

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»

На правах рукописи

КУРБАТОВ  
Евгений Раисович

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДАХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ,  
3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ, ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНОВ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени доктора  
фармацевтических наук

Научный консультант:  
Доктор фармацевтических наук,  
профессор КОРКОДИНОВА Л.М.

Пермь – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПРОИЗВОДНЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ И 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ: СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» (обзор литературы)	14
1.1. Антраниловая кислота и ее производные. Распространение в природе	14
1.2. Биологическая активность производных антраниловых кислот	18
1.2.1. Противомикробная и противовирусная активность	18
1.2.2. Противовоспалительная и анальгетическая активности	21
1.2.3. Другие виды активности	22
1.3. Получение N-замещенных галоген(Н)антраниловых кислот	31
1.3.1. Синтез N-ацилантраниловых кислот	31
1.3.2. Получение N-алкил(алкенил)антраниловых кислот	35
1.4. Синтез сложных эфиров	36
1.5. Получение 3,1-бензоксазин-4-онов	37
1.6. Синтез N-замещенных антраниламидов и гидразидов	40
1.7. Получение хиназолин-4-онов	45
1.8. Количественные соотношения «структура - активность»	53
1.9. Применение производных антраниловой кислоты в медицинской практике	63
Глава 2. СИНТЕЗ N-АЦИЛ-5-ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, ИХ АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ, ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНОВ, 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ (собственные исследования)	67
2.1. Получение N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот и их натриевых солей	67

2.2.	Синтез 2-R-3,1-бензоксазин-4-онов	73
2.3.	Получение сложных эфиров N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот	76
2.4.	Синтез амидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот	83
2.5.	Получение гидразидов и N'-ацилгидразидов N-ацилантраниловых кислот	97
2.6.	Синтез и свойства 3-аминохиназолин-4(3H)-онов и их производных	107
2.6.1.	Получение 3-аминохиназолин-4(3H)-онов	107
2.6.2.	Синтез 2-замещенных 3-R-аминохиназолин-4(3H)-онов	112
2.6.3.	Получение 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов	118
	Экспериментальная часть	121
	Глава 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ	129
3.1.	Анальгетическая активность	129
3.2.	Противовоспалительная активность	134
3.3.	Гипогликемическая активность	146
3.4.	Противомикробное действие	151
	Глава 4. РАСЧЕТ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЛЕКУЛ И УСТАНОВЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ	166
4.1.	N-замещенные антраниловые кислоты	168
4.2.	Ариламиды N-замещенных антраниловых кислот	169
4.3.	Ариламиды N-ацил-N-алкенил(алкил)антраниловых кислот	171
4.4.	Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антраниловых кислот	173

Глава 5. ХАРАКТЕРИСТИКА АМИДА N-АЛЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ	175
ВЫВОДЫ	199
РЕКОМЕНДАЦИИ	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	202
ПРИЛОЖЕНИЕ	242

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы.

Целенаправленный синтез малотоксичных биологически активных веществ на основе изучения связи «структура – активность» является важной задачей фармацевтической химии.

В последние годы приоритет отдается исследованию веществ, близких по структуре к природным. Антраниловая кислота является продуктом обмена природных веществ в живом организме, а её производные проявляют широкий спектр фармакологической активности.

Поиск веществ обладающих высокой противовоспалительной, анальгетической активностью и малой токсичностью является актуальным, т.к. запоздалое и несвоевременное применение средств противовоспалительного действия при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани с хроническим прогрессирующим течением, может привести к инвалидности больных. Актуален поиск соединений и с гипогликемическим действием. В органическом синтезе производные антраниловой кислоты используются как источники получения различных гетероциклических соединений, среди которых обнаружены вещества с противовирусным, противоопухолевым, туберкулостатическим и другими видами активности.

Не менее важным является установление количественной зависимости биологического действия от структуры, т.к. использование расчетных методов позволяет значительно снизить материальные издержки на целенаправленный синтез биологически активных веществ. На кафедре фармацевтической химии Пермской государственной фармацевтической академии в результате многолетних исследований, в этой области, были получены соединения, обладающие выраженными противовоспалительной и анальгетической активностями, а также продолжаются исследования по изучению количественной связи «структура – активность».

**Цель и задачи исследования.** Совершенствование известных и разработка новых методик синтеза ранее неизвестных соединений в рядах галоген(Н)антраниловых кислот, хиназолин-4(3Н)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов с различными видами биологической активности; изучение связи структуры с фармакологическим действием полученных соединений, а также разработка лабораторного регламента на амид N-аллилантраниловой кислоты.

Для достижения намеченной цели необходимо было решить следующие задачи:

⇒ осуществить синтез производных N-ацил-5-галоген(Н)-антраниловых кислот, хиназолин-4(3Н)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов, изучить структуру и физико-химические свойства продуктов синтеза;

⇒ выявить качественную связь фармакологического действия со структурой синтезированных соединений;

⇒ провести обоснованный выбор некоторых рассчитанных квантово-химических параметров для получения уравнений регрессии; получить корреляционные уравнения, количественно описывающие зависимость анальгетического эффекта от выбранных квантово-химических параметров и позволяющие прогнозировать уровень анальгетического действия гипотетической молекулы; теоретически спрогнозировать и экспериментально подтвердить пригодность полученных уравнений;

⇒ отобрать наиболее активные соединения для рекомендации их на углубленные исследования;

⇒ модернизировать методику синтеза и разработать лабораторный регламент на субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты.

**Научная новизна исследования.** Разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-

4(3H)-онов, структура которых установлена на основании ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

Предложен новый подход к синтезу 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиназолин-4(3H)-онов с нагреванием до температуры плавления и выдерживании в течение 1-2 мин гидразидов N-ацил-галоген(H)антраниловых кислот.

Разработана методика получения амида 5-йодантраниловой кислоты йодированием амида антраниловой кислоты при комнатной температуре в течение 3ч и усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, как перспективного соединения для внедрения в медицинскую практику.

Выявлены вещества, обладающие высокой противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активностью, для которых была определена острая токсичность.

Проведен качественный анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений в сравнении с лекарственными препаратами и установлены закономерности зависимости биологической активности от характера заместителей и структурных особенностей молекулы.

Впервые установлены количественные соотношения «структура – анальгетическая активность» (AA) с параметрами квантово-механических расчетов, таких как: заряды на атомах кислорода и углерода карбонильной группы и атомах азота и водорода антраноильного фрагмента, полная тепловая энергия молекулы, энергия Хартри-Фока.

Выбраны многопараметровые уравнения с высоким коэффициентом корреляции, позволяющие прогнозировать уровень активности по структуре вещества, и апробированы на нескольких соединениях. На способ отбора веществ с анальгетической активностью получен патент на изобретение № 2504771.

Разработан лабораторный регламент синтеза на субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты.

Научная новизна подтверждена 3 патентами на изобретение (№ 2447059, № 2337101, № 2504771) и одним положительным решением о выдаче патента на изобретение (№ 2012122440/04(034056)).

**Практическая значимость работы.** В процессе работы синтезировано 213 соединений, не описанных ранее в литературе. На основе скрининга проведены экспериментальные исследования веществ на противовоспалительную активность 47 соединений, анальгетическую – 18, антимикробную – 135, гипогликемическую – 26 и противогрибковую – 9. Выявлены вещества, представляющие интерес для дальнейшего изучения: с анальгетической активностью – аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты; с высокой противовоспалительной активностью (ПВА) – бензиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты; с гипогликемической активностью – адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты.

Установлена зависимость АА от структуры соединений и отдельных фрагментов молекул, а также исследована взаимосвязь с квантово-химическими параметрами. Количественное соотношение «структура – анальгетическое действие» позволило обосновать пути направленного синтеза высокоэффективных соединений с анальгетическим действием.

Разработанный лабораторный регламент способствует в дальнейшем получению субстанции промышленного производства.

По результатам научных исследований были оформлены 6 актов внедрения. Новый подход к синтезу 3-амино-2-R-6-галогензамещенных

хиназолин-4(3H)-онов на основе гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот используется аспирантами Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) на кафедре органической химии для получения новых соединений.

Найденная количественная взаимосвязь между уровнем анальгетического действия и квантово-химическими характеристиками молекул применяется для прогнозирования уровня анальгетической активности новых веществ в научно-исследовательской работе кафедры зоологии и экологии позвоночных ПГНИУ.

Для углубленных исследований переданы: адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющий гипогликемическую активность (получено положительное решение на выдачу патента) и запатентованные аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты с анальгетической активностью в научно-исследовательскую лабораторию биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ и на кафедру зоологии и экологии позвоночных ПГНИУ.

Модифицированные методики синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, приведенные в лабораторном регламенте, позволили получить качественную субстанцию, которая отвечает требованиям ФСП, что подтверждено актами апробации из лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» и лаборатории филиала ФГУП «НПО «Микроген»» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед»».

Отдельные фрагменты диссертационной работы используются на кафедре фармацевтической химии ГБОУ ВПО ПГФА в учебном процессе при проведении лабораторных занятий по теме «Анализ лекарственных средств по функциональным группам» и при чтении лекции «Ароматические кислоты и их производные».

**Апробация работы.** Материалы работы докладывались и обсуждались на V Международной медико – фармацевтической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 600-летию Черновцов (Черновцы, 2008); Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование» (Пермь-Салоники, 2006); XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006); XII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2011); Української науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанції» (Харьков, 2009); Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы» (Пермь, 2006); Всероссийской конференции «Инновационные недра Кузбасса. IT – технологии» (Кемерово, 2007); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012); Первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013); V Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании новых лекарственных средств» (Волгоград, 2013); Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы судебно-химических, химико-токсикологических исследований и фармацевтического анализа» (Пермь, 2009); Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ПГФА «Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств» (Пермь, 2007); Российской научно-практической конференции, проводимой в рамках 14-й международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2008); Итоговой научной конференции, сотрудников КГМУ, Центрально-черноземного научного центра Современное состояние и пути

оптимизации лекарственного обеспечения населения «Университетская наука: Взгляд в будущее» (Курск, 2011); научных конференциях профессорско-преподавательского состава ПГФА 2006-2009 гг.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50 007422). Тема утверждена на заседании Ученого совета Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 4 от 28 декабря 2006г.

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Личное участие автора выразилось в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы о методах получения и биологической активности производных антраниловой кислоты, постановке проблемы, теоретическом обосновании задач, выборе подходов к их решению, непосредственном участии на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований, разработке и усовершенствовании методик синтеза, проведении синтезов, теоретической обработке и интерпретации полученных результатов, разработке способа отбора анальгетических средств и лабораторного регламента амида N-аллилантраниловой кислоты, написании научных статей и тезисов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 39 работ, из них 14 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК, 3 патента на изобретение и одно положительное решение на выдачу патента.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научное положение диссертации соответствует формуле специальности

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенных исследований соответствуют области исследований специальности, а именно п. 1 паспорта специальности фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы (298 наименований). Объем диссертации составляет 241 страницу машинописного текста.

В первой главе приводится обзор литературы по синтезу, свойствам, биологической активности и возможности установления качественных соотношений «структура – активность» в рядах производных N-замещенных галоген(H)антраниловых кислот.

Вторая глава посвящена синтезу и изучению свойств N-ацил-5-галоген(H)антраниловых кислот, их амидов, эфиров и гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3H)-онов.

В третьей главе приведены результаты биологических исследований синтезированных соединений.

В четвертой главе представлены результаты квантово-химических расчетов и корреляционные уравнения, описывающие зависимость анальгетического действия от квантово-механических параметров.

Пятая глава содержит лабораторный регламент синтеза и физико-химические характеристики амида N-аллилантраниловой кислоты, перспективного для внедрения в медицинскую практику.

**На защиту выносятся:**

1. Разработка методик синтеза N-ацил-5-галогенантраниловых кислот, их эфиров, амидов и гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3H)-онов;
2. Физико-химические свойства и доказательство структуры полученных соединений на основе спектральных данных;

3. Анализ качественной зависимости противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической, противомикробной активностей от структуры полученных веществ;

4. Теоретически рассчитанная количественная зависимость «структура – анальгетическая активность» с использованием многопараметровых уравнений для поиска эффективных соединений;

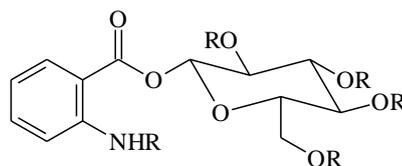
5. Разработка и оптимизация методик синтеза биологически активного вещества – амида N-аллилантраниловой кислоты.

**ГЛАВА 1. ПРОИЗВОДНЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ  
ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ И  
3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ: СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ  
«СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» (обзор литературы)**

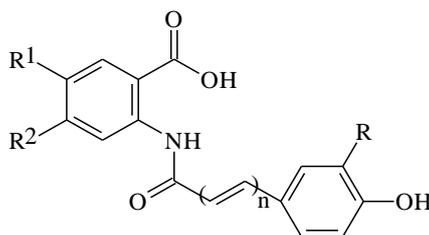
**1.1. Антраниловая кислота и ее производные. Распространение в  
природе**

Производные антраниловой кислоты широко распространены в природе. Они содержатся в растениях в составе эфирных масел [1], алкалоидов [2], являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов [3, 4].

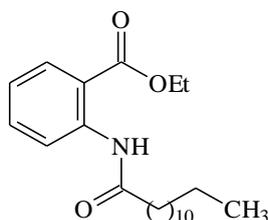
Тропический фрукт *Bromelia plumieri* содержит 1-О-β-D-глюкопиранозилантранилат и его ацетильные производные [5].



Из растения *Ononis natrix* выделена N-арахидилантраниловая кислота [6]. В листьях овса (*Avena sativa L.*) обнаружен ряд замещенных N-циннамоилантранилатов.

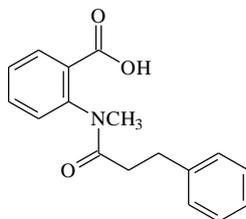


В корнях *Gentiana tibetica* найден этиловый эфир N-деcanoилантраниловой кислоты [7].



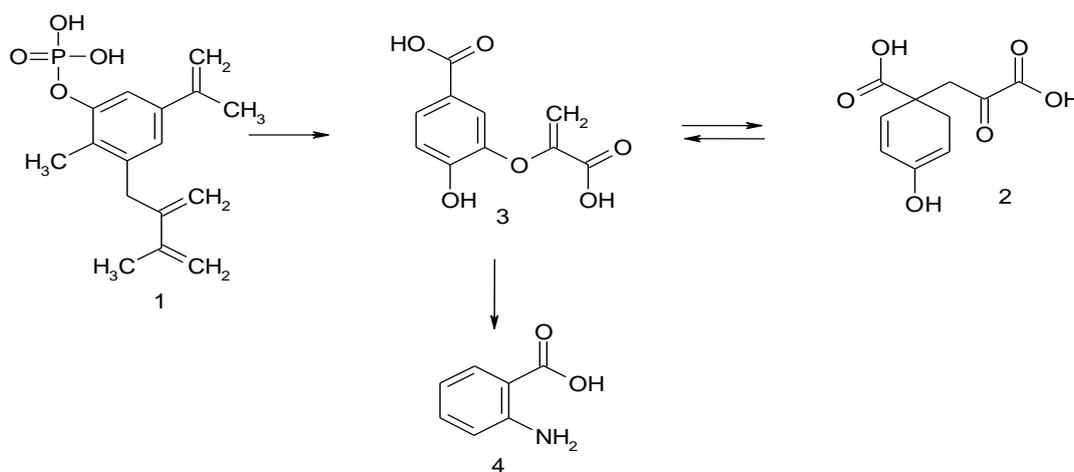
Из растения *Isatis tinctoria* наряду с гликозидами выделен метиловый эфир N-карбамоилантраниловой кислоты [8]. Антраниловая кислота продуцируется культурой *Claviceps purpurea* [9].

N-Метил-N-(3-фенилпропионил)антраниловая кислота содержится в морской культуре *Streptomyces sp.* [10]:



В ряде живых организмов антраниловая кислота является одним из продуктов катаболизма триптофана и может участвовать в его синтезе [11]. Триптофан – (*β*-индолиламинопропионовая, или *α*-2-амино-3-(1*H*-индол-3-ил)пропионовая кислота) — незаменимая ароматическая *α*-аминокислота, входящая в состав белков и поступающая в организм человека с пищей белкового или растительного происхождения. Нарушение метаболизма может явиться причиной изменения нормального физиологического состояния организма человека и животных [12-15]. Биосинтез антраниловой кислоты протекает преимущественно по шикиматному пути [16].

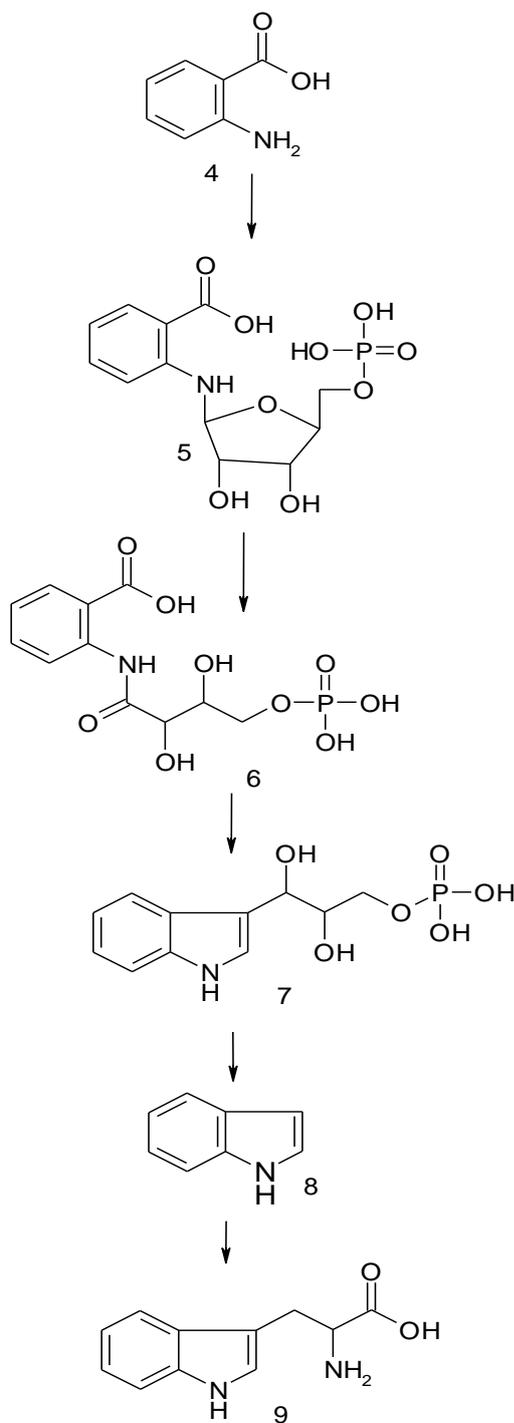
Стадии биосинтеза антраниловой кислоты:



1 – 5-дегидрошикимовая кислота; 2 – префенат; 3 – хоризмат; 4 – антраниловая кислота.

Из хоризмата (3) синтезируется антраниловая кислота (4). Донором аминогруппы выступает амидный азот глутамина либо аммоний. В результате реакции образуется также пируват.

Схема биосинтеза триптофана на основе антраниловой кислоты:



5 – аминокликазид; 6 – 1-(2-карбоксифениламино)-1'-диокси-D-рибулозо-5'-фосфат; 7 – индол-3-глицерофосфат; 8 – индол; 9 – L-триптофан

1. Анраниловая кислота (4) фосфорилируется фосфорибозилпирофосфатом с образованием фосфорибозилантранилата (5).

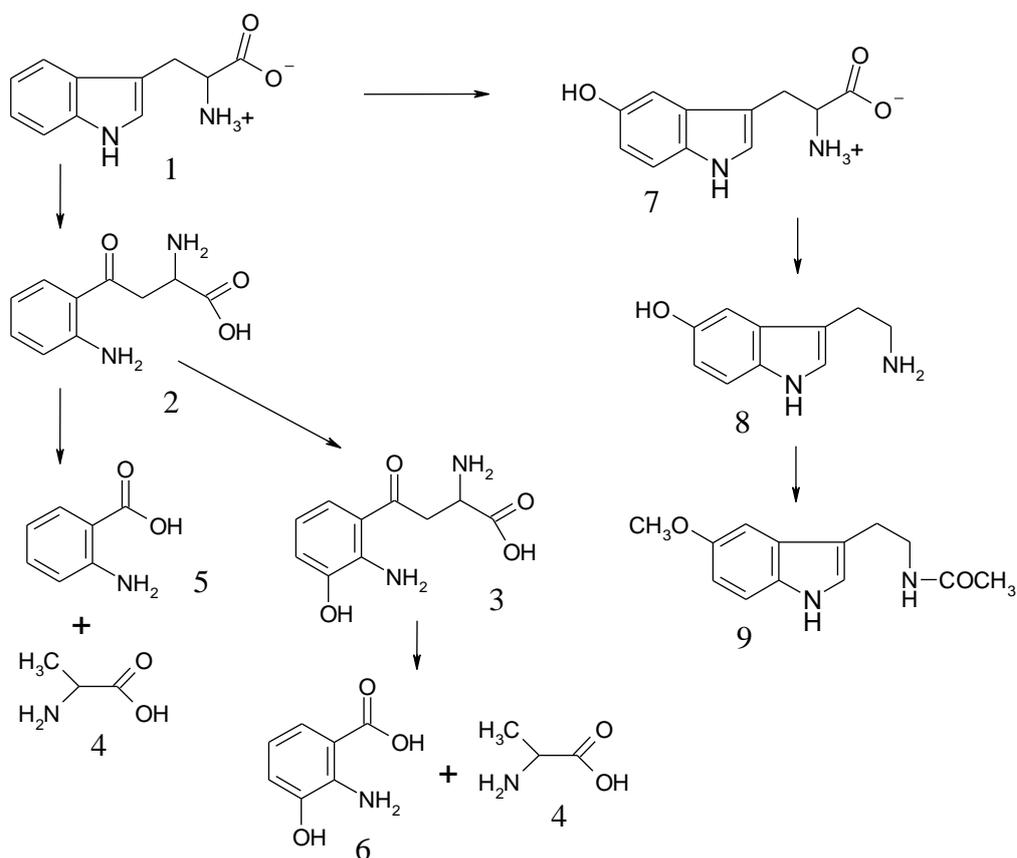
2. Фосфорибозилантранилат изомеризуется в фосфорibuлозилантранилат (6).

3. Циклизация фосфорibuлозилантранилата (6), сопровождаемая декарбоксилированием-дегидратацией приводит к индол-глицерол-фосфату (7).

4. Заместитель отщепляется в виде глицеральдегид-3-фосфата, происходит замена этого заместителя на другой трехуглеродный заместитель, происходящий из молекулы L-серина. Реакция протекает через промежуточное образование незамещенного индола (8). Реакция пиридоксальзависима и заканчивается образованием L-триптофана (9).

В организме человека и животных метаболизм триптофана протекает по трем путям: кинурениновому, серотониновому и индолному.

#### Схема метаболизма триптофана:



- **Кинурениновый** (основной путь) при котором происходит окисление и разрушение индольного кольца с образованием производных кинуреновой и антраниловой кислот. Кинуренин (2) — промежуточный продукт обмена триптофана (1) при его биологическом превращении в никотиновую кислоту, но большая часть триптофана (1) распадается до ацетил-S-КоА [17, 18]. При ферментативном окислении кинуренин (2) превращается в 3-оксикинуренин (3), который под действием фермента кинурениназы, расщепляется с образованием аланина (4) и антраниловой (5) или 3-оксиантраниловой кислоты (6).

- **Серотониновый** происходит окисление до 5-окситриптофана (7) и далее превращение в серотонин (8) и мелатонин (9).

- **Индольный** – образование индольных производных, которые затем конъюгируются и выводятся с мочой.

Соответственно в зависимости от путей метаболизма, серотонинового или кинуренинового, образуются те или иные продукты обмена: серотонин, триптамин, никотиновая, антраниловая кислоты и другие вещества.

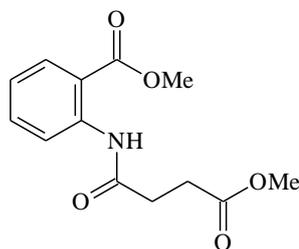
## **1.2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ**

Участие антраниловой кислоты в биохимических процессах обеспечивает широкий спектр биологических реакций, вызываемый производными антраниловой кислоты, на различных уровнях организации живой материи, начиная с вирусов.

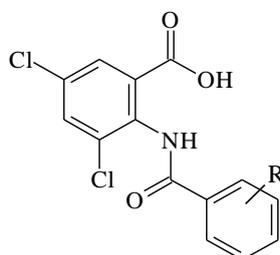
### **1.2.1. Противомикробная и противовирусная активность**

Возможно, одной из причин действия антраниловой кислоты и её производных на различные бактерии и грибки является её участие в биосинтезе ряда антибиотиков [11].

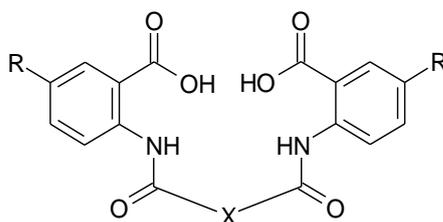
Метилловый эфир сукцинилантраниловой кислоты, выделенный из *Jolya laminarioides*, проявляет антимикробную активность по отношению к *Escherichia coli* и *Shigella boydii* [19].



Изучена противомикробная активность N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловых кислот в опытах *in vitro* и *in vivo* [20].



Наряду с противомикробным действием обнаружено и противовирусное. Так, ряд бисантраниловых кислот в микромолярных концентрациях ингибирует обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1 и 2. Установлено, что противовирусная активность зависит от наличия в структуре данных соединений карбоксильных групп и атомов брома [21].

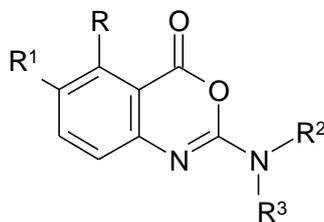


R=H, Hal, OH, Me, MeO, NHCOMe, CN, CF<sub>3</sub>, SMe, Het, Ar;

X=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n=3-6.

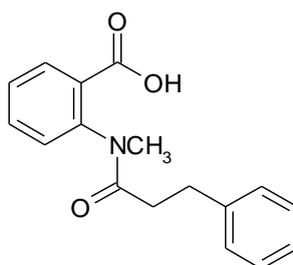
У некоторых N-ацил-5-замещенных антраниловых кислот выявлена активность по отношению к вирусу энцефаломиокардита *Col-SK* [22], наиболее эффективными оказались N-ацетил-5-хлор(5-метокси)антраниловые кислоты.

Противовирусным действием обладают не только антраниловые кислоты, но и продукты их циклизации – 2-амино-3,1-бензоксазин-4-оны, которые могут применяться для лечения вирусных инфекций [23, 24]:

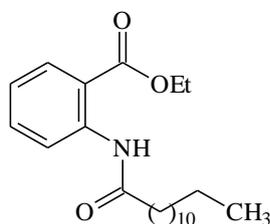


R=H, галоген, алкокси, алкил; R<sup>1</sup>=H, галоген, алкил, алкиламино; R<sup>2</sup>=H, алкил, гетероциклоалкил, арил; R<sup>3</sup>=H, алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил.

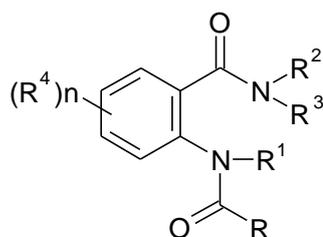
N-Метил-N-3-фенилпропионилантраниловая кислота, выделенная из морской культуры *Streptomyces sp.*, обладает фитотоксическим эффектом [25]:



Кроме противомикробной активности у производных антраниловой кислоты обнаружено фунгицидное действие [26]. Этиловый эфир N-ацилантраниловой кислоты, выделенный из корней *Gentiana tibetica*, ингибирует рост грибов *Candida albicans* и *Aspergillus flavus*, в концентрации 80 и 60 мг/мл, соответственно [7].



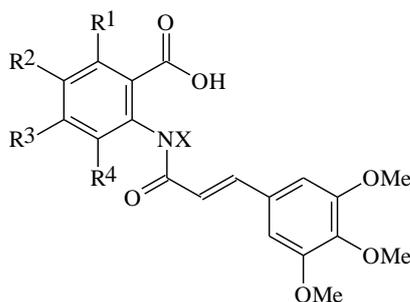
В ряде патентов упоминается инсектицидное и артроподоцидное действие антраниламидов [27, 28], которые проявили высокий уровень защиты растений (повреждение 10% или менее) в тесте с *Diamondback moth*:



R = Ph, нафтил, Het, Ar; R<sup>1</sup> = H, Alk, Alkenyl; R<sup>2</sup> = H, Alk, AlkO;

R<sup>3</sup> = H, Alk, cycloalkyl; R<sup>4</sup> = H, Alk, Hal; n = 1-4.

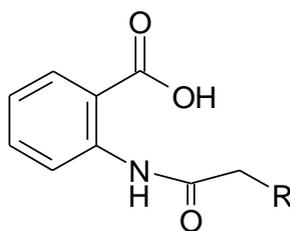
N-(3,4,5-Триметоксициннамоил)антраниловые кислоты предложены в патенте [29] как средства против болезней растений, вызванных *Lepidoptera*.



R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> = H, Hal, Alk, Ph, OH, AlkO, AcO; X = H, Alk.

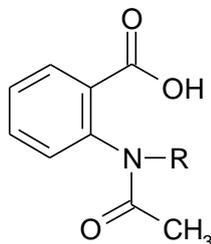
### 1.2.2. Противовоспалительная и аналгетическая активности

Известно, что некоторые N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловые кислоты проявляют выраженную противовоспалительную активность [20, 30]. Противовоспалительное действие производных антраниловой кислоты исследовано на моделях каррагенинового воспаления и адьювантного артрита [31], наиболее активными оказались нитропроизводные и соединения, содержащие трифторметильный заместитель. Изучена способность N-(фенокси(фенил)ацетил)антраниловой кислоты угнетать *in vitro* 3- $\alpha$ -гидроксистероидную дегидрогеназу, по результатам исследования предсказано высокое противовоспалительное действие *in vivo*, превышающее действие ацетилсалициловой кислоты в 3,5 раза [32].

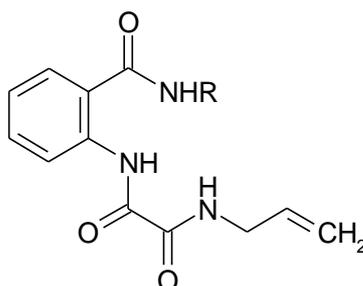


R = Ph, PhO.

В Пермской государственной фармацевтической академии проф. Коркодиновой Л.М. с соавторами получены производные N-ацилантраниловой кислоты [33], проявляющие противовоспалительную активность:



Очень часто противовоспалительное действие сочетается с анальгетическим. Так у ряда амидов N-ацилантраниловой кислоты был обнаружен не только противовоспалительный эффект, но и анальгетическое действие [34].



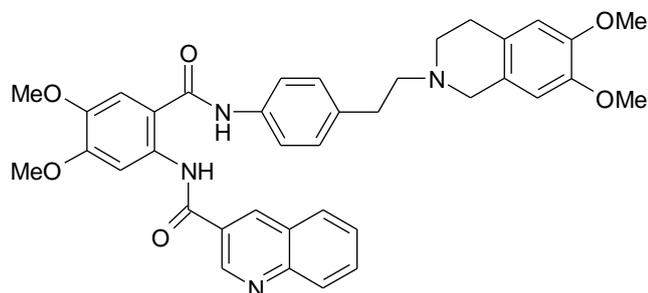
Для N-салицилоилантраниловых кислот [35] и N-(адамантоил-1)антраниловых кислот наряду с противовоспалительным также выявлено анальгетическое действие [36].

### 1.2.3. Другие виды активности

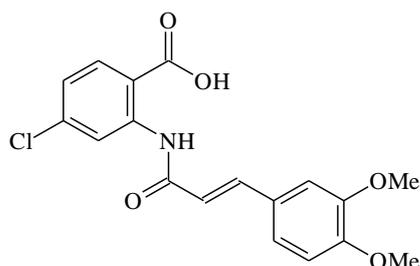
N-(4-Карбоксибензоил)антраниловая кислота может применяться как лекарственное вещество, ослабляющее или устраняющее побочное действие противоопухолевых средств [37, 38].

На основании исследований, проведенных *in vivo* и *in vitro*, среди антраниламидов выявлены эффективные ингибиторы Р-гликопротеина, ответственного за устойчивость опухолевых клеток к медикаментам [39].

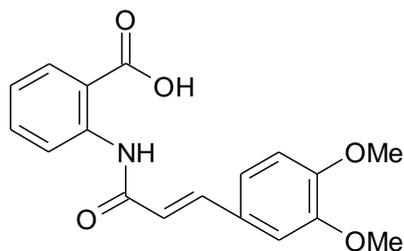
Соединение эффективно и специфически угнетает Р-гликопротеин. Установлено его потенцирующее действие на активность многих цитотоксических средств [40].



Производные N-метоксибензоил(метоксициннамоил)антраниловой кислоты наряду с противовоспалительным действием обладают и антиаллергическим [41], высокую активность проявляет N-(3,4-диметоксициннамоил)-4-хлорантраниловая кислота.

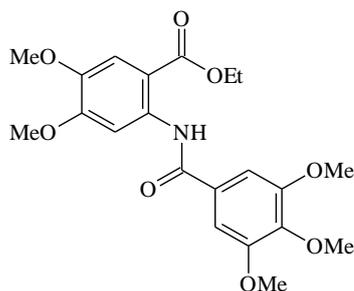


N-(3,4-Диметоксициннамоил)антраниловая кислота [42-44] проявляет противоаллергическое действие и может применяться в качестве средства для лечения и профилактики заболеваний, связанных с чрезмерной пролиферацией пигмента эпителиальных клеток ретиноля [45]. Ранее данное соединение было предложено как ингибитор субэпителиального помутнения роговицы в виде глазных мазей и капель [46]:

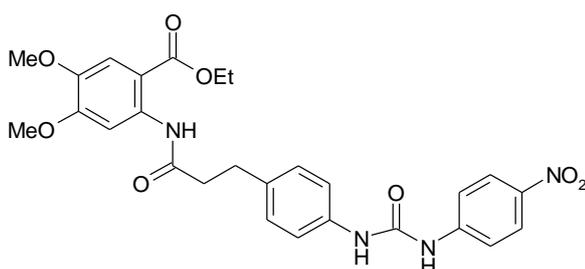


Исследована способность ряда N-ацилантраниловых кислот, их эфиров и амидов угнетать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры и эндотелия коронарной артерии человека [47], обнаружено соединение,

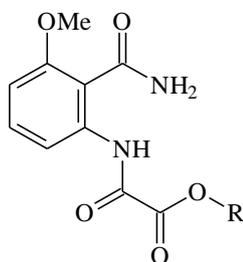
превосходящее по силе и селективности действия структурно близкий препарат траниласт, следующей структуры:



Японскими учеными проведена оценка ингибирующей активности ряда производных диариламидомочевины по отношению к клеткам гладких мышц (КГМ) и эндотелиальных клеток коронарной артерии человека. Установлено, что полученное соединение значительно превосходит траниласт по селективности и способности ингибировать пролиферацию КГМ [48]:



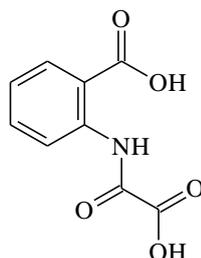
Антраниламиды способны угнетать высвобождение гистамина и легочную анафилаксию, предполагается, что механизм действия подобен таковому для натрий кромогликата [49, 50], т.е. ингибируют иммуноглобулин Е (IgE), связанный с высвобождением гистамина [51].



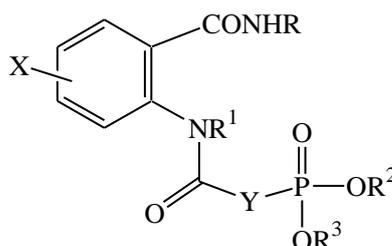
R= Ac, Me.

Производные оксалилантраниловой кислоты предложены для лечения диабета типа I и II, ожирения, иммунных расстройств, аллергических заболеваний, болезней, связанных с нарушениями гормонального фона,

установлено, что сама оксалилантраниловая кислота ингибирует протеинтирозинфосфатазу типа 1В в концентрации 20 мкг/мл [52].

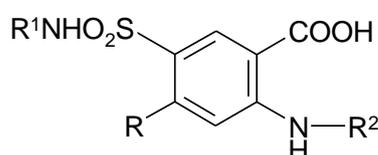


$\alpha$ -(Пиперазил-1-ил)ацетамидоантраниловые кислоты, могут применяться для лечения диабета [53, 54]. В патенте [55] описана группа фосфорсодержащих амидов антраниловой кислоты, обладающих антидиабетическими свойствами, некоторые соединения из данного ряда при пероральном введении в дозе 100 мг/кг уменьшали содержание глюкозы в крови крыс на 20%.



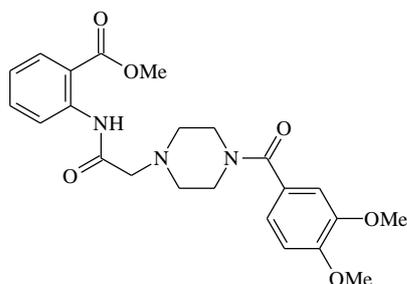
$R = R^1 = H, Alk; R^2 = R^3 = Alk; X = H, Alk, Hal; Y = Alkylene; n = 0-2$ .

Производные антраниловой кислоты оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, например, проявляют кардиопротекторную активность и могут применяться для лечения и профилактики сердечно – сосудистых заболеваний [56]:

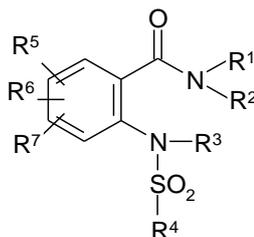


$R = H, \text{галоген}, \text{алкил}, \text{циклоалкил}, \text{CN}, \text{Ph}; R^1 = \text{алкил}, \text{циклоалкил}, \text{гетарилэтил};$   
 $R^2 = \text{фенилалкил}.$

Метилловый эфир N-ацилантраниловой кислоты описан в патенте как кардиотоническое средство, улучшающее коронарное кровоснабжение и усиливающее сокращение миокарда предсердий на 75% [57].

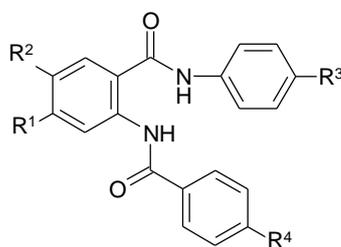


Для лечения аритмии предложены производные антраниламидов [58, 59]:



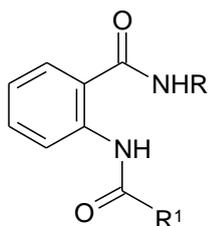
$R^1 = (CH_2)_xR$ ;  $R = Ph$ , тиенил, фурил;  $x = 0 - 5$ ;  $R^2, R^3 = H$ , алкил;  $R^4 =$  алкил, Ph, нафтил, гетарил;  $R^{5-7} =$  галоген,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $COOMe$ ,  $CONH_2$ , Ac, OH, алкил и др.

$N^2$ -Ароилантраниламиды [60] эффективно ингибируют человеческий фактор *Xa*, являясь перспективным классом биологически активных веществ для лечения тромбоэмболических расстройств.



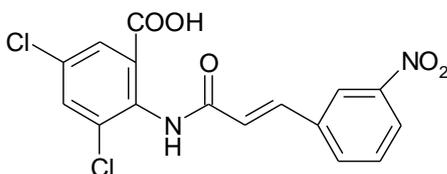
$R^1, R^2 = H, NO_2, NHAc, NHSO_2Me, NHSO_2Ph$ ;  $R^3 = H, t-Bu, Et, CF_3, Cl, Br, OMe$ ;  
 $R^4 = H, OMe, t-Bu$ .

В качестве антитромбических агентов предложены амиды  $N$ -ацилантраниловой кислоты следующей формулы [61, 62]:

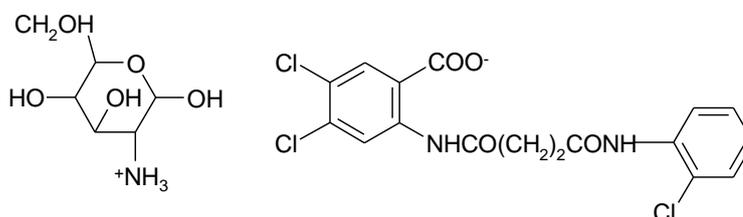


$R = Ph$ , гетарил ;  $R^1 =$  арил, гетарил.

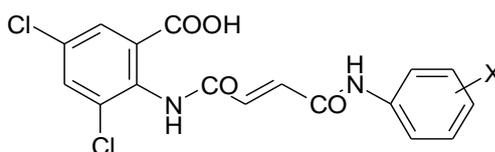
3,5-Дихлор-2-[3-(3-нитрофенил)-акрилоиламино]-бензойная кислота, проявляет противовоспалительное, анальгетическое, диуретическое и желчегонное действия [63]:



Получены и запатентованы D-(+) – глюкозоаммонийные соли N-замещенных антраниловых кислот [64]. D-(+) – глюкозоаммонийная соль 2'-хлоранилид-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, проявляет нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую активности [65]:

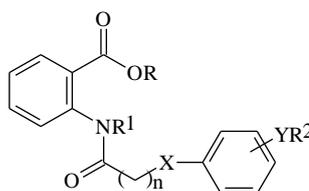


2-Хлоранилид (4-броманилид) 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты оказывает нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую активности [66, 67]:



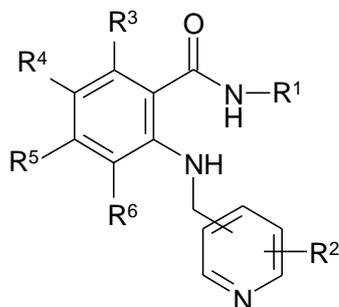
X=2-Cl, 4-Br.

В качестве антагонистов фактора роста эндотелиальных клеток сосудов предложены производные антраниловой кислоты [68, 69] следующей формулы:



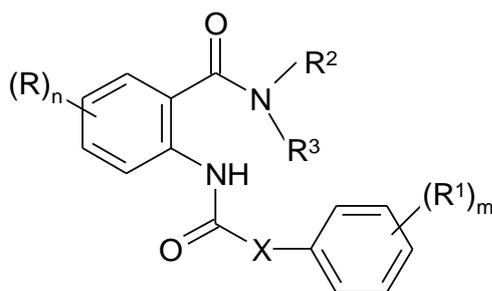
R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Alk; X = O, CH=CH; Y = O, CONH; n = 0-15.

Немецкими учеными предложены в качестве активного ингредиента в составе лекарственных средств антраниламиды, являющиеся селективными ингибиторами рецепторов VEGFR-2 и VEGFR-3, для лечения псориаза, саркомы Капоши, эндометриоза, артритов, атеросклероза и др. заболеваний [70]:



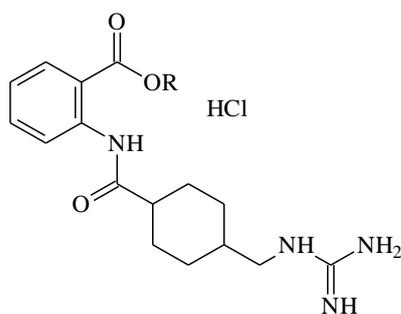
$R^1$  = замещенные алкил;  $R^2$  = замещенные (гетеро)арил, CN;  $R^{3-6}$  = H, Hal, (не)замещенные алкил, алкокси, карбоксиалкил, алкенил, циклоалкил(алкенил), (гетеро) арил.

Производные амидов N-ацилантраниловой кислоты ингибируют разрастание роговицы и предупреждают его рецидивы [71], они эффективны при таких заболеваниях, как ревматизм, псориаз и диабетические ретиниты [72], могут применяться как средства для предупреждения и лечения заболеваний почек [73].

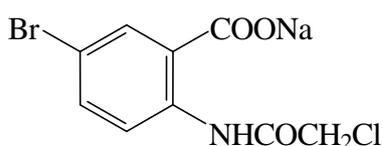


$R, R^1 = H, Hal, OH, Alk, AlkO$ ;  $n = 1, 2$ ;  $m = 1-3$ ;  $R^2, R^3 = H, Alk$ ;  $X = \text{связь}, CH=CH, CH_2, CH_2CH_2$ .

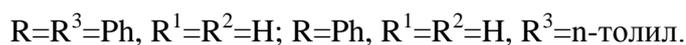
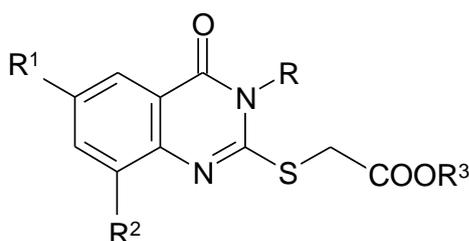
Ряд производных антраниловой кислоты, приведенный в японском патенте [74], был предложен в качестве противоязвенных веществ:



Натриевая соль N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот способна оказывать влияние на свертывающую систему крови. Обнаружено, что соединения проявляют гемостатическую активность, выраженным действием обладает натриевая соль N-фенилацетил-5-бромантраниловой кислоты, которая увеличивает свертываемость крови на 18,2 % [75]. Натриевая соль N-хлорацетил-5-бромантраниловой кислоты, оказывает гемостатическое действие, превышающее препарат сравнения – этамзилат [76]:



В качестве противосудорожных средств исследованы 2-тиопроизводные хиназолин-4(3H)-она, полученные на основе антраниловой кислоты [77]:

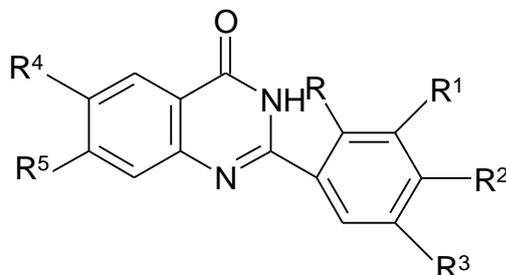


Установлено, что данные вещества проявляют активность сравнимую с фенобарбиталом.

2,3-Дизамещенные хиназолин-4-оны применяются для лечения ожирения, диабета, опухолевых и вирусных заболеваний, дегенеративных изменений центральной нервной системы, в том числе эпилепсии и болезни Паркинсона. Среди 6,7,8-трифторхиназолин-4-онов обнаружены соединения

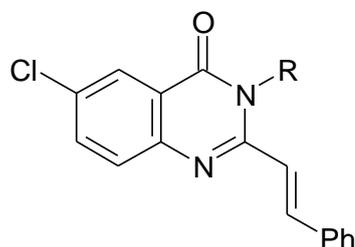
с достаточно высокой туберкулостатической активностью [78], а 5- и 7-фторхиназолиноны проявляют противоопухолевую активность [79].

Американскими учеными получены 2-R-хиназолин-4(3H)-оны, входящие в состав лекарственных средств, эффективных при лечении различных форм злокачественных новообразований [80]:



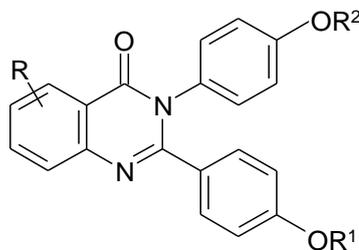
$R, R^2, R^3 = H, (CH_2)_nCH_3, OH, O(CH_2)_nCH_3, F, Cl, Br; R^1 = OCH_3; R^4 = (CH_2)_nCH_3, OH, O(CH_2)_nCH_3; R^5 = H; n = 0-4.$

Итальянскими учеными синтезированы и исследованы на цитотоксичность *in vitro* на клетках лейкемии L-1210 и K-562 в качестве ингибиторов полимеризации тубулина 2-замещенные-3-R-хиназолин-4(3H)-оны [81]:



$R = Ph, \text{пиридинил, изоксазоллил, индазоллил, пиримидинил или пиразолил.}$

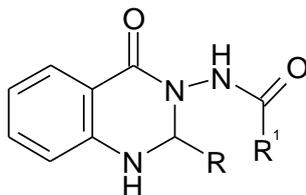
В качестве средств для лечения остеопороза и рака молочной железы защищены патентами соединения следующей структуры [82]:



$R = OH; R^1, R^2 = H.$

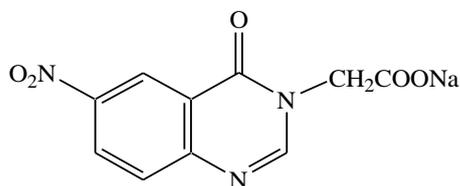
Проведенные исследования 3-ароил(гетероароил)амино-2-замещенных-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинонов на антиоксидантную

активность, показали, что их активность достигает 62% от действия бутилгидрокситолуола – широко применяемого антиоксиданта [83]:



R, R<sup>1</sup> = Alk, Ar и др.;

Натриевая соль 6-нитро-3H-хиназолон-4-ил-3-уксусной кислоты [84] проявляет антиоксидантную и противоишемическую активности на мозговую ткань, не характерные для этого ряда соединений.



Наличие в шестом положении хиназолонового ядра нитрогруппы и то, что соединение является водорастворимой солью, приводит к улучшению фармако-технологических свойств и более выраженному антиоксидантному и противоишемическому действию.

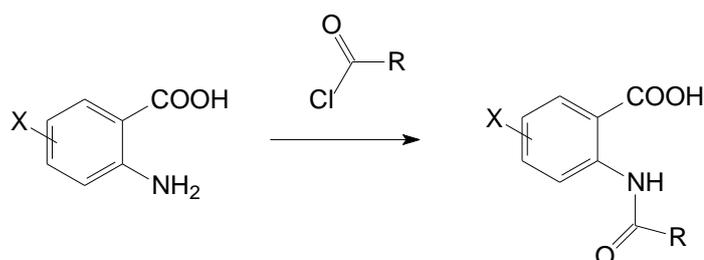
Таким образом, антраниловая кислота и полученные на её основе различные классы веществ являются перспективными для поиска высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений с различными видами биологического действия.

### 1.3. ПОЛУЧЕНИЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

#### 1.3.1. Синтез N-ацилантраниловых кислот

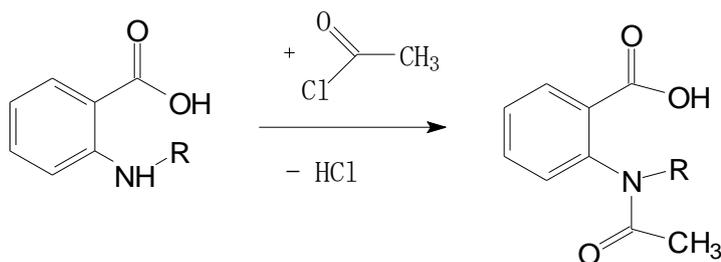
Наиболее распространенным способом получения N-ацилантраниловых кислот является реакция ацилирования (галоген)антраниловой кислоты хлорангидридами и ангидридами кислот.

Хлорангидриды обладают высокой ацилирующей способностью. Реакцию проводят в органическом растворителе (бензоле, дихлорметане, диоксане, пиридине и т.д.) при нагревании, а для нейтрализации образующегося хлороводорода наиболее часто используют органические основания, например триэтиламин, или карбонат натрия (калия), который добавляют в начале или конце синтеза [47, 85 - 89]:



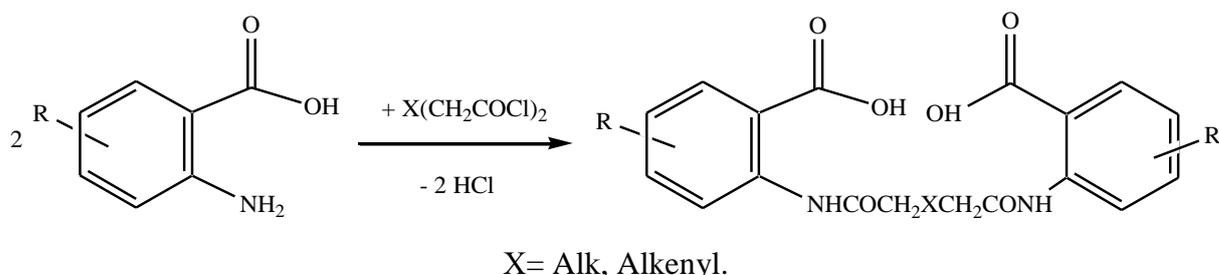
X= H, Hal, и др.; R=*n*-Pr, Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-2, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4, CH<sub>2</sub>Ph, CNPh<sub>2</sub>, 2-фурил и др.

В качестве исходных продуктов могут быть использованы NH-арил(алкил, алкенил) антраниловые кислоты. N-Аллил(3-хлорбутен-2-ил)-N-ацетилантраниловые кислоты получают ацилированием N-аллил (3-хлорбутен-2-ил) антраниловых кислот хлорангидридом уксусной кислоты в среде уксусного ангидрида при охлаждении до - 2°C и перемешивании в течение 3ч [33]:

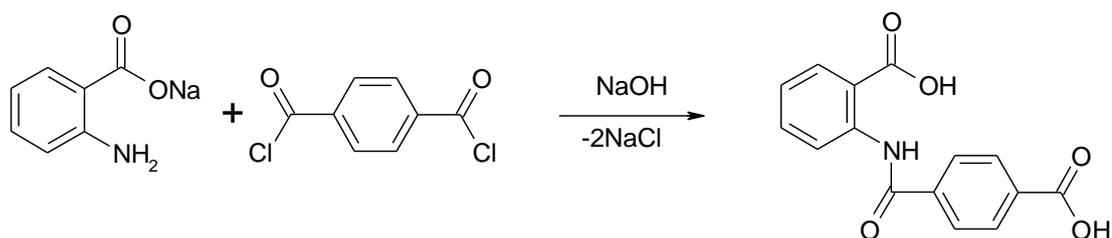


R = CH<sub>2</sub>CH=CClCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>.

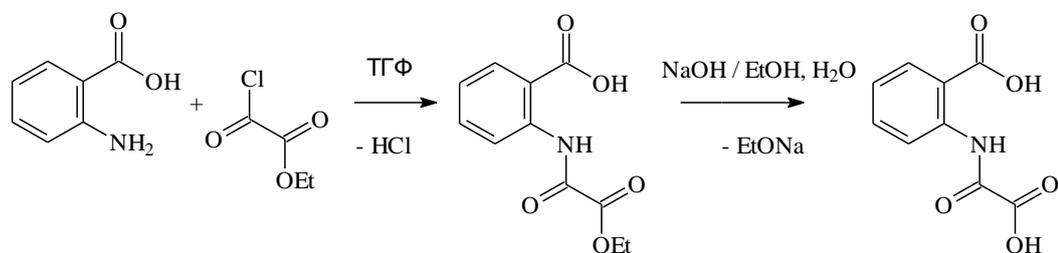
С хлорангидридами дикарбоновых кислот реакции проводят в аналогичных условиях, но в зависимости от соотношения взятых компонентов реакции могут получаться разные продукты. При взаимодействии антраниловых кислот с хлорангидридами дикарбоновых кислот в соотношении 2:1 получены соответствующие N-ацилантраниловые кислоты [21, 90]:



N-(4-Карбоксибензоил)антраниловая кислота [37, 38] синтезирована в результате взаимодействия антранилата натрия в органическом растворителе в присутствии основания при температуре 0 - 4 °С в течение 2 - 10ч с дихлорангидридом терефталевой кислоты взятых в соотношениях 1:1:

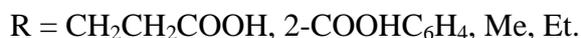
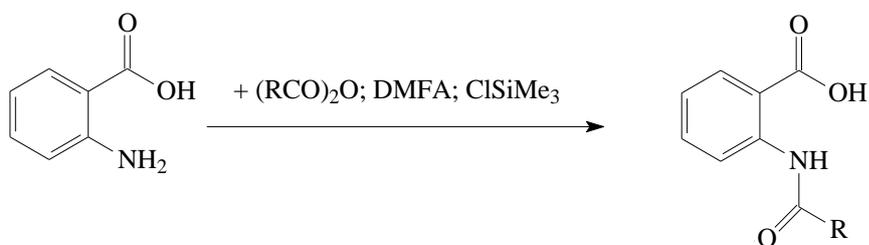


В патенте [52] приводится метод ацилирования антраниловой кислоты этилоксалилхлоридом в тетрагидрофуране (ТГФ) с последующим щелочным гидролизом эфирной группы в спиртоводном растворе:

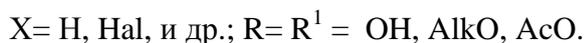
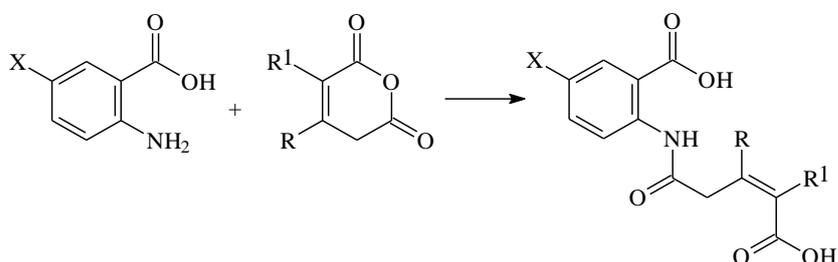


Другими подходящими ацилирующими агентами в синтезе N-ацилпроизводных антраниловой кислоты являются ангидриды карбоновых кислот и циклические ангидриды дикарбоновых кислот, уступающие по ацилирующей способности хлорангидридам, но не дающие в качестве сопутствующего продукта хлороводород.

