

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧУПИНА
ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦИЛГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ,
АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ И 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ С
АДАМАНТИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук

Научный руководитель – доктор
фармацевтических наук, профессор
КОРКОДИНОВА Л.М.

Пермь – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, АМИДОВ И 3,1- БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ С АДАМАНТИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ (обзор литературы).....	9
1.1 Свойства и биологическая активность адамантана и его производных	9
1.2. Биологическая активность производных антралиловой кислоты и 3,1-бензоксазин-4-онов.....	11
1.3. Синтез N-замещенных антралиловых кислот.....	22
1.4.Получение 3,1-бензоксазин-4-онов.....	27
1.5. Синтез амидов N-замещенных антралиловых кислот.....	30
1.6. Синтез и биологическая активность производных антралиловой кислоты, содержащие адамантильный заместитель.....	34
Выводы по обзору литературы.....	37
Глава 2. СИНТЕЗ N-АЦИЛГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ И 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ С АДАМАНТИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ. (собственные исследования).....	38
2.1. Получение N-ацилгалоген(Н)антралиловых кислот и их свойства.....	38
2.2. Синтез и свойства натриевых солей N-ацил-3,5- дихлорантралиловых кислот.....	41
2.3. 3,1-Бензоксазин-4-оны их синтез и свойства.....	43
2.4. Получение амидов N-ацил- моно(ди)галоген(Н)антралиловых килот и их свойства.....	46
2.5. Синтез и свойства ариламидов N-адамантоил-N-замещенных- антралиловой кислоты.....	51

2.6. Синтез и свойства гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот.....	56
2.7. Получение N-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(Н)антраниловых кислот.....	59
2.8. R-Бензилиденгидразиды N-адамантоилантраниловой кислоты их синтез и свойства.....	62
Выводы по главе 2.....	64
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	65
Глава 4. ВЫЯВЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	69
4.1. Инсектицидная	70
4.2 Противомикробная	71
4.3 Противогрибковая	81
4.4 Гипогликемическая	82
Выводы по главе 4.....	86
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	87
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	90
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Одним из перспективных классов фармакологически активных соединений являются производные антраниловой кислоты. Эти соединения представляют интерес не только как исходные продукты для получения азотсодержащих гетероциклических соединений, но и как ценные в биологическом отношении вещества. Для них характерно наличие разнообразной биологической активности. Эти вещества проявляют широкий спектр фармакологической активности, в частности, противовоспалительной, анальгезирующей, противомикробной, гипогликемической, диуретической и цитотоксической.

Биологическая активность производных адамантана обусловлена симметрией и объемностью пространственного строения, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны. Модификация структуры антраниловой кислоты путем введения адамантильного радикала значительно изменяет их биологическую активность, нередко усиливая ее. Синтез производных антраниловой кислоты с адамантильным заместителем, как высокоэффективных соединений, обладающих биологической активностью и с низкой токсичностью, является основой для пополнения арсенала лекарственных средств.

Коллективом кафедры Пермской фармацевтической академии проводятся систематические исследования в области синтеза, изучения биологической активности производных антраниловой кислоты и изучения связи структуры с биологической активностью.

Цель исследования. Целью исследования является разработка методик синтеза новых соединений в рядах производных N-ацил-галоген (H)антраниловых кислот, амидов, гидразидов и 3,1-бензоксазин-4-онов, изучение физико-химических свойств и качественный анализ зависимости между строением и биологической активностью полученных соединений.

Задачи исследования. Для достижения намеченной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. осуществить синтез производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот их амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов.
2. изучить структуру и физико-химические свойства полученных соединений.
3. провести качественный анализ зависимости фармакологического действия полученных соединений от структуры и выявить наиболее перспективные для дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

Научная новизна исследования. Разработаны методики синтеза ранее неизвестных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов. Получено 122 соединения, из которых 76 являются новыми. Структура синтезированных веществ установлена на основании ИК - и ЯМР ^1H -спектроскопии.

Фармакологическому скринингу подвергнуто 64 вещества. Выявлено, что адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты обладает выраженным гипогликемическим действием и относится к классу практически нетоксичных веществ. На это соединение получено положительное решение на патент. Проведен 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 для целенаправленного синтеза высокоэффективных веществ.

Практическая значимость работы. В процессе работы синтезировано 76 соединений, неописанных ранее в литературе.

Экспериментально проведены исследования на инсектицидную активность – 3 соединения, антимикробную – 52, противогрибковую – 4 и

гипогликемическую – 5. Исследована качественная зависимость биологического действия от структуры.

По результатам научных исследований был оформлен акт внедрения от 7 февраля 2014 г ГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» на адамантиламиды N-фураноил(бутаноил)-5-йодантраниловой кислоты, рекомендуемые для углубленного исследования в качестве гипогликемических средств

Апробация работы и публикации. Материалы работы докладывались и обсуждались на конференциях: сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН, посвященной 76-летию Курского государственного медицинского университета (2-3 февраля 2011г.), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 19-20 апреля 2012 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова.

Основное содержание диссертации опубликовано в 10 научных работах, из них 4 статьи входят в список ВАК и получено одно положительное решение на патент.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50.007417.). Тема утверждена на заседании Ученого совета Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 3 от 27 ноября 2008 года.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Изучены и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по методам получения и биологической активности производных антралиловой кислоты и полученных на их основе гетероциклических систем.

Разработаны методики синтеза полученных 76 ранее неизвестных амидов, гидразидов N-ацилгалоген(Н)антралиловых кислот и 3,1-бензоксазин-4-онов, исследованы физико-химические свойства данных веществ. Структура соединений подтверждена данными ИК - и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Установлено, что наиболее целесообразно проводить синтез новых веществ с противомикробным и противогрибковым действием в рядах адамантиламидов-N-ацил- и арил(алкил)амидов N-адамантоил N-замещенных галоген (Н)антралиловых кислот.

Результаты проведенных исследований опубликованы в 10 научных работах, в том числе патенте и в 4-х статьях журналов, рекомендованных списком ВАК.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы, включающего 137 наименования отечественных и зарубежных авторов; содержит 16 таблиц. Объем диссертации составляет 119 страниц машинописного текста.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта специальности – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На защиту выносятся:

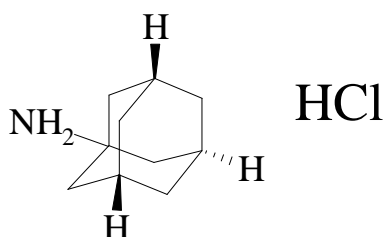
1. Синтез N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов и гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов, арил(алкил)амидов N-замещенных антраниловых кислот.
2. Физико-химические свойства и доказательство структуры полученных соединений на основе спектральных данных.
3. Анализ качественной зависимости структура–активность полученных соединений на основе биологических исследований гипогликемической, противомикробной, инсектицидной, антигельминтной и противогрибковой активностей и острой токсичности.
4. Рекомендации для веществ с выраженным гипогликемическим действием.

Глава 1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, АМИДОВ И 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ (обзор литературы)

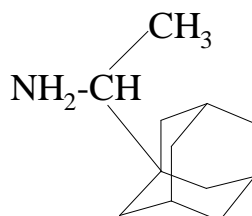
1.1. СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АДАМАНТАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ.

Биологическая активность производных адамантана обусловлена симметрией и объемностью пространственного строения, значительной липофильностью жесткого углеводородного каркаса, что позволяет им проникать через биологические мембраны. Производные адамантана являются веществами широкого спектра биологической активности. Высокая липофильность и уникальность геометрии адамантанового каркаса существенно способствует проницаемости и адсорбции соединений этого ряда на клеточных мембранах. Введение адамантанового фрагмента в молекулы различных биологически активных соединений в значительной мере модифицирует их фармакологическое действие, нередко усиливая ее[1].

Первым в медицинскую практику вошел гидрохлорид 1-аминоадамантан (мидантан), который является специфическим ингибитором декапсидации репродукции вируса гриппа, включаясь в липидный слой клеточной мембраны за счет положительно заряженной аминогруппы адамантана [2].

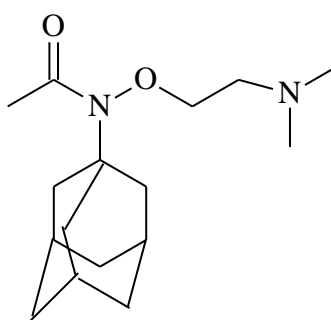


Обладает стимулирующим влиянием на дофаминоэнергетическую систему, обратный захват медиатора и частично непосредственно на дофаминовые рецепторы [3]. Ремантадин был открыт в 60 г.г. и используется с начала 80-х г.г. для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

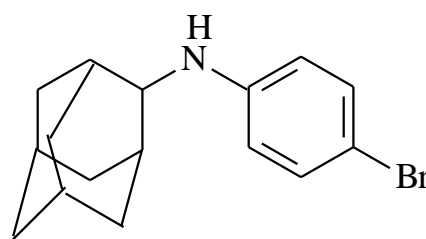


Оба препарата оказывают действие на проводящий канал (M2) вируса гриппа А. Адамantanовый цикл в качестве мембранотропного носителя способен транспортировать функционально активные группы к белку M2. Препараты неэффективны в отношении вируса гриппа В. Это заставляет расширять исследования в поиске новых препаратов [4].

Среди производных адамантана хорошо известны вошедшие в медицинскую практику троматадин, обладающий противовирусной активностью по отношению к вирусу герпеса [1].



Ладастен (4-адамантилбромфениламин) [1], проявляет анксиолитические свойства.



Полимерные аналоги адамантана запатентованы как противовирусные соединения, в том числе, в отношении ВИЧ [5]. В настоящее время на стадии фармакологических исследований находятся вещества с противоопухолевой активностью [6]. Так же разрабатываются вещества с адамантильным заместителем агонистов СВ1 рецепторов и производные адамантана, обладающие антималярийным, антидиабетическим, противотуберкулезным, нейропротекторным действием[1]. Биологические свойства адамантана обусловили широкомасштабный поиск новых лекарственных препаратов. Таким образом, адамантансодержащие препараты на основе адамантана обладают широким спектром биологической активности (противовирусной, психотропной, противопаркинсонической, иммуностропной, гипогликемической, церебропротективной) и активно влияют на нейромедиаторные процессы, что неизбежно затрагивает деятельность многих органов и систем [7].

1.2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И 1,3-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ.

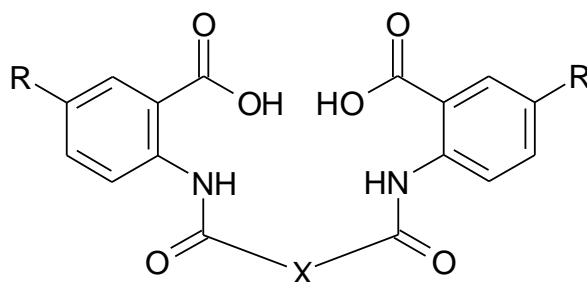
Производные антраниловой кислоты широко распространены в природе. Они содержатся в растениях в составе эфирных масел. Метилловый эфир *антраниловой кислоты* встречается в *природе* в масле цветов жасмина, померанца и туберозы [8]. Антраниловая кислота является ключевым метаболитом ряда алкалоидов и антибиотиков [9 - 13], а также биологически активными продуктами жизнедеятельности ряда микроорганизмов [14, 15]. В медицинской практике применяется фуросемид (4-хлор-N-(2-фуриметил)-5-сульфамоил-антраниловая кислота) [16, 17] в качестве мочегонного средства. Ранее использовались мефенамовая кислота (N-(2,3-диметилфенил)антраниловая кислота) [16, 18] и ее натриевая соль [19], флюфенамовая кислота (N-(3-трифторметилфенил)антраниловая кислота)

[20] в качестве противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств, а траниласт (3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропионилантраниловая кислота) – бронходилатирующего и противоаллергического препарата [21].

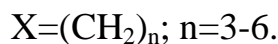
В ряде живых организмов антраниловая кислота является одним из продуктов метаболизма триптофана и может участвовать в его синтезе [13]. Триптофан – незаменимая аминокислота, входящая в состав белков и поступающая в организм человека с пищей белкового и растительного происхождения. В организме человека и животных метаболизм триптофана протекает по кинурениновому пути с образованием антраниловой кислоты [22]. Нарушение метаболизма может служить причиной изменения нормального физиологического состояния организма человека и животных [23-26]. Таким образом, участие антраниловой кислоты в биохимических процессах обеспечивает широкий спектр биологических реакций, вызываемый производными антраниловой кислоты, на различных уровнях организации живой материи, начиная с вирусов.

Остатки антраниловой кислоты и триптофана входят в состав глиантриптина из *Aspergillus clavatus*, фумиквиназолинов F и G из *Aspergillus fumigatus*, фискалина В из *Neosartorya fischeri* и *Corynascus setosus*, проявляющих высокую противоопухолевую активность [27].

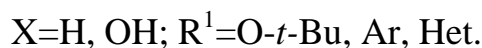
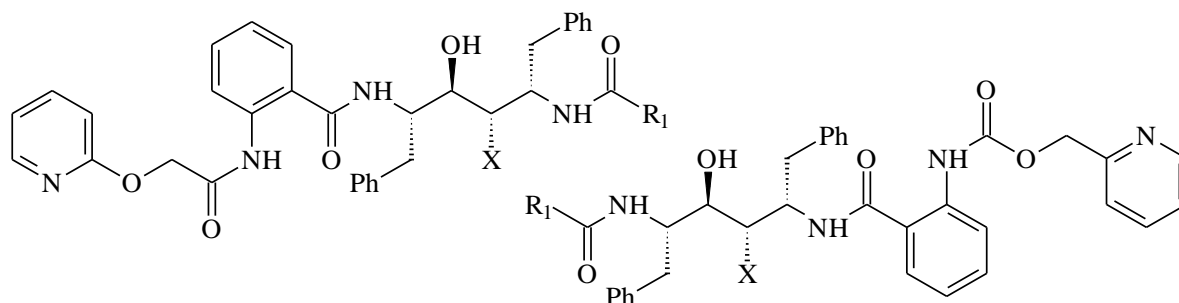
Ряд бисантраниловых кислот в микромолярных концентрациях ингибирует обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1 и 2. Выявлено, что противовирусная активность зависит от присутствия в структуре данных соединений карбоксильных групп [28]:



R=H, Hal, OH, Me, MeO, NHCOMe, CN, CF₃, SMe, Het, Ar;



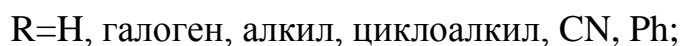
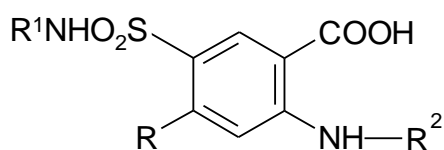
Среди асимметрических антраниламидов найдены ингибиторы протеазы ВИЧ. Эти соединения проявили высокую противовирусную активность за счет дезактивации данного фермента [29]:



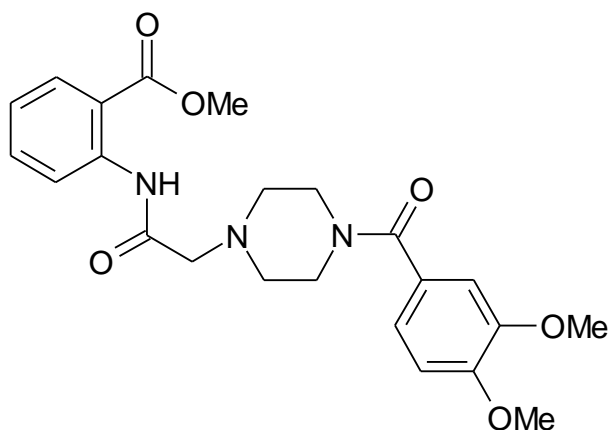
Защищены патентом 2-амино-3,1-бензоксазин-4-оны, применяемые для лечения вирусных инфекций [30, 31].

N-метил-N-3-фенилпропаноил-2-аминобензойная кислота, выделенная из морской культуры *Streptomyces sp.*, обладает значительным фитотоксическим эффектом [32].

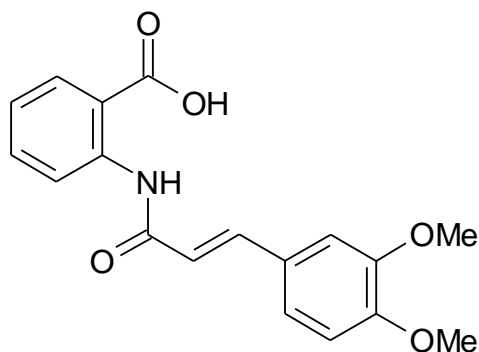
Также среди производных антраниловой кислоты запатентованы соединения, обладающие кардиопротекторным действием [33]:



Метилловый эфир N-ацилантраниловой кислоты [34] предложен как кардиотоническое средство за счет своей способности усиливать сокращение миокарда предсердий и улучшать коронарное кровоснабжение.

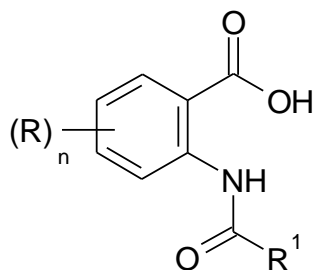


Известно и противоаллергическое действие производных антралиловой кислоты. Так, японскими учеными был получен патент на N-(3,4-диметоксициннамоил)антралиловую кислоту [35]:



Ранее было предложено использовать данное соединение для лечения субэпителиального помутнения роговицы [36].

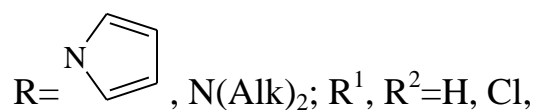
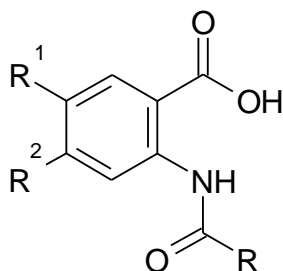
Производные N-ацилантралиловых кислот могут применяться для лечения аутоиммунных заболеваний [37]:



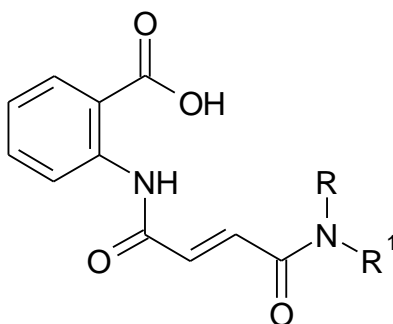
$R = \text{Alk}, \text{Alken}, \text{HalAlk}, \text{AlkS}, \text{Hal}, \text{NO}_2; n = 1, 2; R^1 = \text{Alk}, \text{Ar}.$

Известно их ингибирующее действие на биосинтез иммуноглобулина E и G у мышей [38, 39].

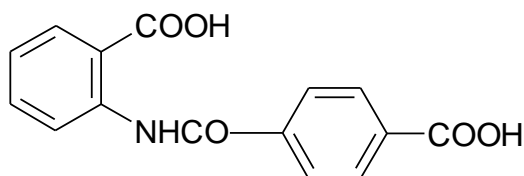
Среди N-ацилантраниловых кислот найдены вещества, обладающие диуретическими свойствами [40].



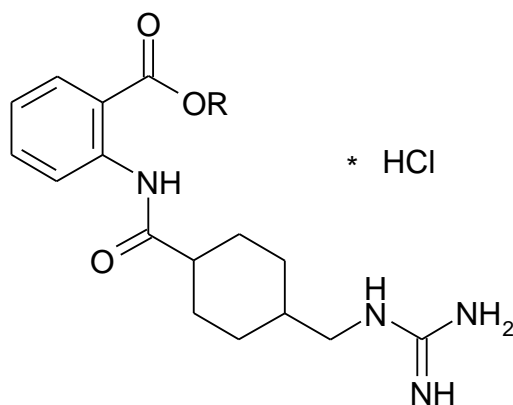
Антигипоксическая активность обнаружена у соединений общей формулы [41]:



Вещество N-(4-карбоксибензоил)антраниловая кислота, обладает ослабляющим или устраняющим побочное действие противоопухолевых препаратов, [42]:

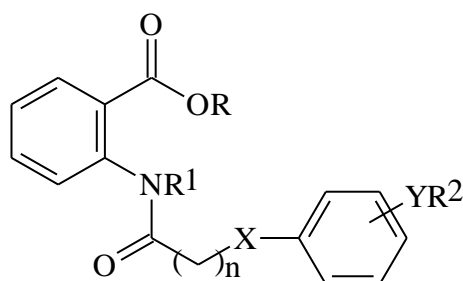


Японские ученые предлагают использовать ряд производных, полученных на основе антраниловой кислоты, в качестве противоязвенных средств [43]:



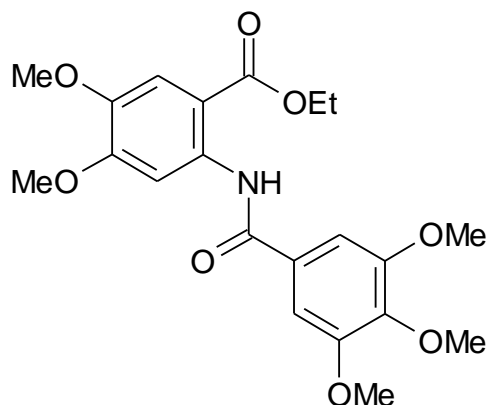
R=H, Alk (низшие).

Ряд производных антралиновой кислоты предложен в качестве средств – антагонистов фактора роста эндотелиальных клеток сосудов [44, 45]:

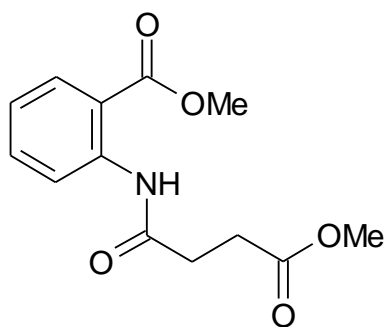


R=R¹=R²=H, Alk; X=O, CH=CH; Y=O, CONH; n=0-15.

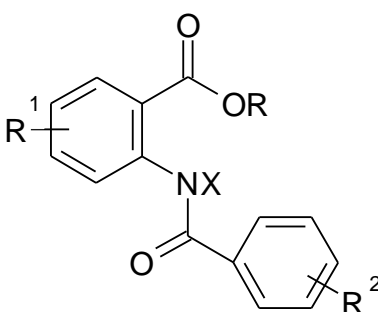
Соединение следующей структуры способно угнетать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры и эндотелия коронарных артерий человека [46]:



Выделенный из экстракта *Jolya laminarioides* метиловый эфир сукцинилантралиновой кислоты ингибирует химотрипсин и проявляет противомикробную активность против *Escherichia. coli* и *Shigella boydii* [47]:

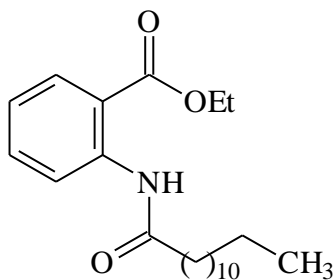


В ряду сложных эфиров N-ацилантраниловых кислот найдены вещества с противогрибковым действием. [48]:

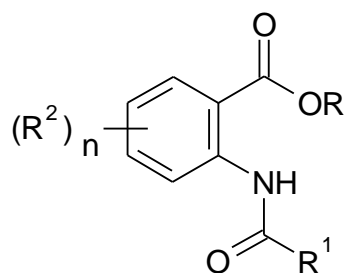


$R=H, Alk; R^1=R^2=Alk, Hal, Acyl, Ar, Het; X=Alk, Ph.$

Из корней *Gentiana tibetica* выделено производное антраниловой кислоты, ингибирующее рост грибов *Candida albicans* и *Aspergillus flavus* [49]:



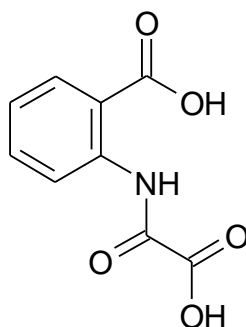
Исследована способность следующего ряда соединений снижать неблагоприятные эффекты, вызванные повышением тонуса гладкой мускулатуры. Действие связано с их влиянием на калиевые и хлор-ионные каналы [50, 51]:



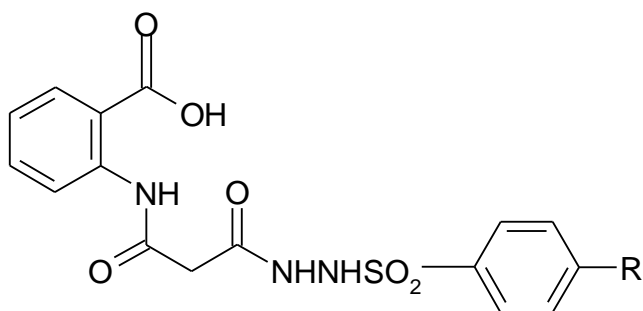
$R=H, NH_2, Me^{n+}; R^1=Het \text{ и } Bn;$

$R^2=H, Hal, NO_2, CN, C_{1-10} \text{ карбалкокси}; n=1-3.$

Оксалилантраниловая кислота ингибирует протеинтирозинфосфатазу типа 1В в концентрации 20 мкМ. Производные оксалилантраниловой кислоты могут применяться как модуляторы протеинтирозинфосфатаз для лечения диабета типа I и II, ожирения, иммунных расстройств, аллергических заболеваний. [52]:



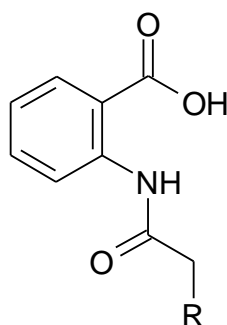
Установлено, что замещенные N-малонилантраниловые кислоты потенцируют действие барбитуратов и проявляют мочегонную активность, не влияя при этом на артериальное давление. Соединения обладают более выраженным нейролептическим действием, чем аминазин и по сравнению с ним менее токсичны [53]:



$R=H, Me, NHCOCH_3.$

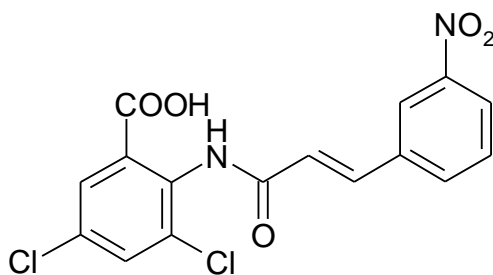
Однако наибольшее количество работ посвящено изучению противовоспалительного действия и анальгетической активности производных анраниловой кислоты.

