

Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты

А.Ф. Газизова¹, Е.Р. Курбатов¹, И.П. Рудакова¹, А.А. Курбатова¹,
Е.В. Зверева¹, А.А. Бобылева¹, Ю.В. Фокин²

¹ – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: Газизова Асия Фаниловна, asiya_gazizova@mail.ru

Особый интерес в области синтеза представляют производные N-замещенной антраниловой кислоты (АК) в связи с их многогранностью биологических эффектов и низкой токсичностью. Структурная модификация производных АК влияет на расширение спектра фармакологического действия, поэтому они применялись и применяются в медицинской практике в качестве противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и диуретических средств. Целью работы является компьютерный прогноз с помощью программы PASS Online, синтез и экспериментальное исследование биологической активности новых соединений из ряда замещенных гидразидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты. Синтез новых соединений осуществили, используя методы циклизации, амидирования, конденсации. Чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В. Строение соединений установили методами ИК-спектроскопии и ЯМР ¹H-спектроскопии. В лабораторных условиях изучили их антибактериальную и противовоспалительную активности. Полученные данные по прогнозированию биологического действия и проведенные испытания свидетельствуют о перспективности поиска фармакологически активных соединений в ряду R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты.

Ключевые слова: компьютерный прогноз биологической активности, противовоспалительная активность, антибактериальная активность, 5-йодантраниловая кислота.

Введение

Часто при лечении различных заболеваний назначаются препараты, относящиеся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [10], однако большинство лекарственных средств этой группы, одновременно с положительными фармакологическими свойствами, обладают рядом побочных эффектов – например, ulcerogenicное действие, гепатотоксичность, нефротоксичность [1, 9]. Поэтому актуальной задачей видится расширение

ряда НПВС препаратами, не уступающими по силе действия и с повышенным профилем безопасности, среди которых рассматриваются производные антраниловой кислоты (АК), известные своей низкой токсичностью. Для современных препаратов предпочтительно наличие многопрофильного, мультисимптомного воздействия: например, противовоспалительного – в комплексе с анальгетическим и жаропонижающим, противовирусного, совместно с иммуномодулирующим, адаптогенным

и антиоксическим действием. Известно, что производные АК проявляют противомикробное [5], противосудорожное [20], противотуберкулезное [23], антихолинэстеразное [25], противовоспалительное [17] действие.

Большой интерес вызывают программы компьютерного моделирования, которые позволяют прогнозировать возможное фармакологическое действие и механизм его проявления, побочные эффекты, взаимодействие с ферментами и т.д. уже синтезированных веществ с подтвержденной структурой [21]. Одной из таких программ, которая находится во всеобщем доступе, является Pass Online (Prediction of Activity Spectra for Substance). Средняя точность прогноза составляет более 95%. Таким образом, использование программы Pass Online позволяет заниматься целенаправленным поиском соединений, рациональным изучением биологических активностей, что приводит к экономии времени и средств современного ученого.

Целью работы явился компьютерный прогноз, синтез и экспериментальное исследование биологической активности новых соединений из ряда замещенных гидразидов NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты.

Материалы и методы

Используя методики органического синтеза, а именно циклизации, амидирования и конденсации, нами было получено 10 соединений. Для подтверждения структуры использовали: ЯМР ^1H -спектры, записанные на ЯМР-спектрометре фирмы «Mercury Vx-300» (США): рабочая частота – 300 МГц в ДМСО- d_6 (дейтерированном диметилсульфоксиде),

внутренний стандарт – ГМДС. Расчёт химических сдвигов протонов вели по шкале δ , м.д.; ИК – спектры, записанные на приборе «Specord M-80» в табл. с калия бромидом. Ход реакций и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В в системе растворителей бензол-хлороформ-ацетон (9:1:1), пятна детектировали парами йода, величина R_f находилась в интервале 0,3-0,6.

Методика получения гидразида NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (I)

К 0,3 г (0,00088 моль) соединения II в 5 мл этанола добавляют 0,0013 моль гидразида гидрата. Смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 18-20°C. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанола и ацетонитрила (1:1). Выход – 79,7% $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{I}$. $T_{\text{пл}}$ (температура плавления) = 188-190°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4,62 уш.с. (2H, NH_2); 7,26-8,53 м (8+1H, 2Ar+CONH); 12,23 с (1H, NHCO).