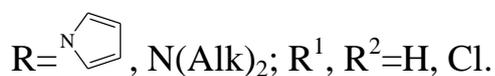
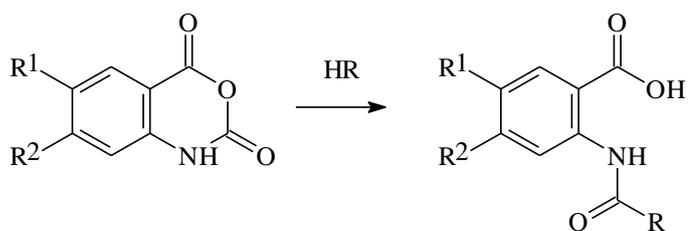
Ацилирование антраниловой кислоты может протекать в трехкомпонентной системе: соответствующий ангидрид в среде ДМФА в присутствии триметилхлорсилана (ClSiMe<sub>3</sub>) [91]:



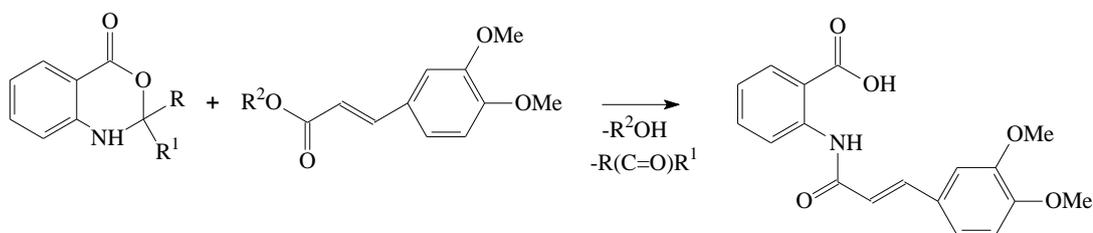
Реакция ацилирования антралиловых кислот циклическими ангидридами протекает при температуре 18-20°C или при нагревании до 80°C в среде органического растворителя (тетрагидрофурана, бензола, диоксана, эфира, этилацетата и т.д.) [92- 94].



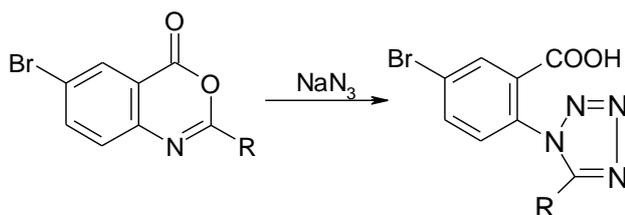
Раскрытие цикла замещенного изатового ангидрида при взаимодействии с нуклеофильными реагентами, в частности с вторичными аминами, приводит к получению N-ацилантралиловых кислот [95]:



Кроме изатового ангидрида используют 3,1-бензоксазин-4-оны. Например, при взаимодействии замещенных бензоксазинов с солями 3,4-диметоксициннамовой кислоты [42, 96] в среде ДМФА при нагревании до 140-150°C в течение 1-2 ч образуется N-(3,4-диметоксикиннамоил)-антралиловая кислота:

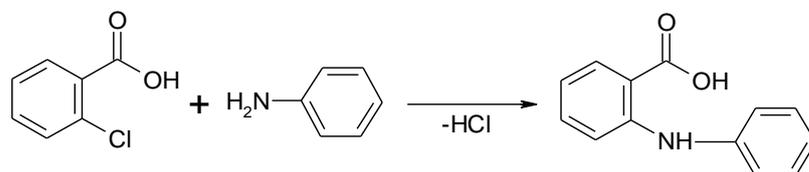


На основе 6-бром-2-R-3,1-бензоксазин-4-она с азидом натрия в среде уксусной кислоты при 115°C была получена 2-(5-R-тетразолил-1)-5-бром-бензойная кислота [97]:

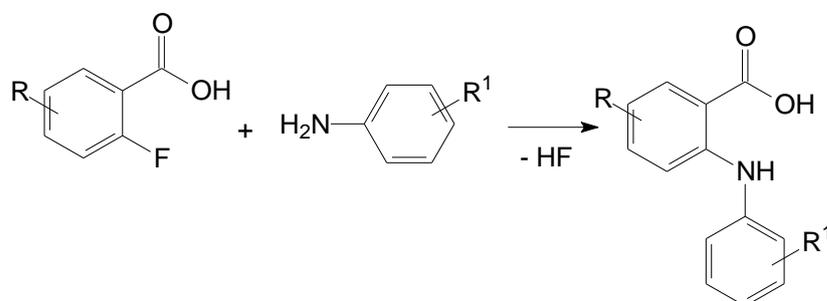


### 1.3.2. Получение N-алкил(алкенил)антраниловых кислот

N-фенилантраниловая кислота получена из о-хлорбензойной кислоты и анилина в воде в присутствии порошкообразной меди или оксида меди в качестве катализатора [98]:

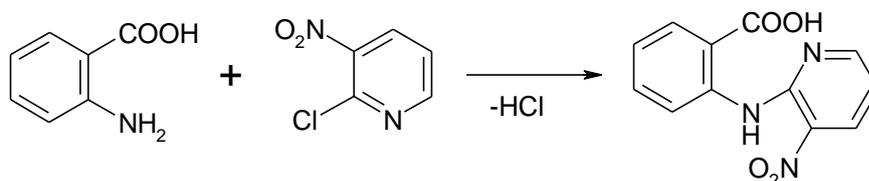


Или при проведении реакции замещенной 2-фторбензойной кислоты с анилинами в среде тетрагидрофурана [99]:

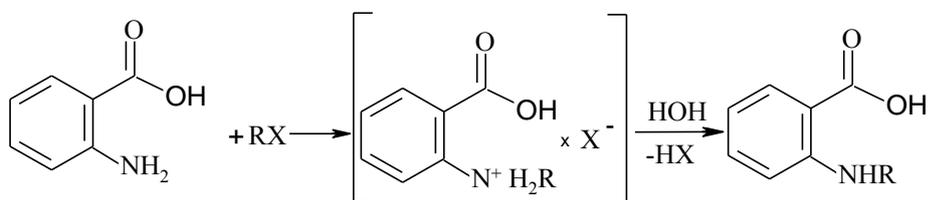


R = 3,4-F<sub>2</sub>-5Br; H; 3,4-F<sub>2</sub>; 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH; R<sup>1</sup> = 4-I-2Me; Cl; 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-3,4; 4-MeO; 4-NO<sub>2</sub>. R<sup>1</sup> = H, Alk, Alkenyl;

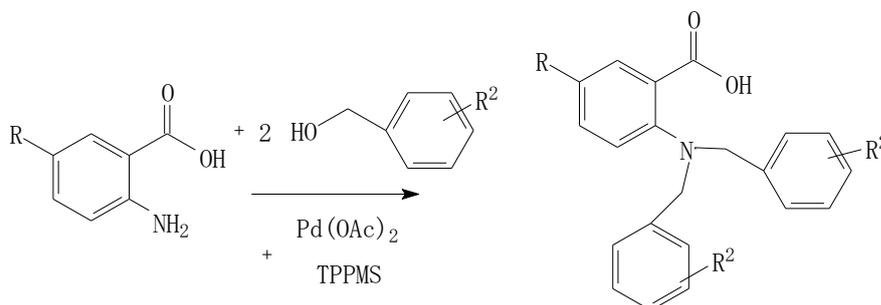
Реакцией конденсации антралиловой кислоты с 2-хлор-3-нитропиридином в н-октаноле в присутствии  $K_2CO_3$  и меди была синтезирована 2-[(3-нитропиридин-2-ил)амино]бензойная кислота [100]:



Алкилирование антралиловой кислоты алкил(алкенил, арил)галогенидами также приводит к получению N-замещенных антралиловых кислот [101], которые используются для синтеза 4(1H)-хиназолона [102] и солей 4(3H)-хиназолинония [103, 104]:

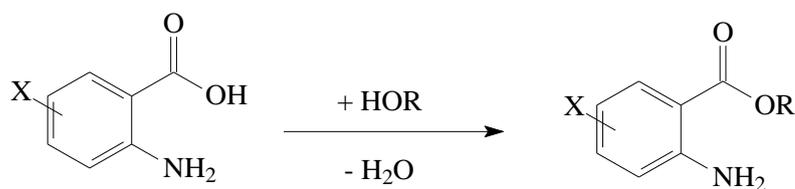


Разработана методика бензилирования антралиловой кислоты бензиловым спиртом в присутствии катализатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ , дифенилфосфинбензол-3-сульфоната (TPPMS) при температуре  $120^\circ\text{C}$  в течение 16ч в водной среде. Вода является активатором гидроксильной группы бензинового спирта в комплексе с палладием [105]:



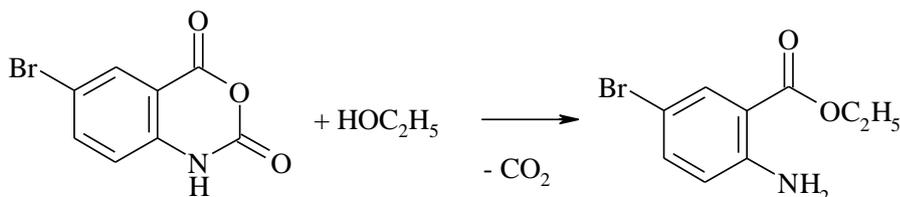
#### 1.4. СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Широко известной является реакция этерификации антралиловой кислоты спиртами в присутствии концентрированной серной кислоты в течение 12-15ч [106].

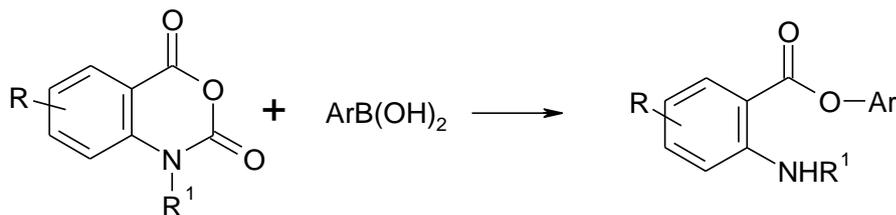


X= H, Br; R= Me, Et.

Этиловый эфир 5-бромантраниловой кислоты синтезирован из 6-бромизатового ангидрида дециклизацией 95%-ным этанолом [107].

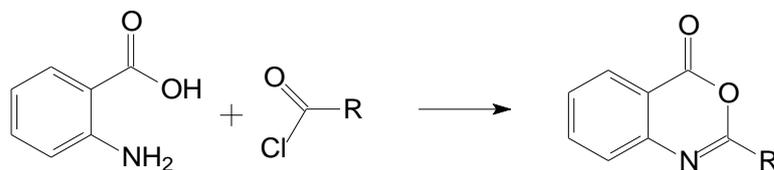


Сложные эфиры могут быть получены реакцией конденсации с декарбоксилированием изатовых ангидридов с арилборной кислотой в присутствии катализатора  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , лиганда DPE phos, N-метилпиперидина в среде тетрагидрофурана, при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 24ч [108]:

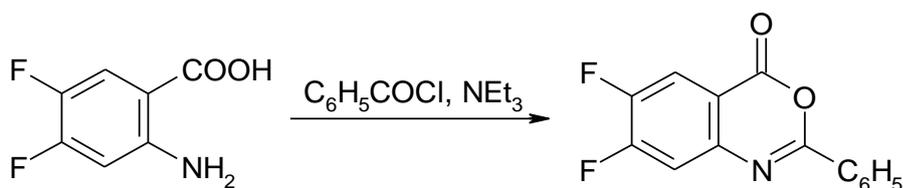


## 1.5. ПОЛУЧЕНИЕ 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ

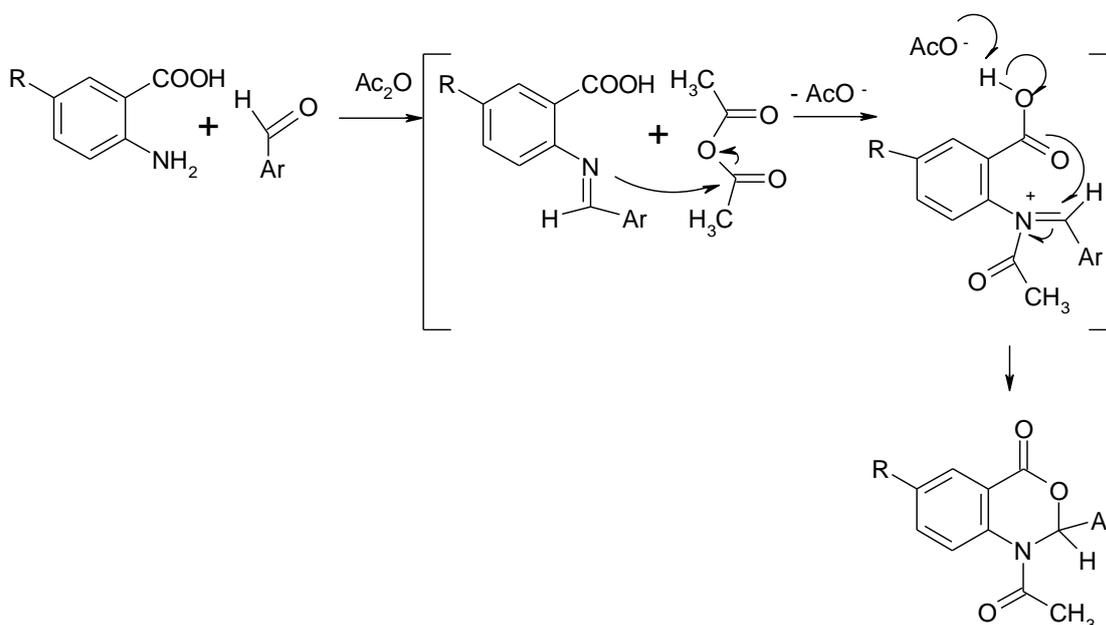
Ацилированием антраниловой кислоты хлорангидридами в среде пиридина (поли-4-винилпиридина) или бензола при кипячении получены 3,1-бензоксазин-4-оны [109-111]:



Реакцией 4,5-дифторантраниловой кислоты с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина в среде безводного хлористого метилена был синтезирован 2-фенил-6,7-дифтор-4Н-3,1-бензоксазин-4-он [78]:

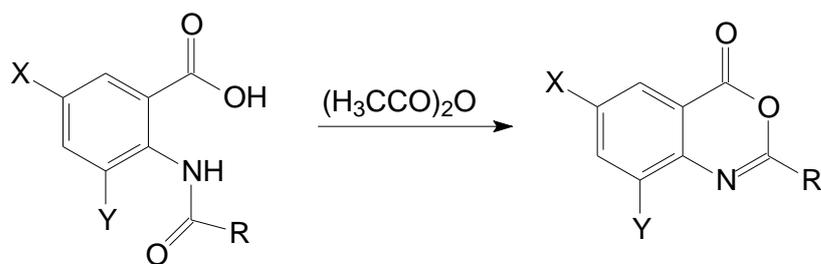


N-Ацетил-2-арил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин-4-оны синтезированы из 5-замещенной антралиновой кислоты с ароматическими альдегидами в среде уксусного ангидрида при температуре 30-40°C и облучении УФ-светом [112]:

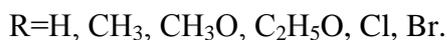
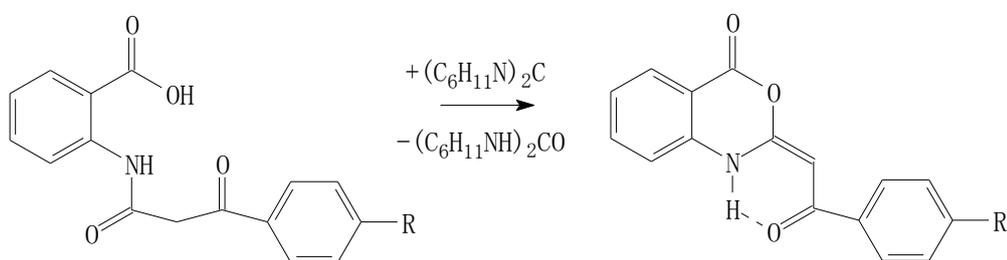


Еще одним способом получения 3,1-бензоксазин-4-онов является конденсация антралиновых кислот с ангидридами дикарбоновых кислот. Таким образом получен 6,8-дибром-2-(2-карбоксифенил)-4Н-3,1-бензоксазин-4-он из 3,5-дибромантралиновой кислоты и фталевого ангидрида в среде *n*-бутанола при выдерживании в течение 20 ч при температуре 18°C [113].

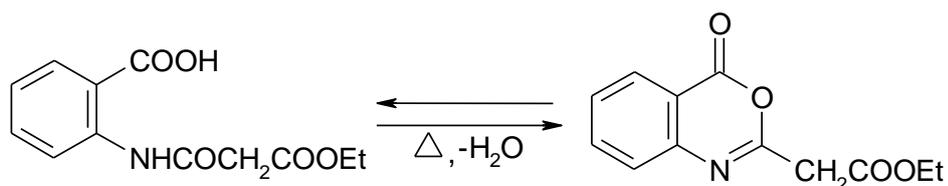
3,1-Бензоксазин-4-оны могут быть синтезированы на основе NH-ацил (галоген)антралиновой кислоты в результате внутримолекулярной циклизации в присутствии циклизующего агента (уксусного ангидрида, дициклогексилкарбодиимида, трехлористого фосфора) [114-118]. Наиболее широко используется, как циклизующий агент, ангидрид уксусной кислоты:



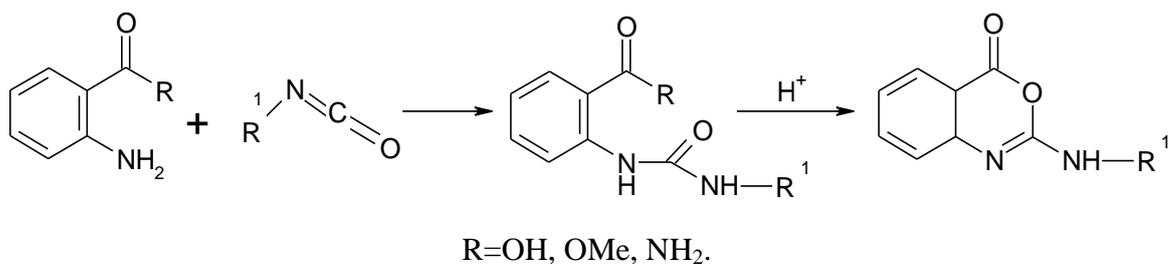
Учеными Пермского государственного университета предложен способ получения 2-ароилметилен-2,4-дигидро-1Н-3,1-бензоксазин-4-онов путем кипячения о-карбокسانيлидов ароилуксусных кислот с дициклогексилкарбодиимидом в инертном апротонном растворителе 1,2-дихлорэтане [119]:



Украинскими учеными был получен 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он реакцией внутримолекулярной циклизации этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты в среде безводного диэтилового эфира в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) [115]:

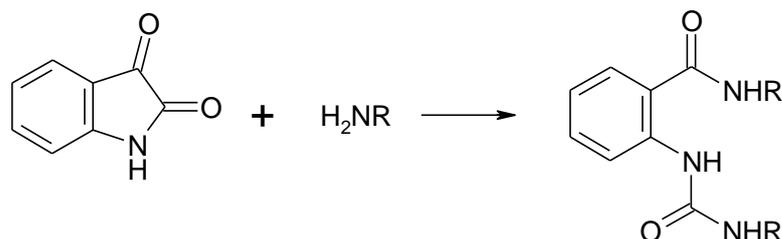


Известен способ получения бензоксазин-4-онов при взаимодействии изоцианатов и антрилиновой кислоты или ее производных. Реакция протекает с образованием промежуточных карбамидов, которые в мягких условиях кислотного катализа под кинетическим контролем образуют следующие продукты [120]:



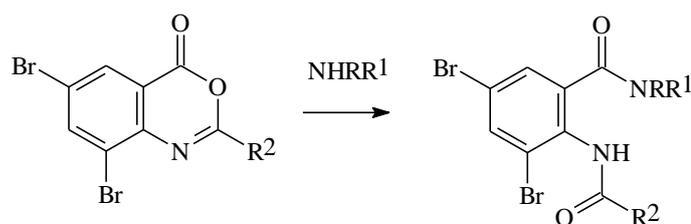
## 1.6. СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛАМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ

Одним из способов синтеза амидов антралиновой кислоты является раскрытие гетероциклов (изатинов, бензоксазинов, и их производных) при взаимодействии с аминами. В результате реакции десятикратного избытка первичного амина (циклопентиламин, циклогексиламин, циклогептиламин) с изатином в 95% этаноле при нагревании на водяной бане в течение 30 мин идет раскрытие гетероциклического соединения с выделением соответствующих N-ацилантралиламидов [121, 122]:

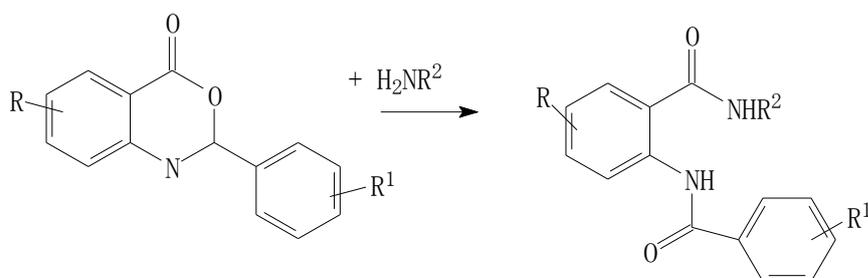


R = циклопентил, циклогексил, циклогептил.

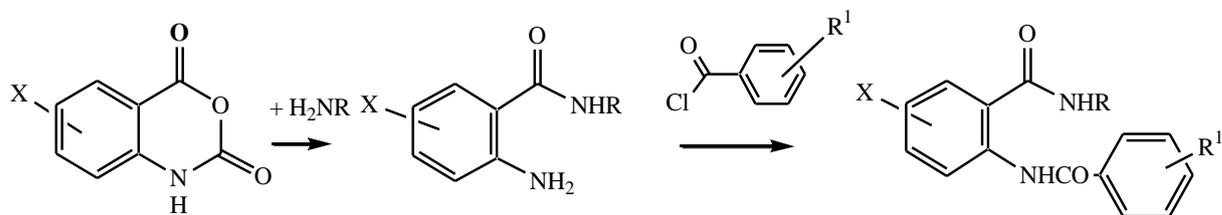
Другим способом получения является синтез из соответствующих бензоксазинов. В результате реакции 6,8-дибром-2-фенилбензоксазинона или 6,8-дибром-2-(4-метоксистирил)бензоксазинона с аминами выделены N-ацилантралиламиды структуры [123]:



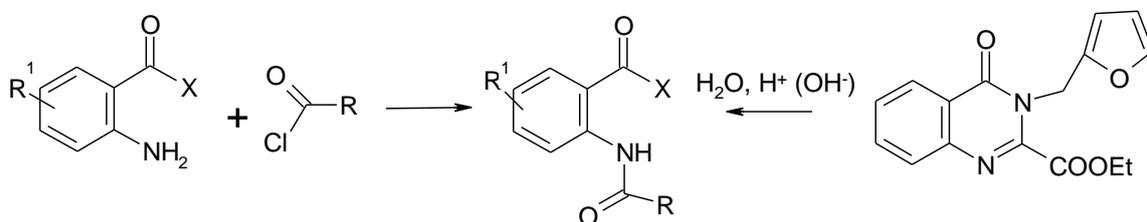
Амиды N-ароилантралиновых кислот получены кипячением бензоксазинов с аминами в толуоле [60]:



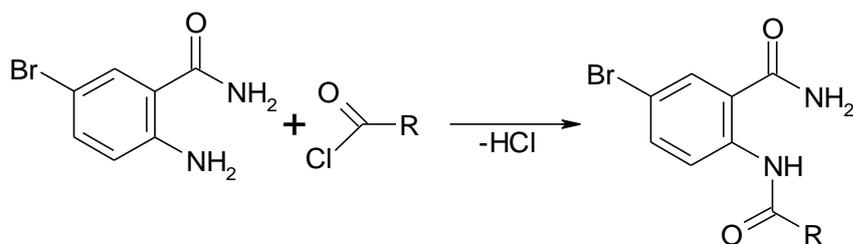
Наиболее часто используют двухстадийный метод получения. На первой стадии амидированием изатового ангидрида различными аминами получают амиды антраниловой кислоты, которые на втором этапе ацилируют различными хлорангидридами кислот или соответствующими кислотами в присутствии тионилхлорида в среде пиридина при нагревании до 80-100°C с образованием амидов N-ацилантраниловых кислот [124]:



Ацилированием антраниламидов хлорангидридами кислот был получен ряд N-ацилантраниламидов. Реакции проводили в пиридине, дихлорметане или ацетоне в присутствии органических оснований (триэтиламина, пиридина) [125, 126]. Украинскими учеными разработан также способ получения N-ацилантраниламидов в результате нуклеофильного расщепления хиначолинового цикла в слабокислой или слабощелочной среде [127]:

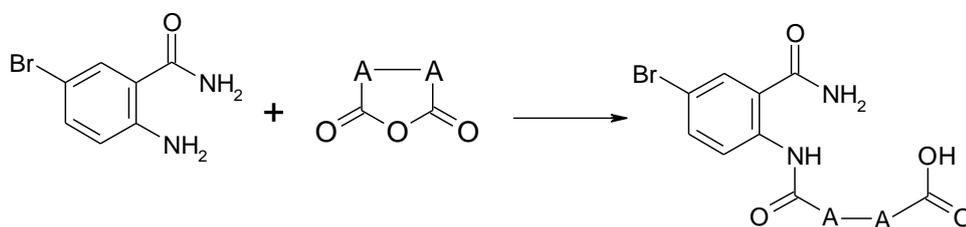


N-ацильные производные амида 5-бромантраниловой кислоты синтезировали взаимодействием амида 5-бромантраниловой кислоты с соответствующими хлорангидридами кислот на кипящей водяной бане в бензоле в течение 30-40 мин [128, 129]:



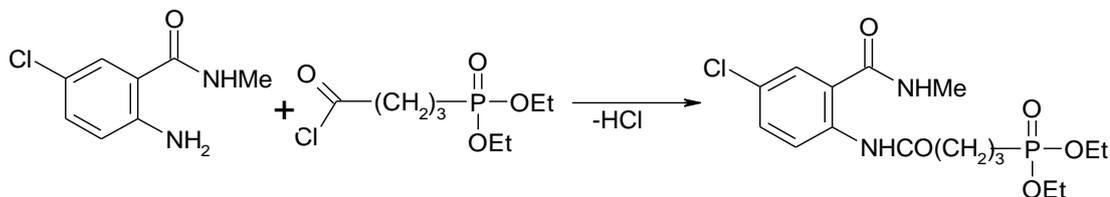
R = Alk, Alkenyl, Ar.

В качестве ацилирующих агентов возможно использование ангидридов дикарбоновых кислот, например, ацилирование амида 5-бромантраниловой кислоты проводили в этилацетате при комнатной температуре [130]:

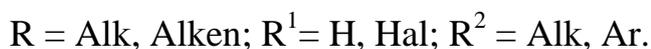
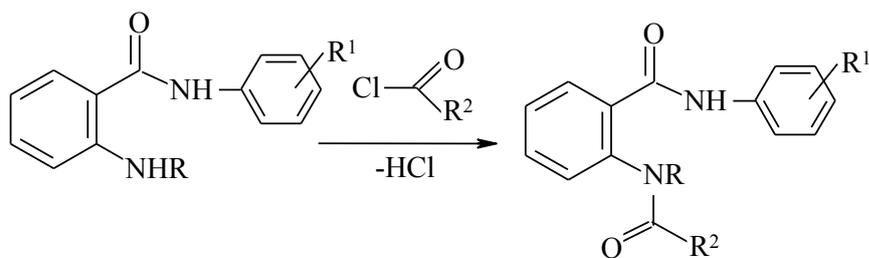


A-A = Alk, Alkenyl.

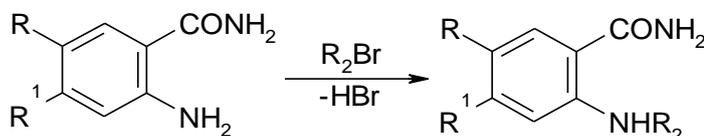
Метиламид N-4-диэтоксифосфорилбутаноил-5-хлорантраниловой кислоты получен кипячением хлорангирида 4-диэтоксифосфорилмасляной кислоты в дихлорэтане с метиламидом 5-хлорантраниловой кислоты [131]:



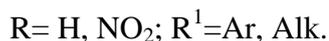
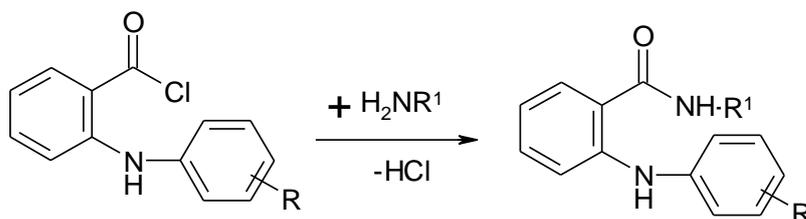
В Пермском фармацевтическом институте под руководством проф. Петюнина П. А. и проф. Кожевникова Ю. В. разработан магнизиламинный метод синтеза ариламинов, основанный на взаимодействии метилового эфира антраниловой кислоты, полученного этерификацией метанолом в присутствии концентрированной серной кислоты, с димагнезиламинами. Синтезированные продукты ацилировали хлорангиридами кислот в бензоле при нагревании [106, 132]. Аналогично получены ацетильные производные ариламинов N-алкенилантраниловых кислот [133]:



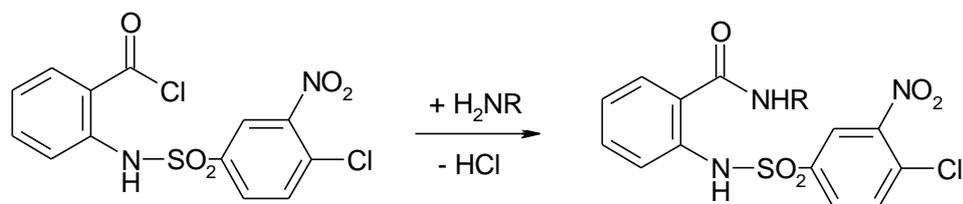
В основе метода, описанного французскими химиками, лежит реакция алкилирования амидов 4,5-замещенных антралиловых кислот алкенилбромидами в среде диметилформаида в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при перемешивании в течение 24 часов и температуре  $30^\circ\text{C}$  [134]:



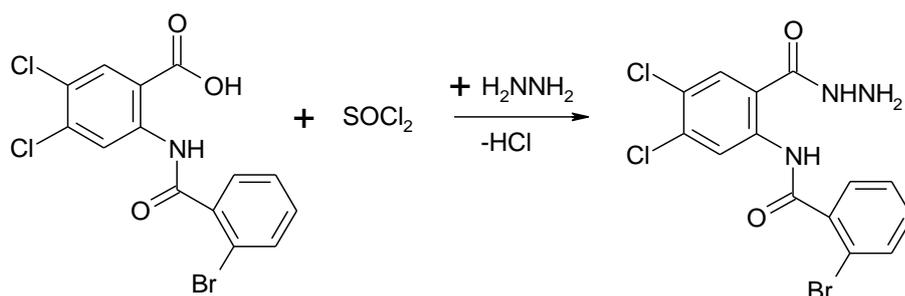
Описан способ получения арил(алкил)амидов N-арилантралиловой кислоты на основе галогенангидридов N-арилантралиловой кислоты с соответствующими аминами при комнатной температуре. Синтез по этому методу осложняется тем, что при взаимодействии с аминами могут образовываться акридоны. Амиды N-R-фенилантралиловой кислоты получены реакцией галогенангидридов N-R-фенилантралиловой кислоты с соответствующими аминами [135]:



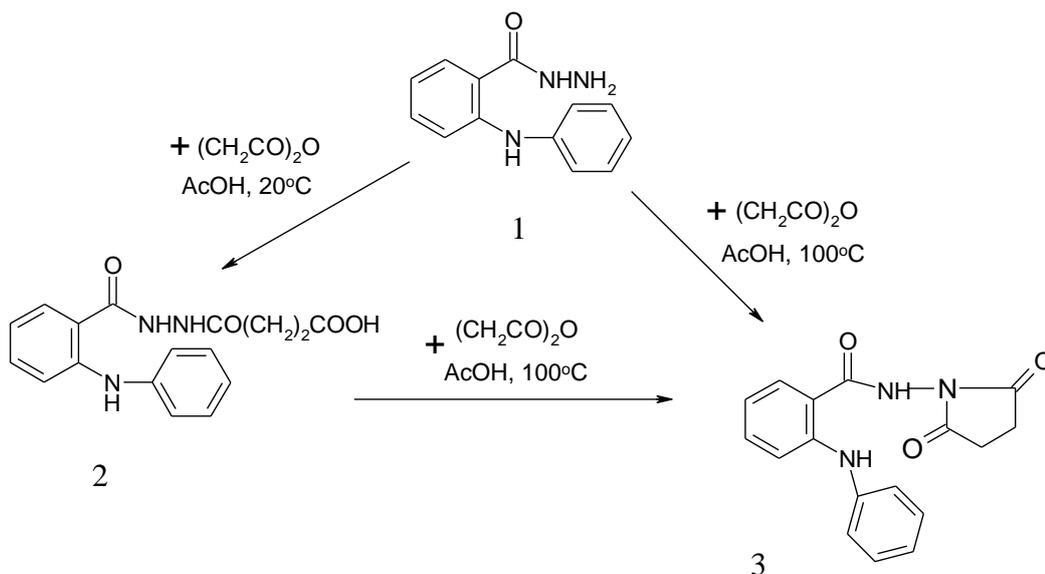
Синтез фениламида N-3-нитро-4-хлорфенилсульфамоилантралиловой кислоты протекает в две стадии. На первом этапе в качестве промежуточного продукта синтеза образуется хлорангидрид N-3-нитро-4-хлорфенилсульфамоилантралиловой кислоты, который вступая в реакцию с анилином в триэтиламине, превращается в конечный продукт [136]:



Подобным образом получен гидразид 2-N-(2-бромбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты, но только в одну стадию, путем кипячения N-(2-бромбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты с тионилхлоридом и последующей обработкой гидразином [137]:



При проведении реакции при комнатной температуре был выделен 2'-(3-карбоксипроаноил)гидразид N-фениламинобензойной кислоты (2), который при кипячении в ледяной уксусной кислоте преобразуется в соединение 3. Это же соединение можно получить из гидразида 2-(N-фениламино)бензойной кислоты (1) при кипячении в ледяной уксусной кислоте с янтарным ангидридом [138]:

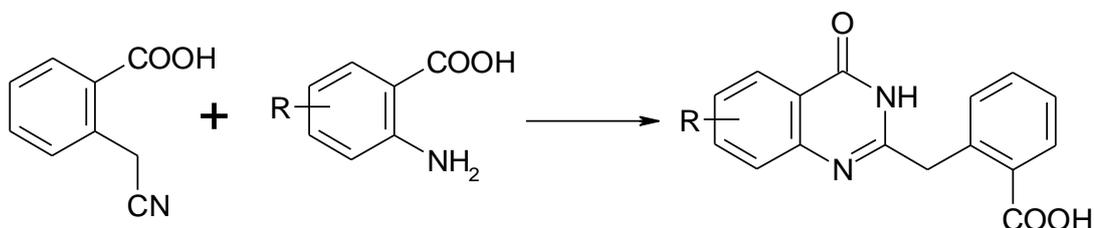


## 1.7. ПОЛУЧЕНИЕ ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ

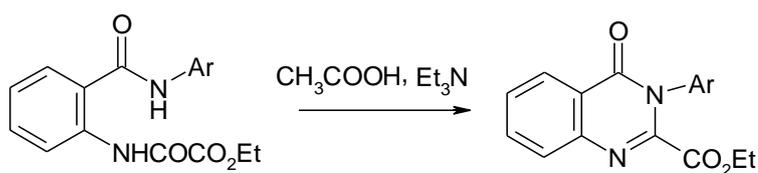
При использовании в качестве исходных продуктов синтеза антралиловой кислоты, ее амидов, гидразидов, эфиров проводится реакция конденсации с кислотами, альдегидами, хлорангидридами кислот в жестких условиях при нагревании.

Другой способ получения хиназолин-4-онов – на основе гетероциклических систем – изатового ангидрида, 3,1-бензоксазин-4-она.

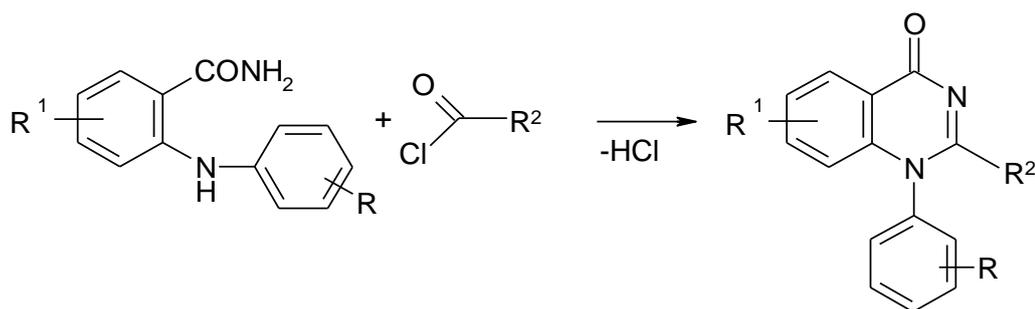
Конденсацией 2-цианометилбензойной кислоты с соответствующими антралиловыми кислотами синтезирован ряд 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинилметил)бензойных кислот, структурных аналогов алкалоида – гликозмина (2-бензил-1,2-дигидро-4-хиназолон) [139]:



Разработана методика получения этил-4-оксо-3-арил-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоксилата из этил-2-арилфенилкарбамоилметаноата при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течение 40 мин с добавлением двойного количества триэтиламина [140]:

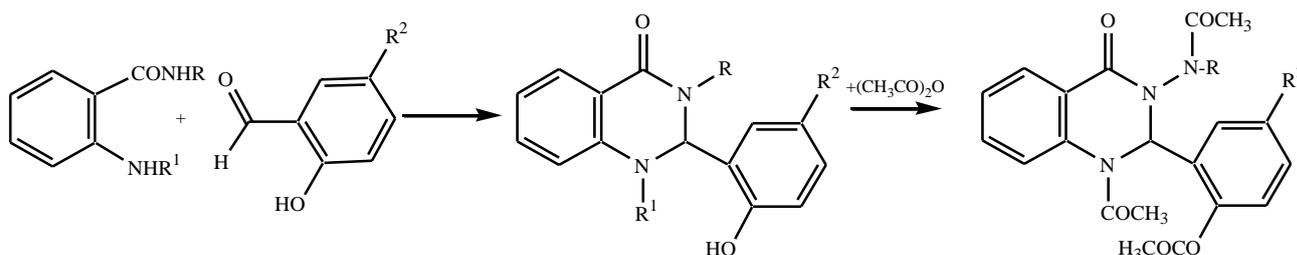


Японскими учеными осуществлен синтез 1-арил-2-алкил-4(1H)-хиназолинонов взаимодействием амидов N-замещенных антралиловых кислот с соответствующими хлорангидридами [141]:

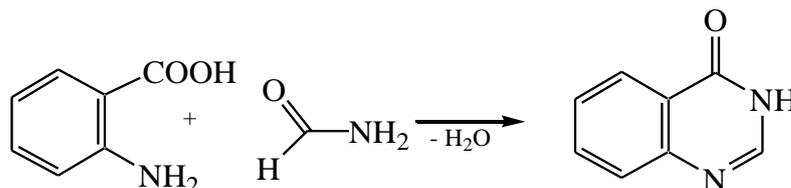


Реакции проводили при 20°C в среде уксусного ангидрида, или при 0°C в хлороформе с последующим упариванием в вакууме.

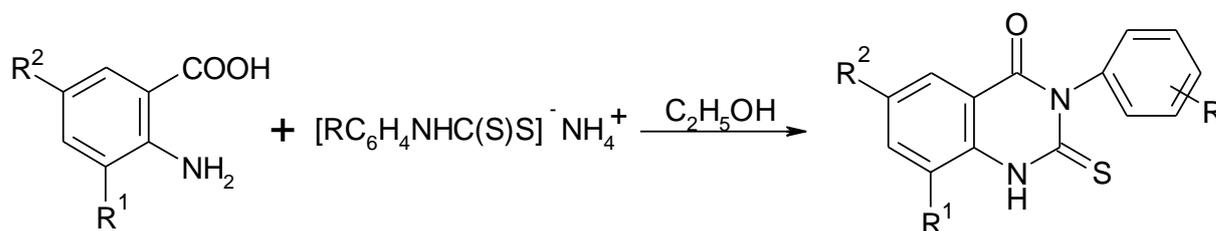
1,2-Диарил- и 2,3-диарил(2-арил-3-N-ариламино)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны синтезированы при нагревании эквимольных количеств ариламинов или фенилгидразида антраниловых кислот, а также амидов N-арилантраниловых кислот с 5-бром- или 5-нитросалициловым альдегидом в этаноле с последующим ацелированием уксусным ангидридом [142]:



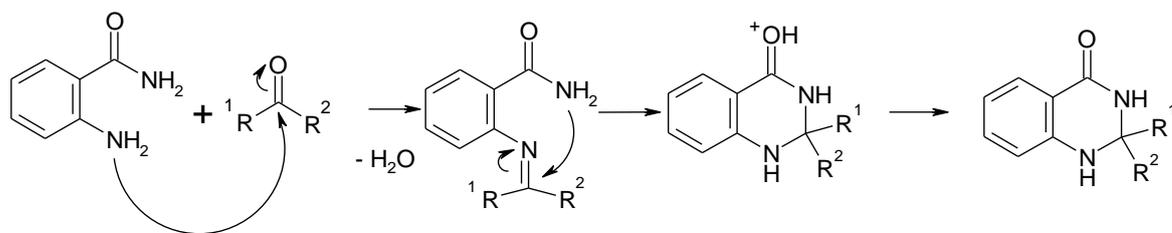
3H-Хиназолин-4-он получен по методу Ниментовского реакцией антраниловой кислоты с формамидом при нагревании на глицериновой бане (130-140 °C) в течение 5 ч [143]:



При кипячении 3,5-дизамещенной антраниловой кислоты с  $[RC_6H_4NHC(S)S]^-NH_4^+$  в абсолютном этаноле получены 3-(R-фенил)-6-R<sup>2</sup>-8-R<sup>1</sup>-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны [144]:

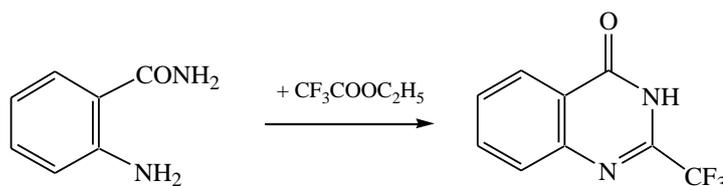


Реакцией антраниламида с ароматическими альдегидами или кетонами R<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> (в трифторэтаноле при кипячении или в воде при добавлении катализатора церия аммония нитрата (метансульфонат церия)) были получены 2-замещенные 2,3-дигидро-4(1H)-хиназолиноны [145-147]:

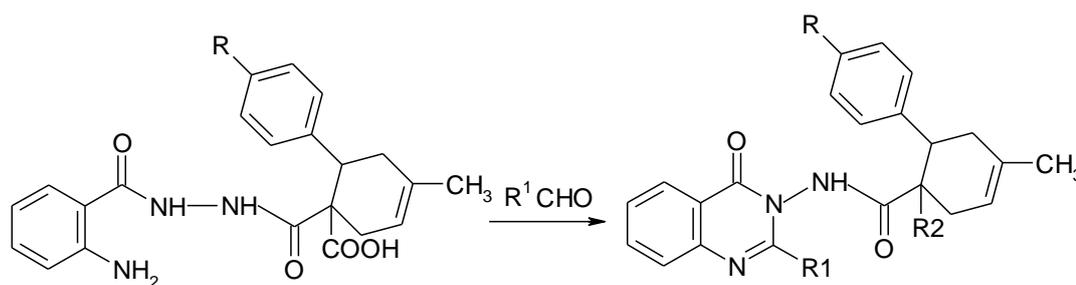


Аналогично, реакцией гетероциклизации антрамида с кетонами, авторами работ [148] (вода, кипячение, 1ч) и [149] (диметилацетамид, микроволновое облучение (490 Вт, 3-5 мин)) синтезированы 2-замещенные хиназолин-4(3Н)-оны.

Реакция взаимодействия амида антрамиловой кислоты с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты в среде абсолютного бензола в присутствии фторида бора ведет к образованию 2-(трифторметил)-хиназолин-4(3Н)-она [150]:

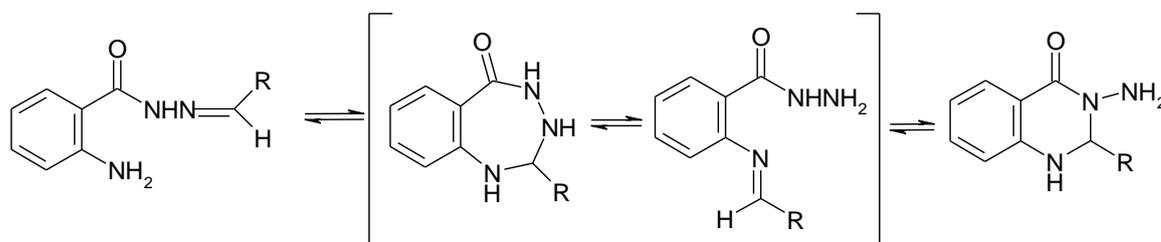


Кипячением замещенного гидразида антрамиловой кислоты с альдегидами в ДМФА или EtOH получают 3-циклогексениламино-1,2-дигидрохиназолин-4(3Н)-оны [151, 152]:

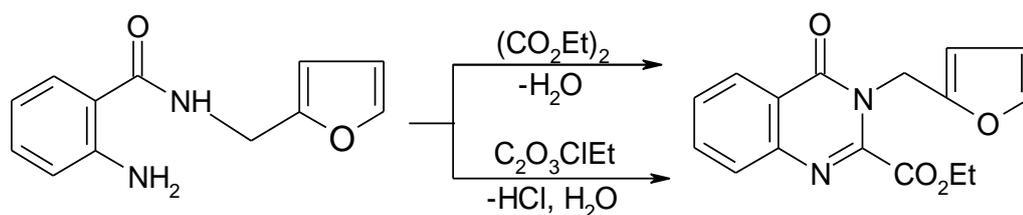


Продолжая работу в данном направлении, авторами получены анилиды 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановой кислоты, взаимодействием N'-циклогексенилкарбонилзамещенного гидразида 2-аминобензойной кислоты с янтарным ангидридом в уксусной кислоте при кипячении в течение 6ч [153].

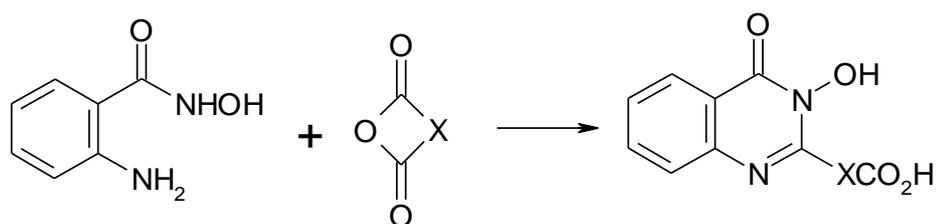
1,2-Дигидрохинолин-4-оны были получены из соответствующих 2-аминобензоилгидразонов алифатических альдегидов при выдерживании в хлороформе в течение 14 суток при комнатной температуре. Установлено, что реакция протекает с образованием промежуточных продуктов циклической и линейной формы [154]:



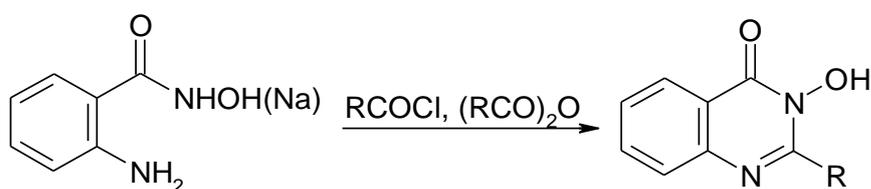
Украинские ученые синтезировали 2-карбэтокси-3-( $\alpha$ -фурфурилметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин при нагревании фурфуриламида антраниловой кислоты с этоксиоксалатом или при взаимодействии с этоксиоксалилхлоридом [155]:



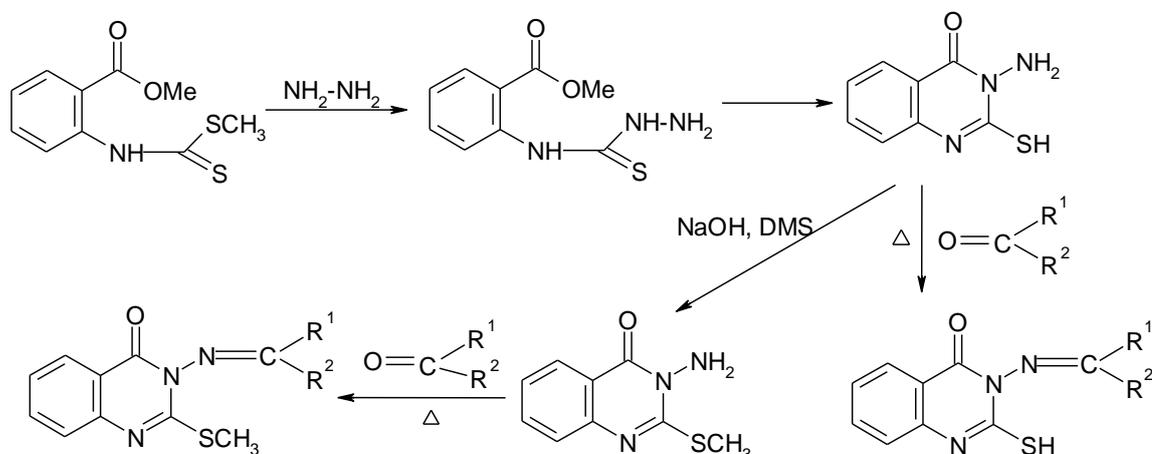
Реакция N-гидроксиламида 2-аминобензойной кислоты с циклическими ангидридами протекает легко без нагревания [156]:



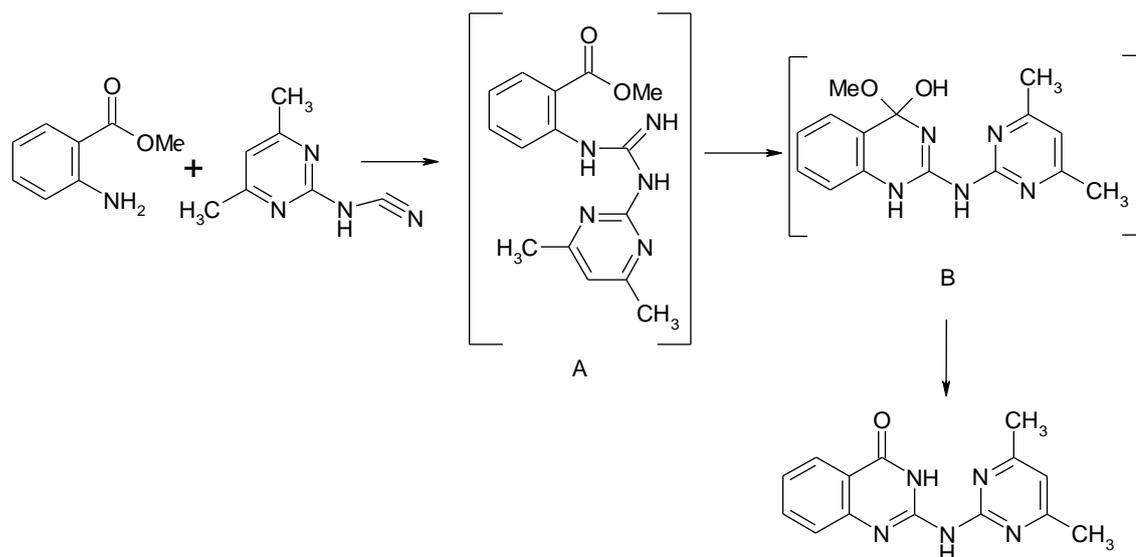
Синтез 2-R-3-гидроксихиназолин-4-онов осуществлен взаимодействием антраниловогогидроксамовой кислоты или ее натриевой соли с хлорангидами и ангидридами карбоновых кислот [157]:



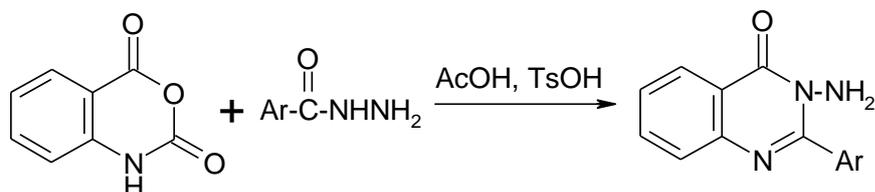
Авторами работы [158] ряд 2,3-дизамещенных хиназолин-4(3H)-онов был получен на основе метилового эфира N-замещенной антраниловой кислоты:



В своей работе [159] авторы подробно рассмотрели направленность циклизации интермедианта А, образующегося при взаимодействии (4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамида с метилантранилатом в среде 2-пропанола и присутствии концентрированной хлористоводородной кислоты при кипячении в течение 2ч. Установлено, что реакция протекает с образованием 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]хиназолин-4(3H)-она, образование данной структуры выгодно и кинетически, и термодинамически:

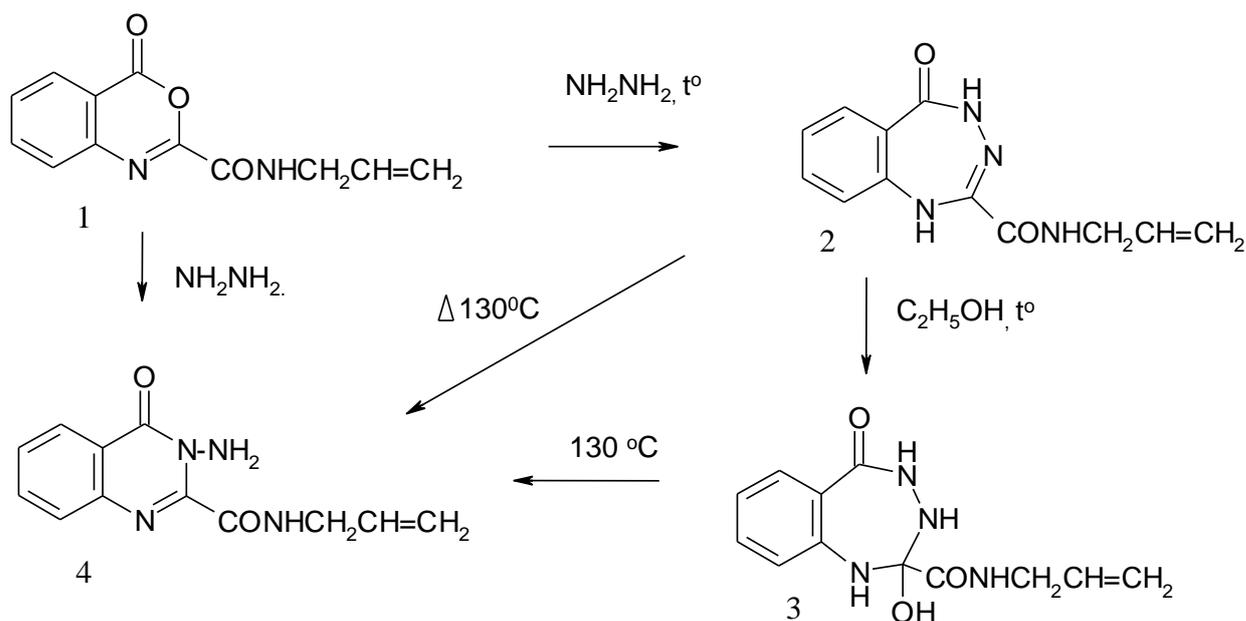


В результате реакции изатового ангидрида с гидразидами арилкарбоновых кислот в присутствии п-толуолсульфокислоты синтезированы 2-арил-3-аминохиназолон-4 [160]:

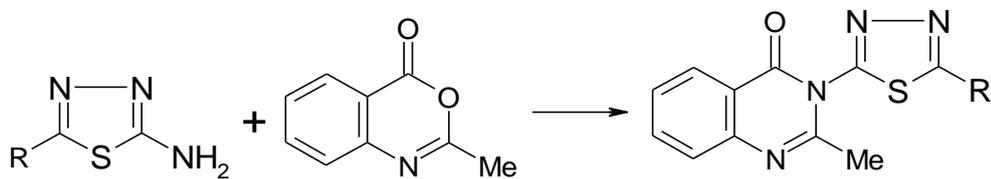


Используя изатовый ангидрид с первичными аминами или различными источниками аммиака авторами работы [161] были получены замещенные хиназолиноны.