У производных N-(фенокси(фенил)ацетил)анраниловой кислоты *in vitro* изучена способность угнетать 3- α -гидроксистероидную дегидрогеназу. По результатам ингибирования данного фермента было предсказано высокое противовоспалительное действие *in vivo*. Наиболее активные вещества превышали действие ацетилсалициловой кислоты в 3,5 раза [54]:

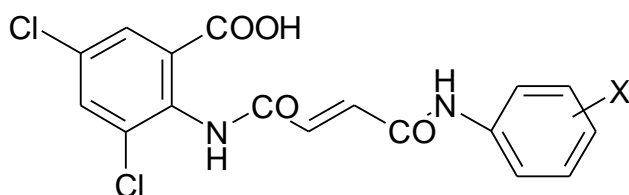


R=Ph, PhO.

3,5-дихлор-2-[3-(3-нитрофенил)акрилоиламино]бензойная кислота проявляет противовоспалительное, анальгетическое, диуретическое и желчегонное действия [55]:

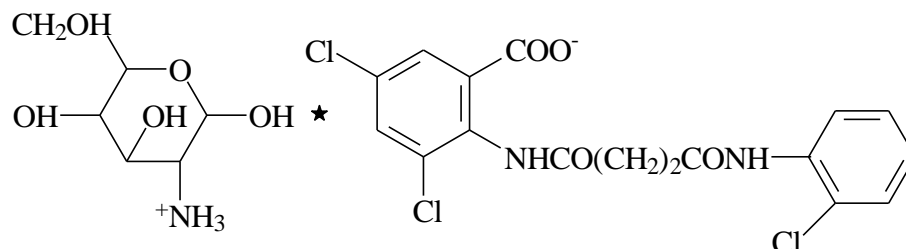


2-Хлоранилид(4-броманилид)-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты оказывают нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активности [56, 57]:

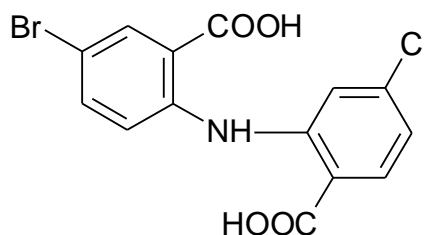




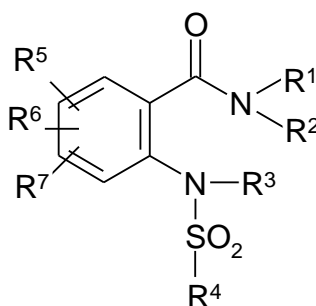
Получена и запатентована D-(+)-глюкозоаммониевая соль 2'-хлоранилид-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, которая проявляет нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую активности [58]:



На моделях каррагенинового отека и адьювантного артрита было исследовано противовоспалительное действие 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловой кислоты. Установлена выраженная антиэкссудативная и антипролиферативная активность [59]:



Противоаритмическим действием обладают антраниламиды общей формулы [60, 61]:

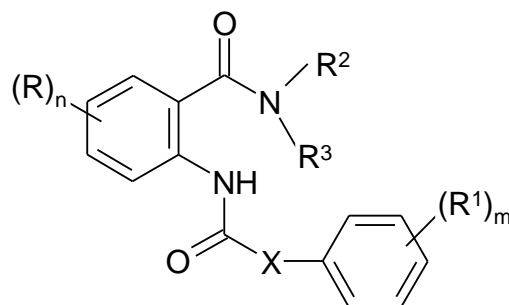


$R^1=(CH_2)_xR$; $R=Ph$, тиенил, фурил; $x=0-5$; $R^2, R^3=H$, алкил; $R^4=алкил, Ph$, нафтил, гетерил; $R^{5-7}=галоген, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, CONH_2, Ac, OH$, алкил и др.

В ряде работ упоминается инсектицидное и артроподоцидное действие антраниламидов [62-64].

Для лечения тромбоэмболических расстройств могут применяться бензотиофенантриламидамы [65] и ариламидамы N-ароилантрилановой кислоты [66].

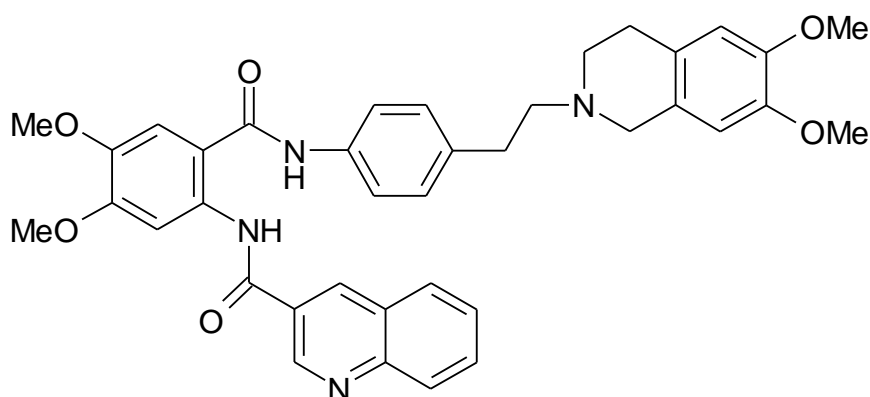
Производные амидов N-ацилантрилановой кислоты предложены для профилактики и лечения заболеваний связанные с дисфункцией почек [67-70].
Общей формулы:



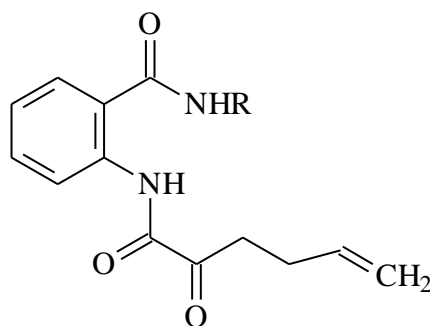
$R, R^1 = H, Hal, OH, Alk, AlkO; n = 1, 2; m = 1-3;$

$R^2, R^3 = H, Alk; X = \text{связь}, CH=CH, CH_2, CH_2CH_2.$

На основании исследований, проведенных *in vivo* и *in vitro*, среди антриланамидов выявлены эффективные ингибиторы Р-гликопротеина, ответственного за устойчивость опухолевых клеток к медикаментам [71]. Соединение эффективно и специфически угнетает Р-гликопротеин. Установлено его потенцирующее действие на активность многих цитотоксических средств [72]:



В Пермской государственной фармацевтической академии на кафедре фармацевтической химии очного факультета синтезирован ряд амидов N-ацилантрилановых кислот, у которых противовоспалительный эффект сочетался с анальгетическим действием [73]:

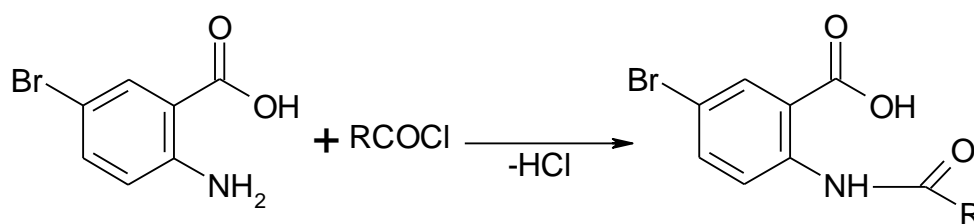


R=PhCH₂, изоамил, 6-(3-бромпиридил), HOCH₂CH₂ Et₂NCH₂CH₂, 4-антипиридил.

Наряду с описанным фармакологическим действием в работах по исследованию токсичности N-ацилантраниловых кислот [73, 74-76], а также возможного мутагенного и канцерогенного действия подтверждено тем, что антраниловая кислота не вызывает изменения в геноме и не ведет к раковому перерождению клеток [77], что обуславливает столь широкий интерес к производным антраниловой кислоты.

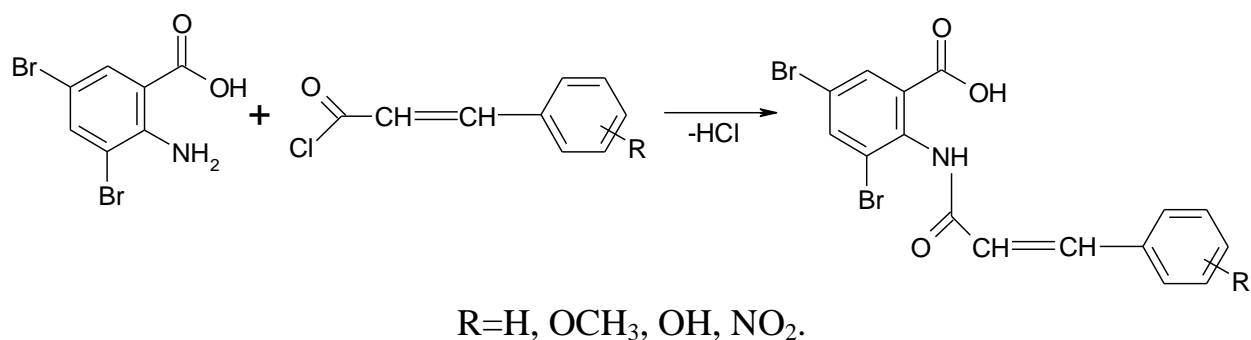
1.3. СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

N-Ацил-5-бром(Н)антраниловые кислоты получали ацилированием 5-бром(Н)антраниловых кислот хлорангидами соответствующих кислот в бензоле при нагревании на водяной бане в течение 30-40 мин [78]:

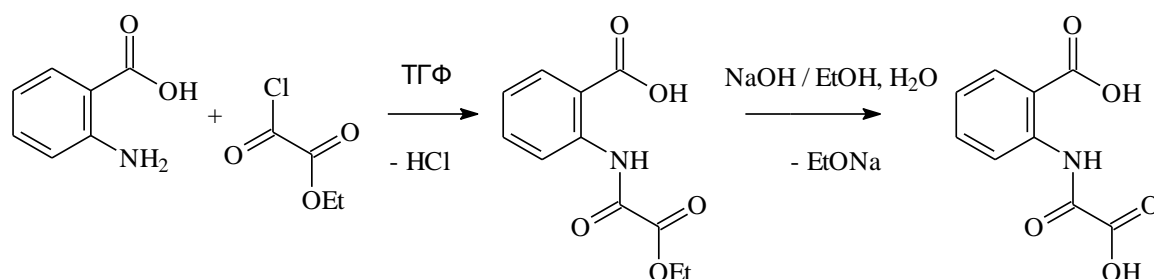


R=*n*-Pr, Ph, C₆H₄OMe-2, C₆H₄NO₂-3, C₆H₄Cl-4, C₆H₄Br-4, CH₂Ph, CHPh₂, 2-фурил.

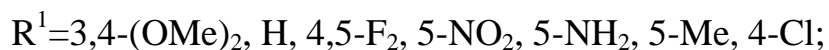
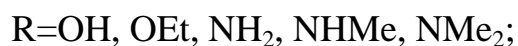
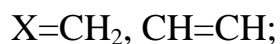
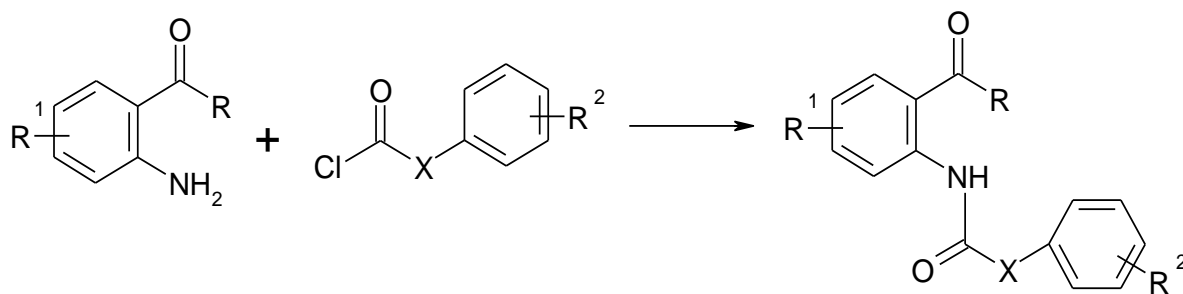
В работе [79] описан синтез производных 3,5-дибром-2-[3-(R-фенил)акрилоиламино]бензойной кислоты в среде пиридина:



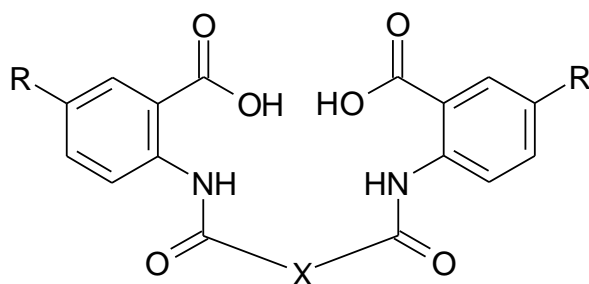
В патенте [80] приводится метод ацилирования антралиловой кислоты этилоксалилхлоридом в тетрагидрофуране (ТГФ) с последующим щелочным гидролизом эфирной группы в спиртовом растворе:



Описано получение N-ацилпроизводных на основе замещенных антралиловых кислот, их амидов и эфиров с хлорангидами карбоновых кислот в дихлорметане в присутствии триэтиламина [81]:



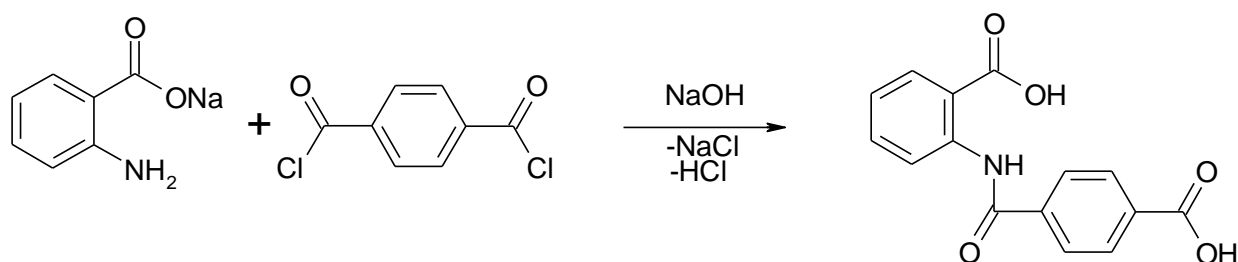
При взаимодействии некоторых антралиловых кислот с хлорангидами дикарбоновых кислот в ацетоне в присутствии триэтиламина при 50°C в течение 24 ч были получены соединения следующей структуры [82]:



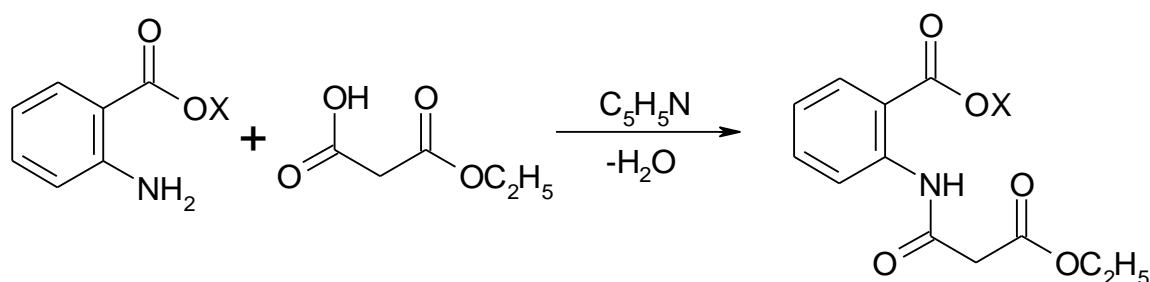
R=H, Hal, OH, Me, MeO, NHCOMe, CN, CF₃, SMe;

X=(CH₂)_n, Het, Ar; n=3-6.

N-(4-карбокситерфенил)антраниловая кислота [83, 84] синтезирована в результате взаимодействия антранилата натрия в органическом растворителе в присутствии основания при температуре 0-4°C в течение 2-10 ч с дихлорангидридом терефталевой кислоты:



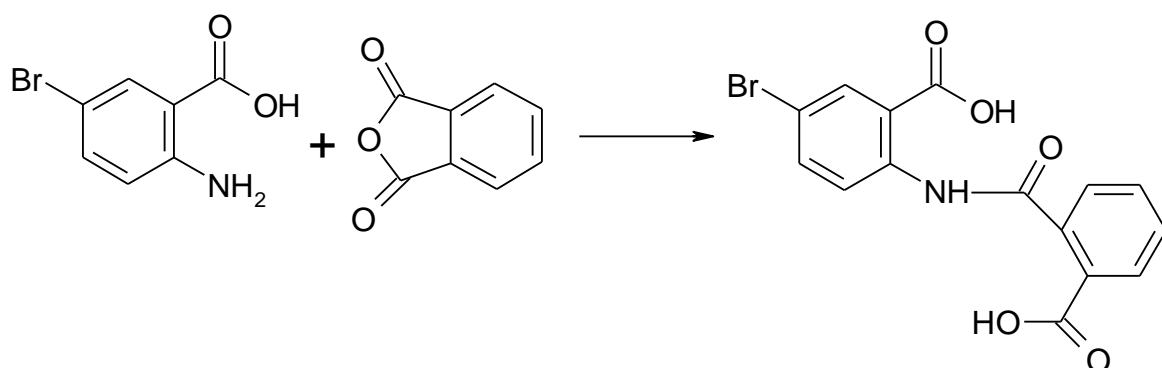
Путем конденсации калиевой или натриевой соли антраниловой кислоты и этилмалоната, были получены соли моноэтилового эфира N-(2-карбокситерфенил)амида малоновой кислоты [85]:



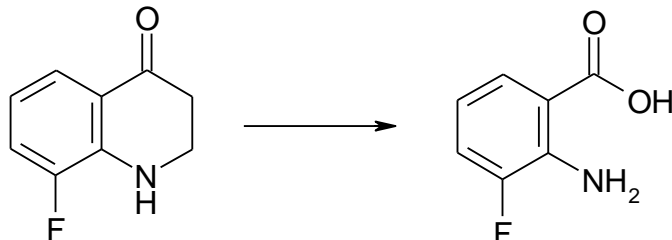
X=K, Na.

В следующих работах рассматриваются методы получения N-ацильных производных антраниловой кислоты с использованием циклических ангидридов дикарбоновых кислот.

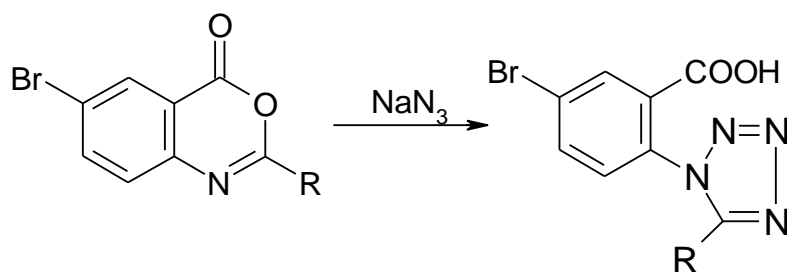
Ацилирование 5-бромантраниловой кислоты фталевым ангидридом в этилацетате при комнатной температуре приводит к образованию N-фталил 5-бромантраниловой кислоты [78]:



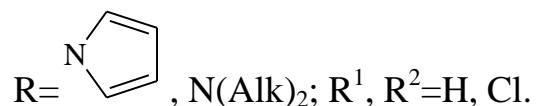
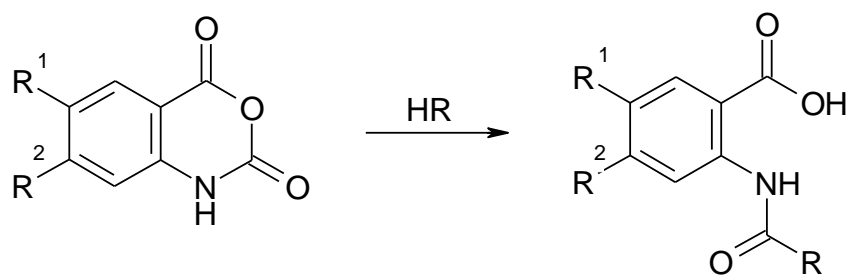
В ряде случаев N-галогенантраниловые кислоты и их замещенные получали путем раскрытия гетероциклов хинолинонов или бензоксазинонов. Например, 3-фторантраниловая кислота синтезирована из 8-фтор-2,3-дигидро-1H-хинолин-4-она под действием 70% *трет*-бутилгидропероксида и метилата натрия в метаноле [86]:



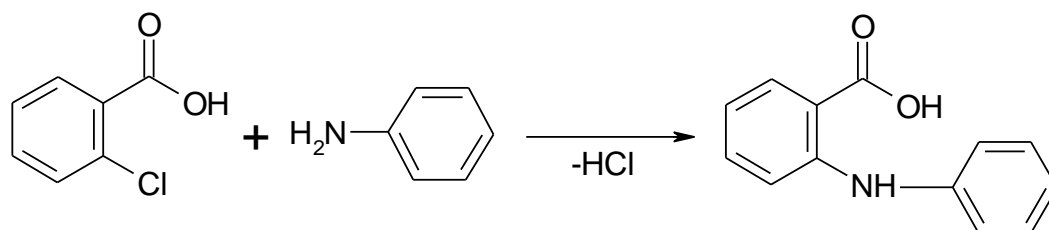
На основе 6-бром-2-R-3,1-бензоксазин-4-она с азидом натрия в среде уксусной кислоты при 115°C была получена 2-(5-R-тетразолил-1)-5-бром-бензойная кислота [87]:



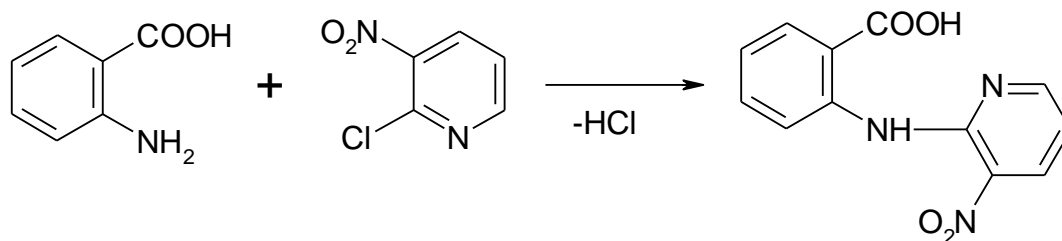
Взаимодействием замещенного изатового ангидрида с вторичными аминами получены N-ацилантраниловые кислоты [88]:



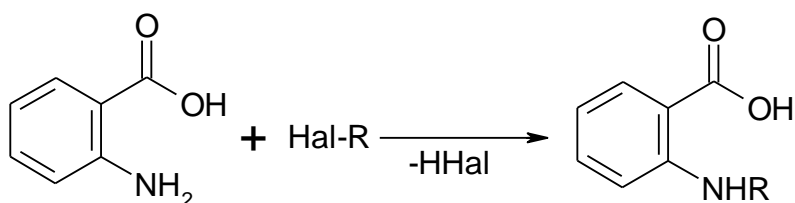
В литературе описан синтез N-фенилантраниловой кислоты из о-хлорбензойной кислоты и анилина в воде в присутствии порошкообразной меди или оксида меди в качестве катализатора [89]:



