% соответственно. Замечено, что замена атомов галогенов в четвертом положении на диэтиламиногруппу (26) или введение во второе положение нитрогруппы (27) приводит к потере активности.

Таблица 21

Противовоспалительная активность

R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	P
				
28	H	42,8±2,9	35,2	<0,05
29	4-Br	54,4±8,9	17,7	>0,05
30	4-N(CH ₃)	48,3±6,5	26,9	>0,05
31	4-I	40,9±4,5	38,0	<0,05
32	4-NO ₂	47,7±9,8	27,8	>0,05
33	2,4-OCH ₃	63,0±5,9	4,7	>0,05
35	4-Cl	86,9±4,0	0	<0,05
36	4-N(C ₂ H ₅)	51,4±13,2	22,2	>0,05
37	2-NO ₂	78,9±23,7	0	>0,05
Контроль		66,1±6,7	-	-
Нимесулид		33,9±6,8	48,7	<0,05

p – в сравнении с контролем.

Среди R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (28–37) выявлены вещества, ПВА которых сопоставима с активностью эталона сравнения, например, соединения 28 и 31 (бензилиден- и 4-йодбензилиденгидразиды N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты),

вызывают торможение отека на 35,2 и 38% соответственно. Замена атома йода в четвертом положении на бром (29), хлор (35), нитрогруппу (32) или диметиламиногруппу (30) ведет к снижению или полной потере активности. Установлено, что удлинение углеродной цепочки в четвертом положении бензилиденового заместителя соединении 36, перемещение нитрогруппы из четвертого во второе положение (37), либо введение во второе и четвертое положения двух метоксигрупп (33) не оказывает влияния на степень проявления противовоспалительного эффекта.

Таблица 22

Противовоспалительная активность

R-бензилиденгидразидов N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	P
15	-	47,9±7,3	27,4	>0,05
38	H	40,4±6,7	38,9	<0,05
39	4-Br	55,7±9,1	15,7	>0,05
40	4-N(CH ₃) ₂	56,0±7,6	15,2	>0,05
41	4-I	58,9±7,9	10,8	>0,05
42	4-NO ₂	30,6±7,8	53,7	<0,05
43	2,4-OCH ₃	43,2±7,1	34,2	<0,05
44	2-OH, 5-NO ₂	18,0±2,6	72,8	<0,05
46	4-Cl	55,4±12,5	16,1	>0,05
47	4-N(C ₂ H ₅)	14,3±2,5	78,4	<0,05
48	2-NO ₂	60,5±5,9	8,4	>0,05
Контроль		66,1±6,7	-	-
Нимесулид		33,9±6,8	48,7	<0,05

p – в сравнении с контролем.

ПВА исходного гидразида N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (15) составляет 27,4%. Введение в аминогруппу гидразидного фрагмента бензилиденового заместителя (38) приводит к увеличению ПВА, и торможение отека составляет 38,9%. Наличие в четвертом положении бензилиденового заместителя атома брома (39), йода (41), хлора (46) или диметиламиногруппы (40) приводит к снижению ПВА, торможение отека составляет 10,8 – 16,1%. При замене атомов галогенов в четвертом положении на нитрогруппу (42) увеличивается торможение развития отека и составляет 53,7%. Перемещение нитрогруппы из четвертого положения (42) во второе (48) ведет к потере активности. Введение двух метоксигрупп во второе и четвертое положения бензилиденового фрагмента (43) приводит к проявлению ПВД на уровне соединения 38, торможение отека составляет 34,2%. Максимальное действие установлено у соединений 47 (4-N,N-диэтиламинобензилиденгидразида N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты) и 44 (2-гидроксо-5-нитробензилиденгидразида N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты) и составляет 78,4 и 72,8% соответственно, что превосходит препарат сравнения – нимесулид.

Таблица 23

Противовоспалительная активность

3-R-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	P
63	4-Br	36,3±14,1	45,1	>0,05
64	4-I	52,0±3,7	21,3	>0,05
65	4-NO ₂	37,1±11,5	43,9	>0,05
66	2,4-OCH ₃	49,6±7,3	24,9	>0,05

67	4-Cl	48,5±8,4	26,6	>0,05
Контроль		66,1±6,7	-	-
Нимесулид		33,9±6,8	48,7	<0,05

p – в сравнении с контролем.

Среди подвергнутых исследованию на ПВА замещенных 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов наиболее активными оказались 3-(4-бром)бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-он (63) и 3-(4-нитро)бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-он (65), действие которых сопоставимо с активностью нимесулида и составляет 45,1 и 43,9%. Замена заместителя в четвертом положении бензилиденового фрагмента на йод (64), хлор (67) или введение во второе и четвертое положения двух метоксигрупп (66) приводит к снижению активности в два раза.

Таблица 24

Противовоспалительная активность

2-бензил-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	R	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	P
88	4-I	31,9±4,6	51,6	<0,05
89	4-NO ₂	25,9±8,2	60,8	<0,05
90	2,4-OCH ₃	30,4±4,5	54,0	<0,05
92	4-Cl	37,4±5,4	43,4	<0,05
Контроль		66,1±6,7	-	-
Нимесулид		33,9±6,8	48,7	<0,05

p – в сравнении с контролем.

Противовоспалительная активность замещенных 2-бензил-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов (88, 90, 92) оказалась на уровне нимесулида. Наличие нитрогруппы в четвертом положении бензилиденового фрагмента (89) ведет к увеличению торможения развития отека и составляет 60,8%, что на 11% выше, чем у препарата сравнения.

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(3*H*)-онов [17, 36, 38, 42].

5.3 Анальгетическая активность

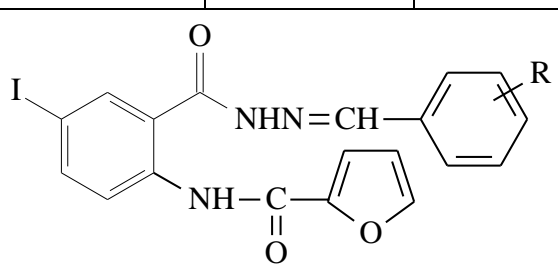
Изучение анальгетической активности проводилось по исследованию специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины («Уксусные корчи») и оценке острой болевой чувствительности на термическое раздражение («Горячая пластинка»). Результаты исследования 50 соединений представлены в таблицах 25 – 30.

По методу «Уксусные корчи» определяли на белых беспородных мышцах массой 22-30 г обоего пола (группа включала 6 животных). Исследуемые соединения и препарат сравнения вводили перорально в скрининговой дозе 50 мг/кг за 60 мин до введения уксусной кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. Метамизол натрия и нимесулид использовались в качестве препаратов сравнения.

По методу термического раздражения «Горячая пластинка». Соединения вводились в дозе 50мг/кг тела животного, препарат сравнения – 93 мг/кг. Контрольной группе вводилась 2% крахмальная слизь, в качестве препарата сравнения выступал метамизол натрия.