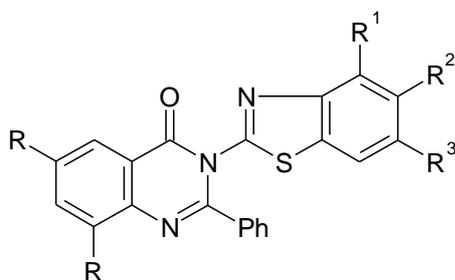
На кафедре фармацевтической химии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством проф. Коркодиновой Л.М. был синтезирован N-аллиламид 3-амино-4(3H)-хиназolon-2-карбоновой кислоты (4) из N-аллиламида 3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты (1) при термодинамически контролируемом процессе, или из N-аллиламида 1H-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (2) при нагревании до 130°C. Кипячением соединения 2 в 95% этаноле получен N-аллиламид 2-гидрокси-1H-2,3,4-тригидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (3), который при нагревании до температуры плавления легко изомеризуется в аминохиназolon (4) [162]:



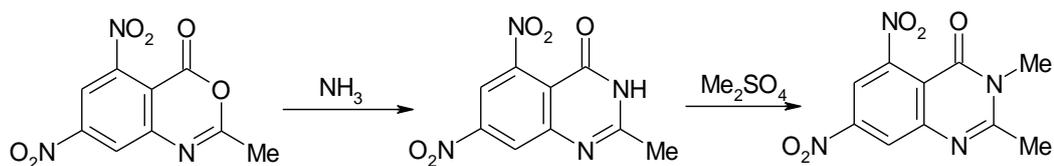
В работе [163] в качестве исходного продукта, для получения тиадиазолилхиназолинонов, использовали 2-метил-3,1-бензоксазин-4-он, к которому медленно добавляли 2-амино-5-арил(алкил)-1,3,4-тиазолы в ледяной уксусной кислоте:



6,8-Дизамещенные 2-фенил-3-(замещенные-бензотиазол-2-ил)-4(3H)-хиназолиноны были получены реакцией 6,8-дизамещенных 2-фенил-3,1-бензоксазин-4-онов с 2-амино-4- $R^1$ -5- $R^2$ -6- $R^3$ -бензотиазолами при микроволновом облучении (210 Вт, пиридин) [164]:

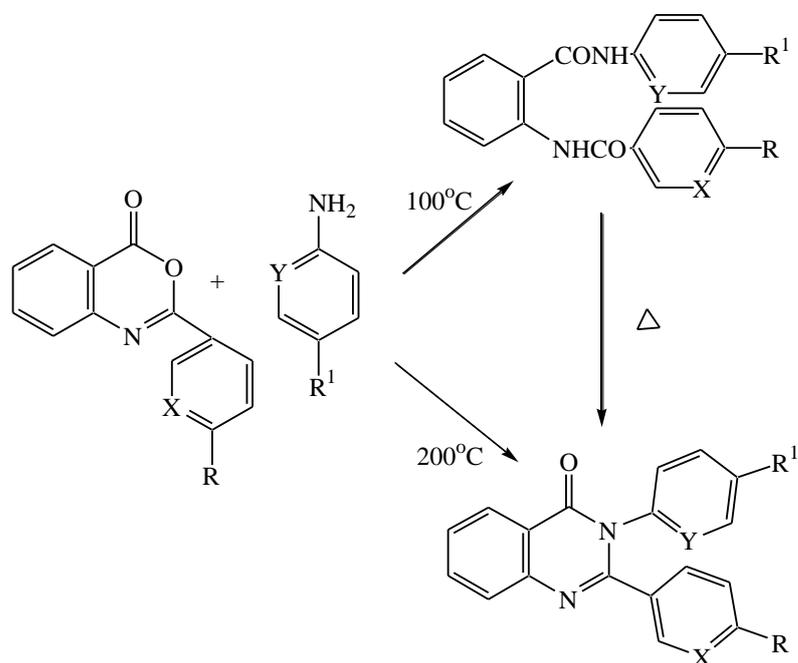


4,6-Динитро-3,1-бензоксазин-4-он при нагревании с водным  $\text{NH}_3$  претерпевает рециклизацию в соответствующий хиназолон, метилирование которого диметилсульфатом приводит к образованию N-метилпроизводного [165]:

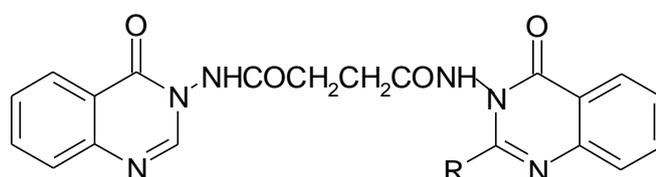


Авторы работы [166] использовали два способа получения 2,3-диарил-4(3H)-хиназолинонов. Первый способ заключается в получении соответствующего хиназолона на основе 3,1-бензоксазин-4-она через стадию образования ариламида при кипячении на водяной бане, в присутствии натрия хлорида и порошкового железа, в дальнейшем полученное соединение циклизовали в среде пиридина в течение 12 ч с добавлением

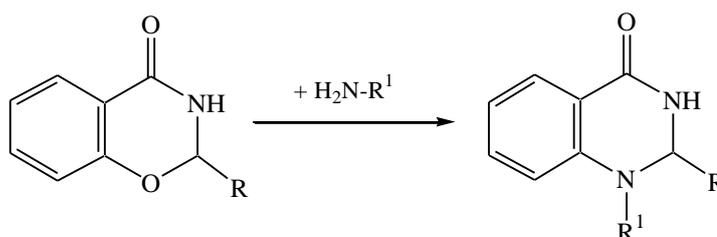
уксусного ангидрида. Второй способ заключается в нагревании до 200 °С 3,1-бензоксазин-4-она с ариламином в среде пиридина в присутствии мезил хлорида:



В продолжение своих исследований учеными при нагревании в среде диоксана или сплавлении исходных продуктов были получены биспроизводные хиназолин-4-она [167]:



В работе [168] авторами рассмотрена возможность получения 2-замещенных 1-арил- 2,3- дигидро-1Н-хиназолин-4-онов взаимодействием 2-замещенных 1,3-бензоксазин-4-онов с ароматическими аминами в среде ДМФА при кипячении в течение 8-10ч:



## 1.8. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ»

Использование количественных соотношений «структура – активность» (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) с момента появления первых данных в 1960-х гг [169] становится все более важным для понимания многих аспектов химико-биологических взаимодействий при исследовании и создании лекарственных средств. Использование традиционных способов создания лекарственного вещества требует 10-12 лет исследований и около 800 млн. евро [170]. Применение компьютерного моделирования, особенно на начальных этапах, позволяет ускорить и удешевить процесс создания новых лекарственных средств [171].

Основанием для конструирования является предположение о том, что вещества с приблизительно одинаковыми физико-химическими характеристиками и квантово-химическими показателями способны проявлять одинаковые биологические и фармакологические действия.

В настоящее время существует огромное множество разнообразных методов и моделей, применяемых для решения задач QSAR. В зависимости от метода, используемого для установления закономерностей, и способа описания структуры, применяемые подходы классифицируют [172]:

- 1) простые модельные системы типа «лиганд - рецептор» или «ингибитор - фермент», которые рассматривают структурные фрагменты молекул – дескрипторы, либо физико-химические параметры заместителей (липофильность, ионизация, заряды на атомах и т.п.), топологические индексы [173, 174]. В результате проведенных исследований получены классификационные правила, позволяющие с помощью комбинированного набора молекулярных дескрипторов различных типов с высокой точностью (90-96%) прогнозировать, например, гепатопротекторное действие производных адамантана и индола, и сформулированы выводы о влиянии различных структурных элементов молекул на активность соединений.

2) более сложные модели, например, 3D-модели, такие как CoMFA [175, 176] или метод активного аналога Гарланда Маршала [177], в которых основное значение имеют характеристики, описывающие особенности межмолекулярного взаимодействия исследуемых соединений.

Методы QSAR четко делятся на две другие большие группы в зависимости от решаемых задач:

1. Методы, позволяющие качественно установить вид активности, который будет проявлять соединение [178, 179]. В этом направлении работает компьютерная система предсказания спектра PASS [180-182], которая прогнозирует более 6825 разных видов биологической активности, включая основной и побочный фармакологический эффект, механизм действия и специфическую токсичность (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) со средней точностью 85% на основе структурной формулы вещества. Использование PASS позволяет уже на ранних стадиях исследований отобрать из веществ-кандидатов те, которые могут обладать желательными видами биологической активности и с малой вероятностью способны вызывать нежелательные побочные эффекты.

Точность прогноза при использовании системы PASS больше для противоопухолевой и антибактериальной активности, но ниже для противовирусной и противовоспалительной [183].

Разработаны специализированная база данных и компьютерная система анализа по веществам, проявляющим «отставленную нейротоксичность» [184], позволяющие осуществлять прогнозирование данного вида действия для новых веществ.

Для ряда сульфаниламидных препаратов [185] с помощью программы PASS предсказано множество различных фармакологических эффектов. Кроме антибактериальной активности возможно проявление других видов действия, таких как: противодиабетическое, связанное со сходством сульфаниламидов в строении с производными сульфонилмочевины обладающих противодиабетическим эффектом; диуретическое,

обусловленное наличием в структуре сульфамидной группы. Для стрептоцида растворимого и сульфацил - натрия предсказана антацидная активность, благодаря присутствию в молекулах иона натрия.

Подобным образом произведен поиск противовирусных (ВИЧ) препаратов [186]. Исследования показали, что использование PASS позволяет многократно (от 2 до 17 раз) повысить долю активных соединений в выборке для экспериментального тестирования. Возможности прогнозирования биологической активности химических соединений с помощью PASS доступны благодаря созданной Интернет-системе (<http://www.ibmh.msk.su/PASS>).

Кроме PASS используются и другие системы прогнозирования биологической активности, в этом направлении работают «SARD», «Drug». Исследование связи «структура-антигельминтная активность» производных бензимидазола была выполнена с помощью компьютерной системы «SARD», широко используемой для изучения различных видов биологического действия, прогноза биологической активности и дизайна потенциально активных соединений. Эта система состоит из двух блоков: аналитического, предназначенного для оценки влияния структурных фрагментов соединений на биологическую активность и формирования моделей прогноза активности, и блока конструирования, используемого для молекулярного дизайна потенциально активных структур. В результате проведенных исследований получен комплекс математических моделей распознавания и прогноза антигельминтной активности с точностью 75-98 % [187]. Также эта система использовалась для математической модели прогноза строения новых потенциально нетоксичных ингибиторов окислительных процессов [188]. Средствами компьютерной системы моделирования «SARD-21» разработана математическая модель прогноза антидепрессивной активности в ряду производных 1,2,4-триазола и тиетандиоксида [189]. Уровень распознавания активности анализируемых соединений более 80%. По средствам данной программы выполнен компьютерный анализ связи «структура – активность»

и целенаправленное конструирование эффективных бронхолитиков с достоверностью прогноза 76-81% [190].

Авторами зарегистрированы оригинальный алгоритм и база данных «Drug», позволяющие прогнозировать новые виды действия известных лекарственных средств [191]. Программа, основанная на сравнении набора квантово-химических и геометрических дескрипторов молекул методами многомерной статистики, была успешно апробирована на лекарственных препаратах – ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента.

Одним из факторов, снижающих точность прогноза, является то, что активность предсказывается качественно «да/нет» [192].

2. Методы, позволяющие количественно определить проявление какого-либо вида активности, т.е. рассчитать выраженность действия вещества на биологическую систему. За последние годы в научной литературе появилось немало сообщений о применении различных методов прогнозирования фармакологического действия соединений в зависимости от химической структуры и физико-химических свойств. На основании этой зависимости можно прогнозировать степень биологической активности в рядах веществ с близкой структурой и уменьшить время и затраты на разработку эффективных лекарственных средств.

Квантово-химические методы используются для решения двух задач: расчёта теоретических параметров (распределение электронной плотности на каждом атоме и между атомами, энергия резонанса, дипольный момент и др.), связанных с биологической активностью [193, 194] и определения устойчивых конформаций биологически активных молекул. Конформации, отвечающие минимальной энергии, находят путём расчёта зависимости энергии молекул от вращения связей при фиксированных значениях длин и углов связей. При этом нередко результат зависит от метода и используемых молекулярных параметров (например, длин и углов связей).

Исследования в ряду о-фосфорилированных оксимов [195] показали перспективность использования параметров корреляционной кривой для

конструирования новых лекарственных препаратов с антихолинэстеразным действием.

Методом молекулярной механики в силовом приближении MM2 проведены расчёты геометрии (длины связей, валентные и торсионные углы) и конформационной энергии молекул, с целью анализа влияния строения соединений на противорвотную активность [196], установлено значительное влияние природы и размера моноциклического гетерила в положении 4 пиперазинового кольца, гибкости алкильного мостика и размера имидной части молекулы.

Механизм антиаллергического действия новых производных 2-стирилхромона и 4-оксопиримидина с общим структурным фрагментом – цепью сопряжения, обусловлен особенностями распределения электронной плотности [197]. Теоретический анализ геометрических и электронных особенностей биологически активных соединений приводит к более углублённому пониманию зависимости фармакологического эффекта от структуры вещества.

В работе [198] приведен анализ количественной зависимости противовоспалительной активности серии N-арилантраниловых кислот от физико-химических свойств, наилучшие результаты были получены при использовании структурных дескрипторов.

Предложен графический способ предсказания противовоспалительной активности в ряду N-арилантраниловых кислот, исходя из структуры [199] и разработана программа, позволяющая рассчитать уравнения линейной множественной регрессии [200].

Множественная линейная регрессия (МЛР), используемая для изучения зависимости «структура – активность» [201], имеет ряд ограничений, например, число наблюдений зависимой переменной должно превышать число независимых переменных, при этом используются только слабо коррелированные независимые переменные. Для преодоления этих ограничений предложен метод самосогласованной регрессии (метод

статической регуляции некорректно поставленных задач), позволяющий преодолеть еще одну проблему – однородность выборки, которая в большинстве других методов решалась принадлежностью изучаемых соединений к одному близкородственному ряду.

В основу электронно-топологического метода (ЭТМ) изучения связи «структура – активность» положен ряд алгоритмов, включающих в себя ввод химических структур, оптимизацию их геометрии, расчёт квантово-химических параметров, выделение признаков активности и построение системы прогнозирования по конкретному виду активности. Авторы подчёркивают важность электронных факторов, позволяющих разделить вновь синтезируемые соединения на классы активных и неактивных, не прибегая к дорогостоящим и трудоёмким биологическим испытаниям [202-205].

На примере изучения противосудорожной активности в ряду производных малоновой кислоты [206] показана возможность использования наряду с указанными физико-химическими свойствами некоторых других, например, молекулярной массы, молекулярной рефракции, молекулярного объёма, поверхностного натяжения, плотности, способности к поляризации, и обнаружена хорошая корреляция с рассчитанными логарифмами коэффициента распределения и молекулярными массами.

Выявлению роли различных факторов молекулярного распознавания (электронной плотности, гидрофобных характеристик и объёма заместителей), а также участию отдельных фрагментов молекул в проявлении противоопухолевой активности нитроазолов посвящена работа [207]. В этой работе авторами предложен QSAR-метод исследования связи между структурой химических соединений и их биологической активностью для модельных систем «лиганд-рецептор» или «лиганд-фермент» на основе гипотезы локального трёхмерного подобия. Согласно которой наличие похожих участков на «периферической поверхности» молекул делает их близкими по величине биологической активности, при этом учитываются

заряды на атомах, гидрофобность и молекулярная рефракция соответствующих заместителей. Обнаружено значительное влияние распределения электронной плотности, а также гидрофобных характеристик молекулярных группировок. Полученные регрессионные уравнения могут быть использованы при конструировании биологически активных соединений.

Проведённый детальный анализ [208, 209] количественной зависимости противовоспалительной активности ряда N-арилантраниловых кислот от физико-химических свойств с использованием различных параметров показал существенное влияние величины угла между плоскостями двух бензольных колец, зависящей от заместителей в молекуле.

Методом математического моделирования Хенча найдена связь противовоспалительной активности N-фенилантраниловой кислоты с константами ионизации и коэффициентом распределения [210], установлена количественная зависимость между экспериментально определёнными константами ионизации и противовоспалительным действием в ряду замещённых 5-амино-N-фенилантраниловой кислоты [211], полученные корреляционные уравнения, могут быть использованы для прогнозирования противовоспалительного действия в данном ряду.

Изучение взаимосвязи «структура – острая токсичность» и выявление корреляционной зависимости между структурой и активностью в ряду о-толуидинов, амино(алкиниламино) и диалкиламиноуксусных кислот [212-214] на основе экспериментально найденных констант кислотности (pKa) показало, что активность при проводниковой анестезии зависит от липофильности заместителей, а острая токсичность – электронных эффектов ароматического кольца.

Изучение влияния заместителей в молекулах о-аминофенолов на бактериостатическую активность отмечено в работах [215, 216]. В качестве физико-химических параметров для составления корреляционных уравнений были использованы константы ионизации, связанные с электронными

свойствами заместителей. Полученные данные авторами работы [217] показывают, что использование трёх параметров для производных халконов ( $\delta$ -константы, константы ионизации и параметра гидрофобности( $\pi$ )), значительно улучшают достоверность корреляции с капилляроукрепляющим действием и во всех случаях между параметрами наблюдается линейная зависимость.

В классическом методе CoMFA в качестве дескрипторов выбирались структурные фрагменты молекул с минимальной энергией, молекула помещалась в трехмерную систему координат, поэтому метод мог применяться только для жестких молекул. Авторы [218] предлагают использовать дескрипторы на множество конформаций, особенностью предложения является независимость пространственного описания молекул от выбора их взаимного расположения.

Все чаще для прогнозирования биологической активности используют комбинированный подход. В работе [219] авторы предлагают объединить фармакофорную модель, CoMFA и CoMSIA модели для поиска потенциальных ингибиторов B-Raf киназы – основной мишени в терапии меланомы.

Разработан метод [220, 221] фронтальных многоугольников, который учитывает трехмерное (3D) подобие молекул и позволяет обрабатывать ряды структурно разнообразных и конформационно-лабильных соединений на основе гипотезы локального трёхмерного подобия, поскольку применяемые ранее методы, могли быть использованы только в узких рядах родственных соединений. Метод фронтальных многоугольников (ФМ) основан на представлении лигандов в виде совокупностей фрагментов, в качестве дескрипторов предложено использовать эффективный заряд атома, рефракцию и липофильность радикала, и т.д. Авторами работы [222] подчёркивается надёжность количественного моделирования биологической активности соединений, отличающихся по строению, т.к. учитываются только данные о структуре и порядке сочленения молекулярных фрагментов.

Основываясь на данной гипотезе, была найдена взаимосвязь между трёхмерной структурой и активностью ингибиторов циклооксигеназы-2 [223], построена модель количественного соотношения «структура – противоопухолевая активность» [224]. Применение данного метода для структурно разнообразных антиконвульсантов позволило построить QSAR-модель, обладающую высокой предсказательной способностью и пригодную для поиска новых биологически активных веществ [225]. Необходимо учитывать, что исследованная выборка представлена соединениями с различными физико-химическими свойствами, это может накладывать определённые ограничения на применимость метода ФМ для нахождения взаимосвязи между структурными параметрами и биологической активностью.

QSAR-метод успешно был использован для исследования зависимости молекулярного индекса и антигистаминного действия нового класса сильнодействующих  $H_3$ -антагонистов [226] с высоким уровнем корреляции.

Авторы статьи [227] считают, что наиболее рациональным путём поиска биологически активных соединений является синтез веществ, близких по структуре к естественным метаболитам организма, поэтому целью работы явилось выявить сходство между молекулами diazepam, uracil и GABA по химической структуре и по квантово-механическим характеристикам. Авторы предлагают использовать для описания молекулярных структур физико-химические дескрипторы, рассчитанные эмпирическими (молекулярная механика, силовое поле MM P3), полуэмпирическими (AM1, PM3, и др.) и неэмпирическими методами.

Для прогнозирования активности использовался алгоритм MATRIX, основанный на сравнении молекулярных структур, описываемых с помощью физико-химических параметров молекул с применением потенциальных функций. На основе данных о структуре и различных видах фармакологической активности получены нелинейные уравнения,

позволяющие прогнозировать активность. Включение в обучающую выборку препаратов, широко используемых в медицинской практике, позволило повысить достоверность прогноза биологической активности для организма человека.

Группой харьковских учёных опубликован ряд работ [228-232] по установлению количественной связи биологической активности с реакционной способностью, кислотно-основными и липофильными свойствами производных фенилантраниловой кислоты. Полученные результаты позволяют прогнозировать биологическое действие веществ и указывают на возможность проведения целенаправленного синтеза высокоактивных соединений данного ряда. Для замещённых N-арилантраниловых кислот установлена зависимость противовоспалительной активности от коэффициента распределения, данных УФ-спектроскопии и электронного строения молекул [233].

В работе [234] авторами рассчитаны уравнения зависимости «структура-активность» в ряду производных N-алкил- и N-гетерил-производных бензойных кислот с использованием констант ионизации.

Для производных N-(пиперидин-4-ил)антраниловой кислоты изучена зависимость анальгетической активности от коэффициента распределения в системе октанол - 0,1 М хлористоводородная кислота [235]. В результате проведённого количественного анализа установлена зависимость анальгетического эффекта от гидрофобно-липофильных параметров [236].

В Пермской государственной фармацевтической академии на кафедре фармацевтической химии ФОО под руководством проф. Л.М. Коркодиновой были получены производные N-ацил(алкенил)антраниловой кислоты и их амиды, изучены их физико-химические свойства (константы липофильности и ионизации), методом регрессионного анализа исследована QSAR и создан банк данных, способствующий структурному моделированию новых биологически активных веществ [237-239]. На основе проведенных исследований зависимости констант липофильности от квантово-химических

параметров производных анраниловой кислоты [240-242] получены корреляционные уравнения, описывающие распределение веществ в системе октанол-вода и позволяющие прогнозировать  $\log P$  вновь синтезированных соединений. Продолжая работу по исследованию взаимосвязи «структура – активность», было изучено влияние величины химического сдвига протона в NH-группе общего фрагмента: карбонил - фенильный радикал - вторичная аминогруппа в рядах производных анраниловой кислоты на величину противовоспалительного действия [243] и разработан способ количественного прогноза противовоспалительного действия вновь полученных соединений, производных анраниловой кислоты, на основе квантово-химических параметров молекулы: энергия Хартри-Фока ( $E_{HF}$ ), дипольный момент ( $dip P$ ), молекулярная масса ( $M.m.$ ), заряды на атомах общего фрагмента [194, 244, 245].

Таким образом, методы QSAR могут успешно применяться для поиска высокоэффективных биологически активных веществ среди производных анраниловой кислоты.

### **1.9. Применение производных анраниловой кислоты в медицинской практике**

Являясь природным соединением, анраниловая кислота и её производные проявляют низкую токсичность, что предопределило их применение во многих сферах человеческой деятельности: в промышленности они используются для производства красителей, в сельском хозяйстве – как регуляторы роста растений и инсектициды, в медицине – как лекарственные средства и для синтеза соединений, обладающих фармакологической активностью.

Производные анраниловой кислоты использовались и используются в качестве противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств: мефенамовая кислота (N-(2,3-диметилфенил)анраниловая кислота)

и ее натриевая соль [246], флюфенамовая кислота (N-3-трифторметилфенилантраниловая кислота) [247] и др.

Воспалительный процесс — это универсальная реакция организма на действие повреждающих факторов внешней среды: инфекционных, химических, физических и пр. Во многих случаях воспаление играет защитную роль, способствует ограничению очага повреждения и уничтожению инфекционного агента, при генерализированных формах такой процесс может приводить к значительному повреждению органов и тканей с нарушением их функции [248]. При системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, которое может приводить к инвалидности больных, раннее применение средств противовоспалительного действия является обязательным компонентом лечения.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием чаще используются при воспалительных процессах мышц, суставов, костной ткани (ревматоидных заболеваниях) [249]. Все препараты характеризуются неспецифичностью действия, т.е. противовоспалительный эффект выражен при воспалении любого генеза и локализации процесса.

Механизм действия НПВС связан со многими звеньями патогенеза воспаления, боли и лихорадки, и включает ряд процессов. Основным механизмом противовоспалительного действия НПВС, является угнетение циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, принимающего участие в превращении арахидоновой кислоты в эндопероксиды, из которых синтезируются простагландины и тромбоксан. Простагландины (ПГ) являются медиаторами и модуляторами воспаления, болевого синдрома и лихорадки. Ингибирование ЦОГ сокращает уровень ПГ, ответственных за основные симптомы воспаления: отек, расширение сосудов, жар, боль, т.е.

терапевтической мишенью противовоспалительных препаратов является фермент ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3[250].

Снижая образование простагландинов, НПВС уменьшают их потенцирующее действие на болевые рецепторы и поступление болевых импульсов в ЦНС. Кроме того, препараты этой группы ограничивают накопление ПГ в структурах головного мозга, участвующих в восприятии боли. Это приводит к уменьшению болевого синдрома, связанного с воспалительной реакцией — центральный механизм. Снижение интенсивности воспалительной реакции, отека тканей под влиянием НПВС снижает давление на барорецепторы, способствует ослаблению болевых ощущений — периферический механизм.

Жаропонижающий эффект НПВС связан с угнетением синтеза ПГ и других пирогенов, вызывающих гипертермическую реакцию, а также с угнетающим действием на центральные механизмы температурной реакции. НПВС уменьшают содержание ПГ в спинномозговой жидкости и снижают активирующее влияние пирогенов на центр терморегуляции в гипоталамусе. Это обуславливает увеличение теплоотдачи и усиление потоотделения вследствие понижения температуры тела [251].

Мефенамовая кислота является производным антраниловой кислоты, имеющей элементы структурного сходства с салициловой кислотой и ее производными, применяемыми в качестве противовоспалительных средств. Она обладает анальгезирующей, жаропонижающей и противовоспалительной активностью, причем как противовоспалительное средство превосходит по активности салицилаты. По механизму действия мефенамовая кислота близка к другим нестероидным противовоспалительным веществам. По способности угнетать биосинтез простагландинов занимает промежуточное место между бутадioniом и индометацином. Мефенамовая кислота малотоксична, не влияет на гемопоэз, обладает гораздо менее выраженным ulcerогенным эффектом, чем фенилбутазон и салицилаты [252]. По анальгезирующей активности мефенамовая кислота равноценна бутадioniу и

превосходит салицилаты, а по жаропонижающему действию равна этим препаратам. Стимулирует образование интерферона [253].

Кроме того, производные антраниловой кислоты применяются в качестве мочегонных и противоаллергических средств.

Как мочегонное применяется фуросемид – 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамоилантраниловая кислота [246]. Являясь «петлевым» диуретиком вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. Обладает натрийуретическим и хлоруретическим эффектами, увеличивает выведение  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ . Оказывает гипотензивное действие вследствие увеличения выведения NaCl и снижения реакции гладкой мускулатуры сосудов на вазоконстрикторные воздействия. Уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, вызывает вазоконстрикцию [253].

Траниласт (*Ризабен*) – 3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропенил-антраниловая кислота - оказывает мембраностабилизирующее, бронходилатирующее, противоаллергическое действие [253, 254]. Стабилизирует мембраны тучных клеток, ингибирует гиалуронидазу. Блокирует антиген-стимулированный вход ионов кальция в тучную клетку и предотвращает ее дегрануляцию с высвобождением медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и другие биологически активные вещества). Предупреждает развитие аллергических реакций немедленного типа. Тормозит адгезию лейкоцитов. Угнетает синтез коллагена фибробластами и интерлейкина–1 клетками воспаления. Тормозит клеточную пролиферацию.

## **ГЛАВА 2. СИНТЕЗ N-АЦИЛ-5-ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, ИХ АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ, ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНОВ, 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ (собственные исследования)**

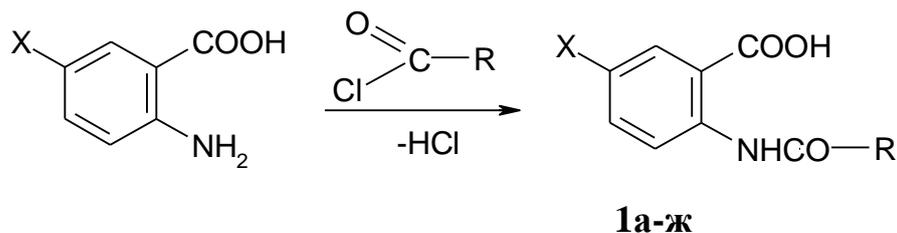
Из обзора литературы видно, что N-замещенные галоген(Н)антраниловые кислоты, их амиды и гидразиды, а также 3,1-бензоксазин-4-оны и хиназолин-4(3Н)-оны широко представлены в природе и обладают различными видами фармакологического действия. Поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди них является актуальным.

### **2.1. ПОЛУЧЕНИЕ N-АЦИЛ 5-ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ**

В качестве исходных продуктов синтеза использованы: антраниловая, 5-бром- и 5-йодантраниловые кислоты, полученные по известным методикам [255]. Из литературных источников известно, что N-ацилантраниловые кислоты обладают широким спектром действия: противовоспалительным, противомикробным, гемостатическим и т.д. С целью расширения круга биологически активных соединений и увеличения спектра фармакологических эффектов были получены N-ацил-5-галогенантраниловые кислоты и их натриевые соли.

Широко распространенным способом получения является ацилирование ангидридами и хлорангидридами кислот.

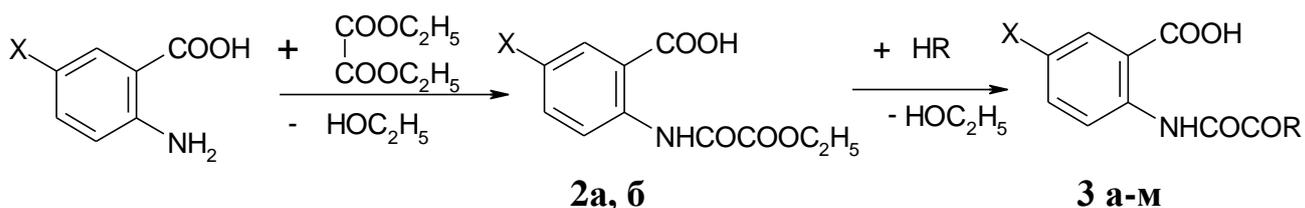
Реакцией ацилирования 5-бром- и 5-йодантраниловых кислот хлорангидридами соответствующих кислот в бензоле при нагревании до 80°C в течение 1ч (схема 1) были получены N-ацильные производные 1а-ж по известной методике [255]:



X=I: R=CHCl<sub>2</sub> (а); R=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); R=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г);  
R=фурил (д); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е); X=Br: R=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж).

При проведении реакции 5-бром(йод)антраниловых кислот с диэтилоксалатом синтезировали N-этоксикалил-5-бром(йод)антраниловые кислоты (2а, б), которые в среде 25%-го водного раствора триметиламина с алкил(алкенил)аминами образуют N-алкил(алкенил)оксамоил-5-бром(йод)антраниловые кислоты (3а-м) [256]:

Схема 2



**2а-б:** X = I (а), X = Br (б).

**3 а-м:** X = I: R = NHCH<sub>3</sub> (а); R = NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (в);

R = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г); R = NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (д); R = NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (е);

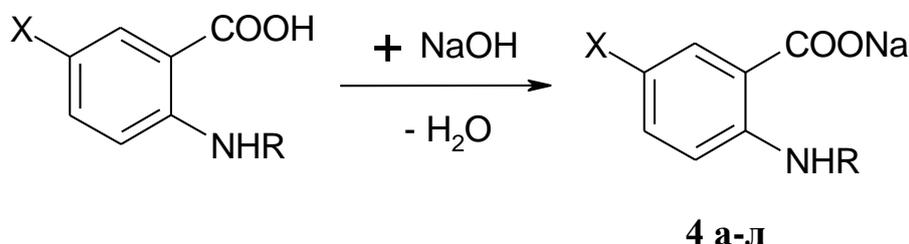
X = Br: R = NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (ж); R = NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (з); R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (и);

R = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (к); R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (л); R =  (м).

Используемый нами диэтиловый эфир щавелевой кислоты, в качестве ацилирующего агента, имеет ряд преимуществ перед этоксалилхлоридом: менее дорогостоящий, реакция протекает без использования вспомогательных реактивов с высокими выходами. Физико-химические и спектральные характеристики кислот представлены в табл. 1.

Кислоты при взаимодействии с эквимолекулярным количеством водного раствора гидроксида натрия в среде 95%-ного этанола были переведены в натриевые соли (4а-л), для получения водорастворимых соединений:

Схема 3



**4 а-л:** X= I: R= COCONHCH<sub>3</sub> (а); R= COCONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (б);  
R= COCONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в); R= COCONHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г); R= COCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (д);  
R= COCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (е);

X=Br: R= COCONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (ж); R=COCONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (з);  
R = COCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (и); R = COCONHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (к);  
R = COCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (л).

Некоторые физико-химические характеристики натриевых солей N-ацил 5-галогенантраниловых кислот представлены в табл.1 и 2.

Соединения представляют собой кристаллические вещества белого с желтым, кремовым, или фиолетовым оттенком цвета. Натриевые соли растворимы в воде, трудно растворимы в этаноле. Кислоты – трудно растворимы в воде, растворимы в ДМСО, ДМФА. Для натриевых солей 4 (а, б) были сняты ЯМР <sup>1</sup>H – спектры, индивидуальность и чистота других подтверждены с помощью ТСХ и температуры плавления.

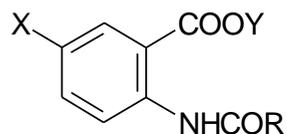
В ИК-спектре N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (3ж), снятом в вазелиновом масле, наблюдаются характеристические полосы поглощения гидроксильной и вторичной аминогруппы при 3340, 3300 см<sup>-1</sup>, а при 1720, 1690, 1630 см<sup>-1</sup> – полосы поглощения карбониллов карбоксильной и амидных групп.

В ЯМР <sup>1</sup>H – спектрах соединений 2(а, б) наблюдаются сигналы протонов метильной группы в виде триплета в интервале 1,31-1,33 м.д.,

метиленовой – 4,27-4,33 м.д., протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в области 7,78 - 8,33 м.д., синглет протона амидной группы прописывается при 12,39 - 12,42 м.д.

Замена этокси группы на амидную привела к появлению сигнала второй аминогруппы N-амидного фрагмента в более сильном поле в интервале 8,73 - 9,43 м.д.

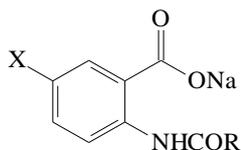
Таблица 1



Физико-химические и спектральные характеристики N-алкил(алкенил)оксамоил-5-йод(бром)антраниловых кислот

№ п/п	R	X/Y	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %	ЯМР <sup>1</sup> H спектр, (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м. д.
1	2	3	4	5	7
1a	CHCl <sub>2</sub>	I/H	180-181	82	3,12 (с, H, CH); 7,69-8,75 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 12,22 (с, H, NHCO).
1б	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	I/H	277-278	89	7,87-8,39 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12,02 (с, H, NHCO).
2a	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I/H	197-199	76	1,31 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,27 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,83-8,33 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 12,42 (с, H, NHCO).
2б	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br/H	207-208	85	1,33 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,33 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,78-8,31 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 12,39 (с, H, NHCO).
3a	CONHCH <sub>3</sub>	I/H	286-288	66	2,72 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , J = 4,6); 7,78-8,40 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO); 13,50 (с, H, OH).
3б	CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I/H	243-244	54	1,09 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,19 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,86-8,39 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,01 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO).
3в	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	I/H	223-225	51	0,85 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 0,91 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,35-1,63 (м, 3H CH <sub>2</sub> CH); 3,16 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,84-8,41 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,95 (т, H, CONH); 12,43 (с, H, NHCO).
3г	CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	I/H	219-221	50	4,01 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,28-8,74 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CONH); 12,71 (с, H, NHCO).
3д	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	I/H	204-206	52	3,01-3,68 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,72 (с, H, OH); 7,85-8,40 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,83 (т, H, CONH); 12,43 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6
3е	<chem>CONHCH2CH=CH2</chem>	I/H	243-245	54	3,76 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,15 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,65-5,95 (м, H, CH); 7,84-8,41 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,13 (т, H, CONH); 12,36 (с, H, NHCO).
3ж	<chem>CONHCH2CH=CH2</chem>	Br/H	222-224	75	3,76 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,04 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,18 (м, H, CH); 7,51-8,35 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,16 (т, H, CONH); 12,34 (с, H, NHCO); 14,50 (с, H, COOH).
3з	<chem>CONHC2H5</chem>	Br/H	262-264	62	1,96 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,16-3,46(м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,63-8,56 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,91 (т, H, CONH); 12,39 (с, H, NHCO).
3и	<chem>CONH(CH2)2CH(CH3)2</chem>	Br/H	228-230	65	0,87 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 0,93 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,21-1,58 (м, 3H CH <sub>2</sub> , CH); 3,19 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,62-8,56 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,73 (т, H, CONH); 12,38 (с, H, NHCO).
3к	<chem>CONHCH2C6H5</chem>	Br/H	240-242	55	4,35 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> =5,6); 7,21-8,56 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,43 (т, H, CONH); 12,39 (с, H, NHCO).
3л	<chem>CONH(CH2)2OH</chem>	Br/H	212-214	64	3,24-3,69 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,75 (с, H, OH); 7,81-8,24 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,39 (с, H, NHCO).
3м	CO-морфолил	Br/H	240-242	56	3,11 (с, 8H, 2CH <sub>2</sub> ); 7,53-8,57 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 12,73 (с, H, NHCO).
4а	<chem>CONHCH3</chem>	I/Na	362-364	81	2,76 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> =4,7); 7,78-8,40 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO).
4б	<chem>CONHCH2CH=CH2</chem>	I/Na	301-303	65	3,76 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,15 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,66-5,95 (м, H, CH); 7,82-8,40 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,13 (т, H, CONH); 12,31 (с, H, NHCO).



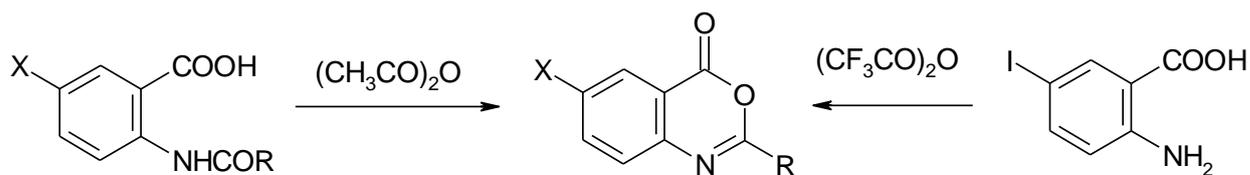
Физико-химические характеристики натриевых солей N-ацил  
5-галогенантраниловых кислот

Соединение	X	R	Тпл., °С	Выход, %
4в	I	CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	328-330	55
4г	I	CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	308-310	62
4д	I	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	288-290	61
4е	I	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	272-274	54
4ж	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	301-303	61
4з	Br	CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	330-332	57
4и	Br	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	291-293	49
4к	Br	CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	273-275	77
4л	Br	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	311-313	57

## 2.2. СИНТЕЗ 2-R-3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ

Наиболее распространенный способ получения бензоксазин-4-онов из N-ацилантраниловых кислот – нагревание на кипящей водяной бане в среде циклизующего агента (уксусного, пропионового ангидридов, тионилхлорида). Использование ангидридов позволяет получить вещество с более высоким выходом, процесс менее длительный, т.к. нет необходимости отгонять избыток реагента при пониженном давлении, эта стадия присутствует при использовании тионилхлорида. Данный подход к синтезу прозвляет использовать менее токсичные и более дешевые реактивы.

Реакцией внутримолекулярной циклизации N-4-нитробензоил-5-йодантраниловой кислоты в среде уксусного ангидрида получен 2-(4-нитрофенил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (5д), аналогично синтезированы остальные 3,1-бензоксазин-4-оны (5а-г, ж-л) [257, 258]. Вещество 5е получено нагреванием 5-йодантраниловой кислоты в среде ангидрида трифторуксусной кислоты на водяной бане в течение 1ч:

**5 а-л**

**5а-л:** X= Br: R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); R = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (в);  
R = CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (л);

X=I: R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); R = CF<sub>3</sub> (е); R = фурил (ж);  
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (з); R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (и); R = CHCl<sub>2</sub> (к).

Физико-химические и спектральные характеристики 3,1-бензоксазин-4-онов представлены в табл. 3.

Это кристаллические вещества белого или белого с желтоватым, или розоватым оттенком цвета, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА и этанол.

В ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах синтезированных соединений не наблюдаются сигналы протонов амидной группы, характерные для исходных кислот, а обнаруживаются сигналы протонов ароматического кольца в виде мультиплета в интервале 6,55-8,35 м.д., соответствующие данной структуре веществ.

В ИК-спектрах наблюдается полоса поглощения карбонила лактонной группы в интервале 1810 - 1760 см<sup>-1</sup>, в отличие от кислот, у которых наблюдается две полосы поглощения, обусловленные наличием карбонила амидной и карбоксильной групп в более слабом поле.

В масс-спектре соединения 5в присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  309 [M]<sup>+</sup>, пики фрагментных ионов с  $m/z$  265 [M - CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 253 [M - NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 224 [M - CONHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 199 [COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrN]<sup>+</sup>, 170 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrN]<sup>+</sup>, 75 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. В масс-спектре вещества 5л присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  355[M]<sup>+</sup>, пики фрагментных ионов с  $m/z$  272 [M - CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 216 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>INH]<sup>+</sup>, 89 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N]<sup>+</sup>, 75 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, подтверждающие данную структуру.

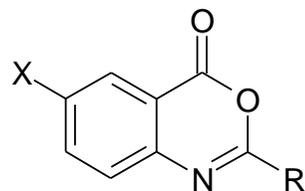


Таблица 3

## Физико-химические и спектральные характеристики 2-R-3,1-бензоксазин-4-онов

№ п\п	X	R	Т.пл., °С	Выход, %	ИК-спектры, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (таб. KBr, вазелиновое масло*)	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
5а	Br	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	197-199	59	-	7,48-8,11 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
5б	Br	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	164-166	65	-	1,34 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,35 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,64-8,20 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
5в	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	148-150	67	3400 <u>CONH</u> , 1780 <u>CO</u> , 1700 <u>CONH</u> .*	3,88 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,10 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,77 (м, H, CH); 7,46-8,53 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH).
5г	I	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	211-213	69	1810 <u>CO</u>	7,35-8,26 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
5д	I	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	230-232	81	1780 <u>CO</u>	7,39-8,35 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
5е	I	CF <sub>3</sub>	134-136	56	-	7,38-8,34 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ).
5ж	I		205-207	86	1760 <u>CO</u> *	6,55-8,31 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O).
5з	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	162-164	78	1765 <u>CO</u> *	7,24-8,25 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).
5и	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	127-129	69	1770 <u>CO</u> *	3,88 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,16-8,23 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).
5к	I	CHCl <sub>2</sub>	160	74	-	7,17-8,30 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CH).
5л	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	164-165	60	-	1,11 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,21 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,51-8,16 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,79 (т, H, CONH).

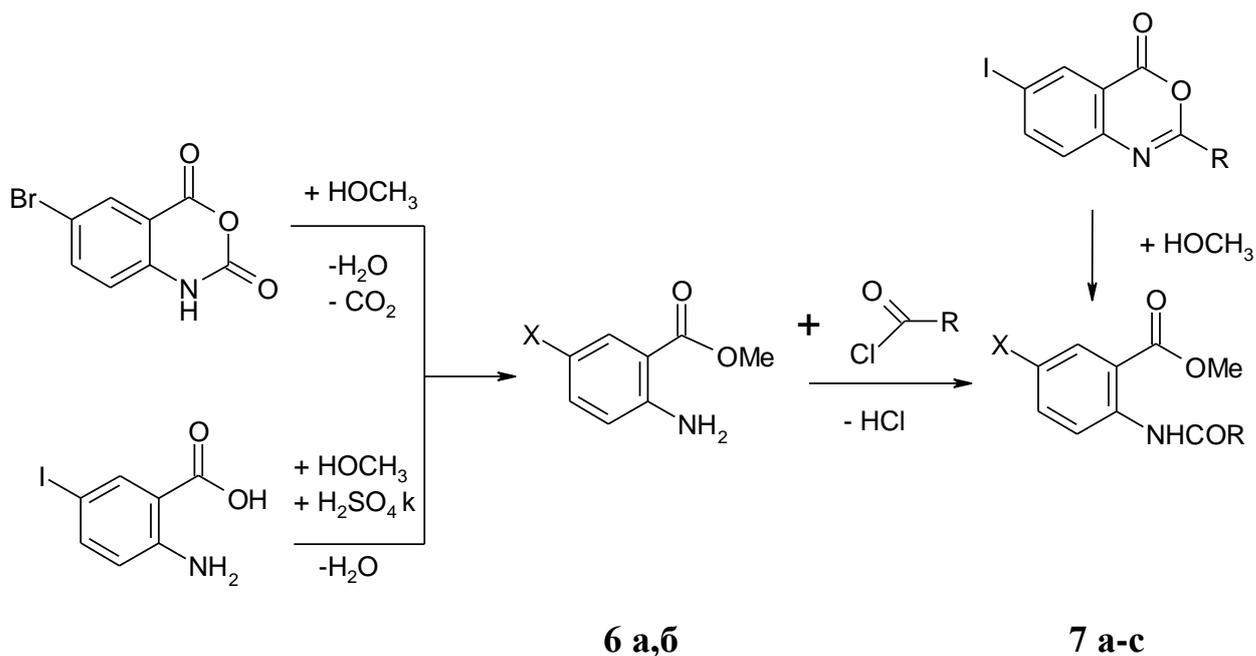
### 2.3. ПОЛУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ N-АЦИЛ-5-БРОМ(ЙОД)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Из литературных данных известно, что метиловые и этиловые эфиры N-замещенных антраниловых кислот содержатся в растениях, обладают различными видами активности: противомикробной, фунгицидной, антиаритмической, противоаллергической и т.д. Для расширения ряда биологически активных веществ синтезированы метиловые и этиловые эфиры N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот.

Реакция этерификации кислот со спиртами протекает в условиях кислотного катализа (в присутствии  $H_2SO_4$  конц.) и при длительном нагревании в течение 12-15ч на кипящей водяной бане. После протекания реакции избыток серной кислоты необходимо удалять. Данным способом получен метиловый эфир 5-йодантраниловой кислоты (6б) при взаимодействии 5-йодантраниловой кислоты с метанолом в присутствии кислоты серной концентрированной.

Другой способ получения сложных эфиров – дециклизация гетероциклических систем (изатоангидридов, бензоксаинонов). Реакция протекает в течение 1ч в мягких условиях: при нагревании в среде соответствующего спирта или при комнатной температуре при постоянном перемешивании и с хорошими выходами. Метиловый эфир 5-бромантраниловой кислоты (6а) синтезирован кипячением 6-бромизатового ангидрида в метаноле в течение 1ч.

Соединения 7(а-с) получены ацилированием веществ 6(а,б) хлорангидридами различных кислот при нагревании на кипящей водяной бане в среде бензола в течение 1 ч [259, 260]:



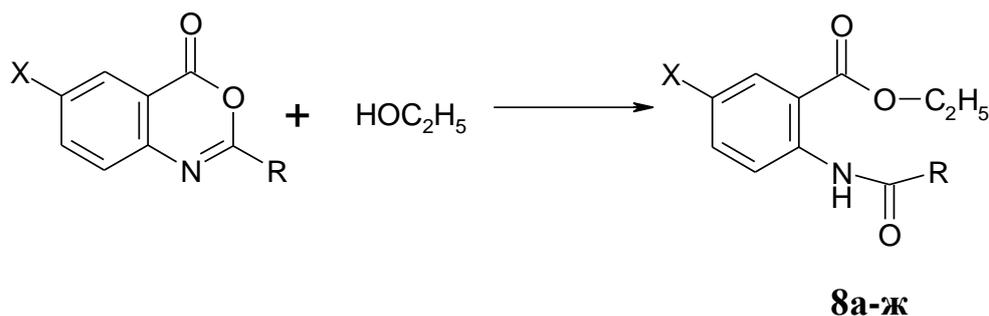
**6 а,б:** X= Br (а); X=I (б).

**7 а-с:** X= Br: R= CH<sub>2</sub>Cl (а); R= CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (б); R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (в);  
R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (г); R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д); R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е); R= 2-фурил (ж);  
R= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з); R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и);

X=I: R=CH<sub>2</sub>Cl (к); R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (л); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м); R=CHCl<sub>2</sub> (н);  
R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (о); R= 2-фурил (п); R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (р); R= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (с).

Для эфиров 7(н, п) был проведен встречный синтез дециклизацией соответствующего 3,1-бензоксазин-4-она в среде метанола в присутствии каталитического количества триэтиламина при комнатной температуре и перемешивании в течение 1ч. Выход соединений был выше и составил 53 и 57% для веществ 7(н, п), соответственно. Идентичность веществ устанавливали по температуре плавления и ТСХ.

Этиловые эфиры 8(а-ж) получены аналогично, реакцией дециклизации 3,1-бензоксазин-4-онов этанолом при температуре 18-20 °С [261, 262]:



**8a-ж:** X= Br: R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); R= CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (б);

X= I: R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (г); R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д);

R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е); R=2-фурил (ж).

Физико-химические и спектральные характеристики сложных эфиров представлены в табл. 4.

Это кристаллические вещества белого цвета, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА, этанол, хлороформ и ацетон.

Общими фрагментами структуры сложных эфиров N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот являются бензольное кольцо, N-ацильный фрагмент и сложноэфирная группа.

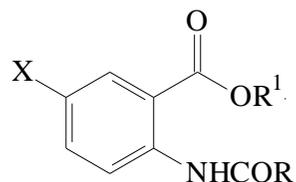
В ЯМР <sup>1</sup>H - спектрах сложных эфиров N-ацил-5-галогенантраниловых кислот протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,45 – 8,81 м.д. Сигнал протона амидной группы N-ацильного фрагмента при 10,38 – 12,14 м.д., наличие которой отличает эфиры от исходных бензоксазинов, кроме того наблюдаются сигналы протонов метильной и метиленовой групп. Синглет протонов метоксигруппы прописывается в интервале 3,66-3,92, а триплет метильной в этоксигруппе – более сильном поле при 1,28-1,37 м.д.

В ИК-спектрах полученных соединений наблюдается полоса поглощения вторичной аминогруппы амидного фрагмента в интервале 3350 - 3200см<sup>-1</sup> (валентные колебания). Полоса поглощения карбонила сложноэфирной группы прописывается в области 1710 - 1700 см<sup>-1</sup>, а в

интервале  $1690 - 1660\text{см}^{-1}$  – карбонила амидной группы N-ацильного фрагмента, в отличии от 3,1-бензоксазин-4-онов, для которых характерно только наличие одной полосы поглощения карбонила лактонной группы в интервале  $1810 - 1760\text{ см}^{-1}$ .

В масс-спектре соединения 7к присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  353 $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  272 $[CH_3OOCC_6H_3INH]^+$ , 245  $[COC_6H_3INH]^+$ , 216  $[C_6H_3INH]^+$ , 90  $[C_6H_3NH]^+$ . В масс-спектре эфира 7л присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  395 $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  304  $[CH_3OOCC_6H_3INHCO]^+$ , 272  $[CH_3OOCC_6H_3INH]^+$ , 245  $[COC_6H_3INH]^+$ , 216  $[C_6H_3INH]^+$ , 90  $[C_6H_3NH]^+$ , подтверждающие данную структуру.

Таблица 4



Физико-химические и спектральные характеристики сложных эфиров N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот

Соединение	X	R <sup>1</sup>	R	Тпл, °С.	Выход, %	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (вазелиновое масло)	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> , дейтерированный хлороформ), δ, м.д.:
1	2	3	4	5	6	7	8
7а	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	154-156	80	3230 <u>NHCO</u> ; 1700, 1680 <u>CO</u> .	3,84 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,39 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,69-8,27 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,10 (с, H, NHCO).
7б	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	107-109	45	-	1,09 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,08-2,48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,80 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,55-8,17 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,39 (с, H, NHCO).
7в	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95-97	54	-	0,92 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,61 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,37 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,81 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,62-8,16 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,39 (с, H, NHCO).
7г	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	80-82	42	-	2,06 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,52 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,36 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,80 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,69-8,07 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,38 (с, H, NHCO).
7д	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	105-107	48	-	3,72 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,87 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,25-8,13 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10,43 (с, H, NHCO).
7е	Br	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	127-128	61	-	3,92 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,45-8,72 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 11,82 (с, H, NHCO).
7ж	Br	CH <sub>3</sub>		194-196	71	3350 <u>NHCO</u> ; 1710, 1660 <u>CO</u> .	3,92 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,16-8,81 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,78 (с, H, NHCO).
7з	Br	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	202-204	57	-	2,37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,85 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,27-8,37 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,32 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
7и	Br	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	222-224	58	-	3,88 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,69-8,39 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,42 (с, H, NHCO).
7к	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	160-162	48		3,86 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,31 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,75-8,22 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,19 (с, H, NHCO).
7л	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	113-115	51	-	3,66 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,74 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,23-8,09 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10,49 (с, H, NHCO).
7м	I	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	119-121	61	-	3,85 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,49-8,32 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 11,37 (с, H, NHCO).
7н	I	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	106-108	49	-	3,87 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,78-8,15 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CH); 11,35 (с, H, NHCO).
7о	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100-102	58	-	0,95 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,67 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,33 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,82 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,71-8,13 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,45 (с, H, NHCO).
7п	I	CH <sub>3</sub>	2-фурил	178-180	45	-	3,89 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,58-8,43 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,61 (с, H, NHCO).
7р	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	115-117	68	-	1,99 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,51 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,64 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,82 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,71-8,05 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,46 (с, H, NHCO).
7с	I	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	196-198	43	-	2,38 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,87 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,23-8,42 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 10,61 (с, H, NHCO).
8а	Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	179-181	72	-	1,29 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,28 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,66-8,32 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,27 (с, H, NHCO).
8б	Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	155-157	52	3330, 3240, 3200 NHCO; 1700, 1685 CO.	1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,81 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,32 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,03 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,72 (м, 3H, CH); 7,51-8,54 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,92 (т, H, CONH); 12,14 (с, H, NHCO).
8в	Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	255-257	67	3255 NHCO; 1700, 1690 CO.	1,37 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,29 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,86-8,34 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,31 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
8г	I	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	78-80	45	3260 <u>NHCO</u> ; 1710, 1690 <u>CO</u> .	0,95 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,72 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,31 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,27 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,55-8,42 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,87 (с, H, NHCO).
8д	I	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	150-152	51	3250 <u>NHCO</u> ; 1700, 1690 <u>CO</u> .	1,28 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,63 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,21 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,17-8,19 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10,66 (с, H, NHCO).
8е	I	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	138-140	46	3270 <u>NHCO</u> ; 1700, 1680 <u>CO</u> .	1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,95 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,33-8,59 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 11,79 (с, H, NHCO).
8ж	I	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		126-128	57	3250 <u>NHCO</u> ; 1710, 1680 <u>CO</u> .	1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,31 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,47-8,43 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,64 (с, H, NHCO).

## 2.4. СИНТЕЗ АМИДОВ N-АЦИЛ-5-БРОМ(ЙОД) АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Из литературных источников известно, что амиды N-замещенных антраниловых кислот применяются в органическом синтезе, как исходные реагенты для получения хиназолинонов, но вместе с этим они являются перспективным классом соединений для поиска биологически активных веществ с малой токсичностью.

Часто используемый способ получения амидов антраниловой кислоты – это раскрытие гетероцикла (изатового ангидрида, бензоксазинона). Использование изатового ангидрида ведет к получению амида антраниловой кислоты, который в дальнейшем ацилируют хлорангидридами или ангидридами кислот с образованием амидов N-ацилантраниловых кислот. Реакция ацилирования проводится в среде бензола, который впоследствии следует удалять, а при использовании хлорангидридов, смесь после охлаждения, необходимо нейтрализовать натрия карбонатом до нейтральной реакции среды. Амиды 5-йодантраниловой кислоты получают из соответствующих 6-йод-3,1-бензоксанин-4-онов.

Амидирование бензоксазинонов протекает в мягких условиях: при комнатной температуре, в среде этанола и позволяет получить различные амиды с одинаковым N-ацильным фрагментом и достаточно высокими выходами.