Реакцией нуклеофильного замещения антраниловой кислоты с 2-хлор-3-нитропиридином в н-октаноле в присутствии K₂CO₃ синтезирована 2-[(3-нитропиридин-2-ил)амино]бензойная кислота [90]:

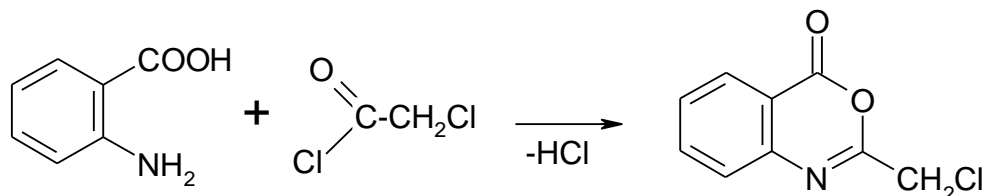


Алкилирование антраниловой кислоты алкиларил (алкенил)галогенидами также приводит к получению N-замещенных антраниловых кислот [91]:

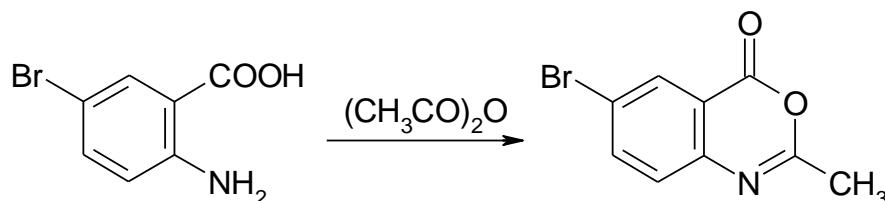


1.4. ПОЛУЧЕНИЕ 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНОВ

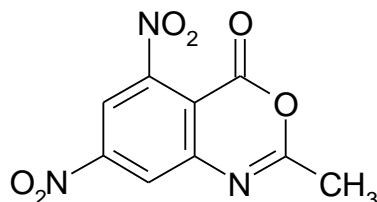
Реакцией антралиловой кислоты с хлорацетилхлоридом в среде пиридина получен 2-хлорметил-3,1-бензоксазин-4(3H)-он [92]:



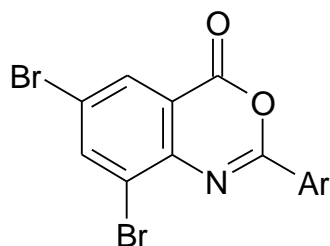
В качестве промежуточных продуктов для получения 3-фенил-4(3H)-хиназолинонов был синтезирован 2-метил-6-бром-3,1-бензоксазин-4-он при нагревании 5-бромантралиловой кислоты с уксусным ангидридом [93]:



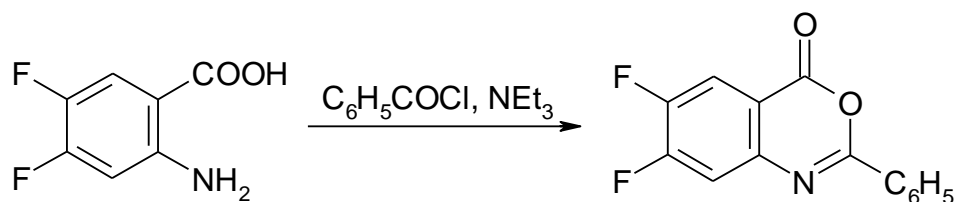
Аналогичным способом получены 2-метил-5,7-динитро-3,1-бензоксазин-4-он [94]



и 2-арил-6,8-дибром-3,1-бензоксазин-4(Н)-оны [95]:

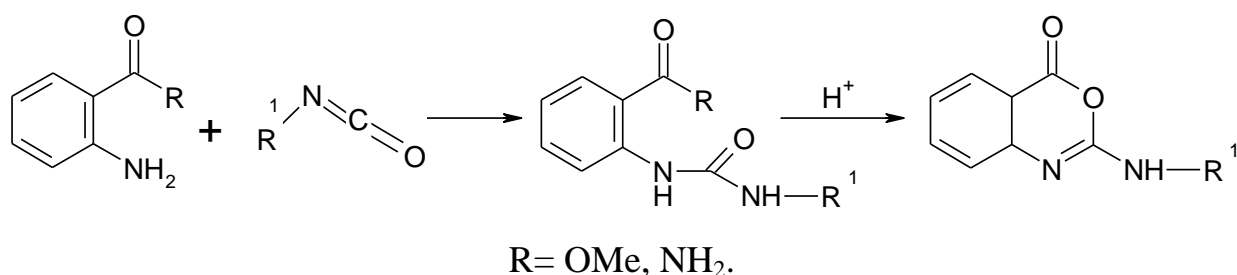


Реакцией 4,5-дифторантралиловой кислоты с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина в среде безводного хлористого метилена был синтезирован 2-фенил-6,7-дифтор-4Н-3,1-бензоксазин-4-он [96]:

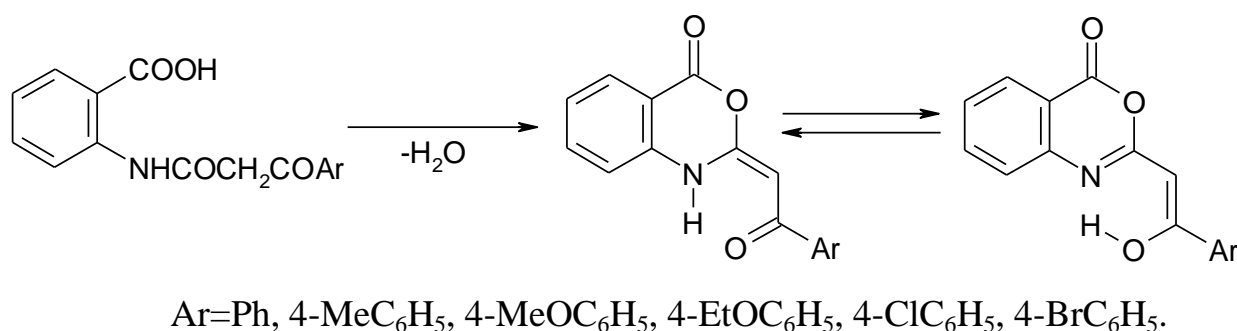


В патенте [97] описан способ получения бензоксазин-4-оновых полимерных конъюгатов по реакции хлорформиата формулы ROCOCl со смесью антралиловой кислоты и поли-4-винилпиридина.

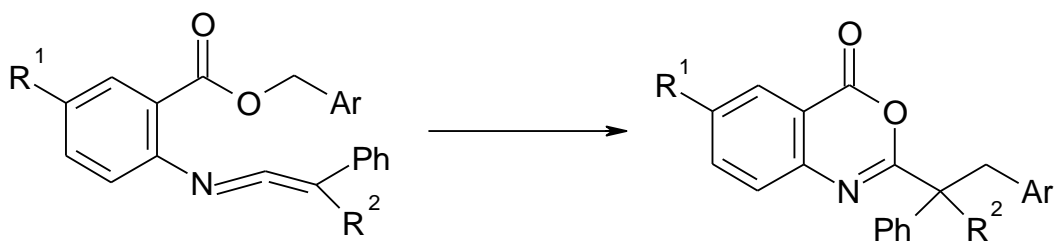
Известен способ получения бензоксазин-4-онов из изоцианатов антралиловой кислоты или ее производных. Реакция протекает в мягких условиях кислотного катализа под кинетическим контролем [98]:



Возможно образование 3,1-бензоксазин-4-онов в результате реакции циклизации анилидов с водоотнимающими агентами, взятыми в соотношении 1:1, например, с уксусным ангидридом при кипячении в бензоле в течение 1,5-2 ч или с дициклогексилкарбодиимидом при кипячении в дихлорэтане в течение 25-30 мин [99]:

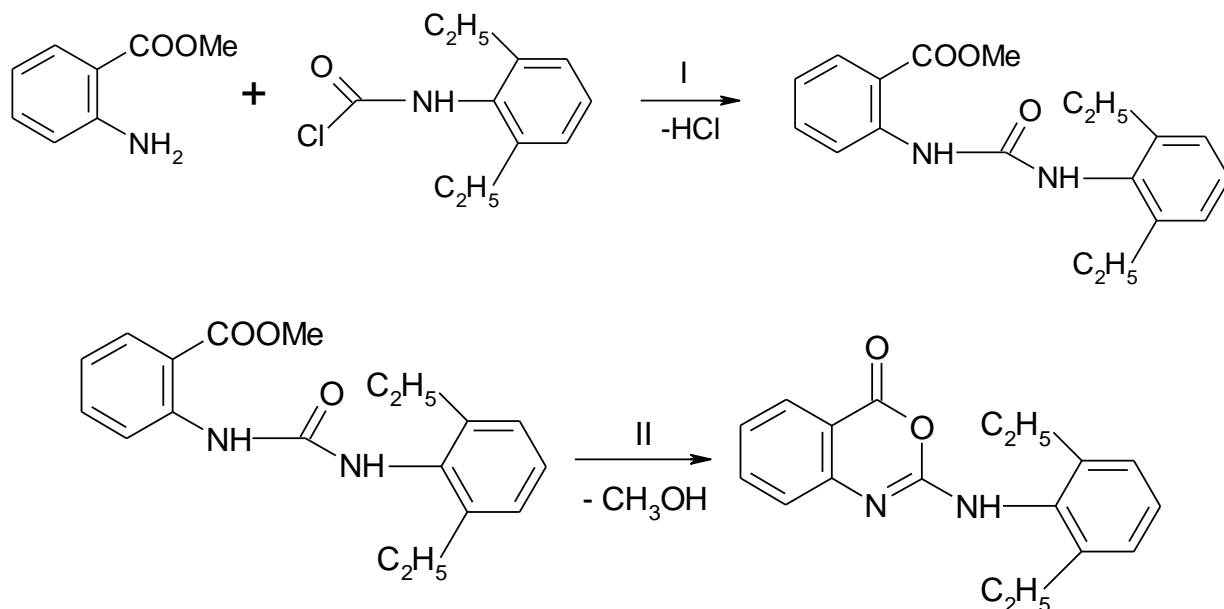


В работе [100] описан синтез 2-замещенных 4Н-3,1-бензоксазин-4-онов на основе термически индуцируемой циклизации N-(2-бензилоксикарбонил)фенилкетениминов:

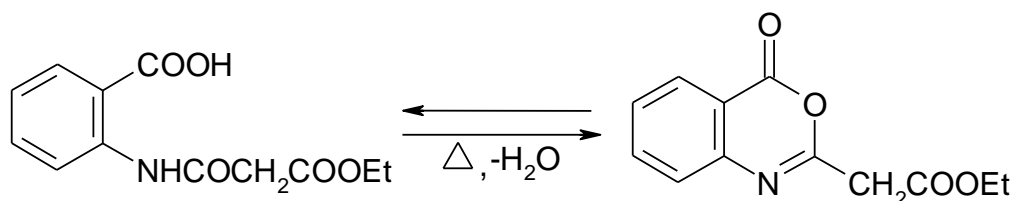


$R^1 = \text{H, Cl; } R^2 = \text{Ph, Me; Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3.$

2-(2,6-диэтилфениламино)-4Н-3,1-бензоксазин-4(3Н)-он синтезирован в две стадии. Реакцию проводили в среде эфира при температуре 18-20 °С, с последовательной обработкой соединения, полученного в ходе первой реакции, раствором гидроксида натрия (2 М), концентрированной серной или хлороводородной кислотой, а затем раствором гидрокарбоната натрия [101]:

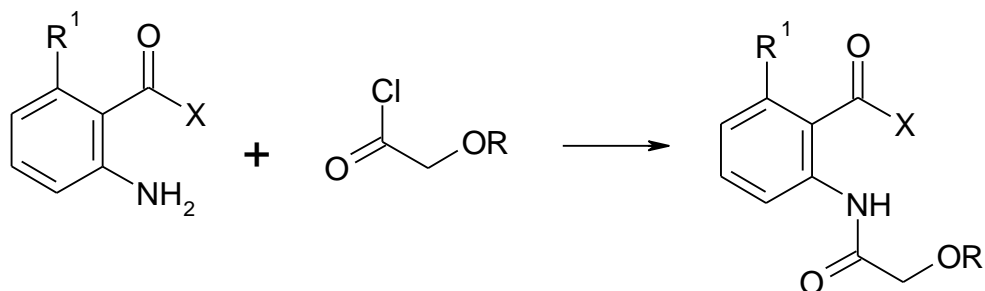


Украинскими учеными был получен 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он реакцией внутримолекулярной циклизации этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты в среде безводного диэтилового эфира в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) [102]:

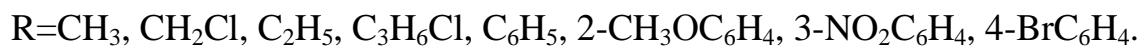
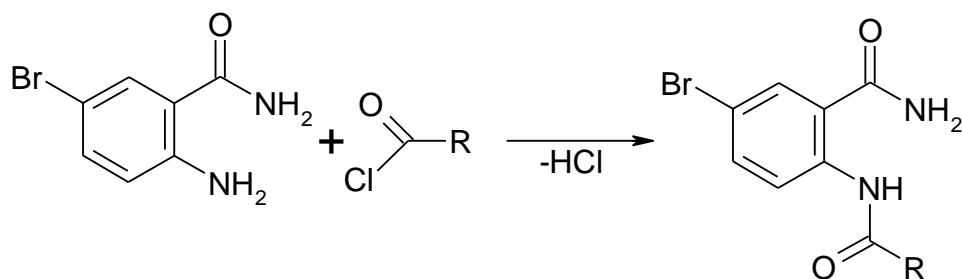


1.5. СИНТЕЗ АМИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

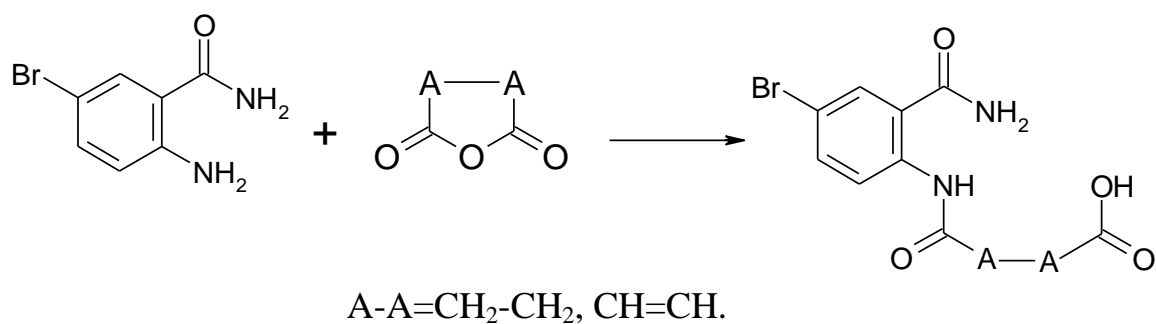
Реакцией ацилирования антранилиамидов хлорангидридами и ангидридами кислот был получен ряд N-гликолоилантранилиамидов и N-гликолоилантраниловых кислот. Реакции проводили в пиридине или дихлорметане в присутствии органического основания [103]:



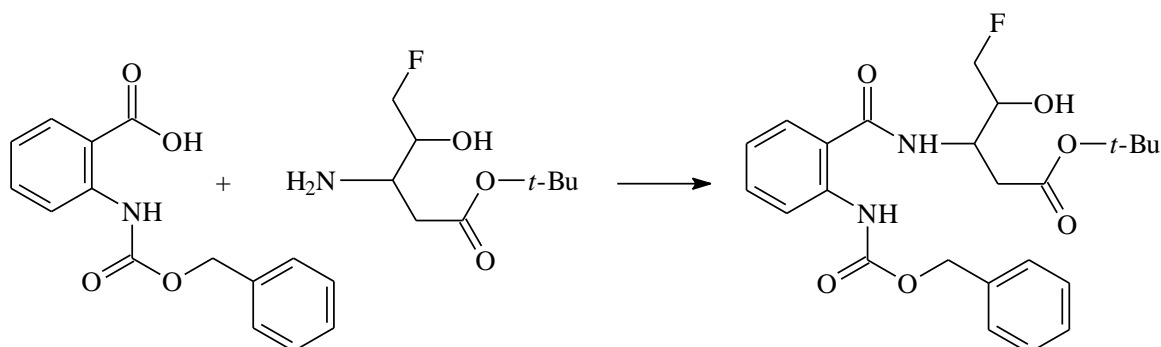
N-ацильные производные амида 5-бромантраниловой кислоты синтезировали взаимодействием амида 5-бромантраниловой кислоты с соответствующими хлорангидридами кислот на кипящей водяной бане в бензоле в течение 30-40 мин [104, 105]:



В качестве ацилирующих агентов в работе [106] используются ангидриды дикарбоновых кислот. Ацилирование амида 5-бромантраниловой кислоты проводили в этилацетате при комнатной температуре:

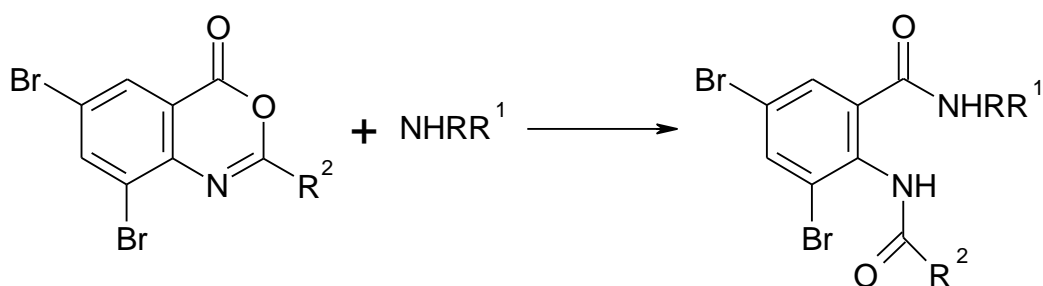


Предложен способ синтеза, при котором N-ацилантраниловая кислота взаимодействует с *трет*-бутил-3-амино-4-гидрокси-5-фторпентаноатом [107]



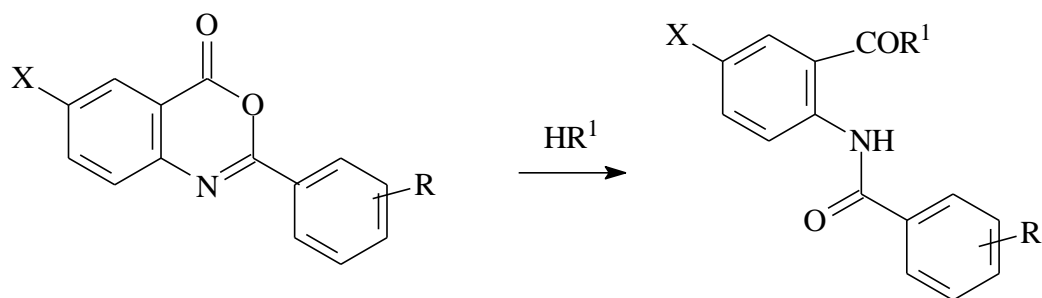
Следующая группа методов получения амидов N-ацилантраниловых кислот основана на раскрытии гетероциклов (изатинов, бензоксазинонов и их производных) при взаимодействии с аминами.

В результате реакции 6,8-дибром-2-фенилбензоксазинона или 6,8-дибром-2-(4-метоксистирил)бензоксазинона с аминами выделены N-ацилантраниламиды структуры [108]:



R=H; R¹=Me, Bu, CH₂Ph, EtOH, 4-MeC₆H₄; NRR¹=пиперидил, морфолил;
R²=C₆H₅, 4-OCH₃, CH=CH₂.

На кафедре фармацевтической химии Пермской фармацевтической академии получены амиды 5-йод(бром)антраниловой кислоты из соответствующих бензоксазинонов [109, 110]



X=I

R=4-CH₃: R¹=NHCH₂C₆H₅, R¹=N(C₂H₅)₂, R¹=морфолил, R¹=NHCH₃,
R¹=NHCH₂CH=CH₂, R¹=NHC₂H₅

R=2-NO₂: R¹=NHCH₃, R¹=NHCH₂CH=CH₂

R=2-NO₃: R¹=NHCH₃, R¹=NHCH₂CH=CH₂

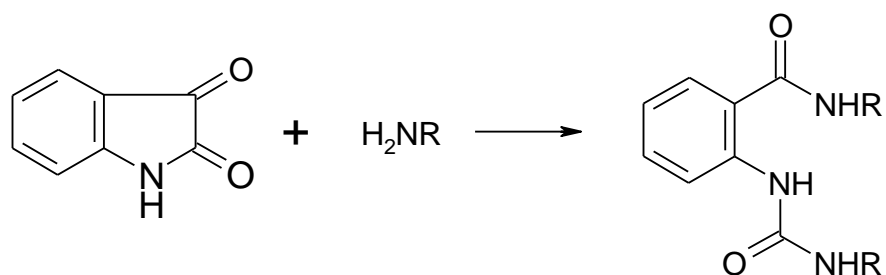
R=3-NO₃: R¹=морфолил, R¹=NHCH₂CH₂OH

R=4-NO₃: R¹=NHCH₂C₆H₅, R¹=NHCH₂CH=CH₂, R¹=морфолил

X=Br

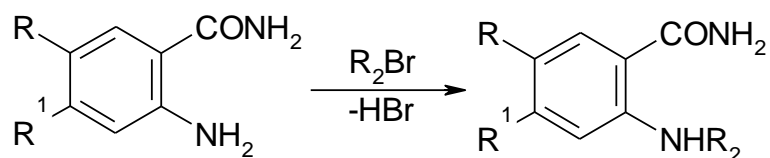
R=4-NO₃: R¹=NHCH₃, R¹=NHCH₂CH=CH₂, R¹=морфолил, R¹=NHCH₂CH₂OH,
R¹=NHC₂H₅

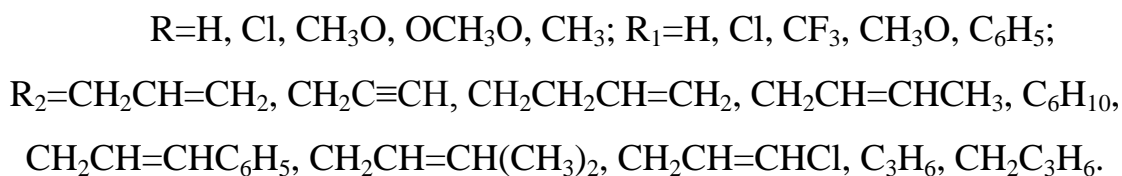
При нагревании на водяной бане в течение 30 мин десятикратного избытка первичного амина (циклопентиламин, циклогексиламин, циклогептиламин) с изатином в 95% этаноле идет раскрытие гетероциклического соединения с выделением соответствующих N-ацилантраниламидов [111, 112]:



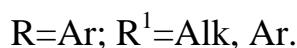
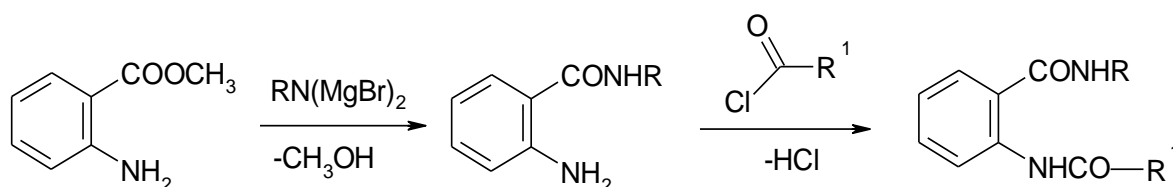
R=циклопентил, циклогексил, циклогептил.