Анальгетическая активность

R-бензилиденгидразидов N-2-фурил-5-йодантриловой кислоты

Соединение	R	Горячая пластинка		Укусные корчи		P
		Время оборотного рефлекса через 2,0 ч	Увеличение времени, %	Количество корчей	Уменьшение корчей, %	
13	-	20,58±0,18	105,8	5,0±0,37	82,4	<0,001
						
17	H	24,8±1,28	148	9,3±4,41	67,1	<0,01
18	4-Br	-	-	3,5±0,50	87,7	<0,001
19	4-N(CH ₃) ₂	20,1±0,68	101	-	-	-
20	4-I	19,4±0,64	94,4	2,8±0,40	90,1	<0,001
21	4-NO ₂	26,7±1,22	167,2	-	-	-
22	2,4-OCH ₃	22,3±0,55	123,2	6,0±0,51	78,9	<0,001
23	2-OH, 5-NO ₂	20,3±1,22	103,2	-	-	-
24*	2-гидрокси-нафталин-1-ил	23,2±0,72	132	-	-	-
25	4-Cl	19,6±0,40	96,0	-	-	-
26	4-N(C ₂ H ₅) ₂	19,1±0,44	91,0	-	-	-
27	2-NO ₂	23,4±1,16	133,8	5,6±0,55	80,1	<0,001
Метамизол натрия		16,3±3,02	63,3	14,0±0,50	50,7	<0,001
Нимесулид		-	-	7,5±2,23	75,5	<0,001
Контроль		10,0±0,42	-	28,4±0,68	-	-

*-C₆H₄R = 2-гидрокси-нафталин-1-ил

p – в сравнении с контролем.

При исследовании АА методом «Горячая пластинка» установлено, что анализируемые вещества ряда R-бензилиденгидразидов N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты превосходят по активности метамизол натрия. Наиболее активными оказались соединения 17, 21, 22, 24, 27, для которых время оборонительного рефлекс составил соответственно 24,8; 26,7; 22,3; 23,2; и 23,4 с.

Соединения, подвергнутые исследованию по методу «уксусные корчи», проявили анальгетическую активность на уровне и превышающую уровень нимесулида. Гидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты (13) уменьшает количество корчей на 82,4% по отношению к контролю. Введение в аминогруппу гидразидного фрагмента бензилиденового заместителя (17) снижает активность на 15%. При введении в четвертое положение бензилиденового фрагмента атомов брома (18), йода (20) или во второе положение – нитрогруппы (27), или во второе и четвертое положения двух метоксигрупп (22) повышается анальгетическая активность до 87,7; 90,1; 80,1; 78,9 % соответственно.

Таблица 26

Анальгетическая активность

R-бензилиденгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	Уксусные корчи		
		Количество корчей	Уменьшение корчей, %	P
28	H	4,5±1,41	84,2	<0,001
29	4-Br	4,2±0,60	85,5	<0,001
30	4-N(CH ₃) ₂	14,7±3,30	48,4	<0,001
31	4-I	3,5±0,76	87,7	<0,001

32	4-NO ₂	8,0±1,60	71,8	<0,001
33	2,4-OCH ₃	17,7±0,99	37,8	<0,001
35	4-Cl	6,8±1,16	76,1	<0,001
36	4-N(C ₂ H ₅) ₂	6,0±0,77	78,9	<0,001
Метамизол натрия		14,0±0,50	50,7	<0,001
Нимесулид		7,5±2,23	75,5	<0,001
Контроль		28,40±0,68	-	-

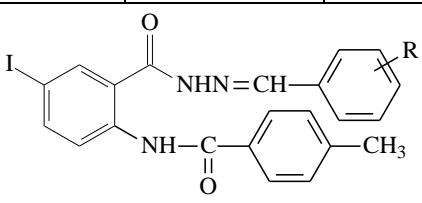
p – в сравнении с контролем.

Бензилиденгидразид 28 проявляет АА, превышающую действие метамизола натрия и нимесулида, которая составляет 84,2%. При введении в четвертое положение бензилиденового фрагмента атома брома (29) или йода (31) АА сохраняется и составляет 85,5 и 87,7% соответственно, а в случае введения атома хлора (35) наблюдается снижение активности до уровня нимесулида. При замене атома галогена в четвертом положении на диметиламиногруппу (30) или введении во второе и четвертое положения двух метоксигрупп (33) наблюдается снижение активности почти в два раза до 48,4 и 37,8%. Замена заместителя в четвертом положении на нитрогруппу (32) или диэтиламиногруппу (36) приводит к проявлению АА на уровне нимесулида, уменьшение корчей составляет 71,8 и 78,9% соответственно.

Таблица 27

Анальгетическая активность

R-бензилиденгидразидов N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	Горячая пластинка		Укусные корчи		
		Время оборотительного рефлекса через 2,0 ч	Увеличение времени, %	Количество корчей	Уменьшение корчей, %	P
						
38	H	-	-	12,3±2,20	56,7	<0,001

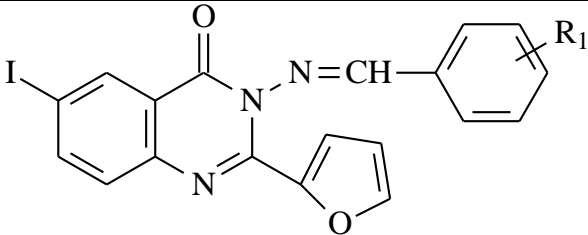
39	4-Br	-	-	7,5±2,05	73,6	<0,001
40	4-N(CH ₃) ₂	-	-	6,0±0,51	78,9	<0,001
41	4-I	-	-	10,5±1,12	63,0	<0,001
42	4-NO ₂	-	-	4,0±0,57	86,0	<0,001
43	2,4-OCH ₃	-	-	9,8±0,86	65,5	<0,001
44	2-OH, 5-NO ₂	-	-	5,3±1,11	81,2	<0,001
46	4-Cl	-	-	3,7±0,88	87,1	<0,001
47	4- N(C ₂ H ₅) ₂	21,70±3,23	117	10,0±0,58	64,8	<0,001
48	2-NO ₂	-	-	11,7±1,83	59,0	<0,001
Метамизол натрия		16,33±3,02		14,0±0,50	50,7	<0,001
Нимесулид		-	-	7,5±2,23	75,5	<0,001
Контроль		10,00±0,42	-	28,40±0,68	-	-

p – в сравнении с контролем.

Бензилиденгидразид N-4-метилбензоил-5-йодантриловой кислоты (38) проявляет активность на уровне метамизола натрия и уменьшает количество корчей на 56,7%. Введение в четвертое положение бензилиденового заместителя брома (39), диметиламиногруппы (40), нитрогруппы (42), хлора (46) увеличивает проявление анальгетического эффекта до 73,6; 78,9; 86,2 и 87,1% соответственно. Замена атома брома на йод (41) приводит к снижению активности до 63,0%. При введении гидроксигруппы во второе и нитрогруппы в пятое положение (44) АА составляет 81,2%. Удлинение углеродной цепочки в четвертом положении заместителя (47) или перемещение нитрогруппы из четвертого во второе положение (48) снижает АА до 64,8 и 59,0% соответственно. Наличие во втором и четвертом положениях двух метоксигрупп (43) не оказывает существенного влияния на изменение активности по сравнению с бензилиденгидразидом 38.