Методика получения 4-хлорбензиденгидразида NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (II)

К взвеси 0,001 моль гидразида NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (I) в 5 мл этанола добавляют 0,0012 моль 4-бромбензальдегида и перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч при температуре 18-20°C. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход – 51,2% $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{I}\text{Cl}$. $T_{\text{пл}}$ = 214-215°C. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7,53-8,40 м (13H, 3Ar+CH); 11,58 с (H, CONH); 12,24 с (H, NHCO). Соеди-

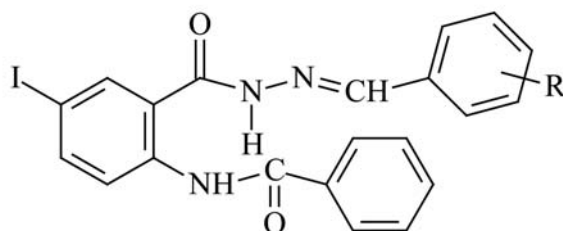


Рис. Общая структурная формула R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты.

нения III-X получены аналогичным способом, общая структурная формула которых представлена на рис.

Для синтезированных веществ был осуществлен прогноз вероятности проявления биологической активности с использованием общедоступной компьютерной программы PASS Online, разработанной Институтом биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН [26].

Противовоспалительная активность

Исследования противовоспалительной активности проводились с разрешения локального этического комитета и соблюдением требований к работе с экспериментальными животными (ФЗ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», Директива Совета ЕЭС). Использовали модель каррагенинового отека. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 170-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного р-ра карраге-

нина (Betcon, Dickinson and Company, Sparks, MD 21152, США). Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 ч после введения каррагенина. Исследуемые соединения вводили в количестве 50 мг/кг перорально, предварительно растворив в 2% крахмальной слизи. Контрольной группе животных перорально вводился эквимольный объем 2% крахмальной слизи за 1 ч до введения флоготенного агента.

Эффективность исследуемых соединений оценивали по степени подавления роста воспалительного отека в процентах к контролю [13, 14]. В качестве препарата сравнения был взят нимесулид (Нимесил, «Лабораториос Менарини С.А», Испания) – аналог по действию.

Антибактериальная активность

Антибактериальную активность полученных веществ по отношению к фармакопейным штаммам кишечной палочки (*Escherichia coli* ATCC 25922) и золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P) [11] определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [15]. Посев микроорганизмов производили в мясопептонный

бульон ($\text{pH}=7,0$) с различной концентрацией испытуемых соединений, при микробной нагрузке 250000 микробных тел на 1 мл. Учет результатов производили через 18-20 ч выдержки в термостате при температуре 37°C , после чего регистрировали наличие или отсутствие роста культур микроорганизмов под действием исследуемых веществ. В качестве эталонов сравнения использовали диоксидин, фурацилин, хлорамин Б. Лекарственные средства – диоксидин и фурацилин – на текущий момент применяются в медицинской практике и реализуются населению через аптечную сеть. Хлорамин Б является антисептиком и используется для дезинфекции. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост микроорганизмов [15].

Статистическая обработка данных

Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [12].

Результаты и их обсуждение

На протяжении многих лет на кафедре фармацевтической химии ФОО ПГФА ведется активный поиск новых соединений ряда производных АК и изучение их возможной биологической активности. Ранее были изучены амиды N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот и исследована их биологическая активность [8]. Среди данных соединений выявлены вещества, обладающие гипогликемическим [6], анальгетическим и противовоспалительным действием [7]. В меньшей степени изучены (не)замещенные гидразиды N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот. В одной из последних работ [2] представлены резуль-

таты поиска биологически активных веществ (БАВ) среди N-ацилзамещенных гидразидов моно(ди) галогенантраниловых кислот. В ходе исследования автором выявлена зависимость ПМД от природы галогена в 5-ом положении остатка антраниловой кислоты, I-производные оказались более активными, чем их Br-содержащие структурные аналоги. При изучении гипогликемического действия производных данного ряда обнаружены соединения, проявляющие сахароснижающую активность на уровне препарата сравнения – гликлазида. Активно ведется поиск БАВ в различных рядах антраниловых кислот учеными таких стран, как Индия [18], Украина [4], Китай [24], Канада [19]. Таким образом, изучение др. видов биологических активностей среди замещенных гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловой кислоты является целесообразным и актуальным. Учитывая разнообразие фармакологических свойств производных антраниловой кислоты, мы изучили спектр возможных биологических активностей в ряду R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты с помощью компьютерной программы PASS Online. Она является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических молекул, для рационального поиска новых биологически активных соединений. С ее помощью можно прогнозировать более 4-х тыс. видов активностей, включая фармакологические эффекты, механизмы действия, токсические и побочные эффекты, для чего требуется только структурная формула соединения [16, 22].

