

Курбатов Евгений Раисович

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

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора
фармацевтических наук

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Коркодинова Любовь Михайловна доктор фармацевтических наук, профессор ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Сливкин Алексей Иванович доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Халиуллин Феркат Адельзянович доктор фармацевтических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии

Гейн Людмила Федоровна доктор фармацевтических наук, доцент, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Вагнера» Минздрава России, заведующая кафедрой общей и биорганической химии

Ведущая организация: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 13 января 2015 г в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Крупской, д. 46.

Текст диссертации размещен на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> 09 июня 2014 г.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «__» _____ 2014 г.

Автореферат, отзыв научного консультанта и объявление о защите диссертации размещены на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> 10 октября 2014 г.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Н.В. Слепова

Общая характеристика работы

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

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

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

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

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

Для достижения намеченной цели необходимо было решить следующие задачи:

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

⇒ выявить качественную связь фармакологического действия со структурой синтезированных соединений;

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

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

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

Научная новизна исследования. Разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3Н)-онов, структура которых установлена на основании ИК-, ЯМР ¹Н-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

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

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

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

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

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

Выбраны многопараметровые уравнения с высоким коэффициентом корреляции, позволяющие прогнозировать уровень активности по структуре

вещества, и апробированы на нескольких соединениях. На способ отбора веществ с анальгетической активностью получен патент на изобретение № 2504771.

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

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

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

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

Разработанный лабораторный регламент способствует в дальнейшем получению субстанции промышленного производства.

По результатам научных исследований были оформлены 6 актов внедрения. Новый подход к синтезу 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиназолин-4(3H)-онов на основе гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот используется аспирантами Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) на кафедре органической химии для получения новых соединений.

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

Для углубленных исследований переданы: адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющий гипогликемическую активность (получено положительное решение на выдачу патента) и запатентованные аллиламид

N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты с анальгетической активностью в научно-исследовательскую лабораторию биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ и на кафедру зоологии и экологии позвоночных ПГНИУ.

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

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

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

здоровье» (Пермь, 2008); Итоговой научной конференции, сотрудников КГМУ, Центрально-черноземного научного центра Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения «Университетская наука: Взгляд в будущее» (Курск, 2011); научных конференциях профессорско-преподавательского состава ПГФА 2006-2009 гг.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научное положение диссертации соответствует формуле специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенных исследований соответствуют области исследований специальности, а именно п. 1 паспорта специальности фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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

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

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

В третьей главе приведены результаты биологических исследований синтезированных соединений.

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

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

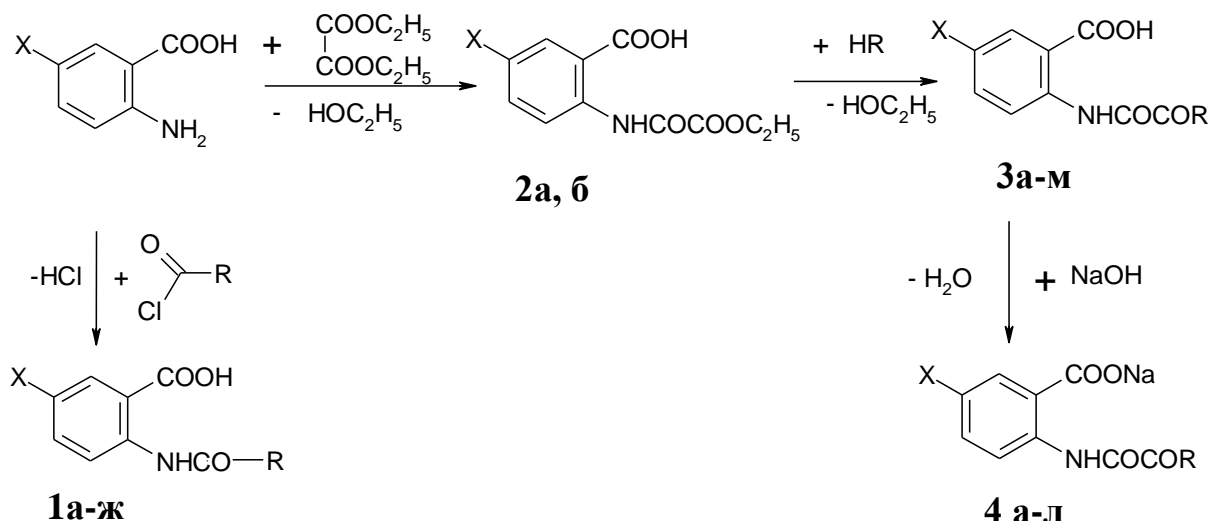
На защиту выносятся:

1. Разработка методик синтеза N-ацил-5-галогенантраниловых кислот, их эфиров, амидов и гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3H)-онов;
2. Физико-химические свойства и доказательство структуры полученных соединений на основе спектральных данных;
3. Анализ качественной зависимости противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической, противомикробной активностей от структуры полученных веществ;
4. Теоретически рассчитанная количественная зависимость «структура – анальгетическая активность» с использованием многопараметровых уравнений для поиска эффективных соединений;
5. Разработка и оптимизация методик синтеза биологически активного вещества – амида N-аллилантраниловой кислоты.

Основное содержание диссертации

Получение N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот и их натриевых солей

Ацилированием 5-бром- и 5-йодантраниловой кислоты хлорангидридами соответствующих кислот в бензоле при нагревании до 80°C в течение 1ч были получены N-ацильные производные 1а-ж (схема 1). Реакцией 5-бром(йод)антраниловых кислот с диэтилоксалатом синтезировали N-этоксикалил-5-бром(йод)антраниловые кислоты (2а, б), которые в среде 25%-го водного раствора триметиламина с алкил(алкенил)аминами образуют N-алкил(алкенил)оксамоил-5-бром(йод)антраниловые кислоты (3а-м):



1а-ж: X=I: R=CHCl₂ (а); R=4-NO₂C₆H₄ (б); R=CH₂C₆H₄ (в); R=4-BrC₆H₄ (г); R=фурил (д); R=C₆H₅ (е); X=Br: R=4-BrC₆H₄ (ж).

2а-б: X = I (а), X = Br (б).

3 а-м: X = I: R = NHCH₃ (а); R = NHC₂H₅ (б); R = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (в);

R = NHCH₂C₆H₅ (г); R = NHCH₂CH₂OH (д); R = NHCH₂CHCH₂ (е);

X = Br: R = NHCH₂CH=CH₂ (ж); R = NHC₂H₅ (з); R = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (и);

R = NHCH₂C₆H₅ (к); R = NH(CH₂)₂OH (л); R = морфолил (м).

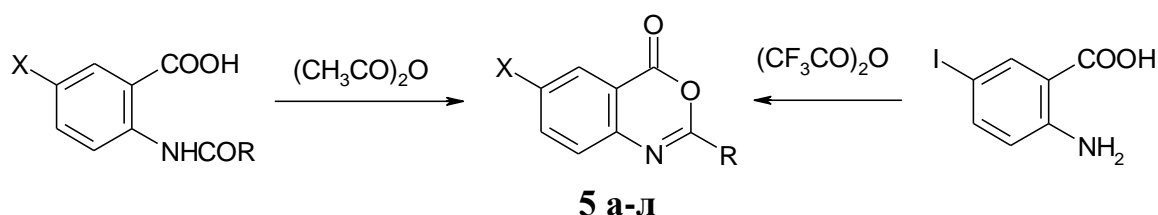
4 а-л: X = I: R = NHCH₃ (а); R = NHCH₂CHCH₂ (б); R = NHC₂H₅ (в); R = NHCH₂C₆H₅ (г); R = NHCH₂CH₂OH (д); R = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (е);

X = Br: R = NHCH₂CH=CH₂ (ж); R = NHC₂H₅ (з); R = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (и); R = NHCH₂C₆H₅ (к); R = NH(CH₂)₂OH (л).

Кислоты при взаимодействии с эквимолекулярным количеством водного раствора гидроксида натрия в среде 95%-ного этанола были переведены в натриевые соли (4а-л), для получения водорастворимых соединений (схема 1). В ЯМР ¹H – спектрах соединений 2 (а, б) наблюдаются сигналы протонов метильной группы в виде триплета в интервале 1,31-1,33 м.д., метиленовой (квадруплет) – 4,27-4,33, протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в области 7,78 - 8,33 м.д., протон амидной группы прописывается в виде синглета при 12,39 - 12,42 м.д.