Анальгетическая активность

3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов

Соединение	R	Горячая пластинка	
		Время оборонительного рефлекса через 2,0 ч	Увеличение времени, %
58	-	19,6±0,89	96
			
62	H	20,8±0,97	108
63	4-Br	19,2±0,58	92
64	4-I	19,1±0,33	91
65	4-NO ₂	20,5±0,63	105
66	2,4-OCH ₃	21,2±1,02	112
67	4-Cl	19,4±0,70	94
69	2,4-Cl	18,7±0,37	87
70	2,5-OCH ₃	22,1±0,51	121
71	3,4-OCH ₃	19,5±0,74	95
72	2-NO ₂	21,8±0,97	118
73	2-Cl	19,8±0,86	98
Метамизол натрия		16,3±3,02	63
Контроль		10,0±0,42	-

p – в сравнении с контролем.

Результаты анальгетической активности 3-*R*-бензилиденамино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов методом «Горячая пластинка» показали, что большая часть исследованных соединений превосходит по активности метамизол натрия. Время оборонительного рефлекса для исходного 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она (58) составляет

19,6 с. При введении в аминогруппу бензилиденового заместителя (62) наблюдается увеличение времени оборонительного рефлекса на 1,2 с. При введении в четвертое положение бензилиденового фрагмента атомов брома (63), йода (64), хлора (67), нитрогруппы (65) или атома хлора во второе положение (73) АА оказалась на уровне исходного гидразида 58. Перемещение нитрогруппы (72) из четвертого во второе положение ведет к увеличению времени оборонительного рефлекса до 21,8 с. Наличие двух атомов хлора во втором и четвертом положениях (69) способствует снижению времени оборонительного рефлекса до 18,7 с. Максимальный эффект оказывает соединение 70 с двумя метоксигруппами во втором и пятом положениях. Перемещение одной метоксигруппы из пятого в четвертое положение (66) снижает время оборонительного рефлекса на 0,9 с и составляет 21,2 с. Дальнейшая перестановка метоксигруппы из второго в третье положение (71) ведет к снижению времени ответной реакции до 19,8с.

Таблица 29

Анальгетическая активность

3-R-бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	R	Укусные корчи		
		Количество корчей	Уменьшение корчей, %	P
75	4-Br	13,7±1,10	51,9	<0,001
76	4-N(CH ₃) ₂	13,2±1,50	53,5	<0,001
77	4-I	5,2±0,60	81,8	<0,001
78	4-NO ₂	5,5±0,76	80,6	<0,001
79	2,4-OCH ₃	3,5±0,43	87,7	<0,001
Метамизол натрия		14,0±0,50	50,7	<0,001

Нимесулид	7,50±2,23	75,5	<0,001
Контроль	28,4±0,68	-	-

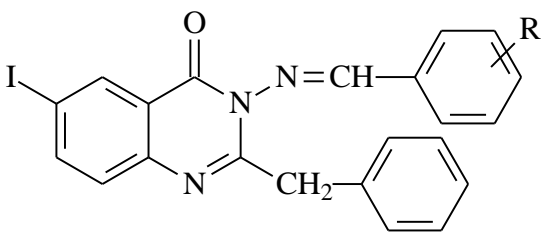
p – в сравнении с контролем.

Соединения 75 и 76, имеющие в качестве заместителей в четвертом положении бензилиденового фрагмента бром и диметиламиногруппу, проявляют анальгетическую активность на уровне метамизола натрия. При введении в четвертое положение атома йода (77) или нитрогруппы (78) процент торможения корчей превосходит нимесулид на 5%, метамизол натрия на 30% и составляет 81,8 и 80,6% соответственно. Максимальный эффект оказывает 3-(2,4-диметокси)бензилиденамино-2-(4-метилфенил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-он (79), снижающий количество корчей на 87,7%.

Таблица 30

Анальгетическая активность замещенных

2-бензил-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов

Соединение	R	Укусные корчи		
		Количество корчей	Уменьшение корчей, %	P
				
88	4-I	5,0±0,37	82,4	<0,001
90	2,4-OCH ₃	3,7±0,71	87,1	<0,001
92	4-Cl	6,0±0,86	78,9	<0,001
Метамизол натрия		14,0±0,50	50,7	<0,001
Нимесулид		7,5±2,23	75,5	<0,001
Контроль		28,4±0,68	-	-

p – в сравнении с контролем.

Наибольшую активность проявило соединение 90, содержащее во втором и четвертом положениях две метоксигруппы, анальгетическое

действие которого составило 87,1%. Вещества 88 и 92, содержащие в четвертом положении бензилиденового фрагмента атом йода или хлора, уменьшают количество корчей на 82,4 и 78,9%, то есть оказывают действие на уровне препарата сравнения.

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-йодхинолинон-4(3H)-онов [19, 20].

5.4 Противомикробная активность

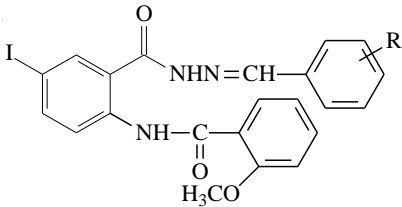
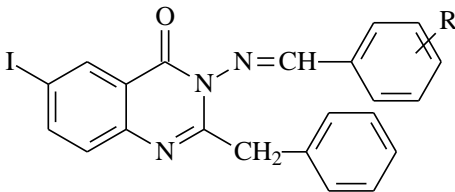
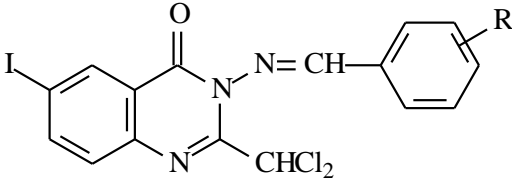
Противомикробная активность соединений была определена в отношении Gr + штамма *S. aureus* и Gr – штамма *E. coli* по методу двукратных серийных разведений. В общей сложности противомикробная активность была определена у 37 соединений, из них у 17 также была исследована противогрибковая активность в отношении *C. albicans*. Результаты представлены в таблицах 31, 32.