Результаты исследований выражаются значениями P_a и P_i . P_a (probability

“to be active”) оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу активных соединений на основе схожести структуры с теми молекулами, которые являются наиболее типичными в данном субнаборе «активные». P_i (probability «to be inactive») оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу неактивных соединений «неактивные».

Полученные нами скрининговые данные возможных механизмов проявления противовоспалительной и антибактериальной активности приведены в табл. 1. Вероятности проявления в эксперименте «активности» (P_a) и «неактивности» (P_i) расположены по убыванию их разности.

Проведенные исследования показали, что исследуемые нами соединения с вероятностью до 36% могут проявить противовоспалительную активность, максимальная возможность непроявления составила 2,5%. Вероятность проявления веществами общего антибак-

териального действия – около 25%, при этом наблюдается высокая вероятность проявления противотуберкулезного действия, до 79,5%.

Исходя из вышеизложенного, нам представлялось актуальным осуществить синтез производных R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты.

Гидразид NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (I) получен амидированием 2-фенил-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она гидразингидратом в среде этанола. Конденсацией соединения I с ароматическими альдегидами получены соответствующие гидразоны (II-X), которые представляют собой кристаллические или аморфные вещества белого с желтым, зеленым оттенком или желтого цвета. Структура соединений подтверждена данными ИК-спектроскопии и ЯМР ^1H -спектроскопии [3].

В спектрах ЯМР ^1H -соединений наблюдаются сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области

Таблица 1
Прогноз биологической активности в программе Pass Online

Соединение	Агонист интерлейкина 12		Агонист интерлейкина		Бактериостатическая активность		Противотуберкулезная активность	
	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i
I	-	-	-	-	0,251	0,082	0,757	0,004
II	0,192	0,005	0,361	0,008	0,286	0,065	0,795	0,003
III	0,161	0,009	0,295	0,018	0,264	0,075	0,652	0,005
IV	0,163	0,008	0,308	0,016	0,264	0,076	0,757	0,004
V	0,192	0,005	0,361	0,008	0,286	0,065	0,776	0,003
VI	0,189	0,005	0,357	0,009	0,289	0,064	0,708	0,004
VII	0,143	0,014	0,266	0,025	0,231	0,094	0,735	0,004
VIII	0,0165	0,008	0,317	0,014	0,218	0,103	0,729	0,004
IX	0,155	0,038	0,284	0,020	0,209	0,109	0,690	0,004
X	0,154	0,004	0,286	0,020	0,215	0,105	0,683	0,004

6,57-8,77 м.д., синглеты протонов гидразидных групп – при 11,58-11,96 м.д., синглеты протонов амидных групп – при 11,91-12,28 м.д. В ИК-спектрах соединений присутствуют полосы валентных колебаний амидных групп при 3544-3280 см⁻¹, гидразидного карбонила

– при 1680-1640 см⁻¹, амидного карбонила – при 1695-1660 см⁻¹, азометиновой группы – при 1600-1590 см⁻¹.

Результаты экспериментального исследования биологического действия обобщены и представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Противовоспалительная и антибактериальная активность
R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты**

Соединение	R	Противовоспалительная активность		Антибактериальная активность, МПК, мкг/мл	
		Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции через 3 ч, %	<i>St. aureus</i> ATCC6 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922
II	H	42,8±2,9* p<0,05	35,2	н/а	1000
III	4-Br	54,42±8,96 p>0,05	17,7	1000	1000
IV	4-N(CH ₃) ₂	48,3±6,49 p<0,05	26,9	>1000	>1000
V	4-I	40,95±4,46* p<0,05	38,0	>1000	>1000
VI	4-NO ₂	47,7±9,8 p>0,05	27,8	>1000	>1000
VII	2,4-OCH ₃	63,0±5,9 p>0,05	4,7	1000	1000
VIII	4-Cl	86,9±4,0 p<0,05	0	н/а	1000
IX	4-N(C ₂ H ₅) ₂	51,42±13,15 p>0,05	22,2	>1000	>1000
X	2-NO ₂	78,98±23,74 p>0,05	0	>1000	>1000
I		32,32±6,13* p<0,05	51,1	-	-
Нимесулид		33,9±6,8 p<0,05	48,7	-	-
Контроль		66,1±6,7	-	-	-
Диоксидин		-	-	500	31
Фурацилин		-	-	250	125
Хлорамин Б		-	-	500	250

Примечания: p<0,05 – достоверность в сравнении с контролем; н/а – нет активности; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Данные, полученные с помощью программы Pass Online, о возможности проявления биологического действия подтверждены экспериментально.