Синтез 2-R-3,1-бензоксазин-4-онов

Внутримолекулярной циклизацией N-R-5-йод(бром)антралиловых кислот в среде уксусного (трифторуксусного) ангидрида синтезированы 3,1-бензоксазин-4-оны (5а-л):



5а-л: X = Br: R = 4-BrC₆H₄ (а); R = COOC₂H₅ (б); R = CONHCH₂CHCH₂ (в);

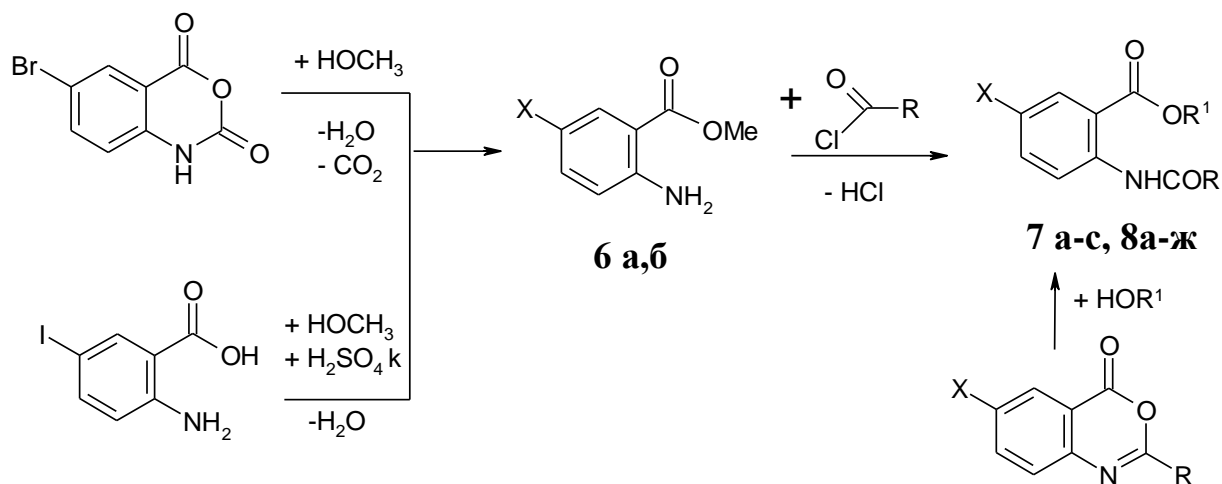
R= CONHCH₂CH₃ (л); X=I: R= 4-BrC₆H₄ (г); R= 4-NO₂C₆H₄ (д); R= CF₃ (е); R= фурил (ж); R= C₆H₅ (з); R= CH₂C₆H₅ (и); R= CHCl₂ (к).

В ЯМР ¹H-спектрах синтезированных соединений обнаруживаются сигналы протонов ароматического кольца в виде мультиплета в интервале 6,55-8,35 м.д., соответствующие данной структуре веществ. В ИК-спектрах наблюдается полоса поглощения карбонила лактонной группы в интервале 1810 - 1760 см⁻¹. В масс-спектре соединения 5в присутствуют: пик молекулярного иона с *m/z* 309 [M]⁺, пики фрагментных ионов с *m/z* 265 [M - CH₂CHCH₂]⁺, 253 [M - NHCH₂CHCH₂]⁺, 224 [M - CONHCH₂CHCH₂]⁺, 199 [COC₆H₃BrN]⁺, 170 [C₆H₃BrN]⁺, 75 [C₆H₃]⁺. В масс-спектре вещества 5л присутствуют: пик молекулярного иона с *m/z* 355[M]⁺, пики фрагментных ионов с *m/z* 272 [M - CHCl₂]⁺, 216 [C₆H₃INH]⁺, 89 [C₆H₃N]⁺, 75 [C₆H₃]⁺, подтверждающие данную структуру.

Получение сложных эфиров N-ацил- 5-бром(йод)антранилиновых кислот

Метилловые эфиры 6а, б получены этерификацией 5-йодантранилиновой кислоты и дециклизацией 6-бромизатового ангидрида. Ацилированием эфиров 6 (а, б) хлорангидридами различных кислот при нагревании на кипящей водяной бане в среде бензола в течение 1 ч получены соединения 7 (а-с), дециклизацией 3,1-бензоксазин-4-онов синтезированы этиловые эфиры 8 (а-ж) в присутствии каталитического количества триэтиламина:

Схема 3



6 а,б: X= Br (а); X=I (б).

7 а-с: R¹ = CH₃; X= Br: R= CH₂Cl (а); R= CH₂CH₃ (б); R= CH₂CH₂CH₃ (в); R= CH₂CH₂CH₂Cl (г); R= CH₂C₆H₅ (д); R= C₆H₅ (е); R= 2-фурил (ж); R= 4-CH₃C₆H₄ (з); R= 4-NO₂C₆H₄ (и); X=I: R=CH₂Cl (к); R=CH₂C₆H₅ (л); R=C₆H₅ (м); R=CHCl₂ (н); R= CH₂CH₂CH₃ (о); R= 2-фурил (п); R= CH₂CH₂CH₂Cl (р); R=4-CH₃C₆H₄ (с).

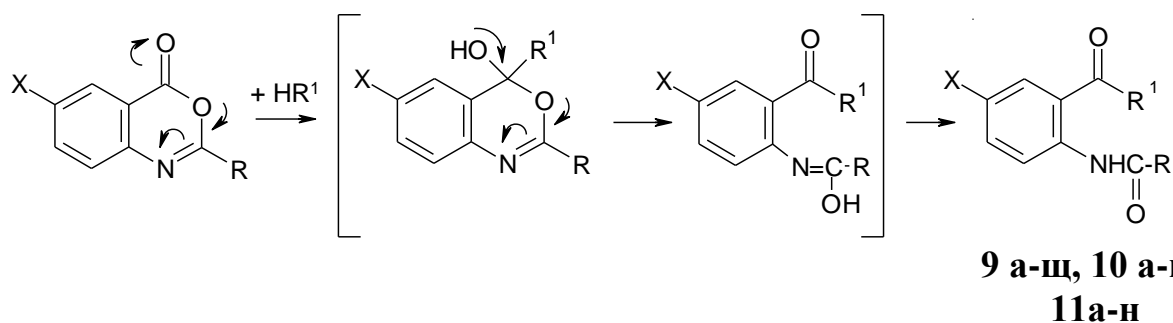
8а-ж: R¹= CH₂CH₃; X= Br: R= 4-BrC₆H₄ (а); R= CONHCH₂CH=CH₂ (б); X= I: R = 4-NO₂C₆H₄ (в); R= CH₂CH₂CH₃ (г); R= CH₂C₆H₅ (д); R= C₆H₅ (е); R=2-фурил (ж).

В ЯМР ^1H - спектрах сложных эфиров N-ацил-5-галогенантраниловых кислот протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,45 - 8,81 м.д., сигнал протонов метоксигруппы прописывается в интервале 3,66 - 3,92 м.д., а метильной в этоксигруппе в более сильном поле – 1,28 - 1,37 м.д., синглет протонов амидной группы N-ацильного фрагмента при 10,38 – 12,14 м.д. В ИК-спектрах полученных соединений наблюдается полоса поглощения вторичной аминогруппы амидного фрагмента в интервале 3350 - 3200 см^{-1} , карбонила сложноэфирной группы в области 1710 - 1700 см^{-1} , а в интервале 1690 - 1660 см^{-1} проявляется полоса поглощения карбонила амидной группы N-ацильного фрагмента. В масс-спектре соединения 7к присутствуют: пик молекулярного иона с m/z 353 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 272 $[\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 245 $[\text{COC}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 216 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 90 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}]^+$. В масс-спектре эфира 7л присутствуют: пик молекулярного иона с m/z 395 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 304 $[\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_3\text{INHCO}]^+$, 272 $[\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 245 $[\text{COC}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 216 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, 90 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}]^+$, подтверждающие данную структуру.

Синтез амидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот

Амидированием 3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами в среде 95 %-ного этанола при температуре 18 - 20 $^\circ\text{C}$ синтезированы замещенные амиды N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот. Механизм реакции протекает через стадию присоединения алкил(алкенил, гетерил)амин к соответствующему 3,1-бензоксазин-4-ону с образованием неустойчивых продуктов, которые при перегруппировке переходят в устойчивые амиды:

Схема 4



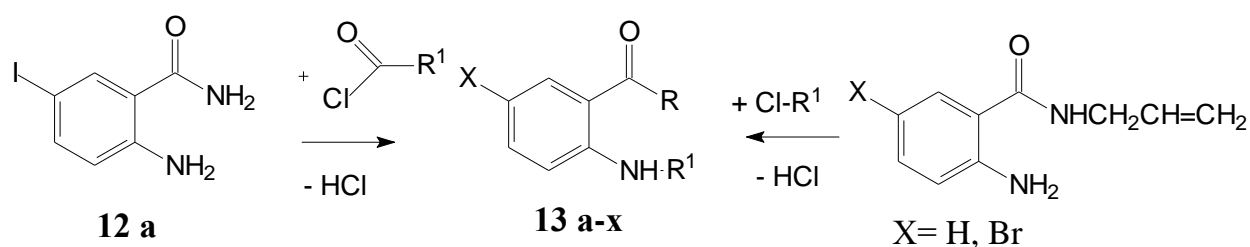
9 а-щ: X= Br, R= 4-Br-C₆H₄: R¹= NHCH₂CH=CH₂ (а); R¹= NHCH₂CH₂OH (б); R¹= NHCH₂C₆H₅ (в); R¹= NHC₂H₅ (г); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (д); R¹= морфолил (е); R¹= N(C₂H₅)₂ (ж); X= Br, R= 4-NO₂-C₆H₄: R¹= NHCH₃ (з); R¹= NHCH₂CH₂OH (и); R¹= морфолил (к); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (л); R¹= NHCH₂C₆H₅ (м); R¹= NHC₂H₅ (н); R¹= NHCH₂CH=CH₂ (о); X= Br, R= CONHCH₂CH=CH₂: R¹= NHCH₂CH=CH₂ (п); R¹= NHCH₂CH₂OH (р); R¹= NHCH₂C₆H₅ (с); R¹= NHC₂H₅ (т); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (у); R¹= NHCH₃ (ф); X= Br, R= CONHCH₂CH₃: R¹= NHCH₂CH=CH₂ (х); R¹= NH(CH₂)₃CH₃ (ц); R¹= NHCH₂C₆H₅ (ч); R¹= NHC₂H₅ (ш); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (щ).