Таблица 31

Противомикробное действие синтезированных соединений

Соединение	R	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		МПК, мкг/мл	МПК, мкг/мл
1	2	3	4
17	H	1000	1000
18	4-Br	1000	1000
19	4-N(CH ₃) ₂	1000	1000
22	2,4-OCH ₃	1000	1000

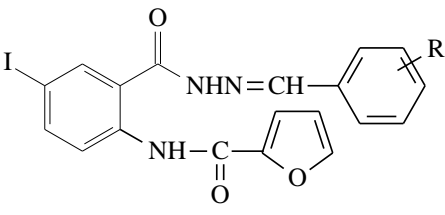
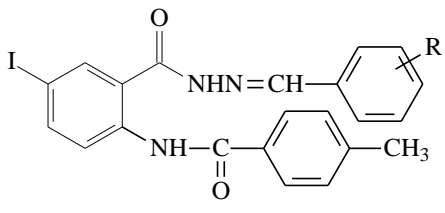
1	2	3	4
23	2-OH, 5-NO ₂	62,5	1000
24*	2-гидрокси- нафталин-1- ил	500	1000
25	4-Cl	1000	1000
26	4-N(C ₂ H ₅)	1000	1000
28	H	н/а	1000
29	4-Br	1000	1000
30	4-N(CH ₃) ₂	>1000	>1000
31	4-I	>1000	1000
32	4-NO ₂	>1000	>1000
33	2,4-OCH ₃	1000	1000
35	4-Cl	н/а	1000
36	4-N(C ₂ H ₅) ₂	>1000	1000
37	2-NO ₂	>1000	1000
38	H	>1000	1000
39	4-Br	>1000	>1000
41	4-I	1000	1000
42	4-NO ₂	1000	1000
46	4-Cl	н/а	1000
47	4-N(C ₂ H ₅) ₂	1000	1000

			
1	2	3	4
16	-	1000	1000
50	4-Br	1000	1000
51	4-N(CH ₃) ₂	1000	1000
53	4-NO ₂	1000	>1000
54	2,4-OCH ₃	1000	1000
56	4-N(C ₂ H ₅) ₂	1000	>1000
57	2-NO ₂	1000	1000
			
87	H	н/а	1000
89	4-NO ₂	н/а	н/а
			
61	-	н/а	н/а
94	4-N(CH ₃) ₂	1000	>1000
95	2,4-OCH ₃	1000	>1000
98	4-N(C ₂ H ₅) ₂	1000	>1000
99	2-NO ₂	250	1000
Диоксидин 1% раствор		62,5	31,2
Фурацилин		250	125
*C ₆ H ₄ R = 2-гидроксинафталин-1-ил			

Согласно результатам исследования, синтезированные соединения проявляют низкую противомикробную активность (МПК 62,5-1000 мкг/мл) по отношению к обоим штаммам [8, 9, 37, 47]. Наиболее активное соединение 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразид N-2-фурил-5-йодантраниловой кислоты, МПК которого составляет 62,5 мкг/мл по отношению к *S. Aureus*. Соединение **99** проявляет действие по отношению к *S. Aureus* сопоставимое с фурациллином (МПК 250 мкг/мл), а **24** проявляет ПМД в концентрации 500 мкг/мл.

Таблица 32

Противогрибковая активность синтезированных соединений

Соединение	R	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
		МПК, мкг/мл
1	2	3
13	-	1000
		
17	H	1000
18	4-Br	1000
19	4-N(CH ₃) ₂	500
20	4-I	>1000
21	4-NO ₂	>1000
22	2,4-OCH ₃	1000
23	2-OH, 5-NO ₂	1000
27	2-NO ₂	>1000
		

1	2	3
47	4-N(C ₂ H ₅) ₂	>1000
16	-	1000
50	4-Br	>1000
51	4-N(CH ₃) ₂	1000
53	4-NO ₂	>1000
54	2,4-OCH ₃	>1000
56	4-N(C ₂ H ₅) ₂	>1000
57	2-NO ₂	>1000
Флуконазол		32

Проведенные испытания показали, что исследуемые соединения проявляют низкую противогрибковую активность (МПК 500-1000 мкг/мл). Наиболее активным оказалось вещество 19 – 4-(N, N-диэтиламино)-бензилиденгидразид N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты, МПК которого 500 мкг/мл.

5.5 Жаропонижающая активность

Жаропонижающие свойства соединений оценивали по их способности оказывать гипотермический эффект у животных с лихорадкой. Мы в своем эксперименте использовали модель пирогеналовой лихорадки. Результаты исследования для 7 соединений представлены в таблице 33.

Жаропонижающее действие полученных соединений

Препарат	Температура тела в градусах					
	Исходная	Срок после введения пирогенала, ч				
		1	2	3	4	
Контроль	37,9±0,3	38,3±0,3 p > 0,05	38,4±0,2 p < 0,05	38,5±0,1 p < 0,05	38,1±0,3 p > 0,05	
Ацетилсалициловая кислота	37,3±0,3	38,0±0,2 p < 0,05 p' > 0,05	38,0±0,2 p < 0,05 p' > 0,05	37,5±0,1 p > 0,05 p' < 0,05	37,5±0,1 p > 0,05 p' > 0,05	
17	37,4±0,3	38,3±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,1±0,3 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,0±0,2 p > 0,05 p' < 0,05 p'' < 0,05	38,1±0,2 p > 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05	
28	37,1±0,3	37,7±0,3 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,0±0,2 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,9±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05	38,1±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	
43	38,2±0,1	38,3±0,2 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	В Е Щ Е С Т В О	38,8±0,1 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,5±0,2 p > 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05	38,0±0,1 p > 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05
47	36,9±0,3	37,8±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05		37,8±0,1 p < 0,05 p' < 0,05 p'' > 0,05	38,4±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05	37,7±0,2 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05
89	37,4±0,3	38,0±0,3 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05		38,3±0,4 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	38,9±0,2 p < 0,05 p' > 0,05 p'' < 0,05	38,2±0,2 p > 0,05 p' < 0,05 p'' < 0,05
44	38,5±0,2	38,2±0,2 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05		38,1±0,2 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	37,8±0,2 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	37,9±0,2 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05
46	37,4±0,1	38,2±0,1 p < 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05		37,8±0,1 p < 0,05 p' < 0,05 p'' > 0,05	37,9±0,3 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05	37,6±0,1 p > 0,05 p' > 0,05 p'' > 0,05

p – достоверность различий в сравнении с исходным уровнем

p' – достоверность различий в сравнении с контролем

p'' – достоверность различий в сравнении с ацетилсалициловой кислотой

Исследования показали, что испытуемые вещества проявляют жаропонижающее действие. 4-Хлорбензилиденгидразид NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты (46) проявляет 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 действие, проявляемое соединением 46 сопоставимо с таковым препарата сравнения, 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-йодантралиновой кислоты и 3-R-бензилиденамино-2-замещенных-6-йодхиназолин-4(3H)-онов подтверждена проведенными исследованиями.

5.6 Острая токсичность

Вещества, проявляющие биологическую активность, были исследованы на острую токсичность. Результаты испытания в таблице 34.

Таблица 34

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	3300	6 класс, относительно	3 класс, умеренно

натрия [23]		безвредно	токсично
Ацетилсалициловая кислота [44]	1000	4 класс, умеренно токсично	3 класс, умеренно токсично
Нимесулид [112]	392	4 класс, умеренно токсично	3 класс, умеренно токсично

Исследования острой токсичности показали, что испытуемые соединения относятся к 6 классу токсичности, то есть являются относительно безвредными по классификации К.К. Сидорова [5, 44] и к 4 классу токсичности по ГОСТу 12.1.007-76 [11].