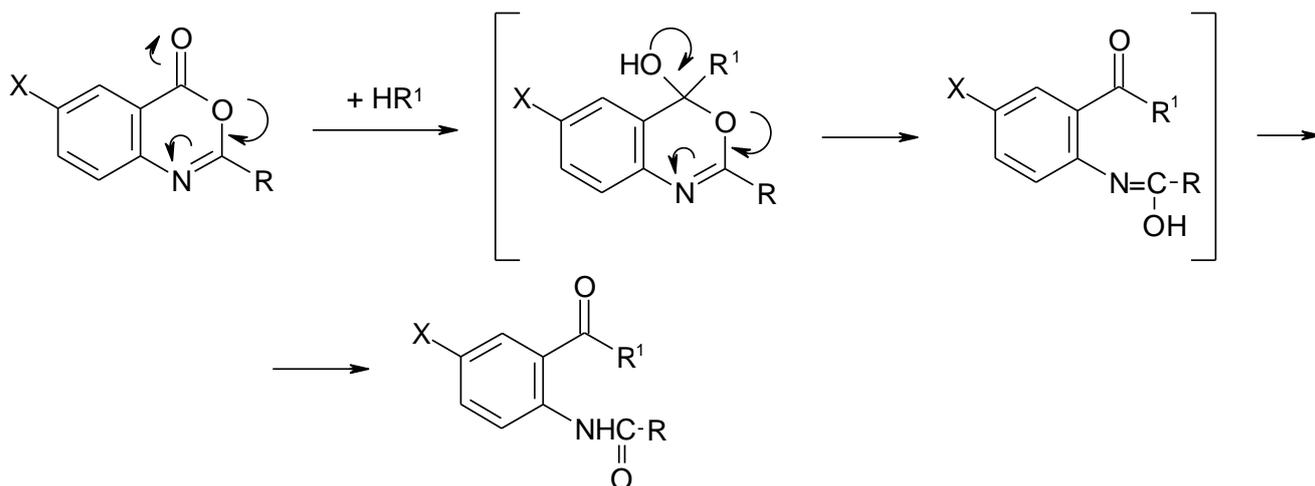
При использовании тионилхлорида для получения хлорангидрида N-замещенной антраниловой кислоты, который в дальнейшем вводят в реакцию с аминами и гидразинами, возможно образование побочных продуктов – акридонов [135].

Таким образом, оптимальным способом получения амидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот является синтез на основе 3,1-бензоксазин-4-онов.

Синтез замещенных амидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот осуществляли из соответствующих 3,1-бензоксазин-4-онов амидированием различными аминами в среде 95 %-ного этанола при температуре

18-20 °С [263-265]. Механизм реакции протекает через стадию присоединения алкил(алкенил, гетерил)амина к соответствующему 3,1-бензоксазин-4-ону с образованием неустойчивых продуктов, которые при перегруппировке переходят в устойчивые амиды:

Схема 7



**9 а-щ, 10 а-ш, 11а-н**

**9 а-щ:** X= Br, R= 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (а);  
R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (б); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (г);  
R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (д); R<sup>1</sup>= морфолил (е); R<sup>1</sup>= N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (ж);

X= Br, R= 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (з); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (и);  
R<sup>1</sup>= морфолил (к); R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (л); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м);  
R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (н); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (о);

X= Br, R= CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (п);  
R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (р); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (с); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (т);  
R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (у); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (ф);

X= Br, R= CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (х); R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (ц);  
R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ч); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (ш); R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (щ).

**10 а-ш:** X= I, R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (а);  
R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (б); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (г);  
R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (д); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (е); R<sup>1</sup>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ж);  
R<sup>1</sup>= морфолил (з);

X= I, R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>=NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (и); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (к);  
R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (л); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (м);

X= I, R= 2-фурил: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (н); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (о); R<sup>1</sup>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (п);  
R<sup>1</sup>=NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (р); R<sup>1</sup>=NHAd (с);

X= I, R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (т); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (у);

X= I, R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (ф); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (х);

X= I, R= 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>(ц);

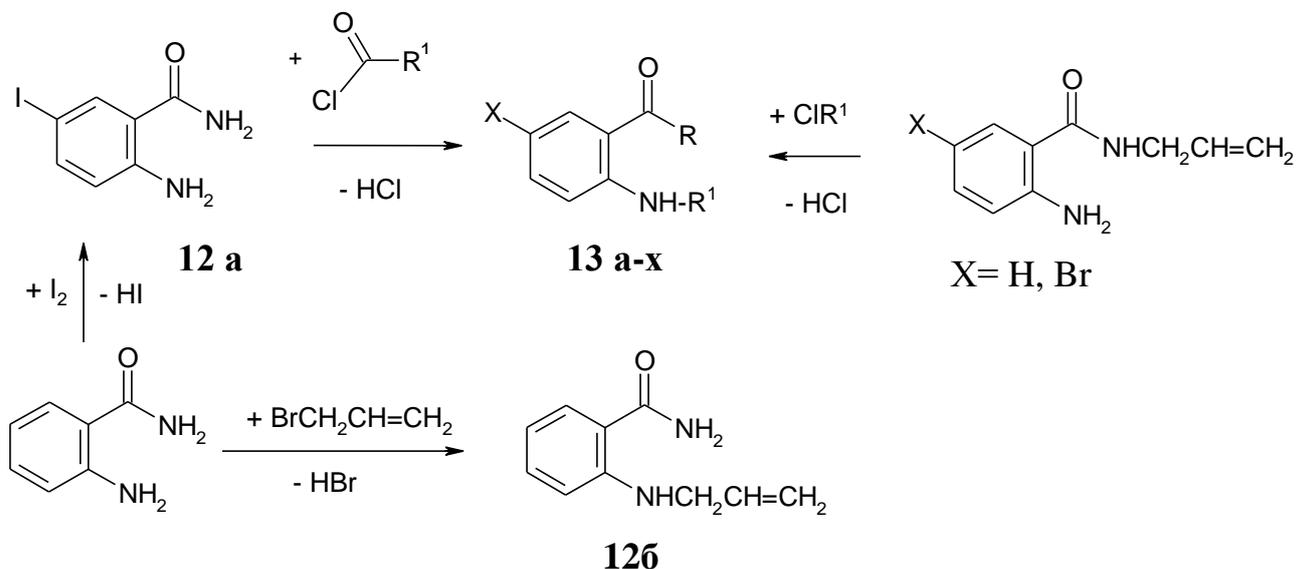
X= I, R= 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (ч); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (ш).

**11 а-н:** X= I, R= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>3</sub> (а); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б);  
R<sup>1</sup>= морфолил (в); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (г); R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (д);

X= I, R= CHCl<sub>2</sub>: R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (е); R<sup>1</sup>= NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (ж);  
R<sup>1</sup>= N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (з); R<sup>1</sup>= морфолил (и); R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (к); R<sup>1</sup>= N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (л);  
R<sup>1</sup>= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (м); R<sup>1</sup>= NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (н).

Амид 5-йодантраниловой кислоты (12а) получен йодированием амида антраниловой кислоты при комнатной температуре в течение 3ч. Ацилированием аллиламида 5-бром(Н)антраниловой кислоты и соединения 12а хлорангидридами различных кислот в среде бензола при температуре 80°С в течение 1 ч получены амиды 13(а-х) [266]. Алкилированием амида антраниловой кислоты бромистым аллилом при комнатной температуре и постоянном перемешивании синтезировано соединение 12б [267]:

Схема 8



**13 а-х:** X= I, R= NH<sub>2</sub>: R<sup>1</sup>= COCH<sub>3</sub> (а); R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>Cl (б);  
 R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (в); R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (г); R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (д);  
 R<sup>1</sup>= COCF<sub>3</sub> (е); R<sup>1</sup>= COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ж); R<sup>1</sup>= CO-2-фурил (з); R<sup>1</sup>= CO-4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и);  
 R<sup>1</sup>= CO-4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к); R<sup>1</sup>= CO-2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (л);

X= H, R= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>: R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>Cl (м); R<sup>1</sup>= COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (н);

X= Br, R= NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>: R= COCH<sub>2</sub>Cl (о); R= COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (п);  
 R= CO-4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (р); R= CO-2-фурил (с); R= COCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (т); R= SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (у);  
 R= CO-4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ф); R= COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (х).

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных амидов представлены в табл. 5.

Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами белого или белого с желтоватым оттенком, или желтого цвета, нерастворимыми в воде, растворимыми в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА и ацетон.

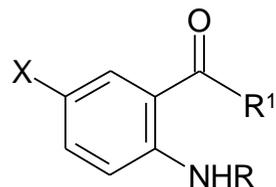
Общими фрагментами структуры амидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот являются бензольное кольцо, амидная группа и N-ацильный фрагмент.

В ЯМР <sup>1</sup>H - спектрах амидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,32 – 9,35 м.д. В области 9,87 – 13,37 м.д. прописываются сигналы протона аминогруппы N-ацильного фрагмента, при 8,07 – 9,51 – сигналы протона аминогруппы амидного фрагмента, типичной для линейной формы, которая образуется при раскрытии лактонной группы и позволяющие отличить от кислот, бензоксазинов и эфиров.

В ИК-спектрах полученных соединений наблюдается полоса поглощения вторичной аминогруппы амидного фрагмента в интервале 3560-3200 см<sup>-1</sup> (валентные колебания - ν<sub>s</sub>). Полоса поглощения карбонила амидной группы прописывается в области 1800 - 1630 см<sup>-1</sup>, а в интервале 1680 - 1615 см<sup>-1</sup> – карбонила амидной группы N-ацильного фрагмента.

В масс-спектре соединения 9ш присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  342 $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  270  $[BrC_6H_3NHCOCONHC_2H_5]^+$ , 170  $[BrC_6H_3NH]^+$ , 90  $[C_6H_3NH]^+$ , 44  $[NHC_2H_5]^+$ . В масс-спектре вещества 13ж присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  366  $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  105  $[C_6H_5CO]^+$ , 77  $[C_6H_5]^+$ , подтверждающие данную структуру.

Таблица 5



Физико-химические и спектральные характеристики алкил(алкенил, бензил)амидов N-ацил-5-бром(йод, Н)антралиловых  
КИСЛОТ

Соединение	X	R <sup>1</sup>	R	Тпл, °С	Выход, %	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (таб. KBr, вазелиновое масло*)	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> , дейтерированный хлороформ), δ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
9а	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	217-219	53	-	3,88 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,11 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,73 (м, H, CH); 7,60-8,55 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,08 (т, H, CONH); 12,36 (с, H, NHCO).
9б	Br	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	218-220	66	-	3,22 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,69 (т, H, OH); 7,59-8,51 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,51 (с, H, NHCO).
9в	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	198-200	49,	-	4,45 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 5,6); 7,24-8,50 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,51 (т, H, CONH); 12,33 (с, H, NHCO).
9г	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	222-224	55	3350 <u>NHCO</u> ; 1710, 1655 <u>CONH</u> .*	1,12 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,28 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,63-8,49 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CONH); 12,48 (с, H, NHCO).
9д	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	162-164	56	-	0,87 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , J = 5,5); 0,93 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , J = 5,5); 1,51 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,25 (м, H, CH); 7,62-8,42 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,83 (т, H, CONH); 12,40 (с, H, NHCO).
9е	Br	морфолил	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158-160	61	-	3,25-3,48 (м, 8H, 4CH <sub>2</sub> ); 7,40-7,73 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 10,22 (с, H, NHCO).
9ж	Br	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	160-162	57	-	1,33 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,39 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 5,04-5,29 (м, 4H, 2 CH <sub>2</sub> ); 7,52-8,49 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,55 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
9з	Br	NHCH <sub>3</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	265-267	67	3498 <u>NHCO</u> ; 3440 <u>CONH</u> ; 1700 <u>CONH</u> ; 1675 <u>NHCO</u> ; 1516 NO <sub>2</sub> .	2,76 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> =4,0); 7,61-8,51 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,66 (с, H, NHCO).
9и	Br	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250-252	57	3350 <u>NHCO</u> ; 3300 OH; 3328 <u>CONH</u> ; 1688 <u>CONH</u> ; 1624 <u>NHCO</u> ; 1524 NO <sub>2</sub> .	3,49 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,68 (т, H, OH); 7,62-8,48 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,88 (т, H, CONH); 12,51 (с, H, NHCO).
9к	Br	морфолил	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	238-240	71	-	3,51 (с, 8H, 4 CH <sub>2</sub> ); 7,33-8,32 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,47 (с, H, NHCO).
9л	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	207-209	69	-	0,97 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> <i>J</i> =6,5); 1,48 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,14 (м, H, CH); 7,54-8,55 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,82 (т, H, CONH); 12,78 (с, H, NHCO).
9м	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	233-235	53	3336 <u>NHCO</u> ; 3300 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONH</u> ; 1618 <u>NHCO</u> ; 1524 NO <sub>2</sub> .	4,43 (д, 2H, CH <sub>2</sub> <i>J</i> =5,6); 7,23-8,53 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,44 (т, H, CONH); 12,66 (с, H, NHCO).
9н	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	255-257	59	3540 <u>NHCO</u> , 3340 <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1635 <u>NHCO</u> .	1,14 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,88 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,62-8,49 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,91 (т, H, CONH); 12,62 (с, H, NHCO).
9о	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	235-237	55	3320 <u>NHCO</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1640 <u>NHCO</u>	3,87 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,13 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,87 (м, H, CH); 7,63-8,48 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,10 (т, H, CONH); 12,50 (с, H, NHCO).
9п	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	191-193	51	3340, 3300, 3240 <u>NHCO</u> ; 1700, 1680 <u>CONH</u> .*	3,81 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 5,04 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 5,83 (м, 2H, 2CH); 7,65-8,44 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,05-9,17 (т, 2H, 2 CONH); 12,50 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
9p	Br	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	208-210	52	3340, 3265, 3250 <u>NHCO</u> ; 1700, 1650 <u>CONH</u> .*	3,0 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,76 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,75 (т, H, OH); 5,05 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,78 (м, H, CH); 7,69-9,2 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH, CONH); 12,51 (с, H, NHCO).
9c	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	207-209	51	3560, 3520, 3440 <u>NHCO</u> ; 1800, 1740, 1700 <u>CONH</u> .*	3,75 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,44 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,04 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,77 (м, H, CH); 7,20-8,49 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,18 (т, H, CONH); 9,42 (т, H, CONH); 12,59 (с, H, NHCO).
9т	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	231-233	52	3355, 3250 <u>NHCO</u> ; 1715, 1695, 1635 <u>CONH</u> .*	1,09 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,26 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,76 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,76 (м, H, CH); 7,68-8,46 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,84 (т, H, CONH); 9,17 (т, H, CONH); 12,55 (с, H, NHCO).
9y	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	194-196	55	3360, 3310, 3200 <u>NHCO</u> ; 1710, 1690, 1645 <u>CONH</u> .*	0,87-1,31 (м, 7H, 2CH <sub>3</sub> , CH); 3,25 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,65 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,04 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,78 (м, H, CH); 7,69-8,51 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,81 (т, H, CONH); 9,16 (т, H, CONH); 12,53 (с, H, NHCO).
9ф	Br	NHCH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	234-236	55	3310, 3300, 3260 <u>NHCO</u> ; 1700, 1660, 1625 <u>CONH</u> .*	2,75 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,75 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,79 (м, H, CH); 7,69-8,46 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,83 (т, H, CONH); 9,19 (т, H, NHCO); 12,56 (с, H, NHCO).
9x	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	191-193	55	-	1,06 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,17 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,87 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,21 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,84 (м, H, CH); 7,69-8,43 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,94 (т, 2H, 2 CONH); 12,35 (с, H, NHCO).
9ц	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	190-192	62	-	0,95 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,06 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,14-1,56 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,11-3,27 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 7,61-8,42 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,73 (т, H, CONH); 8,92 (т, H, CONH); 12,37 (с, H, NHCO).
9ч	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	221-223	60	-	1,05 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,18 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,43 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 5,5); 7,20-8,49 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,18 (т, H, CONH); 9,42 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
9ш	Br	$\text{NHC}_2\text{H}_5$	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	236-238	59	-	1,03-1,22 (м, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,13-3,34 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 7,68-8,46 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,84 (т, H, CONH); 9,17 (т, H, CONH); 12,55 (с, H, NHCO).
9щ	Br	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	170-172	63	-	0,86 (т, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 1,17 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,31-1,62 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,18 (м, 3H, CH <sub>2</sub> , CH); 7,61-8,43 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,86 (т, H, CONH); 8,93 (т, H, CONH); 12,33 (с, H, NHCO).
10а	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	224-226	73	-	3,93 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,11 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,73-6,05 (м, H, CH); 7,78-8,35 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,08 (т, H, CONH); 12,50 (с, H, NHCO).
10б	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	255-256	59	-	3,29-3,51 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,71 (т, H, OH); 7,78-8,37 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,54 (с, H, NHCO).
10в	I	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	235-237	63	3390 <u>NHCO</u> ; 1690, 1635 <u>CONH</u> .*	4,45 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , $J = 5,5$ ); 7,24-8,35 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,43 (т, H, CONH); 12,49 (с, H, NHCO).
10г	I	$\text{NHC}_2\text{H}_5$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	263-265	74	-	1,14 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,29 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,77-8,37 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,48 (с, H, NHCO).
10д	I	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	217-219	58	3320 <u>NHCO</u> ; 1685, 1625 <u>CONH</u> .*	0,86 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J = 5,8$ ); 1,14-1,62 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,24 (м, H, CH); 7,75-8,35 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,82 (т, H, CONH); 12,57 (с, H, NHCO).
10е	I	$\text{NHCH}_3$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	265-267	61	-	2,78 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , $J = 3,7$ ); 7,78-8,37 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,68 (с, H, NHCO).
10ж	I	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	238-240	57	-	2,94 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 7,42-8,36 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 10,52 (с, H, NHCO).
10з	I	морфолил	$\text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	223-225	60	-	3,27-3,49 (м, 8H, 4CH <sub>2</sub> ); 7,18-8,32 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 10,47 (с, H, NHCO).
10и	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CO-4-BrC}_6\text{H}_4$	221-223	59	-	3,87 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,85 (м, H, CH); 7,72-8,37 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,06 (т, H, CONH); 12,36 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
10к	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	219-221	68	3520, 3380 <u>NHCO</u> ; 1730, 1680 <u>CONH</u> .*	4,45 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 5,6); 7,14-8,36 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9,40 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO).
10л	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	160-162	57	-	0,94 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 6,6); 1,46 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,64 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,31 (м, H, CH); 7,73-8,47 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,70 (с, H, NHCO).
10м	I	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	234-236	61	-	1,16 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,29 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,61-8,40 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,85 (т, H, CONH); 12,58 (с, H, NHCO).
10н	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	182-184	59	3340 <u>NHCO</u> ; 1690, 1640 <u>CONH</u> .*	4,42 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 5,5); 6,48-8,34 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 9,25 (т, H, CONH); 12,28 (с, H, NHCO).
10о	I	NHCH <sub>3</sub>	CO-2-фурил	258-260	70	3300 <u>NHCO</u> ; 1680, 1635 <u>CONH</u> .*	2,82 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 4,6); 6,42-8,49 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 8,53 (т, H, CONH); 12,27 (с, H, NHCO).
10п	I	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-2-фурил	142-144	52	3310 <u>NHCO</u> ; 1680, 1640 <u>CONH</u> .*	2,94 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 6,50-7,73 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 9,87 (с, H, NHCO).
10р	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-2-фурил	219-221	71	3440, 3240 <u>NHCO</u> ; 1680, 1630 <u>CONH</u> .*	3,35 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,55 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,54 (т, H, OH); 6,43-8,35 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 8,61 (т, H, CONH); 12,21 (с, H, NHCO).
10с	I	NHAd	CO-2-фурил	232-237	58	---	0,82-0,96 (м, 15H, Ad); 6,60-8,39 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 8,61 (т, H, CONH); 9,97 (с, H, NHCO).
10т	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	205-207	54	3460, 3280 <u>NHCO</u> ; 1685, 1630 <u>CONH</u> .*	3,44 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,55 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,52 (т, H, OH); 7,34-8,44 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,56 (т, H, CONH); 12,29 (с, H, NHCO).
10у	I	NHCH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	179-181	62	3350 <u>NHCO</u> ; 1700, 1640 <u>CONH</u> .*	2,78 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 4,6); 7,37-8,46 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,70 (т, H, CONH); 12,48 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
10ф	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	172-174	73	3400, 3300 <u>NHCO</u> ; 1680, 1640 <u>CONH</u> .*	3,28 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,47 (т, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,55 (т, H, OH); 7,16-8,13 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,52 (т, H, CONH); 11,19 (с, H, NHCO).
10х	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	175-177	56	3250 <u>NHCO</u> ; 1630, 1620 <u>CONH</u> .*	3,56 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,36 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 5,6); 7,16-8,19 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9,08 (т, H, CONH); 11,31 (с, H, NHCO).
10ц	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158-160	41	3300 <u>NHCO</u> ; 3290 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONH</u> ; 1630 <u>NHCO</u> ; 1530 NO <sub>2</sub> .	3,28 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,19 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,80 (м, H, CH); 7,66-8,14 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,98 (т, H, CONH); 11,80 (с, H, NHCO).
10ч	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	212-214	63	-	3,49 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 4,68 (т, H, OH); 7,72-8,57 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,24 (с, H, NHCO).
10ш	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	203-204	65	3328 <u>NHCO</u> ; 3220 <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1615 <u>NHCO</u> ; 1510 NO <sub>2</sub> .	3,89 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,22 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,80 (м, H, CH); 7,72-9,01 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,05 (т, H, CONH); 12,48 (с, H, NHCO).
11а	I	NHCH <sub>3</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	222-224	73	-	2,47 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,77 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,25-8,84 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,87 (т, H, CONH); 12,43 (с, H, NHCO).
11б	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	198-200	64	3340 <u>NHCO</u> ; 3265 <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1630 <u>NHCO</u> .	2,36 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,49 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 5,6); 7,24-9,35 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,40 (т, H, CONH); 12,28 (с, H, NHCO).
11в	I	морфолил	CO-4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164-166	54	-	2,37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,50 (с, 8H, 4CH <sub>2</sub> ); 7,17-7,75 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,02 (с, H, NHCO).
11г	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	198-200	63	-	2,37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,9 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,11 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,8 (м, H, CH); 7,25-9,02 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,06 (т, H, CONH); 12,31 (с, H, NHCO).
11д	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	146-148	47	-	0,94 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 6,6); 1,47 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,35 (м, 5H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ); 3,25 (м, H, CH); 7,23-8,44 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,78 (т, H, CONH); 12,40 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
11е	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	COCHCl <sub>2</sub>	127-129	58	3320 <u>NHCO</u> ; 1680, 1615 <u>CONH</u> .*	3,14-3,48 (м, 5H, 2CH <sub>2</sub> , CH); 4,48 (т, H, OH); 7,19-7,67 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,07 (т, H, CONH); 12,54 (с, H, NHCO).
11ж	I	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	179-181	56		1,17 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,25 (м, 3H, CH <sub>2</sub> , CH); 7,68-8,16 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,77 (т, H, CONH); 12,35 (с, H, NHCO).
11з	I	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	113-115	60		1,14 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,37 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,13 (с, H, CH); 4,28 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,77-8,19 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,54 (с, H, NHCO).
11и	I	морфолил	COCHCl <sub>2</sub>	143-145	59	3400 <u>NHCO</u> ; 1730, 1630 <u>CONH</u> .*	3,27-3,49 (м, 9H, 4CH <sub>2</sub> , CH); 7,06-7,76 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,06 (с, H, NHCO).
11к	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	146-148	61	-	0,91 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,32 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> ); 3,20 (м, 3H, CH <sub>2</sub> , CH); 6,75-8,13 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,79 (т, H, CONH); 12,24 (с, H, NHCO).
11л	I	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	178-180	52	-	3,65 (с, 7H, 2CH <sub>3</sub> , CH); 7,39-8,33 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NHCO).
11м	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	124-126	63	-	0,92 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J = 6,6); 1,46 (м, 3H, CH, CH <sub>2</sub> ); 3,22 (м, 3H, CH <sub>2</sub> , CH); 6,72-8,13 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,75 (т, H, CONH); 12,24 (с, H, NHCO).
11н	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCHCl <sub>2</sub>	166-168	69	-	3,15 (с, H, CH); 4,43 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , J = 5,6); 6,77-8,14 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,37 (т, H, CONH); 12,22 (с, H, NHCO).
12а	I	NH <sub>2</sub>	H	194-196	58	-	6,42-7,73 (м, 7H, NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> )
13а	I	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	210-212	60	-	2,48 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,66-8,19 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,69 (с, H, NHCO).
13б	I	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	213-215	49	3425, 3310 <u>NHCO</u> ; 1675, 1650 <u>CONH</u> .*	4,33 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,73-8,27 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,04 (с, H, NHCO).
13в	I	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	179-181	44	-	1,09 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,21 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,66-8,24 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 11,42 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
13г	I	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	154-156	47	-	0,94 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,46-1,74 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,22 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,58-8,26 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 11,52 (с, H, NHCO).
13д	I	NH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	247-249	47	-	2,06 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,55 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,65 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,68-8,25 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 11,45 (с, H, NHCO).
13е	I	NH <sub>2</sub>	COCF <sub>3</sub>	266-268	46	-	7,23-8,49 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 13,37 (с, H, NHCO).
13ж	I	NH <sub>2</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	214-216	52	3370 <u>NHCO</u> ; 1650, 1625 <u>CONH</u> .*	7,30-8,48 (м, 10H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,54 (с, H, NHCO).
13з	I	NH <sub>2</sub>	CO-2-фурил	224-226	58	-	6,62-8,38 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, CONH <sub>2</sub> ); 12,73 (с, H, NHCO).
13и	I	NH <sub>2</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	217-219	53	3370, 3310 <u>NHCO</u> ; 1660, 1635 <u>CONH</u> .*	2,37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,21-8,47 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,69 (с, H, NHCO).
13к	I	NH <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	288-290	74	3335, 3240 <u>NHCO</u> ; 1670, 1655 <u>CONH</u> .*	7,77-8,40 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,92 (с, H, NHCO).
13л	I	NH <sub>2</sub>	CO-2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	213-215	43	-	7,14-8,42 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CONH <sub>2</sub> ); 12,27 (с, H, NHCO).
13м	H	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	149-151	54	3300 <u>NHCO</u> ; 1680, 1640 <u>CONH</u> .*	3,75 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,24 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,07 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,73 (м, H, CH); 7,45-8,21 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,89 (т, H, CONH); 12,16 (с, H, NHCO).
13н	H	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	115-117	45	3280, 3220 <u>NHCO</u> ; 1660, 1630 <u>CONH</u> .*	0,91 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,69 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,26 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,92 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,13 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,72 (м, H, CH); 6,67-8,41 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CONH); 10,83 (с, H, NHCO).
13о	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	170-172	61	3280 <u>NHCO</u> ; 1680, 1630 <u>CONH</u> .*	3,81 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,28 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,03 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,71 (м, H, CH); 7,51-8,28 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,93 (т, H, CONH); 11,66 (с, H, NHCO).

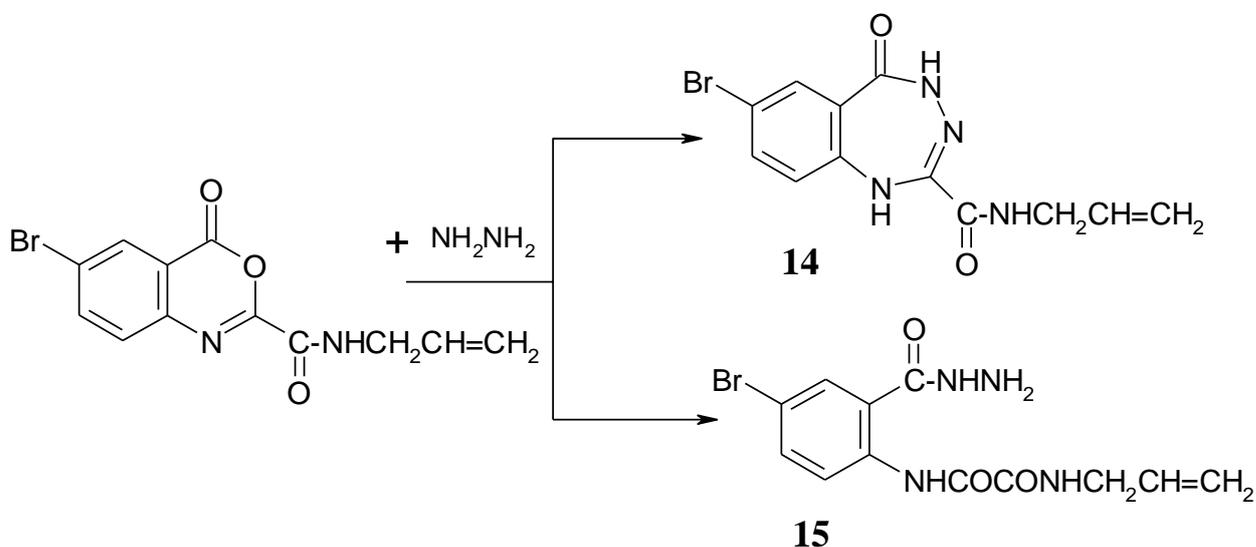
1	2	3	4	5	6	7	8
13π	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	120- 122	52	3300, 3280 (NH); 1690, 1640 (CO)	2,76 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,74 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,95 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,18 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,77 (м, H, CH); 6,32-8,39 (м, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , CONH); 10,96 (с, H, NHCO).
13ρ	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	190- 192	53	3320 <u>NHCO</u> ; 1680, 1630 <u>CONH</u> .*	2,31 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3,84 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,04 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,83 (м, H, CH); 7,19-8,51 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,04 (т, H, CONH); 12,28 (с, H, NHCO).
13с	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO -2-фурил	186- 188	68	3300 <u>NHCO</u> ; 1690, 1640 <u>CONH</u> .*	3,84 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,06 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,81 (м, H, CH); 6,57-8,46 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 8,94 (т, H, CONH); 12,23 (с, H, NHCO).
13т	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	150- 152	49	3300 <u>NHCO</u> ; 1710, 1640 <u>CONH</u> .*	3,57 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,80 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,02 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,64 (м, H, CH); 7,16-8,29 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,76 (т, H, CONH); 11,21 (с, H, NHCO).
13у	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	140- 142	47	3390 <u>NHCO</u> ; 1700, 1650 <u>CONH</u> .*	3,74 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,83 (м, H, CH); 7,28-7,76 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,82 (т, H, CONH); 11,35 (с, H, NHSO <sub>2</sub> ).
13φ	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	222- 224	76	3320 <u>NHCO</u> ; 1690, 1630 <u>CONH</u> .*	3,86 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,76 (м, H, CH); 7,42-8,53 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8,93 (т, H, CONH); 12,47 (с, H, NHCO).
13х	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	155- 157	66	3300 <u>NHCO</u> ; 1680, 1630 <u>CONH</u> .*	3,87 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,05 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,79 (м, H, CH); 7,40-8,58 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8,98 (т, H, CONH); 12,39 (с, H, NHCO).

## 2.5. ПОЛУЧЕНИЕ ГИДРАЗИДОВ И N'-АЦИЛГИДРАЗИДОВ N-АЦИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

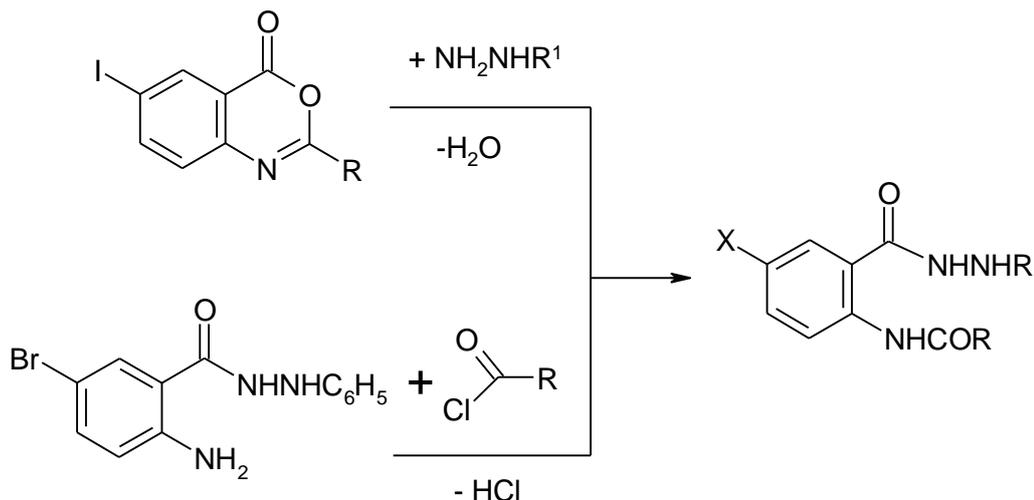
Для расширения круга биологически активных веществ были получены гидразиды и N'-ацилгидразиды N-замещенных-5-йод(бром)антраниловых кислот.

Реакция 3,1-бензоксазин-4-онов с гидразином протекает неоднозначно, при проведении реакции N-аллиламида 6-бром-3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты с гидразином при соотношении реагентов 1:1 в среде 95%-ного этанола получается гидразид N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (15), аналогично получены соединения 16 а-е (схема 10). Использование абсолютного этанола ведёт к образованию N-аллиламида 7-бром-1H-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14):

Схема 9



Синтез фенилгидразидов N-ацил-5-бромантраниловых кислот (16ж-и) осуществляли ацилированием фенилгидразида 5-бромантраниловой кислоты в бензоле соответствующими хлорангидридами в течение 1ч при температуре  $80^\circ\text{C}$ :

**16a-и**

**16a-и** : X= I, R<sup>1</sup>= H: R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а); R= 2-фурил (б); R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в);  
 R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г);  
 X= I, R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д); R= 2-фурил (е);  
 X= Br, R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ж); R= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з); R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и).

Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами белого или белого с желтоватым оттенком, или желтого цвета, нерастворимыми в воде, растворимыми в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА и ацетон.

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных гидразидов представлены в табл. 6.

Общими фрагментами структуры полученных соединений 16(а-и) являются ароматическое кольцо, амидная, гидразидная группы и аминогруппа гидразидного фрагмента.

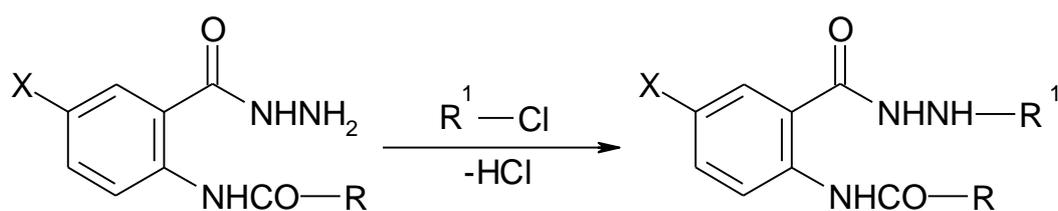
В ИК-спектрах (таб. KBr) соединений 16(а-г) присутствуют характеристические полосы поглощения NH<sub>2</sub>-группы гидразидного фрагмента в области 3540-3440 см<sup>-1</sup>, вторичных аминогрупп N-ацильного и гидразидного фрагментов – при 3420-3330 см<sup>-1</sup>, а карбонилы этих же групп – в интервале 1800-1600 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах, записанных в ДМСО- $d_6$ , протоны ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,66-8,46 м.д. Сигнал протона N-ацильного фрагмента присутствует в виде синглета в области 8,26-12,34 м.д., а гидразидной группы – 7,91-10,92 м.д. При 4,46-5,65 м.д. наблюдается сигнал протонов  $\text{NH}_2$ -группы гидразидного фрагмента, типичный для данной формы.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре N-аллиламида 7-бром-1H-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты сигналы протонов метиленовых групп аллильного фрагмента наблюдаются при 3,76 м.д. ( $=\text{CH}_2$ ) и в области 5,03 м.д. ( $-\text{CH}_2-$ ), сигнал протона вторичной аминогруппы при 4,10 м.д. Мультиплет протона метиновой группы прописывается в интервале 5,77 – 5,82 м.д. Протоны ароматического кольца обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 7,26 – 8,71 м.д. Синглет протона лактамной группы – при 8,95 м.д и амидной группы в слабом поле в области 12,33 м.д.

Гидразиды 16(б, е, ж) ацилировали хлорангидридами различных кислот, при кипячении в среде бензола в течение 1 ч. Реакция протекает с образованием N'-ацилгидразидов N-ацил-5-йод(бром)антраниловых кислот [268-271]:

Схема 11

**17 а-ц, 18 а-е**

**17а-ц:** X= I, R= 2-фурил:  $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$  (а);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{Cl}$  (б);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$  (в);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (г);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (д);  $\text{R}^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$  (е);  $\text{R}^1 =$  2-фураноил (ж);  $\text{R}^1 = \text{CO-4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (з);  $\text{R}^1 = \text{CO-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (и);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (к);

X= I, R=  $\text{C}_6\text{H}_5$ :  $\text{R}^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$  (л);  $\text{R}^1 =$  2-фураноил (м);  $\text{R}^1 = \text{CO-4-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$  (н);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (о);  $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$  (п);

$R^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (p);  $R^1 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (c);  $R^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (т);  
 $R^1 = \text{COCH}_2\text{Cl}$  (y);  $R^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$  (ф);  $R^1 = \text{CO-4BrC}_6\text{H}_4$  (x);  $R^1 = \text{CO-4NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$   
 (ц).

**18 а-е:**  $X = \text{Br}$ ,  $R = \text{C}_6\text{H}_5$ :  $R^1 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (а);  $R^1 = 2\text{-фураноил}$  (б);  
 $R^1 = \text{COCH}_3$  (в);  $R^1 = \text{CO-4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (г);  $R^1 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (д);  
 $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$  (е).

Спектральные данные и некоторые физико-химические свойства полученных соединений отображены в табл. 7.

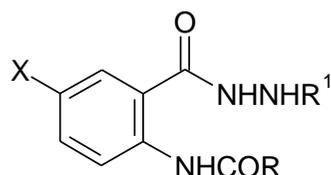
Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества белого цвета, нерастворимые в воде, этаноле, растворимые в ДМСО, ДМФА, диоксане.

Общими фрагментами структуры полученных соединений 17, 18 являются ароматическое кольцо, амидная и гидразидные группы.

В ИК-спектрах (таб. KBr) соединений 17, 18 вторичные аминогруппы N-ацильного и гидразидного фрагментов подтверждаются присутствием характеристических полос поглощения в области  $3480\text{-}3200\text{ см}^{-1}$ , а карбонилы этих же групп – в интервале  $1740\text{-}1605\text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах, записанных в ДМСО- $d_6$ , сигналы протонов ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,59-8,58 м.д. Сигнал протона N-ацильной группы гидразидного фрагмента присутствует в виде синглета в области 8,35-11,05 м.д., гидразидной группы – 8,05-10,96 м.д., а протона N-ацильной группы в интервале 11,20 - 11,91 м.д.

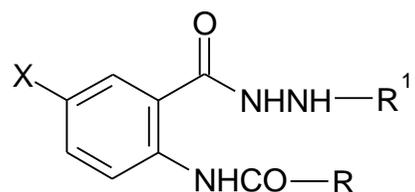
Таблица 6



Физико-химические и спектральные свойства (фенил)гидразидов N-ацил-5-йод(бром)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Т пл., °С	Выход, %	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> (таб. KBr, вазелиновое масло*)	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
15	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	190-192	55	3350, 3240 <u>NHCO</u> , <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1660 <u>NHCO</u> , <u>CONH</u> .*	3,75 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,67 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ); 5,45 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,69 (м, H, CH); 7,68-8,44 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,17 (т, H, CONH); 10,20 (с, H, CONH), 12,43 (с, H, NHCO).
16а	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	219-221	68	3440 NH <sub>2</sub> ; 3350 <u>NHCO</u> ; 3330 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONH</u> ; 1600 <u>NHCO</u> .*	4,26 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5,65 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,21-7,34 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 7,91 (т, H, CONH); 8,26 (с, H, NHCO).
16б	I	фурил	H	208-210	71	-	4,89 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ); 6,66-8,36 (м, 6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,99 (т, H, CONH); 12,22 (с, H, NHCO).
16в	I	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	228-230	84	-	4,46 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,87-8,46 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,92 (т, H, CONH); 11,14 (с, H, NHCO).
16г	I	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	231-233	84	3540 NH <sub>2</sub> ; 3420; <u>NHCO</u> ; 3340 <u>CONH</u> ; 1800 <u>CONH</u> ; 1715 <u>NHCO</u> .	5,62 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,36-8,36 (м, 7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,17 (т, H, CONH); 12,34 (с, H, NHCO).
16д	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210-212	63	-	6,66-8,37 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH); 10,61 (д, H, CONH); 11,90 (с, H, NHCO).
16е	I	2-фурил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200-201	70	-	6,59-8,26 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, NH); 10,61 (д, H, CONH); 11,56 (с, H, NHCO).
16ж	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	209-211	76	-	6,59-8,51 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH); 10,65 (д, H, CONH); 11,89 (с, H, NHCO).
16з	Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	195-197	59	-	2,37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,63-8,57 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH); 10,69 (д, H, CONH); 11,91 (с, H, NHCO).
16и	Br	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	215-217	65	-	6,59-9,06 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH); 10,64 (д, H, CONH); 11,92 (с, H, NHCO).

Таблица 7



Физико-химические и спектральные свойства N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (таб. KBr)	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
17а	I	2-фурил	COCH <sub>3</sub>	248-250	59	-	1,93 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,62-8,35 (м, 6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,97 (с, H, CONHNH); 10,60 (с, H, NHNHCO); 11,79 (с, H, NHCO).
17б	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> Cl	210-212	60	-	4,20 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,63-8,58 (м, 6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,47 (с, H, CONHNH); 10,81 (с, H, NHNHCO); 11,83 (с, H, NHCO).
17в	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	217-219	54	-	1,14 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,65-8,36 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 9,92 (с, H, CONHNH); 10,61 (с, H, NHNHCO); 11,79 (с, H, NHCO).
17г	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	194-196	65	3300 <u>NHCO</u> ; 3250 <u>CONHNHCO</u> ; 3200 <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> ; 1660 <u>CONHNHCO</u> ; 1610 <u>NHCO</u> .	0,95 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,63 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,17 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,59-8,29 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 9,91 (с, H, CONHNH); 10,62 (с, H, NHNHCO); 11,89 (с, H, NHCO).
17д	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	200-202	55	-	2,08 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,37 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,67 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,62-8,35 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 10,03 (с, H, CONHNH); 10,63 (с, H, NHNHCO); 11,76 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
17е	I	2-фурил	$\text{COC}_6\text{H}_5$	242-244	58	3280 <u>NHCO</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONHNHCO</u> ; 1655 <u>NHCO</u> .	6,59-8,40 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ ); 10,56 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,81 (с, H, <u>NH NHCO</u> ); 11,85 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17ж	I	2-фурил	CO-2-фурил	180-182	55	-	7,43-8,48 (м, 9H, $2\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,59 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,85 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,91 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17з	I	2-фурил	CO-4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	233-235	63	-	2,37 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ); 7,49-8,43 (м, 10H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,54 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,81 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,79 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17и	I	2-фурил	CO-4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	271-273	76	-	6,61-8,40 (м, 10H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,96 (с, 2H, <u>CONHNH</u> , <u>NHNHCO</u> ); 11,79 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17к	I	2-фурил	CO- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	228-230	67	-	3,53 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ); 6,66-8,35 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ ); 10,29 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,69 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,78 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17л	I	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COC}_6\text{H}_5$	212-213	89	3410 <u>NHCO</u> ; 3360 <u>CONHNHCO</u> ; 3310 <u>CONH</u> ; 1690 <u>CONH</u> , 1660 <u>CONHNHCO</u> ; 1620 <u>NHCO</u> .	7,49-8,43 (м, 13H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,54 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,81 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,79 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17м	I	$\text{C}_6\text{H}_5$	CO-2-фурил	232-233	70	3370 <u>NHCO</u> ; 3320 <u>CONHNHCO</u> ; 3290 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONHNHCO</u> ; 1650 <u>NHCO</u> .	6,60-8,43 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,43 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,78 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,81 (с, H, <u>NHCO</u> ).
17н	I	$\text{C}_6\text{H}_5$	CO-4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	205-207	54	3380 <u>NHCO</u> ; 3290 <u>CONHNHCO</u> ; 3240 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1675 <u>CONHNHCO</u> ; 1655 <u>NHCO</u> .	2,36 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ); 7,20-8,43 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 10,46 (с, H, <u>CONHNH</u> ); 10,83 (с, H, <u>NHNHCO</u> ); 11,81 (с, H, <u>NHCO</u> ).

1	2	3	4	5	6	7	8
17o	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	218-220	52	3320 <u>NHCO</u> ; 3250 <u>CONHNHCO</u> ; 3220 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONH</u> ; 1660 <u>CONHNHCO</u> ; 1615 <u>NHCO</u> .	0,92-1,09 (д, 6H, 2CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 5, <i>I</i> ); 2,05-2,11 (м, 3H, CH <sub>2</sub> , CH); 7,53-8,45 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,96 (с, H, CONHNH); 10,68 (с, H, NHNHCO); 11,84 (с, H, NHCO).
17π	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	218-220	61	3340 <u>NHCO</u> ; 3300 <u>CONHNHCO</u> ; 3260 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1685 <u>CONHNHCO</u> ; 1650 <u>NHCO</u> .	1,93 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,49-8,38 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,93 (с, H, CONHNH); 10,61 (с, H, NHNHCO); 11,78 (с, H, NHCO).
17p	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	208-209	60	3300 <u>NHCO</u> ; 3240 <u>CONHNHCO</u> ; 3220 <u>CONH</u> ; 1720 <u>CONH</u> ; 1665 <u>CONHNHCO</u> ; 1645 <u>NHCO</u> .	0,92 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,58 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,17 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,46-8,38 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,90 (с, H, CONHNH); 10,60 (с, H, NHNHCO); 11,75 (с, H, NHCO).
17c	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	212-214	64	3400 <u>NHCO</u> ; 3330 <u>CONHNHCO</u> ; 3250 <u>CONH</u> ; 1740 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONHNHCO</u> ; 1620 <u>NHCO</u> .	3,43 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,79-7,51 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,05 (с, H, CONHNH); 8,35 (с, H, NHNHCO); 11,29 (с, H, NHCO).
17т	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	179-181	65	3480 <u>NHCO</u> ; 3420 <u>CONHNHCO</u> ; 3380 <u>CONH</u> ; 1715 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONHNHCO</u> ; 1645 <u>NHCO</u> .	1,99 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,37 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,66 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,52-8,38 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,98 (с, H, CONHNH); 10,63 (с, H, NHNHCO); 11,70 (с, H, NHCO).
17y	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	204-206	55	3460 <u>NHCO</u> ; 3420 <u>CONHNHCO</u> ; 3400 <u>CONH</u> ; 1685 <u>CONH</u> ; 1650 <u>CONHNHCO</u> ; 1620 <u>NHCO</u> .	4,19 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,48-8,37 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,43 (с, H, CONHNH); 10,80 (с, H, NHNHCO); 11,71 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
17φ	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	213-215	59	3340 <u>NHCO</u> ; 3300 <u>CONHNHCO</u> ; 3260 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONHNHCO</u> ; 1650 <u>NHCO</u> .	1,07 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,22 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,48-8,38 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,92 (с, H, CONHNH); 10,62 (с, H, NHNHCO); 11,76 (с, H, NHCO).
17x	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	240-241	81	-	7,47-8,42 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,67 (с, H, CONHNH); 10,86 (с, H, NHNHCO); 11,77 (с, H, NHCO).
17ц	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	236-238	78	-	7,36-8,42 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,83 (с, H, CONHNH); 10,96 (с, H, NHNHCO); 11,76 (с, H, NHCO).
18a	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	201-202	51	3440 <u>NHCO</u> ; 3400 <u>CONHNHCO</u> ; 3380 <u>CONH</u> ; 1695 <u>CONH</u> ; 1675 <u>CONHNHCO</u> ; 1650 <u>NHCO</u> ; 1340, 1170 (SO <sub>2</sub> ).	7,25-8,34 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,14 (с, H, CONHNH); 11,05 (с, H, NHNHCO); 11,20 (с, H, NHCO).
18б	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	217-218	64	3395 <u>NHCO</u> ; 3310 <u>CONHNHCO</u> , 3290 <u>CONH</u> ; 1710 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONHNHCO</u> ; 1650 <u>NHCO</u> .	6,63-8,58 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,47 (с, H, CONHNH); 10,81 (с, H, NHNHCO); 11,83 (с, H, NHCO).
18в	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	240-241	68	3400 <u>NHCO</u> ; 3360 <u>CONHNHCO</u> , <u>CONH</u> ; 1695 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONHNHCO</u> ; 1605 <u>NHCO</u> .	1,93 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,49-8,53 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,97 (с, H, CONHNH); 10,65 (с, H, NHNHCO); 11,79 (с, H, NHCO).

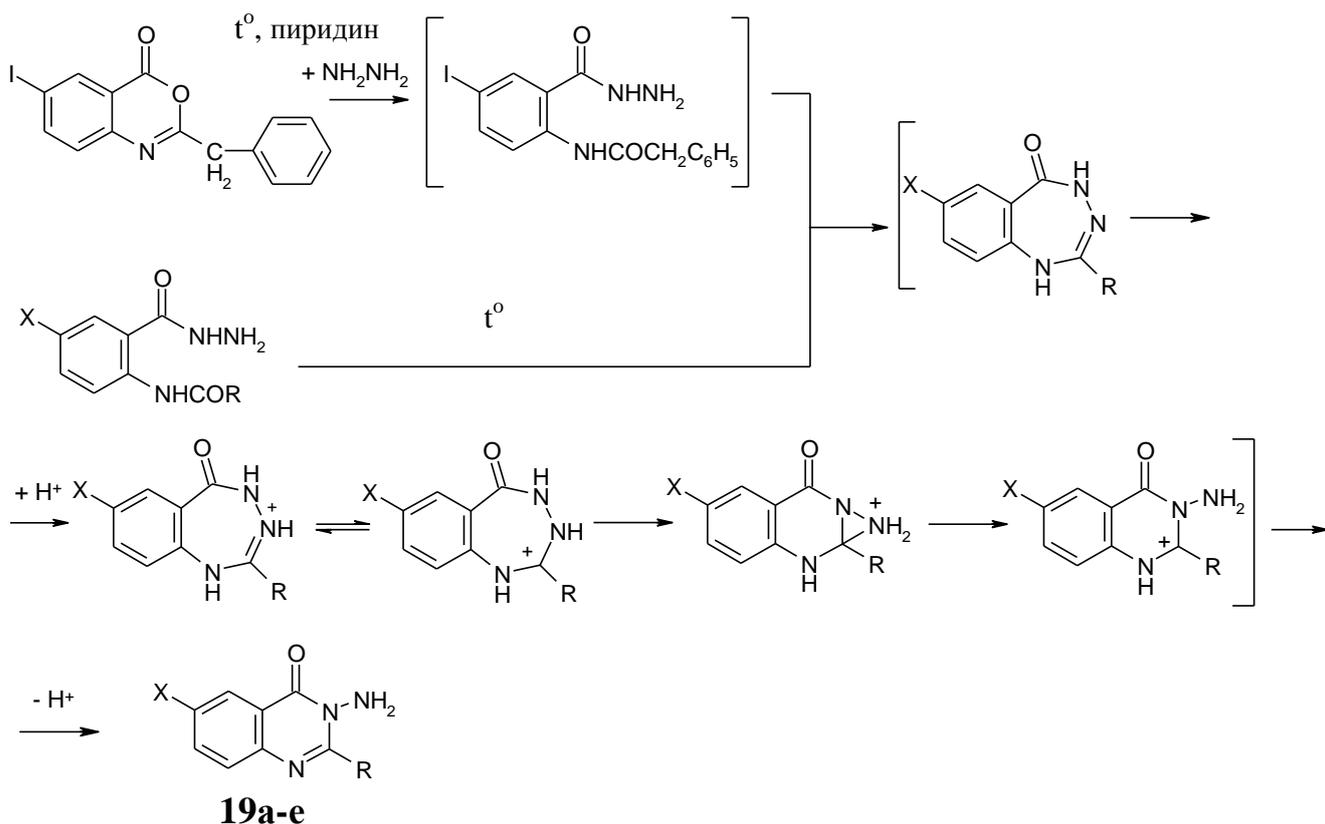
1	2	3	4	5	6	7	8
18г	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	209-211	53	3395 <u>NHCO</u> ; 3340 <u>CONHNHCO</u> ; 3300 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONHNHCO</u> ; 1655 <u>NHCO</u> .	2,36 (c, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,21-8,58 (m, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,50 (c, H, CONHNH); 10,82 (c, H, NHNHCO); 11,82 (c, H, NHCO).
18д	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	212-213	51	3395 <u>NHCO</u> ; 3380 <u>CONHNHCO</u> ; 3350 <u>CONH</u> ; 1660 <u>CONH</u> ; 1610 <u>CONHNHCO</u> , <u>NHCO</u> .	0,93 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,62 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,18 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,48-8,53 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 9,93 (c, H, CONHNH); 10,64 (c, H, NHNHCO); 11,75 (c, H, NHCO).
18e	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	213-215	69	3380 <u>NHCO</u> ; 3365 <u>CONHNHCO</u> ; 3340 <u>CONH</u> ; 1700 <u>CONH</u> ; 1670 <u>CONHNHCO</u> ; 1630 <u>NHCO</u> .	7,37-8,58 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,57 (c, H, CONHNH); 10,85 (c, H, NHNHCO); 11,82 (c, H, NHCO).

## 2.6. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-АМИНОХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В обзоре литературы показано, что среди конденсированных гетероциклических соединений, а именно, хиназолинонов, выявлены вещества, проявляющие антибактериальное, противоопухолевое, антигипертензивное и другие виды фармакологического действия. В зависимости от исходных реагентов, для получения биологически активных хиназолин-4-онов, применяются разные методы. При синтезе аминохиназолин-4(3Н)-онов, исходя из литературных данных, целесообразно использовать, в качестве исходных реагентов, гидразиды N-замещенных антраниловых кислот или 3,1-бензоксазин-4-оны, т.к. они малотоксичны, реакции с ними протекают быстро с достаточно высоким выходом конечного продукта и не требуют какого-либо дополнительного и дорогостоящего оборудования.

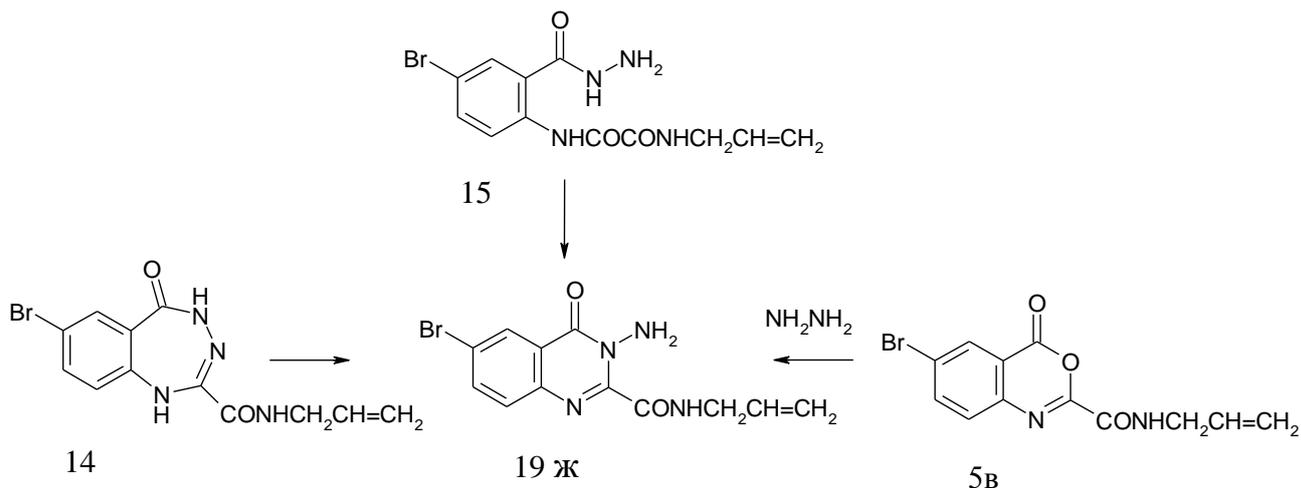
### 2.6.1. Получение 3-аминохиназолин-4(3Н)-онов

Гидразид N-4-нитробензоил-5-йодантраниловой кислоты при нагревании до температуры плавления количественно изомеризуется в 2-(4-нитрофенил)-3-амино-6-йод-хиназолин-4(3Н)-он (19б), преимуществами разработанного метода, перед известными в литературе, являются быстрота, дешевизна, т.к. не требуется дополнительных и дорогостоящих реактивов и оборудования. Аналогичным способом получены аминохиназолонны 19(в-е) [272]. Аминохиназолин-4(3Н)-он 19а получен кипячением 6-йод-2-бензил-3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде пиридина в течение 1ч. Известно, что в процессе трансформации бензоксазинонов в хиназолонны образуются гидразиды N-ацилантраниловых кислот, которые через ряд промежуточных продуктов превращаются в 2-замещенные хиназолин-4-оны:



**19a-e:** X = I, R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а); R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R = фурил (в);  
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г); X = Br, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е).