10 а-ш: X= I, R= 4-NO₂C₆H₄: R¹= NHCH₂CH=CH₂ (а); R¹= NHCH₂CH₂OH (б); R¹= NHCH₂C₆H₅ (в); R¹= NHC₂H₅ (г); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (д); R¹= NHCH₃ (е); R¹= N(CH₃)₂ (ж); R¹= морфолил (з); X= I, R= 4-BrC₆H₄: R¹=NHCH₂CH=CH₂ (и); R¹= NHCH₂C₆H₅ (к); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (л); R¹= NHC₂H₅ (м); X= I, R= 2-фурил: R¹= NHCH₂C₆H₅ (н); R¹= NHCH₃ (о); R¹= N(CH₃)₂ (п); R¹=NHCH₂CH₂OH (р); R¹=NHAd (с); X= I, R= C₆H₅: R¹= NHCH₂CH₂OH (т); R¹= NHCH₃ (у); X= I, R= CH₂C₆H₅: R¹= NHCH₂CH₂OH (ф); R¹= NHCH₂C₆H₅ (х); X= I, R= 2-NO₂C₆H₄: R¹= NHCH₂CH=CH₂(ц); X= I, R= 3-NO₂C₆H₄: R¹= NHCH₂CH₂OH (ч); R¹= NHCH₂CH=CH₂ (ш).

11а-н: X= I, R= 4-CH₃C₆H₄: R¹= NHCH₃ (а); R¹= NHCH₂C₆H₅ (б); R¹= морфолил (в); R¹= NHCH₂CH=CH₂ (г); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (д); X= I, R= CHCl₂: R¹= NHCH₂CH₂OH (е); R¹= NHC₂H₅ (ж); R¹= N(C₂H₅)₂ (з); R¹= морфолил (и); R¹= NH(CH₂)₃CH₃ (к); R¹= N(CH₃)₂ (л); R¹= NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (м); R¹= NHCH₂C₆H₅(н).

Усовершенствована методика синтеза амида 5-йодантраниловой кислоты (12а), которая заключается в йодировании амида антраниловой кислоты при комнатной температуре. Ацилированием аллиламидами 5-бром(Н)антраниловых кислот и амида 12а хлорангидридами различных кислот в среде бензола при температуре 80°С в течение 1 ч получены их N-ацильные производные 13 (а-х):

Схема 5



13 а-х: X= I, R= NH₂: R¹= COCH₃ (а); R¹= COCH₂Cl (б); R¹= COCH₂CH₃ (в); R¹= COCH₂CH₂CH₃ (г); R¹= COCH₂CH₂CH₂Cl (д); R¹= COCF₃ (е); R¹= COC₆H₅ (ж); R¹= CO-2-фурил (з); R¹= CO-4-CH₃C₆H₄ (и); R¹= CO-4-NO₂C₆H₄ (к); R¹= CO-2-FC₆H₄ (л); X= H, R= NHCH₂CHCH₂: R¹= COCH₂Cl (м); R¹= COCH₂CH₂CH₃ (н); X= Br, R= NHCH₂CHCH₂: R¹= COCH₂Cl (о); R¹= COCH₂CH₂Cl (п); R¹= CO-4-CH₃C₆H₄ (р); R¹= CO-2-фурил (с); R¹= COCH₂C₆H₅ (т); R¹= SO₂C₆H₅ (у); R¹= CO-4-BrC₆H₄ (ф); R¹= COC₆H₅ (х).

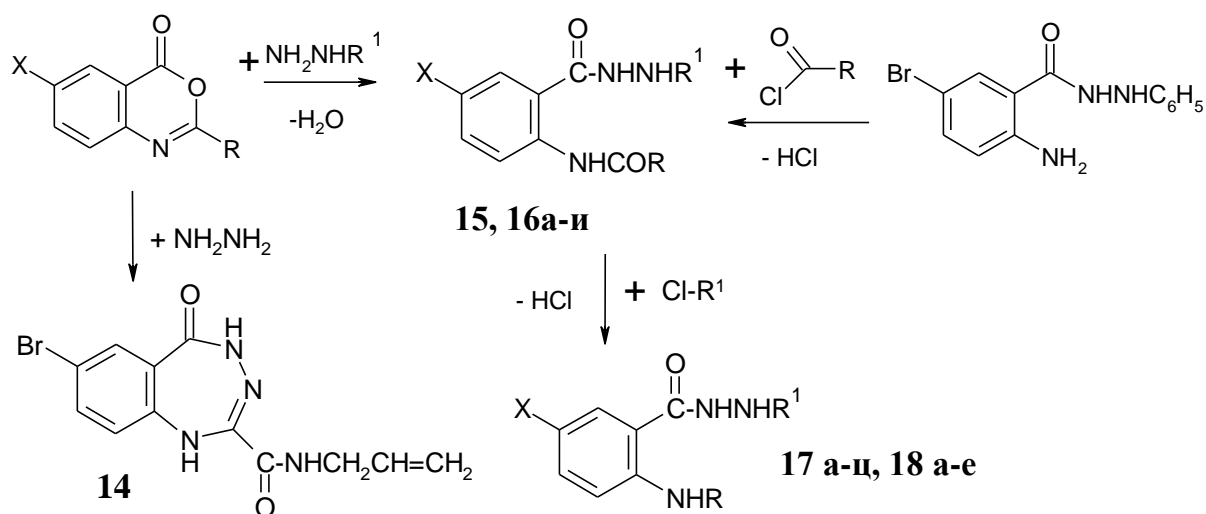
В ЯМР ¹H - спектрах амидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,32 - 9,35 м.д. В области 9,87 - 13,37 м.д., прописывается синглет протона аминогруппы N-ацильного фрагмента, при 8,07 - 9,51 – сигнал протона аминогруппы амидного фрагмента, типичной для линейной формы. В ИК-спектрах полученных соединений наблюдаются полосы поглощения вторичной аминогруппы амидного фрагмента в интервале 3560 - 3200см⁻¹, карбонила амидной группы – в области 1800 - 1630 см⁻¹, а карбонила амидной группы N-ацильного фрагмента в интервале 1680 - 1615 см⁻¹. В масс-спектре соединения 9ш присутствуют: пик молекулярного иона с

m/z 342 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 270 $[BrC_6H_3NHCOCOCONHC_2H_5]^+$, 170 $[BrC_6H_3NH]^+$, 90 $[C_6H_3NH]^+$, 44 $[NHC_2H_5]^+$. В масс-спектре вещества 13ж - пик молекулярного иона с m/z 366 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 105 $[C_6H_5CO]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$, подтверждающие данную структуру.

Получение гидразидов и N'-ацилгидразидов N-ацилантранилиловых кислот

Взаимодействием N-аллиламида 6-бром-3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты с гидразином при соотношении реагентов 1:1 в среде 95%-ного этанола синтезирован гидразид N-аллилоксамоил-5-бромантранилиловой кислоты (15), аналогично получены соединения 16а-е (схема 6), а при использовании абсолютного этанола образуется N-аллиламид 7-бром-1Н-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14). Ацилированием фенилгидразида 5-бромантранилиловой кислоты (схема 6) в бензоле соответствующими хлорангидридами в течение 1ч при температуре 80⁰С получены фенилгидразиды 16 (ж-и). При взаимодействии гидразидов 16 (б, д, е) с хлорангидридами различных кислот, при кипячении в среде бензола в течение 1 ч, получены N'-ацилгидразиды N-ацил-5-йод(бром)антранилиловых кислот:

Схема 6



15: X= Br, R=CONHCH₂CH=CH₂; R¹= H.

16а-и: X= I, R¹= H: R= CH₂C₆H₅ (а); R= 2-фурил (б); R= 4-NO₂C₆H₄ (в);

R= 4-BrC₆H₄ (г); X= I, R¹= C₆H₅: R= C₆H₅ (д); R= 2-фурил (е);

X= Br, R¹= C₆H₅: R= C₆H₅ (ж); R= 4-CH₃C₆H₄ (з); R= 4-BrC₆H₄ (и).

17а-ц: X= I, R= 2-фураноил: R¹= COCH₃ (а); R¹= COCH₂Cl (б); R¹= COCH₂CH₃ (в);

R¹= COCH₂CH₂CH₃ (г); R¹= COCH₂CH₂CH₂Cl (д); R¹= COC₆H₅ (е); R¹= 2-фураноил (ж);

R¹= CO-4-CH₃C₆H₄ (з); R¹= CO-4-NO₂C₆H₄ (и); R¹= COCH₂C₆H₅ (к). X= I, R= COC₆H₅:

R¹= COC₆H₅ (л); R¹= 2-фураноил (м); R¹= CO-4-CH₃-C₆H₄ (н); R¹= COCH₂CH(CH₃)₂ (о);

R¹= COCH₃ (п); R¹= COCH₂CH₂CH₃ (р); R¹= COCH₂C₆H₅ (с); R¹= COCH₂CH₂CH₂Cl (т);

R¹= COCH₂Cl (у); R¹= COCH₂CH₃ (ф); R¹= CO-4BrC₆H₄ (х); R¹= CO-4NO₂C₆H₄ (ц).