Исследования антибактериальной активности показали, что МПК полученных веществ составляет 1000 мкг/кг, что в 2-6 раз ниже, чем у препаратов сравнения. Бензилиденгидразид NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (II) не проявил активности по отношению к золотистому стафилококку и оказал противомикробное действие (ПМД) в отношении кишечной палочки в концентрации 1000 мкг/мл. Введение в 4-е положение бензилиденового фрагмента атома хлора (VIII) не привело к изменению активности. Замена атома хлора в 4-ом положении на йод, диметиламино-, нитро-, диэтиламиногруппы привело к снижению активности в отношении обоих штаммов микроорганизмов. Перемещение нитрогруппы из 4-го положения во 2-е не привело к увеличению активности. Введение в 4-е положение атома брома или во 2-е и 4-е положение двух метоксигрупп привело к увеличению ПМД в отношении золотистого стафилококка при сохранении активности в отношении кишечной палочки. Таким образом, проведенные испытания показали, что замещенные гидразиды II-X проявляют слабую антибактериальную активность.

При исследовании противовоспалительного действия (ПВД) было установлено, что введение флогогенного агента вызывает увеличение объема стопы животных, которое получило максимальное развитие к третьему часу наблюдения. Прирост объема стопы у крыс при этом достигал 66,1% и был принят за контрольную величину.

Использование препарата сравнения (нимесулида) вызывало статистически достоверное по сравнению с контрольным показателем уменьшение прироста объема стопы у крыс до 33,9%, т.е. торможение воспаления составило 48,7%.

ПВД исходного гидразида NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (I) оказалось на уровне препарата сравнения – нимесулида. Введение в аминогруппу гидразидного фрагмента бензилиденового заместителя (II) приводит к снижению ПВД на 13%. При введении в 4-е положение атома хлора (VIII), во 2-е – нитрогруппы (X) или двух метоксигрупп, во 2-е и 4-е положение – бензилиденового фрагмента (VII) приводит к потере ПВД. Замена атома хлора в 4-м (VIII) положении на бром (III) или йод (V) ведет к увеличению процента торможения отека до 17,7% и 38,0% соответственно. Перемещение нитрогруппы из 2-го положения (X) в 4-е (VI) приводит к появлению ПВД, и торможение развития отека составляет 27,8%. Введение в 4-е положение бензилиденового фрагмента (II) диметиламино- (IV) или диэтиламиногруппы (IX) приводит к снижению ПВД до 26,9% и 22,2% соответственно.