В основе метода, описанного французскими химиками, лежит реакция алкилирования амидов 4,5-замещенных антраниловых кислот алкенилбромидами в среде диметилформаида в присутствии Na₂CO₃ при перемешивании в течение 24 часов при температуре 30°C [113]:

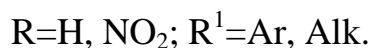
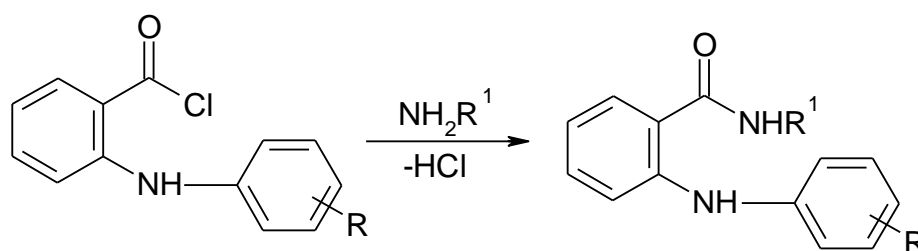




Профессорами Петюниным П. А. и Кожевниковым Ю. В. в Пермском фармацевтическом институте разработан магнизиламинный метод синтеза ариламидов, основанный на взаимодействии метилового эфира антраниловой кислоты, полученного этерификацией метанолом в присутствии концентрированной серной кислоты, с димагнезиламинами. Синтезированные продукты ацилировали хлорангидридами кислот в бензоле при нагревании [114, 115]:



Описан способ получения арил(алкил)амидов N-арилантраниловой кислоты на основе галогенангидридов N-арилантраниловой кислоты с соответствующими аминами при комнатной температуре [116]:



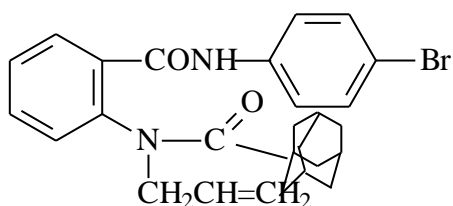
Синтез по этому методу осложняется тем, что при взаимодействии с аминами могут образовываться акридоны.

1.6. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АДАМАНТИЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ.

Биологическая активность производных адамантана обусловлена симметрией и объемностью пространственного строения, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны. Модификация структуры антраниловой кислоты путем введения адамантильного радикала значительно изменяет их биологическую активность, нередко усиливая ее. Синтез новых соединений, обладающих биологической активностью и с низкой токсичностью, является основой для пополнения арсенала лекарственных средств.

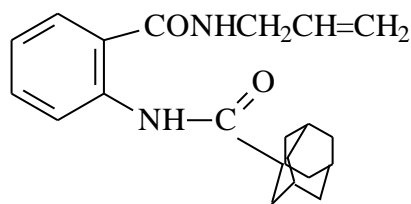
Под руководством профессора Коркодиновой Л.М. в Пермской государственной фармацевтической академии, на кафедре фармацевтической химии ФОО получены амиды N-ацилантраниловых кислот с адамантильным заместителем, у которых противовоспалительный эффект сочетался с анальгетическим действием.

Бромадалил с высокой противовоспалительной и анальгетической активностью. Торможение коррагенинового отека составляет 52,5%, а укусных корчей 92,5%. Высокая активность сочетается с малой токсичностью ЛД₅₀ равно 2500мг/кг.

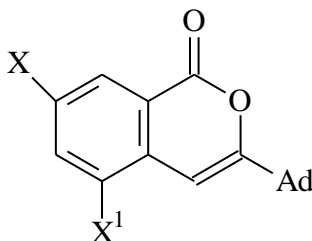


4-Бромфениламид-N-аллил-N-адамантоил
антраниловая кислота(бромадалил)

Аллиламид N-адамантоилантраниловой кислоты с противовоспалительной активностью торможение каррагенинового отека составило 68,1% при острой токсичности 650 мг/кг.[117]:

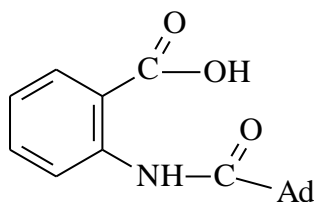


Взаимодействием антраниловой, а также 5-бром, 5-йод и 3,5-дибромантраниловых кислот с хлорангидридом адамантанкарбоновой кислоты осуществлен синтез соответствующих 3,1-бензоксазин-4-онов.[118]

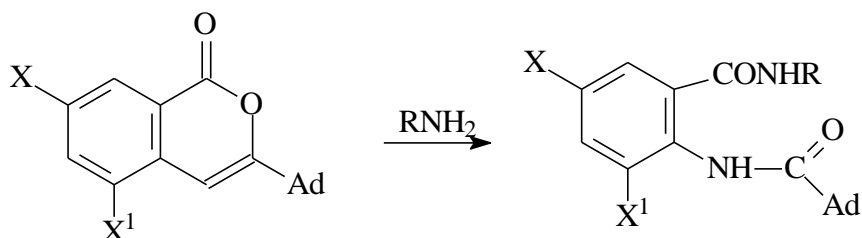


X, X¹=H, I, Br.

В литературе [119] опубликована N-адамантоилантраниловая кислота, обладающая противовоспалительным действием.

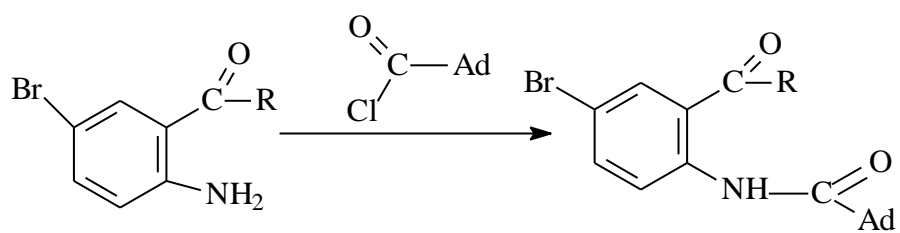


Путем взаимодействия этаноламиноном на 2-адамантил-3,1-бензоксазин-4-онов на кафедре фармацевтической химии ФОО ПГФА получены амиды N-адамантоил 3,5(5)-дибром(йод)замещенных антраниловых кислот. [120]:



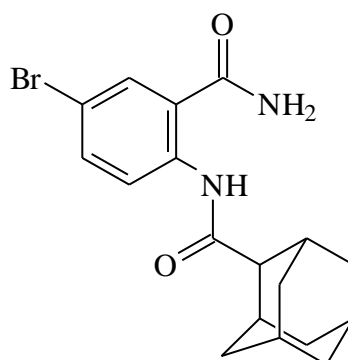
X=X¹=Br: R=C₂H₄OH; X=I, X¹=H: R=C₂H₄OH

Ацилированием амидов 5-бром антраниловой кислоты получены соединения, обладающие противомикробной активностью[120]



R = NHCH₂C₆H₅; NHC₆H₁₁; N(C₂H₅)₂

Установлена противоопухолевая активность амида N-адамантоил-5-бромантраниловой кислоты [121]:



ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Антраниловая кислота и ее производные широко распространены в природе: входят в состав эфирных масел, алкалоидов и других биологически активных соединений, принимают участие в метаболических процессах, протекающих как в растительных, так и в животных организмах. Антраниловая кислота не вызывает изменения в геноме и не ведет к раковому перерождению клеток.
2. В обзоре литературы описаны способы получения производных антраниловой кислоты и бензоксазинонов, которые также могут служить как исходными продуктами в синтезе других классов соединений так и вещества, обладающие широким спектром биологического действие: противовирусное, противоопухолевое, противомикробное, гипогликемическое представляют интерес для лечения остеопороза, ожирения, диабета, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.
3. Лекарственные препараты и биологически активные вещества с адамантильным заместителем, обладают широким спектром фармакологической и биологической активности (противовирусной, психотропной, противопаркинсонической, иммуностропной, гипогликемической).
4. Работа в этом направлении представляет интерес, так как это связано с многообразием биологических эффектов соединений, содержащих адамантильный заместитель в сочетании с низкой токсичностью антраниловой кислоты и составляет основу новых потенциальных лекарственных веществ.

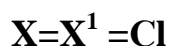
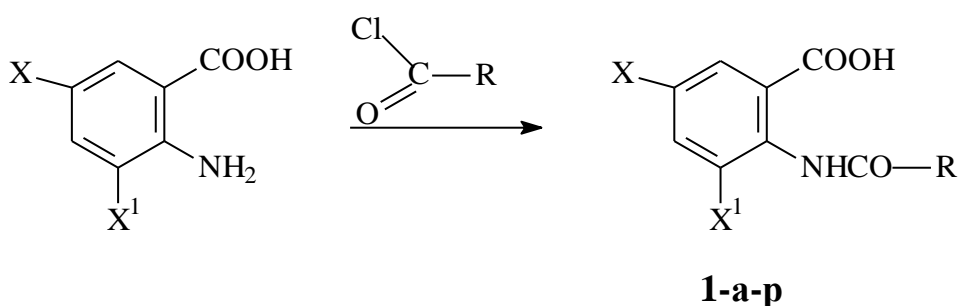
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ N-АЦИЛГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, АМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ И 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4- ОНОВ С АДАМАНТИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ (собственные исследования).

Из обзора литературы известно, что производные антраниловой кислоты являются природными соединениями, что обуславливает их низкую токсичность и широкий спектр фармакологического действия. Поэтому дальнейший синтез и поиск биологически активных веществ среди них является перспективным.

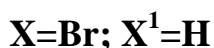
2.1. ПОЛУЧЕНИЕ N-АЦИЛГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СВОЙСТВА

В качестве исходных соединений для синтеза были использованы: моно(ди)галогенантраниловые кислоты, реакцией ацилирования которых хлорангидами соответствующих кислот (схема 1) были получены N-ацильные производные **1а-с**. Реакцию проводили в бензоле при нагревании до 80°C в течение 1ч:

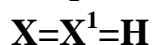
Схема 1



R=CH₂C₆H₅ (**1а**); R=CH₂CH₂CH₃ (**1б**); R=фурил (**1в**); R=(CH₂)₃Cl (**1г**); R=C₆H₅(**1д**); R=Ad (**1е**).г



R=4-NO₂ C₆H₅(**1ж**) [122]; R=CONHCH₂CHCH₂(**1з**)[123]; R= Ad (**1и**) [105].



R= Ad (**1к**). [119].

X=I; X¹=H[122]

R=3-NO₂C₆H₄ (**1л**); R= C₆H₅ (**1м**); R= CH₂CH₂CH₃ (**1н**); R= CH₂C₆H₅ (**1о**); R=4-CH₃C₆H₅ (**1п**); R=фурил (**1р**).

Физико-химические характеристики и спектральные данные синтезированных новых кислот представлены в табл.1.

Эти кристаллические вещества белого или желтого цвета, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях, таких как ацетон, ДМСО, ДМФА.

Общими фрагментами структуры соединений **1а-с** являются бензольное кольцо, амидная и карбоксильная группы.

В ИК-спектре соединения **1а**, наблюдается полоса поглощения карбонила карбоксильной группы при 1696 см⁻¹. При 1576 см⁻¹ прописан карбонил, а при 3368 см⁻¹ прописывается вторичная аминогруппа ацильного фрагмента.

В ЯМР ¹H-спектрах, записанных в ДМСО-d₆, протоны ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 7,10-7,99 м.д. Сигнал протона амидной группы присутствует в слабом поле в виде синглета в области 9,09-10,05 м.д.

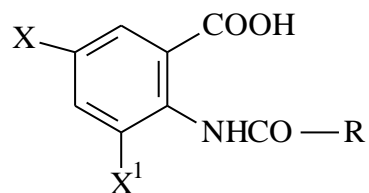


Таблица 1

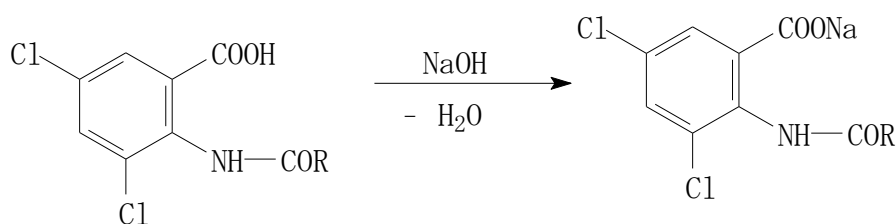
Физико-химические и спектральные характеристики N-ацил-3,5-дихлорантраниловых кислот

Соед-ие	Выход %	X	X ¹	R	T _{пл} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆), δ, м.д.
1a	89,7	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	203-204	3368 <u>COOH</u> 3280 <u>NHCO</u> ; 1696 <u>COOH</u> ; 1576 <u>NHCO</u> .	3,62 с (2H, CH ₂); 7,21-7,78 м (7H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₅); 9,92 с (H, NHCO)
1б	54,0	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	173-175	-	0,85-1,00 т (3H, CH ₃); 1,48-1,70 м (2H, CH ₂); 2,17-2,30 т (2H, CH ₂); 7,56-7,68 д (2H, C ₆ H ₂); 9,60 с (1H, NHCO)
1в	45,0	Cl	Cl	Фурил	199-200	-	7,18-7,75 м (5H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₃); 10,05 с (NHCO)
1г	66,0	Cl	Cl	(CH ₂) ₃ Cl	171-173	-	1,94-2,00 т (2H, CH ₂); 2,13-2,44 м (2H, CH ₂); 3,55-3,68 т (2H, CH ₂); 7,51-7,61 д (2H, C ₆ H ₂); 9,68 с (1H, NHCO)
1д	49,0	Cl	Cl	C ₆ H ₅	155-157	-	7,41-8,19 м (7H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₅); 10,05 с (1H, NHCO)
1е	50,0	Cl	Cl	Ad	204-205	-	1,65-1,90 м (15H, Ad); 7,42-7,76 д (2H, C ₆ H ₂); 9,09 с (1H, NHCO)

2.2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ N-АЦИЛ-3,5-ДИХЛОРАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

При взаимодействии кислот с 10% спиртовым раствором натрия гидроксида при перемешивании в среде этанола в течение 1 часа были получены натриевые соли N-ацильных производных 3,5-дихлорантраниловых кислот:

Схема 2



2а-в

R = C₆H₅CH₂ (2а); CH₂CH₂CH₃ (2б); фурил (2в)

Синтезированные соединения представляют собой кристаллические вещества, белого или белого с желтоватым оттенком, кремового цвета, растворимые в воде, ацетоне, ДМСО, ДМФА, нерастворимые в этаноле.

Общими фрагментами данных соединений являются бензольное кольцо и амидная группа.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ¹H ЯМР-спектрами.

В ЯМР ¹H-спектрах (ДМСО-d₆) протоны соединений ароматических колец обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,52-7,78 м.д., а протон амидной группы в виде синглета в интервале 9,65-14,82 м.д.

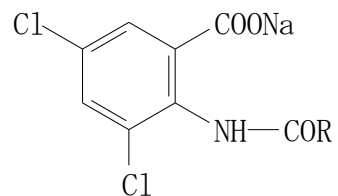


Таблица 2.

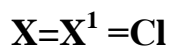
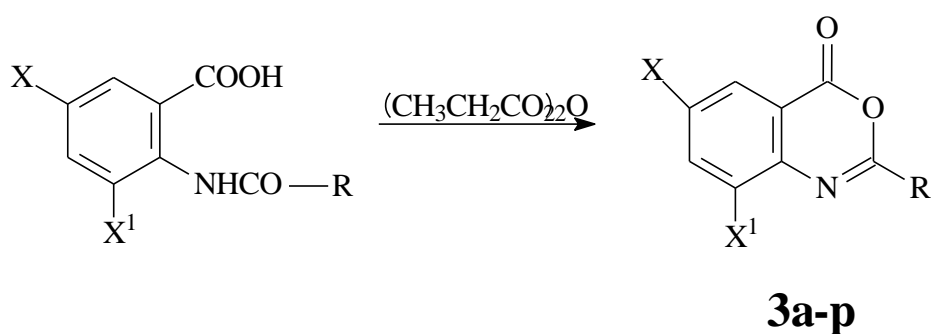
Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных натриевых солей 3,5-дихлорантраниловых кислот.

Со-ед.	R	Выход, %	T _{пл} , °C	Спектры ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
2а	Фурил	45	320-322	6,52-7,23 м (5H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₃); 14,82 с (1H, NHCO).
2б	C ₆ H ₅ CH ₂	56	340-342	2,44-2,96 д (2H, CH ₂); 7,01-7,61 м (7H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₅), 12,00 с (1H, NHCO).
2в	CH ₂ CH ₂ CH ₃	40	270-272	0,90 т(3H, CH ₃) 1,55- 1,62 м (2H, CH ₂) ; 2,18- 2,47 м (2H, CH ₂) ; 7,58- 7,78 д (2H, C ₆ H ₂) ; 9,65 (с, 1H, NHCO)

2.3. 3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНЫ ИХ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА.

В результате реакции внутримолекулярной циклизации N-фенилацетил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (**1а**) в среде пропионового ангидрида при 80°C в течение 1 ч был получен 2-бензил-6,8-галоген(Н) -3,1-бензоксазин-4(3Н)-он (**3а**). Аналогично получены соединения **3б-р**.

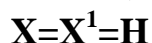
Схема 3



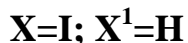
R=CH₂C₆H₅ (**3а**); R=Ad (**3б**); R=C₆H₅ (**3в**); R=CH₂CH₂CH₃(**3г**); R=(CH₂)₃Cl(**3д**); R= фурил (**3е**).



R=4-NO₂ C₆H₄ (**3ж**); R=CONHCH₂CHCH₂ (**3з**)[122]; R= Ad (**3и**)[105]



R= Ad (**3к**) [117].



R=3-NO₂C₆H₄ (**3л**); R= C₆H₅ (**3м**); R= CH₂CH₂CH₃ (**3н**); R= CH₂C₆H₅ (**3о**); R=4-CH₃C₆H₄ (**3п**); R=фурил (**3р**).

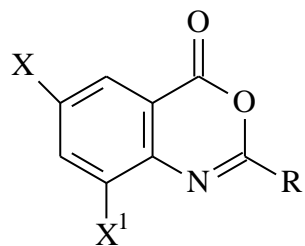
Соединения **3ж**, **3л-р**-являются известными [123, 124] на их основе получены новые вещества с адамантильным заместителем. Физико-химические характеристики и спектральные данные синтезированных соединений представлены в табл.2.

Это кристаллические вещества желтого, белого или белого с розоватым оттенком цвета, нерастворимые в воде, растворимые в ДМСО, ДМФА, этаноле.

Общими фрагментами данных соединений являются бензольное кольцо и лактонная группа.

В ИК-спектрах соединения **3a** снятого в таб. KBr, наблюдается полоса поглощения карбонила лактонной группы при 1772 см^{-1} .

В ЯМР ^1H -спектрах (ДМСО- d_6) синтезированных соединений протоны ароматических колец бензоксаинонового цикла и заместителей во втором положении обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 7,18-7,85 м.д.



Физико-химические и спектральные характеристики 6,8-дихлор-3,1-бензоксазин-4-онов

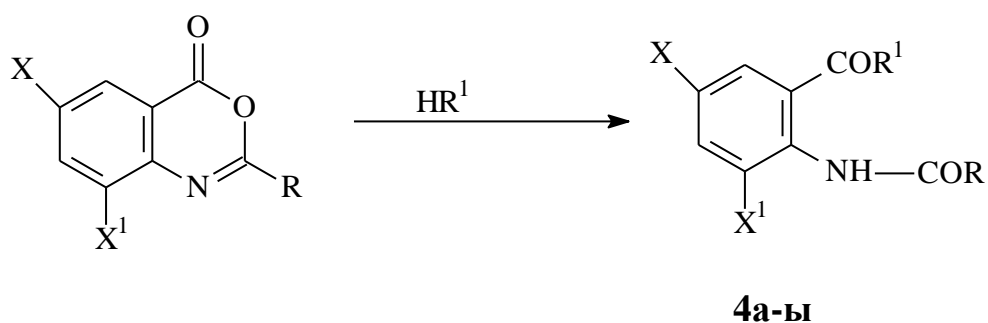
Таблица 3

Соединение	X=X ¹	R	T пл., °C	Выход,%	ИК спектр, ν, см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м.д.
3а	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	180-182	54,5	1772 <u>COO</u>	3,96-4,17 д (2H, CH ₂); 7,21-7,71 м (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅).
3б	Cl	Ad	176-178	42,0	-	1,65-1,90 м (15H, Ad); 7,42-7,76 д (2H, C ₆ H ₂).
3в	Cl	C ₆ H ₅	174-176	75,0	-	7,27-7,85 м(7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅)
3г	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	130-132	41,0	-	0,90-0,97 д (,3H, CH ₃) ; 2,12-2,46 м (2H,CH ₂) ; 2,76-2,88 т (2H,CH ₂) ; 7,41-7,56 д (2H, C ₆ H ₂)
3д	Cl	(CH ₂) ₃ Cl	203-205	40,0	-	1,84-1,98 д (2H, CH ₂); 2,13-2,44 м (2H, CH ₂); 3,55-3,68 т (2H,CH ₂); 7,51-7,61 д (2H, C ₆ H ₂)
3е	Cl	фурил	160-162	63,0	-	7,18-7,77 м (5H, C ₆ H ₂ ,C ₄ H ₃)
3к	H	Ad	146-148	44,0	-	1,63-1,91 м (15H, Ad); 7,42-7,76 д (2H, C ₆ H ₂).

2.4. ПОЛУЧЕНИЕ АМИДОВ N-АЦИЛ- МОНО(ДИ)ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Дециклизацией 2-арил(алкил)-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами в среде 95%-ного этанола в присутствии триэтиламина при температуре 18-20°C были получены амиды N-ацил-моно-(ди)галоген (Н) антраниловых кислот [109]:

Схема 4



$X=X^1=Cl$ $R=CH_2C_6H_5$:

$R^1=NHAd$ (**4а**); $R^1=NH(CH_2)_2OH$ (**4б**); $R^1=NH C_2H_5$ (**4в**);

$R^1=$ морфолил (**4г**); $R^1=N(CH_3)_2$ (**4д**); $R^1=NHCH_2C_6H_5$ (**4е**); $R^1=NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**4ж**).

$R=Ad$:

$R^1=NH(CH_2)_2OH$ (**4з**); $N(C_2H_5)_2$ (**4и**); $R^1=$ морфолил (**4к**); $R^1=NH C_2H_5$ (**4л**);

$R^1=NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**4м**); $R^1=NHCH_3$ (**4н**);

$X=Br$; $X^1=H$ $R^1=NHAd$:

$R=4-NO_2 C_6H_5$ (**4о**); $R=CONHCH_2CHCH_2$ (**4п**);

$X=I$; $X^1=H$ $R^1=NHAd$:

$R=3-NO_2C_6H_5$ (**4р**); $R=C_6H_5$ (**4с**); $R=CH_2CH_2CH_3$ (**4т**); $R=CH_2C_6H_5$ (**4у**);

$R=4-CH_3C_6H_5$ (**4ф**); $R=$ фурил (**4ч**).

$X=X^1=Cl$ $R^1=NHAd$

$R=C_6H_5$ (**4ш**); $R=CH_2CH_2CH_3$ (**4э**); $R=$ фурил (**4ю**).

$X=X^1=H$ $R=NHAd$

$R^1=$ пиридил (**4я**); $R^1=NH C_4H_9$ (**4й**); $R^1=NHCH(CH_3)CH_2C_6H_5$ (**4х**); $R^1=NHCH(CH_3)_2$ (**4ц**); $R^1=NHCH_2C_6H_5$ (**4щ**).

$X=Br$; $X^1=H$ $R=NHAd$:

$R^1=NHCH_2C_6H_5$ (**4ы**).

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных амидов N-ацилгалоген(Н)антралиловых кислот приведены в табл. 4.

Полученные соединения являются кристаллическими веществами белого, белого с желтоватым оттенком или желтого цвета, нерастворимыми в воде, растворимыми в ДМСО, ДМФА.

Бензольное кольцо, амидная группа и NH-ацильный фрагмент являются общими элементами структуры.

В ИК-спектрах соединений **4а**, **г**, **л**, **м**, наблюдаются полосы поглощения вторичных амино- ($3304-3240\text{ см}^{-1}$) и карбонильных групп ($1704-1620\text{ см}^{-1}$) амидного фрагмента.

В ЯМР ^1H -спектрах (ДМСО- d_6) полученных амидов протоны ароматических колец обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 7,16-8,28 м.д., протон амидной группы в виде синглета 8,04-9,94, а NH ацильного фрагмента в области 9,05-11,72 м.д.

Введение в структуру молекулы электроноакцепторной нитрогруппы ароматического фрагмента приводит к тому, что химический сдвиг протона наблюдается в более слабом поле, а именно, в области 15,79 и 15,24 м.д. у соединений **4о** и **4р** соответственно.