18 а-е: X= Br, R=COC₆H₅: R¹= SO₂C₆H₅ (а); R¹= 2-фураноил (б); R¹= COCH₃ (в);

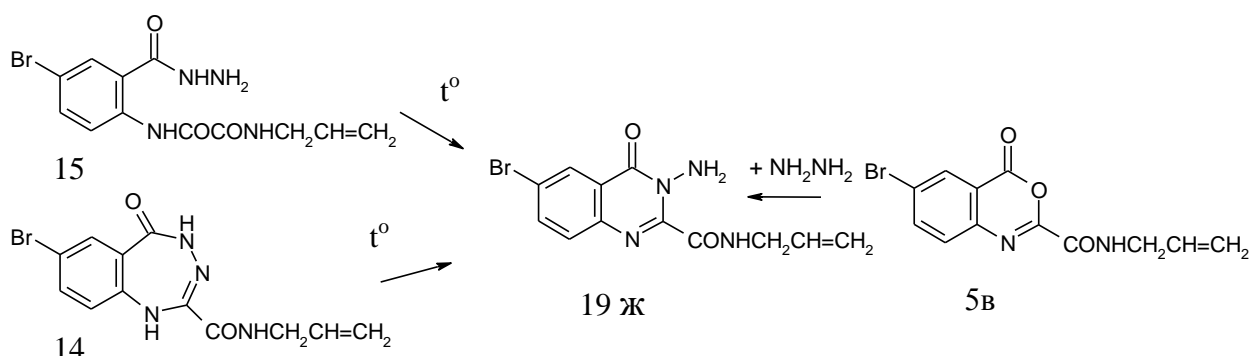
R¹= CO-4-CH₃C₆H₄ (г); R¹= COCH₂CH₂CH₃ (д); R¹= COC₆H₅ (е).

В ИК-спектрах соединений 15, 16 (а-г) присутствуют характеристические полосы поглощения NH_2 -группы гидразидного фрагмента в области $3540 - 3440 \text{ см}^{-1}$, вторичных аминогрупп N-ацильного и гидразидного фрагментов соединений 16, 17, 18 при $3480 - 3200 \text{ см}^{-1}$, а карбонилы этих же групп в интервале $1800 - 1600 \text{ см}^{-1}$. В ЯМР ^1H -спектрах сигналы протонов ароматического кольца обнаруживаются в виде мультиплета в интервале 6,59 - 8,58 м.д., синглет протона амидной группы N-ацильного фрагмента присутствует в области 8,26 - 12,34 м.д., гидразидной группы – при 7,91 - 10,96 м.д. В интервале 4,46 - 5,65 м.д. наблюдается сигнал протонов NH_2 -группы гидразидного фрагмента, типичный для соединений 16, а для соединений 17, 18 характерно наличие синглета протона N-ацильной группы гидразидного фрагмента в области 8,35 - 11,05 м.д. В ЯМР ^1H -спектре N-аллиламида 7-бром-1Н-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14) сигналы протонов метиленовых групп аллильного фрагмента наблюдаются при 3,76 м.д. ($=\text{CH}_2$) и в области 5,03 м.д. ($-\text{CH}_2-$), сигнал протона вторичной аминогруппы при 4,10 м.д., метиновой – в виде мультиплета в интервале 5,77 - 5,82 м.д., а мультиплет протонов ароматического кольца в интервале 7,26 - 8,71 м.д. Сигнал протона лактамной группы – при 8,95 м.д. и амидной группы в слабом поле в области 12,33 м.д.

Синтез хиназолин-4(3Н)-онов

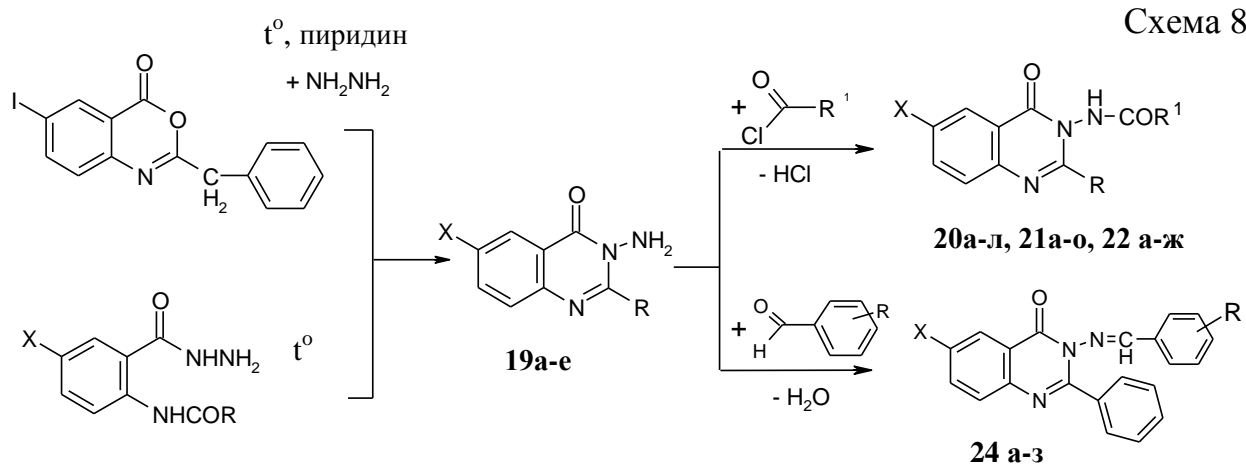
Хиназолин-4(3Н)-он 19ж получают из гидразида N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты (15) и N-аллиламида 7-бром-1Н-4,5-дигидро-1,3,4-бензотриазепин-5-он-2-карбоновой кислоты (14), при нагревании до температуры плавления, или при кипячении в течение 30 мин соответствующего 3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде ДМФА (схема 7).

Схема 7



Аминохиназолы 19(б-е) получены при нагревании до температуры плавления соответствующих гидразидов N-ацилантраниловых кислот. Аминохиназолин-4(3Н)-он 19а получен кипячением 6-йод-2-бензил-3,1-бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде пиридина в течение 1ч, известно, что в процессе трансформации бензоксазинов в хиназолы образуются гидразиды N-ацилантраниловых кислот, которые через ряд промежуточных продуктов превращаются в 2-замещенные хиназолин-4-оны (схема 8). Ацилированием

аминохиназолонов 19 (а, в, г, е) хлорангидридами различных кислот при кипячении в бензоле на водяной бане в течение 1 ч, получены соответствующие N-ацильные замещенные (20 а-л, 21 а-о, 22 а-ж). Конденсацией 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3Н)-онов (19г, е) с различными ароматическими альдегидами в среде 95%-ного этанола при комнатной температуре были синтезированы 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3Н)-оны (24а-з):



19а-е: X = I, R = CH₂C₆H₅ (а); R = 4-NO₂C₆H₄ (б); R = фурил (в);

R = C₆H₅ (г); X = Br, R = 4-BrC₆H₄ (д); R = C₆H₅ (е).

20 а-л: X = I, R = CH₂C₆H₅: R¹ = CH₃ (а); R¹ = CH₂Cl (б); R¹ = CH₂CH₃ (в); R¹ = CH₂CH₂CH₃ (г); R¹ = CH₂CH₂CH₂Cl (д); R¹ = C₆H₅ (е); R¹ = 2-фурил (ж); R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (з); R¹ = 4-NO₂C₆H₄ (и); R¹ = CH₂C₆H₄ (к); R¹ = CH₂CH(CH₃)₂ (л).

21 а-о: X = I, R = фурил: R¹ = CH₃ (а); R¹ = CF₃ (б); R¹ = CH₂CH₂CH₂Cl (в); R¹ = C₆H₅ (г); R¹ = 2-фурил (д); R¹ = 2-F-C₆H₄ (е); R¹ = 4-NO₂C₆H₄ (ж); X = I, R = C₆H₅: R¹ = C₆H₅ (з); R¹ = CH₂C₆H₅ (и); R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (к); R¹ = 2-фурил (л); R¹ = CH₂CH₂CH₃ (м); R¹ = CH₂Cl (н); R¹ = CH₂CH₂CH₂Cl (о).

22 а-ж: X = Br, R = C₆H₅: R¹ = C₆H₅ (а); R¹ = CH₂C₆H₅ (б); R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (в); R¹ = 2-фурил (г); R¹ = CH₂CH₂CH₃ (д); R¹ = CH₂Cl (е); R¹ = CH₂CH₂CH₂Cl (ж).

24а-з: X = Br: R = H (а); R = 4-Br (б); R = 4-Cl (в); R = 2,4-OCH₃ (г). X = I: R = H (д); R = 4-Br (е); R = 4-Cl (ж); R = 2,4-OCH₃ (з).

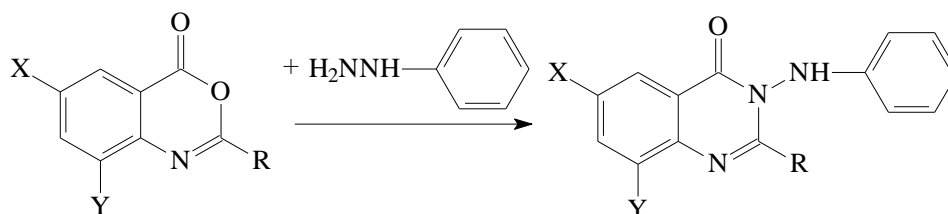
В ЯМР ¹H-спектрах соединений 19, 20, 21, 22, 24 протоны ароматических колец обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,42 - 8,61 м.д., для соединений 19 характерно наличие синглета протонов первичной аминогруппы в области 4,12 - 5,85 м.д., у веществ 20, 21, 22 наблюдается протон амидной группы, подтверждающий наличие N-ацильного фрагмента, в виде синглета в слабом поле – 8,83 - 12,20 м.д., сигнал СН-протона азометиновой группы, типичный для производных 24, в виде синглета при 8,89 - 8,95 м.д. В ИК-спектрах этих соединений полоса поглощения первичной аминогруппы и вторичной аминогруппы N-ацильного фрагмента присутствует в области 3490 - 3255 см⁻¹, наблюдаются полосы поглощения карбонила лактамной группы и N-ацильного фрагмента при

1710 - 1665 cm^{-1} , а полосы поглощения азометиновой группы (24 а, б, д, е) – при 1610 - 1590 cm^{-1} .