Заключение

Таким образом, целесообразно подтверждение данных, полученных с помощью программы Pass Online, экспериментальными исследованиями противотуберкулезного действия, а полученные результаты компьютерного прогноза и проведенные испытания ПВД свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих противовоспалительной активностью, в ряду R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Химио-профилактика колоректального рака: молекулярные механизмы антиканцерогенного действия аминосалицилатов и нестероидных противовоспалительных препаратов // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 109.
2. Власова Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацил-5(3,5) моно(ди)галогенантраниловых кислот, их эфиров, амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3H)-онов: Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Пермь, 2011. – С. 20.
3. Газизова А.Ф., Курбатов Е.Р., Бобылева А.А. Синтез, свойства и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты // Мат-лы III межд. науч.-практ. конф. «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук». – Прага, 2016. – Т. 1. – С. 31-35.
4. Григорьева Л.В. Поиск новых антипсихотических и психостимулирующих средств среди производных фенилантраниловой кислоты // Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії. – 2014. – № 1. – С. 197-203.
5. Коркодинова Л.М., Курбатов Е.Р., Газизова А.Ф., Новикова В.В. Синтез, свойства и противомикробная активность NH-(N'-R-бензилиденгидразинооксалил) антраниловых кислот // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 1. – С. 160-163.
6. Курбатов Е.Р. Гипогликемическая активность замещенных амидов галогенантраниловых кислот // Хим.-фармац. журн. – 2014. – Т. 48, № 10. – С. 37-38.
7. Курбатов Е.Р. Исследование противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности синтезированных амидов N – аллилоксамоил – 5-бром(Н) антраниловой кислоты // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2011. – № 11. – С. 60-63.
8. Курбатов Е.Р., Коркодинова Л.М., Гольдштейн А.Г. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность замещённых амидов N-дихлорацетил-5-йодантраниловой кислоты // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – С. 63-64.
9. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов // Рус. мед. журн. – 2005. – № 13(7). – С. 383-391.
10. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 288 с.
11. ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.
12. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – № 7(3-4). – С. 2090-2120.
13. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль-2С, 2010. – 358 с.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Д.А. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 516-522.
16. Филимонов Д.А., Порейков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.
17. Abdel-Aziz A.A.-M., Abou-Zeid L.A., El Tahir K.E.H., Mohamed M.A., Abu El-Enin M.A., El-Azab A.S. Design, synthesis of 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents: COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 24, No. 16. – Pp. 444-457.
18. Beniwal M., Lather V., Judge V. Anti-inflammatory, antimicrobial activity and QSAR studies of anthranilic acid derivative // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences – 2015. – Vol. 4, No. 9. – Pp. 1443-1451.
19. Culf A.S., Yin H., Monro S., Ghosh A., Barnett D.A., Ouellette R.J., Čuperlović-Culf M., McFarland S.A. A spectroscopic study of substituted anthranilic acids as sensitive environmental probes for detecting cancer cells // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 24, No. 5. – Pp. 929-937.
20. El-Azab A.S., Abdel-Hamide S.G., Sayed-Ahmed M.M., Hassan G.S. Novel 4(3H)-quinazolinone analogs: synthesis and anticonvulsant activity // Med Chem Res. – 2013. – No. 22. – Pp. 2815-2827.
21. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V.,

- Poroikov V.V.* Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Vol. 3, No. 50. – Pp. 3818-3828.
22. *Habibyar A.F., Sharma N., Khurana N.* PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of hesperidin against scopolamine induced amnesia in mice // Eur. J. of Pharmacology. – 2016. – No. 789. – Pp. 385-394.
 23. *Myangar K.N., Akhaja T.N., Naik D.R., Raval J.P.* Thiazolidinyl-quinazolin-4-one derivatives: design, synthesis and in vitro evaluation of antitubercular // Chemistry & Biology Interface. – 2012. – No. 2(3). – Pp. 157-171.
 24. *Shi L.* Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating arylisoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation // Eur. J. of Medicinal Chemistry. – 2012. – No. 54. – Pp. 549-556.
 25. *Uraz M., Karakuş S., Mohsen U.A., Kaplancıklı Z.A., Rolla S.* The synthesis and evaluation of anti-acetylcholinesterase activity of some 4(3H)-quinazolinone derivatives bearing substituted 1,3,4- thiadiazole // Marmara Pharm. J. – 2017. – No. 21. – Pp. 96-101.
 26. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>.
- ### References
1. *Belousova E.A., Nikitina N.V.* Khimioprofilaktika kolorektal'nogoraka: molekulyarnyyemekhanizmy antikantserogennogo deystviya aminosaltislatov i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Chemoprophylaxis of colorectal cancer: molecular mechanisms of anticarcinogenic action of aminosalticulates and non-steroidal antiinflammatory drugs]. Pharmatec. 2006. No. 14. P. 109. (In Russian).
 2. *Vlasova N.A.* Sintez, svoystva i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh N-atsil-5(3,5) mono(di) galogenantranilovykh kislot, ikhefirov, amidov, gidrazidov, 3,1-benzoksazin-4-onov i khinazolin-4(3H)-onov [Synthesis, properties and biological activity of N-acyl-5 (3,5) mono (di) halogenantranilic acid derivatives, their esters, amides, hydrazides, 3,1-benzoxazin-4-ones and quinazoline-4 (3H) –ones]: Avtoref. dis. kand. farm. nauk [Syn. of diss. of cand. pharm. sciences]. Perm', 2011. P. 20. (In Russian).
 3. *Gazizova A.F., Kurbatov E.R., Bobyleva A.A.* Sintez, svoystva i protivomikrobnaya aktivnost' R-benzilidengidrazidov NH-benzoil-5-yodantranilovoy kisloty [Synthesis, properties and antimicrobial activity of R-benzylidenehydrazides of NH-benzoyl-5-iodoanthranilic acid]. Mat-ly III mezhd. nauch.-prakt. konf. «Sovremennyye problemy razvitiya fundamental'nykh i prikladnykh nauk» [Materials of the III international scientific-practical conference «The main directions in the development of basic and applied sciences»]. Prague. 2016. V. 1. Pp. 31-35. (In Russian).
 4. *Grigor'yeva L.V.* Poisk novykh antipsikhoticheskikh i psikhostimuliruyushchikh sredstv sredi proizvodnykh fenilantranilovoy kisloty [Search for new antipsychotic and psychostimulating agents among phenylantranilic acid derivatives]. Aktual'ni problem farmatsii ta farmakoterapii [Actual problems of pharmacy and pharmacotherapy]. 2014. No. 1. Pp. 197-203. (In Russian).
 5. *Korkodinova L.M., Kurbatov E.R., Gazizova A.F., Novikova V.V.* Sintez, svoystva i protivomikrobnaya aktivnost' NH-(N'-R-benzilidengidrazinooksali) antranilovykh kislot [Synthesis, properties and antimicrobial activity of NH-(N'-R-benzylidenehydrazinooxalyl) anthranilic acids]. Vestnik VGU, seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya [Bulletin of VSU, series: Chemistry. Biology. Pharmacy]. 2017. No. 1. Pp. 160-163. (In Russian).
 6. *Kurbatov E.R.* Gipoglikemicheskaya aktivnost' zameshchennykh amidov galogenantranilovykh kislot [Hypoglycemic activity of substituted amides of haloanthranilic acids]. Khim.-farmats. zhurn. [Chem.-farm. Journ.]. 2014. No. 10. Vol. 48. Pp. 37-38. (In Russian).
 7. *Kurbatov E.R.* Issledovaniye protivovospalitel'noy, anal'geticheskoy aktivnosti i toksichnosti sintezirovannykh amidov N – alliloksamoil – 5-brom(N) antranilovoy kisloty [Research of anti-inflammatory, analgesic activity and toxicity of synthesized amides of N-allyloxamoyl-5-bromo (H) anthranilic acid]. Vopr. biol., med. i farmats. khimii [Questions of biol., med. and farm. chemistry]. 2011. No. 11. Pp. 60-63. (In Russian).
 8. *Kurbatov E.R., Korkodinova L.M., Gol'dshteyn A.G.* Sintez, protivovospalitel'naya i anal'geticheskaya aktivnost' zameshchonnykh amidov N-dikhloratsetil-5-yodantranilovoy kisloty [Synthesis, antiinflammatory and analgesic activity of substituted amides of