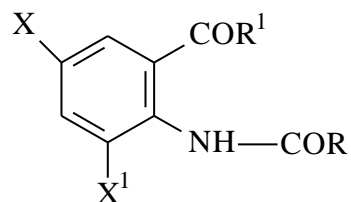


Таблица 4

Физико-химические и спектральные характеристики амидов N-ацил-моно(ди)галоген(Н)антраниловых кислот

Соединение	X	X ¹	R	R ¹	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, ν, см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4а	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHAd	210-212	40,0	3304 <u>NHCO</u> ; 3220 <u>CONH</u> ; 1704 <u>CONH</u>	1,55-2,08 м (15H, Ad); 3,65 с (2H, CH ₂); 7,22-7,51 м (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅); 8,21 с (H, CONH); 11,72 с (H, NHCO)
4б	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	180-182	48	-	3,19-3,78 м (4H, 2CH ₂); 4,35 с (2H, CH ₂); 7,16-7,56 (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅); 8,04 с (H, CONH); 9,70 с (H, NHCO)
4в	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHC ₂ H ₅	218-220	45	-	0,92-1,07 т (3H, CH ₃); 2,96-3,27 м (4H,2CH ₂); 7,19-7,67 м (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅); 8,15 с (H, CONH); 9,78 с (H, NHCO)
4г	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	морфолил	176-178	44	3240 <u>NHCO</u> ; 1620 <u>CON</u> ;	3,6 с (2H, CH ₂); 3,19-3,56 м (8H, C ₄ H ₈); 7,21-7,56 м (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅); 9,91 с (NHCO)
4д	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	183-185	58,3	-	2,49 с (6H, 2CH ₃); 3,59 с (2H,CH ₂); 7,19-7,62 м (7H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅); 9,52 с (H, NHCO)
4е	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	215-217	45	-	3,59 с (2H, CH ₂); 4,35 д (2H,CH ₂); 7,23-7,79 м (12H C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅ C ₆ H ₅); 9,94 с (CONH); 9,99 (NHCO)
4ж	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NH (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	199-200	45	.-	0,9 м (6H, CH ₃); 1,29-1,38 м (2H, CH ₂); 1,57-1,66 м (1H, CH); 3,00-3,14 м (2H, CH ₂); 3,6 с (1H, CH ₂); 7,29-8,28 м (8H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅ +CONH); 9,56 с (1H, NHCO)

4з	Cl	Cl	Ad	NHCH ₂ CH ₂ OH	145-147	45	-	1,68-1,98 д (15H, Ad); 3,18-3,61м (4H,2CH ₂); 7,32-7,56 м (2H, C ₆ H ₂); 8,16 с (CONH); 9,05 с (1H, NHCO)
4и	Cl	Cl	Ad	N(C ₂ H ₅) ₂	202-204	41,7		1,02-1,28 м (6H, 2CH ₃); 1,69-2,00 м (15H, Ad); 2,81-3,00 м (4H, 2CH ₂); 7,32-7,63 м (2H, C ₆ H ₂); 11,0 с (1H,NHCO)
4к	Cl	Cl	Ad	морфолил	257-259	49		1,50-1,94 д (15H, Ad); 3,20-3,44 м (8H, морфолил); 7,35-7,65 м (2H, C ₆ H ₂); 9,08 с (1H, NHCO)
4л	Cl	Cl	Ad	NHC ₂ H ₅	188-190	40	3280 <u>NHCO</u> ; 3128 <u>CONH</u> ; 1664 <u>CONH</u> ; 1600 <u>NHCO</u>	1,05-1,38 д (3H, CH ₃); 2,46-2,69 д (15H, Ad); 7,34-7,61м (2H, C ₆ H ₂); 8,23с (1H, CONH); 10,03 с (1H, NHCO)
4м	Cl	Cl	Ad	NH (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	219-202	42	3304 <u>NHCO</u> ; 3200 <u>CONH</u> ; 1664 <u>CONH</u> ; 1640 <u>NHCO</u>	0,87-0,93 м (6H, CH ₃); 1,58-1,87 д (15H, Ad); 3,06-3,19 м (4H, 2CH ₂); 3,95 м (1H, CH); 7,30-7,51 м (2H, C ₆ H ₂); 8,01 с (1H, CONH); 8,97с (1H, NHCO)
4н	Cl	Cl	Ad	NHCH ₃	253-254	42	-	1,05-1,38 д (3H, CH ₃); 2,46-2,69 д (15H, Ad); 7,34-7,61 м (2H, C ₆ H ₂); 8,19 с (1H, CONH); 10,03 с (1H, NHCO)
4о	H	Br	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NHAd	224-226	63	-	1,88 д (15H, Ad); 7,41-8,56 м (8H, C ₆ H ₃ ,C ₆ H ₄ + CONH); 15,79 с (1H, NHCO)
4п	H	Br	CONHCH ₂ CH CH ₂	NHAd	266-267	81	.	1,65 д (15H, Ad); 3,77-3,81 д (2H, 2CH ₂); 5,04-5,14 т (2H, CH ₂); 5,60-5,92 м (1H, CH); 7,29-8,46 м (3H, C ₆ H ₃); 8,71 с (1H, CONH), 14,35 с (1H, NHCO)
4р	I	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	NHAd	233-235	70	.	1,86 д (15H, Ad); 7,37-8,67 м (8H, C ₆ H ₃ ,C ₆ H ₄ +CONH); 15,24 с (1H, NHCO)
4с	I	H	C ₆ H ₅	NHAd	233-235	61	-	1,62 д (15H, Ad); 7,24-8,44 м (8H, C ₆ H ₃ ,C ₆ H ₅); 10,08 с (1H, CONH); 14,90 с (1H,NHCO)
4т	I	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHAd	243-244	46,0	-	0,90 т (3H,CH ₃); 1,59 д (15H, Ad); 1,89-2,45 м (4H, CH ₂ CH ₂); 7,24-8,25 м (4H, C ₆ H ₃ +CONH); 13,70 с (1H, NHCO)

4у	I	H	CH ₂ C ₆ H ₅	NHAd	220-222	54		1,61 д (15H, Ad); 3,55 с (1H, CH ₂) 7,22-8,19 м (9H, C ₆ H ₄ ,C ₆ H ₅ +NHCO); 14,18 с (1H, NHCO)
4ф	I	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	NHAd	125-127	73		1,45 д (15H, Ad); 2,40 с (3H,CH ₃) ; 7,23-7,99 м (7H, C ₆ H ₃ ,C ₆ H ₄); 8,52 с (1H, CONH); 11,56 с (1H, NHCO)
4ч	I	H	фурил	NHAd	230-231	60		1,76-1,89 м (15H, Ad); 6,61-8,3 м (6H, C ₆ H ₃ ,C ₄ H ₃ +CONH); 9,97 с (1H, NHCO)
4ш	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHAd	174-179	75		1,21-1,73 м (15H, Ad) ; 7,27-7,85 м (8H, C ₆ H ₂ ,C ₆ H ₅ +CONH) ; 11,00 с(1H, NHCO)
4э	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHAd	220-222	80		0,90-0,97 т(3H, CH ₃) ; 1,61-1,79 (М, 15H,Ad) ; 2,12-2,46 м (2H,CH ₂) ; 2,76-2,88 т (2H,CH ₂) ; 7,41-7,56т (3H, C ₆ H ₂ +CONH) ; 9,55с (1H, NHCO)
4ю	Cl	Cl	фурил	NHAd	120-122	58		1,16-1,73 м (15H,Ad) ; 7,18-7,77 м (6H, C ₆ H ₂ ,C ₄ H ₃ +CONH) ; 9,99с (NHCO).
4я	H	H	Ad	пиридинил	230-232	45,5	-	1,70-2,03 д (15H, Ad); 7,04-7,97 м (9H, C ₆ H ₄ ,C ₅ H ₅); 10,69 с (1H, CONH), 10,81 с (1H, NHCO).
4й	H	H	Ad	NHC ₄ H ₉	138-140	40	-	1,06-1,21 т (3H, CH ₃); 1,71-2,04 д (15H, Ad); 6,96-8,47 м(5H, C ₆ H ₄ +1H, CONH), 11,46 с (1H, NHCO).
4х	H	H	Ad	NHCH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	180-182	72,3		1,14-1,20 т(3H, CH ₃); 1,69-1,92д(15H, Ad); 6,94-8,41 м (9H, C ₆ H ₄ ,C ₆ H ₄ +, CONH), 11,24 с (1H, NHCO).
4ц	H	H	Ad	NHCH(CH ₃) ₂	184-186	47,3		1,15-1,22 т (6H, 2CH ₃); 1,46-1,88 д (15H, Ad); 6,98-8,44 м (5H, C ₆ H ₄ + CONH), 11,42 с (1H, NHCO).
4щ	H	H	Ad	NHCH ₂ C ₆ H ₅	296-298	40	.	1,67-1,88 д (15H, Ad); 3,71 д (2H, CH ₂); 6,76-7,57м (9H, C ₆ H ₄ ,C ₆ H ₅); 10,19 с (1H,CONH), 10,44 с (1H, NHCO).
4ы	H	Br	Ad	NHCH ₂ C ₆ H ₅	178-180	47,0		1,69-2,02 д (15H, Ad); 4,41-4,47 д (2H, CH ₂); 7,22-7,89 м (8H, C ₆ H ₃ ,C ₆ H ₅); 9,28с (1H, CONH), 11,36 с (1H, NHCO).

2.5. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АРИЛАМИДОВ N-АДАМАНТОИЛ- N- ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ.

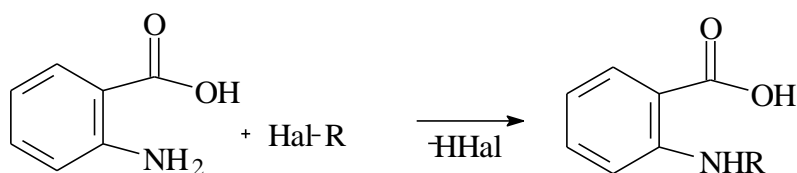
В обзоре литературы показано, что в ряду ариламинов N-ацил-N-замещенных антраниловых кислот, в частности, 4-броманилид N-адамантоил-N-аллилантраниловой кислоты, проявляет высокую противовоспалительную и анальгетическую активности в сочетании с низкой токсичностью[117].

С целью поиска новых биологически активных соединений содержащих адамантильный заместитель в ряду использован димагнезиламинный способ. Впервые димагнезиламинный метод для синтеза ариламинов был предложен профессорами П.А. Петюниным и Ю.В. Кожевниковым [114, 115], который значительно увеличивал выход конечных продуктов.

Известные в литературе ариламиды N-алкил (бензил, аллил) антраниловых кислот и 3,5- дихлорантраниловой кислоты [91, 125] были использованы для синтеза ариламинов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот и 3,5- дихлорантраниловой кислоты.

Путем алкилирования антранилата калия алкил (алкенил) галогенидами получены соответствующие N-замещенные-антраниловые кислоты:

Схема 5.

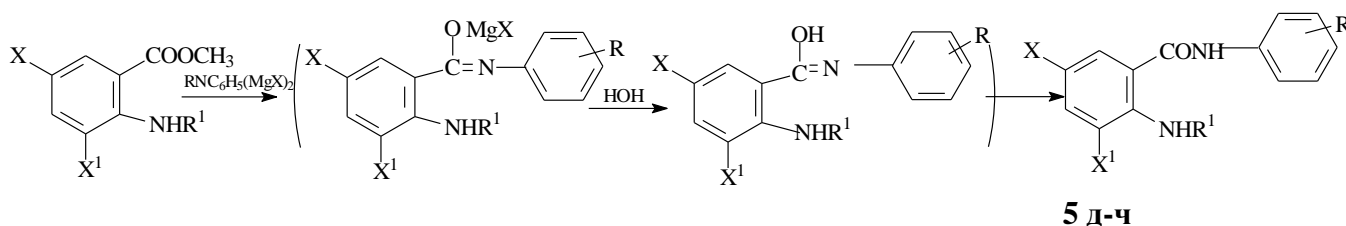


R=CH₃ (5a); C₂H₅ (5б); CH₂CH=CH₂ (5в); CH₂C₆H₅ (5г).

Путем этерификации N-замещенных антраниловых кислот и 3,5-дихлорантраниловой кислоты осуществлен синтез соответствующих

метиловых эфиров, из которых димагнезиламинным способом получены ариламида **5 д-ч**

Схема 6



$R^1=H$: $X=X^1=H$: $R=4-Cl$ (**5д**); $R=2-Cl$ (**5ж**).

$X=X^1=Cl$: $R=4-OC_2H_5$ (**5з**).

$R^1=CH_3$: $X=X=H$: $R=4-OCH_3$ (**5и**); $R=3Br$ (**5к**); $R=4-CH_3$ (**5л**); $R=2-Cl$ (**5м**);
 $R=H$ (**5н**);

$R=2-OCH_3$ (**5о**); $R=2Br$ (**5п**).

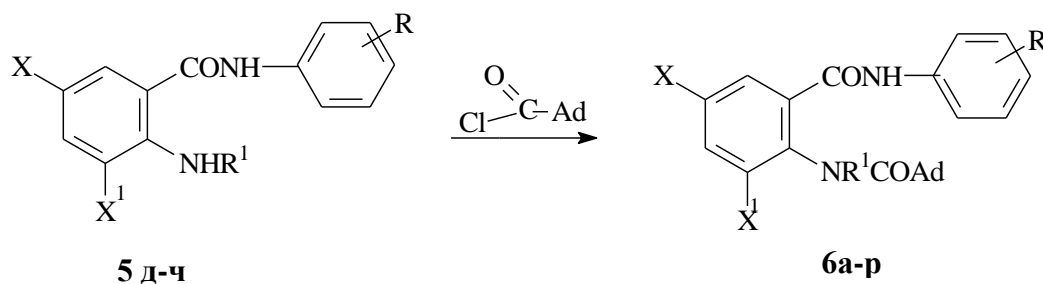
$R^1=CH_2CH_3$: $X=X=H$: $R=3-Cl$ (**5р**).

$R^1=CH_2C_6H_4$: $X=X=H$: $R=4-CH_3$ (**5с**); $R=4-Br$ (**5т**)

$R^1=CH_2CHCH_2$: $X=X=H$: $R=2-CH_3$ (**5у**); $R=H$ (**5ф**); $R=2$ -пиридил (**5ч**).

Путем ацилирования ариламидов 3,5-дихлорантраниловой кислоты и N-замещенных антраниловых кислот в среде бензола хлорангидридом адамантанкарбоновой кислоты при нагревании в течение одного часа, были получены ариламида N-адамантоил-3,5-дихлорантраниловой кислоты N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот по следующей схеме:

Схема 7.



$R^1=H$: $X=X^1=H$: $R=4-Cl$ (**6а**); $R=2-Cl$ (**6б**).

$X=X^1=Cl$: $R=4-OC_2H_5$ (**6в**).

$R^1=CH_3$: $X=X=H$: $R=4-OCH_3$ (**6г**); $R=3Br$ (**6д**); $R=4-CH_3$ (**6е**);
 $R=2-Cl$ (**6ж**); $R=H$ (**6з**);

$R=2-OCH_3$ (**6и**); $R=2Br$ (**6к**).

$R^1=CH_2CH_3$: $X=X=H$: $R=3-Cl$ (**6л**).

$R^1=CH_2C_6H_4$: $X=X=H$: $R=4-CH_3$ (**6м**); $R=4-Br$ (**6н**)

$R^1=CH_2CHCH_2$: $X=X=H$: $R=2-CH_3$ (**6о**); $R=H$ (**6п**); $R=2$ -пиридил (**6р**).

Физико-химические и спектральные характеристики представлены в таблице 5.

Ариламиды N-адамантоил-3,5-дихлорантраниловой кислоты и N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот представляют собой белые кристаллические вещества растворимые в ацетоне, ДМФА и ДМСО, этаноле и нерастворимые в воде.

Ароматическое кольцо, адамантильный остаток и амидная группа являются общими фрагментами полученных веществ.

В ИК-спектрах соединений **6a**, **6d**, **6n** в ариламидном фрагменте полоса поглощения вторичной аминогруппы наблюдается при $3272-3296\text{ см}^{-1}$, а карбонила – $1700-1648\text{ см}^{-1}$ амидного фрагмента.

В ЯМР ^1H -спектрах (ДМСО- d_6) сигнал протонов адамантилового фрагмента прописываются в виде дуплета или мультиплета 1,22- 2,02 м.д., протоны ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,52-8,26 м.д., синглет протона амидной группы присутствует в области 9,28-10,39 м.д., а сигнал протона NH-ацильного фрагмента соединений **6a-6в** в интервале – 9,76 - 11,10 м.д.

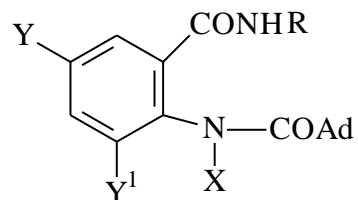


Таблица 5

Физико-химические и спектральные характеристики ариламинов-N-адамантил-N-замещенных-антралиновых кислот

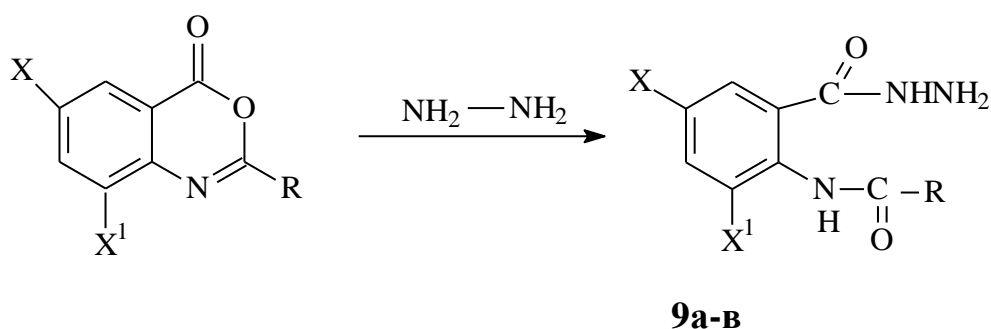
Соединение	Y ¹	Y	X	R	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, ν , см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ , м.д.
6а	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	280-282	73, 2	3280 <u>NHCO</u> ; 3152 <u>CONH</u> ; 1648 <u>CONH</u> ; 1608 <u>NHCO</u>	1,68-2,01 д (15H, Ad); 7,00-7,79 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 10,38 с (H, CONH), 10,80 с (H, NHCO).
6б	H	H	H	2-ClC ₆ H ₄	159-160	80	-	1,69-2,02 д (15H, Ad); 7,26-7,42 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 10,08 с (H, CONH), 11,10 с (1H, NHCO).
6в	Cl	Cl	H	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅	278-280	49,0	-	1,25-1,39 м (6H, 2CH ₃); 1,64-1,93 д (15H, Ad); 3,84-4,04 м (4H, 2CH ₂); 6,78-7,58 м (6H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₄); 8,90 с (1H, CONH); 9,76 с (1H, NHCO).
6г	H	H	CH ₃	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	168-170	43,0	-	1,22-1,92 м (21H, Ad+6H, 2CH ₃); 6,72-7,51 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,88 с (1H, CONH).
6д	H	H	CH ₃	3-BrC ₆ H ₄	140-142	43,2	3272 <u>CONH</u> ; 1700 <u>CONH</u> ; 1636 <u>NCO</u>	1,52-1,94 д (15H, Ad); 6,52-7,96 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,97 с (1H, CONH).
6е	H	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	185-187	44,1	-	1,30-1,69 м (21H, Ad+6H, 2CH ₃); 7,08-7,53 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,96 с (1H, CONH).
6ж	H	H	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	132-134	49,0	-	1,50-1,72 м (18H, Ad+3H, CH ₃); 6,62-7,82 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,82 с (1H, CONH).

бз	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	224-225	53,0	-	1,50-1,67 м (18H, Ad+3H, CH ₃); 6,96-7,62 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 10,07с (1H, CONH).
би	H	H	CH ₃	2- OCH ₃ C ₆ H ₄	160-162	55,6	-	1,35-1,75 м (21H, Ad+6H, 2CH ₃); 6,85-8,26 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,85 с (1H, CONH).
бк	H	H	CH ₃	2-BrC ₆ H ₄	142-144	44,0	-	1,51-1,72 д (15H, Ad); 7,06-7,74м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,72 с (1H, CONH).
бл	H	H	C ₂ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	282-284	57,1	-	1,22-1,29 м (3H, CH ₃) 1,73-1,95 д (15H, Ad); 2,47-2,67 м (2H, CH ₂); 7,32-8,03 м (8H, 2Ar); 10,35 с (1H, CONH).
бм	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	208-210	42,3	-	1,50-1,90 м (18H, Ad+3H, CH ₃); 3,20 с (2H, CH ₂); 7,08-7,53 м (13H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄); 10,03 с (1H, CONH).
бн	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	228-230	40,0	3296 <u>CONH</u> ; 1688 <u>CONH</u> ; 1596 <u>NCO</u>	1,53-1,89 м (15H, Ad); 3,18 с (2H, CH ₂); 7,16-7,64 м (13H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄); 10,01 с (1H, CONH).
бо	H	H	CH ₂ - CH= CH ₂	2-CH ₃ C ₆ H ₄	152-154	43,3	-	1,50-1,77 м (18H, Ad+3H, CH ₃); 2,45 д (4H, 2CH ₂); 4,81-4,99 м (1H, CH); 7,20-7,58 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₄); 9,55 с (1H, CONH).
бп	H	H	CH ₂ - CH= CH ₂	C ₆ H ₅	204-206	40,0	-	1,50-1,76 м (18H, Ad+3H, CH ₃); 3,16 д (4H, 2CH ₂); 4,98 м (1H, CH); 7,14-7,61м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 10,07 с (1H, CONH).
бр	H	H	CH ₂ - CH= CH ₂	2-пиридил	190-192	90,0	-	1,50-1,66 м (15H, Ad); 3,14 д 4H, 2CH ₂); 4,81-4,97 м 1H, CH); 7,04-8,19 м 8H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₄); 10,39 с (1H, CONH).

2.6. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГИДРАЗИДОВ N-АЦИЛ-ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

При взаимодействии 3,1-бензоксазин-4-онов с гидразин гидратом в среде 95%-ного этанола при температуре 18-20°C при постоянном перемешивании в течение 1 ч получены гидразиды N-адамантоилгалоген-(Н)антраниловых кислот **9a - в** [109]:

Схема 8



$X=\text{Br}$ $X^1=\text{H}$ $R=\text{Ad}$ (**9a**) [127], $X=X^1=\text{Cl}$ $R=\text{Ad}$ (**9б**),

$X=X^1=\text{H}$ $R=\text{Ad}$ (**9в**).

Соединение **9a** описан в литературе [126]. Физико-химические свойства и данные ЯМР ^1H - и ИК-спектров гидразидов N-адамантоил-3,5-дихлор(Н)антраниловых кислот представлены в табл. 6.

Это белые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО и диоксане, нерастворимые в воде, этаноле.

Общими фрагментами полученных соединений являются ароматическое кольцо, амидная и гидразидная группы.

В ИК-спектре соединения **9б** первичная аминогруппа гидразидного фрагмента подтверждается присутствием характерной полосы поглощения при 3880 см^{-1} , вторичные аминогруппы N-ацильного и гидразидного фрагментов наблюдаются при 3320 и 3449 см^{-1} , а карбонилы этих же групп – 1600 и 1680 см^{-1} .

В ЯМР ^1H -спектрах соединений **9б**, **9в**, записанных в ДМСО- d_6 , мультиплет адамантильного остатка наблюдается в интервале 1,65-2,07 м.д. Уширенный сигнал протонов первичной аминогруппы гидразидного

фрагмента обнаруживаются в интервале 6,40-6,77 м.д. Протоны ароматического кольца и протоны CONH гидразидной группы и NH-ацильного фрагмента прописываются в виде мультиплета в интервале 7,29-7,66 м.д.

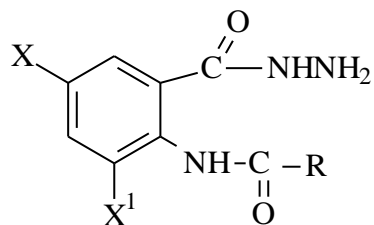


Таблица 6

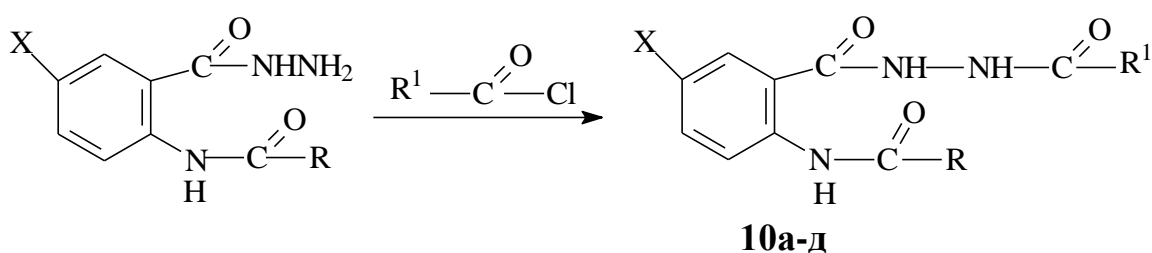
Физико-химические и спектральные свойства гидразидов N-адамантоил-3,5-дихлор(Н)антраниловых кислот

Соединение	X	X ¹	R	Т пл., °С	Выход, %	ИК спектр, ν , см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ЯМР ¹ H (ДМСО- d ₆), δ , м.д.
9б	Cl	Cl	Ad	169-170	60	3880 <u>NH₂</u> , 3449 <u>NHCO</u> ; 3320 <u>CONH</u> ; 1680 <u>CONH</u> ; 1600 <u>NHCO</u>	1,70-2,07 м (15H, Ad); 6,41- 6,76 ушир. (2H, NH ₂); 7,29-7,63 м (4H, C ₆ H ₂ +CONH+NHCO)
9в	H	H	Ad	170-171	63	–	1,65-2,00 м (15H, Ad); 6,40- 6,77 ушир. (2H, NH ₂); 7,30-7,66 м (6H, C ₆ H ₄ +CONH+NHCO)

2.7. ПОЛУЧЕНИЕ N-АЦИЛГИДРАЗИДОВ N-АЦИЛ-5-БРОМ(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Ацилированием гидразидов N-ацил-5-бром(Н)антраниловых кислот различными хлорангидридами кислот в бензоле при нагревании до 80°C в течение 1 ч были получены N-ацилгидразиды N-ацил- бром(Н) антраниловых кислот (**10а-д**) [109, 127, 128]:

Схема 9



X=Br

R= Ad: R¹=фурил (**10а**), R¹=4-CH₃C₆H₄ (**10б**); R¹=C₆H₅ (**10в**),
R¹=4-NO₂C₆H₄ (**10г**).