В масс-спектре соединения 19г присутствуют: пик молекулярного иона с m/z 363 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 334 $[M - NHNH_2]^+$, 178 $[C_6H_3NCC_6H_5]^+$, 104 $[NCC_6H_3]^+$, 75 $[C_6H_3]^+$. В масс-спектре вещества 19ж присутствуют: пик молекулярного иона с m/z 323 $[M]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 266 $[M - NHCH_2CHCH_2]^+$, 224 $[M - CONHCH_2CHCH_2]^+$, 210 $[NCOC_6H_3BrN]^+$, 197 $[COC_6H_3BrN]^+$, 182 $[CC_6H_3BrN]^+$, 170 $[NC_6H_3Br]^+$, 155 $[C_6H_3Br]^+$, 75 $[C_6H_3]^+$, 56 $[M - NHCH_2CHCH_2]$, подтверждающие данную структуру.

Синтез 2-замещенных-3-фениламино-6-(6,8-ди)галогенхиназолин-4(3H)-онов осуществлен взаимодействием соответствующих 3,1-бензоксазин-4-онов с фенилгидразином в среде абсолютного этанола в присутствии каталитического количества триэтиламина при температуре 18-20 $^{\circ}\text{C}$ при постоянном перемешивании в течение 1ч:

Схема 9

**23 а-в**

23 а-в: X= I, Y= H, R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (а); X= Br, Y= H, R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (б); X= Br, Y= Br, R= CH_3 (в).

В ЯМР ^1H -спектрах соединений 23(а-в), протоны ароматических колец и вторичной аминогруппы обнаруживаются в виде группы сигналов в интервале 6,48 - 9,10 м.д.

Биологическая активность производных антраниловых кислот

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

Анальгетическая активность

Анальгетическая активность 18 синтезированных соединений исследовалась двумя методами: методом «горячей пластинки» и по методике «уксусных корчей».

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

Таблица 1

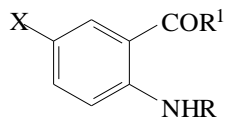
Анальгетическая активность и острая токсичность аллиламинов
N-(4(3)-нитро(4-метил)бензоил)-5-йодантраниловых кислот

Соединение	Торможение «уксусных корчей» к контролю, % в/б	Время оборонительного рефлекса, на пике действия, с в/б	Острая токсичность, ЛД ₅₀ , мг/кг в/б
10а	72,9*	29,6±2,87*	2125,0 (1770,8÷2520,0)
10ш	68,0*	25,8±1,0*	2500,0 (2212,4÷2825,0)
11г	58,5*	23,2±0,7*	2750,0 (2083,3÷3630,0)
Контроль	–	10,2±0,37	–
Метамизол натрия 93 мг/кг	55,0 (37,0÷83,0)	12,8±1,9*	1630,0 (1400,0÷1900,0)
Диклофенак натрия 10 мг/кг	20,8	17,4	74,0 (48,8-112,2)

$P \leq 0,05$ –*

Исследованные соединения проявили выраженную анальгетическую активность на уровне или превосходя аналоги по структуре и действию при внутривентриальном введении при меньшей токсичности. На данные соединения получен патент № 2447059.

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



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

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

P≤0,05—*, P≤0,01—**.

Из 15 амидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот 12 соединений проявляют анальгетическую активность по методике «уксусные корчи» на уровне или превосходя активность диклофенака натрия, но не превышая метамизола натрия. Острая токсичность для исследованных соединений составила более 3000 мг/кг, по классификации Сидорова К.К., они относятся к малотоксичным веществам.

Противовоспалительная активность

Противовоспалительное действие 47 соединений исследовали на белых нелинейных крысах массой 200-250 г на модели каррагенинового отека. Изучаемые вещества (5в, ж-к, 8б,г-ж, 9п-ф, 10н-х, 13м-х) вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в 1 % крахмальной слизи за 1 ч до инъекции флогогена. Соединения 11(ж-л, н) и 13(а-к) вводили перорально через желудочный зонд в дозе 50 мг/кг в 2% крахмальной слизи. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество 1% или 2% крахмальной слизи, соответственно. В качестве препаратов сравнения использовали натриевую соль мекенамовой кислоты, как аналог по

структуре, которую вводили из расчета 50 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений и диклофенак натрия, как аналог по действию в дозе 10 мг/кг. Исследования проведены в соответствии с методическими указаниями фармакологического комитета МЗ РФ.

Таблица 3

Противовоспалительная активность производных антраниловой кислоты

Ряд соединений	Соединение	Торможение отека, %		
		1ч	3ч	5ч
3,1-бензоксазин-4-оны	5в	33,3	52,7**	57,4*
	5з	51,8	64,9***	54,8**
	5и	48,0*	46,7**	53,3**
	5к	25,4	47,7*	54,5*
эфиры N-ацил-5-бром(Н, I) антраниловых кислот	8е	46,3**	61,2**	35,1*
	8ж	39,9*	50,0*	47,8**
амиды N-ацил-5-бром(Н, I) антраниловых кислот	9п	54,6	41,7*	41,4
	10н	78,1***	69,2**	50,9**
	10п	63,1*	54,9**	48,1**
	13п	51,8	43,9*	51,1*
Натриевая соль мефенамовой кислоты 50мг/кг		14,9	42,3*	38,8*
Диклофенак натрия 10мг/кг		---	62,1*	68,8*
При пероральном введении				
амиды N-ацил-5-йодантраниловых кислот	11к	27,5	36,2*	60,1*
	11л	32,8	42,3**	49,5**
	11н	19,3	48,8*	52,4*
	13а	13,15	77,66**	34,65
	13в	54,14	86,12**	88,69**
	13г	71,42	85,14**	66,65*
	13б	13,28**	39,64*	46,23*
	13ж	54,24*	32,74	60,84**
13к	24,04*	37,16*	54,10*	
Натриевая соль мефенамовой кислоты 50мг/кг		19,8	39,3*	36,8*
Диклофенак натрия 10мг/кг		35,7	58,5*	62,1*

$P \leq 0,05$ - *; $P \leq 0,01$ - **; $P \leq 0,001$ - ***

Представленные соединения (табл. 3) проявляют выраженное противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектами мефенамовой кислоты натриевой соли и диклофенака натрия. У наиболее активных соединений исследована острая токсичность. Острая токсичность соединений 10н – 2240 (1900÷2500), 10п – 7080 (6200÷8000) мг/кг. На данные соединения получен патент № 2337101. Токсичность веществ 13 (а, в, г) - более 3000 мг/кг при пероральном введении. По классификации Сидорова К.К. они относятся к малотоксичным.

Гипогликемическая активность

Исследования 25 соединений на гипогликемическую активность проведены на самках белых нелинейных крыс весом 180-240 г. Изучаемые соединения вводили

внутрибрюшинно в скрининговой дозе 25 мг/кг. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом. Содержание глюкозы в крови определяли на приборе Stat Fax 4500. В качестве препаратов сравнения использовали гипогликемические средства: карбутамид («Букарбан», Chinoïn), гликлазид («Диабетон», Servier) и метформин. При оценке специфической активности изучаемых соединений, помимо достоверности отличий по сравнению с контролем, учитывалась стабильность их гипогликемического действия. Вещества с наиболее выраженным эффектом обеспечивали его сохранение на протяжении всего 5-часового периода наблюдения, соединения с умеренным действием – только в одной временной точке.

Таблица 4

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

Ряд соединений	Соединение	Изменение гликемии, %	
		3ч	5ч
амиды N-ароил- 5-бром(йод)антраниловых кислот	9и	-19,88±4,92*	-0,44±4,08
	9о	-23,91±4,13*	-15,24±3,84*
	10а	-18,52±3,74*	-9,67±4,45
	11в	-19,37±5,60*	-4,18±5,28
	13ж	-21,44±5,21*	-9,91±4,56
	Контроль	-2,7±1,97	-4,9±3,65
	10с	-19,4±4,18*	-21,3±4,42*
	Контроль	-6,5±1,3	-4,4±2,0
N'-ацилгидразиды N-ацил- 5-бром(йод)антраниловых кислот	17п	-19,2±5,22*	-23,3±4,91***
	18г	-21,8±3,32**	-16,2±2,11***
	Контроль	-3,5±2,3	-6,4±2,1
Карбутамид		-21,2±2,0*	-21,9±2,8**
Гликлазид		-32,5±3,6*	-14,0±1,9*
Метформин		+4,3±4,10	+5,3±2,80

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

В ходе исследования установлено, что амиды и N'-ацилгидразиды N-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот (табл. 4) обладают сахароснижающим эффектом. Выраженное гипогликемическое действие, на уровне карбутамида, проявили амиды 10с, 9о и N'-ацилгидразиды 18г и 17п. Острая токсичность для соединения 10с составила более 890 (754÷1050) мг/кг, т.е. в 2,2 раза менее токсичное, чем гликлазид, токсичность которого - 410 (295÷575) мг/кг, на данное соединение получено положительное решение на патент № 2012122440/04(034056).

Противомикробное действие

Среди синтезированных производных антралиловой кислоты 135 соединений были подвергнуты испытаниям на антимикробное действие. Определение бактериостатической активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении фармакопейных штаммов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием диоксидина.