Исходными веществами для синтеза 19ж могут быть гидразид N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (15) и N-аллиламид 7-бром-1Н-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14), которые при нагревании до температуры плавления количественно изомеризуются в N-аллиламид 6-бром-3-амино-4(3Н)-хиназolon-2-карбоновой кислоты. Аминохиназolon 19ж можно получить при кипячении в течение 30 мин соответствующего 3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде ДМФА (схема 13).



Спектральные данные и некоторые физико-химические свойства полученных соединений отображены в табл. 8.

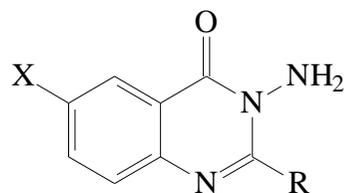
Общими фрагментами структуры соединений 19 являются: ароматическое кольцо, лактамная и первичная аминогруппы.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах ( $\text{DMCO-d}_6$ ) протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,65 – 8,36 м.д., исчезают сигналы протонов аминогрупп амидного и ацильного фрагментов, характерные для исходных гидразидов, а в отличие от бензоксазин-4-онов появляются сигналы протонов первичной аминогруппы в виде синглета в области 4,12-7,41 м.д.

В ИК-спектрах (таб. KBr) соединений 19(а, д, е) полоса поглощения первичной аминогруппы наблюдается в области 3350-3340  $\text{cm}^{-1}$ , а карбонила лактамной группы при 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

В масс-спектре соединения 19г присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  363 $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  334  $[M - \text{NHNH}_2]^+$ , 178  $[\text{C}_6\text{H}_3\text{NCC}_6\text{H}_5]^+$ , 104  $[\text{NCC}_6\text{H}_3]^+$ , 75 $[\text{C}_6\text{H}_3]^+$ . В масс-спектре вещества 19ж присутствуют: пик молекулярного иона с  $m/z$  323  $[M]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  266  $[M - \text{NHCH}_2\text{CHCH}_2]^+$ , 224  $[M - \text{CONHCH}_2\text{CHCH}_2]^+$ , 210  $[\text{NCOC}_6\text{H}_3\text{BrN}]^+$ , 197  $[\text{COC}_6\text{H}_3\text{BrN}]^+$ , 182  $[\text{CC}_6\text{H}_3\text{BrN}]^+$ , 170  $[\text{NC}_6\text{H}_3\text{Br}]^+$ ,

155  $[C_6H_3Br]^+$ , 75  $[C_6H_3]^+$ , 56  $[M - NHCH_2CHCH_2]$ , подтверждающие данную структуру.

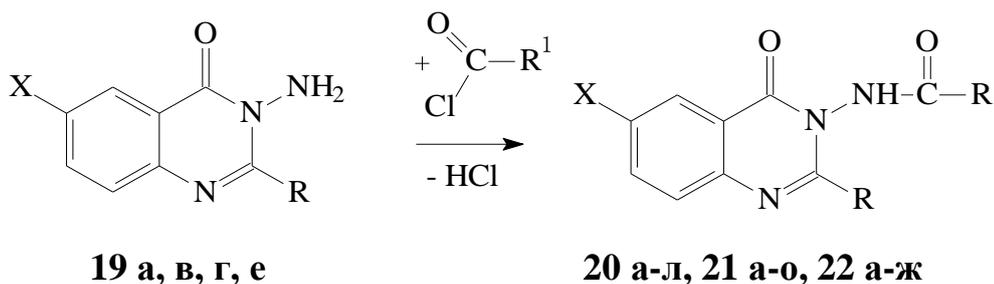
Физико-химические и спектральные характеристики 3-амино-2-*R*-6-галогенхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	X	R	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (таб. KBr)	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ (DMCO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
19a	I	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	170-172	72	3350 $\text{NH}_2$ ; 1670 <u>CON</u> .	4,25 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ); 5,68 (с, 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,22-8,28 (м, 8H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19б	I	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	284-285	54	-	4,12-4,54 (уш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,38-8,37 (м, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19в	I	2-фурил	217-219	45	-	5,85 (с, 2H, $\text{NH}_2$ ); 6,65-8,31 (м, 6H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19г	I	$\text{C}_6\text{H}_5$	166-168	69	3340 $\text{NH}_2$ ; 1670 <u>CON</u> .	5,61 (с, 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,36-8,36 (м, 8H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19д	Br	4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$	242-243	60	-	5,62 (с, 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,53-8,17 (м, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19е	Br	$\text{C}_6\text{H}_5$	164-165	71	3350 $\text{NH}_2$ ; 1670 <u>CON</u> .	5,62 с (2H, $\text{NH}_2$ ); 7,37-8,16 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ).
19ж	Br	$\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	196-198	69	-	3,87 (т, 2H, $\text{CH}_2$ ); 5,19 (т, 2H, $\text{CH}_2$ ); 5,82 (м, H, CH); 7,41 (уш.с., 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,59-8,22 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,82 (т, H, CONH).

### 2.6.2. Синтез 2-замещенных 3-R-аминохиназолин-4(3H)-онов

Аминохиназолонны 19(а, в, г, е), в дальнейшем, ацилировали хлорангидридами различных кислот при кипячении в бензоле на водяной бане в течение 1 ч, реакция протекает с образованием соответствующих N-ацильных замещенных (20 а-л, 21 а-о, 22 а-ж) [273]:

Схема 14



**20 а-л:** X= I, R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> (а); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>Cl (б); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (в); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (г); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (д); R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е); R<sup>1</sup>= 2-фурил (ж); R<sup>1</sup>= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з); R<sup>1</sup>= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (л).

**21 а-о:** X= I, R= фурил: R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub> (а); R<sup>1</sup>= CF<sub>3</sub>(б); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (в); R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г); R<sup>1</sup>= 2-фурил (д); R<sup>1</sup>= 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); R<sup>1</sup>= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж);

X= I, R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (з); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (и); R<sup>1</sup>= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к); R<sup>1</sup>= 2-фурил (л); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (м); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>Cl (н); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (о).

**22 а-ж:** X= Br, R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б); R<sup>1</sup>= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); R<sup>1</sup>= 2-фурил (г); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (д); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>Cl (е); R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (ж).

Синтезированные соединения (19-22) являются кристаллическими веществами белого или белого с желтоватым оттенком цвета, нерастворимыми в воде, малорастворимыми в этаноле, растворимыми в ДМСО, ДМФА, диоксане.

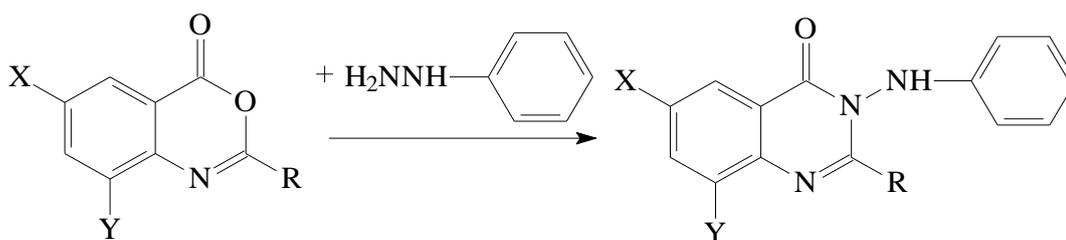
Общими фрагментами структуры веществ 20, 21, 22 являются ароматическое кольцо, лактамная и амидная группы.

В ИК-спектрах этих соединений полоса поглощения вторичной аминогруппы N-ацильного фрагмента присутствует в области 3490-3255  $\text{см}^{-1}$ , в отличие от исходных веществ, наблюдаются две полосы поглощения карбонила лактамной группы и N-ацильного фрагмента при 1710-1665  $\text{см}^{-1}$ .

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений 20, 21, 22 записанных в ДМСО- $d_6$ , протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,59-8,61 м.д., исчезает синглет протонов первичной аминогруппы, характерный для аминохиназолинонов и наблюдается сигнал протона амидной группы в виде синглета в более слабом поле – 8,83-12,20 м.д., подтверждающий наличие N-ацильного фрагмента.

Для расширения круга веществ, содержащих хиназолоновый цикл, проведен синтез 2-замещенных-3-фениламино-6-(6, 8-ди)галоген-хиназолин-4(3H)-онов взаимодействием соответствующих 3,1-бензоксазин-4-онов с фенилгидразином в среде абсолютного этанола в присутствии каталитического количества триэтиламина при температуре 18-20  $^{\circ}\text{C}$  и постоянном перемешивании в течение 1ч:

Схема 15

**23 а-в**

**23 а-в:** X= I, Y= H, R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); X= Br, Y= H, R= CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б);  
X= Br, Y= Br, R= CH<sub>3</sub> (в).

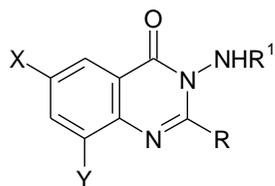
Физико-химические свойства и спектральные характеристики веществ 20-23 представлены в табл. 9.

Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами белого или белого с кремовым оттенком цвета,

нерастворимыми в воде, малорастворимыми в этаноле, растворимыми в ДМСО, ДМФА, диоксане.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений 23(а-в) записанных в ДМСО- $\text{d}_6$ , протоны ароматических колец и вторичной аминогруппы обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,48-9,10 м.д.

Таблица 9



Физико-химические и спектральные характеристики 6-бром(йод)-2-R-3-замещенныхаминохиназолин-4(3H)-онов

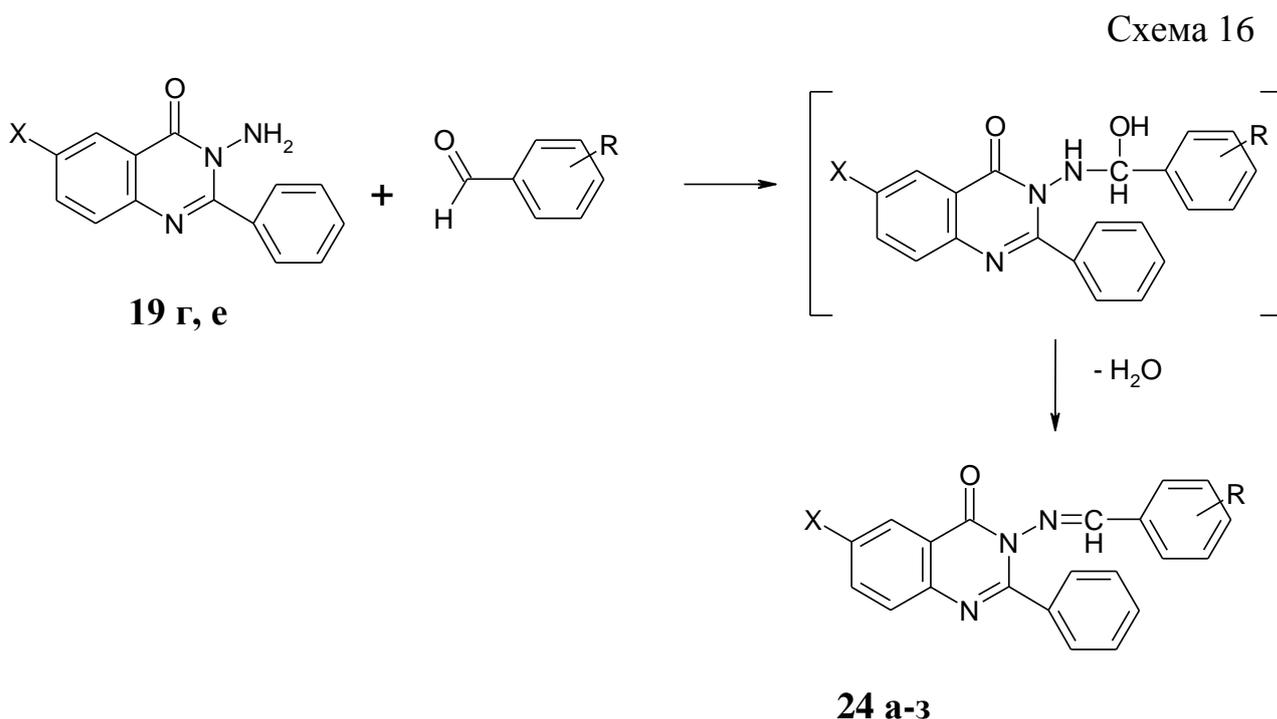
Соединение	X/Y	R	R <sup>1</sup>	T пл., °C	Выход,%	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (таб. KBr)	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
20а	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	214-216	63	-	2,02 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,09 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,18-8,26 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,78 (с, H, NHCO).
20б	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	197-199	61	-	3,99 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,31 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,06-8,28 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,33 (с, H, NHCO).
20в	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	224-226	59	-	1,07 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,34 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,94 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,18-8,27 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,73 (с, H, NHCO).
20г	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123-125	56	-	0,73 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,27 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,29 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,93 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,23-8,30 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,55 (с, H, NHCO).
20д	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	220-222	65	-	2,01 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,47 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,64 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,98 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,08-8,28 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,93 (с, H, NHCO).
20е	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	249-250	55	-	4,06 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,17-8,32 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,46 (с, H, NHCO).
20ж	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	184-186	58	-	4,03 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,65-8,28 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,38 (с, H, NHCO).
20з	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	235-237	51	-	2,38 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4,04 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4,709-8,31 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,83 (с, H, NHCO).
20и	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	224-225	69	-	4,06 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,15-8,33 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,73 (с, H, NHCO).
20к	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200-202	66	-	3,66 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,87 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,06-8,27 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,13 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
20л	I/H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	163-165	52		0,73-1,22 (м, 7H, 2CH <sub>3</sub> , CH); 2,16 (д, 2H, CH <sub>2</sub> , $J=5,6$ ); 3,94 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,17-8,29 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 10,74 (с, H, NHCO).
21а	I/H	фурил	$\text{COCH}_3$	149-151	46	-	2,36 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,61-8,34 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,56 (с, H, NHCO).
21б	I/H	фурил	$\text{COCF}_3$	222-224	44	-	6,64-8,33 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 12,20 (с, H, NHCO).
21в	I/H	фурил	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	174-176	51	-	2,00 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,54 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,61 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,59-8,31 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,19 (с, H, NHCO).
21г	I/H	фурил	$\text{COC}_6\text{H}_5$	222-224	61	-	6,63-8,35 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,79 (с, H, NHCO).
21д	I/H	фурил	CO-2-фурил	229-230	57	-	6,59-8,33 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 2C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11,62 (с, H, NHCO).
21е	I/H	фурил	CO-2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	237-239	51	-	7,27-8,34 (м, 10H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 11,41 (с, H, NHCO).
21ж	I/H	фурил	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	282-284	71	-	6,62-8,40 (м, 10H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12,19 (с, H, NHCO).
21з	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COC}_6\text{H}_5$	240-242	43	3290 <u>NHCO</u> ; 1700 <u>CON</u> ; 1690 <u>NHCO</u> .	7,40-8,37 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,65 (с, H, NHCO).
21и	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	217-219	42	3255 <u>NHCO</u> ; 1710 <u>CON</u> ; 1680 <u>NHCO</u> .	3,44 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,88-8,37 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,31 (с, H, NHCO).
21к	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	243-245	50	3415 <u>NHCO</u> ; 1710 <u>CON</u> ; 1665 <u>NHCO</u> .	2,31 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,16-8,38 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,56 (с, H, NHCO).
21л	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	258-260	59	-	6,59-8,36 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,52 (с, H, NHCO).
21м	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	103-105	55	-	0,59 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,35 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,04 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,36-8,34 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,01 (с, H, NHCO).
21н	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COCH}_2\text{Cl}$	112-114	73	-	1,81 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,42-8,34 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,04 (с, H, NHCO).
21о	I/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	98-100	82	-	1,80 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,22 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,29 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,41-8,06 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,14 (с, H, NHCO).
22а	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{COC}_6\text{H}_5$	239-241	69	-	7,10-8,20 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,67 (с, H, NHCO).

1	2	3	4	5	6	7	8
22б	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	197-199	73	3290 <u>NHCO</u> ; 1710 <u>CON</u> ; 1680 <u>NHCO</u> .	3,43 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,79-8,17 (м, 13H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,33 (с, H, NHCO).
22в	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	227-230	51	-	2,32 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 7,16-8,21 (м, 12H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,62 (с, H, NHCO).
22г	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	272-274	58	-	6,60-8,18 (м, 11H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,55 (с, H, NHCO).
22д	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	110-112	91	3490 <u>NHCO</u> ; 1700 <u>CON</u> ; 1670 <u>NHCO</u> .	0,6 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,29 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,04 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,41-8,16 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,05 (с, H, NHCO).
22е	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	103-105	94	-	4,1 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,44-8,17 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,48 (с, H, NHCO).
22ж	Br/H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	106-108	44	-	1,80 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,2 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,26 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7,43-8,61 (м, 8H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 11,18 (с, H, NHCO).
23а	I/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	155-157	72	-	4,11 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,48-9,05 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH).
23б	Br/H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	160-162	54	-	4,12 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6,49-9,05 (м, 14H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH).
23в	Br/Br	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	244-246	45	-	2,50 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,58-9,10 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH).

### 2.6.3. Получение 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов

Расширяя круг потенциально биологически активных соединений в ряду хиназолин-4(3H)-онов путем конденсации 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов (19г, е) с различными ароматическими альдегидами в среде 95%-ного этанола при комнатной температуре были синтезированы 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-оны (24а-з) [274]:



**24 а-з:** X= Br: R= H (а); R= 4-Br (б); R= 4-Cl (в); R= 2,4-OCH<sub>3</sub> (г);

X= I: R= H (д); R= 4-Br (е); R= 4-Cl (ж); R= 2,4-OCH<sub>3</sub> (з).

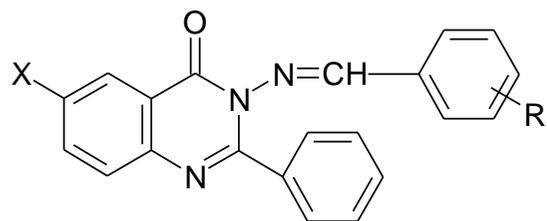
Физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ представлены в табл. 10.

Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами белого цвета, растворимыми в ДМСО, ДМФА и нерастворимыми в воде.

Общими элементами структуры являются ароматическое кольцо, лактамная и азометиновая группы. В ИК-спектрах соединений 24(а, б, д, е),

снятых в табл. КBr, полоса поглощения карбонила лактамной группы наблюдается при  $1680\text{ см}^{-1}$ , азометиновой – при  $1610\text{-}1590\text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах (ДМСО- $d_6$ ) полученных соединений мультиплет протонов ароматических колец обнаруживается в интервале  $6,42\text{-}8,38$  м.д., сигнал протона азометиновой группы в виде синглета при  $8,89\text{-}8,95$  м.д.



Физико-химические и спектральные характеристики 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	X	R	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (таб. KBr)	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
24а	Br	H	188-189	42	1680 $\underline{\text{CON}}$ ; 1610 $\text{N=CH}$ .	7,17-8,20 (м, 13H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,91 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24б	Br	4-Br	230-232	65	1680 $\underline{\text{CON}}$ ; 1590 $\text{N=CH}$ .	7,34-8,20 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,94 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24в	Br	4-Cl	212-214	48	-	7,34-8,20 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,95 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24г	Br	2,4- $\text{OCH}_3$	218-220	81	-	3,81 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 6,42-8,19 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,93 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24д	I	H	175-177	52	1680 $\underline{\text{CON}}$ ; 1590 $\text{N=CH}$ .	7,20-8,38 (м, 13H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,89 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24е	I	4-Br	216-219	75	1680 $\underline{\text{CON}}$ ; 1590 $\text{N=CH}$ .	7,33-8,37 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,93 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24ж	I	4-Cl	210-212	77	-	7,34-8,38 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,94 (с, H, $=\text{CH}$ -).
24з	I	2,4- $\text{OCH}_3$	234-235	67	-	3,80 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 6,46-8,38 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8,92 (с, H, $=\text{CH}$ -).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре фирмы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) или на Фурье-спектрометре фирмы Varian Mercury-300 (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО- $d_6$  или дейтерированном хлороформе, внутренний стандарт - ГМДС. Расчет химических сдвигов протонов вели по шкале  $\delta$ , м.д. ИК-спектры соединений выполнены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле или таб. KBr. Хроматомасс-спектры веществ записаны на хроматомасс-спектрометре «НР-6890» с МСД-5973 в хлороформе. Объем ввода 1 мкл. Условия разделения: колонка DB-5MS, 30м×0,25мм×0,25мкм; температурная программа колонки: 70°C (2мин) – 20°C/мин – 280°C (10мин) – 280°C (10,5мин); температура инжектора 280°C; давление 60,7 кПа; газ носитель – гелий; режим работы МСД – сканирование в интервале 40–550 а.е.м. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254<sup>®</sup> в системе бензол-ацетон-хлороформ (9:1:1), пятна детектировали парами йода.

### *N-дихлорацетил-5-йодантраниловая кислота (1a):*

К 0,01 моль 5-йодантраниловой кислоты в 5 мл бензола приливают 0,012 моль дихлорацетилхлорида в 3 мл бензола. Выдерживают при 80 °С в течение 1 ч. Бензол отгоняют, реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют карбонатом натрия. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 95%-ного этанола. Соединение 1б получено аналогично.

### *N-этоксиоксалил-5-бромантраниловая кислота (2б):*

К 0,1 моль 5-бромантраниловой кислоты при постоянном перемешивании приливают 0,1 моль диэтилоксалата и выдерживают в течение 1 ч на металлической бане при 150 °С, а затем в течение 10 мин при 160 °С. После охлаждения реакционную массу измельчают в мелкий

порошок. Перекристаллизацию проводят из этанола. Соединение 2а получено аналогичным способом.

***N*-аллилоксамоил-5-бромантраниловая кислота (3ж):**

К взвеси 0,02 моль *N*-этоксикалил-5-бромантраниловой кислоты (2б) прибавляют 0,04 моль аллиламина. В течение 20 мин прибавляют 30 мл 25%-ного водного раствора триметиламина и оставляют на 24 часа. Раствор нейтрализуют кислотой хлороводородной разведенной. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Соединения 3(а - е, з - м) получены аналогично.

***Натриевая соль N*-метилоксамоил-5-йодантраниловой кислоты (4а):**

0,00043 моль *N*-метилоксамоил-5-йодантраниловой кислоты (3а) растворяют в 5 мл этанола 95%, добавляют эквивалентное количество водного раствора NaOH (0,1 М). Полученный осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Соединения 4(б-л) получены аналогично.

***2-Фурил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (5ж):***

0,01 моль *N*-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты нагревают с 10 мл уксусного ангидрида на кипящей водяной бане 1 час. Реакционную массу выливают в стакан, после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают уксусным ангидридом и сушат. Остальные 3,1-бензоксазин-4-оны 5(а-д, з-л) получены аналогично.

***2-Трифторметил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (5е):***

0,01 моль 5-йодантраниловой кислоты нагревают с 10 мл ангидрида трифторуксусной кислоты на кипящей водяной бане 1 час. Реакционную массу выливают в стакан, после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой и сушат.

***Метилловый эфир 5-бромантраниловой кислоты (6а):***

0,01 моль 6-бромизатового ангидрида нагревают на кипящей водяной бане с 7 мл метанола в течении 1 ч. Реакционную смесь выливают в стакан с водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (1:2).

***Метилловый эфир 5-йодантраниловой кислоты (6б):***

К 0,01 моль 5-йодантраниловой кислоты прибавляют 10 мл метанола, 2,2 мл кислоты серной концентрированной и нагревают на кипящей водяной бане в течении 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в стакан с водой и нейтрализуют натрия карбонатом до нейтральной реакции среды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (1:2).

***Метилловый эфир N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты (7п):***

А) К 0,001 моль метилового эфира 5-йодантраниловой кислоты (6 б) в 5 мл бензола приливают 0,0017 моль 2-фууроилхлорида в 2 мл бензола. Выдерживают при нагревании на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Бензол отгоняют, горячую реакционную массу выливают в холодную воду и нейтрализуют карбонатом натрия до нейтральной реакции среды. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (1:2). Выход: 44,9% Соединения 7(а-о, р, с) получены аналогично.

Б) К 0,01 моль 6-йод-2-фурил-3,1-бензоксазин-4-она (5ж) добавляют 10 мл метанола и перемешивают в течение 1ч при температуре 18 – 20 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (1:2). Выход: 52,0%.

Идентичность веществ устанавливали по температуре плавления, смешанная проба веществ, полученных методами А и Б, не показала

депрессии температуры плавления. Соединения 7н, 8(а-ж) получены аналогично.

***Аллиламид N-4-бромбензоил-5-бромантраниловой кислоты (9а):***

К 0,001 моль 2-(4-бромфенил)-6-бром-3,1-бензоксазин-4-она (5а) в 5 мл 95% этанола приливают 0,0012 моль аллиламина в 5 мл 95% этанола. Через 60 мин осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из разбавленного этанола (2:1). Остальные соединения 9(б-щ), 10(а-ч), 11(а-н), получены аналогичным способом.

***Амид 5-йодантраниловой кислоты (12а):***

К взвеси 0,02 моль амида антраниловой кислоты в 25 мл воды при перемешивании медленно вливают раствор 0,02 моль йода в 25 мл воды с 2,5 г гидроксида калия. Через 1 мин добавляют 10 мл ледяной уксусной кислоты и 50 мл воды. Перемешивают в течение 1 часа, затем оставляют на 2 часа. Добавляют 25 мл 15% тиосульфата натрия для нейтрализации избытка йода. Полученный продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 58,1%.  $T_{пл}=194 - 196^{\circ}\text{C}$ .

***Амид N-аллилантраниловой кислоты (12б):***

А) Амид N-аллилантраниловой кислоты впервые получен взаимодействием N-аллилизатового ангидрида с раствором аммиака, который порциями приливают в течение 15 мин. Полученную суспензию разбавляют водой (50-100 мл) и перемешивают 15 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции среды, сушат под вакуумом при  $50^{\circ}\text{C}$ , перекристаллизовывают из смеси циклогексана и этилацетата. Температура плавления соединения  $145-146^{\circ}\text{C}$ . Выход: 36%.

Б) К раствору 0,1 моль амида антраниловой кислоты в 400 мл горячей воды, при постоянном перемешивании, по каплям добавляют 0,12 моль бромистого аллила в течение часа при комнатной температуре. Полученную

смесь нейтрализуют карбонатом натрия до pH=7. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой 2 раза по 20 мл, сушат и перекристаллизовывают из смеси воды с этанолом (2:1).  $T_{пл}=140-142\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Выход: 63,7%.

***Амид N-ацетил-5-йодантраниловой кислоты (13а):***

К взвеси 0,001 моль амида 5-йодантраниловой кислоты (12а) в 5 мл бензола добавляют 0,0012 моль хлорангидрида уксусной кислоты и кипятят на водяной бане в течение 1 часа. Избыток бензола отгоняют, реакцию массу после охлаждения выливают в 50 мл воды и нейтрализуют карбонатом натрия. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанола и воды (1:1). Соединения 13(б-х) получены аналогично.

***N-аллиламид 7-бром-1H-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14):***

0,005 моль аллиламида 6-бром-3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты (5в) и 0,005 моль 98%-ного гидразина в 10 мл абсолютного этанола выдерживают в течение 30 мин при 18-20  $^{\circ}\text{C}$ . Выпавший осадок перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход: 86,0%.  $T_{пл}$ . 172-174  $^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (вазелиновое масло): 3400  $\underline{\text{NHCO}}$ ; 1760, 1660  $\underline{\text{CONH}}$ .

***Гидразид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (16б):***

К 0,01 моль 6-йод-2-фурил-3,1-бензоксазин-4-она (5ж) в 5 мл 95%-ного этанола прибавляют 0,015 моль гидразингидрата в 2 мл 95%-ного этанола. Выдерживают при постоянном перемешивании и температуре 18-20 $^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и

перекристаллизовывают из этанола. Соединения 15, 16 (а, в-е) получены аналогичным способом.

***Фенилгидразид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (16ж):***

К 0,01 моль фенилгидразида 5-бромантраниловой кислоты в 5 мл бензола приливают 0,012 моль бензоилхлорида в 2 мл бензола и нагревают при температуре 80°C в течение 1ч. Бензол отгоняют, реакцию массу выливают в воду и нейтрализуют натрия карбонатом до нейтральной реакции среды. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола. Аналогично получены соединения 16(з, и).

***Фураноилгидразид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (17ж):***

К 0,001 моль гидразида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (16б) в 3 мл бензола прибавляют 0,0012 моль фураноилхлорида в 2 мл бензола. Нагревают в течение 1 ч при 80°C. Бензол отгоняют, реакцию массу выливают в воду и нейтрализуют натрия карбонатом. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Аналогично получены вещества 17 (а-е, з-ц), 18 (а-е).

***3-Амино-2-бензил-6-йод-хиназолин-4(3H)-он (19а):***

К 0,01 моль 6-йод-2-бензил-3,1-бензоксазин-4-она (5и) в 15мл пиридина прибавляют 0,015 моль гидразингидрата в 5мл пиридина. Выдерживают на водяной бане при температуре 80°C в течение 1 часа. Реакционную массу охлаждают и выливают в воду. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 95% этанола.

***3-Амино-2-фенил-6-бром -хиназолин-4(3H)-он (19e):***

0,0005 моль гидразида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (16д) нагревают до температуры плавления и выдерживают на песчаной бане в течение 1-2 мин, охлаждают и перекристаллизовывают из 95%-ного этанола.

***N-аллиламид 6-бром-3-аминохиназолин-4(3H)-он-2-карбоновой кислоты (19ж)***

А) 0,001 моль N-аллиламида 7-бром-1H-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14) нагревают до 170 °С в течение 1-2 мин, охлаждают и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 64,6 %. Т.пл.= 196-198 °С.

Б) 0,005 моль гидразида аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (15) нагревают до температуры плавления и выдерживают на песчаной бане в течение 1-2 мин, охлаждают и перекристаллизовывают из 95%-ного этанола. Выход продукта: 69,4%.

В) К раствору из 0,002 моль аллиламида 6-бром-3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты (5в) в 5 мл ДМФА прибавляют 0,0025 моль гидразина в 2 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Реакционную массу выливают в холодную воду, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола. Выход: 43,5%.

Идентичность веществ устанавливали по температуре плавления, смешанная проба веществ, полученных методами А, Б и В, не показала депрессии температуры плавления.

***N-фенилацетил 6-йод-2-бензил-3-амидохиназолин-4(3H)-он (20к):***

К 0,001 моль 6-йод-2-бензил-3-аминохиназолин-4(3H)-она (19а) в 5 мл бензола прибавляют раствор из 0,0012 моль фенилацетилхлорида в 3 мл бензола и выдерживают при нагревании на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Горячую реакционную массу выливают в холодную воду и нейтрализуют карбонатом натрия до нейтральной реакции среды. Выделившийся осадок

отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этилацетата. Соединения 20 (а-и, л), 21(а-о), 22(а-ж) получены аналогично.

***2-Бензил-3-фениламино-6-йодхиназолин-4(3H)-он (23а):***

К 0,01 моль 2-бензил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она (5и) в 15мл абсолютного этанола прибавляют 0,015 моль фенилгидразина в 5мл абсолютного этанола. Перемешивают в течение 1 часа при температуре 18-20°C в присутствии нескольких капель триэтиламина. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 95% этанола. Соединения 23(б, в) получены аналогично.

***3-Бензилиденамино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3H)-он (24а):***

К 0,005 моль 3-амино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3H)-она (19е) в 5 мл 95%-ого этанола приливают при перемешивании 0,007 моль бензальдегида и 2 капли концентрированной хлористоводородной кислоты. Выдерживают в течение часа при 18 °С. Реакционную массу нейтрализуют раствором натрия карбоната. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ацетонитрила. Остальные соединения 24 (б-з) получены аналогично.

### ГЛАВА 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

В обзоре литературы (глава 1) отмечено, что производные N-замещенных антраниловых кислот, амидов N-замещенных антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4-онов обладают широким спектром фармакологического действия и относятся к классу мало- или практически нетоксичных соединений, что послужило основанием для испытания синтезированных соединений на противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, противогрибковую, гипогликемическую активности и острую токсичность.

Экспериментальные исследования противовоспалительного, анальгетического, гипогликемического действий соединений были выполнены на кафедре физиологии и патологии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством д.м.н., профессора Сыропятова Б.Я., на кафедре фармакологии под руководством д.м.н., профессора Котегова В.П., на кафедре зоологии и экологии позвоночных Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) под руководством д.ф.н., профессора Мардановой Л.Г. Противомикробная и противогрибковая активности веществ изучены на кафедре микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством д.ф.н., профессора Одеговой Т.Ф.

#### 3.1. АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анальгетическая активность 18 синтезированных соединений исследована двумя методами:

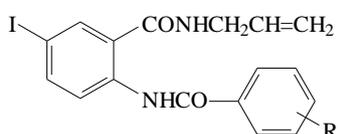
1. Методом «горячей пластинки» анальгетическую активность определяли на беспородных белых мышах массой 18-23г. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность

пребывания животных на горячей пластинке до момента облизывания ими задних лапок. Каждое соединение испытывали на 5 животных [275].

2. По методике «уксусных корчей» анальгетическая активность соединений исследована на беспородных белых мышах массой 18 – 23 г [276]. В качестве альгогена использовалась уксусная кислота, которую вводили в виде 0,75% водного раствора внутривентриально в объеме 0,25 мл. Подсчет числа «корчей» начинали сразу после введения и продолжали в течение 10 мин.

Исследуемые соединения 10 (а, ш), 11г, аналог по структуре (диклофенак натрия) и аналог по действию (метамизол натрия) вводили за 1 ч до альгогена внутривентриально: вещества – в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия – в дозе 10 мг/кг, а метамизол натрия – в дозе 93 мг/кг. Эффект оценивали по уменьшению в процентах числа «корчей» по сравнению с контрольными животными. Результаты испытаний представлены в таблице 11.

Таблица 11



Анальгетическая активность и острая токсичность аллиламидами  
N-(4(3)-нитро(4-метил)бензоил)-5-йодантраниловых кислот

Соединение	R	Торможение «уксусных корчей» к контролю, %, в/б	Время оборонительного рефлекса, на пике действия, с, в/б	Острая токсичность, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, в/б
10а	4-NO <sub>2</sub>	72,9*	29,6±2,87*	2125,0 (1770,8÷2520,0)
10ш	3-NO <sub>2</sub>	68,0*	25,8±1,0*	2500,0 (2212,4÷2825,0)
11г	4-CH <sub>3</sub>	58,5*	23,2±0,7*	2750,0 (2083,3÷3630,0)
Контроль		–	10,2±0,37	–
Метамизол натрия 93 мг/кг		55,0 (37,0÷83,0)	12,8±1,9*	1630,0 (1400,0÷1900,0)
Диклофенак натрия 10 мг/кг		20,8	17,4	74,0 (48,8-112,2)

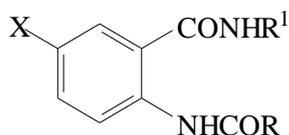
Достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,05–\*

Как видно из таблицы 11 исследованные соединения проявили выраженную анальгетическую активность на уровне или превосходящую аналоги по структуре и действию при внутрибрюшинном введении. Наиболее активными оказались аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты (10а) и аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты (10ш). Анальгетическое действие данных соединений по методике «уксусных корчей» составляет 72,9 и 68,0%, что на 52,1 и 37,2% больше, чем у аналога по структуре и на 17,4 и 13,0%, чем у препарата сравнения – метамизола натрия [277]. Время оборонительного рефлекса, определенного по методике «горячая пластинка», составляет 29,6 и 25,8с, что также превышает показатели аналога по структуре на 12,2 и 8,4с, и на 16,8 и 13с препарата сравнения по действию. Амид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты 11г проявил активность на уровне препарата сравнения, процент торможения «уксусных корчей» составил 58,5%, что на 3,5% больше, чем у метамизола натрия и на 37,7% чем у диклофенака натрия. Время оборонительного рефлекса составило 23,2 с, что превышает значения для аналога по структуре и препарата сравнения на 5,8с и 10,4с, соответственно.

Острую токсичность соединений 10(а, ш), 11г, проявивших биологическую активность на уровне и выше метамизола натрия, определяли на белых мышах массой 17 – 22 г при однократном внутрибрюшинном введении соединений в 2% крахмальной слизи. Исследование острой токсичности аллиламида N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты (10а), аллиламида N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты (10ш) и аллиламида N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты (11г) показало, что данные соединения менее токсичны при внутрибрюшинном введении, чем аналог по структуре и метамизол натрия. По классификации Сидорова К.К. [278] они относятся к практически нетоксичным. На данные соединения получен патент [279].

Амиды 9з, 11(а,б,е,и,к,м), 12а, 13(а-ж), метамизол натрия вводили перорально через желудочный зонд в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг в 2% крахмальной слизи. Данные исследований приведены в таблице 12.

Таблица 12



Анальгетическая активность и острая токсичность амидов  
N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Торможение «укусных корчей» к контролю, %, п/о	Острая токсичность, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, п/о
9з	Br	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	30,0*	—
11а	I	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	19,2**	—
11б	I	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	18,5*	—
11е	I	COHCl <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	45,0	
11и	I	COHCl <sub>2</sub>	морфолил	31,0	
11к	I	COHCl <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	26,9	>3000
11м	I	COHCl <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16,3	
12а	I	H	H	32,9*	—
13а	I	COCH <sub>3</sub>	H	16,5*	>3000
13б	I	COCH <sub>2</sub> Cl	H	0,5	—
13в	I	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	27,4*	>3000
13г	I	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	4,1	>3000
13д	I	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	30,2*	—
13е	I	COCF <sub>3</sub>	H	23,6*	—
13ж	I	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	7,8	—
Метамизол натрия 50 мг/кг (п/о)				50,6*	—
Диклофенак натрия 10 мг/кг (п/о)				16	

Достоверность отличий по сравнению с контролем при  $P \leq 0,05$ —\*,  
 $P \leq 0,01$ —\*\*.

Исследуемые амиды N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот проявляют анальгетическую активность по методике «уксусные корчи», уменьшение болевой реакции составило от 0,5% до 45,0%. Торможение «корчей» на уровне или превосходя активность диклофенака натрия, но не превышая метамизола натрия, показали 12 соединений из 15.

Наибольшую активность проявил моноэтаноламид N-дихлорацетил-5-йодантраниловой кислоты (11e), подавляющий «корчи» на 45,0%. Амиды 9з, 11и, 12а, 13д проявили активность от 30,0 до 32,9%, т.е. в 2 раза превосходя активность диклофенака натрия. Соединения 13(б, г, ж) практически не проявили анальгетического действия, торможение корчей составило 0,5, 4,1, 7,8%, соответственно. Амиды 11(а, б, к, м), 13(а, в, е) показали активность на уровне или несколько превосходящую таковую диклофенака натрия от 16,3 до 27,4%.

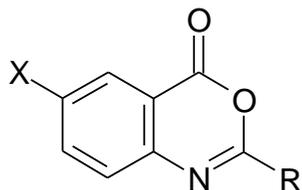
Острая токсичность для исследованных соединений составила более 3000 мг/кг. По классификации Сидорова К.К. [278] они относятся к малотоксичным веществам. Гибель животных регистрировали в течение 24 часов. ЛД<sub>50</sub> вычисляли экспресс-методом при  $p \leq 0,05$  [280]. Результаты опытов обрабатывали статистически [281].

Таким образом, поиск веществ с анальгетической активностью и низкой токсичностью среди амидов N-ацилантраниловых кислот является перспективным.

### 3.2. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Противовоспалительное действие 47 соединений исследовали на белых нелинейных крысах обоего пола массой 200-250 г на модели каррагенинового отека. Изучаемые вещества (5в, ж-к, 8б,г-ж, 9п-ф, 10н-х, 13 м-х) вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде 1 % крахмальной слизи за 1 ч до инъекции флогогена. Соединения 11(ж-л, н) и 13(а-к) вводили перорально через желудочный зонд в дозе 50 мг/кг в 2% крахмальной слизи. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество 1% или 2% крахмальной слизи, соответственно. В качестве препаратов сравнения использовали натриевую соль мефенамовой кислоты, как аналог по структуре [246], которую вводили из расчета 50 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений и диклофенак натрия, как аналог по действию в дозе 10 мг/кг. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 1, 3 и 5 ч после введения 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина. Эффект оценивали по уменьшению прироста отека лап в сравнении с контрольной группой крыс. Статистическую обработку данных проводили с использованием коэффициента Стьюдента [282]. Во всех сериях эксперимента использовали по 5 животных. Результаты испытаний представлены в таблицах 13-15.

Исследования проведены в соответствии с методическими указаниями фармакологического комитета МЗ РФ [283].



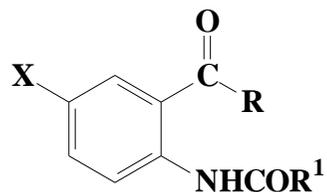
Противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4-онов

Соединение	X	R	Прирост объема стопы, %			Торможение отека, %		
			1ч	3ч	5ч	1ч	3ч	5ч
5в	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	21,8±2,78	34,3±2,13	40,2±5,10	33,3	52,7**	57,4*
Контроль			32,7±2,96	72,6±7,55	94,9±15,11	-	-	-
5ж	I	2-фурил	31,8±6,80	51,8±6,38	74,5±4,39	-0,6	24,3	23,6*
Контроль			31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
5з	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	20,1±7,59	26,3±5,53	52,5±10,99	51,8	64,9***	54,8**
Контроль			41,7±4,17	75±0,00	116,1±8,33	-	-	-
5и	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	21,7±1,67	40,0±5,77	54,2±7,13	48,0*	46,7**	53,3**
Контроль			41,7±4,17	75±0,00	116,1±8,33	-	-	-
5к	I	CHCl <sub>2</sub>	20,2±0,12	37,1±0,06	39,6±0,06	25,4	47,7*	54,5*
контроль			27,1±0,06	70,9±0,16	87,04±0,14			
Натриевая соль мефенамовой кислоты 50мг/кг			17,6±2,53	20,3±4,20	34,3±3,20	14,9	42,3*	38,8*
Контроль			20,7±3,30	35,3±3,30	56,0±4,00	-	-	-
Диклофенак натрия 10 мг/кг			---	27,7±5,00	23,8±6,00	---	62,1*	68,8*
Контроль			---	73,0±10,60	76,2±6,00	-	-	-

P ≤ 0,05 - \*; P ≤ 0,01 - \*\*; P ≤ 0,001 - \*\*\*

Выраженным противовоспалительным действием, с достоверными результатами, обладают 3,1-бензоксазин-4-оны 5в, 5з, 5и, 5к. Введение во второе положение молекулы фенильного заместителя приводит к повышению активности соединения 5з, максимальный эффект торможения отека – 64,9% наблюдается после трех часов от момента развития воспаления. Соединение 5и, имеющее во втором положении бензильный заместитель, проявляет активность 48,0% после первого часа, максимальный эффект наблюдается после пяти часов (53,3%). 3,1-Бензоксазин-4-он 5к тормозит развитие отека после первого часа на 25,4%, через 3 часа активность повышается до 47,7% и сохраняется на протяжении всего пятичасового эксперимента. Вещество 5в, содержащее в пятом положении бром, а во втором - аллилкарбамоильный заместитель, наиболее эффективно тормозит отек после пяти часов (57,4%). Введение во второе положение фурильного остатка приводит к снижению активности до 23,6%. В результате проведенных исследований установлено, что данные соединения представляют интерес не только как исходные продукты синтеза биологически активных соединений, но и как перспективные для поиска веществ с противовоспалительным действием.

Таблица 14



Противовоспалительная активность эфиров и амидов N-ацил-5-бром(Н, I)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Прирост объема стопы, %			Торможение отека, %		
				1ч	3ч	5ч	1ч	3ч	5ч
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8б	Br	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	20,8±3,29	58,7±3,84	69,1±1,39	8,4	20,2	20,7
Контроль				22,7±5,68	74,2±4,62	87,2±9,89	-	-	-
8г	I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	23,3±3,81	68,3±9,28	80,0±5,00	26,4	0,1	17,9
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
8д	I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	33,6±2,17	86,3±8,75	89,6±5,78	-2,7	-22,3	-11,2
Контроль				32,7±2,96	70,6±6,30	80,6±0,60	-	-	-
8е	I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	31,2±2,69	40,5±2,75	77,9±2,69	46,3 <sup>**</sup>	61,2 <sup>**</sup>	35,1 <sup>*</sup>
Контроль				58,2±2,7	104,3±9,21	120,0±10,0	-	-	-
8ж	I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-фурил	35,0±5,01	52,2±7,27	62,6±7,06	39,9 <sup>*</sup>	50,0 <sup>*</sup>	47,8 <sup>**</sup>

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
контроль				58,2±2,7	104,3±9,21	120,0±10,0	-	-	-
9п	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	19,3±1,95	52,5±3,75	66,9±5,49	54,6	41,7 <sup>*</sup>	41,4
Контроль				42,5±9,01	90,0±10,63	108,3±14,20	-	-	-
9р	Br	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	21,5±4,07	66,7±12,10	88,9±7,04	31,9	2,5	8,7
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
9с	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	36,6±2,17	51,4±6,04	70,6±2,40	-15,8	24,8 <sup>*</sup>	27,6 <sup>**</sup>
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
9т	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	14,0±4,75	46,6±13,66	40,8±19,00	38,3	37,1	45,5
Контроль				22,7±5,68	74,2±4,62	87,2±9,89	-	-	-
9у	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	14,4±2,46	67,58±4,35	97,0±8,12	54,4 <sup>*</sup>	1,2	0,4
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
9ф	Br	NHCH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	27,4±2,60	48,1±1,87	72,6±6,30	16,2	33,7 <sup>*</sup>	23,1
Контроль				32,7±2,96	72,6±7,55	94,9±15,11	-	-	-
10н	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-фурил	12,7±2,70	32,1±2,10	58,8±2,17	78,1 <sup>***</sup>	69,2 <sup>**</sup>	50,9 <sup>**</sup>
контроль				58,2±2,70	104,3±9,20	120,0±10,00	-	-	-
10о	I	NHCH <sub>3</sub>	2-фурил	38,2±10,70	49,9±10,50	71,1±5,60	8,3	33,5	38,8 <sup>*</sup>
контроль				41,7±4,20	75,0±0,00	116,1±8,30	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10п	I	$N(CH_3)_2$	2-фурил	15,4±4,80	33,8±6,19	60,2±7,60	63,1*	54,9**	48,1**
контроль				41,7±4,20	75,0±0,00	116,1±8,30	-	-	-
10р	I	$NHCH_2CH_2OH$	2-фурил	27,2±4,60	54,0±6,40	59,1±6,40	12,9	23,5	26,7*
контроль				31,6±4,50	70,6±6,30	80,6±0,60	-	-	-
10т	I	$NHCH_2CH_2OH$	$C_6H_5$	38,5±1,50	86,3±3,05	90,0±5,77	33,8**	17,3	25,3
контроль				58,2±2,70	104,3±9,21	120,0±10,00	-	-	-
10у	I	$NHCH_3$	$C_6H_5$	34,4±3,86	64,5±2,92	87,3±6,38	40,8**	38,1*	27,3*
контроль				58,2±2,70	104,3±9,21	120,0±10,00	-	-	-
10ф	I	$NHCH_2CH_2OH$	$CH_2C_6H_5$	34,4±2,94	68,5±7,11	99,5±6,24	17,4	8,7	14,3
контроль				41,7±4,17	75,0±0,00	116,1±8,33	-	-	-
10х	I	$NHCH_2C_6H_5$	$CH_2C_6H_5$	7,0±3,51	65,5±2,93	72,2±4,02	44,9*	7,1	18,7
контроль				12,7±2,73	70,6±6,30	80,6±0,60	-	-	-
13м	H	$NHCH_2CH=CH_2$	$CH_2Cl$	14,6±1,80	44,1±0,78	53,0±0,94	35,7	40,5**	39,2*
Контроль				22,7±5,68	74,2±4,62	87,2±9,89	-	-	-
13н	H	$NHCH_2CH=CH_2$	$CH_2CH_2CH_3$	19,6±1,03	52,2±4,90	71,8±4,30	37,9	23,7	26,3**
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
13о	Br	$NHCH_2CH=CH_2$	$CH_2Cl$	16,4±3,35	68,5±45,2	77,1±34,10	27,7	22,1	16,5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль				22,7±5,68	74,2±4,62	87,2±9,89	-	-	-
13п	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	20,5±2,27	50,5±8,89	53,0±5,46	51,8	43,9*	51,1*
Контроль				42,5±9,01	90,0±10,63	108,3±14,20	-	-	-
13р	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	29,1±0,90	51,8±4,28	55,2±4,89	-2,1	-1,9	16,5
Контроль				28,5±2,47	50,8±9,05	66,1±9,18	-	-	-
13с	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2-фурил	28,5±2,48	57,3±3,96	71,5±4,42	32,9	36,3*	33,9
Контроль				42,5±9,01	90,0±10,63	108,3±14,20	-	-	-
13т	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	26,7±5,69	73,7±4,42	79,5±2,27	15,5	-7,7	18,4
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-
13ф	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19,9±3,79	79,8±3,88	92,1±3,37	-56	-13,4	-14,3
Контроль				12,7±2,73	70,6±6,30	80,6±0,60	-	-	-
13х	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	16,1±3,08	35,4±2,91	54,8±2,89	-26,6	49,8*	31,9*
Контроль				12,7±2,73	70,6±6,30	80,6±0,60	-	-	-
Натриевая соль мефенамовой кислоты 50мг/кг				17,6±2,53	20,3±4,20	34,3±3,20	14,9	42,3*	38,8*
Контроль				20,7±3,30	35,3±3,30	56,0±4,00	-	-	-
Диклофенак натрия 10мг/кг				---	27,7±5,00	23,8±6,00	---	62,1*	68,8*
Контроль				---	73,0±10,60	76,2±6,00	---	---	---

P ≤ 0,05 - \*; P ≤ 0,01 - \*\*

Как видно из таблицы 14, среди исследованных сложных эфиров N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот выраженное противовоспалительное действие проявляют два соединения – 8 е, ж. Оба соединения проявляют активность через 1 ч с момента формирования отека, торможение развития которого составляет 46,3 (8е) и 39,9% (8ж), через 3 ч происходит увеличение активности до 61,2 и 50,0%, через 5 ч активность соединения 8е снижается до 35,1%, а у 8 ж сохраняется на прежнем уровне 47,8%. Замена циклических заместителей в N-ацильном фрагменте на алифатические способствует резкому снижению ПВА.

Из ряда амидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот выраженное противовоспалительное действие с достоверными результатами проявили 11 соединений. Вещества 9у, 10т и 10х проявили активность только в течение часа, ПВД составило 54,4, 33,8 и 44,9%, соответственно [284].

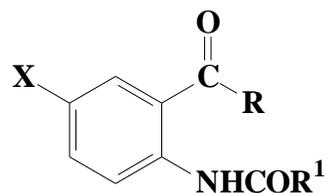
Наибольшую активность проявили вещества 10(н, п), их ПВД оказалось выше, чем у препарата сравнения – натриевой соли мефенамовой кислоты и на уровне диклофенака натрия. Данные соединения относятся к ряду амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот. Бензиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты 10н тормозит развитие отека на 78,1% в течение первого часа, а затем происходит снижение активности через 3 и 5 часов – до 69,2 и 50,9%, соответственно. Соединение 10п, содержащее метильный заместитель в амидном фрагменте тормозит формирование отека на 63,1%, в дальнейшем наблюдается снижение действия через 3 и 5 ч до 54,9 и 48,1%, соответственно.

Аллиламида 9п, 10у, 13(м, п, х) проявили превосходящее ПВД или на уровне мефенамина натриевой соли, но не превышающее таковое диклофенака натрия.

Самым активным оказался амид 13п, содержащий в N-ацильном фрагменте остаток 4-хлорбутановой кислоты, начиная с первого часа, активность сохраняется на протяжении всего 5 часового эксперимента и составляет 51,8, 43,9, 51,1% через 1, 3 и 5 ч, соответственно. Аналогичная

динамика торможения воспаления наблюдается у соединения 9п – 54,6, 41,7 и 41,4%. Вещества 13(м, х) максимальный эффект проявляют через 3ч - 40,5 и 49,8%, а затем происходит снижение активности через 5ч до 39,2 и 31,9%, соответственно.

Острую токсичность соединений 10(н, п), проявивших биологическую активность на уровне и выше диклофенака натрия, определяли на белых мышцах массой 17 – 22 г при однократном внутрибрюшинном введении соединений в виде 2% крахмальной слизи. Исследование острой токсичности бензиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (10н) и диметиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (10п) показало, что данные соединения менее токсичны при внутрибрюшинном введении, чем аналог по структуре и диклофенак натрия. Острая токсичность вещества 10н – 2240 (1900÷2500) мг/кг, 10п – 7080 (6200÷8000) мг/кг. На данные соединения получен патент [285].



Противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Прирост объема стопы, %			Торможение отека, %		
				1ч	3ч	5ч	1ч	3ч	5ч
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11ж	I	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CHCl <sub>2</sub>	20,7±0,9	65,1±0,43	89,6±0,9	23,8	8,1	-2,9
11з	I	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CHCl <sub>2</sub>	10,9±0,43	35,8±0,8	53,6±0,32	59,8	49,5	38,1
11и	I	морфолил	CHCl <sub>2</sub>	15,6±0,2	47,8±0,15	64,3±0,17	45,6	32,6	26,1
11к	I	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	19,6±0,02	45,2±0,12	34,8±0,6	27,5	36,2*	60,1*
11л	I	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CHCl <sub>2</sub>	18,2±0,28	40,9±0,25	43,9±0,2	32,8	42,3**	49,5**
11н	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CHCl <sub>2</sub>	21,9±0,51	36,3±0,32	41,5±0,06	19,3	48,8*	52,4*
контроль				27,1±6,51	70,9±7,14	87,2±4,06	-	-	-
13а	I	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	22,12±2,28	12,58±2,12	32,02±3,54	13,15	77,66**	34,65
13в	I	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	11,68±5,08	7,82±3,04	5,54±1,38	54,14	86,12**	88,69**
13г	I	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7,28±1,41	8,37±3,85	16,34±6,18	71,42	85,14**	66,65*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль				25,47±0,57	56,32±11,87	49,00±12,64	---	---	---
13д	I	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	39,90±0,09	57,72±0,05	68,34±0,06	15,68	11,48*	9,85
Контроль				41,61±0,049	65,21±0,17	75,81±0,14	---	---	---
13б	I	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	23,50±0,23	34,10±0,07	47,10±0,10	13,28**	39,64*	46,23*
13ж	I	NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12,40±0,14	38,00±0,06	34,30±0,89	54,24*	32,74	60,84**
13и	I	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	17,56±0,14	46,20±0,39	48,32±0,10	35,20*	18,23**	44,84*
13к	I	NH <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19,50±0,09	35,50±0,10	40,20±0,07	24,04*	37,16*	54,10*
Контроль				27,10±0,06	56,50±0,11	87,60±0,06	---	---	---
Натриевая соль мефенамовой кислоты 50мг/кг				25,3±3,07	39,1±3,90	59,6±4,12	19,8	39,3*	36,8*
Диклофенак натрия 10 мг/кг				20,0±2,51	28,4±4,76	36,9±3,91	35,7	58,5*	62,1*
Контроль				31,6±4,52	68,4±0,83	97,4±2,57	-	-	-

P ≤ 0,05 - \*; P ≤ 0,01 - \*\*

Из представленных в таблице 15 данных видно, что из 14 соединений (11ж-л, н, 13а-д, ж, и, к), исследованных на противовоспалительную активность при пероральном введении, выраженное действие с достоверными результатами проявили 10.

Амид N-ацетил-5-йодантраниловой кислоты 13а достоверно проявляет активность на третьем часе эксперимента: ПВА составляет 77,66%, затем происходит снижение активности до 34,65%. Амид 13в, содержащий в N-ацильном фрагменте остаток пропионовой кислоты, на первом часе эксперимента тормозит формирование отека на 54,14%, затем активность повышается до 86,12% через 3 ч и сохраняется на данном уровне через 5ч – 88,69%. Удлинение углеродной цепи в N-ацильном фрагменте соединения 13г привело к повышению активности на 1 ч эксперимента, торможение развития отека составило – 71,4%, через 3ч произошло увеличение активности до 85,14%, а через 5ч активность снизилась до 66,65%.

Амид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (13ж), тормозит развитие отека на 54,24% в течение первого часа, а затем происходит незначительное снижение активности через 3 до 32,74% и повышение до 60,84% через 5 ч. Введение в 4 положение ароильного фрагмента метильной (13и) или нитрогруппы (13к) приводит к снижению активности. Соединение 13к тормозит формирование отека на 37,16% и 54,10% через 3 и 5ч, соответственно. Максимальный эффект у амида 13и наблюдается через 5 ч – 44,84%. Замена ароильного радикала на хлорацетильный (13б) способствует снижению активности, максимальный эффект наблюдается через 5ч – 46,23%.