X=H

R=CH(CH₃)₂, R¹= Ad (**10д**).

Физико-химические свойства и данные ЯМР ¹H - и ИК - спектров полученных соединений представлены в табл. 7.

Синтезированные соединения – белые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО и диоксане, нерастворимые в воде и этаноле.

Общими фрагментами полученных соединений являются ароматическое кольцо, NH - ацильная и N - ацилгидразидная группы.

В ИК - спектрах соединений **10в**, **10г** снятых в таб. КВr, полосы поглощения трех вторичных аминогрупп NH-ацильного и N-ацилгидразидного фрагментов наблюдаются при 3240-33763240 см⁻¹, а карбонилы этих же групп в интервале 1708-1576 см⁻¹.

В ЯМР ¹H-спектрах (ДМСО-d₆) протоны ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,60-8,58 м.д. Сигнал

протона амидной группы гидразидного фрагмента присутствует в виде синглета в области 10,47-10,53 м.д., протоны ацильного фрагмента гидразидной группы в интервале 10,76-10,99 м.д., а протон N-ацильного фрагмента антраиловой кислоты в более слабом поле при 10,23-11,30 м.д.

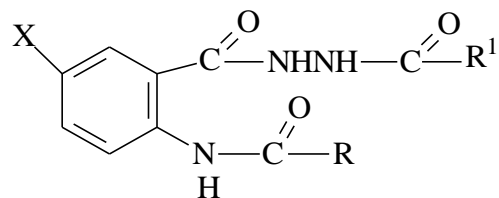


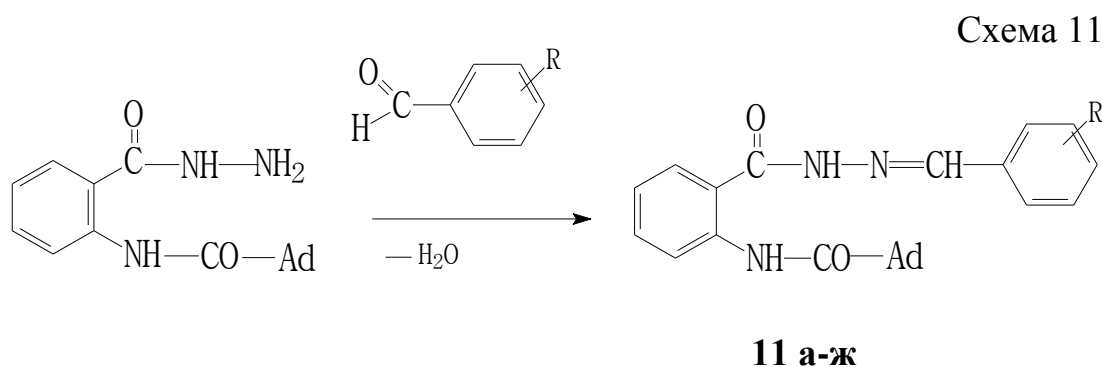
Таблица 7

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

Соединение	X	R	R ¹	T пл., °C	Выход, %	ИК спектр, ν, см ⁻¹ (таб. KBr)	Спектры ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м.д.
1	2	4	5	6	7	8	9
10а	Br	Ad	Фурил	219-220	40		1,66-1,99 м (15H, Ad); 6,60-8,51 м (6H, C ₆ H ₃ , C ₄ H ₃); 10,47 с (1H, CONH); 10,79 с (1H, NHCO); 11,00 с (1H, NHCO).
10б	Br	Ad	4-CH ₃ C ₆ H ₄	270-271	45,4		1,66-1,99 м (15H, Ad); 2,35 с (3H, CH ₃); 7,22-8,41 м (7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄); 10,48 с (1H, CONH); 10,99 с (H, NHCO); 11,30 с (1H, NHCO).
10в	Br	Ad	C ₆ H ₅	274-275	60,0	3368 <u>NHCO</u> ; 3240 <u>CONHNHCO</u> , <u>CONH</u> ; 1704 <u>CONH</u> ; 1656 <u>CONHNHCO</u> ; 1576 <u>NHCO</u> .	1,66-1,99 м (15H, Ad); 7,44-8,51 м (8H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₅); 10,56 с (1H, CONH); 10,76 с (1H, NHCO); 10,98 с (1H, NHCO).
10г	Br	Ad	4-NO ₂ C ₆ H ₄	299-301	43,8	3376 <u>NHCO</u> ; 3240 <u>CONHNHCO</u> , <u>CONH</u> ; 1708 <u>CONH</u> ; 1650 <u>CONHNHCO</u> ; 1600 <u>NHCO</u> .	1,66-1,99 м (15H, Ad); 7,64-8,53 м (7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₄); 10,98 d (3H, CONH+ 2NHCO).
10д	H	CH(CH ₃) ₂	Ad	200-202	41,0		1,16-1,23 м (6H, 2 CH ₃); 1,98-2,01 d (15H, Ad); 3,15 с (1H, CH); 7,45-7,94 м (6H C ₆ H ₄ +CONH+NHCO); 10,23 с (1H, NHCO).

2.8. R-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДЫ N-АДАМАНТОИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ИХ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА.

Для синтеза бензилиденгидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты проводили реакцию конденсации гидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты с бензальдегидами.



R=3-(2-OH-3-NO₂) фенил (**11а**); R=H (**11б**); R=4-NO₂ (**11в**);

R=4-CH₃ (**11г**); R=4-I (**11д**); R=2-NO₂ (**11е**); R=4-(C₂H₅)₂N (**11ж**).

Это белые, с желтоватым оттенком кристаллические вещества растворимые в ацетоне, ДМФА и ДМСО, не растворимые в воде, этаноле.

В ИК - спектрах соединений **11а, г** (таб. KBr) полоса поглощения вторичных аминогрупп бензилиденгидразидного фрагмента и NH-адамантоильного фрагментов присутствует в области 3666-3272 см⁻¹, а карбонилы этих же групп – 1712-1600 см⁻¹ и протоны азометиновой группы N=CH в 1460-1464 м.д.

В ЯМР ¹H-спектрах соединений **11а-ж**, записанных в ДМСО-d₆, дублет протонов адантильного остатка наблюдаются в интервале 1,22-2,08 м.д. Протоны ароматических колец обнаруживаются в виде мультиплетов в интервале 6,72-8,44 м.д. Протон амидной группы гидразонного фрагмента прописываются в виде синглета в интервале 8,86 - 11,46 м.д., а протон N-ацильного фрагмента в виде синглета в более слабом поле 9,10-12,15 м.д.

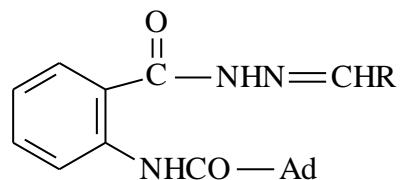


Таблица 8.

Физико-химические свойства и спектральные характеристики гидразонов антраниловой кислоты

соединение	R	$t_{\text{пл}}$	Выход	ИК-спектр, см^{-1} , (KBr – таблетки)	Спектры ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м.д.
11а	3-(2-гидрокси-3-нитро)фенил	268-270	45,0	3904 OH ; 3366 NHCO CONH ; 1644 CONH ; 1600 NHCO ; 1584 NO_2 1460 $\text{N}=\text{CH}$	1,73-1,91 д (15H, Ad); 3,52 с (H, CH); 6,95-8,62 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_3+\text{CONH}$); 11,46 с (H, NHCO); 12,15 уш.с. (H, OH).
11б	C_6H_5	254-256	67,0	-	1,22-1,69 д (15H, Ad); 3,38 с (H, CH); 6,73-7,61 м (10H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_5+\text{CONH}$); 9,10 с (H, NHCO).
11в	4-нитрофенил	266-268	40,0	-	1,74-2,06 д (15H, Ad); 3,27 с (H, CH); 7,07-8,44 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_4$); 11,00 с (H, CONH); 12,07 с (1H, NHCO).
11г	4-метилфенил	260-262	40,0	3666 NHCO ; 3272 CONH ; 1712 CONH ; 1684 NHCO 1464 $\text{N}=\text{CH}$	1,15-1,28 т (3H, CH ₃); 1,74-2,06 д (15H, Ad); 3,45 с (1H, CH); 7,45-7,94 м (9H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_4+\text{CONH}$); 10,23 с (H, NHCO).
11д	4-йодфенил	200-202	45,0	-	1,78-2,08 д (15H, Ad); 3,53 с (H, CH); 6,72-7,80 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_4$); 8,86 с (1H, CONH); 10,84 с (1H, NHCO).
11е	2-нитрофенил	280-282	56	-	1,72-2,03 д (15H; 3,25 с (H, CH); 7,03-8,43 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_4$); 11,01 с (1H, CONH); 12,13 с (H, NHCO).
11ж	4-диметиламинофенил	220-222	44	-	1,08-1,21 т (3H, CH ₃); 1,67-1,78 д (15H, Ad); 3,27-3,47 м (1H, CH); 6,72-7,80 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_4$); 8,33 с (H, CONH); 11,58 с (H, NHCO).

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 2:

1. Разработаны препаративные методики получения 76 неописанных ранее в литературе соединений:
 - а) путем ацилирования N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, гидразидов N-ацил-5-бром(Н)антраниловых, N-замещенных арил(алкил)амидов различными хлорангидридами кислот получены соответствующие ацильные производные;
 - б) амидированием 2-арил(алкил)-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами синтезированы амиды N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот;
 - в) в результате внутримолекулярной циклизации N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот получены 2-замещенные 6(6,8)-моно(ди)галоген(Н)-3,1-бензоксазин-4-оны.
 - г) дециклизацией 2-замещенных 6(6,8)-моно(ди)галоген(Н)-3,1-бензоксазин-4-онов с гидразингидратом осуществлен синтез гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, соответственно;
 - д) конденсацией гидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты с бензальдегидами получены бензилиденгидразиды антраниловой кислоты.
2. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-, ЯМР ¹H-спектров.
3. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254[®] в системе бензол-ацетон-хлороформ, 9:1:1, пятна детектировали парами йода.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H 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 (дейтерированном диметилсульфоксиде), внутренний стандарт – ГМДС. Расчет химических сдвигов протонов вели по шкале δ , м.д.

ИК - спектры соединений сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках калия бромид (табл. KBr). ИК спектр, ν , cm^{-1} (таб. KBr)

Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254[®] в системе бензол-ацетон-хлороформ, 9:1:1, пятна детектировали парами йода.

***N*-фенилацетил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (1a).** К 0,0048 моль 3,5-дихлорантраниловой кислоты в 5 мл бензола приливают 0,0072 моль хлорангидрида фенилуксусной кислоты в 3 мл бензола нагревают и выдерживают при 80 °С в течение 1 ч. Бензол отгоняют, реакцию массу выливают в воду и нейтрализуют карбонатом натрия. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 95%-ного этанола. Выход продукта: 1,3 г (89,7%). $T_{\text{пл}}=203-204$ °С. Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,62 с (2H, CH_2); 7,21-7,78 м (7H, $\text{C}_6\text{H}_2, \text{C}_6\text{H}_5$); 9,92 с (H, NHCO). ИК-спектр, cm^{-1} (таб. KBr): 3368 (COOH); 3280 (NHCO); 1696 (COOH); 1576 (NHCO).

Соединения ***1б, в, г, д, е*** получены аналогично.

***Натриевая соль N*-фураноил-3, 5-дихлорантраниловой кислоты (2a).** К 0,001 моль *N*-фураноил-3,5-дихлорантраниловой кислоты отмеривают в 10 мл этилового спирта 95% добавляют 0,5 М спиртового раствора NaOH перемешивают в течение часа. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 95%-ного этанола. Выход: 45% $T_{\text{пл}}=320-$

322⁰С. ЯМР-спектр: 6,52-7,23 м (5H, C₆H₂, C₆H₃); 14,82 с (1H, NHCO).

Соединения **2б** и **2в** получены аналогично.

2-(Бензил)-6,8-дихлор-3,1-бензоксазин-4-он (3а). 0,0004 моль N-(фенилацетил)-3,5-дибромантраниловой кислоты нагревают при 80 °С в 10 мл пропионового ангидрида в течение 1 ч. Реакционную массу выливают в стакан, после охлаждения осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход продукта: 0,55 г (54,5%). T_{пл}=180-182⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,96-4,17 д (2H, CH₂); 7,21-7,71 м (7H, C₆H₂,C₆H₅). ИК-спектр, см⁻¹ (таб. KBr): 1772 (COO).

3 б-к получены аналогично.

Адамантиламид N-фенилацетил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (4а). К 0,001 моль 2-бензил-4,6-дихлор-3,1-бензоксазин-4-он в 5 мл 95%-ного этанола прибавляют при перемешивании раствор из 0,001 моль адамантиламина в 3 мл 95%-ного этанола и 2 мл триэтиламина. После выдерживания в течение часа при 18 °С выпадает желтый осадок, который отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход продукта: 0,30 г (40,0%). T_{пл}=210-212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,55-2,08 м (15H, Ad); 3,65 с (2H, CH₂); 7,22-7,51 м (7H, C₆H₂,C₆H₅); 8,21 с (H, CONH); 11,72 с (H, NHCO). ИК-спектр, см⁻¹ (таб. KBr): 3304 NHCO; 3320 CONH, 1704 CONH; 1548 NHCO.

Остальные амиды **4б-ы** получены аналогично.

N-Аллилантраниловая кислота (5в) [125].

К взвеси из 0,40 моль антраниловой кислоты в 55 мл воды, подогретой до 70⁰С, приливают в течение часа 0,40 моль бромистого аллила, выделившийся осадок перемешивают при комнатной температуре 3 часа. Целевой продукт выделяется после разбавления водой в количестве 200 мл. Кристаллизуют из воды. Выход 53,7 г (75,9%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,76 д (2H, CH₂); 5,10 м (2H, =CH₂); 5,73 м (H, -CH=); 6,20-8,03 м (4H, C₆H₄); 12,10 с (H, OH).

Соединения **5 а, б, г** получены аналогично.

Фениламид *N*- аллилантраниловой кислоты (5ф) [125].

К бромистому этилмагнию, полученному из 0,15 моль бромистого этила, 0,15 моль магния в 50 мл абсолютного эфира, прибавляют 0,075 моль анилина в 15 мл абсолютного эфира. Нагревают 30 мин на водяной бане, а затем по каплям прибавляют раствор 0,05 моль метилового эфира *N*-аллилантраниловой кислоты в 20 мл абсолютного эфира и вновь нагревают 30 мин. После завершения реакции магнийорганическое соединение разлагают 10%-ным раствором уксусной кислоты. Эфирную часть отделяют, водный слой экстрагируют 3 раза по 30 мл эфиром. Эфирные части соединяют, эфир отгоняют водяным паром, выделившийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 8,5 г (56%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,78 (2H; CH_2); 5,13 м (2H, $=\text{CH}_2$); 5,16 м (H, $\text{CH}=\text{}$); 6,61-8,0 м (9H, C_6H_5 , C_6H_4); 8,53 с (H, CONH).

Соединения **5 е-у, 5ч** получены аналогично.

4-Хлорфениламид *N*-адамантоил-антраниловой кислоты (6а).

К 0,002 моль 4-хлорфениламиду антраниловой кислоты в 5 мл бензола прибавляют 0,003 моль хлорангирида адамантанкарбоновой кислоты в 3 мл бензола. Нагревают до 80 °С в течение 1 ч. Бензол отгоняют, реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют карбонатом натрия. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход продукта: 0,60 г (73, 20%). $T_{\text{пл}}=280-282$ °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,68-2,01 д (15H, Ad); 7,00-7,79 м (8H, C_6H_4 , C_6H_4); 10,38 с H, CONH), 10,80 с (H, NHCO). Соединения **6б-р** получены аналогично.

Гидразид *NH*-адамантоил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (9б).

К 0,001 моль 2-адамантил-4,6-дихлор-3,1-бензоксазин-4-она в 10 мл 95%-ного этанола прибавляют 0,0012 моль гидразингидрата в 5 мл 95%-ного этанола. Реакционную смесь оставляют при температуре 18-20 °С на 1 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из изопропилового спирта. Выход продукта: 0,30 г (60,0%). $T_{\text{пл}}=169-170$ °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,70-2,47 м (15H, Ad); 6,41-6,76 ушин. (2H, NH_2); 7,29-7,63 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_2+\text{CONH}$, NHCO). ИК-спектр, cm^{-1} (таб. KBr): 3880 (NH_2); 3449 (NHCO); 3320 (CONH); 1680 (CONH); 1600 (NHCO).

Соединения **9 а**, **9 в** получены аналогично.

Бензоилгидразид N-адамантоил 3,5-дихлорантраниловой кислоты (10в).

К 0,0005 моль гидразида N-адамантоил-3,5-дихлорантраниловой кислоты в 5 мл бензола приливают 0,0007 моль хлорангидрида фенилуксусной кислоты в 3 мл бензола. Нагревают до 80 °С в течение 1 ч. Бензол отгоняют, реакцию массу выливают в воду и нейтрализуют карбонатом натрия. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из бутанола. Выход продукта: 0,15 г (60,0%). $T_{\text{пл}}=274-275$ °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,66-1,99 м (15 H, Ad); 7,44-8,51 м (8H, $\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{H}_5$); 10,56 с (H, CONH); 10,76 с (H, NHCO); 10,98 с (1H, NHCO). ИК-спектр, cm^{-1} (таб. KBr): 3368 NHCO ; 3240 CONHNHCO , CONH ; 1704 CONH ; 1656 CONHNHCO ; 1576 NHCO .

Остальные соединения **10а**, **б**, **г**, **д** получены аналогично.

Бензилиденгидразид N-адамантоилантраниловой кислоты (11б) . К

0,00096 моль гидразида N-адамантоилантраниловой кислоты приливают раствора бензальдегида 0,00096 моль в среде диоксана при нагревании в течение часа. Диоксан отгоняют. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из спирта. Выход продукта: 67 %, $T_{\text{пл}}=256-258$ °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,22-1,69 д (15H, Ad); 3,38 с (H, CH); 6,73-7,61 м (10H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_5+\text{CONH}$); 9,10 с (H, NHCO).

Остальные вещества **11а**, **в** - **ж** получены аналогично.

ГЛАВА 4. ВЫЯВЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В обзоре литературы (глава 1.5) отмечено, что производные N-ацил-галоген (H)антраниловых кислот, амидов, гидразидов и бензоксазин-4-онов обладают широким спектром фармакологического действия и относятся к классу мало- или практически нетоксичных соединений, что послужило основанием для испытания соединений на противомикробную, противогрибковую, инсектицидную и гипогликемическую активности и острую токсичность.

Гипогликемическое действие изучено на кафедре фармакологии ПГФА под руководством зав. кафедрой, д.м.н., профессора Котегова В.П. Противомикробная активность веществ исследована на кафедре микробиологии ПГФА под руководством зав. кафедрой, д.ф.н., профессора Одеговой Т.Ф. Испытания на инсектицидную активность проведено на кафедре патологии и физиологии ПГФА под руководством зав. кафедрой, д.м.н., профессора Сыропятова Б.Я.

Инсектицидная активность

Противокомарийная активность изучалась на личинках комаров Chironomidae уасобс. В 0,1% р-р исследуемых соединений помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти [129]. В качестве эталонов сравнения использовали имидаклоприд, диазинон и пиримифос. Отбор веществ производили исходя из физико-химических свойств, а именно по растворимости в воде. В связи с этим было получено 3 соединения в виде натриевых солей. Результаты исследования представлены в таблице 9.

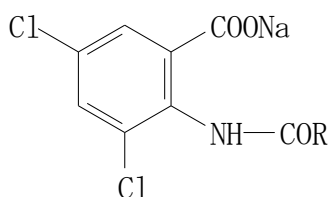


Таблица 9

Противокомарийная активность натриевых солей N-ацил-3,5-дихлорантраниловых кислот

Со-ед.	R	Продолжительность жизни личинок, мин
2а	фурил	Более 120
2б	C ₆ H ₄ CH ₂	Более 120
2в	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Более 120
Имидаклоприд		43,5±3,39
Диазинон		17,0±1,87
Пиримифос		24,5±1,69

Исходя из данных таблицы следует, что исследуемые вещества оказались практически неактивными.

4.2. ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

На антимикробную активность исследовано 52 новых соединения. Определение проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении фармакопейных штаммов: *Staphylococcus aureus* ATTC 6538-P, *Escherichia coli* ATSS 25922. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел на 1 мл. Изучаемое соединение в количестве 50 мг растворяли в 5мл 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 [130].

Через 18-20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37°C фиксировали результат. МПК определяли по отсутствию признаков роста микробов на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК соединения в отношении данного штамма. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием диоксидина [131]. Результаты изучения противомикробной активности (ПМА) соединений представлены в таблицах 10-14.

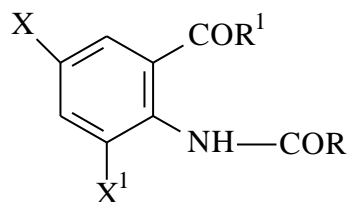


Таблица 10

Противомикробная активность амидов N-ацил-моно(ди)галогенантраниловых кислот

Соединение	X ¹	X	R	R ¹	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
					6	7
					S. aureus	E. coli
1	2	3	4	5	6	7
4а	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHAd	1000	1000
4б	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	500	1000
4в	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHC ₂ H ₅	1000	1000
4г	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	Морфолил	1000	1000
4д	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	1000	1000
4е	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	н/а	н/а
4ж	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	NH (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	1000	1000
4к	Cl	Cl	Ad	Морфолил	1000	1000
4л	Cl	Cl	Ad	NHC ₂ H ₅	1000	1000
4м	Cl	Cl	Ad	NH (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	1000	1000
4о	H	Br	4-NO ₂ C ₆ H ₅	NHAd	1000	1000

4п	H	Br	CONHCH ₂ CHCH 2	NHAd	1000	1000
4р	H	I	3-NO ₂ C ₆ H ₅	NHAd	250	1000
4с	H	I	C ₆ H ₅	NHAd	250	1000
4г	H	I	CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHAd	500	1000
4у	H	I	CH ₂ C ₆ H ₅	NHAd	1000	1000
4ф	H	I	4-CH ₃ C ₆ H ₅	NHAd	1000	1000
4ш	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHAd	125	125
4э	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHAd	500	500
4ю	Cl	Cl	фурил	NHAd	500	500
4й	H	H	Ad	NHC ₄ H ₉	н/а	н/а
4ц	H	H	Ad	NHCH(CH ₃) ₂	1000	1000
4щ	H	H	Ad	NHCH ₂ C ₆ H ₅	н/а	н/а
41ы	H	Br	Ad	NHCH ₂ C ₆ H ₅	1000	1000
Диоксидин					62,5-1000	3,9-62,5

В результате исследования противомикробного действия (ПМД) среди амидов N-ацил-моно (ди) галогенантраниловых кислот (табл.10) активность адамантиламидов N- 3-нитробензоил (бензоил) 5-йодантраниловых кислот (**4p**, **4c**) составила 250 мкг/мл относительно золотистого стафилококка и 1000 относительно кишечной палочки. ПМД у 2-гидрокси-этиламида N-фенилацетил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (**4б**) и адамантиламида-N-пропионил-5-йодантраниловой кислоты (**4г**) активность обнаружена в концентрации 500 мкг/мл относительно золотистого стафилококка и 1000 мкг/мл относительно кишечной палочки. Адамантиламиды **4э** и **4ю** оказались активными в отношении обоих штаммов в концентрации 500 мкг/мл. Из ряда адамантиламидов более высокую активность проявило соединение (**4ш**), которое вызывало гибель обоих штаммов в концентрации 125 мкг/мл. Остальные соединения в ряду амидов N-ацил - моно(ди) галогенантраниловых кислот проявили активность на уровне 1000 мкг/мл относительно обоих штаммов, а соединение (**4е**) оказалось неактивным.