Таблица 5

Противомикробная активность производных антралиловой кислоты

Ряд соединений	Соединение	МПК (мкг/мл)	
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
N-алкил(алкенил)оксамоил- 5-йод(бром)антралиловые кислоты	3а	250	125
	3б	250	500
	3в	250	250
	3г	125	500
	3е	250	250
	3и	250	500
	3к	125	500
3,1-бензоксазин-4-оны	5г	>1000	250
	5и	250	250
алкил(алкенил)амиды N-ацил-5-бром (йод, Н)антралиловых кислот	9д	250	250
	10б	250	125
	10в	250	1000
	10з	250	250
	10л	500	250
	12а	250	500
	13б	250	1000
гидразиды(фенилгидразиды) N-ацилантралиловых кислот	16в	500	250
N'-ацилгидразиды N-ацил-5-бром- (йод)антралиловых кислот	17б	250	500
	17м	125	1000
	17о	250	500
	17р	250	1000
	17ф	250	1000
3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)- 2-фенилхиназолин-4(3H)-оны	24д	250	250

Наиболее активные соединения были исследованы на противогрибковую активность, которую определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для всех испытуемых соединений были определены

МПК (минимальная подавляющая концентрация) в отношении фармакопейного штамма *C. albicans*. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол. Результаты исследований представлены в табл. 6.

Таблица 6

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

Соединение	Название соединения	Противогрибковая активность, МПК, мкг/мл
3б	N-этилоксамоил-5-йодантраниловая кислота	500
3г	N-Бензилоксамоил-5-йодантраниловая кислота	250
17б	Хлорацетилгидразид N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты	250
17о	4-Метилбутирилгидразид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты	500
17р	Бутирилгидразид N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты	500
	Флуконазол	8-32

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

Расчет квантово-химических параметров молекул и установление взаимосвязи с биологической активностью

Для исследования взаимосвязи «структура – анальгетическая активность» были выбраны соединения, производные антраниловой кислоты, молекулы которых содержат общий фрагмент: карбонил - фенильный радикал - вторичная или третичная аминогруппа, у которых исследована анальгетическая активность (АА) по тесту «горячей пластинки». Вещества были получены ранее сотрудниками кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения под руководством проф. Коркодиновой Л.М.

Среди исследуемых соединений были выделены 4 ряда:

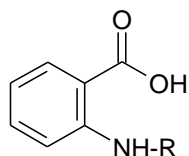
1. N-замещенные антраниловые кислоты.
2. Ариламиды N-замещенных антраниловых кислот.
3. Ариламиды N-ацил-N-алкенил(алкил)антраниловых кислот.
4. Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антраниловых кислот.

Расчеты квантово-химических характеристик молекул веществ выполнены методом PM-3 (Parametrison-3) с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы GAUSSIAN-2003. Рассчитывались следующие

параметры молекул: дипольный момент (P), полная энергия молекулы или энергия Хартри-Фока (E_{HF}), молекулярная масса (М.м.), полная тепловая энергия (E_{TERM}), вибрационная энергия молекулы (Z_p), заряды на атомах азота (q_N) и водорода (q_H) в аминогруппе N-ацильного(алкильного, алкенильного) фрагмента, а также заряды на атомах углерода (q_C) и кислорода (q_O) в амидной группе.

Для исследуемых соединений были рассчитаны квантово-химические параметры молекул, определена АА на лабораторных животных (таб. 7 - 10), составлено более 100 многопараметровых уравнений зависимости АА от квантово-химических параметров.

Среди множества уравнений для каждого ряда веществ было выбрано по одному трехпараметровому уравнению зависимости АА от соответствующих параметров, имеющему наибольший коэффициент корреляции (r) и наименьшую среднюю квадратичную ошибку (S).

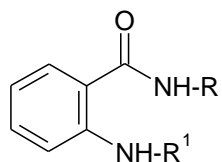


N-замещенные антралиловые кислоты

Таблица 7

№	R	АА эксп, с	S, эксп	E_{term}	q_C	q_O	АА расчет, с *
25а	$CH_2CH=CCH_3Cl$	27,0	2,9	141,512	0,418883	-0,3443	25,8
25б	COAd	17,1	1,9	237,924	0,463743	-0,40645	18,2
25в	фурил	17,0	1,8	129,689	0,415961	-0,32774	17,2
25г	$COCH_2C_6H_5$	22,8	3,6	166,775	0,443282	-0,37009	21,3
25д	$COCH_2Cl$	21,3	1,5	108,411	0,41526	-0,32692	22,0
25е	$CO-2,4Cl_2-C_6H_3$	17,3	2,1	138,653	0,419603	-0,33634	19,2
25ж	$CO-3CH_3-C_6H_4$	11,7	2,8	167,252	0,416998	-0,33111	10,5
25з	$CO-2-OCH_3C_6H_4$	17,6	4,3	170,195	0,410685	-0,3349	18,1
$AA = -0,231 \cdot E_{term} - 823,77 \cdot q_C - 829,59 \cdot q_O + 117,94$ ($r = 0,96$; $S = 1,66$)							
№	R	АА расче т, с	E_{term}	q_C	q_O	АА эксп, с	S, эксп
25и	$(CO)_2NHCH_2CH=CH_2$	15,8	153,390	0,417250	-0,333964	16,2	1,1
25к	$CH_2C_6H_5$	17,7	159,027	0,442676	-0,363466	14,6	3,3

* S расч для всех соединений = 1,66

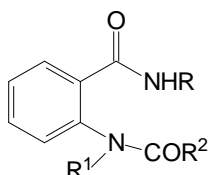


Арилами́ды N - алкенил(алкил)антра́ниловых кислот

Таблица 8

№	R	R ¹	AA эксп, с	S, эксп	E _{HF}	qC	qN	AA расчет, с *
26а	4-Br C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	15,3	4,7	0,038662	0,306532	0,006747	20,1
26б	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	10,8	2,1	-0,03381	0,30063	0,012938	9,9
26в	C ₆ H ₅	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	20,2	3,5	0,026033	0,304779	0,008193	18,0
26г	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	15,2	1,9	0,012528	0,306713	-0,00269	14,7
26д	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	14,6	3,9	0,011664	0,30253	0,012387	16,2
26е	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	14,2	3,1	0,049028	0,300973	0,002979	17,2
26ж	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CH ₂	20,0	5,2	0,039963	0,304414	-0,00431	16,2
26з	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CH ₂	28,0	1,9	0,063572	0,297448	0,042475	27,2
26и	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	28,0	4,3	0,078174	0,306972	0,012275	26,3
26к	4-Br-C ₅ H ₄ N	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	21,0	2,5	0,039707	0,306965	0,010553	21,4
AA = 116,59·E_{HF} + 547,41·qC + 257,89·qN - 153,99 (r = 0,90; S = 3,11)								
№	R	R ¹	AA расчет, с *	E _{HF}	qC	qN	AA эксп, с	S, эксп
26л	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	16,4	0,0117303	0,303004	0,012241	13,6	3,6

* S расч для всех соединений = 3,11

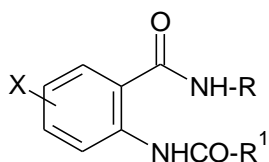


Арилами́ды N-а́цил-N-алкенил(алкил)антра́ниловых кислот

Таблица 9

№	R	R ¹	R ²	AA эксп, с	S, эксп	E _{term}	qO	qN	AA расчет, с *
27а	4-Br-C ₅ H ₄ N	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	27,0	2,9	214,394	-0,358237	-0,07067	26,5
27б	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	14,1	4,6	221,705	-0,33715	-0,03356	20,4
27в	C ₆ H ₅	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	фурил	11,3	2,7	243,119	-0,34656	-0,02026	12,4
27г	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ Cl	13,6	3,3	208,184	-0,34119	-0,0215	11,3
27д	4-Br-C ₅ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	27,0	5,1	240,049	-0,34637	-0,04795	24, 2
27е	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	21,8	3,1	248,448	-0,35921	-0,05362	20,8
27ж	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	15,2	4,2	245,541	-0,36912	-0,05977	18,2
27з	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	19,8	4,8	245,669	-0,36193	-0,05206	18,3
27и	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	29,0	3,7	208,81	-0,34637	-0,04132	27,9
AA = 0,09·E_{term} - 486,77·qN + 540,26·qO + 166,39 (r = 0,90; S = 3,69)									
№	R	R ¹	R ²	AA расч, с *	E _{term}	qO	qN	AA эксп, с	S, эксп
27к	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	23,8	245,594	-0,35649	-0,0573	22,0	3,5
27л	C ₆ H ₅	CH ₂ CH=CCH ₃ Cl	CH ₃	18,6	226,778	-0,3394	-0,03123	15,2	3,9

* S расч для всех соединений = 3,69



Амиды и гидразиды N-ацил(галоген)антраниловых кислот

№	R	R ¹	X	AA эксп, с	S, эксп	E _{term}	qO	qN	AA расчет, с*
28a	CH ₂ CH=CH ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	31,6	4,6	200,119	-0,363844	0,547103	32,2
28б	CH ₂ CH=CH ₂	Ad	H	27,0	2,7	284,872	-0,425763	-0,077181	28,2
28в	CH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH ₂ OH	H	26,0	3,5	199,69	-0,401609	0,03707	23,8
28г	CH ₂ CH=CH ₂	COOH	H	24,4	5,2	153,49	-0,359317	0,046409	20,0
28д	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	31,3	16,5	280,255	-0,384262	0,035945	29,2
28е	CH ₂ CH=CH ₂	CF ₃	H	18,0	4,5	147,813	-0,414971	-0,028159	19,1
28ж	CH ₂ CH=CH ₂	COOC ₂ H ₅	H	24,0	2,1	189,059	-0,389574	0,13919	24,6
28з	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	27,0	2,8	251,879	-0,406612	0,035827	27,5
28и	NH ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	18,0	4,1	171,622	-0,37463	0,038243	21,4
28к	C ₆ H ₁₁	CH ₃	3,5-Br ₂	19,6	1,7	204,827	-0,311421	-0,04608	21,3
AA = 0,071·E_{term} + 17,69·qN – 15,25·qO + 2,81 (r = 0,89; S = 2,79)									
№	R	R ¹	X	AA расче т, с*	E _{term}	qO	qN	AA эксп, с	S, эксп
11г	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	I	24,5	207,910	-0,422448	-0,031742	23,2	0,9
28л	NH ₂	CH ₃	3,5-Br ₂	16,11	122,091	-0,353211	-0,042399	16,4	2,4

* S расч для всех соединений = 2,79

Предлагаемая последовательность действий и операций над химическими соединениями и лабораторными животными, наряду с расчетными формулами, характеризующими взаимосвязь между анальгетической активностью и квантово-химическими характеристиками молекул, позволяет прогнозировать уровень анальгетической активности новых химических соединений. На данный способ прогнозирования анальгетической активности получен патент на изобретение № 2504771.