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-фууроил-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-метилфенил)-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(3H)-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.

Список условных сокращений

№ ^п / _п	Полное наименование	Сокращенное наименование
1	Антраниловая кислота	АК
2	Тонкослойная хроматография	ТСХ
3	Рентгеноструктурный анализ	РСА
4	Противовоспалительное действие	ПВД
5	Противовоспалительная активность	ПВА
6	Анальгетическая активность	АА
7	Противомикробная активность	ПМА
8	Противогрибковая активность	ПГА
9	Минимальная подавляющая концентрация	МПК
10	Ядерно-магнитный резонанс	ЯМР ¹ H
11	Температура плавления	T _{пл}
12	Температура плавления по литературным данным	T* _{пл}
13	Молярная масса	M.m
14	Биологически активное вещество	БАВ
15	Мясо-пептонный бульон	МПБ
16	Диметилформамид	ДМФА
17	Диметилсульфоксид	ДМСО
18	Американская коллекция типовых культур	АТСС

БИБЛИОГРАФИЯ

1. 2'-хлоранилид-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты проявляющий нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активность // РЖ. 190. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов Вып. свод. т. – 2005. - № 03. – С. 8 // Реф. на пат.: Пат. 66272. 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність. Украина. МПК⁷ С 07 С 309/78, А 61 К 31/225. Исаев С. Г., Зупанець І. А., Брунь Л. В. [и др.]. № 2003098515; Заявл 16.09.2003; Опубл. 15.04.2004. Укр – [05.03 – 190 63П

2. 3,5-дихлор-2-[3-(2-нитрофенил)-арилоиламино]бензойная кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и желчегонную активность // РЖ. 190. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов Вып. свод. т. – 2005. - № 06. – С. 10 // Реф. на пат.: Пат. 70684. 3,5-дихлор-2-[3-(2-нитрофенил)-арилоиламино]бензойная кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и желчегонную активность. Украина. МПК⁷ С 07 С 229/58, А 61 К 31/03. Яременко В. Д., Исаев С. Г., Чикина О. Л. [и др.]. № 20031212131; Заявл 23.12.2003; Опубл. 15.10.2004. Рус – [05.06 – 190 77 П.

3. 4'-броманилид 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты обладающий нейролептической, антигипоксической, противовоспалительной, анальгетической и диуретической активностью // РЖ. 190. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов Вып. свод. т. – 2005. - № 04. – С. 9 – 10 // Реф. на пат.: Пат. 69625. 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність. Украина. МПК⁷ С 07 С 229/58, А 61 К 31/03. Исаев С.

Г., Яременко В. Д., Павлій О. І. [и др.]. № 2003109472; Заявл 23.12.2003; Опубл. 15.09.2004. Укр – [05.06 – 19О 77 П.

4. Алкалоиды *Delphinium cuneatum* / Э. Д. Хайритдинова [и др.] // Химия и технология растительных веществ: материалы II Всерос. конф., 24-27 июня, Казань. – Казань, 2002 – С. 52.

5. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.

6. Взаимодействие 3-Z-бензоилметилен-6-нитро-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-она с оксалилхлоридом / З. Г. Алиев, О. П. Красных, А. Н. Масливец, Л. О. Атовмян // Известия АН. Сер. хим. – 2000. – С. 2080.

7. Власова Н. А. Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацил-5(3,5)моно(ди)галогенантраниловых кислот, их эфиров, амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3H)-онов : диссертация кандидата фармацевтических наук / Власова Надежда Александровна; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2011. – 125 с.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – Введ. 1977–01–01. – Москва, 1977. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/5200233>.

12. Григорьева, Л. В. Исследование острой токсичности и противовоспалительной активности метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты / Л. В. Григорьева // Вестник харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2006. – 13. – С. 29 –35.

13. Григорьева, Л. В. Поиск новых антипсихотических и психостимулирующих средств среди производных фенилантраниловой кислоты / Л. В. Григорьева // Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії. – 2014. – №1. – С. – 197–203.

14. Громачевская, Е. В. Синтез и бромирование 2-(2-нитрофурил)-4,4-диэтил-4H-3,1-бензоксазина / Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина // Материалы XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» – Уфа. – 2002. – №1. – С. 64.

15. Долженко, А. В. Синтез, биологическая активность и установление количественных соотношений структура - противовоспалительная активность в ряду N-ацил-5-галогенантраниловых кислот и их амидов : диссертация кандидата фармацевтических наук / Долженко Анна Владимировна; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2004. – 141 с.

16. Заявка 10060809 Германия, МПК⁷ С 07 С307/02, А 61 К 31-63. Weichert Andreas, Jansen Hans-Willi, Klumann Heinz – Werner u.a. Substituierte anthranilsäuren, ihre verwendung als medicament oder diagnostikum, sowie sie enthaltendes medicament, sowie ein pharmazeutisches kombinationspräparat mit einem natrium / Wasserstoff – Austausch (NHE)-Broker. // Заявл. 07.12.2000; Опубл. 20.06.2002.

17. 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.

18. Звягинцева Т. Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Человек и Лекарство. – Казахстан. – 2016. – № 17 – Р. 84–88.

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

20. Исследование антиноцицептивной активности в ряду гидразонов N-фуроил-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.

21. Ким, Д. Г. Синтезы и свойства S-, O-, N-аллильных производных ароматических азинов / Д. Г. Ким, Л. В. Гаврилова // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 12. – С. 1603–1613.

22. Кокушев, А. Б., Суходол С. С. Предварительное исследование наркотических средств, психотропных веществ и их аналогов на месте происхождения / А. Б. Кокушев, С. С. Суходол // Общественная безопасность, законность и правопорядок в III тысячелетии. – 2016. – № 1-3. – С. 287-291.

23. Колла, В. Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов – Москва: Медицина. – 1998. – 263 с
24. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В. В. Поройков [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13. – № 1. – С. 137–143.
25. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения / Д. А. Филимонов [и др.] // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – № 1. – С. 1–21.
26. Курбатов Е. Р. Синтез, свойства и биологическая активность производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов, хиначолинонов и изучение взаимосвязи структура – активность: диссертация кандидата фармацевтических наук / Курбатов Евгений Раисович; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2005. – 159 с.
27. Курбатов Е. Р. Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген (Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиначолин-4(3Н)-онов: диссертация доктора фармацевтических наук / Курбатов Евгений Раисович; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2014. – 241 с.
28. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / А. Я. Сигидин [и др.] – Москва: Медицина. – 1988. – 240 с.
29. Лекарственный агент для лечения инфекционных заболеваний // РЖ. 190. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов Вып. свод. т. – 2004. - № 24. – С. 25-26 // Реф. на заявку на пат.: Заявка 1403269. Remedial agent for viral infections disease. ЕПВ. МПК⁷ С 07 D 413/12, А 61 К 31/536. Takahashi Wataru, Watanabe Naota, Saito Yasuyoshi.

Заявл. 11.063.2002; Оpubл. 31.03.2004; Приор. 13.06.2001, № 2001179282 (Япония). [04.24 – 190.164 П.