Из шести амидов N-дихлорацетил-5-йодантраниловой кислоты противовоспалительную активность при пероральном введении проявили соединения 11 (к, л, н), на уровне или превосходя препараты сравнения. Торможение развития отека составляет после первого часа эксперимента –

27,5; 32,8; 19,3 %, через три часа – 36,2; 42,3; 48,8%, после пяти часов – 60,1; 49,5; 52,4%, соответственно.

В результате проведенных исследований установлено, что данные классы веществ являются перспективными для поиска биологически активных соединений, обладающих противовоспалительным действием.

Для соединений 13 (а, в, г), проявивших выраженную биологическую активность, определена острая токсичность, которая составила более 3000 мг/кг при пероральном введении. По классификации Сидорова К.К. [278] данные соединения относятся к малотоксичным.

### **3.3. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Исследования 25 соединений на гипогликемическую активность проведены на самках белых нелинейных крыс весом 180-240 г. Животные содержались на стандартном пищевом режиме в условиях вивария.

Изучаемые соединения вводили внутривенно в скрининговой дозе 25 мг/кг [286]. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом [287] до, а также через 3 и 5 часов после введения апробируемого соединения, а в контроле – одного растворителя. Содержание глюкозы в крови определяли на приборе Stat Fax 4500. Каждое соединение испытывалось на 5 животных.

В качестве препаратов сравнения использовали гипогликемические средства: карбутамид («Букарбан», Chinoïn), гликлазид («Диабетон», Servier) и метформин.

При оценке специфической активности изучаемых соединений, помимо достоверности отличий по сравнению с контролем, учитывалась стабильность их гипогликемического действия. Вещества с наиболее выраженным эффектом обеспечивали его сохранение на протяжении всего 5-часового периода наблюдения, соединения с умеренным действием –

только в одной временной точке. Результаты испытаний приведены в таблице 16.

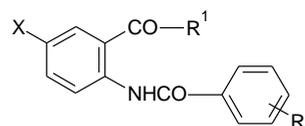


Таблица 16

## Гипогликемическая активность амидов N-ароил-5-бром(йод)антралиловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
				исходный	ч/з 3 ч	ч/з 5 ч	3ч	5ч
9и	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4,6±0,10	3,7±0,26	4,6±0,24	-19,88±4,92*	-0,44±4,08
9к	Br	4-NO <sub>2</sub>	морфолил	5,3±0,19	4,5±0,55	5,3±0,27	-16,12±10,11	+0,66±5,36
9л	Br	4-NO <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,1±0,19	4,2±0,19	4,8±0,29	-17,49±1,19*	-6,73±5,58
9м	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,8±0,23	4,2±0,18	4,7±0,13	-11,64±5,61	-1,61±4,81
9н	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5,2±0,23	4,4±0,24	5,2±0,23	-15,53±4,91	+0,65±3,49
9о	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4,7±0,34	3,7±0,35	4,0±0,19	-23,91±4,13*	-15,24±3,84*
10а	I	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	5,1±0,27	4,1±0,23	4,5±0,11	-18,52±3,74*	-9,67±4,45
10е	I	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	5,3±0,24	4,5±0,21	5,2±0,16	-13,76±4,55	-0,97±5,81
10и	I	4-Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	5,2±0,15	4,8±0,19	5,3±0,16	-8,80±3,41	+2,03±3,14
10ц	I	2-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	5,1±0,23	4,4±0,26	4,9±0,21	-13,11±5,23	-2,96±3,00
10ч	I	3-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4,7±0,18	4,1±0,18	4,8±0,11	-11,22±2,77*	+2,40±4,13
11а	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	4,7±0,19	4,1±0,23	4,6±0,27	-12,54±4,07	-0,98±2,10
11в	I	4-CH <sub>3</sub>	морфолил	4,8±0,24	3,9±0,34	4,6±0,32	-19,37±5,60*	-4,18±5,28
11г	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4,2±0,24	4,7±0,32	4,4±0,15	+13,96±11,18	+5,38±5,52
11д	I	4-CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,3±0,13	4,7±0,16	5,0±0,18	-9,95±3,75	-4,64±3,94
13ж	I	H	NH <sub>2</sub>	5,2±0,11	4,0±0,19	4,6±0,24	-21,44±5,21*	-9,91±4,56
Контроль				3,9±0,16	3,8±0,15	3,8±0,18	-4,92±2,02	-4,17±1,13
11б	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,5±0,24	4,0±0,50	4,3±0,40	-12,0±6,16	-5,3±5,02
Контроль				5,1±0,15	4,9±0,21	4,8±0,13	-3,5±2,30	-6,4±2,10
10с	I	2-фурил	NHAd	4,7±0,32	3,8±0,26	3,7±0,34	-19,4±4,18*	-21,3±4,42*
Контроль				3,7 ± 0,06	3,4 ± 0,10	3,5 ± 0,07	- 6,5 ± 1,30	- 4,4 ± 2,00
Карбутаид				4,0±0,13	3,2±0,13	3,1±0,40	-21,2±2,00*	-21,9±2,80**
Гликлазид				4,3±0,17	2,9±0,13	3,7±0,07	-32,5±3,60*	-14,0±1,90*
Метформин				5,1±0,11	5,3±0,18	5,4±0,16	+4,3±4,10	+5,3±2,80

Достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,05 - \*, P≤0,01 - \*\*

В ходе исследования установлено, что амиды N-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот (табл. 16) обладают сахароснижающим эффектом [288]. Выраженное гипогликемическое действие, на уровне карбутамида, проявили адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты (10с) и аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-бромантраниловой кислоты (9о), которые уменьшают уровень глюкозы в крови животных через 3ч на 19,4 и 23,9%, а через 5ч на 21,3 и 15,24%, соответственно. При введении в амидный фрагмент гидроксиэтильного (9и) и изопентанового (9л) заместителей фармакологический эффект проявляется только на третьем часу эксперимента, снижение уровня гликемии составляет 19,88% и 17,49%. Наличие в амидном фрагменте морфолинового (9к) и бензильного (9м) заместителей приводит к снижению активности через 3 часа, после начала исследования, до 16,12% и 11,64%, соответственно.

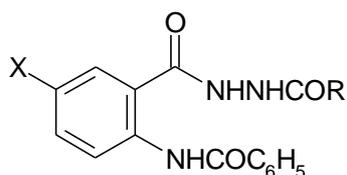
В ряду амидов N-ароил-5-йодантраниловой кислоты, содержащих 4-метилбензоильный радикал в ацильном фрагменте, наибольшим сахароснижающим действием обладает морфолиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты (11в), снижающий концентрацию глюкозы в крови животных через 3 часа на 19,37%. Введение в амидный фрагмент метильного (11а), изопентильного (11д) и бензильного (11б) радикалов приводит к ослаблению гипогликемического действия до 12,54, 9,95 и 12,0%, соответственно. Аллиламид 11г через 3 часа повышает содержание глюкозы в крови на 13,96%.

Среди амидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты, содержащих нитрогруппу в положениях 2, 3, 4 ароильного фрагмента, наибольшую активность проявляет аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты (10а), гипогликемический эффект которого через 3 ч составляет 18,52%. При введении в амидную группу метильного радикала (10е) наблюдается уменьшение выраженности сахароснижающего действия до 13,76%. Амиды 10ц и 10ч снижают уровень глюкозы в крови через 3ч на

13,11 и 11,22%, соответственно. При замене нитрогруппы в четвертом положении на атом брома (10и) происходит снижение активности до 8,80% через 3ч. Амид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (13ж) снижает уровень сахара в крови через 3ч на 21,44%.

Острая токсичность для соединения 10с составляет более 890 (754÷1050) мг/кг, т.е. в 2,2 раза менее токсичное, чем гликлазид, токсичность которого – 410 (295÷575) мг/кг.

Таблица 17



Гипогликемическая активность N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром-(йод)антраниловых кислот

Соединение	X	R <sup>1</sup>	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
			исх.	3ч	5ч	3ч	5ч
17м	I	2-фурил	5,6±0,21	5,1±0,26	4,9±0,19	-10,2±2,30	-12,6±3,67
17п	I	CH <sub>3</sub>	5,4±0,29	4,3±0,21	4,1±0,08	-19,2±5,22*	-23,3±4,91***
17р	I	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,3±0,12	4,3±0,25	3,9±0,18	0,0±2,16	-9,3±3,56
17с	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,2±0,16	4,8±0,19	4,5±0,18	-7,4±4,15	-13,7±2,44**
17ц	I	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,7±0,08	4,1±0,13	4,3±0,16	-12,9±1,88*	-9,3±2,22
18в	Br	CH <sub>3</sub>	4,8±0,45	4,1±0,29	4,3±0,31	-13,4±7,13	-10,7±3,77
18г	Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,8±0,18	3,8±0,13	4,0±0,16	-21,8±3,32**	-16,2±2,11***
18е	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,5±0,15	5,5±0,27	5,0±0,29	0,0±6,60	-9,0±6,31
Контроль			5,1±0,15	4,9±0,21	4,8±0,13	-3,5±2,3	-6,4±2,1
Карбутамид			4,0±0,13	3,2±0,13	3,1±0,14	-21,2±2,0*	-21,9±2,8**
Гликлазид			4,3±0,17	2,9±0,13	3,7±0,07	-32,5±3,6*	-14,0±1,9*
Метформин			5,1±0,11	5,3±0,18	5,4±0,16	+4,3±4,10	+5,3±2,80

Достоверность отличий по сравнению с контролем при  $P \leq 0,05$  – \*,

$P \leq 0,01$  – \*\*,  $P \leq 0,001$  – \*\*\*.

Среди исследуемых N'-ацилгидразидов N-бензоил-5-бромантраниловых кислот (табл. 17) наименьшей активностью обладает бензоилгидразид (18е). Введение в четвертое положение бензоильного фрагмента метильной группы (18г) приводит к повышению активности до уровня препарата сравнения карбутамида и сохранению гипогликемического эффекта на протяжении всего эксперимента, активность составляет 21,8% и 16,2% через 3 и 5 часов, соответственно. N'-ацетилгидразид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (18в) не проявляет выраженного действия. Аналогичное производное ряда N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (17п) действует активнее, снижая содержание глюкозы в крови на 19,2% и 23,3% через 3 и 5 часов эксперимента, что находится на уровне действия карбутамида. Удлинение алифатической цепочки в данном ряду производных (17р) приводит к потере активности. Соединения с фенилацетильным (17с) и 4-нитробензоильным (17ц) заместителями в гидразидном фрагменте обладают умеренным сахароснижающим действием, проявляя активность в одной временной точке. Снижение глюкозы в крови для данных веществ составляет 13,7 % и 12,9%, соответственно. Введение 2-фураноильного заместителя, (17м) не привело к повышению гипогликемической активности.

### 3.4. ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

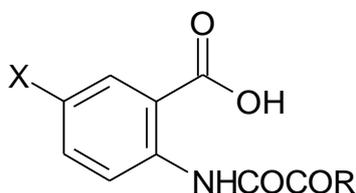
Среди синтезированных производных антраниловой кислоты 135 соединений было подвергнуто испытаниям на антимикробное действие.

Определение бактериостатической активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении фармакопейных штаммов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка при

определении противомикробного действия составила 250 000 микробных тел на 1 мл. Изучаемое соединение 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 соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией [276].

Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием диоксилина [289]. Результаты изучения противомикробной активности (ПМА) соединений представлены в таблицах 18 - 25.

Таблица 18



Противомикробная активность N-алкил(алкенил)оксамоил-  
5-йод(бром)антраниловых кислот

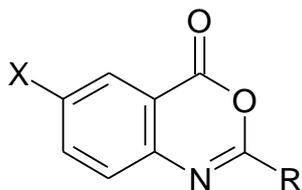
Соединение	X	R	МПК (мкг/мл)	
			S. aureus	E. coli
2a	I	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	500	250
2б	Br	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	500	500
3a	I	NHCH <sub>3</sub>	250	125
3б	I	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	250	500
3в	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	250	250
3г	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	125	500
3е	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	250	250
3з	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	500	500
3и	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	250	500
3к	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	125	500
3л	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	500	500
Диоксилин			3,9-62,5	62,5-1000

Проведенные исследования показали, что производные N-алкил(алкенил)оксамоил-5-йод(бром)антраниловой кислоты (табл.18) обладают

противомикробной активностью [290]. На проявление активности в большей степени оказывает влияние заместитель в N-ацильном фрагменте. Исходные соединения N-этоксикалил-5-йод- и 5-бромантраниловые кислоты 2(а, б) проявляют противомикробную активность в концентрации 250 и 500 мкг/мл, соответственно, в отношении золотистого стафилококка, и 500 мкг/мл в отношении кишечной палочки. Замена этоксигруппы на замещенный амин, в большинстве случаев, ведет к повышению активности. Для производных 5-йодантраниловой кислоты введение 3-метилбутиламидного (3в), аллиламидного (3е), метиламидного (3а) и этиламидного (3б) радикалов приводит к повышению активности по отношению к золотистому стафилококку в 2 раза и составляет 250 мкг/мл, также у соединения 3а повышается активность по отношению к кишечной палочке в 2 раза (125 мкг/мл), а у соединения 3б, наоборот, снижается в 2 раза до 500 мкг/мл. N-Бензилоксамоил-5-йодантраниловая кислота (3г) проявляет активность в концентрации 125 мкг/мл, т.е. в 4 раза выше, чем исходное соединение, по отношению к золотистому стафилококку и ниже в 2 раза по отношению к кишечной палочке - 500 мкг/мл.

Среди производных N-алкилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (3з-л) при введении заместителей активность в отношении кишечной палочки не изменяется в сравнении с исходным веществом и составляет 500 мкг/мл. Соединения 3з и 3л, содержащие этил- и моноэтаноламидный заместители, проявляют ПМА в отношении золотистого стафилококка на уровне исходного соединения - 500 мкг/мл, введение 3-метилбутиламидного (3и) или бензиламидного заместителя (3к) приводит к повышению активности в 2, 4 раза и составляет 250 и 125 мкг/мл, соответственно.

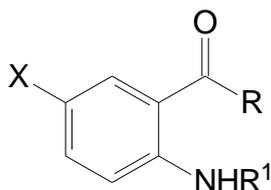
Таким образом, поиск новых биологически активных соединений с противомикробной активностью среди N-алкил(алкенил)оксамоил-5-йод(бром)антраниловых кислот является перспективным.



Противомикробная активность 3,1-бензоксазин-4-онов

Соединение	X	R	Противомикробная активность	
			<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
5а	I	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
5г	I	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	250
5в	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	500	1000
5ж	I	фурил	>1000	500
5з	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	1000
5и	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	250	250
Диоксидин			62,5-1000	3,9-62,5

В результате проведенных исследований установлено, что 3,1-бензоксазин-4-оны проявляют слабую противомикробную активность (табл. 19). Наибольшую активность показало соединение 5и, содержащее во втором положении бензильный заместитель, его МПК составляет 250 мкг/мл в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка. При введении во второе положение 4-нитрофенильного радикала (5г) происходит потеря активности по отношению к золотистому стафилококку. Введение фурильного заместителя (5ж) способствует снижению эффективности в 2 раза по отношению к кишечной палочке и ведет к потере активности в случае золотистого стафилококка. Соединение 5а проявляет активность в концентрации 1000 мкг/мл в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка, 5з - 1000 мкг/мл только в отношении кишечной палочки, а 5в – подавляет развитие микроорганизмов в концентрации 500 мкг/мл в отношении золотистого стафилококка и 1000 мкг/мл - кишечной палочки.



Противомикробная активность метиловых эфиров N-ацил-  
5-бром(йод)антраниловых кислот

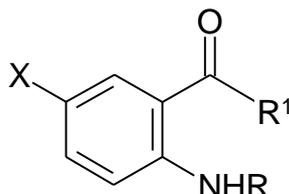
Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Противомикробная активность	
				S. aureus	E. coli
6а	Br	OCH <sub>3</sub>	H	1000	1000
7а	Br	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	1000	1000
7б	Br	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	1000
7в	Br	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	500	500
7г	Br	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1000	1000
7д	Br	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	500	1000
7е	Br	OCH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	500	1000
7ж	Br	OCH <sub>3</sub>	CO-2-фурил	1000	1000
7з	Br	OCH <sub>3</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<1000	<1000
7к	I	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	1000	250
7л	I	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<1000	1000
7м	I	OCH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	<1000
7о	I	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	500
7п	I	OCH <sub>3</sub>	CO-2-фурил	1000	1000
7р	I	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	<1000	500
7с	I	OCH <sub>3</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<1000	<1000
диоксидин				3,9-62,5	62,5-1000

Как видно из таблицы 20, метиловые эфиры N-ацил-5-галогенантраниловых кислот проявляют слабую противомикробную активность.

Среди N-ацил-5-бромантраниловых кислот наиболее активными оказались вещества 7в, 7д, 7е, МПК которых составляет 500 мкг/мл в отношении S. aureus., а для эфира 7в - 500 мкг/мл и в отношении E. coli.

Из метиловых эфиров N-ацил-5-йодантраниловых кислот самым активным оказалось соединение 7к, содержащее хлорацетильный заместитель, которое подавляет развитие *E. coli* в концентрации 250 мкг/мл. Соединения 7(о, р) проявили активность в концентрации 500 мкг/мл, остальные в концентрации 1000 и более 1000 мкг/мл, в отношении обоих тест-штаммов микроорганизмов.

Таблица 21



Противомикробная активность алкил(алкенил)амидов N-ацил-5-бром(йод, Н)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Противомикробная активность	
				<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
9а	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
9в	Br	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
9г	Br	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
9д	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	250
9е	Br	морфолил	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000
9п	Br	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COCONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	>1000	>1000
9р	Br	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	COCONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	>1000	>1000
9у	Br	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COCONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	>1000	>1000
10а	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
10б	I	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	125
10в	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	1000
10г	I	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	500
10д	I	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
10е	I	NHCH <sub>3</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
10ж	I	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000
10з	I	морфолил	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	250
10и	I	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
10к	I	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000

10л	I	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	250
10н	I	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CO-2-фурил	>1000	>1000
10о	I	$\text{NHCH}_3$	CO-2-фурил	>1000	>1000
10п	I	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CO-2-фурил	>1000	>1000
10р	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CO-2-фурил	>1000	>1000
10т	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	>1000
10у	I	$\text{NHCH}_3$	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	>1000
10ф	I	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	>1000
12а	I	$\text{NH}_2$	H	250	500
13б	I	$\text{NH}_2$	COCH <sub>2</sub> Cl	250	1000
13ж	I	$\text{NH}_2$	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	500
13з	I	$\text{NH}_2$	CO-2-фурил	1000	500
13и	I	$\text{NH}_2$	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
13м	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	COCH <sub>2</sub> Cl	>1000	>1000
13н	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	>1000	>1000
13о	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	COCH <sub>2</sub> Cl	>1000	>1000
13п	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	>1000	>1000
13р	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
13с	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CO-2-фурил	>1000	>1000
13т	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	1000
13у	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	SOС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	500
13ф	Br	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
диоксидин				3,9-62,5	62,5-1000

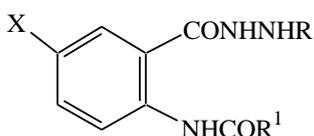
Как видно из таблицы 21, синтезированные соединения проявляют слабовыраженное противомикробное действие. Наиболее активными оказались вещества, содержащие в 4 положении ароильного заместителя электроноакцепторный заместитель: атом брома – 9д или нитрогруппу – 10(б, з), а в амидном фрагменте – 3-метилбутиламин, моноэтаноламин или морфолин, соответственно. Установлено, что МПК соединений 9д, 10з составляет 250 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *E. coli*, а для соединения 10б – 250 и 125 мкг/мл, соответственно. Замена 3-метилбутиламина (9д) на морфолин (9е) приводит к снижению активности по отношению к *S. aureus* в 2, а *E. coli*. в 4 раза. Замечено так же, что введение других аминов приводит к

потере противомикробного действия. Замещение морфолинового радикала (10з) на бензиламидный (10в) способствует снижению противомикробной активности в 4 раза в отношении *E. coli*, МПК составляет 1000 мкг/мл.

Амид 5-йодантраниловой кислоты (12а) подавляет развитие микроорганизмов в концентрации 250 и 500 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Введение во второе положение хлорацетильного заместителя (13б) приводит к уменьшению активности в отношении кишечной палочки в 2 раза, а бензоильного (13ж) или 2-фурильного радикалов (13з) ведет к снижению действия в отношении золотистого стафилококка в 4 раза. Амид 13и, содержащий во втором положении 4-метилбензоильный заместитель, подавляет развитие микроорганизмов в концентрации 1000 мкг/мл в отношении обоих тест-штаммов.

Аллиламиды N-ацил-5-бром(Н)антраниловой кислоты (13м-ф) оказались не активными.

Таблица 22



Противомикробная активность гидразидов(фенилгидразидов)

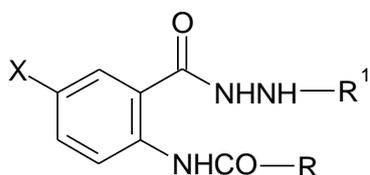
N-ацилантраниловых кислот

соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Противомикробная активность	
				<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
16в	I	H	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	250
16г	I	H	4BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	500
16д	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	500	500
16е	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-фурил	500	1000
16з	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000
Диоксидин				62,5-1000	3,9-62,5

Исследованные гидразиды(фенилгидразиды) N-ацилантраниловых кислот (табл. 22) проявляют активность в отношении золотистого стафилококка в разведении 500 мкг/мл. По отношению к кишечной палочке

самым активным оказался гидразид N-4-нитрофенил-5-йодантраниловой кислоты (16в), подавляющий развитие микроорганизмов в концентрации 250 мкг/мл. Вещества 16 (г, д) проявляют активность в концентрации 500 мкг/мл, а остальные соединения (16 е, з) - 1000 мкг/мл.

Таблица 23



Противомикробная активность N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром-  
(йод)антраниловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
				S. aureus	E. coli
17а	I	2-фурил	COCH <sub>3</sub>	>1000	>1000
17б	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> Cl	250	500
17в	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	1000
17г	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	500
17д	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1000	1000
17е	I	2-фурил	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
17ж	I	2-фурил	CO-2-фурил	1000	1000
17з	I	2-фурил	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	500
17и	I	2-фурил	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
17к	I	2-фурил	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
17л	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
17м	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	125	1000
17н	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
17о	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	250	500
17п	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	1000	1000
17р	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	250	1000
17с	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	>1000
17т	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	500	1000
17у	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> Cl	>1000	>1000
17ф	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	250	1000

17x	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	>1000
17ц	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000
18a	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
18б	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-2-фурил	>1000	>1000
18в	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	>1000	>1000
18г	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO-4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
18д	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	>1000
18e	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>1000	>1000
Диоксидин				62,5-1000	3,9-62,5

Исследования противомикробной активности N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот (табл. 23 ) показали, что наиболее активным оказался N'-2-фураноилгидразид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (17м), его МПК составила 125 мкг/мл отношению к штамму *S. aureus*. Соединения, имеющие в N-ацильном фрагменте гидразидной группы такие заместители как 3-метилбутирильный (17о), бутирильный (17р) и пропионильный (17ф), проявили эффект на уровне 250 мкг/мл. Замечено, что введение других радикалов в данный фрагмент способствует уменьшению или полной потере противомикробного действия.

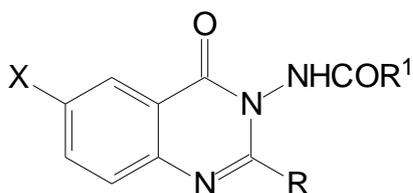
В отношении штамма *E. coli* максимальная активность наблюдается у соединений 17(б, г, з, о), МПК которых составляет 500 мкг/мл. Другие производные в 2 раза менее активны или не оказывают противомикробного действия [291].

Для веществ 17м, 17о, 17р и 17ф были проведены расширенные исследования по отношению к штамму *S. epidermidis*. Все четыре соединения оказались неактивными: соединение 17о не проявило активности также в отношении штаммов *B. cereus* и *Ps. aeruginosa*, а МПК веществ 17м, 17р и 17ф составила 1000 мкг/мл.

Ацилгидразиды 18(а-е) проявили слабую противомикробную активность: вещества 18(а, г) подавляют развитие обоих тест-штаммов

микроорганизмов в концентрации 1000 мкг/мл, а соединение 18д только *S. aureus*.

Таблица 24



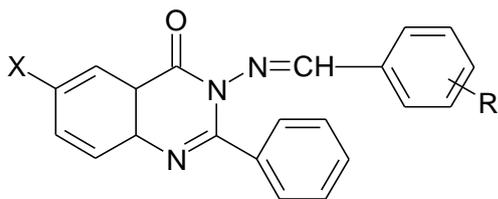
Противомикробная активность 6-бром(йод)-2-замещенных-  
3-ациламинохиназолин-4(3H)-онов

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Противомикробная активность	
				<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	2	3	4	6	5
20а	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1000	1000
20б	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	>1000	>1000
20в	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	500
20г	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1000	>1000
20д	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1000	1000
20е	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
20ж	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-фурил	1000	1000
20з	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>1000	500
20и	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
20к	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
21в	I	фурил	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1000	500
21г	I	фурил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
21д	I	фурил	2-фурил	1000	500
21ж	I	фурил	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	500
22а	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1000	1000
22б	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	500	500
22в	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000
22г	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-фурил	500	500
22д	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	500	500
22е	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	500	1000
22ж	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1000	1000
диоксидин				62,5-1000	3,9-62,5

В ходе исследования установлено, что хиназолин-4(3Н)-оны в разной степени угнетают рост тест-бактерий (табл. 24). Обнаружено, что на проявление активности оказывают влияние не только заместитель во втором положении хиназолинового цикла, но и в N-ацильном фрагменте.

Так, среди соединений 20(а-к) наиболее активными по отношению к кишечной палочке оказались 20в, 20з, содержащие пропионильный и 4-метилбензоильный заместители в 3 положении: их МПК составляет 500 мкг/мл. Остальные соединения проявляют активность по отношению к обоим штаммам лишь в концентрации 1000 мкг/мл, или вообще не проявляют активность (20б) [292]. Соединения 21 (в, д, ж), содержащие во втором положении фурильный заместитель, а в третьем – хлорбутирильный, фурильный и 4-нитробензоильный, оказывают противомикробное действие в концентрации 500 мкг/мл по отношению к штамму *E. coli* и 1000 мкг/мл - *S. aureus*. Хиназолин-4-он 21г сдерживает развитие микроорганизмов в концентрации 1000 мкг/мл по отношению к обоим штаммам.

6-Бром-2-фенил-3-ациламинохиназолин-4(3Н)-оны, содержащие фенилацетильный (22б), фураноильный (22г) и бутирильный (22д) заместители, проявляют противомикробное действие в концентрации 500 мкг/мл по отношению к штаммам *S. aureus* и *E. coli*. Хиназолин-4(3Н)-он 22е, содержащий хлорацетильный радикал, сдерживает развитие *S. aureus* и *E. coli*. в концентрации 500 и 1000 мкг/мл, соответственно. Остальные соединения этого ряда проявили активность на уровне 1000 мкг/мл относительно обоих тест-штаммов.



Противомикробное действие 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-  
2-фенилхиназолин-4(3H)-онов

Соединение	X	R	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
			<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
24а	Br	H	500	1000
24б	Br	4-Br	500	500
24в	Br	4-Cl	500	1000
24г	Br	2,4-OCH <sub>3</sub>	1000	1000
24д	I	H	250	250
24е	I	4-Br	1000	1000
24ж	I	4-Cl	500	1000
24з	I	2,4-OCH <sub>3</sub>	1000	1000
Диоксидин			62,5-1000	3,9-62,5

Среди производных 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов (табл. 25) наиболее активным оказался 3-бензилиденамино-6-йод-2-фенилхиназолин-4(3H)-он (24д), проявивший активность в разведении 250 мкг/мл относительно штаммов *S. aureus* и *E. coli*. Замена атома йода на бром в шестом положении хиназолинового цикла (24а) способствует снижению активности в 2 и 4 раза, соответственно.

Замещением в N-бензилиденовом фрагменте 3-бензилиденамино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3H)-она (24а) были получены вещества 24(б-г), сходные по противомикробной активности с исходным соединением. В то время, в ряду соединений, полученных на основе вещества 24д, это приводит к уменьшению активности в 2-4 раза в отношении исследуемых штаммов.

Таким образом, на основании проведенных исследований показано, что целесообразно проводить поиск новых биологически активных веществ с противомикробным действием в рядах N-алкил(алкенил)оксамоил-5-йод(бром)антраниловых кислот, алкил(алкенил)амидов, (N-ацил)гидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов.

Наиболее активные соединения были исследованы на противогрибковую активность, которую определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [289]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: *S. albicans*. Изучаемые соединения в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл жидкой среды Сабуро. Далее готовили ряд серийных разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией.

Для определения противогрибковой активности использовалась 18-20 часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси грибка производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и готовили 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 производили через 18-20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 25°C. Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную

подавляющую концентрацию вещества (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-гриба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол. Результаты исследований представлены в табл. 26.

Таблица 26

Противогрибковая активность N-ацил-5-галогенантраниловых кислот, хиназолин-4-онов, 3,1-бензоксазин -4-онов

соединение	Название соединения	Противогрибковая активность, МПК, мкг/мл
3б	N-этилоксамоил-5-йодантраниловая кислота	500
3г	N-Бензилоксамоил-5-йодантраниловая кислота	250
5д	2-(4-Нитрофенил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он	1000
9д	Изоамиламид N-4-бромбензоил-5-бромантраниловой кислоты	н/а
10з	Морфолид N-4-нитробензоил-5-йодантраниловой кислоты	1000
17б	Хлорацетилгидразид N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты	250
17о	4-Метилбутирилгидразид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты	500
17р	Бутирилгидразид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты	500
24а	3-Бензилиденамино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3H)-он	1000
	Флуконазол	8-32

Исследованные соединения проявляют противогрибковую активность различной степени выраженности, что говорит о возможности дальнейшего поиска веществ с противогрибковой активностью среди различных классов производных антраниловой кислоты.

На основании проведенных исследований разных рядов производных антраниловой кислоты можно сделать вывод о перспективности поиска

новых биологически активных и малотоксичных веществ с различными видами фармакологического действия, особенно противовоспалительным, анальгетическим, гипогликемическим.

#### **ГЛАВА 4. РАСЧЕТ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЛЕКУЛ И УСТАНОВЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

На кафедре фармацевтической химии факультета очного обучения ПГФА ведутся многолетние исследования связи структуры биологически активных веществ с активностью. Ранее были получены уравнения зависимости противовоспалительной активности от квантово-химических параметров в разных рядах производных антраниловой кислоты.

С целью расширения круга биологических эффектов, которые можно прогнозировать, нами были проведены исследования взаимосвязи структуры веществ с анальгетическим действием.

Для исследования взаимосвязи «структура – анальгетическая активность» были выбраны соединения, из ряда N-замещенных 5-галоген(Н)антраниловых кислот, их амидов, ариламинов и гидразидов, обладающих анальгетической активностью (АА) по тесту «горячей пластинки», молекулы которых содержат общий фрагмент: карбонил - фенильный радикал – вторичная или третичная аминогруппа. Вещества были получены ранее сотрудниками кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения под руководством проф. Коркодиновой Л.М.

Среди исследуемых соединений были выделены 4 ряда:

1. N-замещенные антраниловые кислоты (табл. 28, 29).
2. Ариламиды N-замещенных антраниловых кислот (табл. 30, 31).
3. Ариламиды N-ацил-N-алкенил(алкил)антраниловых кислот (табл. 32, 33).
4. Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антраниловых кислот (табл. 34, 35).

Расчеты квантово-химических характеристик молекул веществ выполнены методом PM-3 (Parametrison-3) с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы GAUSSIAN-2003. Рассчитывались следующие параметры молекул: дипольный момент ( $P$ ), полная энергия молекулы или энергия Хартри-Фока ( $E_{HF}$ ), молекулярная масса ( $M.m.$ ), полная тепловая энергия ( $E_{TERM}$ ), вибрационная энергия молекулы ( $Z_p$ ), заряды на атомах азота ( $qN$ ) и водорода ( $qH$ ) в аминогруппе N-ацильного (алкильного, алкенильного) фрагмента, а также заряды на атомах углерода ( $qC$ ) и кислорода ( $qO$ ) в амидной группе.

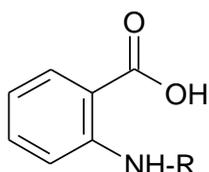
Анальгетическая активность соединений определена на беспородных белых мышах массой 18-23 г на модели «горячей пластинки». Исследуемые соединения вводили внутрь в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила измеряемая в секундах длительность пребывания животных на горячей пластине до момента облизывания ими задних лапок. Каждое соединение испытывали на 5 животных.

Нами были рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона аналгетической активности с квантово-химическими параметрами молекул и для дальнейших исследований выбраны те параметры, которые дают наибольшие коэффициенты корреляции. Далее с использованием программы Excel были получены уравнения зависимости аналгезии от квантово-химических характеристик молекул веществ. Затем были выбраны уравнения, имеющие наибольшие коэффициенты корреляции ( $r$ ) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку ( $S$ ).

Результаты расчетов квантово-химических параметров веществ, а также прогнозируемые на основе этих данных величины аналгетической активности приведены в таблицах (28-35).

#### 4.1. N-замещенные антраниловые кислоты

Для восьми N-замещенных антраниловых кислот были рассчитаны квантово-химические параметры молекул, определена АА на лабораторных животных (таб. 28), составлено более 20 многопараметровых уравнений зависимости АА от квантово-химических параметров.



N-замещенные антраниловые кислоты

Таблица 28

№	R	АА эксп, с	S эксп	$E_{\text{term}}$	qC	qO	АА расчет, с *
25а	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCH}_3\text{Cl}$	27,0	2,9	141,512	0,418883	-0,3443	25,8
25б	COAd	17,1	1,9	237,924	0,463743	-0,40645	18,2
25в	фурил	17,0	1,8	129,689	0,415961	-0,32774	17,2
25г	$\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	22,8	3,6	166,775	0,443282	-0,37009	21,3
25д	$\text{COCH}_2\text{Cl}$	21,3	1,5	108,411	0,41526	-0,32692	22,0
25е	$\text{CO-2,4-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	17,3	2,1	138,653	0,419603	-0,33634	19,2
25ж	$\text{CO-3-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	11,7	2,8	167,252	0,416998	-0,33111	10,5
25з	$\text{CO-2-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	17,6	4,3	170,195	0,410685	-0,3349	18,1

\* S расч для всех соединений = 1,66

Среди множества уравнений было выбрано одно трехпараметровое уравнение зависимости АА от параметров: термальная энергия ( $E_{\text{term}}$ ), заряды на атомах углерода и кислорода карбоксильной группы, имеющее наибольший коэффициент корреляции (r) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку (S) - уравнение 1:

$$\text{АА} = -0,231 \cdot E_{\text{term}} - 823,77 \cdot \text{qC} - 829,59 \cdot \text{qO} + 117,94 \quad (r = 0,96, s = \pm 1,66)$$

На основе полученного многопараметрового уравнения можно прогнозировать аналгетическую активность для вновь синтезируемых соединений. Для соединений 25(и, к) вначале были проведены расчеты

квантово-химических параметров и на их основе, с помощью уравнения 1, была рассчитана анальгетическая активность (АА расчет) (таб. 29). Установлено, что вещества проявляют активность (АА расч.), которая составляет 15,8 и 17,7 с для веществ 25 (и, к), соответственно. Полученные результаты расчетов были подтверждены экспериментально на лабораторных животных. Опытным путем установлено, что соединения проявляют анальгетическую активность  $16,2 \pm 1,1$ с - для 25и,  $14,6 \pm 3,3$  с – для 25к на пике действия.

Таблица 29

№	R	АА расчет, с	$E_{\text{term}}$	qC	qO	АА эксп, с	S, эксп
25и	<chem>(CO)2NHCH2CH=CH2</chem>	15,8	153,390	0,417250	-0,333964	16,2	1,1
25к	<chem>CH2C6H5</chem>	17,7	159,027	0,442676	-0,363466	14,6	3,3

Таким образом, полученное уравнение может быть использовано для прогнозирования анальгетической активности в ряду N-замещенных антраниловых кислот.

#### 4.2. Ариламиды N-замещенных антраниловых кислот

Для десяти соединений из ряда ариламидов N-алкенил, алкил антраниловых кислот были рассчитаны квантово-химические параметры молекул, определена АА на лабораторных животных (таб. 30), составлено более тридцати многопараметровых уравнений зависимости АА от квантово-химических параметров.

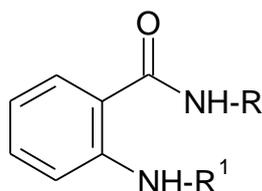


Таблица 30

## Ариламида N-алкенил, алкилантраниловых кислот

№	R	R <sup>1</sup>	АА эксп, с	S, эксп	E <sub>HF</sub>	qC	qN	АА расчет, с *
26а	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	15,3	4,7	0,038662	0,306532	0,006747	20,1
26б	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	10,8	2,1	-0,03381	0,30063	0,012938	9,9
26в	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	20,2	3,5	0,026033	0,304779	0,008193	18,0
26г	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	15,2	1,9	0,012528	0,306713	-0,00269	14,7
26д	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	14,6	3,9	0,011664	0,30253	0,012387	16,2
26е	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	14,2	3,1	0,049028	0,300973	0,002979	17,2
26ж	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	20,0	5,2	0,039963	0,304414	-0,00431	16,2
26з	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	28,0	1,9	0,063572	0,297448	0,042475	27,2
26и	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28,0	4,3	0,078174	0,306972	0,012275	26,3
26к	4-BrC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	21,0	2,5	0,039707	0,306965	0,010553	21,4

\* S расч для всех соединений = 3,11

Среди множества уравнений было выбрано одно трехпараметровое уравнение зависимости АА от параметров: энергия Хартри-Фока (E<sub>HF</sub>), заряды на атомах углерода (qC) карбонильной группы и азота (qN) вторичной аминогруппы, имеющее наибольший коэффициент корреляции (r) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку (S) - уравнение 2:

$$AA = 116,59 \cdot E_{HF} + 547,41 \cdot qC + 257,89 \cdot qN - 153,99 \quad (r = 0,90, s = \pm 3,11)$$

Для соединения 26л вначале были проведены расчеты квантово-химических параметров и на их основе, с помощью уравнения 2, была рассчитана аналгетическая активность (АА расчет) (таб. 31). По расчетным

данным активностью на пике действия составляет  $16,4 \pm 3,11$  с. Результаты расчетов были подтверждены экспериментально на лабораторных животных. Анальгетическое действие составляет  $13,6 \pm 3,6$  с.

Таблица 31

№	R	R <sup>1</sup>	АА расчет, с *	E <sub>HF</sub>	qC	qN	АА эксп, с	S, эксп
26л	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	16,4	0,0117303	0,303004	0,012241	13,6	3,6

Таким образом, полученное уравнение может быть использовано для прогнозирования анальгетической активности в ряду ариламинов N-замещенных антралиновых кислот.

#### 4.3. Ариламины N-ацил-N-алкенил(алкил)антралиновых кислот

Для девяти соединений из ряда ариламинов N-ацил-N-алкенил(алкил)антралиновых кислот были рассчитаны квантово-химические параметры молекул, определена АА на лабораторных животных (таб. 32), составлены многопараметровые уравнения зависимости квантово-химических параметров от АА.

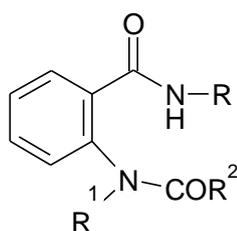


Таблица 32

#### Ариламины N-ацил-N-алкенил(алкил)антралиновых кислот

№	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	АА эксп, с	S, эксп	E <sub>term</sub>	qO	qN	АА расчет, с *
27a	4-BrC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	27,0	2,9	214,394	-0,358237	-0,07067	26,5
27б	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	14,1	4,6	221,705	-0,33715	-0,03356	20,4

27в	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	фурил	11,3	2,7	243,119	-0,34656	-0,02026	12,4
27г	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	13,6	3,3	208,184	-0,34119	-0,0215	11,3
27д	4-BrC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	27,0	5,1	240,049	-0,34637	-0,04795	24, 2
27е	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	21,8	3,1	248,448	-0,35921	-0,05362	20,8
27ж	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	15,2	4,2	245,541	-0,36912	-0,05977	18,2
27з	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	19,8	4,8	245,669	-0,36193	-0,05206	18,3
27и	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	29,0	3,7	208,81	-0,34637	-0,04132	27,9

\* S расч для всех соединений = 3,69

Из более чем тридцати уравнений было выбрано одно трехпараметровое уравнение зависимости АА от параметров: термальная энергия ( $E_{\text{term}}$ ), заряды на атомах кислорода карбонильной группы ( $qO$ ) и азота ( $qN$ ) амидного фрагмента, имеющее наибольший коэффициент корреляции ( $r$ ) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку ( $S$ ) - уравнение 3:

$$AA = 0,09 \cdot E_{\text{term}} - 486,77 \cdot qN + 540,26 \cdot qO + 166,39 \quad (r = 0,90, s = \pm 3,69)$$

Для соединений 27(к, л) вначале были проведены расчеты квантово-химических параметров и на их основе, с помощью уравнения 3, была рассчитана аналгетическая активность (АА расчет) (таб. 33). По расчетным данным активность на пике действия составляет  $23,8 \pm 3,69$  и  $18,6 \pm 3,69$  с для веществ 27к, л, соответственно. Результаты расчетов были подтверждены экспериментально на лабораторных животных. Анальгетическое действие составляет для соединения 27к –  $22,0 \pm 3,5$ , соединения 27л –  $15,2 \pm 3,9$  с.

Таблица 33

№	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	АА расчет, с*	$E_{\text{term}}$	$qO$	$qN$	АА эксп, с	S, эксп
27к	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	23,8	245,594	-0,35649	-0,0573	22,0	3,5
27л	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CCH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	18,6	226,778	-0,3394	-0,03123	15,2	3,9

Таким образом, полученное уравнение может быть использовано для прогнозирования анальгетической активности в ряду ариламинов N-ацил-N-алкенил(алкил)антралиновых кислот.

#### 4.4. Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антралиновых кислот

Для десяти соединений из ряда амидов и гидразидов N-ацил(галоген)антралиновых кислот были рассчитаны квантово-химические параметры молекул, определена АА на лабораторных животных (таб. 34), составлены многопараметровые уравнения зависимости АА от квантово-химических параметров.

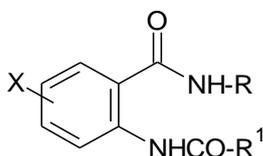


Таблица 34

Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антралиновых кислот

№	R	R <sup>1</sup>	X	АА эксп, с	S, эксп	E <sub>term</sub>	qO	qN	АА расчет, с*
28а	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	31,6	4,6	200,119	-0,363844	0,547103	32,2
28б	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Ad	H	27,0	2,7	284,872	-0,425763	-0,077181	28,2
28в	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	26,0	3,5	199,69	-0,401609	0,03707	23,8
28г	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COOH	H	24,4	5,2	153,49	-0,359317	0,046409	20,0
28д	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	31,3	16,5	280,255	-0,384262	0,035945	29,2
28е	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	18,0	4,5	147,813	-0,414971	-0,028159	19,1
28ж	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	24,0	2,1	189,059	-0,389574	0,13919	24,6
28з	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	27,0	2,8	251,879	-0,406612	0,035827	27,5
28и	NH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	18,0	4,1	171,622	-0,37463	0,038243	21,4
28к	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Br <sub>2</sub>	19,6	1,7	204,827	-0,311421	-0,04608	21,3

\* S расч для всех соединений = 2,79

Среди множества уравнений было выбрано одно трехпараметровое уравнение зависимости АА от параметров: термальна энергия (E<sub>term</sub>), заряды на атомах кислорода (qO) карбонильной группы и азота (qN) амидного

фрагмента, имеющее наибольший коэффициент корреляции ( $r$ ) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку ( $S$ ) - уравнение 4:

$$AA = 0,071 \cdot E_{\text{term}} + 17,69 \cdot qN - 15,25 \cdot qO + 2,81 \quad (r = 0,89, s = \pm 2,79)$$

Для соединений 11 г и 28 л вначале были проведены расчеты квантово-химических параметров и на их основе, с помощью уравнения 4, была рассчитана анальгетическая активность (AA расчет) (таб. 35). По расчетным данным активность на пике действия составляет для веществ 11г –  $24,5 \pm 2,79$ , 28л –  $16,11 \pm 2,79$ с. Результаты расчетов были подтверждены экспериментально на лабораторных животных. Анальгетическое действие составляет  $23,2 \pm 0,9$  и  $16,4 \pm 2,4$ с для веществ 11г и 28л, соответственно.

Таблица 35

№	R	R <sup>1</sup>	X	AA расчет, с*	E <sub>term</sub>	qO	qN	AA эксп, с	S, эксп
11г	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	I	24,5	207,910	-0,422448	-0,031742	23,2	0,7
28л	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Br <sub>2</sub>	16,11	122,091	-0,353211	-0,042399	16,4	2,4

Таким образом, полученное уравнение может быть использовано для прогнозирования анальгетической активности в ряду амидов и гидразидов N-ацил(галоген)антраниловых кислот.

Таблица 36

Корреляционные уравнения связи AA с физико-химическими параметрами

№ ряда	Структурная формула	Уравнения	r	S
1	N-Замещенные антраниловые кислоты	AA = -0,231 · E <sub>term</sub> - 823,77 · qC - 829,59 · qO + 117,94	0,96	1,66
2	Ариламида N-замещенных антраниловых кислот	AA = 116,59 · E <sub>HF</sub> + 547,41 · qC + 257,89 · qN - 153,99	0,90	3,11

3	Ариламида N-ацил N-замещенных антраниловых кислот	$AA = 0,09 \cdot E_{term} - 486,77 \cdot qN + 540,26 \cdot qO + 166,39$	0,90	3,69
4	Амиды и гидразиды N-ацил(галоген) антраниловых кислот	$AA = 0,071 \cdot E_{term} + 17,69 \cdot qN - 15,25 \cdot qO + 2,81$	0,89	2,79

Многопараметровые уравнения, приведенные в табл. 36, могут быть использованы для поиска высокоактивных соединений с анальгетическим действием среди производных антраниловой кислоты. На данный способ прогнозирования анальгетической активности получен патент на изобретение [293].

### **Глава 5. ХАРАКТЕРИСТИКА АМИДА N-АЛЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ**

Ранее на кафедре фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии Васильевой М.Ю. под руководством профессора Колла В.Э. были проведены фармакологические испытания 28 соединений, производных N-замещенных антраниловых кислот, из которых амид N-аллилантраниловой кислоты, полученный на кафедре фармацевтической химии ФОО под руководством проф. Коркодиновой Л.М., предложен для углубленных исследований. Были проведены фармакологические исследования на разных моделях воспалений (карагениновой, серотониновой, гистаминовой и формалиновой) при внутрибрюшинном и пероральном введении. Определено, что амид N-аллилантраниловой кислоты не уступает диклофенаку натрия, а по анальгетической и жаропонижающей активности проявляет эффект превышающий действие диклофенака натрия. Оказывает слабый ulcerогенный эффект в испытанных дозах (1/10 ЛД<sub>50</sub>).

Кроме того, амид N-аллилантраниловой кислоты обладает антигипоксической активностью, наблюдается увеличение

продолжительности жизни мышей в 1,7 раза в сравнении с контролем и вместе с тем, является умеренно опасным веществом по ГОСТу. Малая опасность этого соединения подтверждается большой величиной условной широты фармакологического действия (УШФД) [294, 295]. Проведенные испытания позволили Васильевой М.Ю. рекомендовать амид N-аллилантраниловой кислоты для внедрения в медицинскую практику.

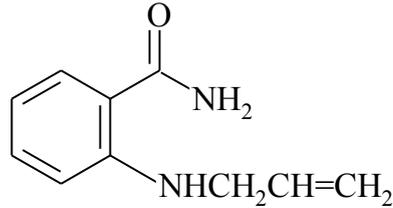
Экспериментальные данные исследования противовоспалительной, анальгетической активностей и острой токсичности амида N-аллилантраниловой кислоты представлены в таблице 37.

Таблица 37

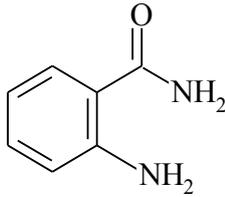
## Противовоспалительная, анальгетическая активности и токсичность амида N-аллилантраниловой кислоты

	ПВД, % торможения отека на модели воспаления							Анальгетическая активность, по методикам		Острая токсичность, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг			
	Каррагени нового		Серотони нового		Гистамино вого		Формали нового	«горячей пластинки», время рефлекса на пике действия, с	«уксусных корчей», % торможения	мыши	мыши	крысы	крысы
	1 ч	4 ч	1 ч	3 ч	1 ч	3 ч	4 ч			п/о	в/б	п/о	в/б
амид N-аллил-антраниловой кислоты в дозе 50 мг/кг	38,0	51,6	61,2	68,6	47,2	68,4	32,6	38,0	62,4	3906,0 (3723,5-4097,3)	1250,0 (1126,0-1387,0)	4341,3 (3192,1-5904,1)	1389,2 (1021,4-1889,3)
Диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг	37,8	61,3	54,3	55,2	29,7	61,0	38,8	17,4	20,8	370,0 (247,0-555,0)	74,0 (48,8-112,2)	370,0 (247,0-533,0)	135,0

## АМИД N-АЛЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



Исходные вещества:



$C_7H_8N_2O$

М.м. 136,15

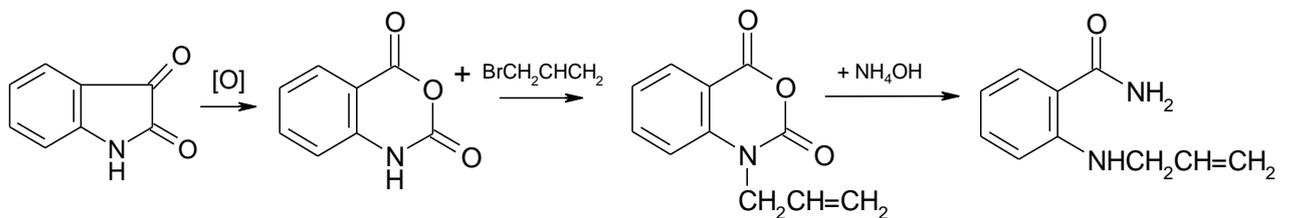


$C_3H_5Br$

М.м. 120,98

Согласно литературным данным [134] амид N-аллилантраниловой кислоты впервые получен взаимодействием N-аллилизатового ангидрида с раствором аммиака, который порциями приливают в течение 15 мин (схема 17). Синтез самого N-аллилизатового ангидрида состоит из нескольких стадий. Вначале изатин необходимо окислить до изатового ангидрида, который алкилируют, с образованием соответствующего продукта, бромистым аллилом.

Схема 17

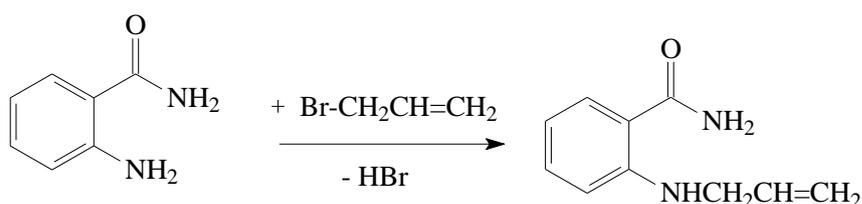


Полученную суспензию разбавляют водой (50-100 мл) и перемешивают 15 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой до

нейтральной реакции среды, сушат под вакуумом при 50°C, перекристаллизовывают из смеси циклогексана и этилацетата. Температура плавления соединения 145-146 °С.

Усовершенствование предложенной нами методики заключается в получении амида N-аллилантраниловой кислоты в одну стадию, реакцией алкилирования амида антраниловой кислоты бромистым аллилом при перемешивании в водной среде без нагревания в течение 1 ч [296, 297]:

Схема 18



### Методика синтеза:

К раствору 13,6 г (0,1 моль) амида антраниловой кислоты в 400 мл горячей воды при постоянном перемешивании по каплям добавляют 18,1 г (0,12 моль) бромистого аллила в течение часа. Полученную смесь нейтрализуют карбонатом натрия до pH=7. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой 2 раза по 20 мл, сушат и перекристаллизовывают из смеси воды с этанолом (2:1).  $T_{\text{пл}}=140-142$  °С. Выход 11,2г (63,7%).

Проведенный анализ двух серий субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты (серии 05062008 и 14042009), полученных по вышеизложенной методике на соответствие показателям: «Посторонние примеси», «Хлориды», «Сульфаты», «Соли аммония», «Влажность», «Количественное определение», показал несоответствие субстанции требованиям стандарта по показателям «Посторонние примеси», «Соли аммония», «Количественное определение», что свидетельствует о частичном

разложении (гидролизе) вещества, произошедшем при получении или хранении соединения [298].

В связи с завышенным содержанием солей аммония и заниженными результатами количественного содержания, методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты была подвергнута модификации: изменены условия сушки субстанции, т.к. предположительно гидролиз мог пройти в процессе высушивания.

Установлено, что при использовании температурного режима 18-20 °С процесс высушивания занимает длительное время: 20-24 ч. Оптимальной является модифицированная методика, при которой сушка проводится в сушильном шкафу при температуре, не превышающей 50 °С.

Полученные по модифицированной методике серии субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты исследованы на соответствие требованиям стандарта. Результаты проведенных анализов свидетельствуют о приемлемости модифицированной методики синтеза, а также об устойчивости субстанции в процессе хранения (не менее двух лет).

С целью дальнейшей оптимизации методики синтеза и повышения выхода конечного продукта были внесены изменения, а именно, количество вводимого в реакцию бромистого аллила. При введении в реакцию амида антраниловой кислоты и бромистого аллила в соотношении 1:1,1 выход составил 53%. При использовании реактивов в соотношении 1:1,2 привело к увеличению выхода до 64%. Увеличение вводимого в реакцию бромистого аллила до 1,5 привело к повышению выхода до 77%, дальнейшее увеличение вводимого в реакцию бромистого аллила до двухкратного избытка не привело к повышению выхода конечного продукта (табл. 38).

Соотношение реагентов Амид антраниловой кислоты: бромистый аллил (в молях)	Выход, %
1:1,1	53
1:1,2	64
1:1,5	77
1:2	60

Исследование маточного раствора методом хромато-масс-спектрометрии показало наличие исходного продукта – амида антраниловой кислоты, вероятно, часть амида антраниловой кислоты вступала в реакцию солеобразования с выделяющейся бромоводородной кислотой за счет ароматической аминогруппы. Поэтому для увеличения выхода в реакционную смесь добавляли триэтиламин, для связывания бромоводородной кислоты и усиления основных свойств аминогруппы. Триэтиламин вводили в два приема, первую порцию ввели через 20 мин, а вторую спустя 40 мин от начала реакции. Выпавший осадок отфильтровывали, а фильтрат оставили на ночь, образовавшийся осадок снова отфильтровывали. Перекристаллизацию вели из смеси спирта с водой. Учитывая данные проведенного исследования, нами была усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты:

К раствору 0,1 моль амида антраниловой кислоты в 400 мл горячей воды при постоянном перемешивании по каплям добавляют 0,15 моль бромистого аллила в течение 2-5 мин и перемешивают 20 мин, затем приливают 0,075 моль триэтиламина и продолжают перемешивание еще в течение 20 мин, приливают еще 0,075 моль триэтиламина, продолжая перемешивать еще 20 мин. Проверяют pH по универсальной индикаторной бумаге, которая должна быть 7. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой 2-3 раза по 20 мл, и сушат. Фильтрат оставляют на ночь, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Перекристаллизовывают из смеси воды с этанолом (2:1).  $T_{пл}=141-143^{\circ}\text{C}$ .  
Выход 77%.

### Описание

Белый блестящий кристаллический порошок, нерастворим в воде, практически нерастворим в бензоле, ацетоне, хлороформе, растворим в 95% этаноле и диметилсульфоксиде.

### Физические характеристики соединения

ИК-спектр, таблетки KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3440 ( $\text{CONH}_2$ ), 3200 (NH), 1632 ( $\text{CONH}_2$ ).

ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр, смесь ДМСО  $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,73 (д, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,06 (д, 2H,  $=\text{CH}_2$ ); 5,75 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ); 6,42 (т, 1H, NH); 7,00-7,55 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,02 (с, 2H,  $\text{CONH}_2$ ).

На хроматограмме раствора вещества  $5 \cdot 10^{-9}$  г/мкл в хлороформе присутствует пик со временем удерживания 11,09 мин (рис 1). В масс-спектре вещества присутствует пик молекулярного иона  $m/z$  176  $[\text{M}^+]$ , а также пики фрагментных ионов с  $m/z$ : 159  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ , 130  $[\text{M}-\text{CONH}_2]^+$ , 104  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ , 76  $[\text{C}_6\text{H}_4]^+$ , 56  $[\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}]^+$ , 44  $[\text{CONH}_2]^+$ , 41  $[\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}]^+$  (рис 2).