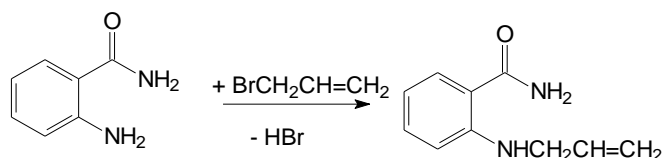
Характеристика амида N-аллилантраниловой кислоты, рекомендованного для внедрения в медицинскую практику

Ранее на кафедре фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии Васильевой М.Ю. под руководством профессора Колла В.Э. были проведены фармакологические испытания 28 соединений, производных N-замещенных антраниловых кислот, из которых амид N-аллилантраниловой кислоты, полученный на кафедре фармацевтической химии ФОО под руководством проф. Коркодиновой Л.М., предложен для углубленных исследований. Установлено, что амид N-аллилантраниловой кислоты по противовоспалительной активности не уступает диклофенаку натрия, а по анальгетической и жаропонижающей проявляет

эффект превышающий действие диклофенака натрия. Оказывает слабый ulcerогенный эффект в испытанных дозах (1/10 ЛД₅₀), обладает антигипоксической активностью и является умеренно опасным веществом по ГОСТу. Проведенные испытания позволили Васильевой М.Ю. рекомендовать амид N-аллилантраниловой кислоты для внедрения в медицинскую практику.

Усовершенствование предложенной нами методики синтеза заключается в получении амида N-аллилантраниловой кислоты в одну стадию, алкилированием амида антраниловой кислоты бромистым аллилом при перемешивании в водной среде без нагревания в течение 1 ч. Выход продукта - 63,7%.

Схема 10



Проведенный анализ, под руководством проф. Ярыгиной Т.И., двух серий субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты (серии 05062008 и 14042009), на соответствие показателям: «Посторонние примеси», «Хлориды», «Сульфаты», «Соли аммония», «Влажность», «Количественное определение», показал несоответствие субстанции требованиям стандарта по показателям «Посторонние примеси», «Соли аммония», «Количественное определение», что свидетельствует о частичном разложении (гидролизе) вещества, произошедшем при получении или хранении соединения. Для повышения качества субстанции были изменены условия сушки. Установлено, что оптимальна сушка в сушильном шкафу при температуре, не превышающей 50°C. Проведенный анализ субстанции, полученной по модифицированной методике, на соответствие требованиям ФС показал приемлемость модифицированной методики синтеза, и свидетельствовал об устойчивости субстанции в процессе хранения (не менее двух лет).

С целью дальнейшей оптимизации методики синтеза и повышения выхода конечного продукта были изменены соотношения реагентов и добавлен триэтиламин. Установлено, что введение в реакцию 1,5-кратного избытка бромистого аллила привело к увеличению выхода до 77% (табл. 11).

Таблица 11

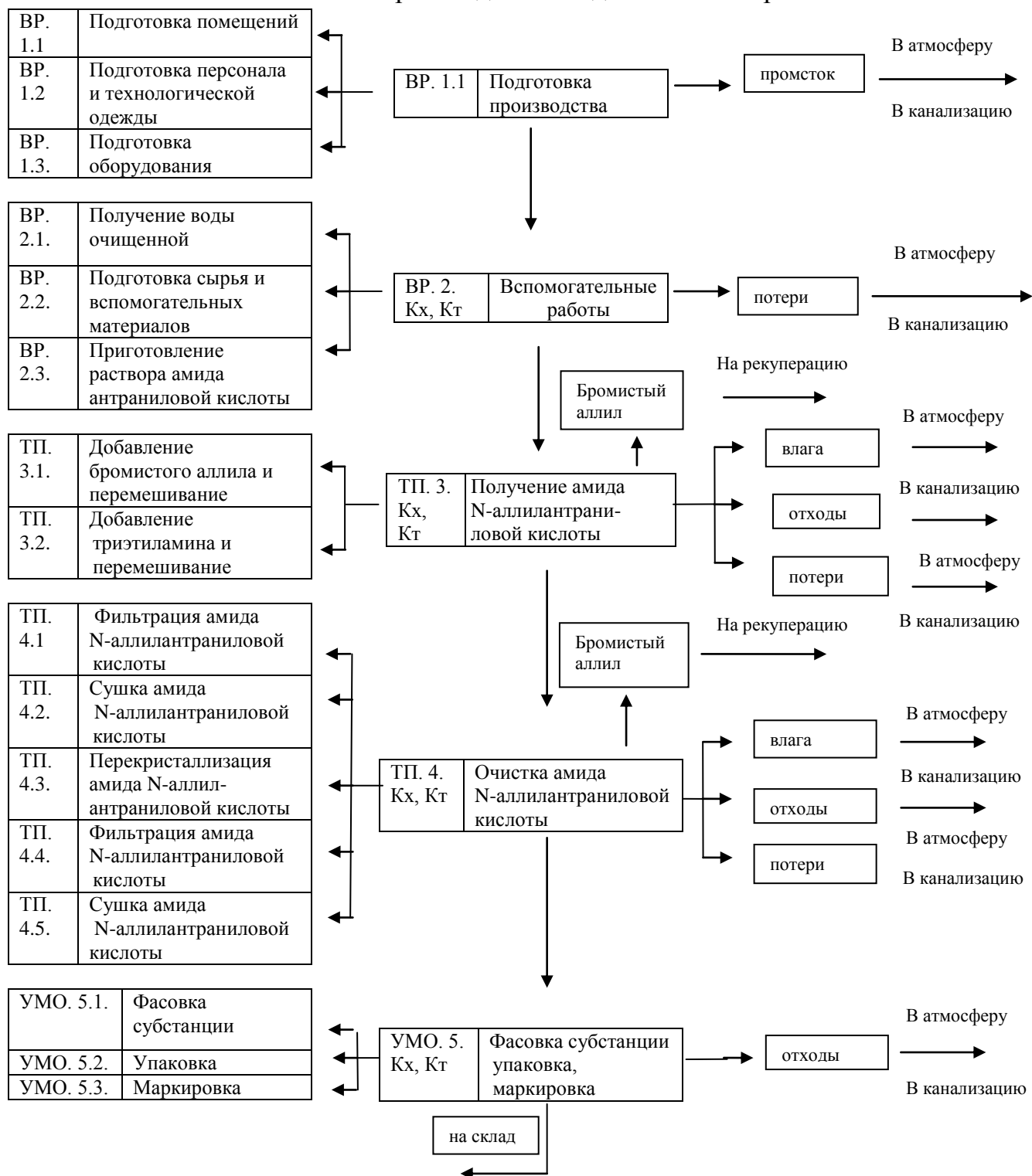
Соотношение реагентов Амид антраниловой кислоты: бромистый аллил (в молях)	Выход, %
1:1,1	53
1:1,2	64
1:1,5	77
1:2	60

Сырье и материалы, используемые в производстве субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты, должны быть разрешенными к применению органами Госсанэпиднадзора.

Нами были разработаны технологическая (рис. 1) и аппаратурная схемы производства.

Рисунок 1

Технологическая схема производства амида N-аллилантраниловой кислоты



(K_x – контроль химический, K_t – контроль технологический).

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

Материальный баланс

Материальный баланс определяют при составлении опытно-промышленного регламента (ОПР). Выход готового продукта амида N-аллилантраниловой кислоты составляет 77% от теоретически возможного. Нами составлен материальный баланс по действующему веществу (табл. 12).

Таблица 12

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

Нормируемые потери основных видов сырья и материалов по стадиям технологического процесса получения субстанции также следует определить при составлении ОПР. Наиболее вероятны потери на следующих стадиях производства: ВР-2 (вспомогательные работы), ТП-3 (получение субстанции), ТП-4 (перекристаллизация субстанции), УМО-5 (фасовка, этикетировка и упаковка готовой продукции).

Отходы производства могут образовываться на следующих стадиях производства:

1. ТП-3. Получение субстанции:

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

2. ТП-4. Очистка субстанции:

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

При организации производства субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты следует руководствоваться правилами, изложенными в ОСТ 64-02-003-2002.

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

ВЫВОДЫ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. В результате фармакологического скрининга выявлены вещества:

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

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

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

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

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Для проведения углубленных исследований и последующего внедрения в медицинскую практику предложены: адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты в качестве гипогликемического средства; бензиламид, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты в качестве противовоспалительных средств; аллиламиды N-(3(4)-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты в качестве анальгетических средств.

2. Целесообразно использовать разработанный способ отбора веществ с анальгетической активностью для направленного синтеза биологически активных соединений.