30. Меликян, Г. С. Новый подход к синтезу 3-замещенных хиразолин-4-онов на базе антранилового эфира / Г. С. Меликян, А. А. Ованнисян, Л. А. Аристакесян // Ученые записки Ереванского государственного университета. – 2010. – № 2. – С. 33–37.

31. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.] – Ч. 1. – Москва: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

32. О стратегическом планировании в Российской Федерации [Электронный ресурс] : Федеральный закон от 28.06.2014. № 172-ФЗ // Консультант плюс : Законодательство. – [2016]. – (Технология проф.).

33. ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0002-15-mikrobiologicheskaya-chistota/>.

34. Падейская, Е. Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150–155.

35. Первый представитель 6b,9-эпоксиизоиндоло-[2,1-а] хиразолин-10-карбоновых кислот / В. П. Зайцев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 12. – С. 1909–1913.

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

37. Поиск веществ с противомикробной активностью среди продуктов конденсации 3-амино -2-дихлорметил-6 йод -хиразолин-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.

38. Поиск новых R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты с противовоспалительным действием / Е. Р. Курбатов [и др.] // Фармация. – 2018. – №8. – С. 51-55.
39. 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.
40. Прозоровский, В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497–502.
41. Прозоровский, В. В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. В. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – 7(3-4). – С. 209–212.
42. Противовоспалительная активность R-бензилиденгидразидов (амидов) NH-ароил-5-йодантраниловой кислоты / Е. В. Деречи [и др.] // Научно практический журнал «Вестник ПГФА» – 2017. – №19. – С. 69–71.
43. Профилактическое или терапевтическое лекарство для лечения фиброза, содержащих в качестве активных ингредиентов ингибиторы химазы // РЖ. 190. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов Вып. свод. т. – 2005. - № 02. – С. 19 // Реф. на пат.: Пат. 6500835. Preventive or therapeutic drugs for fibrosis containing chymase inhibitors as the active ingredient. USA. МПК⁷ А 61 К 31/517. Fukami Harukazu, Okuhishi Hideki, Kakizoe Eichi. № 09/959232; Заявл. 22.02.2001. Опубл. 31.12.2002. Англ. – [05.02 – 190.124 П].
44. Сидоров, К. К. О классификации токсичных ядов при парентеральных способах введения // Фармакология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47–51.
45. Синтез 2-арилоксиэтильных производных хиназолин-4(3H)-она / А. А. Озеров [и др.] // Бюлл. ВНИЦ РАМН. – 2009. — Вып. 2. – С. 25 – 27.

46. Синтез и противовоспалительная активность новых N-ацил-5-бромантраниламидов / А. В. Долженко-Подчезерцева [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 2004. – № 8. – С. 27–28.
47. Синтез и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова, Е. Р. Курбатов, А. А. Бобылева, М. Эссабхи // Научно практический журнал «Вестник ПГФА» – 2016. – №17. – С. 99–101.
48. Синтез и свойства 1,2-дигидро-4(3H)-хиназолинонов / Д. С. Хачатрян [и др.]// Известия академии наук. – 2017. – №6. – С. 1044.
49. Синтез и фотофизические свойства 2-стирилхиназолин-4-онов / Т. В. Трашахова [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – № 47 (5). – С. 748–755.
50. Синтез новых производных тиазоло-[3,2-а]-хиназолин-5-она на основе взаимодействия хлорангидридов орто-галогенароматических кислот с 2-аминотиазолом / Р. М. Шленев, П. А. Агатъев, И. М. Слободянюк, А. В. Тарасов // Научно-технический вестник Поволжья. – 2013. – № 6. – С.97–100.
51. Синтез фурил-, фурилвинил-, тиенил-, пирролинилхиназолинов и изоиндоло[2,1a]хиназолинов / В. П. Зайцев [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 6. – С. – 1345–1353.
52. Синтез, свойства, анальгетическая и антибактериальная активность R-бензилиденгидразидов NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, № 12. – С. 3–6.
53. 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.

54. Смолина, Е. В. Синтез и свойства аллильных производных 4-оксо(тиоксо)хиназолина / Е. В. Смолина, Е. В. Бондин, Е. В. Подкопаева, Д. Г. Ким // Вестн. Челяб. гос. ун-та. – 2004 – № 1. – С. 40–43.
55. Тринус, Ф. П. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Ф. П. Тринус – Москва, 1983. – 15 с.
56. Филимонов, Д. А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Рос. химич. журнал. – 2006. – Т. 50. – № 2. – С. 66–75.
57. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. редакцией Р. У. Хабриева, изд. 2-е., перераб. и доп. – Москва: Медицина. – 2005 – 832 с.
58. Циклизация 2-арилкарбоксифениламинов ароилуксусных кислот в 2-[Z-2-арил-2-гидрокси-1-этинил]-4Н-3,1-бензоксазин-4-оны. Кристаллическая молекулярная структура 2-[Z-2-гидрокси-2-фенил-1-этинил]-4Н-3,1-бензоксазин-4-она / Е. С. Востров, А. А. Новиков, А. Н. Масливец, З. Г. Алиев // Журнал органической химии. – 2007. – № 43. – С. 232–235.
59. A novel, one-pot, solvent-, and catalyst-free synthesis of 2-aryl/alkyl-4(3H)-quinazolinones / M. Adib, S. Ansari, A. Mohammadi, H. R. Bijanzadeh // Tetrahedron Letters. – 2010. – № 51. – P. 30–32.
60. Ajay, V. Selective oxidative decarbonylative cleavage of unstrained C(sp³)–C(sp²) bond: synthesis of substituted benzoxazinones / V. Ajay, K. Sangit // Organic Letters. – 2016. – №18. – P. 4388–4391.
61. Al-Deeb, A. O. Synthesis of some new 3H-quinazolin-4-one derivatives as potential antitubercular agents / A. O. Al-Deeb, A. M. Alafeefy // World Appl. Sci. J. – 2008. – № 5. – P. 94–99.

62. Anthranilamide-based 2-phenylcyclopropane-1-carboxamides, 1,1'-biphenyl-4-carboxamides and 1,1'-biphenyl-2-carboxamides: Synthesis biological evaluation and mechanism of action / D. Raffa [et. al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – № 132. – P. 262–273.
63. Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating aryl-isoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation / L. Shi [et. al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – № 54. – P. 549–556.
64. Anti-inflammatory, antimicrobial activity and qsar studies of anthranilic acid derivatives / M. Beniwal [et. al.] // *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. – 2015. – Vol. 4, №9. – P. 1443–1451.
65. Atropisomeric quinazolin-4-one derivatives are potent noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonists / W. M. Welch [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – № 11. – P. 177.
66. Azizi, N. Practical approach to 2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one via dithiocarbamate – anthranilic acid reaction / N. Azizi, M. Edrisi // *Chinese Chemical Letters*. – 2017. – № 28. – P. 109–112.
67. Barve, I. J. Silver(I)-catalyzed regioselectives synthesis of triazole fused-1,5-benzoxazocinones / I. J. Barve, T. U. Thikekar, C.-M. Sun // *Organic Letters*. – 2017. – №19. – P. 2370–2373.
68. Bauer, K. Common fragrance and flavor materials / K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg // *Flavor and Fragrance Journal*. – Weinheim, 1990. – Vol.6, Issue 1. – P. 106.
69. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
70. Design, synthesis and insecticidal activities of novel anthranilic diamides containing fluorinated groups as potential ryanodine receptors activators / C.-C. Wu [et. al.] // *Chinese Chemical Letters*. – 2017. – № 28. – P. 1248–1251.