Таким образом, наиболее перспективным классом для дальнейшего поиска веществ с антимикробной активностью являются адамантиламиды N-ацил-3,5-дихлор (5- йод) антраниловых кислот.

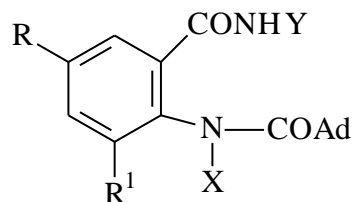


Таблица 11

Противомикробная активность ариламинов-N-адамантоил N-замещенных антралиловых кислот

Соединение	R ¹	R	X	Y	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
					S. aureus	E. coli
ба	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	500	250
бб	H	H	H	2-ClC ₆ H ₄	1000	1000
бв	Cl	Cl	H	NHC ₆ H ₅ OC ₂ H ₅	1000	1000
бд	H	H	CH ₃	3-BrC ₆ H ₄	250	250
бе	H	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	500	500
бж	H	H	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	250	250
бз	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	1000	500
би	H	H	CH ₃	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	1000	500
бк	H	H	CH ₃	2-BrC ₆ H ₄	1000	1000
бл	H	H	C ₂ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	250	500
бм	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	250	500
бн	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-Br C ₆ H ₄	250	500

бо	Н	Н	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	500	1000
бп	Н	Н	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	C_6H_5	н/а	н/а
бр	Н	Н	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	2-пиридинил	500	500
Диоксидин					62,5-1000	3,9-62,5

При анализе биологических испытаний на ПМД (табл.11) ариламидов N-адамантоил N -замещенных антраниловых кислот было выявлено, что соединения ба-бр в разной степени угнетают рост тест-бактерий.

Введение хлора в положение 4 ариламидного фрагмента **(ба)** в структуру ариламидов N-адамантоил антраниловой кислоты привело к значительному увеличению активности по отношению к обоим штаммам и составило 500 и 250 мкг/мл относительно штаммов золотистого стафилококка и кишечной палочки соответственно.

Среди ариламидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот эффективность возрасла в 2 раза относительно золотистого стафилококка и наблюдалась у соединений бд ,бж, бк, бм, бн, а у соединений бе, бо, бр оставалась на том же уровне. По отношению к штамму кишечной палочки соединения бд, бж проявили такую же активность, как и соединение ба в разведении 250 мкг/мл. В 2 раза слабее оказалась активность к этому штамму у соединений бе, бз, би, бл, бм ,бн и бр.

Таким образом, введение атома брома или хлора в ариламидный фрагмент в структуру ариламидов N-адамантоил-N-замещенных(Н) антраниловых кислот значительно увеличивают степень угнетения микроорганизмов по отношению к *S. aureus* и к *E. coli*.

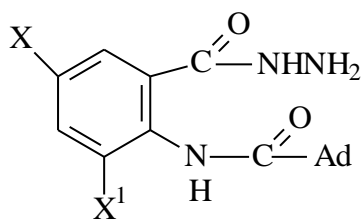


Таблица 12

Противомикробная активность гидразидов N-адамантоил-5(3,5)-бром
(дихлор) антраниловых кислот

соединение	X	X ¹	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
			<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
9б	Br	H	1000	1000
9в	Cl	Cl	250	250
Диоксидин			62,5-1000	3,9-62,5

Гидразид 9б, содержащий в положении 5 бензольного кольца антраниловой кислоты атом брома, показало противомикробную активность в концентрации 1000 мкг/мл, а введение в положение 3 и 5 атомов хлора способствовало усилению противомикробной активности в 4 раза и соответствовало уже 250 мкг/мл.

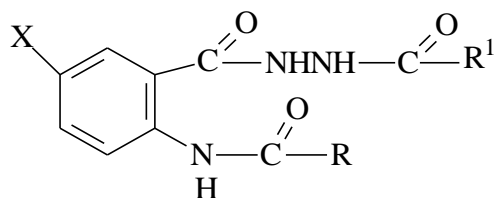


Таблица 13

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

Соединение 1	X 2	R 4	R ¹ 5	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
				S. aureus	E. coli
10а	Br	Ad	фурил	1000	1000
10б	Br	Ad	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1000	1000
10в	Br	Ad	C ₆ H ₅	1000	1000
10г	Br	Ad	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000
10д	H	CH(CH ₃) ₂	адамантил	1000	1000
Диоксидин				62,5-1000	3,9-62,5

Ацилирование гидразидов, как видно из таблицы 13, не способствовало увеличению противомикробного действия по отношению к обоим штаммам микроорганизмов и проявилось на уровне активности гидразида **9б** (таб.12).

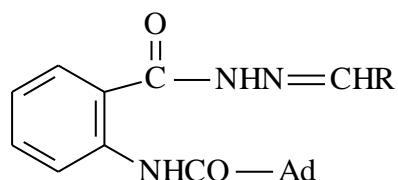


Таблица 14

Противомикробная активность R-бензилиденгидразидов N-адамантоил
антраниловой кислоты

соединение	R	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
11а	3-(2-гидрокси-3-нитро) фенил	1000	1000
11б	C ₆ H ₅	н/а	н/а
11г	4-метилфенил	1000	1000
11е	2-нитрофенил	500	500
11ж	4-диметиламинофенил	н/а	н/а
Диоксидин		62,5-1000	3,9-62,5

В результате исследования активности среди гидразонов антраниловой кислоты МПК составило от 500-1000 мкг/мл или не проявляло противомикробного действия. Введение нитрогруппы в структуру гидразонов (11е), приводит к увеличению активности до 500 мкг/мл по отношению к обоим штаммам.

4.3. Противогрибковая активность

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [132]. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: *S. albicans*. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол.

Результаты исследования представлены в таблице 15.

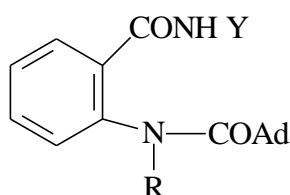


Таблица 15

Противогрибковая активность ариламинов-N-адамантоил-N- R (H) антралиловых кислот

Соединение	R	Y	Противогрибковая активность, МПК,
			мкг/мл <i>S. albicans</i> мкг/мл
6б	H	4-ClC ₆ H ₄	125
6д	CH ₃	3-BrC ₆ H ₄	н/а
6л	C ₂ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	250
6м	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	500
Флуконазол			Менее 8-32

Исследования показали, что три соединения проявили активность в отношении грибка *S. albicans*. Наиболее активными оказались соединения **6б** и **6л**, которые в арильном фрагменте содержат атом хлора. При этом при перемещении хлора из 3-го положения (**6л**) в 4-е противогрибковое действие увеличилось в 2 раза (**6б**) и составило 125 мкг/мл.

4.4. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Исследования проведены на самках белых нелинейных крыс массой 180-240г. Животные содержались на стандартном пищевом режиме в условиях вивария.

Изучаемые соединения вводили внутривенно в скрининговой дозе 25 мг/кг [133]. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом [134] 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.

В качестве препаратов – сравнения использовали гипо-гликемические средства: карбутамид («Букарбан», Chinoïn) и гликлазид («Диабетон», Servier).

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 15.

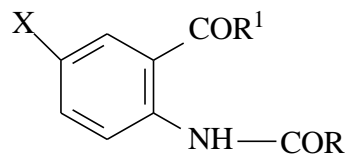


Таблица 15

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

Соединение	X	R	R ¹	Изменение гликемии, %	
				3ч	5ч
4p	I	3-NO ₂ C ₆ H ₄	NHAd	+8,3±6,92	-8,3±5,67
4o	Br	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NHAd	-3,2±8,92	-6,5±12,3
4c	I	C ₆ H ₅	NHAd	+5,3±16,8	+2,6±10,3
4г	I	CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHAd	- 27,0 ± 4,3*	- 21,6 ± 7,2*
Контроль				-6,5±1,3	-4,4±2,0
4x	I	фурил	NHAd	-19,1±4,18*	-21,3±4,42*
Контроль				-6,1±1,1	-9,7±2,2
Метформин				+4,3±4,1	+5,3±2,8
Карбутамид				-21,2±2,0*	-21,9±2,8**
Гликлазид				-28,5±5,6**	-31,9±6,4**

Достоверность отличий по сравнению с контролем при

P≤0,05 – *, P≤0,01 – **.

Гликлазид вызывает снижение уровня гликемии на 32,5% через 3 часа и на 14,0% спустя 5 часов опыта. Близкая к эталону сравнения активность отмечена у соединения **4г**, **4х**. (табл.15).

Судя по величине среднесмертельной дозы, вычисленной при в/б введении мышам, соединение **4г**, **4х** относится к 5 классу практически нетоксичных веществ, тогда как препараты сравнения метформин и гликлазид – к 4 классу малотоксичных соединений [135]. Для крыс соединение **4г**, равно как и препараты сравнения, является малотоксичным и относится к 4 классу токсичности [136].

Таким образом, по величине ЛД₅₀ (расчет величины ЛД₅₀ проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона в конце 14-суточного опыта [137]) соединение **4г** в 2,8 – 3 раза безопаснее гликлазида и метформина в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении и аналогично препаратам сравнения в опытах на крысах при введении через рот (табл.16).

Таблица 16

Острая токсичность соединения **4г**, **4 х** и эталонов сравнения

Серия опытов	n	ЛД ₅₀ , мг/кг	
		мыши, в/б	крысы, ч/рот
4г	15	1155 (845÷1570)	> 1800
4х		890(754÷ 1050)	-
Метформин	15	390 (275÷550)	1598 (1076÷2372)
Гликлазид	15	410 (295÷575)	1420 (1080÷1760)

Примечание: n – количество животных.

Таким образом, соединение **4г**, **х** в опытах на интактных мышах проявляет, в отличие от бигуанидов, гипогликемический эффект, выраженность которого аналогична производному сульфонилмочевины гликлазиду и практически нетоксичны, а в 2,8 и 2,2 соответственно безопаснее гликлазида. По результатам биологических исследований на

гипогликемическую активность на соединение **4x** (адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты) получено положительное решение на патент, а на соединение **4т** (адамантиламид N-бутаноил-5-йодантраниловой кислоты) подана заявка на патент.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4:

1. С целью поиска биологически активных соединений, содержащих адамантический заместитель, фармакологическому скринингу подвергнуто 64 новых вещества, из которых на инсектицидную активность исследовано 3 соединения, антимикробную – 52, противогрибковую - 4 и гипогликемическую – 5.
2. Установлено, что наиболее целесообразно проводить синтез новых веществ с противомикробным и противогрибковым действием в рядах адамантиламидов N-ацил- и арил(алкил)амидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот.
3. Наиболее перспективным является поиск соединений с гипогликемической активностью среди адамантиламидов N-ацилантраниловых кислот. Выраженную гипогликемическую активность проявили адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты и адамантиламид N-бутаноил-5-йодантраниловой кислоты. Они являются практически нетоксичными по классификации Сидорова К.К.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ:

1. Используя препаративные методики, было получено 76 соединений, не описанных ранее в литературе:
 - а) путем ацилирования N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, гидразидов N-ацил-5-бром(Н)антраниловых кислот, N-замещенных арил(алкил)амидов различными хлорангидридами кислот получены соответствующие ацильные производные;
 - б) амидированием 2-замещенных-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами синтезированы амиды N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот;
 - в) в результате внутримолекулярной циклизации N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот получены 2-замещенные 6(6,8)-моно(ди)галоген(Н)-3,1-бензоксазин-4-оны;
 - г) дециклизацией 2-замещенных 6(6,8)-моно(ди)галоген(Н)-3,1-бензоксазин-4-онов гидразингидратом осуществлен синтез гидразидов N-ацил-галоген(Н)антраниловых кислот;
 - д) конденсацией гидразидов с бензальдегидами с образованием гидразонов.Структура полученных соединений подтверждена данными ИК -, ЯМР ¹H-спектроскопией.
2. Для поиска соединений гипогликемическим действием наиболее перспективными классом являются адамантиламиды N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот.
3. Установлено, что наиболее целесообразно проводить синтез новых веществ с противомикробным и противогрибковым действием в рядах адамантиламидов N-ацил и арил(алкил)амидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот.
4. Выраженную гипогликемическую активность проявили адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты и

адамантиламид N-бутаноил-5-йодантраниловой кислоты.
Определение острой токсичности соединений показало, что они являются практически нетоксичными по классификации Сидорова К.К.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

Адамантиламид N-фууроил-5-йодантраниловой кислоты и адамантиламид N-бутаноил-5-йодантраниловой кислоты, которые относятся к классу практически нетоксичных веществ по классификации Сидорова К.К., рекомендуются для проведения углубленных исследований с целью последующего их внедрения медицинскую практику в качестве гипогликемических средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. И. К. Моисеев, С. А. Коньков, К. А., К., М. Бормашева. Синтез и противовирусная активность новых производных адамантанового ряда // Хим.-фарм. жур. Т- 45., 10, 9-13 (2011).
2. Машковский, В. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / В. Д. Машковский. - Изд., 16, перераб. и доп. - Москва : Новая волна, 2010. – 1216.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т. 1 / М.Д. Машковский – М. : Медицина. – 1993. - С. 176-177
4. К.Н. Козелецкая, Л.Л. Стоцкая, А.В. Сербии, и др., Вопр. вирусол., 48(5), 19-25 (2003).
5. Индуген, М.К. Механизмы антивирусного действия производных адамантана. / М.К. Индугена. Рига : Зинатне, 1981. - 163 с.
6. J. Long, T Manchandia, K. Van, et al., Adaphostin cytotoxicity in glioblastoma cells is ROS-dependent and is accompanied by upregulation of heme oxygenase-1. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59, 527-535 (2007).
7. Морозов, И.С. Фармакология адамантанов. / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. – Волгоград : Волгоград. мед. акад., - 2001. – С.
8. 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.
9. 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.
10. N-Arachidylanthranilic acid, a new derivative from *Ononis natrix* / S. Al-Khalil [et al] // *J. Natur. Prod.* – 1995. – № 58. – P. 760–763.

11. Hartleb, I. A novel anthranilic acid derivatives from *Isatis tinctoria* / I. Hartleb, K. Seifert // *Planta Med.* – 1994. – Vol. 60, № 6. – P. 578–579.
12. 1-O- β -D-glucopyranosyl anthranilate from Pinuela (*Bromelia plumieri*) fruit / F. Parada [et al.] // *Phytochemistry.* – 1996. – № 42. – P. 871–873.
13. Luckner, M. Secondary metabolism in microorganisms, plants and animals // Springer-Verlag. – Berlin, 1990. – P. 340–342.
14. NP-101A, antifungal antibiotic from *Streptomyces aurantiogriseus* NPO-101 / P. Nyunt [et al.] // *J. Antibiot.* – 1996. – Vol. 49, № 7. – P. 703–705.
15. Onuki, H. NI15501 A, a novel anthranilamide derivative from a marine fungus *Penicillium* sp. // *J. Antibiot.* – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 442–444.
16. Машковский, М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. / М.Д. Машковский. – 15 изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2005. – 1200 с. : ил.
17. Регистр лекарственных средств России. РЛС : энцикл. лекарств. Вып. 18 / под ред. Г.Л. Вышковского. – М. : РЛС–Медиа, 2009. – 1296 с.
18. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура – М., 2000. – 352 с.
19. Машковский, М.Д. Лекарственные средства : практ. пособие : в 2 т. Т.2 / М.Д. Машковский. – 14 изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2000. – 608 с.
20. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я.А. Сигидин [и др.] – М. : Медицина, 1988. – 240 с.
21. Регистр лекарственных средств России : энцикл. лекарств / под ред. Ю.Ф. Крылова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М. : РЛС, 2001. – 1501 с.
22. Рудзит, В.К. Превращение триптофана в кинуренин и его метаболиты // Триптофан. – Л., 1979. – С. 15–36.

23. Рудзит, В.К. Содержание кинуренина в крови при сахарном диабете. // Биохимическая характеристика патологических процессов. – Рига, 1980. – С. 74–78.
24. 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.
25. 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.
26. Лапин, И.П. Влияние кинуренина и его метаболитов на сосудистые эффекты серотонина, норадреналина, ацетилхолина / И.П. Лапин, Л.Т. Урманская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т.89, № 6. – С. 704–706.
27. Шемчук, Л.А. Синтез ацильных производных L-триптофана, содержащих остатки антралиновой и щавелевой кислот / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, Р.Г. Редькин // Журн. органич. химии. – 2008. – Т. 44, вып. 5. – С. 702–705.
28. Biaryl acids: novel non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase types 1 and 2 / J. Milton [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – №. 19. – P. 2623–2628.
29. Unsymmetric nonpeptidic HIV protease inhibitors containing anthranilamide as a P2' ligand / R.S. Randad [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – No 8. – P. 3537–3542.
30. 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 : Заявка 1403269. Япония, ЕПВ МПК⁷ С 07 D 413/12, А 61 К 31/536. Remedial agent for viral infections disease / Takahashi Wataru,

- Watanabe Naota, Saito Yasuyoshi. – № 2001179282 (Япония); заявл. 11.06. 2002 ; опубл. 31.03. 2004 ; приор. 13.06. 2001. – Англ.
31. 2-аминобензоксазины для лечения вирусных заболеваний // РЖ. 190. Технология орг. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 1. – С. 26 // Реф. на пат. : Пат. 5985872. США, МПК⁶ А 61 К 31/535, С 07 D 265/22. 2-amino-benzoxazinones for the treatment of viral infections. / Abood Norman Anthony [et al]; заявл. 24.05.1995 ; опубл. 16.11.1999. Англ.
 32. Anthranylamides: new antimicrobial active substances from a marine *Streptomyces* sp. / M.A. Biabani [et al.] // J. Antibiot. (Tokyo). – 1998. – Vol.51, № 3. – P. 333–340.
 33. 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, МПК⁷ 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 ; опубл. 20.06.02. – Нем.
 34. Pat. EP 64878 (1982). Aniline derivatives and cardiotoxic compositions containing them / M. Tominaga – № 82-302381 ; appl. 10.05.98 ; prior. 17.11.82, Chem. Absrt. 98:143457.
 35. 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 США, А 61 К 31/195, МПК⁷ А

- 61 К 31/195. Preventives or remedies for diseases affecting excessive proliferation of retinal pigment epithelial cell / Yasuo Takehana, Makio Kitazawa. – № 9-135675 (Япония); заявл. 10.04.98 ; опубл. 16.10.01 ; приор. 18.04.97. ; НПК 514/563. – Англ.
36. Ингибитор субэпителиального помутнения роговицы // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 14. – С. 8.– Реф. на заявку : Заявка 99108789/14. Россия, МПК⁷ А 61 К 31/195. Ингибитор субэпителиального помутнения роговицы / И. Еити [и др.] – № 127839 ; заявл. 24.09.97 ; опубл. 27.02.01. – Рус.
37. Pat. 4873232 US (1989). Novel use for carbamoyl benzoates / A. Krants, J.M. Young – № 924246 ; appl. 29.10.86 ; publ. 10.10.89.
38. Novel naphthalene derivatives as inhibitors of human immunoglobuline antibody production / M. Hasegawa [et al.] // J. Medicinal Chem. – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 395–407.
39. Pat. WO 9719910 Japon.. Preparation and formulation of phenylacetamidobenzoic acid derivatives as inhibitors of IgE production / Hasegawa M. [et al.]. – № 96-JP3456 ; appl. 11.26.96 ; prior. 05.06.97, Chem. Absrt. 127:81253.
40. 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.
41. Синтез, фізико-хімічні властивості, діуретична та антигіпоксична активність амідів 2-карбоксіфумаранілової кислоти / В.П. Черних [и др.] // Вісн. фармації. – 2000. – № 3. – С. 4–6.
42. Заявка на пат. Производные антралиловой кислоты // РЖ 30. 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. Производные антралиловой кислоты

- Япония, МКИ³ С 07 С 103/84, А 61 К 31/195 / Сато Т., Мацумото М., Какэгава Х. К. – № 60-61003 ; заявл. 27.03.85 ; опубл. 01.10.86.
43. Pat. 895665 Japon. Preparation of trans-N-[o-(alkoxycarbonyl)phenyl]-4-(guanidinomethyl)cyclohexane-carboxamide hydrochlorides as ulcer inhibitors / Nitla M., Sakamoto F., Таусамото G. – № 87/212571 ; appl. 25.08.87 ; publ. 03.03.89, Chem. Absrt. 111:173785y.
44. 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. ЕВП, МПК⁷ С 07 С 235/24, С 07 С 235/38. Aminobenzoic acid derivatives / H. Wada [et al.] – Заявл. 03.07.00 ; опубл. 03.04.02; приор. 01.07.1999; №00940927.7 (Япония). – Англ.
45. Pat. WO 0102344 (2001). Preparation of aminobenzoic acid derivatives as VEGF receptor antagonists / H. Wada [et al.]. – № 188272 ; appl. 01.07.99 ; publ. 11.01.01, Chem. Absrt. 134:100643r.
46. Synthesis 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.
47. A succinylanthranilic acid ester and other bioactive constituents of *Jolya laminarioides* / Atta-Ur-Rahman [et al.] // Phytochemistry. – 1997. – Vol. 46, № 7. – P. 1215–1218.
48. Pat. UK 2305177 (1997). Fungicidal amides / B.A. Moloney, P.J. West, P.D. Riodron. – № 96244157 ; заявл. 13.09.96.; опубл. 02.04.97.
49. Secoiridoid glycosides and an antifungal anthranilate derivatives from *Gentiana tibetica* / R.X. Tan [et al.] // Phytochemistry. – 1998. – Vol.47, №. 7. – P. 1223–1226.
50. Аналоги антраниловой кислоты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 7. – С. 9. – Реф. на пат. : Пат. 6046239 США, МПК⁷ А

- 61 К 31/195. Anthranilic acid analogs / Lennox J.R., Antane S.A., Butera J.A. – № 09/128493 ; заявл. 03.08.98 ; опубл. 04.04.00.; НПК 514/563. – Англ.
51. Аналоги антраниловой кислоты // РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2001. – № 18. – С. 7. – Реф. на пат. : Пат. 6096770 США, МПК⁷ А 01 N 43/76. Anthranilic acid analogs / Lennox J.R., Antane S.A., Butera J.A. – № 09/128492 ; заявл. 03.08.98 ; опубл. 01.08.00.; НПК 514/374. – Англ.
52. Pat. WO 9946236. Preparation of (oxalylamino)benzoic acid derivatives and analogs as modulators of protein tyrosine phosphatases (PTPases) / Richter L.S. [et al.] – № 99-DK122 ; appli. 11.03.99 ; prior. 16.09.99, Chem. Absrt. 131:228549.
53. Пошук нейролептичних засобів серед похідних β -N-аренсульфогідразидів 2-карбоксіфеніламіду маленової кислоти / П.О. Безуглий [и др.] // Фармац. журн. – 1988. – № 2. – С. 37–40.
54. 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.
55. 3,5-Дихлор-2-[3-(2-нитрофеніл)-акрилоіламіно]бензойная кислота, проявляющая противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и желчегонную активность // РЖ. 190. Технология органич.. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2005. – № 6. – С. 10. – Реф. на пат. : Пат. 70684 Украина, МПК⁷ С 07 С 229/58, А 61 К 31/03. 3,5-Дихлор-2-[3-(2-нітрофеніл)-арилоіламіно]бензойна кислота, яка проявляє протівозапальну, анальгетичну, діуретичу и жовчогінну активність / С.Г. Ісаєв [и др]. – № 20031212131 ; заявл. 23.12.03 ; опубл. 15.10.04. – Укр.

56. 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, МПК⁷ 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. / В.Д.Яременко [и др]. – № 2003109472 ; заявл. 21.10.03 ; опубл. 15.09.04.
57. 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, МПК⁷ С 07 С 309/78, А 61 К 31/225. 2'-Хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / С.Г. Ісаєв [и др]. – № 2003098515 ; заявл. 16.09.03 ; опубл. 15.04.04, (Украина).
58. D-(+)-глюкозамониевая соль 2'-хлоранилид-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинаниловой кислоты, проявляющая нейролептическую, антигипоксическую, противовоспалительную, анальгетическую и диуретическую активность // РЖ. 190. Технология орг. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т. – 2005. – № 6. – С. 26. – Реф. на пат. : Пат. 69685 Украина, МПК⁷ А 61 К 31/03, А 61 К 31/70. D-(+)-глюкозамонієва 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. 14.11.03 ; опубл. 15.09.2004, (Україна).