3. Разработанный лабораторный регламент может быть использован для промышленного производства субстанции.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Синтез и противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. студен. науч. о-ва. – Пермь, 2006. – № 1. – С. 44.

2. Использование компьютерных технологий в поиске веществ с противовоспалительным действием в рядах производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-она и антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Здоровье и образование : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Пермь, 2006. – С. 71–76.

3. **Синтез, свойства и противомикробная активность моно- и дизамещенных производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. – 2007. – № 1. – С. 129–131.**
4. **Синтез, свойства и противомикробная активность сложных эфиров моно- и дизамещенных производных N-ацилантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. – 2007. – № 2 – С. 132–134.**
5. 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.
6. Синтез, свойства и противовоспалительная активность этиловых эфиров NH-ацил-5-йод(бром)антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2007. – № 2. – С. 69–72.
7. **Синтез и противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 12. – С. 16–18.**
8. Пат. № 2337101 Россия, МПК C07D 307/58, A61K 31/341, A61P 29/00. Применение бензиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты и диметиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, в качестве противовоспалительных средств / Е. Р. Курбатов [и др.]. Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Росздрава. – № 2337101 ; заявл. 11.12.2006 ; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 30.
9. Власова, Н. А. Синтез и противомикробная активность ацилгидразидов NH-бензоил(фенилацетил)-5-йодантраниловой кислоты / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, Е. Н. Федоренко // ХИСТ. – Чернівці, 2008. – Вип. 10. – С. 119.
10. Власова, Н. А. Синтез и свойства амидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2008. – № 4. – С. 122–125.
11. Синтез, свойства и противомикробная активность замещенных гидразидов NH-бензоил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения : материалы науч.-практ. конф. ПГФА (14 Междунар. выставка «Медицина и здоровье», 13–15 нояб. 2008 г). – Пермь, 2008. – С. 212–216.
12. Ощепкова, Н. Л. Синтез и свойства метиловых эфиров N-ацил-5-бромантраниловой кислоты / Н. Л. Ощепкова, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2009. – № 5. – С. 112–114.
13. Власова, Н. А. Синтез и свойства амидов NH-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2009. – № 5. – С. 81–84.

14. Чердынцева, С. М. Синтез и свойства N-замещенных 6-йод-2-бензил-3-амидохинозолин-4(3H)-онов / С. М. Чердынцева, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // Вестн. Перм. гос. фармацев. акад. – 2009. – № 5. – С. 123–125.
15. Изучение физико-химических свойств нового биологически активного амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Актуальные вопросы судебно-химических, химико-токсикологических исследований и фармацевтического анализа : материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Пермь, 2009. – С. 146 – 148.
16. Выбор подвижной фазы для анализа методом ТСХ нового биологически активного амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Актуальные вопросы судебно-химических, химико-токсикологических исследований и фармацевтического анализа : материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2009. – С. 148–151.
17. Разработка методов оценки качества субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. – 2010. – № 4.– С. 165–167.
18. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. – 2010. – № 4. – С. 295–297.
19. Синтез и сравнительная характеристика противомикробной активности 6-бром(йод)-2-фенил-3-аминохинозолин-4(3H)-онов и их NH-ацильных производных / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вопр. биол., мед. и фармацев. химии. – 2010. – № 2. – С. 17–19.
20. Исследование противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности синтезированных амидов N-аллилоксиамида 5-бром(Н)антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вопр. биол., мед. и фармацев. химии. – 2011. – № 11. – С. 60–63.
21. Противомикробная активность вновь полученных замещенных гидразидов N-ацил-5-галогенантраниловых кислот : (тезисы) / Е. Р. Курбатов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке : сб. ст. и тез. XII междунар. конгр. – Москва, 2011. – С. 59–60.
22. Басс, С. М. Разработка спектрофотометрической методики количественного определения нового биологически активного соединения амида N-аллилантраниловой кислоты / С. М. Басс, Т. И. Ярыгина, Е. Р. Курбатов // Здоровье и образование в XXI веке : сб. ст. и тез. XII междунар. конгр. – Москва, 2011. – С. 238-319.
23. Синтез и противомикробная активность метиловых эфиров N-ацил-5-бромантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева, Чебоксары, 19–20 апр. 2012 г. – Чебоксары, 2012. – С. 150.
24. Разработка методик определения доброкачественности нового биологически активного амида N-аллилантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Современные проблемы химической науки и образования : сб. материалов Всерос. конф. с междунар.

участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева. – Чебоксары, 2012. – С. 115–117.

25. Патент № 2447059 Россия, МПК С 07 С 231/04, С 07 С 233/66, С 07 С 233/92, А 61 Р 29/00. Анальгетическое средство / Е. Р. Курбатов [и др.]. – № 2447059. – Заявл. 23.07.2010 ; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 10.

26. Гипогликемическая активность замещенных амидов NH-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. – 2012. – Т 2, № 11. – С. 965.

27. Синтез и противомикробная активность 3-ациламино-2-бензил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Современные проблемы химической науки и образования : сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева, Чебоксары, 19–20 апр. 2012 г. – Чебоксары, 2012. – С.149.

28. Синтез и противомикробная активность N-алкилоксамоил-5-йод(бром)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Сборник тезисов I междунар. интернет-конф. молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», г. Запорожье (23–25 окт. 2012 г). – Запорожье, 2012. – С. 109.

29. Синтез, свойства и противомикробная активность N-алкил(алкенил)оксамоил-5-галогенантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Проблемы разработки новых лекарственных средств : сб. тез. Первой всерос. науч.-практ. конф., Москва (3–5 июня). – Москва, 2013. – С. 53.

30. Синтез и противовоспалительная активность амидов N-ацил-5-йод-2-аминобензойных кислот / Е. Р. Курбатов [и др.]. // Проблемы разработки новых лекарственных средств : сб. тез. Первой всерос. научн.-практ. конф., Москва (3–5 июня). – Москва, 2013. – С 54.

31. Синтез, свойства и противомикробная активность ацилгидразидов N-адамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 45–48.

32. Синтез и исследование противомикробной активности 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3H)-онов / Е. Р. Курбатов [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 27–30.

33. Пат. RU 2504771 Россия, МПК G01N 33/15. Способ отбора анальгетических средств / Е.Р. Курбатов [и др.] ; Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Росздрава. – № 2504771 ; заявл. 29.06.2011 ; зарег. 20.01.2014 ; приор. 29.06.2011, Бюл. № 2.

34. Положительное решение на патент № 2012122440/04(034056) Адамантиламид NH-фураноил 5-йодантраниловой кислоты, проявляющий гипогликемическую активность / Е. Р. Курбатов [и др.]. – Заявл. 30.05.12.

35. Курбатов, Е. Р. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность замещенных амидов N-дихлорацетил-5-йодантраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, А. Г. Гольдштейн // Вестн. ВолгГМУ : приложение : материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств». – Волгоград, 2014. – С. 63–64.
36. Данилов, Ю. Л. Способ прогноза противовоспалительной активности сложных эфиров и 3,1-бензоксазин-4-онов/ Ю. Л. Данилов, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова // Вестник ВолгГМУ : приложение : Материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств». – Волгоград, 2014. – С. 35–37.
37. Исследования по модификации методики синтеза субстанции аллатрама (амида N-аллилантраниловой кислоты) [Электронный ресурс] / Е. Р. Курбатов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – Режим доступа : URL: www.science-education.ru/116-12303. – (Дата обращения: 10.04.2014).
38. Гипогликемическая активность замещенных амидов галогенантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Хим. - фармац. журн. – 2014. – Т. 48, № 10. – С. 37–38.
39. Синтез, свойства и биологическая активность амидов N-ацил(алкенил)-5-йод(Н)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов [и др.] // Хим. - фармац. журн. – 2014. – Т. 48, № 12. – С. 20–24.

Курбатов Евгений Раисович (Россия)**Поиск биологически активных соединений, исследование количественной зависимости структура – активность.**

Разработаны и усовершенствованы методики синтеза новых органических соединений из ряда производных антралиловой кислоты, 3,1-бензоксазин-4-она, хиназолин-4(3H)-она, изучены их физико-химические свойства. Получено 213 новых соединений, структура которых подтверждена ИК-, ЯМР ^1H и хроматомасс-спектроскопией. Чистота соединений проверена методом тонкослойной хроматографии. У ряда полученных веществ были изучены противомикробная, противогрибковая, анальгетическая, гипогликемическая, противовоспалительная активности и острая токсичность. Предложен новый способ структурного моделирования биологически активных соединений с анальгетической активностью на основе квантово-химических расчетов. Разработан лабораторный регламент на амид N-аллилантралиловой кислоты, который может найти применение в медицинской практике в качестве противовоспалительного средства.

Kurbatov Evgeniy Raisovich (Russia)**Search for biologically active compounds, the study quantitative dependence structure – activity.**

Techniques of the synthesis of new organic compounds, from a series of derivatives of anthranilic acids are developed and improved, physical and chemical properties of 3,1-benzoxazin-4-ones and quinazolin-4 (3H)-ones are studied. Obtained 213 new compounds, the structure of which is confirmed by IR, ^1H NMR and chromatomass – spectroscopies. Purity tested by thin layer chromatography. A number of the substances obtained were studied antimicrobial, antifungal, analgesic, hypoglycemic, anti-inflammatory activity and acute toxicity. A new method for structural modeling of biologically active compounds with analgesic activity on the basis of quantum-chemical calculations was offered. The laboratory regulatory documentation on amide of N-allyl anthranilic acid is developed which application in medical practice as an anti-inflammatory can be used.