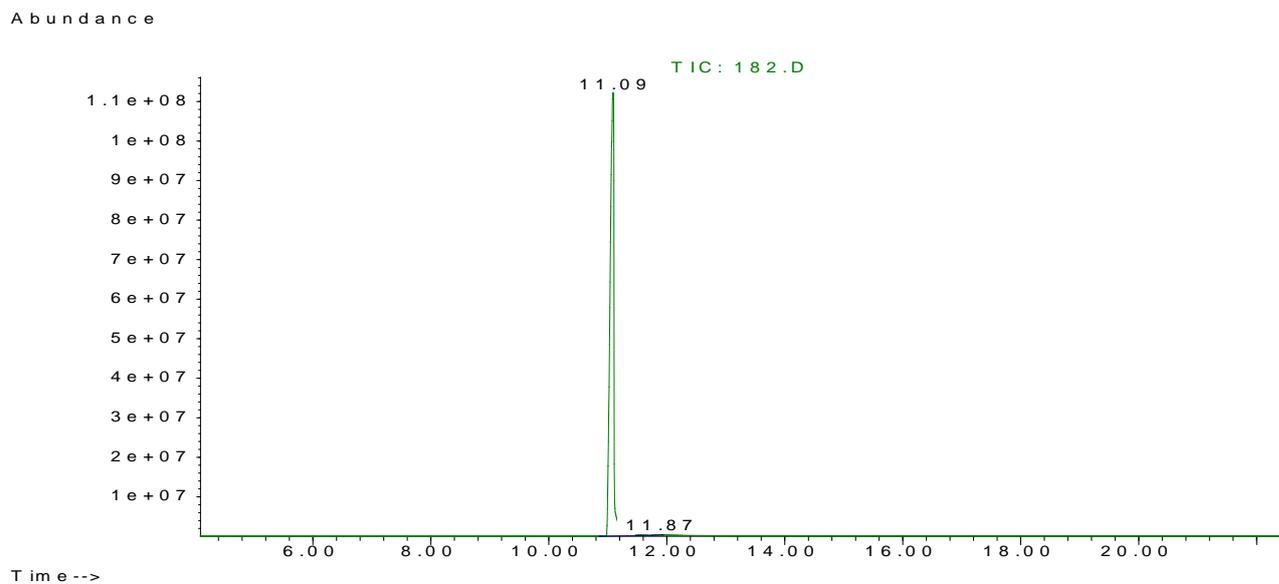


Рисунок 1. Фрагмент хроматограммы амида N-аллилантраниловой кислоты по полному ионному току

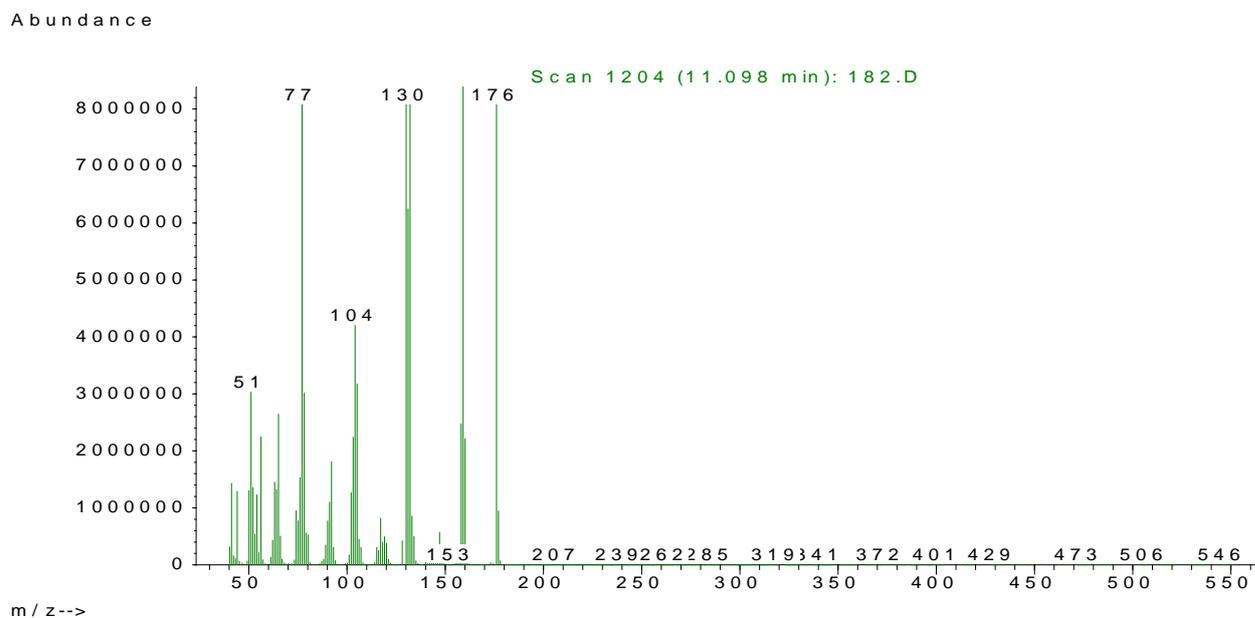
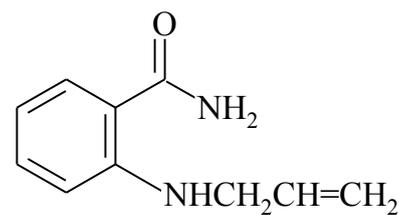


Рисунок 2. Масс-спектр амида N-аллилантраниловой кислоты

Сырье и материалы, используемые в производстве субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты, должны быть разрешенными к применению органами Роспотребнадзора. Входной контроль сырья и полуфабрикатов, используемых в производстве амида N-аллилантраниловой кислоты на соответствие стандартам, проводится контрольно-аналитическими лабораториями, согласно требованиям, изложенным в НД, при поступлении сырья на склад (табл. 39).

Таблица 39

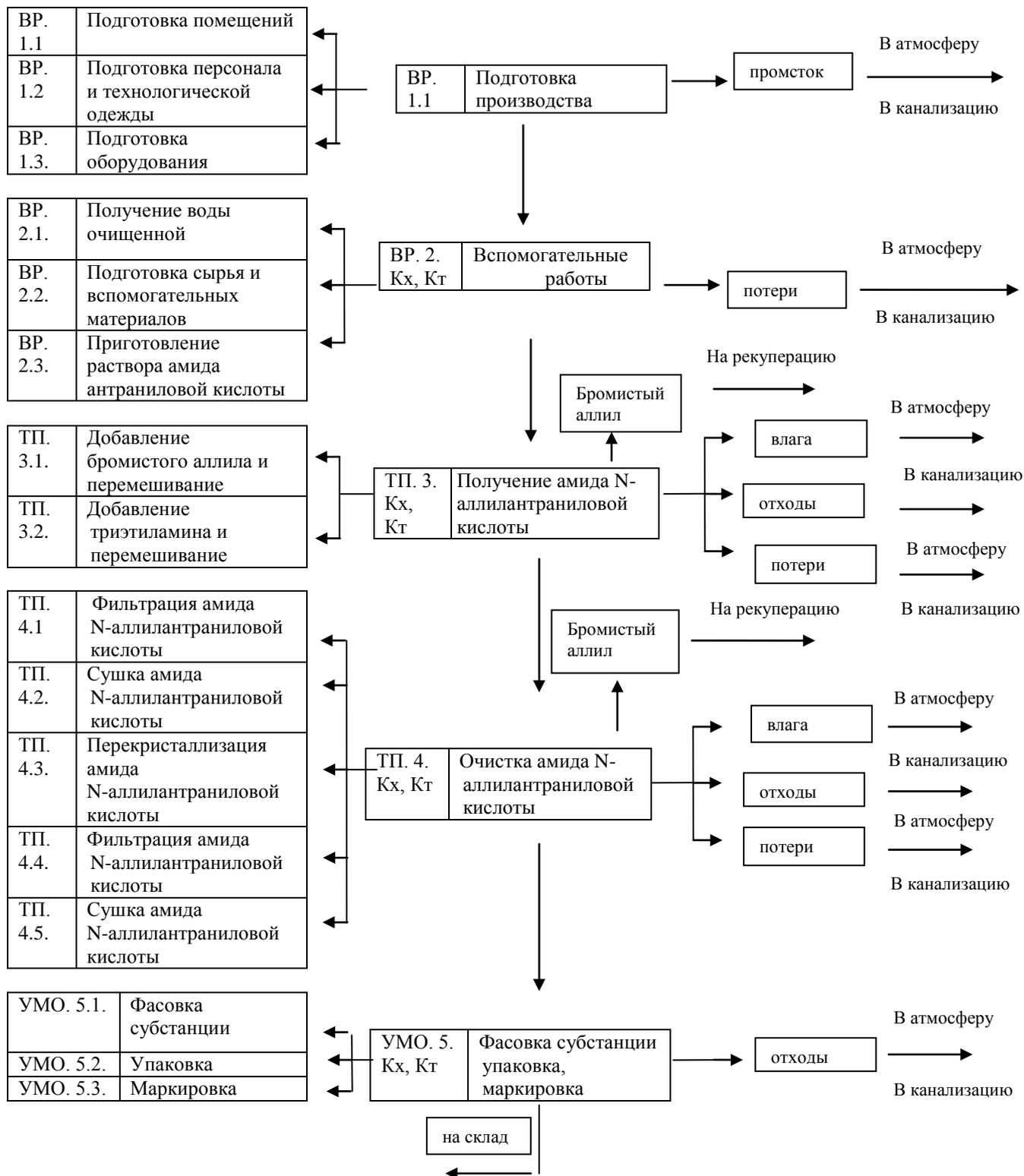
## Требования к качеству применяемых в производстве сырья, материалов и полуфабрикатов

№№ п/п	Наименование сырья, материалов и полуфабрикатов	Обозначение Н Д	Квалификация	Требования входного контроля		Примечание
				Наименование показателей	Числовая величина показателя	
1	2	3	4	5	6	7
А. Основные материалы:						
1.	Амид антралиловой кислоты	Product Specification Sigma-Aldrich A 29585(CAS 106-95-6)		Температура плавления Остаточный растворитель(метанол) Количественное содержание	110-113 °С  Не менее 98%	
2.	Бромистый аллил	Product Specification Tokyo Chemical Industry UK Ltd. A 0262 (CAS 88-68-6)		Цвет Температура кипения Количественное содержание Концентрация пропилоксида(стабилизатор)	70-71°С Не менее 98,5%  Не более 0,030%	
2.	Триэтиламин	ТУ-6-09-1496-77		Массовая доля основного вещества Плотность Остаток после прокаливания в виде сульфатов Температура кипения Внешний вид	Не менее 98,6%  0,725-0,731  Не более 0,02% 86,0-89,5 °С Бесцветная прозрачная жидкость	
3.	Спирт этиловый	ГОСТ Р 51652-2000	Первый сорт	Все показатели по ГОСТ Р 51652-2000		
4.	Вода очищенная	ФС 42-2619-97		Все показатели по ФС 42-2619-97		
Б. Вспомогательные материалы						
1.	Перчатки резиновые	ГОСТ 3-88	хирургические	толщина стенок	(0,45±0,15) мм	г.Москва “Голдфарма”

Нами были разработаны технологическая и аппаратурная схемы производства (рис. 3, 4):

Рисунок 3.

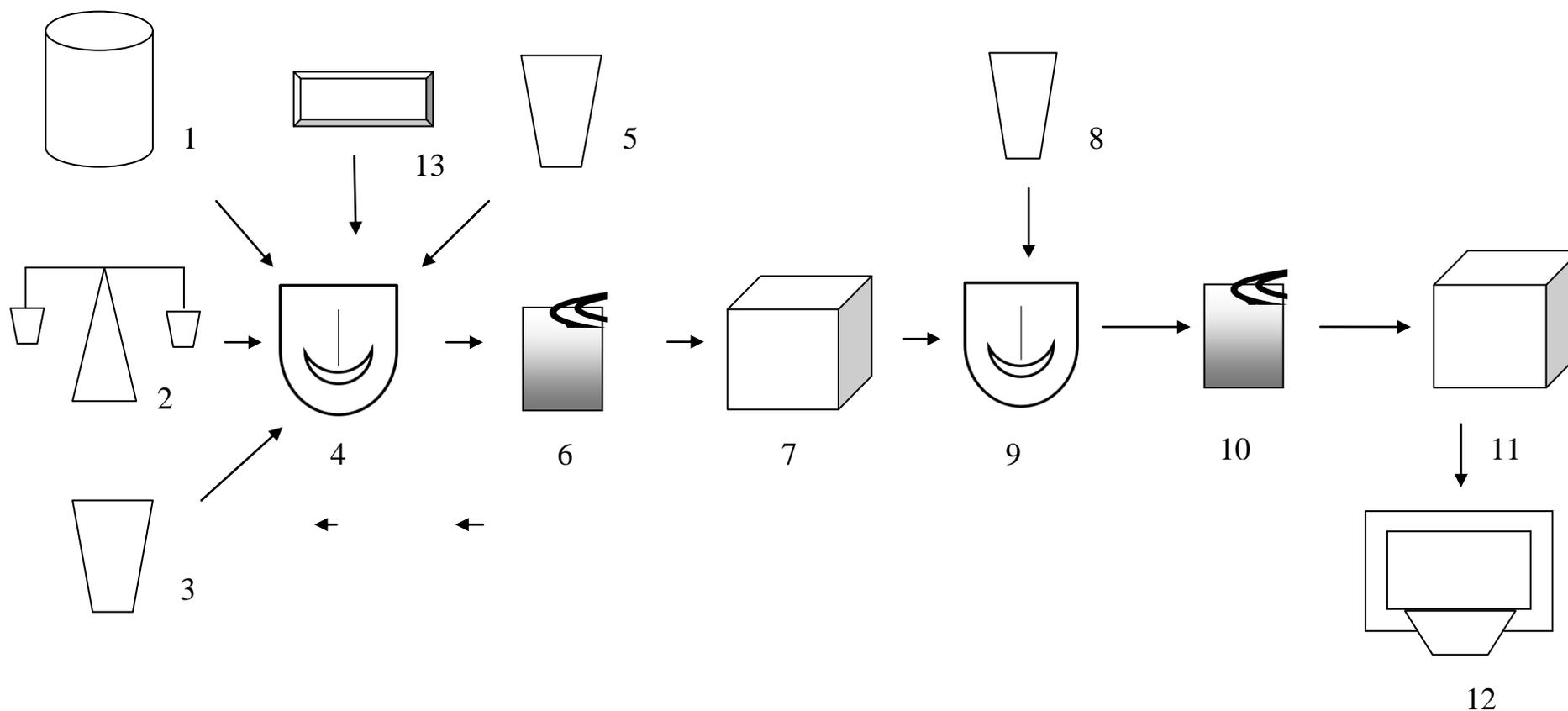
Технологическая схема производства амида N-аллилантраниловой кислоты



(К<sub>х</sub> – контроль химический, К<sub>т</sub> – контроль технологический).

Рисунок 4.

Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования



1 – Дистиллятор, 2 - Весы электронные, 3, 5, 8 – Мерник, 4, 9 - Реактор с мешалкой, 6, 10 - Устройство для фильтрации с вакуумным насосом, 7, 11 - Сушильный шкаф, 12 - Фасовочный стол, 13 - Потенциометр.

## ИЗЛОЖЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

### ВР 1 (вспомогательные работы). Подготовка производства.

Общая продолжительность – 4,5 ч.

ВР 1.1. Подготовка помещений.

Помещения к работе готовят согласно инструкции.

Регламентное время – 1,5 ч.

ВР 1.2. Подготовка персонала и технологической одежды.

Согласно инструкции.

Регламентное время – 1,5 ч.

ВР 1.1. Подготовка оборудования.

Согласно инструкции.

Регламентное время – 1,5 ч.

### ВР 2. Вспомогательные работы.

Общая продолжительность – 3 ч.

ВР 2.1. Получение воды очищенной.

Воду очищенную получают на установках обратного осмоса или аквадистилляторах (контроль химический).

Регламентное время – 0,5 ч.

ВР 2.2. Подготовка сырья и вспомогательных материалов.

Амид антраниловой кислоты 13,6г (0,1 моль), отвешивают на электронных весах; воду очищенную, бромистый аллил 22,6г (0,15 моль) отмеривают мерником.

Получение спирто-водной смеси (1:2)

Регламентное время – 1,5 ч.

ВР 2.3. Приготовление раствора амида антраниловой кислоты.

Амид антраниловой кислоты 13,6г (0,1 моль) помещают в реактор с мешалкой и добавляют 0,4 л горячей воды при перемешивании (180 об/мин) до полного растворения (контроль технологический).

Регламентное время – 1,0 ч.

ТП 3 (технологический процесс). Получение амида  
N-аллилантраниловой кислоты.

Общая продолжительность – 1,5 ч.

ТП 3.1. Добавление бромистого аллила к раствору.

К приготовленному водному раствору амида антраниловой кислоты при постоянном перемешивании по каплям добавляют бромистый аллил 22,6 г (0,15 моль) при температуре 18-20°C в течение 10 мин и продолжают перемешивание (180 об/мин) еще 20 мин.

Регламентное время – 0,5 ч.

ТП 3.2. Добавление триэтиламина.

К полученной массе приливают в течение 5-10 мин 5,05г (0,075 моль) триэтиламина при постоянном перемешивании (180 об/мин), а через 20 мин приливают еще 5,05г (0,075 моль) триэтиламина в течение 5-10 мин, продолжая перемешивание (180 об/мин) еще 20 мин при температуре 18-20°C. По истечении времени проверяют рН потенциометрически, которая должна быть равна  $7 \pm 0,25$  (контроль технологический).

Регламентное время – 1,0 ч.

ТП 4. Очистка амида N-аллилантраниловой кислоты.

Общая продолжительность – 15,5 ч.

ТП 4.1. Фильтрация амида N-аллилантраниловой кислоты.

Выделившийся осадок амида N-аллилантраниловой кислоты отфильтровывают на нутч-филт্রে, промывают водой.

Регламентное время – 0,5 ч.

ТП 4.2. Сушка амида N-аллилантраниловой кислоты.

Осадок амида N-аллилантраниловой кислоты сушат в сушильном шкафу при температуре не более  $50 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Регламентное время – 5 ч.

ТП 4.3. Перекристаллизация амида N-аллилантраниловой кислоты.

Перекристаллизацию амида N-аллилантраниловой кислоты проводят из смеси этанол : вода (1:2) с добавлением активированного угля в количестве 1/50 от массы вещества.

Регламентное время – 1,5 ч.

ТП 4.4. Фильтрация амида N-аллилантраниловой кислоты.

Выделившийся осадок амида N-аллилантраниловой кислоты отфильтровывают на нутч-филт্রে и промывают водой.

Регламентное время – 0,5 ч.

ТП 4.5. Сушка амида N-аллилантраниловой кислоты.

Сушат осадок амида N-аллилантраниловой кислоты при температуре  $50 \pm 2^\circ \text{C}$  в сушильном шкафу до содержания остаточной влаги 0,5%.

Регламентное время – 5 ч.

Субстанцию контролируют согласно спецификации проекта ФС амида N-аллилантраниловой кислоты по следующим показателям (контроль химический):

1. Описание
2. Растворимость
3. Подлинность
4. Температура плавления
5. Кислотность и щелочность
6. Посторонние примеси.
7. Потеря в массе при высушивании
8. Хлориды
9. Сульфаты
10. Соли аммония
11. Сульфатная зола и тяжелые металлы
12. Остаточные органические растворители
13. Микробиологическая чистота
14. Количественное определение

Расход субстанции на контроль – 5,0г

Регламентное время – 3 ч.

УМО 5 (упаковка, маркировка, отгрузка). Фасовка и упаковка готового продукта

Общая продолжительность – 1,5 ч.

УМО 5.1. Фасовка субстанции.

УМО 5.2. Упаковка субстанции.

УМО 5.3. Маркировка.

Готовый продукт – субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты – фасуют по массе на электронных весах (ВЭ) в банки ТУ 2297-003-23035248-2003, или другую, разрешенную к применению тару по 1,0 кг, закрывают крышкой ТУ 9299-004-23035248-2003, наклеивают этикетку.

Регламентное время – 1,5 ч.

Общая продолжительность технологического процесса получения амида N-аллилантраниловой кислоты - 26 часов.

### **МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС**

Материальный баланс определяют при составлении опытно-промышленного регламента (ОПР). Нами составлен материальный баланс по действующему веществу (табл. 40). Выход готового продукта амида N-аллилантраниловой кислоты составляет 77% от теоретически возможного. Нормируемые потери основных видов сырья и материалов по стадиям технологического процесса приготовления субстанции также следует определить при составлении ОПР. Наиболее вероятны потери на следующих стадиях производства: ВР 2 (вспомогательные работы), ТП 3 (получение субстанции), ТП 4 (перекристаллизация субстанции), УМО 5 (фасовка, этикетировка и упаковка готовой продукции).

## Материальный баланс по действующему веществу

Израсходовано		Получено	
Наименование сырья и полупродуктов	Значение масса, кг	Наименование конечного продукта, отходов, потерь	Значение масса, кг
1	2	3	4
амид антраниловой кислоты	0,0136 (0,1 моль)	амид N-аллилантраниловой кислоты	0,01354 (0,077 моль)
бромистый аллил	0,0226 (0,15 моль)	Потери: Механические неучтенные потери триэтиламин	0,00386 (0,023 моль) 0,0034 (0,05 моль)
триэтиламин	0,0101 (0,15 моль)	Отходы: Бромистый аллил Триэтиламина гидробромид	0,0075 (0,05 моль) 0,018 (0,1 моль)
Итого:	0,0463	Итого:	0,0463

### ПЕРЕРАБОТКА И ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА

Отходы производства могут образовываться на следующих стадиях производства:

#### 1. ТП 3. Получение субстанции:

- промывные воды после мытья стеклопосуды, вспомогательных материалов, оборудования;
- взвешенные частицы при отвешивании и пересыпании амида антраниловой кислоты, отмеривании бромистого аллила;
- промывные воды после мытья оборудования от бромистого аллила;
- побочные продукты: амид антраниловой кислоты, бромистый аллил, триэтиламина гидробромид.

#### 2. ТП 4. Очистка субстанции:

- фильтрат, после отделения осадка - амида N-аллилантраниловой кислоты;
- фильтрат, после перекристаллизации амида N-аллилантраниловой кислоты.

Контроль качества субстанции необходимо проводить в контрольных точках, изложенных в табл. 41

## Перечень контрольных точек производства

Контрольные точки	Шифр операции	Объект контроля, объем пробы	Контролируемый показатель	Регламентируемый норматив (значение параметра)	Техническое средство контроля	Метод и периодичность контроля	Контролирующее подразделение, документ регистрации
1	2	3	4	5	6	7	8
КТ 1	ВР 2	вода очищенная	Все показатели т. 5.1 п.4	т. 5.1 п.4	Визуально	Согласно ФС-42-0324-09	Лаборатория Журнал
КТ 2	ВР 3	Раствор амида антраниловой кислоты	Отсутствие включений	Без включений	Визуально	Согласно инструкции	Лаборатория Журнал
КТ 3	ТП 3	Реакционная масса	рН	7±0,25	потенциометр	Потенциметрически, согласно инструкции.	Лаборатория Журнал
КТ 4	ТП 3 и ТП 4	Субстанция амида N-аллилантраниловой кислоты	Описание	белый кристаллический порошок, без запаха	Визуально	Согласно проекту ФС	Лаборатория Журнал

КТ 5	УМО 5.	Субстанция амида N-аллилантраниловой кислоты»	1. Описание 2. Растворимость 3. Подлинность 4. Температура плавления 5. Кислотность и щелочность 6. Посторонние примеси. 7. Потеря в массе при высушивании 8. Хлориды 9. Сульфаты 10. Соли аммония 11. Сульфатная зола и тяжелые металлы 12. Остаточные органические растворители 13. Микробиологическая чистота 14. Количественное определение	П. 1.2.2		Согласно проекту ФС	Лаборатория Журнал №
------	--------	---	--	----------	--	---------------------	----------------------

## БЕЗОПАСНАЯ ЭКСПЛУАТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА

При организации производства субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты следует руководствоваться правилами, изложенными в ПБ 09-170-97.

Все лица, принимаемые на работу, должны быть проинструктированы по вопросам охраны труда согласно нормативной документации, перечисленной в ОСТ 64-02-003-2002.

При выполнении отдельных технологических операций сотрудники должны соблюдать требования инструкций по охране труда на рабочих местах.

Для исключения пожаров и ликвидации их последствий должен быть предусмотрен пожарный водопровод. В производственных и подсобных помещениях необходимо установить пенные огнетушители, ящики с песком, ведра и другие средства огнетушения в соответствии с нормами Н-102-54. На случай пожара должен быть составлен план эвакуации.

Все электрооборудование должно быть заземлено, а его тип должен соответствовать классификации помещения по опасности поражения электрическим током. Для ламп местного освещения необходимо использовать напряжение 36В в сухих и не выше 12В в сырых помещениях.

К обслуживанию технологического оборудования должны допускаться лица, прошедшие инструктаж по технике безопасности.

Таблица 42

### Перечень наиболее опасных мест производства

№	Наименование мест особой опасности, помещений, оборудования, установок, трубопроводов и т.д.	Что опасно	Важнейшие меры предосторожности
1	2	3	4
1	Работа с дистиллятором и сушильным шкафом	Возможность ожога	Лица, работающие с сушильным шкафом и дистиллятором должны быть ознакомлены с инструкцией по технике безопасности

1	2	3	4
2	Измерение температуры	Поломка термометра	Необходимо собрать видимые шарики ртути, а поверхность обработать серой
3	Работа с электроприборами	Поражение электрическим током	Заземление
4	Работа с этиловым спиртом, ПДК паров этилового спирта в воздухе не более 1000 мг/м <sup>3</sup>	Возможность отравления, возникновения пожара, ожога	Иметь спирта не более 0,5 л. Не захламлять рабочее место ватой, бумагой и другими легковоспламеняющимися веществами. Необходимо установить пенные огнетушители. Должен быть составлен план эвакуации.
5	Работа с бромистым аллилом	Возможность отравления,	Работа в вытяжном шкафу.

Для правильного ведения технологического процесса, соблюдения правил по охране труда и технике безопасности подготовлен перечень производственных инструкций:

1. Стандартные операционные инструкции для вспомогательных работ.
  - 1.1. Получение сырья на складе и его транспортировка.
  - 1.2. Подготовка оборудования.
  - 1.3. Инструкция по приготовлению растворов спирта этилового.
  - 1.4. Подготовка лаборатории к работе.
  - 1.5. Подготовка технологической одежды для работы в лаборатории.
  - 1.6. Подготовка персонала к работе в лаборатории.
  - 1.7. Обработка рук персонала.
  - 1.8. Процедура уборки технологического участка лаборатории.
  - 1.9. Подготовка к работе (санитарная обработка) технологического оборудования и инвентаря, имеющего контакт с субстанцией, реакционной средой, полуфабрикатами.
2. Технологические инструкции.

- 2.1. Инструкции по отвешиванию и отмериванию амида антраниловой кислоты, аллила бромистого, триэтиламина.
- 2.2. Инструкция по получению субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты.
- 2.3. Инструкция по фасовке и упаковке субстанции.
- 2.4. Инструкция по использованию электронных весов.
- 2.5. Инструкция по фасовке, упаковке и оформлению готовой продукции.
3. Инструкции по охране труда.
  - 3.1. Инструкция по охране труда при работе с бромистым аллилом.
  - 3.2. Инструкция по охране труда при работе с сушильным шкафом.
  - 3.3. Инструкция по охране труда при работе со стеклопосудой.
  - 3.4. Инструкция по охране труда при работе с легковоспламеняющимися и горючими веществами.
  - 3.5. Инструкция по охране труда при работе с электроприборами.
  - 3.6. Инструкция по хранению готовой продукции и исходного сырья.
  - 3.7. Инструкция по работе с потенциометром.

### **ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ**

Рассчитаны нормативы, характеризующие технический уровень и эффективность производства (табл. 43, 44), такие как коэффициенты полезного использования и нормы расхода основных видов сырья и материалов. Нормы расхода технологических энергозатрат, трудозатраты и технические показатели, определяющие мощность производства следует определить при составлении ОПР.

Сырьем для производства амида N-аллилантраниловой кислоты являются амид антраниловой кислоты и бромистый аллил, в качестве вспомогательных веществ используют триэтиламин, спирт этиловый и воду очищенную, для которых определены нормы расходов для получения конечного продукта (табл. 44).

**Коэффициент полезного использования сырья и материалов**

Стадия	Наименование сырья, материалов	Наименование получаемого продукта	Загружено, кг	Получено, кг (%)	Кт	Кр	Кисп
ТП 3.	Амид N-аллилантраниловой кислоты		0,01665		1,000	1,230	81,3
ТП 4.		субстанция		0,01354 (77)			

Кт – теоретический расходный коэффициент, Кр – регламентный расходный коэффициент, Кисп – коэффициент полезного использования.

**Норма расходов сырья и материалов на конечный продукт**

Наименование сырья и материалов,	Нормы расхода, кг	
	теоретические	практические
Амид антраниловой кислоты	0,0136	0,01673
Бромистый аллил	0,0226	0,0278
триэтиламин	0,0101	0,0124
вода очищенная	0,6	0,738
спирт этиловый	0,1	0,123

Субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты целесообразно получать по разработанной технологической схеме.

**ВЫВОДЫ:**

1. Используя препаративные методики, было получено 213 соединений, не описанных ранее в литературе:

а) путем ацилирования N-ацил-5-галогенантраниловых кислот, метилового(этилового) эфира 5-йод(бром)антраниловой кислоты, гидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот и 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов различными хлорангидридами кислот получены соответствующие ацильные производные;

б) амидированием 2-замещенных-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами синтезированы амиды N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот;

в) в результате внутримолекулярной циклизации N-ацил-5-галогенантраниловых кислот получены 2-замещенные 6-галоген-3,1-бензоксазин-4-оны;

г) дециклизацией 2-замещенных 6-йод(бром)-3,1-бензоксазин-4-онов с 95%-ным этанолом, метанолом или гидразингидратом осуществлен синтез эфиров N-ацил-5-галогенантраниловых кислот и гидразидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот, соответственно;

д) при конденсации 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов с различными ароматическими альдегидами получены 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-оны;

е) усовершенствована методика синтеза амида 5-йодантраниловой кислоты йодированием амида антраниловой кислоты при температуре 18-20°C в течение 3ч;

ж) разработан новый подход к синтезу 3-аминохиназолин-4(3H)-онов с нагреванием до температуры плавления и выдерживанием в течение 1-2 мин соответствующих гидразидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

2. Для поиска соединений с противомикробным действием наиболее перспективными являются N'-ацилгидразиды N-ацил-5-йодантраниловых кислот, содержащие в N-ацильном фрагменте гидразидной группы алифатический или гетероциклический заместители, 6-бром(йод)-2-фенил-3-ациламинохиназолин-4(3H)-оны и 2-замещенные-3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)хиназолин-4(3H)-оны. Перспективен поиск биологически активных соединений с гипогликемическим, противовоспалительным и анальгетическим действием в рядах амидов и N-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот.

3. Предложен новый способ структурного моделирования биологически активных соединений с анальгетической активностью на основе квантово-химических расчетов.

4. В результате фармакологического скрининга выявлены вещества, обладающие различными видами биологической активности:

- адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты, обладающий гипогликемическим действием, сопоставимым с таковым препарата сравнения при низкой токсичности;

- аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты, которые проявляют анальгетическую активность и являются практически нетоксичными по классификации Сидорова К.К.;

- бензиламид, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты оказывающие противовоспалительное действие на уровне препарата сравнения, при низкой токсичности.

5. Усовершенствована препаративная методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты и разработан лабораторный регламент, которые могут быть использованы для промышленного получения вещества.

**РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Для проведения углубленных исследований и последующего внедрения в медицинскую практику предложены: адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты в качестве гипогликемического средства; бензиламид, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты в качестве противовоспалительных средств; аллиламида N-(3(4)-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты в качестве анальгетических средств.
2. Целесообразно использовать разработанный способ отбора веществ с анальгетической активностью для направленного синтеза биологически активных соединений.
3. Разработанный лабораторный регламент может быть использован для промышленного производства субстанции.

**Список литературы:**

1. Bauer, K. Common fragrance and flavor materials materials / K. Bauer, D.Garbe, H. Surburg // *Flavour and Fragrance Journal*. – Weinheim, 1990. – Vol. 6, Issue 1. – P. 106.
2. Алколоиды *Delphinium cuneatum* / Э.Д. Хайритдинова [и др.] // *Химия и технология растительных веществ : материалы II Всерос. конф., 24 – 27 июня, Казань.– Казань, 2002. – С. 52.*
3. NP-101A, antifungal antibiotic from *Streptomyces aurantiogriseus* NPO-101 / P. Nyunt [et al.] // *J. Antibiot.* – 1996. – Vol. 49, № 7. – P. 703–705.
4. NI15501A, novel anthranilamide derivative from a marine fungus *Penicillium* sp. / H. Onuki [et al.] // *J. Antibiot.* – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 442–444.
5. 1-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl anthranilate from *Pinuela* (*Bromelia plumieri*) fruit / F. Parada [et al.] // *Phytochemistry*. – 1996. – № 42. – P. 871–873.
6. N-Arachidylanthranilic acid, a new derivative from *Ononis natrix* / S. Al-Khalil [et al.] // *J. Natur. Prod.* – 1995. – № 58. – P. 760–763.
7. Secoiridoid glycosides and an antifungal anthranilate derivatives from *Gentiana tibetica* / R. X. Tan [et al.] // *Phytochemistry*. – 1998. – Vol. 47, №.7. – P. 1223–1226.
8. Hartleb, I. A novel anthranilic acid derivatives from *Isatis tinctoria* / I. Hartleb, K. Seifert // *Planta Med.* – 1994. – Vol. 60, № 6. – P. 578–579.
9. Gaberc-Porekar, V. Accumulation of anthranilic acid by *Claviceps purpurea* recombinant strains / V. Gaberc-Porekar, M. Didek-Brumec, H. Socic // *Acta Pharm.* – 1993. – Vol.43, № 2. – P.91–98.
10. Anthranilamides: new antimicrobial active substances from a marine *Streptomyces* sp. / M. A. Biabani [et al.] // *J. Antibiot.,Tokyo.* – 1998. – Vol. 51, № 3. – P. 333–340.
11. Luckner M. Secondary metabolism in microorganisms, plants and animals / M. Luckner // *Springer-Verlag. - Berlin, 1990. – P. 340–342.*

12. Рудзит, В. К. Содержание кинуренина в крови при сахарном диабете // Биохимическая характеристика патологических процессов. – Рига, 1980. – С. 74–78.

13. Капланский, С. Я. Адаптивные изменения обмена триптофана в организме животных / С. Я. Капланский, Ж. И. Акопян // Вопр. мед. химии, 1964. – Т. 10, вып. 5. – С. 452–460.

14. Лапин, И. П. Влияние кинуренина и его метаболитов на концентрацию II-оксикортикостероидов в плазме крови крыс / И. П. Лапин, И. Б. Прахье, Р. А. Хаунина // Вопр. мед. химии. – 1976. – Т. 22, № 4. – С. 600–602.

15. Лапин, И. П. Влияние кинуренина и его метаболитов на сосудистые эффекты серотонина, норадреналина, ацетилхолина / И. П. Лапин, Л. Т. Уманская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т. 89, № 6. – С. 704–706.

16. Шикиматный путь [Электронный ресурс] // Словари и энциклопедии на Академике. – Режим доступа : <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/1682429>. – Дата обращения 20.10.2013.

17. Нарушение обмена триптофана . [Электронный ресурс] // Биохимия. – Режим доступа : <http://biokhimija.ru/lekcii-po-biohimii/28-narushenie-aminokislot/217-triptofan.html>. – Дата обращения 05.10.2013.

18. Рудзит, В. К. Превращение триптофана в кинуренин и его метаболиты // Рудзит, В. К. Триптофан. – Ленинград, 1979. - С. 15-36.

19. A succinylanthranilic acid ester and other bioactive constituents of *Jolya laminarioides* / Atta-Ur-Rahman [et al.] // *Phytochemistry*. – 1997. – Vol.46, № 7. – P. 1215–1218.

20. Ткач, А. А. Синтез, строение, N-ацильных производных 3,5-дихлорантраниловых кислот, изучение их химических и биологических свойств / А. А.Ткач, С. Г. Исаев, Е. Н. Сальникова // *Вісн. Фармації*. – 1998. – № 1. – С. 22–23.

21. Biaryl acids: novel non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase types 1 and 2 / J. Milton [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 1998. – № 19. – P. 2623–2628.

22. Pat. 3657436 US Anthranilic acid derivatives for combating viral infections caused by Col-SK / L. Berger [et al.]. – № 70-10037 ; appl. 09.02.70 ; publ. 18.04.72.

23. Лекарственный агент для лечения инфекционных заболеваний // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2004. – № 24. – С. 25-26. – Реф. на заявку на пат. : Заявка 1403269 Япония, МПК<sup>7</sup> С 07 D 413/12, А 61 К 31/536. Remedial agent for viral infections disease / Takahashi Wataru, Watanabe Naota, Saito Yasuyoshi. – № 2001179282 ; заявл. 11.06.2002 ; опубл. 31.03.2004 ; приор. 13.06.2001.

24. 2-аминобензоксазины для лечения вирусных заболеваний // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 1. – С. 26. – Реф. на пат. : Пат. 5985872 USA, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/535, С 07 D 265/22. 2-Amino-benzoxazinones for the treatment of viral infections / Abood Norman Anthony [et al.]. – №08/448795 ; заявл. 24.05.1995 ; опубл. 16.11.1999.

25. Pat 01N37/22 Preparation of N-acelanthranilic acids as insecticides / A. Blaakmeer [et al.]. – № 9202078 ; appl. 30.11.92 ; prior. 16.06.94.

26. Pat. 2305177 UK, Украина, Fungicidal amides / B. A. Moloney, P. J. West, P. D. Riodron. – № 96244157 ; заявл. 13.09.96 ; опубл. 02.04.97.

27. Pat. WO 0170671 Preparation of insecticidal anthranilamides / G. P. Lahm [et al.]. – № 9338 ; appl. 20.03.01 ;prior. 27.09.01.

28. Pat. WO 0315519 Arthropodical anthranilamides / G. P. Lahm, T. P. Selby, T. M. Stevenson ; prior. 27.02.03.

29. Pat. WO 0315518 Method for controlling particular insect pests by applying anthranilamide compounds / G. P. Lahm [et al.]/ –prior. 27.02.03.

30. Синтез, строение, свойства и биологическая активность солей и металлокомплексов N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловых кислот / А. А. Ткач [и др.] // Фармаком. – 1998. – № 5. – С. 58–61.

31. Zoni, G. Antiarthritic activity of some anthranilic acid derivatives and corresponding OH-indazoles / G. Zoni, M. L. Molinari, S. Banfi // Farmaco Ed. Sci. – 1971. – Vol. 26, № 3. – P. 191–216.

32. Synthesis of new 2-([(phenoxy or phenyl)acetyl] amino)benzoic acid derivatives as 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors and potential antiinflammatory agents / G. Diadone [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). – 1995. – Vol. 328, №10. – P. 705–708.

33. Пат. 2170726 Российская Федерация. МПК С 07 С 233/53, С 07 С 233/54, А 61 К 31/16 N-Аллил(3-хлорбутен-2-ил)-N-ацетилантраниловые кислоты, проявляющие противовоспалительную активность [Электронный ресурс] / Л. М. Коркодинова [и др.]. – Режим доступа : <http://ru-patent.info/21/70-74/2170726.html>. – Дата обращения 20.05.2012.

34. Коркодинова, Л. М. Поиск анальгетических и противовоспалительных средств в ряду амидов N-ацетилантраниловой кислоты / Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова, С. А. Шеленкова // Фармакология: состояние и перспективы исследования : тез. докл. 6 съезда фармакологов, 25–27 сент., Харьков. – Харьков, 1990. – С. 156–157.

35. Pat. 1575562 FR Composes N-Salicylantraniliques / A. Robert. – Appl. 25.01.68 ; prior. 16.06.69.

36. Даниленко, Г. И. Синтез и биологическая активность адамантана. [Сообщ. 2]. N-(Адамантоил-1)антраниловые кислоты / Г. И. Даниленко, Н. А. Мохорт, Ф. П. Тринус // Хим.-фарм. журнал. – 1973. – Т. 7, № 10. – С. 15–17.

37. Производные антраниловой кислоты // РЖ. ЗО. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 1988. – № 5. – С. 8. – Реф. на заявку на пат.: Заявка на пат. 61-221163 Япония, МКИ<sup>3</sup> С 07 С 103/84, А 61 К 31/195. Производные антраниловой

кислоты / Т. Сато, М. Мацумото, Х. К. Какэгава. – № 60-61003 ; заявл. 27.03.85 ; опубл. 01.10.86.

38. Способ получения производных антраниловой кислоты // РЖ. 80. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 1988. – № 8. – С. 7. – Реф. на заявку на пат. : Заявка 62-96456 Япония, МКИ<sup>3</sup> С 07 С 103/84, А 61 К 31/195. Способ получения производных антраниловой кислоты / Т. Сато, М. Мацумото, Х. К. Какэгава – № 60-46499 ; заявл. 11.03.85 ; опубл. 02.05.87.

39. In vitro and in vivo reversal of P-glycoprotein – mediated multidrug resistance by a novel potent modulator, XR 9576 / P. Mistry [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 2. – P. 749–758.

40. Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by novel anthranilamide derivatives / M. Roe [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – № 9. – P. 595–600.

41. Pat 55076852 Japon. Anthranilic acid derivatives / Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. – № 78-149200 ; appl. 01.12.78 ; prior. 10.06.80.

42. Заявка 399045 Япония. Получение N-(3,4-диметоксициннамоил)антраниловой кислоты / М. Сатору, И. Юкихиро/ – №1-236324 ; заявл. 12.09.89 ; опубл. 24.04.91.

43. Pat. 04224549 Japon. Acylation of anthranilic acids / Т. Sato/ – № 90/412984 ; appl. 25.12.90 ; prior. 13.08.92.

44. Pat. HU 47078. Preparation of N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid as allergy inhibitor / G. Toth [et al.]. – № 3076 ; appl. 08.06.87 ; prior. 30.01.89.

45. Лекарства для лечения или для предупреждения заболеваний, вызванных чрезмерной пролиферацией пигмента эпителиальных клеток ретиноля // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002. – №24. – С. 9. – Реф. на пат. : Пат. 6303655 USA, А 61 К 31/195. Preventives or remedies for diseases affecting excessive proliferation of retinal pigment epithelial cell / Takehana Yasuo,

Kitazawa Makio. – №9-135675 ; заявл.10.04.1998 ; опубл. 16.10.2001 ; приор. 18.04.1997.

46. Ингибитор субэпителиального помутнения роговицы // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 14 – С. 8. – Реф. на пат. : Пат. 99108789/14 Япония, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/195. Ингибитор субэпителиального помутнения роговицы / И. Еити [и др.]. – № 127839 ; заявл. 24.09.97 ; опубл. 27.02.01.

47. Syntheses and structure-activity relationship of diarylamide derivatives as selective inhibitors of proliferation of human coronary artery smooth muscle cells / H. Ogita [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – № 4. – P. 549–551.

48. Synthesis of potent and selective inhibitors against h proliferation of human coronary artery smooth musche cells / Ogita Haruhisa [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 51, №2. – P. 117–121.

49. Immunopharmacologic properties of WY-16,922, a new orally effective anti allergic agent / M. E. Rosenthale [et al.]// J. Pharm. Exp. Therapeutics. – 1976. – Vol. 197, № 1. – P.153–162.

50. Immunopharmacologic properties of WY-16,922, a new orally effective anti allergic agent / M. E. Rosenthale [et al.] // J. Pharm. Exp. Therapeutics. – 1976. – Vol.197, № 3. – P. 725–733.

51. Church, M. K. The activity of sodium cromoglycate analogs in human lung in vitro: a comparison with rat passive cutaneous anaphylaxis and clinical efficacy / M. K. Church, C. F. Gradidge // British J. Pharmacology. – 1980. – Vol. 70, № 2. – P. 307–311.

52. Pat. WO 9946236. Preparation of (oxalylamino)benzoic acid derivatives and analogs as modulators of protein tyrosine phosphatases (PTPases) / L. S. Richter [et al.]. – № 99-DK122 ; appl. 11.03.99 ; prior. 16.09.99.

53. Pat. 2763334 FR. Derives anthraniliques / G. Moinet [et al.]. – № 9705849 ; appl. 13.05.97 ; publ. 20.11.98.

54. Pat. WO 9964407. Preparation of  $\alpha$ -(1-piperazinyl)acetamido arenecarboxylic acid derivatives as antidiabetic agents / G. Moinet [et al.]. – № 98-EP3431; appl. 08.06.98 ; publ. 16.12.99.

55. Pat 11302291 Japon. Preparation of phosphonic acid diester derivatives for the treatment of diabetes/ Sakai Y. [et al.] – № 98-115536 ; appl. 24.04.98 ; prior. 02.11.99.

56. Замещенные антраниловые кислоты, их применение в медицине и диагностике, содержащие их лекарственные препараты, а также фармацевтическая комбинация с блокатором обмена натрия / водород // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2003. – № 8. – С. 6. – Реф. на заявку : Заявка 10060809 Германия, МПК<sup>7</sup> С 07 С 307/02, А 61 К 31/63. Substituierte Anthranilsäuren, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum, sowie sie enthaltendes Medikament, sowie ein pharmazeutisches Kombinationspräparat mit einem Natrium / Wasserstoff – Austausch (NHE) – Broker ; Weichert Andreas [und and]. – Заявл. 07.12.00 ; опубли. 20.06.02

57. Pat. EP 64878. Aniline derivatives and cardiotoxic compositions containing them / M. Tominaga [et al.]. – № 82-302381 ; appl. 10.05.98 ; prior. 17.11.82.

58. Индалилзамещенные амиды бензолкарбоновых кислот, способ их получения, их применение в качестве лекарственных средств и содержание их в фармацевтической композиции // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 21. – С. 4. – Реф. на заявку на пат. : Заявка на пат. 19929076 Германия, МПК<sup>7</sup> С 07 С 311/15, А 61 К 31/18. Indanylsubstituierte Benzolcarbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen / Brendel Joachim [und and] ; заявл. 25.06.1999 ; опубли. 28.12.2000.

59. Применение амидов антраниловой кислоты для лечения аритмии и содержащие их фармацевтические композиции // РЖ. 190. Технология

органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2003. – № 18. – С. 7. – Реф. на заявку на пат. : Заявка на пат. 10121002. Германия, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/18. Verwendung von Anthranilsäureamiden als Medikament zur Behandlung von Arrhythmien sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen / Joachim Brendel, Richard Bernhard ; заявл. 28.04.2001 ; опубл. 14.11.2002.

60. N<sup>2</sup>-Aroylanthranilamide inhibitors of human factor Xa / Y. K. Yee [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol.43, № 12. – P.873–882.

61. Противотромбические агенты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002. - №22. - С. 26. – Реф. на пат. : Pat. 6313151 USA, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/44, С 07 D 213/81. Antithrombotic agents / B. D. Wade [et al]. – № 09/445973 ; заявл. 26.06.1998 ; опубл. 06.11.2001.

62. Противотромбические агенты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002. – № 22. – С. 26.– Реф. на пат. : Пат. 6372759. USA, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/45, А 61 К 31/416. Antithrombotic agents / B. D. Wade [et al]. – № 09/445969 ; заявл. 26.06.1998; опубл. 16.04.2002.

63. 3,5-дихлор-2-[3-(2-нитрофенил)-акрилоиламино]бензойная кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и желчегонную активность // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. - 2005. - № 06. - С. 10. – Реф. на пат. : Пат. 70684 Украина, МПК<sup>7</sup> С 07 С 229/58, А 61 К 31/03. 3,5- дихлор-2-[3-(2-нитрофенил)-акрилоиламино]бензойная кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и желчегонную активность / В. Д.Яременко [и др]. – № 20031212131 ; заявл. 23.12.2003 ; опубл. 15.10.2004.

64. Глюкозаммониевая соль замещенных 3-нитро-2-N-фенилантраниловой кислоты, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активность // РЖ. 190. Технология органич. лекарств.

веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002. – № 13. – С. 19. – Реф. на пат. : Пат. 32990 Украина, МПК<sup>6</sup> С 07 D 63/08, С 07 Н 13/02. Глюкозаммонієва солі заміщених 3-нітро-2-N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / Укр. фармац. акад. – № 98095121 ; заявл. 29.09.1998 ; опубл. 15.02.2001.

65. D – (+)– глюкозаммониевая соль 2'-хлоранилид-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, проявляющая нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активность // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2005. - № 6. – С. 26. – Реф. на пат. : Пат. 69685. Украина, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/03, А 61 К. 31/70, D – (+)– глюкозаммонієва сіль 2'-хлоранілід-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, яка проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / С. Г. Ісаєв [и др]. – № 20031110291 ; заявл. 14.11.2003 ; опубл. 15.09.2004.

66. 4'-броманилид 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, обладающий нейролептической, антигипоксической, противовоспалительной, анальгетической и диуретической активностью // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2005. – № 4. - С. 9–10. – Реф. на пат. : Пат. 69625 Украина, МПК<sup>7</sup> С 07 С 229/58, А 61 К 31/03. 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / С. Г. Ісаєв [и др]. – № 2003109472 ; заявл. 21.10.2003 ; опубл. 15.09.2004.

67. 2'-хлоранилид 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, проявляющий нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активность // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2005. – № 3. – С. 8. – Реф. на пат. : Пат. 66272 Украина, МПК<sup>7</sup> С 07 С 309/78, А 61 К 31/225. 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-

2-карбоксібисукцинілової кислоти, який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / С. Г. Ісаєв [и др]. – № 2003098515 ; заявл. 16.09.2003 ; опубл. 15.04.2004.

68. Производные аминобензойной кислоты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002. – № 15. – С. 5. – Реф. на заявку : Заявка на пат. 1193246. Япония. ЕВП, МПК<sup>7</sup> С 07 С 235/24, С 07 С 235/38. Aminobenzoic acid derivatives / Н. Wada [et al.] – №00940927.7 ; заявл. 03.07.00 ; опубл. 03.04.02 ; приор. 01.07.1999.

69. Pat. WO 0102344. Япония. Preparation of aminobenzoic acid derivatives as VEGF receptor antagonists / Н. Wada [et al.]. – № 188272 ; appl. 01.07.99 ; publ. 11.01.01.

70. Производные антраниламида в качестве селективных ингибиторов VEGFR - 2 и VEGFR - 3 // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2003. – № 19. – С. 13. – Реф. на заявку на пат.: Заявка на пат. 10125294 Германия, . МПК<sup>7</sup> С 07 D 401/12 А 61 К 31/505. Selective Anthranilamid – Derivate als VEGFR - 2 und VEGFR - 3 – Inhibitoren / А. Huth [und and.] ; заявл. 15.05.2001 ; опубл. 21.11.2002.

71. Pat. 10330254 Japon. Acylaminobenzamide derivatives for inhibiting cornea pterygium progress and preventing its relapse / Н. Harada [et al.]. – № 19981215 ; appl. 31.03.98 ; prior. 15.12.98.

72. Pat. 10259129 Japon. Inhibitors of blood vessel development / Н. Harada [et al.]. – № 98-39508 ; appl. 14.01.98 ; prior. 29.09.98.

73. Pat. 10306024 Japon. Acylaminobenzamide derivatives for prevention and treatment of glomerular diseases / Н. Harada [et al.]. – № 98-96567 ; appl. 05.03.98 ; prior. 17.11.98.

74. Pat. 895665 Japon. Preparation of trans-N-[o-(alkoxycarbonyl)phenyl]-4-(quanidinomethyl)cyclohexane-carboxamide hydrochlorides as ulcer inhibitors /

M. Nitla, F. Sakamoto, G. Taucamoto. – № 87/212571 ; appl. 25.08.87 ; publ. 03.03.89.

75. Синтез, гемостатическая и противомикробная активность натриевых солей N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антраниловых кислот / К. В. Андрюков [и др.] // Хим.-фармац. журн. – Т. 45, № 1. – С. 14–16.

76. Пат. № 2294324 Россия. МПК С 07 С 233/53, С 07 С 233/54, А 61 К 31/167. Натриевая соль N-хлорацетил-5-бромантраниловой кислоты, проявляющая гемостатическую активность / К. В. Андрюков, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова [и др.] .- № 2294324, заявл. 25.07.2005; опубл. 25.02.2007, Бюл. №6.

77. El-Helby, Abdel Ghany Aly. Design and synthesis of some new derivatives of 3H-quinazolin-4-one with promising anticonvulsant activiti / Abdel Ghany Aly El-Helby, Mohammed Henuda Abdel Wahab // Acta pharm. – 2003. – Vol. 53, № 2. – P. 127–138.

78. Фторсодержащие гетероциклы. [Сообщ.] 19. Синтез фторсодержащих хиназолин-4-онов на основе 1,3-бензоксазин-4-онов / А. А. Лаева [и др.] // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 6. – С.925–932.

79. Фторсодержащие гетероциклы. [Сообщ. 18]. Монофторированные производные хиназолинов и 1,3-бензотиазин-4-онов / Э. В. Носова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 6. – С. 916–924.

80. Производные 2-фенил-4-хиназолинона, 2-фенил-4-алкокси-хиназолинона и лекарственные средства их содержащие // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2003. – № 11. – С. 17–18. – Реф. на пат. : Пат. 6479499 США, МПК<sup>7</sup> С 07 D 239/91, А 61 К 31/517. 2-Phenyl-4-quinazolinone compoundols, 2-phenyl-4-alkoxyquinazoline compoundols and their pharmaceutical compositions / Kuo Sheng-Chu [et al.]. – № 09/605618 ; заявл. 28.06.00 ; опубл. 12.11.02. ; НПК 514/259.

81. 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.

82. 2- или 3-(замещенные аминоалкоксифенил)хиназолин-4-оны // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2000. – № 16. – С. 15. – Реф. на пат. : Пат. 5948775 США, МКИ<sup>6</sup> А 61 К 31/505, С 07 D 239/91. 2- Or-3-(substitutedaminoalkoxyphenyl)quinazolin-4-ones / С. Koko Marci, A. Santilli Arthur. – № 09/041184 ; заявл. 12.03.98 ; опубл. 07.09.99. ; НПК 515/212.

83. Синтез и антиоксидантная активность новых аналогов Quin-С / И. Миериня [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 11. – С. 1948–1955.

84. Патент 2146249, RU, МПК А61Р9/10 Натриевая соль 6-нитро-3Н-хиназолон-4-ил-3-уксусной кислоты, проявляющая антиоксидантную и противоишемическую активности [Электронный ресурс] / И. А. Мазур [и др.]. – Режим доступа : <http://www.findpatent.ru/patent/214/2146249.html>. – Дата обращения 23.10.2013.

85. Авотиньш, Ф. М. 2-(2,2-диметил-3-этилциклобутилметил)-4(3Н)-хиназолиноны / Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, П. В. Пасторс // Химия гетероцикл. соединений. – 1999. – № 6. – С. 811–817.

86. Synthesis and antiinflammatory properties of N-(2-carboxyphenyl)phenoxyacetamides / Z. Ryznerski [et al.] // Acta Polon. Pharm. – 1979. – Vol. 36, № 2. – P.161–166.

87. Синтез N-ациламинобензойных кислот и эфиров / С. И. Завьялов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1995. – Т.29, № 5. – С. 46–47.

88. Синтез и противомикробная активность N-ацил-5-бромантраниловой кислоты / А. В. Долженко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1 – С. 17–18.

89. Заміщені 3,5-дибром-2-[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойних кислот, їх синтез та біологічна активність / С. Г. Исаєв [и др.] // Пролемі синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали укр. науч.-практ. конф., посвящ. пам'яті П. А. Петюнина. – Харьков, 2009. – С. 58.

90. Авотиньш, Ф. М. Ди-6-R, 7R<sup>1</sup>-4(3H)-оксохиназолин-2-ил-замещенные циклобутаны на основе пиновой и сим-гомопиновой кислот / Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, А. Я. Страков // Химия гетероцикл. соединений. – 2002. – № 7. – С. 926–930.

91. Balasubramaniyan, V. Reactions of cyclic anhydrides XIV. Facile syntheses of fused heterocycles via anilic acids pyridobenzoxazinones, isoquinolinobenzoxazinones and isocoumarinoquinolinones / V. Balasubramaniyan, N. P. Argade // Synthetic communications. – 1989. – Vol. 19, № 18. – P. 3103–3111.

92. Balasubramaniyan, V. Reactions of cyclic anhydrides XVI. A novel approach to angular oxygenated pyrrolobenzoxazines / V. Balasubramaniyan, N. P. Argade // Tetrahedron. – 1989. – Vol. 45 № 3 – P.835–842.

93. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for a series of arylmaleamic acids, arylmaleimides, arylsuccinamic acids and arylsuccinimides / J. Trujillo-Ferrara [et al.] // Magn. Reson. Chem. – 1999. – Vol.37, №3. – P 682–686.

94. Синтез и биологическая активность N-ацил-5-бромантраниловых кислот / А. В. Долженко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 8 – С. 12–14.

95. The syntheses and diuretic properties of some N-alkylaminocarbonyl- and N-pyrrolylcarbonylanthranilic acid derivatives / A. M. Felix [et al.] // J. Med. Chem. – 1969. – Vol. 12, №. 3. – P. 384–387.

96. Pat. 5223639 US. Process for producing N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid / M. Satou. – № 684936 ; appl. 05.11.90 ; prior. 29.06.93.

97. Применение 2-(замещенных винил)-4-(3H)-хиназолинона и 4H-3,1-бензоксазинона в синтезе гетероциклов // РЖ. 19Ж. Органич. химия.

Вып. свод. т. – 2008. – № 12. – С. 38 – Реф. на ст. : Morsy, J. M. Use 2-substituted vinyl 4-(3H)-quinazolinone and 4H-3,1-benzoxazinone in synthesis of heterocycles / J. M. Morsy // *Bulg. Chem. Commun.* – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 146–151.

98. А.с. 2925978 СССР. Способ получения N-фенилантралиновой кислоты, МПК С 07 С 101/54 / В. Х. Катунин [и др.]. – № 00876639 ; заявл. 30.10.91 ; опубл. 23.03.82.

99. A simple and efficient synthesis of 2-(N-phenylamino)-benzoic acids / M. H. Chen [et al.] // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 441–417.

100. Varvaresou, A. Derivatives of 5-oxo-pyrido-[2,3-b]quinoxaline-9-carboxylic acid: tricyclic system usetul for the synthesis of potential intercalators / A. Varvaresou, K. Iakovou // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 1173–1176.

101. Петюнин, П. А. К синтезу N-алкиланилинов / П. А. Петюнин, В. С. Шкляев, М. Е. Коньшин // *Журн. прикладной химии.* – 1960. – № 33 – С. 1428–1430.

102. The synthesis of 2-carbomethoxymethyl-2,3-dihydro-4(1H)-quinaszolinones / C. F. Beam [et al.] // *J. Heterocyclic. Chem.* – 1977. – № 14. – P. 703–704.

103. Legrand, L. Composes Sulfures hetero cycliques. XXVI. Dihydro-1,2-benzothiazine-3,1-thiones-4 et dihydro-1,2-benzothiazine-3,1-ones-4 / L Legrand, N. Lazach // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1967. – № 6 – P. 2067–2074.

104. Uskokovic, M. 3H-1,4-Benzodia-2,3(1H,4H)-dione and related compounds / M. Uskokovic., J. Facobebelle, W. Wenner // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, № 10. – P. 3606–3608.

105. Катализируемое палладием бензилирование незащищенных антралиновых кислот бензиловыми спиртами в воде // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2013. – № 1. – С. 47. – Реф. на ст. : Palladium-Catalyzed Benzylation of Unprotected Antranilic Acids with Benzyl Alcohols in Water /

Hikawa Hidemasa, Yokoyama Yuusaku // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, № 24. – P. 6512–6515.

106. Петюнин, П. А. Реакции магнезиламинов. [Сообщ.] 1. Синтез и свойства арил(алкил)амидов антраниловой кислоты / П. А. Петюнин, Ю. В. Кожевников // *Журн. общ. химии.* – 1960. – № 6. – С. 2028–2030.

107. Синтез и противовоспалительная активность замещенных моноамидов, диамидов и эфиромидов N-оксалилантраниловой кислоты / А. Б. Шакирова [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2004. – Т. 38, № 10. – С.24–25.

108. Палладий катализируемая конденсация с декарбоксилированием изатовых ангидридов с арилбороновыми кислотами // *РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т.* – 2013. – № 4. – С. 61. – Реф. на ст. : Palladium – Catalyzed Decarboxylative Coupling of Isatoic Anhydrides with Arylboronic Acids / Li Wei [et al.] // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, № 22. – P. 6114–6117.

109. Sharig, S. Synthesis, analgesie and antibacterial studies of 2-chlormetil,3-(subst-arylidene)-4(3H)-quinazolinones / S. Sharig, S. A. Khan // *Oriental J. Chem.* – 2000. – Vol. 16, № 1. – P. 1433–1438.

110. 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. Синтез и механизм реакции образования / И. В. Украинец [и др.] // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1991. – № 8. – С. 1123–1127.

111. Шакирова, А. Б. Синтез и биологическая 3,1-бензоксазин-4-онов и N-ацильных производных антраниловой кислоты/А. Б. Шакирова, И. В. Ришко, Л. М. Коркодинова // *Перспективы развития естественных наук в высшей школе : сб. науч. тр. междунар. науч. конф.* – Пермь, 2001. – Т. 1. – С. 179–182.

112. Azarifar, D. Ultrasound-accelerated one-pot synthesis of N-acetyl-2-aril-1,2-dihydro-4Н-3,1-benzoxazin-4-ones / D. Azarifar, D. Sheikh // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2011. – № 9. – С. 1372–1380.

113. Nassar I. F. Synthtsys of some quinazolines derived from 6,8-dibromo-2-(carboxyphenyl)-4Н-3,1-benzoxazin-4-one as antimicrobial agents / I. F. Nassar // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2009. – № 12. – С. 1878–1887.

114. Синтез производных 3-фенил-4(3H)-хиназолинона в качестве привелегированных матриц и для биологического скрининга // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2006. – № 6. – С. 48. – Реф. на ст. : Bayomi Ashraf Hassan. Synthesis of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinone derivative as privileged templates and for biological screening / Bayomi Ashraf Hassan // Afinidad. – 2005. – Vol. 62, № 517. – P. 249–254.

115. Синтез замещенных 2-(3-хлорсульфонилфенил)-4H-3,1-бензоксазинов-4 и реакционная способность функциональных групп в реакции с аминами / В. А. Тарасов [и др.] // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. – Москва, 2011. – Т. 2. – С. 302.

116. Кислый, К. А. 4,6-динитроантраниловая кислота и ее бензоконденсированные шестичленные гетероциклы на ее основе / К. А. Кислый, А. В. Самет, В. В. Семенов // Журн. органич. химии. – 2006. – Т. 42, вып. 2. – С. 307–308.

117. Синтез і біологічна активність N-ацил-3,5-дібромантранилових кислот та продуктів їх циклізації – 2-(R-феніл)-6,8-дібром-3,1-бензооксазин-4-(H)-онів / С. Г. Ісаєв [и др.] // Пролемі синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали укр. науч.-практ. конф., посвящ. пам'яті П. А. Петюніна. – Харків, 2009. – С. 59.

118. Циклизация 2-карбоксифениламидов ароилуксусных кислот в 2-[(Z)-2-арил-2-гидрокси-1-этенил]-4H-3,1-бензоксазин-4-оны.

Кристаллическая и молекулярная структура 2-[(Z)-2-гидрокси-2-фенил-1-этенил]-4H-3,1-бензоксазин-4-она / Е. С. Востров [и др.] // Журн. органич. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 232–235.

119. 2-ароилметилен-2, 4-дигидро-1H-3,1-бензоксазин-4-оны, проявляющие флуоресцентные свойства, и способ их получения [Электронный ресурс] / А. Н. Масливец, Е. С. Востров. – Режим доступа : <http://www.findpatent.ru/patent/227/2276667.html>.

120. Метил 3-амино-1H-индол-2-карбоксилаты в синтезе производных 5H-пиримидо[5,6-b]индола / А. С. Шестаков [и др.] // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 5. – С. 790–795.
121. Piccirilli, R. M. The reaction of isatin with cycloalkylaminanes / R. M. Piccirilli, F. D. Popp // J. Heteroc. Chem. – 1973. – Vol. 10, № 4. – P. 671–673.
122. Staiger, R. P. Isatoic anhydride. III. Reactions with primary and secondary amines / R. P. Staiger, E. C. Wagner // J. Org. Chem. – 1953. – Vol. 18. – № 10. – P.1427–1439.
123. The role of steric and electronic factors on the mode of reaction of amines with 2-substituted 6,8-dibromo-3,1-benzoxazin-4-ones / M. F. Ismail [et al.] // Egypt. J. Chem. – 1991. – № 6. – P.651–660.
124. Шахидолтов, Х. М. Окислительная циклоконденсация тио(селено)-амидов и мочевины / Х. М. Шахидолтов, Б. А. Ураков, Н. И. Мукаррамов // Химия гетероцикл. соединений. – 1996. – № 6. – С. 845–849.
125. Hayaо, S. Hypotensive, antiadrenergic and antihistaminic 3-substituted 2-methyl- (or 2-phenyl-) 4(3H)-quinazolones / S. Hayaо, H. J. Havera, W. G. Strycker // J. Med. Chem. – 1969. – №.5. – P. 236–238.
126. Novell antiallergic and antiinflammatory agents. Part 1 : Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives / M. Ban [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 1998. – Vol. 6, №. 7. – P. 1069–1076.
127. Гидролитическое раскрытие хиназолинового цикла производных 4-оксо-3-фурфурил-3,4-дигидрохиназолина / Л. А. Шемчук [и др.] // Журн. органич. химии. – 2010. – Т.46, № 8. – С. 1241–1243.
128. Синтез и противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-бромантраниловых кислот / А. В. Долженко-Подчезерцева [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 36, № 12 – С. 12–13.
129. Гольдштейн, А. Г. Синтез и свойства замещенных амидов N-ацил-5-йод(бром)антраниловых кислот / А. Г. Гольдштейн,

К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств : материалы Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА. – Пермь, 2007. – С. 32–35.

130. Синтез и противовоспалительная активность новых N-ацил-5-бромантраниламинов / А. В. Долженко-Подчезерцева [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 27–28.

131. Производные диэфиров фосфоновой кислоты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – №17. – С. 19 // Реф. на заявку : Заявка 1074556 ЕПВ, МПК<sup>7</sup> С 07 F 9/40, А 61 К 31/44. Phosphonic diester derivatives / Sakai Yasuhiro, Miyata Kazuyoshi, Kawamura Kenichi ; заявл. 21.04.1999 ; опубл. 07.02.2001.

132. Петюнин, П. А. Реакции магнезиламинов. [Сообщ.] 3. Синтез и свойства ариламидов N-арил(алкил)- и N-ацил- замещенных антраниловых кислот / П. А. Петюнин, Ю. В. Кожевников // Журн. общ. хим. – 1960. – № 8. – С. 2453–2457.

133. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активности некоторых ариламидов N-замещенных антраниловых кислот / А. Б. Шакирова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2001. –Т. 35, № 4. – С. 17–19.

134. Vincent, M. 2-(Alkenylamino)benzamides and Related 1-(Alkenyl)-4(1H)-quinazolinones as analgetics and antiinflammatories / M. Vincent, J-C. Poignant, G. Remond // J. of Med. Chemistry. – 1971. – Vol. 14, № 8. – P. 714–717.

135. Дроздов, Н. С. О мезодеритивах акридина [Сообщ. 9]. О хлорангидридах дифенилкарбоновых кислот и их превращениях в акридоны / Н. С. Дроздов // Журн. органич. химии. – 1938. – № 8. – С. 940.

136. Бензамидные производные с бактерицидными свойствами // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2002.-- № 16. – С. 4 // Реф. на заявку : Заявка 2365426 Великобритания, МПК<sup>7</sup> С 07 С 311/21, А 61 К 31/18. Bactericidal

benzamide derivates / G. Thomas Michael, M. Allanson Nigel. – № 900188870 ; заявл. 01.08.2000 ; опубл.20.02.2002.

137. Ткач, А. О. Препаративний синтез, будова та біологічна активність гідразидів 2- N-(R-бензоіл)-3,5-дихлорантранілової кислоти / А. О. Ткач, С. Г. Ісаев, Л. М. Минько // Фармацевт. журн. – 1999. – №5. – С. 53–55.

138. Реакции гидразидов 2-(N-фениламино)бензойной, 2-(N-фениламино)- и 2-метил-6-фенилпиридин-3-карбоновых кислот с янтарным ангидридом / М. Е. Коньшин [и др.] // Журн. органич. химии. – 2012. – Т. 48, № 4. – С. 546–548.

139. 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинилметил)бензойные кислоты / В. А. Ковтуненко [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2002. – № 10. – С. 1408–1416.

140. Синтез 3-арил-2- [гидрокси(диарил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов / Л. А. Шемчук [и др.] // Журн. органич. химии. – 2010. –Т. 46, № 11. – С. 1680–1683.

141. Производные хиназолинона и способ их получения // РЖ. 100. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 1980. – № 10. – С. 30 // Реф. на заявку : Заявка на патент 54-46792 Япония, МКИ<sup>3</sup> С 07 D 239/88. Производные хиназолинона и способ их получения / Оинэ Тосо, Нагасаки Кэнъити, Ямада Йосихиса. – № 52-112837 ; заявл. 19.09.77 ; опубл. 12.04.79.

142. Саттарова, О. Е. Синтез и антимикробная активность 1,2-диарил- и 2,3-диарил(2-арил-3-N-ариламино)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинонов-4 / О. Е. Саттарова, О. Л. Визгунова, Э. В. Воронина // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 15–16.

143. Синтез и свойства аллильных производных 4-оксо(тиоксо)хиназолина [Электронный ресурс] / Е. В. Смолина [и др.] – Режим доступа : [http://www.lib.csu.ru/vch/4/2004\\_01/007.pdf](http://www.lib.csu.ru/vch/4/2004_01/007.pdf).

144. Синтез некоторых новых производных тиохиназолинона с биологической активностью // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2006. – № 4. – С. 36. – Реф. на ст. : Sharma Bimal Prasad. Synthesis of some new thioquinazolinone derivatives of biological activity / Sharma Bimal Prasad, Lakhana Ram, B. N. Singh // J. Indian. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 82, № 7. – P. 651–653.

145. Простой синтез 2-замещенных-2,3-дигидро-4(1H)-хиназолинонов в 2,2,2-трифторэтаноле // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2008. – № 2. – С. 44. – Реф. на ст. : Qiao Rong Zhang. A facile synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones in 2,2,2-trifluoroethanol / Qiao Rong Zhang, Xu Bai Ling, Wang Yan Hui // Chin. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 656–658.

146. Cerium (IV) ammonium nitrate catalyzed green synthesis of 2-substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones using grinding technique / M. Wang [et al.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – №7. – С. 1039–1044.

147. Cerium methanesulfonate catalyzed facile synthesis of 2-substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones by grinding technique / Wang Min [et al.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 5. – С. 1250–1253.

148. Экологически безопасный и эффективный синтез 2-замещенных-4(3H)-хиназолинов, индуцируемый гексагидратом хлорида железа (III) в воде при кипячении // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2008. – № 9. – С. 46. – Реф. на ст. : Wang Guan-Wu. Benign and efficient synthesis of 2-substituted 4(3H)-quinazolinones mediated by iron (III) chloride hexahydrate in refluxing water / Wang Guan-Wu, Miao Chuh.-Bao, Kang Hui // Bull. Chem. Soc. Jap. – 2006. – Vol. 79, № 9. – P. 1426–1430.

149. Активированный микроволновым облучением синтез 2-арилхиназолин-4(3H)-онов // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2008. – № 11. – С. 41 – Реф. на ст. : Bakavoli, M. Microwave activated synthesis of 2-aryl-quinazolin-4(3H)-ones / M. Bakavoli, O. Sabzevari, M. Rahimizadeh // Chin. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 18, № 12. – P. 1466–1468.

150. Синтез гетероциклических систем на основе амида и нитрила антраниловой кислоты / Д. Н. Попов [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия, биология, фармация. – 2013. – № 1. – С. 47–52.

151. Синтез 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-онов // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2008. – № 15. – С. 35. – Реф. на ст.: Равиня, И. Синтез 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-онов / И. Равиня [и др.] // Latv. kim. z. – 2006. – № 3. – С. 263–268.

152. Синтез N'-циклогексенкарбонилзамещенных гидразидов 2-аминобензойной кислоты и получение на их основе 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохиназолин-4-онов / Д. Зицане [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2007. – № 6. – С. 894–898.

153. Синтез анилидов 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановой кислоты / Д. Зицане [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 2. – С. 380–383.

154. Антраноилгидразоны алифатических альдегидов и их циклизация в производные хиназолин-4-она / А. Ю. Ершов [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 8. – С. 1214–1219.

155. Шемчук, Л. А. Синтез 2-карбетокси-3-Р-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та вивчення їх взаємодії з магнійорганічними сполуками / Л. А Шемчук, В. П. Черних, Д. В. Левашов // Пролемі синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали укр. науч.-практ. конф., посвящ. пам'яті П. А. Петюнина. – Харьков, 2009. – С. 25–27.

156. Синтез 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі похідних антранілової та дикарбонових кислот / В. П. Черних [и др.] // Пролемі синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали укр. науч.-практ. конф., посвящ. пам'яті П. А. Петюнина. – Харьков, 2009. – С. 10–12.

157. Синтез 2-R-3-гидроксихиназолин-4-онов и их химические превращения // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2006. – № 8. – С. 36. – Реф. на ст. : Шемчук, Л. А. Синтез 2-R- гідроксихіназолін-4-онів та їх хімічні перетворення / Л. А. Шемчук, В. П. Черних, О. С. Криськів // Ж. орган. та фармац. хімії. – 2005. – Vol. 3, № 3. – С. 9–12.

158. Synthesis and pharmacological investigation of some novel 2,3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones as analgesic and antiinflammatory agents / V. Alagarsamy [et al.] // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, № 4. – P. 233–236.

159. Структура продукта взаимодействия метилантранилата с N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидом / А. С. Шестаков [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – № 3. – С. 387–392.

160. Швехгеймер, М.-Г.А. Синтез гетероциклических соединений на основе изатовых ангидридов (2H-3,1-бензоксазин-2,4-диононов) / М.-Г.А. Швехгеймер // Химия гетероцикл. соединений. – 2001. – № 4. – С. 435–491.

161. Эффективный синтез моно- и дизамещенных 2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-онов с использованием  $KAl(SO_4)_2 \times 12H_2O$  в качестве повторноиспользуемого катализатора в воде и этаноле // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2007. – № 10. – С. 34. – Реф. на ст. : Efficient synthesis of mono- and disubstituted 2,3-dihydro-quinazolin-4(1H)-ones using  $KAl(SO_4)_2 \times 12H_2O$  as a reusable catalyst in water and ethanol / Dabiri Minoos [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 36. – P. 6123–6126.

162. Коркодинова, Л. М. Теоретическое и экспериментальное исследование зависимости между строением и биологической активностью производных антраниловой кислоты и хиназолина : дис. ... д-ра фармац. наук в форме науч. докл. / Л. М. Коркодинова. – Москва 1993. – 70 с.

163. Синтез новых 2-метил-3(1',3',4'-тиадиазолил)-4(3H)-хиназолинонов с антиконвульсантной и CNS депрессантной активностью // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2007. – № 13. – С. 38. – Реф. на ст. : Mashra Pradeep. Some novel 2-methyl-3-

(1',3',4'-thiadiazoyl)-4(3H)-quinazolines with anticonvulsant and CNS depressant activity / Mashra Pradeep, Jatav Varsha, S. K. Kashaw // J. Indian. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 83, № 11. – P. 1165–1170.

164. Быстрый при микроволновом облучении жидкофазный синтез 6,8-дизамещенных 2-фенил-3-(замещенный бензотиазол-2-ил)-4(3H)-хиназолинонов в качестве новых антиконвульсантов // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2009. – № 5. – С. 40. – Реф. на ст. : Laddha Sachin, S. Rapid microwave assisted solution phase synthesis of 6,8-disubstituted 2-phenyl-3-(substituted-benzothiazol-2-yl)-4-[3H]-quinazolinones as novel anticonvulsants / S. Laddha Sachin, P. Bhatnagar Satyendra // Phosph., Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 2008. – Vol. 183, № 9. – P. 2262–2273.

165. Новый путь к простому синтезу моно- и дизамещенных хиназолин-4(3H)-онов в условиях отсутствия растворителя // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2007. – № 21. – С. 38. – Реф. на ст. : A new approach to the facile synthesis of mono- and disubstituted quinazolin-4(3H)-ones under solvent-free conditions / Salechi Peyman [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 41. – P. 7051–7053.

166. Yadav, M. R. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-quinazolinones / M. R. Yadav // Химия гетероцикл. соединений. – 2006. – № 8. – С. 1198–1205.

167. Синтез 3-сукцинимидо-3,4-дигидрохиназолин-4-она и производных N-(4-оксохиназолин-4-ил)карбамоилпропановой кислоты на его основе /Л. А. Шемчук [и др.] // Журн. органич. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 4. – С. 617–620.

168. Синтез замещенных 1,3-бензоксазинов и некоторые их превращения / Н. И. Коптева [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия, биология, фармация. – 2013. – № 1. – С. 39–44.

169. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients / C. Hansch [et al.] // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 178–180.

170. Оптимизация синтеза и фармакологического исследования веществ на основе компьютерного прогнозирования их спектров биологической активности / В. В. Поройков [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 9. – С. 20–23.

171. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул / Ю. С. Головкин [и др.] // Химические проблемы создания новых материалов и технологий. – Минск, 2008. – С.144–164.

172. Тюрина, А. А. Машинный поиск закономерностей строения – биологическое действие химических соединений / А. А.Тюрина, Ч. Ш. Кадыров, В. Д. Симонов // Итоги науки и техники ВИНТИ. – 1989. – Т. 18. – С.1 - 156.

173. Анализ связи «структура – гепатопротекторная активность» для производных адамантана. Применение автокорреляционных подструктурных и трёхмерных молекулярных дескрипторов / А. С. Кабанкин [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – № 3. – С. 23–27.

174. Анализ связи «структура – гепатозащитная активность» производных индола / А. С. Кабанкин [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – № 4. – С. 24–28.

175. Wold, S. 3D QSAR in drug design / S. Wold, E. Johansson, M. Cocci ; ed. H. Kubini. – Leiden : ESCOM, 1993. – P. 523–563.

176. Golbraikh, A. Validation of protein-based alignment in 3D quantitative structure-activity relationships with CoMFA models / A. Golbraikh, P. Bernard, J. R. Chretien // Eur. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35, №1. – P. 123–136.

177. Marshall, G.R. In: 3D QSAR in drug design / G.R. Marshall // Kubini H. (ed.), ESCOM, Leiden. – 1993. – P. 80–116.

178. Ноотропное действие некоторых антигипертензивных препаратов: компьютерный прогноз и экспериментальное тестирование / С. А. Крыжановский [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2011. – Т. 45, № 10. – С. 25–30.

179. Anzali, S. Discrimination between drugs and nondrugs by prediction of activity spectra for substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, №.15. – P. 2432–2437.

180. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А. В. Садым [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2002. – № 10. – С. 21–26, 31.

181. Компьютерный прогноз, синтез и психотропные свойства гидразиниевых солей фосфорилацетогидразидов / Е. В. Шиловская [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 26–29.

182. Петров, С. А. Компьютерный прогноз биологической активности производных оксазол-5-она как основа для поиска и оптимизации структур новых биологически активных веществ [Электронный ресурс] / С. А. Петров, В. Б. Дистанов, А. Г. Белобров – Режим доступа : <http://vestnik.kpi.kharkov.ua/files/2011>.

183. Бородина, Ю. В. Предсказание активности пролекарств с помощью компьютерной системы PASS / Ю. В. Бородина, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // *Хим.-фармац. журн.* – 1996. – № 12. – С. 39–42.

184. Анализ количественных зависимостей «структура – отставленная нейротоксичность» методом самосогласованной регрессии на основе PASS / В. В. Поройков [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2004. – № 4. – С. 17–19.

185. Магамедова, Э. Ф. Определение фармакологических активностей сульфаниламидных препаратов с помощью компьютерной программы PASS / Э. Ф. Магамедова, Д. М. Шабанов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. тринадцатой Рос. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения проф. А. А. Тагер, (Екатеринбург, 22–25 апр. 2003 г.). – Екатеринбург, 2003 – С. 326–327.

186. Виртуальный скрининг в библиотеках коммерчески доступных органических соединений потенциальных средств для профилактики ВИЧ-инфекции / А. А. Лагутин [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2013. – Т. 47, № 7. – С. 3–23.

187. Целенаправленный поиск антигельминтов – производных 5(6)-аминофенилтио(окси)-2-аминобензимидазола. Исследование «связи структура - биологическая активность» / Т. С. Соломинова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – № 8. – С. 20–24.

188. Хайрулина, В. Р. Компьютерный прогноз антиокислительного и токсического действия ионола 5-гидрокси-6-метилурацила и их структурных производных / В. Р. Хайрулина, С. А. Кирлан, А. Я. Герчиков // Изв. Акад. наук. – 2006. – № 8. – С. 1274–1279.

189. Компьютерный анализ зависимости «структура – антидепрессивная активность» в ряду производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида / И. Л. Никитина [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2012. – Т. 46, № 4. – С. 17–22.

190. Тюрина, Л. А. Компьютерный анализ зависимости «структура – активность» производных тиазоло[3,2-а]бензимидазола с бронхолитическим действием / Л. А. Тюрина, В. М. Дианов, Ф. А. Зарудий // Хим.-фармац. журн. – 2010. – Т. 44, № 4. – С. 31–33.

191. Поиск новых фармакологических свойств известных лекарственных препаратов методами компьютерного моделирования [Электронный ресурс] / Н. П. Вотинцев, А. В. Погребняк // Фармакология. – 2010. – Т. 11, № 12. – Режим доступа : <http://medline.ru/public/art/tom11/art57.html>.

192. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологических активностей PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глориозова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1998. – № 12. – С. 33–39.

193. Использование квантово-механических расчетов и УФ-спектроскопии для изучения связи структура-активность / Л. М. Коркодинова [и др.] // Достижение современной фармацевтической науки и образования – практическому здравоохранению : сб. науч. тр. – Пермь, 1997. – С. 99.

194. Пат. RU 2242754 Российская Федерация. МПК G 01 N 33/15. Способы отбора противовоспалительных лекарственных средств

[Электронный ресурс] / Л. М. Коркодинова [и др.]. – Режим доступа : <http://www.findpatent.ru/patent/224/2242754.html>.

195. Исследование взаимосвязи между пространственной структурой и антихолиэстеразной активностью о-фосфорилированных оксимов / А. Х. Плямоватый [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1997. – № 4.- С. 38–44.

196. Анализ взаимосвязи между противорвотной активностью и химическим строением в ряду пиперазинилалкильных производных циклических имидов / С. В. Налётов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1997. – № 9. – С. 35–40.

197. Филимонов, Д. А. Метод самосогласованной регрессии для количественного анализа связи структуры и свойств химических соединений. / Д. А. Филимонов, Д. В. Акимов, В. В. Поройков // Хим.-фармац. журн. – 2004. – № 1. – С. 21–24.

198. Dearden, J. C. QSAR study of anti-inflammatory activity of series of N-arylanthranilic acids / J. C. Dearden, J. C. Duffy // J. Pharm. Pharmacol. – 1993. – Vol .45, No.2. – P. 1142–1146.

199. Laszlo, T. QSAR study of a class of N – arylanthranilic acids / T. Laszlo // Rev. Chem. – 1999. – №. 12. – P. 864–874.

200. Сравнительное изучение производных хромона и 4-оксопиримидина, проявляющих антиаллергическую активность, методами молекулярной механики и молекулярных орбиталей / Э. Т. Оганесян [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 4. – С. 28–31.

201. Макеев, Г. М. Моделирование связи «структура – биологическая активность» с помощью новых пространственных дескриптов молекул / Г. М. Макеев, М. И. Кумсков, А. В. Подосенин // Хим.-фармац. журн. – 1998. – № 9. – С. 41–45.

202. Власенко, С. П. Электронно-топологическое исследование связи «структура–активность» (ССА) в ряду ингибиторов дигидрофолатредуктазы / С. П. Власенко, А. С. Димогло // Хим.-фармац. журн. – 1996. – № 6. – С. 25–28.

203. Власенко, С. П. Электроно-топологическое исследование связи химическая «структура – антиоксидантная активность» в ряду производных коричной кислоты / С. П. Власенко, А. С. Димогло, А. В. Симонян // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 9. – С. 37–40.

204. Исследование связи «структура – активность» в ряду аналогов буспирона с применением электронно – топологического подхода / А. С. Димигло, Ю. М. Чумаков, Ю. А. Симонов, С. А. Андронати // Хим.-фармац. журн. – 1998. – № 1. – С. 36 –40.

205. Щука, Т. П. Изучение связи «структура – активность» в ряду некоторых антимикробных сульфаниламидных соединений электроно-топологическим методом / Т. П. Щука, А. С. Димогло // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 7. – С. 16–21.

206. Георгіянц, В. А. Кількісні співвідношення «структура – противосудомна активність» у ряду похідних маленової кислоти. / В. А. Георгіянц // Вісн. Фармації. – 2004. – № 1. – С. 7–11.

207. Хлебников, А. И. Построение модели количественной взаимосвязи «структура – активность» для нитроазолов с противоопухолевой активностью / А. И. Хлебников, А. И. Щеткин, Р. Р. Ахмеджанов // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 1. – С. 15–30.

208. Duffy, J. C. QSAR study if anti –inflammatory N- arylanthranilic acids / J. C. Duffy, J. C. Dearden, C. A. Rostron // J. Pharm. Pharmacol. – 1996. – Vol. 48, № 9. – P. 883–886.

209. Structure – activity relationships in a series of anti –inflammatory N – arylanthranilic acids / J. S. Kaltenbron [et al.] // *Arzneim. Forsch.* – 1983 (4a). – Vol. 33. – P. 621 – 627.

210. Синтез и биологическая активность производных N- фенилантраниловой кислоты / А. И. Гайдукевич [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1985. – № 3. – С. 165–168.

211. Свечникова, О. М. Кислотно-основные свойства замещённых 5-амино- N- фенилантраниловой кислоты / О. М. Свечникова // Хим.-фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 85– 88.

212. Зависимость «структура – анестезирующая и антиагрегантная активность» в ряду ариламидов диэтиламиноуксусной кислоты / В. И. Панцуркин [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1994. – № 9. – С. 41–43.

213. Зависимость «структура – острая токсичность, антиаритмическая активность» в ряду орто-толуидилов, амино-алкиламино и диалкиламиноуксусных кислот / В.С. Шкляев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1992. – № 4. – С. 51 – 55.

214. Зависимость между структурой и активностью при проводниковой анестезии в ряду орто-толуидилов амино-алкиламино и диалкиламиноуксусных кислот / В. С. Шкляев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 8. – С. 34 – 36.

215. Горбунов, С. М. Количественное соотношение «структура – активность» замещённых о-аминофенолов / С. М. Горбунов, Ш. М. Якубов, Н. В. Молодых // Хим.-фармац. журн. – 1988. – № 9. – С. 1101–1104.

216. Количественное соотношение структура – активность О-аминофенолов и их производных / Н. В. Миргородская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 8. – С. 17 – 30.

217. Оганесян, Э. Т. Связь «структура – активность» в ряду фенолов [Сообщ. 8]. Константы ионизации в корреляционном анализе / Э. Т. Оганесян, М. М. Хачятрыан, И. М. Дубровкин // Хим.-фармац. журн. – 1991. – № 6. – С. 52–54.

218. Хлебников, А. И. Применение метода фронтальных многоугольников к анализу взаимосвязи «структура – противосудорожная активность» для некоторых производных фенотиазина и мочевины / А. И. Хлебников [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 3. – С. 18–22.

219. Разработка нового 3D-QSAR комбинированного подхода для скрининга и оптимизации ингибиторов V-Raf киназы in silico // РЖ. 190.

Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2012. – № 6. – С. 6. – Реф. на ст. : Development of novel 3D-QSAR Combination approach for screening and optimizing B-Raf inhibitors in silico / Shih Kuei-Chung [et al.] // J. Chem. And Model. – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 398–407.

220. Количественное соотношение «структура – активность» в ряду производных мочевины индукторов цитохрома P – 450 печени. Анализ модифицированным методом фронтальных многоугольников / А. И. Хлебников [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1997. – № 6. – С. 44–48.

221. Применение метода фронтальных многоугольников к анализу взаимосвязи «структура – противосудорожная активность» для некоторых производных фенотиазина и мочевины / А. И. Хлебников [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 3. – С. 18–22.

222. Хлебников, А. И. Метод фронтальных многоугольников для конформационно нежестких молекул. Взаимосвязь «структура – активность» в ряду триазинов Бейкера – ингибиторов дигидрофолатредуктазы / А. И. Хлебников // Хим.-фармац. журн. – 1997. – № 3. – С. 41–48.

223. Quantitative relationship between three-dimensional structure and activity of inhibitors tsiklooksigenazy-2 / Guo Yan-Shen [et al.] // Acta chin. Sin. – 2003. – Vol. 61, №7. – P. 1114–1120.

224. Хлебников, А. И. Построение модели количественной взаимосвязи «структура – активность» для нитроазолов с противовоопухоловой активностью / А. И. Хлебников, А. И. Шепеткин, Р. Р. Ахмеджанов // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 6. – С. 25–29.

225. Стьюперт, Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. / Э. Стьюперт, У. Брюггер, П. Джурс. – Москва : Мир, 1982. – 120 с.

226. QSAR studies on histamine H<sub>3</sub>-receptors: logoproxyfan compounds and N<sup>α</sup> – alkylated histamine derivatives. / V. K. Adrawal, Sachan Shailja, P. V. Khadikar // Nat. Asad. Sci. Lett. – 2000. – Vol. 23, № 9–10. – P. 129–145.

227. Молекулярный дизайн производных оксопиримидина / А. В. Погребняк [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2003. – № 12. – С. 5–10.

228. Гайдукевич, А. Н. Аналітчні можливості і кількісні співвідношення «структура-біологічна активність» сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти / А. Н. Гайдукевич, Т. В. Жукова, Е. Н. Свечникова // Вісн. фармації. – 1996. – № 1–2. – С. 61–65.

229. Гайдукевич, А. Н. Исследование липофильных свойств производных фенилантраниловой кислоты / А. Н. Гайдукевич, Е. Н. Свечникова, Т. А. Костина // Хим.-фармац. журн. – 1992. – Т. 26. № 1. – С. 87–88.

230. Исследование количественных соотношений «структура – активность» в ряду тиосемикарбазидных производных фенилантраниловых кислот / А. Н. Гайдукевич [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1996. – Т. 30, № 12. – С. 43–45.

231. Реакционная способность производных фенилантраниловой кислоты. [Сообщ. 10]. Кислотно-основные свойства производных 4- сульфамойлфенил-антраниловой кислоты в смешанном растворителе диоксан – вода / А. Н. Гайдукевич [и др.] // Журн. общ. химии. – 1994. – № 5. – С. 818–819.

232. Реакционная способность производных фенилантраниловой кислоты. [Сообщ. 7]. Кислотно-основные свойства производных фенилантраниловой кислоты в бинарном растворителе диоксан – вода / А. Н. Гайдукевич [и др.] // Реакц. способность органич. соединений. – 1990. – Т. 27, № 1. – С. 84 – 92.

233. Программы расчёта на ЭВМ  $\pi$ - электронных систем. Изучение связи электронного строения с биологической активностью в ряду замещённых амидов N- ацилантраниловой кислоты / М. И. Вахрин [и др.] // Доклинические испытания биологически активных веществ с целью внедрения их в практику. – Пермь, 1987. – С. 69–74.

234. Конструирование биологически активных веществ на базе N-алкил- и N-гетерилпроизводных бензойной кислоты / Е. Я Левитин [и др.] // Реализация научных достижений в практической фармации : тез. докл. респ. науч. конф. – Харьков, 1991. – С. 133.

235. Burkartsmaier, A. Potential analgesics. Part 9 : Synthesis and pharmacological test of derivatives of N – (piperidine -4-yl) anthranilic acid / A. Burkartsmaier, E. Mutschler // Arch. Pharm. – 1978, (Weinheim, Ger.). – Vol. 311, № 10. – P. 843–848.

236. Synthesis, biological data and correlation analysis in a set of analgesic drugs / E. Giuliani [et al.] // Farmaco (Ed. Sci). – 1983. – Vol. 38, № 11. – P. 847–864.

237. Вейхман, Г. А. Количественные соотношения «структура – активность» в ряду производных антраниловой кислоты / Г. А. Вейхман, Л. М. Коркодинова, М. В. Загребина // Человек и лекарство : тез. докл. V Рос. нац. конгр., Москва, 21–25 апр. 1998 г. – Москва, 1998. – С. 551–552.

238. Исследование в ряду 4(3H)-хиназолонa. [Сообщ. 16]. Синтез, взаимосвязь «структура – активность – токсичность и противовоспалительное действие» перхлоратов 1-(3'-хлорбутен-2'-ил)-2-метил-3-арил-4(3H)-хиназолинония / Л. М. Коркодинова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1986. – Т. 20, № 5. – С. 553–556.

239. Марданова, Л. Г. Биологическая активность и взаимосвязь «структура – действие» некоторых метаболитов триптофана и их производных : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Л. Г. Марданова. – Пермь, 2003. – 47 с.

240. Андрюков, К. В. Прогнозирование коэффициента распределения октанол – вода производных N-арилзамещенных антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хим.-фармац. журн. – 2013. – № 12. – С. 38–41.

241. Зависимость константы распределения в системе октанол-вода от структурных параметров N-алкилзамещенных производных антраниловой

кислоты, рассчитанных полуэмпирическими методами / К. В. Андрюков [и др.] // Фармац. науки: фундам. исслед. – 2012. – № 7. – С. 437–440.

242. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности N- алкилзамещенных производных антраниловой кислоты с квантово-химическими параметрами, рассчитанными неэмпирическим методом Хартри–Фока [Электронный ресурс] / К. В. Андрюков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 426. – Режим доступа : <http://science-education.ru/102#38>. – (Дата обращения 05.08.2013).

243. Пат. RU 2043621, Россия, МПК G 01 N 24/10. Способы отбора противовоспалительных лекарственных средств / Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова. – № 5062070 ; заявл. 10.09.92 ; зарегистрировано 10.09.95 ; приор. 10.09.92.(Россия). – 6с.

244. Использование компьютерных технологий в поиске веществ с противовоспалительным действием в рядах производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-она и антраниловой кислоты / Л. М. Коркодинова [и др.] // Здоровье и образование : материалы междунар. науч.-практ. конф., Салоники, 17-24 мая 2006 г. – Пермь.– 2006. – С. 71 – 76.

245. Квантово-механические параметры в изучении связи «структура-противовоспалительная активность» в рядах амидов N-аллилоксамоил-5-бром и эфиров 5-бром(йод) антраниловых кислот / Л. М. Коркодинова [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 359 – 360.

246. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : практ. пособие. В 2 т. Т. 2 / М. Д. Машковский. – 14 изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2000. – 608 с.

247. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я. А. Сигидин [и др.]. – Москва : Медицина, 1988. – 240 с.

248. Патология : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / А. И. Тюкавкин [и др.] ; под ред. А. И. Тюкавкина, А. Г. Васильева, Н. Н. Петрищева. – Москва : Издат. центр «Академик», 2012. – 528 с.

249. Фармакология спорта / Н. А. Горчакова [и др.] ; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Д. Р. Сейфуллы. – Киев : Олимп. лит-ра, 2010. – 640 с. : ил.

250. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. – 3е изд., испр. и доп. – Москва : Мед. информ. агентство, 2010. – 870 с. : ил.

251. Войтенко, Н. Г. Мefенаминовая кислота-Дарница: уменьшая лихорадку, активирует иммунную защиту [Электронный ресурс] // Укр. мед. журн. – 2011. – № 1(81) – Режим доступа : <http://www.umj.com.ua/article/10213/mefenaminovaya-kislota-darnica-umenshaya-lixoradku-aktiviruet-immunnuyu-zashhitu>.

252. Мefенамовая кислота [Электронный ресурс] : справ. здоровья. – Режим доступа : [http://it-apharm.ru/mefenamovaya\\_kislota.html](http://it-apharm.ru/mefenamovaya_kislota.html).

253. Регистр лекарственных средств России : энцикл. лекарств / ред. Ю. Ф. Крылов. – 8-е изд., перераб. и доп. – Москва : РЛС, 2001. – 1503 с.

254. Траниласт, фуросемид Столица [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.smed.ru/guides/41146>.

255. Долженко, А. В. Синтез, биологическая активность и установление количественных соотношений «структура – противовоспалительная активность» в ряду N-ацил -5-галогенантраниловых кислот и их амидов : дис. ... канд. фармац. наук / А. В. Долженко. – Пермь, 2004. – 141 с.

256. Синтез, свойства и противомикробная активность N-алкил(алкенил)оксамоил-5-галогенантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Проблемы разработки новых лекарственных средств : сб. тезисов Первой всероссийской научно-практической конференции, Москва (3–5 июня). – Москва, 2013. – С. 53.

257. Синтез, свойства и противомикробная активность моно- и дизамещенных производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. – 2007. – №1. – С. 129–131.

258. Синтез и противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 12. – С. 16–18.

259. Ощепкова, Н. Л. Синтез и свойства метиловых эфиров N-ацил-5-бромантраниловой кислоты / Н. Л. Ощепкова, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2009. – № 5. – С. 112–114.

260. Синтез и противомикробная активность метиловых эфиров N-ацил -5-бромантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Современные проблемы химической науки и образования : сб. материалов Всеросс. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева, Чебоксары, 19-20 апреля 2012г. – Чебоксары, 2012. – С. 150.

261. Синтез, свойства и противомикробная активность сложных эфиров моно- и дизамещенных производных N-ацил антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. – 2007. – №2 –С. 132–134.

262. Синтез, свойства и противовоспалительная активность этиловых эфиров NH-ацил-5-йод(бром)антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2007. – № 2. – С. 69–72.

263. Власова, Н. А. Синтез и свойства амидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2008. – № 4. – С. 122–125.

264. Синтез и противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. студен. научн. о-ва. – Пермь, 2006. – № 1. – С.44.

265. Власова, Н. А. Синтез и свойства амидов NH-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2009. – № 5. – С. 81–84.

266. Синтез и противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-йод-2-аминобензойных кислот / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Проблемы разработки новых лекарственных средств : сб. тез. Первой всерос. научн.-практ. конф., Москва (3-5 июня). – Москва, 2013. – С 54.

267. Пат. 2180656. Россия, МПК<sup>7</sup> С 07 С 237/30, А 61 К 31/166, Амид N-аллилантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную, анальгетическую и антигипоксическую активности [Электронный ресурс] / А. Б. Шакирова [и др.]. – Режим доступа : <http://ru-patent.info/21/80-84/2180656.html>.

268. Власова, Н. А. Синтез и свойства ацилгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств : материалы Рос. науч.–практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА (27–28 нояб. 2007 г., Пермь). – Пермь, 2007. – С. 19–22.

269. Синтез, свойства и противомикробная активность замещенных гидразидов NH-бензоил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения : материалы науч.-практ. конф. ПГФА (14 Междунар. выставка «Медицина и здоровье», 13–15 нояб. 2008 г). – Пермь, 2008. – С. 212–216.

270. Власова, Н. А. Синтез и противомикробная активность ацилгидразидов NH-бензоил(фенилацетил)-5-йодантраниловой кислоты / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, Е. Н. Федоренко // ХИСТ. – Чернівці, 2008. – Вип. 10. – С. 119.

271. Синтез, свойства и противомикробная активность ацилгидразидов N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 45–48.

272. Синтез и сравнительная характеристика противомикробной активности 6-бром(йод)-2-фенил-3-аминохиназолин-4(3H)-онов и их

НН-ацильных производных / Е. Р. Курбатов [и др.] // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* – 2010. – № 2. – С. 17–19.

273. Чердынцева, С. М. Синтез и свойства N-замещенных 6-йод-2-бензил-3-амидохиназолин-4(3H)-онов / С. М. Чердынцева, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // *Вестн. Перм. гос. фармац. акад.* – 2009. – № 5. – С. 123–125.

274. Синтез и исследование противомикробной активности 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.] // *Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2013. – № 2. – С. 27–30.

275. Eddy, N.B. Synthetic analgesics. II. Dithenylbutenyl- and dithienylbutyl-amines / N.B. Eddy, D.J. Leimbach // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1953. – Soc.107. – P. 385 – 393.

276. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологически активных веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с.

277. Синтез и анальгетическая активность N, N'-диалкилгидразидов алифатических карбоновых кислот / Т. Д. Батуева [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2010. – Т.44, № 4. – С. 28–30.

278. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // *Токсикология новых промышленных веществ.* – Москва, 1973. – С. 47–51.

279. Патент № 2447059. Россия, МПК С 07 С 231/04, С 07 С 233/66, С 07 С 233/92, А 61 Р 29/00. Анальгетическое средство / Е. Р. Курбатов [и др.] // № 2447059. – Заявл. 23.07.2010, опубл. 10.04.2012, Бюл. №10.

280. Прозоровский, В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению среднеэффективных доз и концентраций биологически активных веществ / В. Б. Прозоровский. – Санкт-Петербург : НПП-Наука, 1992. – 42 с.

281. Беленький, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – 2-е изд. – Ленинград, 1963. – 152 с.

282. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд., репр. – Москва : Медицина, 1998. – 336 с.

283. Шварц, Г. Л. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : метод. указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. Л. Шварц, Р. Д. Сябаев. – Москва, 2000. – С. 234–241.

284. Исследование противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности синтезированных амидов N – аллилоксамоил – 5-бром(Н)антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2011. – № 11. – С. 60–63.

285. Пат. № 2337101 Россия, МПК C07D 307/58, A61K 31/341, A61P 29/00. Применение бензиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты и диметиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, в качестве противовоспалительных средств / Е. Р. Курбатов [и др.]. ГОУ ВПО ПГФА Росздрава // № 2337101 заявл. 11.12.2006, опубл. 27.10.2008. Бюл. № 30.

286. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – Москва, 2000. – 352 с.

287. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З. И. Цюхно [и др.]. – Киев : Здоровье, 1981. – 238 с.

288. Гипогликемическая активность замещенных амидов NH-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. – 2012. – Т 2, № 11. – С. 965.

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

290. Синтез и противомикробная активность N-алкилоксамоил-5-йод(бром)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Сборник тезисов 1 международной интернет-конференции молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», г. Запорожье (23-25 октября 2012 г). – Запорожье, 2012. – С. 109.

291. Противомикробная активность вновь полученных замещенных гидразидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот : (тезисы) / Е. Р. Курбатов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке : сб. ст. и тез. XII междунар. конгр. – Москва, 2011. – С. 59–60.

292. Синтез и противомикробная активность 3-ациламино-2-бензил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Современные проблемы химической науки и образования : сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева, Чебоксары, 19-20 апреля 2012г. – Чебоксары, 2012. –С.149.

293. Пат. RU 2504771 Россия, МПК G01N 33/15. Способ отбора анальгетических средств / Е.Р. Курбатов [и др.], ГОУ ВПО ПГФА Росздрава. – №2504771 ; заявл. 29.06.2011 ; зарегистрировано 20.01.2014 ; приор. 29.06.2011., Бюл. № 2.

294. Васильева, М. Ю. Биологическая активность производных N-замещенных антраниловых кислот и их амидов : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.25 / Васильева Марьяна Юрьевна. – Уфа, 2002. – 23 с.

295. Углубленное исследование перспективных амидов N-замещенных антраниловых кислот / М. Ю. Васильева [и др.] // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств : тр. Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА. – Пермь, 2007. – С. 310–312.

296. Разработка методов оценки качества субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. – 2010. – № 4.– С. 165–167.

297. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. – 2010. – № 4. – С. 295–297.

298. Исследования по модификации методики синтеза субстанции аллатрама (амида N–аллилантраниловой кислоты) / Е.Р. Курбатов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – Режим доступа : URL: [www.science-education.ru/116-12303](http://www.science-education.ru/116-12303) . - (Дата обращения: 10.04.2014).

# ПРИЛОЖЕНИЕ

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Пермский государственный национальный  
исследовательский университет»

Профессор

Макарихин И.Ю.

« 14 » 100 2014г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Наименование разработки:** Способ отбора анальгетических средств.

**Место разработки:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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., профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Коркодинова Л.М.

**Место внедрения:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

**Форма и эффективность внедрения:** Предлагаемая последовательность действий и операций над химическими соединениями и лабораторными животными, наряду с расчетными формулами, характеризующими взаимосвязь между анальгетической активностью (АА) и квантовохимическими характеристиками молекул, позволяет прогнозировать уровень анальгетической активности новых химических соединений. Способ отбора анальгетических средств применяется для теоретического определения уровня АА в научно-исследовательской работе кафедры зоологии позвоночных и экологии Пермского государственного национального исследовательского университета

Профессор кафедры зоологии  
позвоночных и экологии,  
доктор фармацевтических наук

Л.Г. Марданова



**МЕДИСОРБ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Закрытое акционерное общество «Медисорб»  
614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6  
Тел/факс: (342) 283-67-66  
E-mail: info@medisorb.ru  
www.medisorb.ru

№ \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«Утверждаю»

Директор по науке

ЗАО «Медисорб», г. Пермь

проф. *Авдеев* Г.П. Вдовина

«14» \_\_\_\_\_ 2012 г.



## АКТ АПРОБАЦИИ

### методик контроля качества субстанции АЛЛАТРАМА

#### (Амида N-аллилантраниловой кислоты) согласно проекту ФСП

- 1. Наименование разработки.** Проект фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на субстанцию АЛЛАТРАМА (амид N-аллилантраниловой кислоты).
- 2. Место разработки методик.** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, кафедра токсикологической химии.
- 3. Разработчики методик.** Аспирант кафедры фармацевтической химии ФОО Басс С.М., доцент кафедры токсикологической химии, к.ф.н. Карпенко Ю.Н., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Курбатов Е.Р., профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, д.ф.н. Ярыгина Т.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии ФОО, профессор, д.ф.н. Коркодинова Л.М.
- 4. Результаты апробации методик.** Апробация методик проведена в лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» на трех сериях субстанции АЛЛАТРАМА. Проект ФСП составлен в соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001.00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Результаты, полученные при испытаниях, соответствуют показателям и требованиям проекта ФСП. Предложенные методики позволяют получить точные результаты, обладают достаточной чувствительностью и специфичностью.

Ведущий инженер-химик лаборатории  
физико-химических методов анализа

*Иванцов*

Е.Н. Иванцов

Начальник лаборатории физико-химических  
методов анализа, к. фарм. наук

*Иванцова*

Н.Ю. Иванцова

«14» \_\_\_\_\_ 2012 г.

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Пермский государственный национальный  
исследовательский университет»

Профессор  Макарихин И.Ю.

« 28 »  2014г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

**Наименование разработки:** новый способ синтеза 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиназолин-4(3H)-онов при нагревании до температуры плавления и выдерживании в течение 1-2 мин гидразидов N-ацилгалогенантраниловых кислот.

**Место разработки:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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., профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Коркодинова Л.М.

**Место внедрения:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

**Форма и эффективность внедрения:** методика синтеза используется аспирантами кафедры органической химии для получения гетероциклических соединений.

Профессор кафедры органической химии,  
доктор химических наук



А.Н. Масливец

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Пермский государственный национальный  
исследовательский университет»

Профессор

Макарихин И.Ю.

2014г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Наименование разработки:** адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты проявляющий гипогликемическое действие.

**Место разработки:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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., профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Коркодинова Л.М., асп. Чупина Т.А., профессор, д.м.н. Котегов В.П.

**Место внедрения:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

**Форма и эффективность внедрения:** для углубленного исследования в качестве гипогликемического средства рекомендуется: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты снижающий уровень глюкозы в крови животных через 5ч на  $21,3 \pm 4,42\%$ , острая токсичность которого составила 890 (754÷1050).

Профессор кафедры зоологии  
позвоночных и экологии,  
доктор фармацевтических наук

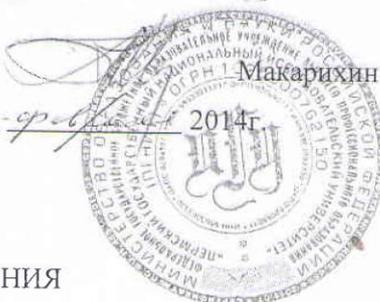
Л.Г. Марданова

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Профессор  Макарихин И.Ю.

«05»  2014г



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Наименование разработки:** Аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантрилиловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантрилиловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантрилиловой кислоты, проявляющие анальгетическую активность.

**Место разработки:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения и федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», кафедра зоологии позвоночных и экологии

**Авторы разработки:** доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к.ф.н. Курбатов Е.Р., профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Коркодинова Л.М., профессор кафедры, зоологии позвоночных и экологии д.ф.н. Марданова Л.Г.

**Место внедрения:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

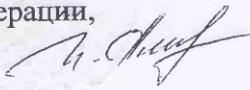
**Форма и эффективность внедрения:** для углубленного исследования в качестве анальгетических средств рекомендуются: аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантрилиловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантрилиловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантрилиловой кислоты, анальгетическое действие которых по методике «уксусные корчи» составляет 72,9, 68,0 и 58,5%, время оборонительного рефлекса – 29,6, 25,8 и 23,2с, острая токсичность - 2125,0 (1770,8÷2520,0), 2500,0 (2212,4÷2825,0) и 2750,0 (2083,3÷3630,0) мг/кг, соответственно, в сравнении с анальгином, активность которого по методике «уксусные корчи» составляет 55,0%, время оборонительного рефлекса – 12,8с, острая токсичность – 1630,0 (1400,0÷1900,0)

Заведующий научно-исследовательской лабораторией по изучению биологически активных веществ, к.ф.н., доцент



Р.Р. Махмудов

«Утверждаю»

Проректор по учебно-воспитательной работе ГБОУ ВПО  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации,  
профессор  И.В. Алексеева

«20» мая 2011 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

- 1. Наименование предложения или внедрения:** Физико-химические и химические свойства, методики количественного определения (классический и видоизмененный метод Кьельдаля, титриметрия в неводной среде и спектрофотометрия в УФ области) субстанции соединения 225-КЛ (амид N-аллилантраниловой кислоты).
- 2. Место разработки:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.
- 3. Авторы:** Аспирант кафедры фармацевтической химии ФОО Басс С.М., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Курбатов Е.Р., профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, д.ф.н. Ярыгина Т.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии ФОО, профессор, д.ф.н. Коркодинова Л.М.
- 4. Место внедрения:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.
- 5. Форма внедрения:** Результаты исследований использованы при проведении лабораторных занятий по теме «Анализ лекарственных средств по функциональным группам (амидная функциональная группа)»; при чтении лекции «Ароматические кислоты и их производные» (3 курс).
- 6. Эффективность внедрения:** Способствует успешному усвоению студентами анализа лекарственных средств по функциональным группам. Позволяет студентам на высоком уровне освоить ИК и УФ спектрофотометрический метод анализа лекарственных средств. Информировует студентов о научных исследованиях, проводимых в ГБОУ ВПО ПГФА.

Доцент кафедры фармацевтической химии ФОО,  
к.ф.н., ответственный за методическую работу

 Дубовик В.А.

«17» мая 2011 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор филиала

ФГУП «НПО «Микроген»

Минздрава России

в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»

Е.В. Орлова

« 20 » сентября 2014 г.

## АКТ АПРОБАЦИИ

методик контроля качества Аллатрама (амида N-аллилантраниловой кислоты), включенных в лабораторный регламент производства субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты

**1. Наименование разработки.** Проект лабораторного регламента на производство амида N-аллилантраниловой кислоты

**2. Место разработки.** ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии ФОО.

**3. Разработчики методик.** К.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО Курбатов Е.Р., ассистент кафедры фармацевтической химии ФОО Басс С.М., заведующий кафедрой фармацевтической химии ФОО, профессор, д.ф.н. Коркодинова Л.М., профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, д.ф.н. Ярыгина Т.И.

**4. Результаты апробации.** Проведена апробация контроля качества субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты в производственной биохимической и экологической лаборатории (ПБКАЭЛ) и лаборатории микробиологического и технологического контроля (ЛМТК) филиала ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед».

Показатели и нормы качества Аллатрама, полученного доцентом кафедры фармацевтической химии ФОО Курбатовым Е.Р. одностадийным методом, не требующим больших временных и экономических затрат, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к фармацевтическим субстанциям, достаточно обоснованы и позволили достоверно оценить качество амида N-аллилантраниловой кислоты.

Методики контроля качества субстанции дают правильные, хорошо воспроизводимые результаты.

Начальник ОКК  
Начальник ПБКАЭЛ  
Начальник ЛМТК

Перевозчиков А.Б.  
Пермякова Е.С.  
Старцева Н.В.

« 20 » сентября 2014 г.

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

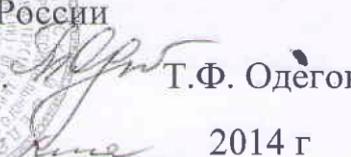
«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО

«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»

Минздрава России

проф., д.ф.н.

 Т.Ф. Одегова

«19»

2014 г

## **ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ**

**на производство амида N-аллилантраниловой кислоты**

Пермь, 2014 г.