59. Чикіна, О.Л. Поглиблене вивчення специфічної активності 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранилової кислоти // Проліми 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. 117.
60. 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 : Заявка на пат. 19929076. Германия, МПК⁷ 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. 25.06.99 ; опубл. 28.12.00. – Нем.
61. 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 : Заявка на пат. 10121002 Германия, МПК⁷ А 61 К 31/18. Verwendung von Anthranilsäureamiden als Medikament zur Behandlung von Arrhythmien sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen / Brendel Joachim, Richard Bernhard. – Заявл. 28.04.2001 ; опубл. 14.11.2002. – Нем.
62. Pat. WO 0170671. Preparation of insecticidal anthranilamides / G.P Lahm., [et al.]. – № 9338 ; appl. 20.03.01 ; prior. 27.09.01, Chem. Absrt. 135:272754.

63. Pat. WO 0315519. Arthropodical anthranilamides / G.P. Lahm, T.P. Selby, T.M. Stevenson. – Prior. 27.02.03, Chem. Absrt. 138:200332q.
64. Pat. WO 0315518. Method for controlling particular insect pests by applying anthranilamide compounds / G.P. Lahm [et al.]. – Prior. 27.02.03, Chem. Absrt. 138:200331p.
65. Structure-Activity relationships of substituted benzothiophene-anthranilamide factor Xa inhibitors / Y.L. Chou [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 507–511.
66. N²-Aroylanthranilamide inhibitors of human factor Xa / Y.K.Yee [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, №. 12. – P. 873–882.
67. Pat. 10330254 Japon. Acylaminobenzamide derivatives for inhibiting cornea pterygium progress and preventing its relapse / Harada H. [et al.]. – № 19981215 ; appl. 31.03.98 ; prior. 15.12.98, Chem. Absrt. 130:105331.
68. Pat. 10259129 Japon. Inhibitors of blood vessel development / Harada H. [et al.]. – № 98-39508 ; appl. 14.01.98 ; prior. 29.09.98, Chem. Absrt. 129:321163.
69. Pat. 10306024 Japon. Acylaminobenzamide derivatives for prevention and treatment of glomerular diseases / Harada H. [et al.] // № 98-96567 ; appl. 05.03.98 ; prior. 17.11.98, Chem. Absrt. 130:47477.
70. Pat. WO 9709301 Japon. Preparation of acylaminobenzamide derivatives for the treatment of diseases caused by the supermultiplication of vascular intimal cells / Harada H. [et al.]. – № 96-JP2415 ; appl. 29.08.96 ; prior. 13.03.97, Chem. Absrt. 126:250990a.
71. 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.
72. Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by novel anthranilamide derivatives / M. Roe [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – №.9. – P. 595–600.

73. Коркодинова, Л.М. Поиск анальгетических и противовоспалительных средств в ряду амидов N-ацилантраниловой 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.
74. Даниленко, Г. И. Синтез и биологическая активность адамантана. II. N-(Адамантоил-1)антраниловые кислоты / Г. И. Даниленко, Н.А. Мохорт, Ф.П. Тринус // Хим.-фармац. журн. – 1973. – Т.7, № 10. – С. 15–17.
75. 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.
76. Синтез, строение, свойства и биологическая активность солей и металлокомплексов N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловых кислот / А.А. Ткач [и др.] // Фармакология. – 1998. – №5. – С. 58–61.
77. Assays of three carcinogenon-carcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei / A.F. McFee [et al.] // Environmental and Molecular Mutagenesis. – 1989. – Vol.14, №. 4. – P. 207–220.
78. Синтез и биологическая активность N-ацил-5-бромантраниловых кислот / А.В. Долженко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 8 – С. 12–14.
79. Заміщені 3,5-дібром-2-[3-(R-феніл)акрилоїламіно]бензойних кислот, їх синтез та біологічна активність / С.Г. Исаев [и др.] // Проблеми 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.

80. 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 ; appli. 11.03.99 ; prior. 16.09.99. – Chem. Absrt. 131:228549.
81. 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.
82. 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.
83. Заявка на пат. Производные антраниловой кислоты // РЖ 30. 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. Производные антраниловой кислоты Япония, МКИ³ С 07 С 103/84, А 61 К 31/195 / Сато Т., Мацумото М., Какэгава Х. К. – № 60-61003 ; заявл. 27.03.85 ; опубл. 01.10.86.
84. Заявка на пат. 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, МКИ³ С 07 С 103/84, А 61 К 31/195. Способ получения производных антраниловой кислоты / Сато Т., Мацумото М., Какэгава Х. К. – № 60-46499 ; заявл. 11.03.85 ; опубл. 02.05.87.
85. А.с. 1467052 СССР. Способ получения этилового эфира N-(2-карбоксифенил) амида малоновой кислоты / П.О. Безуглый, В.И. Трескач, И.В. Украинец. – № 4255743/31-04 ; заявл. 02.08.87.; опубл. 23.03.87. Бюл. № 11.

86. Pat. US 5189210. Process for the preparation of 3-and/or 5-substituted anthranilic acids / T.L. Wright, J. A. Orvik. – № 92-876651 ; appl. 30.04.92 ; publ. 23.02.93.
87. 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. – Англ. ; рез. болг.
88. 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.
89. А.с. 2925978 СССР. Способ получения N-фенилантраниловой кислоты / В.Х. Катунин [и др.]. – № 00876639 ; заявл. 30.10.91 ; опубл. 23.03.82.
90. Varvaresou, A. Derivatives of 5-oxy-pyrido-[2,3-b]quinoxaline-9-carboxylic acid: tricyclic system useful for the synthesis of potential intercalators / A. Varvaresou, K. Iakovou // J. Heterocycl. Chem. – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 1173–1176.
91. Коркодинова, Л.М. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений, содержащих заместители с двойной связью и метиленовой группой: дис. канд. фармац. наук: 15.00.02./ Л.М. Коркодинова. — Москва, 1986. — 177с.
92. Sharig, S. Synthesis, analgesic and antibacterial studies of 2-chlorometil-3-(subst-arylidene)-4(3H)-quinazolinones / Syed Sharig, S.A. Khan // Oriental J. Chem. – 2000. – Vol. 16, № 1. – P. 1433–1438.
93. Синтез производных 3-фенил-4(3H)-хиназолинона в качестве привилигированных 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. – Англ. ; рез. англ., португ.

94. 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.
95. Синтез і біологічна активність N-ацил-3,5-дибромантранилових кислот та продуктів їх циклізації – 2-(R-феніл)-6,8-дибром-3,1-бензоксазин-4-(H)-онів / С.Г. Ісаєв [и др.] // *Проблеми синтезу біологічно активних речовин та строения на їх основі лікарських субстанцій: матеріали укр. науч.- практ. конф., посвящ. пам'яті П.А. Петюнина*. – Харьков, 2009. – С.59.
96. Фторсодержащие гетероциклы. [Сообщ.] 19. Синтез фторсодержащих хиनाзолин-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.
97. Способ получения бензоксазин-4-оновых полимерных конъюгатов // *РЖ. 190. Технология органич. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов. Вып. свод. т.* – 2004. – № 1. – С. 18 // *Реф. на пат.* : Пат. 6504028 США, МПК⁷ С 07 D 265/12. Process for preparing benzoxazin-4-one polymer conjugates Fossum / Renae Dianna, Underiner Todd Laurence. – № 09/891475 ; заявл. 26.06.01 ; опубл. 07.01.2003 ; НПК 544/ 93.
98. 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.
99. Циклизация 2-карбоксифениламидов ароилуксусных кислот в 2-[(Z)-2-арил-2-гидрокси-1-этиленил]-4H-3,1-бензоксазин-4-оны. Кристаллическая и молекулярная структура 2-[(Z)-2-гидрокси-2-

- фенил-1-этинил]-4Н-3,1-бензоксазин-4-она / Е.С. Востров [и др.] // Журн. органич. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 232–235.
100. Синтез 2-замещенных 4Н-3,1-бензоксазин-4-онов термически индуцируемой циклизацией N-(2-бензилоксикарбонил)фенилкетениминов; миграция от кислорода к углероду бензильной группы // РЖ. 19Ж. Органич. химия. Вып. свод. т. – 2006. – № 12. – С. 33–34. – Реф. на ст. : Synthesis of 2-substituted 4H-3,1-benzoxazin-4-ones by thermally induced cyclization of N-(2-benzyl-oxycabonyl)phenyl ketenimines oxygen-to-carbon migration of a benzyl group / Alajarin Mateo [et al.] // Synthesis. – 2005. – № 14. – P. 2426–2432. – Англ.
101. Novel specific puromycin – sensitive aminopeptidase inhibitors 3-(2,6-diethylphenyl)-2-amino -4H-3,1-benzoxazin-4-one / Kakuta Hiroki [et al.] // Heterocycles. – 2001. – Vol. 56, № 8. – P. 63–65.
102. 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.
103. Novell antiallergic and antiinflammatory agents. Part 1 : Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives / M. Van [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 1998. – Vol. 6, №. 7. – P. 1069–1076.
104. 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.
105. 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.

106. Синтез и противовоспалительная активность новых N-ацил-5-бромантраниламидов / А.В. Долженко-Подчезерцева [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 27–28.
107. Pat. WO 0055144 (2000). Preparation of substituted 2-aminobenzamides as caspase inhibitors / S.X. Cai [et al.] – № 15886 ; appl. 12.10.99 ; prior. 21.09.00. – Chem. Absrt. 133:238327b.
108. 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.
109. Власова, Н.А. Синтез и свойства амидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Н.А. Власова, Е.Р. Курбатов // Вест. Перм. гос. Фармац. акад.- 2008.-№4.-С. 122-125
110. Власова, Н.А. Синтез и свойства амидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Н.А. Власова, Е.Р. Курбатов // Вест. Перм. гос. Фармац. акад.- 2009.-№5.-С. 81-84
111. 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.
112. Staiger, R.P. Isatoic anhydride. 3. Reactions with primary and secondary amines / R.P. Staiger, E.C. Wagner // J. Org. Chem. – 1953. – Vol. 18, № 10. – P. 1427–1439.
113. 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.
114. Петюнин, П.А. Реакции магнезиламинов. [Сообщ.] I. Синтез и свойства арил(алкил)амидов антраниловой кислоты / П.А. Петюнин, Ю.В. Кожевников // Журн. общ. химии. – 1960. – № 6. – С. 2028–2030.

115. Петюнин, П.А. Реакции магнезиламинов. [Сообщ.] III. 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.
116. 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.
117. Коркодинова Л.М. Теоретическое и экспериментальное исследование зависимости между строением и биологической активностью производных антраниловой кислоты и хиначолона // Министерство Здравоохранения РФ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова // Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в форме научного доклада. Москва-1993. С.-177.
118. Гольдштейн А. Г. Синтез биологически активных соединений ряда хиначолина и 3,1-бензоксазина на основании производных антраниловой кислоты / А. Г. Гольдштейн, О. Л. Визгунова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ (к 100-летию со дня рождения проф. Б. И. Михатьева) : материалы 3-й всерос. науч.-метод. конф., 22–24 марта 2007. Воронеж. –2007. – Ч. 1 : Интеграция науки и образовательного процесса. Создание новых физиологически активных веществ. – С. 102-103. Гольдштейн А.Г.
119. Далженко, Г.И. Синтез и биологическая активность N-(адамантоил-1) антраниловой кислоты // Г.И. Далженко, Н.А. Мохорт, Ф.П. Тринус. Хим.фармац. журн. – 1973. – Т7, №10.- С. 15-17.
120. Гольдштейн А.Г. Синтез, свойства и противовосполительное действие N-адамантоил-галогензамещенных производных

- антраниловой кислоты / А.Г. Гольдштейн, Л.Н. Маркова // Вест. Перм. гос. Фармац. акад.-2009-№5.-С. 88-89.
121. El-Sherbeny, M. A. Adamantane derivatives. Part II: Synthesis DNA binding and antitumor evaluation // Med. Chem. Res. – 2002. – Vol. 11, № .2. – P.74–86.
122. Исследование противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности синтезированных амидов N-аллилоксамоил-5-бром(Н)антраниловой кислоты. / Е. Р. Курбатов, А. Б. Шакирова, Л. М. Коркодинова, Т. А. Чупина // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. – 2011. – №11. – С. 60–62.
123. Синтез, свойства и противовоспалительная активность этиловых эфиров NH-ацил-5-йод(бром)антраниловой кислоты / Н.А. Власова [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2007. – № 2. – С. 69–72.
124. Соединения с противовоспалительным действием, полученные на основеантраниловой кислоты / Л.М. Коркодинова, И.В. Леушина, В.Э. Колла и др. – Пермь, 1993. – Деп. В БИНИТИ 13.04.93. №932-В 93.
125. Градэль И.И. Поиск противосудорожных веществ среди перхлористых солей 4-3(Н) хинозолинония.// Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пермь.-1986. С.-133.
126. Гольдштейн А.Г. Синтез, свойства и биологическая активность NH-ацил-5-моно-(3,5-ди)галогенантраниловых кислот, их солей, замещенных амидов, а также моно(ди)галогенхиназолин-4(3Н)-онов, содержащих адамантильный заместитель. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пермь 2009. С-159.
127. 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.
128. Синтез, свойства и противомикробная активность замещенных гидразидов NH-бензоил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Н.А. Власова [и др.] // Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения: материалы науч.-практ. конф. ПГФА (14-ая Междунар. выставка «Медицина и здоровье», 13 – 15 нояб. 2008 г). – Пермь, 2008. – С. 212–216.
129. Калинин Д. В. Синтез, изучение физико-химических свойств и биологической активности солей ариламидов N-алкилпирролидин-2-карбоновой кислоты 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия // Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пермь 2013.-С. 178.
130. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологически активных веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
131. Падейская, Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции // Инфекцион. и антимикроб. терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150–155.
132. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура – М., 2000. – 352 с.
133. Руководство по экспериментальному(доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. Пособие для послевуз. проф. Образования врачей / под ред. Р. У. Хабриева.- 2-е изд., прераб. И доп. – Москва: Медицина, 2005. – 828 с.
134. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З.И. Цюхно [и др.]. – Киев : Здоровье, 1981. – 238 с.

135. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ.-М.:Медицина,1970.-341с.
136. Hodge H.et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975.-427 p.
137. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-е изд. – Л., 1963. – 152 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Профессор  Макарихин И.Ю.

«07» февраля 2014г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование разработки: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантрилиловой кислоты, адамантиламид NH-бутироил-5-йодантрилиловой кислоты проявляющие гипогликемическую активность.

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: аспирант кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения Чупина Т.А., профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, д.ф.н. Коркодинова Л.М., профессор кафедры органической химии ПГНИУ 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 гипогликемических средств рекомендуются: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантрилиловой кислоты, адамантиламид NH-бутироил-5-йодантрилиловой кислоты, через 5 часов снижают уровень сахара на $21,3 \pm 4,42\%$, на $21,6 \pm 7,29\%$ и острая токсичность которых 890 (754÷1050), 1155 (845÷1570) мг/кг, соответственно.

Профессор кафедры зоологии позвоночных и экологии,
доктор фармацевтических наук



Л.Г. Марданова

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭКСПЕРТИЗЫ

(21) Заявка № 2012122440/04(034056) (22) Дата подачи заявки 30.05.2012
(24) Дата начала отсчета срока действия патента 30.05.2012

ПРИОРИТЕТ УСТАНОВЛЕН ПО ДАТЕ

(22) подачи заявки 30.05.2012

(72) Автор(ы) Чупина Т.А., Курбатов Е.Р., Коркодинова Л.М., Котегов В.П., Булатов И.П., RU

(73) Патентообладатель(и) Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная фармацевтическая академия" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсопрзвития России), RU

(54) Название изобретения Адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющий гипогликемическую активность

(см. на обороте)

01	1	042701
----	---	--------

ВНИМАНИЕ! С целью исключения ошибок просьба проверить сведения, приведенные в заключении, т.к. они без изменения будут внесены в Государственный реестр изобретений Российской Федерации, и

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
(РОСПАТЕНТ)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995. Телефон (8-499) 240- 60- 15. Факс (8-495) 531- 63- 18

На № 007/1512 от
Наш № 2012122440/04(034056)*При перепишке просим ссылаться на номер заявки и
сообщить дату получения настоящей корреспонденции
от 13.01.2014*ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития
России, патентный отдел
ул. Полевая, 2
г. Пермь
614990**РЕШЕНИЕ
о выдаче патента на изобретение**

(21) Заявка № 2012122440/04(034056)

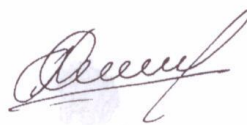
(22) Дата подачи заявки 30.05.2012

В результате экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что
[X] заявленное изобретение
[] заявленная группа изобретений
относится к объектам патентных прав и соответствует условиям патентоспособности,
предусмотренным Гражданским кодексом Российской Федерации, в связи с чем
принято решение о выдаче патента на изобретение.

Заключение по результатам экспертизы прилагается.

Приложение: на л. в 1 экз.

Руководитель

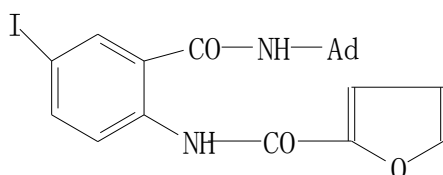


Б.П.Симонов



Адамантиламид
NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты,
проявляющий гипогликемическую активность

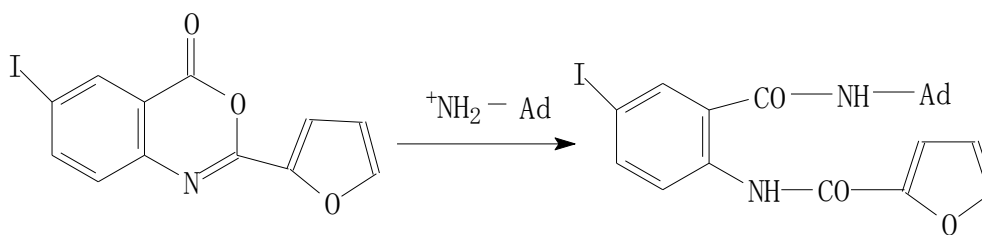
Изобретение относится к области органической химии, классу амидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты, а именно, новому биологически активному веществу: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты,



которое может найти применение, после углубленного изучения, в качестве гипогликемического средства в медицинской практике.

В качестве эталона сравнения по действию нами взят гликлазид [Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая Волна”, 2005. - С. 561].

Задачей предлагаемого изобретения является получение нового неопisanного ранее адамантиламида NH-фураноил -5-йодантраниловой кислоты, являющегося менее токсичным по сравнению с гликлазидом, и проявляющим более выраженное гипогликемическое действие. Поставленная задача достигается получением адамантиламида NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты взаимодействием 2-фурил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она с аминоадамантаном по следующей схеме:



Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты. К раствору 1,6г (0,005 моль) 2-4-фурил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она в 10 мл этанола приливают 0,85г (0,0056 моль) аминоадамантана в 5 мл этанола, и перемешивают в течение 60 мин при температуре 18-20⁰С. Осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола. Т пл. 235-237⁰С. Выход: 58% (0,97г).

Предлагаемое соединение представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета, не растворимое в воде, в этаноле, ДМСО, ДМФА. В ЯМР ¹Н спектре снятом на Фурье-спектрофотометре (BS-567А, с рабочей частотой(100 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС) соединения имеются: мультиплет пятнадцати протонов адамантильного фрагмента в интервале 1,76-4,89 м.д., мультиплет восьми протонов фуранового, ароматического кольца и амидной группы в области 6,60-8,39 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы NH-ацильного фрагмента в области 9,97 м.д.

Пример 2. Острую токсичность заявляемого соединения изучали на самках нелинейных белых мышей массой 20-22г. Каждая доза вещества вводилась 5 животным внутрибрюшинно. Общая продолжительность опыта при исследовании острой токсичности - 2 недели, причем, в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением [Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.- М.: Медицина, 2005.- 832с.]. Расчет вели с

вычислением средней смертельной дозы ЛД₅₀ по методу Литчфилда и Уилкоксона в конце 14-суточного опыта [Беленький М.Л. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1968. - 151с.] Судя по величине среднесмертельной дозы, вычисленной при в/б введении мышам, соединение относится к 4 классу практически нетоксичных веществ, как и препарат сравнения гликлазид [Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ.-М.:Медицина,1970.-341с.]. При этом по величине ЛД₅₀ заявляемое соединение в 2,2 раза безопаснее гликлазида.(см. табл.).

Соединение исследовали на наличие гипогликемической активности

Пример 3. При изучении гипогликемической активности заявляемое соединение в виде суспензии на 1% крахмальной слизи инъецировали в/б самкам нелинейных белых интактных крыс массой 200-250г в скрининговой дозе 25 мг/кг [Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.-200.-352с.]. В контрольном опыте использовали эквиобъемное количество крахмальной слизи. Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500 до, а также спустя 3 и 5 час после введения вещества. Изучение действия сахароснижающих веществ на животных проводилось, согласно существующим рекомендациям, [Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.-200.-352с.], натощак. Для этих целей у крыс определяли интенсивность снижения гликемии на фоне лишения пищи при свободном питьевом режиме. Во время и между экспериментами их кормили дважды в сутки: в 9-10 утра и 19-20 вечера. Накануне опыта после утреннего кормления пищу, как обычно, оставляли в клетках, вечером же ее остатки изымали и животные, таким образом, включались

в эксперимент спустя 12-14 часов голодания. Препаратом сравнения служил гликлазид (пероральное противодиабетическое средство, группы сульфонилмочевины), вводимый в аналогичной апробируемому соединению дозе. В каждой серии использовано по 6 крыс. Адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой через 5 часов снижает уровень сахара на $21,3 \pm 4,42\%$, а гликлазид на $14,0 \pm 1,9\%$. Причем, если сахароснижающее действие гликлазида достигает максимальной выраженности на 3-м часу опыта, в последующем быстро ослабевает, то эффект заявленного соединения, напротив, через 5 часов усиливается, то есть проявляет более длительное и постепенное действие (см. табл.).

Результаты испытаний представлены в таблице.

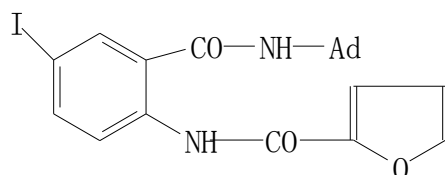
Острая токсичность и гипогликемическое действие соединения

соединения	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %		Острая токсичность, ЛД ₅₀ , мг/кг Мыши, в/б
	исходный	ч/з 3 часа	ч/з 5 часов	3 часа	5 часов	
адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты	$4,7 \pm 0,32$	$3,8 \pm 0,26$	$3,7 \pm 0,34$	$- 19,0 \pm 4,18^*$	$- 21,3 \pm 4,42^*$	890 (754÷1050)
гликлазид	$4,3 \pm 0,17$	$2,9 \pm 0,13$	$3,7 \pm 0,07$	$- 32,5 \pm 3,6^*$	$- 14,0 \pm 1,9^*$	410 (295÷575)
контроль	$3,7 \pm 0,06$	$3,4 \pm 0,10$	$3,5 \pm 0,07$	$- 6,5 \pm 1,3$	$- 4,4 \pm 2,0$	

Таким образом, адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты практически нетоксичен, в 2,2 раза безопаснее гликлазида, а сахароснижающий эффект через 5 часов в 1,5 раза выше чем у гликлазида. Следовательно, заявляемое соединение может найти применение в медицине в качестве гипогликемического средства.

АДАМАНТИЛАМИД
 NH-ФУРАНОИЛ-5-ЙОДАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ,
 ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
 РЕФЕРАТ

Изобретение относится к области органической химии, классу амидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты, а именно: адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющий гипогликемическую активность и относящийся к ряду практически нетоксичных веществ.



Соединение получено взаимодействием 2-фурил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она с аминоадамантаном.

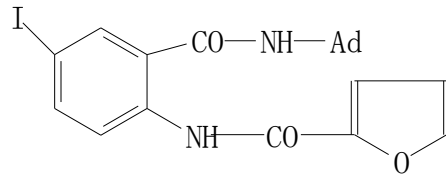
Адамантиламид NH-фураноил-5-йодантраниловой кислоты представляет собой кристаллические вещества желтого цвета, не растворимые в воде, в этаноле, ДМСО, ДМФА.

Заявляемое соединение в 2,2 раза безопаснее гликлазида, так как острая токсичность составила: 890 (754÷1050) мг/кг.

Соединение обладает гипогликемической активностью сопоставимое с таковым эталона сравнения гликлазид, которое составляет - $19,0 \pm 4,18$ и - $21,3 \pm 4,42$ через 3 и 5 часов соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Адамантиламид NH-фураноил-5-йодантриловой кислоты,



относящийся к классу практически нетоксичных веществ, обладающий гипогликемической активностью.