71. Discovery and initial optimization of alkoxyanthranilic acid derivatives as inhibitors of HCV NS5B polymerase / K. Parcella [et. al.] / *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 28, №2. – P. 295 – 298.
72. Feng, L. Acceptorless dehydrogenative coupling of o-aminobenzamides with the activation of methanol as a C1 source for the construction of quinazolinones / L. Feng, L. Lei, L. Pengcheng // *Organic Letters* – 2016. – № 18. – P. 2580–2583.
73. Gold (I)-catalyzed tandem transformation: a simple approach for the synthesis of pirrolo/pyrido[2,1-a][1,3]benzoxazines and pirrolo/pyrido[2,1-a]quinazolines / E. Feng [at al] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – №75. – P. 3274.
74. Hasan, Md. R. Nickel complexes of Schiff bases derived from mono/diketone with anthranilic acid: Synthesis, characterization and microbial evaluation / Md. R. Hasan, M. A. Hossain, Md. A. Salam, M. N. Uddin // *Journal of Taibah University for Science*. – 2016. – № 10. – P. 766–773.
75. Kajal, P. Synthesis of quinazoline derivatives and its antimicrobial activity / P. Kajal, K. Poonam, S. Vishal // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2017. – 10. – P. 2611–2613.
76. Kumar, A. Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent / A. Kumar, C. S. Rajput, S. K. Bhati // *Bioorg. Med. Chem*. – 2007. – № 15. – P. 3089–3096.
77. Microwaveassisted carbonylation and cyclocarbonylation of aryl iodides under ligand free heterogeneous catalysis / J. Salvadori, E. Balducci, S. Zaza, E. Perticci, M. Taddei // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – №75. – P. 1841–1847.
78. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida species* are reduced by farnesol / R. A. Cordeiro [et. al.] // *Medical Mycology*. – 2013. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 53–59.

79. Myangar, K. N. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activities of novel azetidiny-3-quinazolin-4-one hybrids / K. N. Myangar, J. P. Raval // *Med. Chem. Res.* – 2012. – № 21. – P.2762–2771.
80. NI15501A, novel antranilamide derivative from a marine fungus *Penicillium* sp. / H. Onuki [et al.] // *J. Antibiot.* – 1998. – Vol.51, № 4. – P. 442–444.
81. Novel 4(3H)-quinazolinone analogs: synthesis and anticonvulsant activity / A. S. El-Azab [et. al.] // *Med Chem Res.* – 2013. – № 22. – P. 2815–2827.
82. NP-1001A, antifungal antibiotic from *Streptomyces aurantiogriseus* NPO-101 / P. Nyunt [et al.] // *J. Antibiot.* – 1996. – Vol.49, № 7. – P. 703–705.
83. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov [et al.] // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – P. 339–341.
84. Pat. US8410106 B2. Hydrazine-substituted anthranilic acid derivatives / Rüdiger Fischer, Heinz-Juergen Wroblowsky, Ernst Rudolf Gesing, Christoph Grondal, Achim Hense, Arnd Voerste. Filing Feb 3. 2011. Publication. Apr.2. 2013. Pat. WO1996016954A1. Derivatives of anthranilic acid useful as fungicides / Kenneth Ian Boddy, Dominic Peter Riordan, John Peter West. Filing. Dec.1.1995. Publication. Jun 6. 1996.
85. Pat. WO2004047833A3. Anthranilic acid amides and the derivatives thereof as cosmetic and pharmaceutical agents / Martina Herrmann, Holger Joppe, Christopher, Sabater-Luentzel, Gerhard Schmaus, Tobias Voessing. Filing. Nov. 20. 2003. Publication. Jan 13. 2005.
86. Pat.: US20170281805A1 (2017). Divya Maheshwari, Uday Balkrishna. Novel anthranilic acid derivatives // №; Appl. 05.10.2017; Prior. 03.10.2014
87. Production of tranilast [N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)- anthranilic acid] and its analogs in yeast *Saccharomyces cerevisiae* / A. Eudes [et. al.] // *Applied Microbiology Biotechnology.* – 2011. – № 89. – P. 989 – 1000.

88. Reaction between anthranilic acids, salicylaldehydes and isocyanides in water: an efficient synthesis of 2-[[2-(alkylimino)-1-benzofuran-3-yliden]amino]benzoic acids. / M. Adib [et. al.] // *Tetrahedron Letters*. –2010. – № 51. – P. 27–29.
89. Recyclable Keggin heteropolyacids as an environmentally benign catalyst for the synthesis of new 2-benzoylamino-N-phenyl-benzamide derivatives under microwave irradiations at solvent-free conditions and the evaluation of biological activity / K. Ighilahriz-Boubchir [et. al.] // *Molecules*. – 2018. – № 23. – P. 8.
90. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin // *Journal of Chemical information and computer Sciences*. – 2000. – № 40(6) – P. 1349–1355.
91. Rognan, D. Chemogenomic approach to rational drug design / D. Rognan // *British J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 152. – № 1. – P. 38–52.
92. Room-temperature palladium-catalyzed C-H activation: ortho-carbonylation of aniline derivatives / C. E. Houlden [et. al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – № 48. – P. 1830 – 1833.
93. Rynaxypyr: A new insecticidal anthranilic diamide that acts as a potent and selective ryanodine receptor activator / G.P. Lahm [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – № 17. – P. 6274–6279.
94. Sharma S. Newer N-substituted anthranilic acid derivatives as potent anti-inflammatory agents / S. Sharma, V. K. Srivastava, A. Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2002. – № 37. – P. 689–697.
95. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. – 2008. – Vol. 64. – P. 112.
96. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. – 2015. – Vol. 71. – P. 3.
97. Shemchuk, L. A. Reaction of anthranilic acid amides with cyclic anhydrides / L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, O. S. Krys'kiv // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 42. – № 3. – P. 382–387.

98. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of *N*-sulfonyl anthranilic acids via Ir(III)-catalyzed C–H amidation of benzoic acids / S. H. Han [et. al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. –27. – P. 2129–2134.
99. Synthesis and antimicrobial evaluation of fatty chain substituted 2,5-dimethyl pyrrole and 1,3-benzoxazin-4-one derivatives / H. Varshney [et. al.] // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2017. – № 21. – P. 394–402.
100. Synthesis and characterization of potent bivalent amyloidosis inhibitors that bind prior to transthyretin tetramerization / N. S. Green, S. K. Palaninathan, J. C. Sacchettini, J. W. Kelly // *Journal of American Chemical Society*. – 2003. –Volume 125, Issue 44. –P. 13404–13414.
101. Synthesis and evaluation of anthranilic acid-based transthyretin amyloid fibril inhibitors / B. V. Oza, H. M. Petrassi, H. E. Purkey, J. W. Kelly // *Medicinal Chemistry Letters*. – 1999. –Volume 9, Issue 1. –P. 1–6.
102. Synthesis of 7-cycloalkylimino substituted 3-amino-6-fluoro-2-methyl-3Hquinazolin-4-ones / E. V. Nosova, G. N. Lipunova, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2013. – № 145. P. 63–65.
103. Synthesis of aryl ketoamides via aryne insertion into imides / A. C. Wright, C. K. Haley, G. Lapointe, B. M. Stoltz. // *Organic Letters*. – 2016. – № 18. – P. 2793–2795.
104. Synthesis of functionalized biaryls and poly(hetero)aryl containing medium-sized lactones with cyclic diaryliodonium salts. / H. Xie [et. al.] // *Organic Letters*. – 2017. – № 19. – P. 2600–2603.
105. Synthesis of new *N*-(2-(trifluoromethyl) pyridin-4-yl)anthranilic acid derivatives and their evaluation as anticancer agents / M. T. Cocco, C. Congiu, V. Lilliu, V. Onnis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – № 14. – P. 5787–5791.
106. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of pyrazolyl-quinazolin-4(3H)-one derivatives / N. B. Patela, J. C. Patela, S. D. Patela, G. G. Baratb // *Orbital Elec. J. Chem*. – 2010. – Vol.2, №3. – P. 248–261.

107. Synthesis, cytotoxicity and inhibitory effects on tubulin polymerization of a new 3-heterocyclo substituted 2-styrylquinazolinones / G. Daidone [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39, №4. – P. 299–304.
108. Synthesis, structure, and activity of diclofenac analogues as transthyretin amyloid fibril formation inhibitors / B. V. Oza [et. al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2002. – Volume 45, Issue 2. –P. 321–332.
109. The action of flufenamic acid and other nonsteroidal anti-inflammatories on sulfate transport in the isolated perfused rat liver / Lopez C. H. [et. al.] // *General Pharmacology.* – 1999. –Volume 32, Issue 6. – P. 713–720.
110. The synthesis and evaluation of anti-acetylcholinesterase activity of some 4(3H)-quinazolinone derivatives bearing substituted 1,3,4- thiadiazole / M. Uraz [et. al.] // *Marmara Pharm J.* – 2017. – № 21. – P. 96–101.
111. Thiazolidinyl-quinazolin-4-one derivatives: design, synthesis and in vitro evaluation of antitubercular activities / K. N. Myangar, T. N. Akhaja, D. R. Naik, J. P. Raval // *Chemistry & Biology Interface.* – 2012. – № 2. – P. 157–171.
112. Transition-metal-catalyst-free synthesis of anthranilic acid derivatives by transfer hydrogenative coupling of 2-nitroaryl methanols with alcohols/amines / S. Zhang [et. al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry.* – 2018. – № 16. – P. 531–535.
113. U.S. National Library of Medicine [электронный ресурс] – режим доступа: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/name/nimesulide>
114. Water-Accelerated Synthesis of Novel Bis-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one Derivatives / M. Baghbanzadeh, P. Salehi, M. Dabiri, G. Kozehgarya // *Thieme Stuttgart.* – 2006. – № 2. – P.344–348.
115. Zheng, J. W. Metal complexes of anthranilic acid derivatives: a new class of noncompetitive α -glucosidase inhibitors / J. W. Zheng, L. Ma // *Chinese Chemical Letters* – 2016. – № 2. – P. 577–681.
116. Zhiping, Y. Silver and palladium cocatalyzed carbonylative activation of benzotriazoles to benzoxazinones under neutral conditions / Y. Zhiping, W. Zechao, W. Xiao-Feng // *Organic Letters.* – 2017 – №19. – P. 6232–6235.

ПРИЛОЖЕНИЕ

«Утверждаю»

Проректор по НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»



Дозморова Н.В.

«*июль*» 2018г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование разработки: бензилиденгидразид NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-нитро (2-нитро) бензилиденгидразид NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты проявляющие анальгетическое действие и низкую токсичность.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к.ф.н. Курбатов Е.Р., аспирант Газизова А.Ф, доцент кафедры аналитической химии, к.ф.н. Курбатова А.А.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия».

Форма и эффективность внедрения: для углубленного исследования в качестве анальгетических средств рекомендуются бензилиденгидразид NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-нитро бензилиденгидразид NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты, 2-нитро бензилиденгидразид NH-фуроил-5-йодантраниловой кислоты время оборонительного рефлекса для которых, при пероральном введении, составляет 24,80; 26,72 и 23,28с соответственно.

Заведующий кафедры физиологии,
доцент, кандидат медицинских наук

Рудакова И.П

«Утверждаю»

Проректор по научной работе и инновациям
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Пермский
государственный национальный исследовательский
университет» Министерства образования и науки РФ

А.Л. Ветров

июнь 2018г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование разработки: замещенные гидразиды: 4-бром бензилиденгидразид NH-фууроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-йод бензилиденгидразид NH-фууроил-5-йодантраниловой кислоты 4-N-диэтиламино бензилиденгидразид NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты и 4-хлор бензилиденгидразид NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющие анальгетическое действие.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к. фарм. н. Курбатов Е.Р., аспирант кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения Газизова А.Ф., доцент кафедры аналитической химии, к. фарм .н. Курбатова А.А.

Место внедрения: Научно-исследовательская лаборатория биологически активных соединений ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки РФ.

Форма и эффективность внедрения: для углубленного исследования в качестве анальгетических средств рекомендуются замещенные гидразиды: 4-бром бензилиденгидразид NH-фууроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-йод бензилиденгидразид NH-фууроил-5-йодантраниловой кислоты, 4-N-диэтиламино бензилиденгидразид NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты и 4-хлор бензилиденгидразид NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты % уменьшения корчей которых, при пероральном введении составляет 87,7; 90,1; 87,7 и 87,1%, соответственно.

Заведующий НИЛ биологически активных соединений,
доцент кафедры экологии человека и БЖД
канд. фарм. наук

Р.Р. Махмудов

«Утверждаю»

Проректор по НИР федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Доцент

Дозморова Н.В.

« 11 » октября 2018г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование разработки: методика синтеза 2-арил(алкил)-3R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов образующихся при нагревании до 155°C в среде ДМФА 3R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с ароматическими альдегидами.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Курбатов. Е.Р., аспирант Газизова А.Ф., доцент кафедры аналитической химии к.ф.н. Курбатова А.А.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

Форма и эффективность внедрения: для применения в научно-исследовательской работе студентов, аспирантов, соискателей кафедры общей и органической химии в области синтеза новых гетероциклических соединений.

Заведующий кафедры общей и органической химии

Профессор, доктор химических наук

Гейн В.Л.