- N-dichloroacetyl-5-iodoanthranilic acid]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2014. Pp. 63-64. (In Russian).
9. **Nasonov E.L.** Kardiovaskulyarnyye oslozhneniya ingibitorov TSOG-2 – voprosy bol'she, chem otvetov [Cardiovascular complications of COX-2 inhibitors – there are more questions than answers]. Rus. med. zhurnal [Rus. med. journal]. 2005. V. 13(7). Pp. 383-391. (In Russian).
10. **Nasonov E.L.** Klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya [Clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: Geotar-Media, 2006. 288 p. (In Russian).
11. OFS.1.2.4.0002.15 Mikrobiologicheskaya chistota [GPA Microbiological purity]. (In Russian).
12. **Prozorovskiy V.V.** Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistical processing of the results of pharmacological studies]. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya [Psychopharmacology and biological narcology]. 2007. No. 7(3-4). Pp. 2090-2120. (In Russian).
13. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modeljam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil'-2S. 2010. 358 p. (In Russian).
14. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [A guide to preclinical drug research]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Greef i K. 2012. 944 p. (In Russian).
15. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriyev. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina». 2005. Pp. 516-522. (In Russian).
16. **Filimonov D.A., Poreykov V.V.** Prognoz spektra biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soyedineniy [Forecast of the spectrum of biological activity of organic compounds]. Ros. khim. zhurn. [Russian chemical journal]. 2006. V. 50, No. 2. Pp. 66-75. (In Russian).
17. **Abdel-Aziz A.A.-M., Abou-Zeid L.A., El Tahir K.E.H., Mohamed M.A., Abu El-Enin M.A., El-Azab A.S.** Design, synthesis of 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents: COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016. Vol. 24, No. 16. Pp. 444-457.
18. **Beniwal M., Lather V., Judge V.** Anti-inflammatory, antimicrobial activity and QSAR studies of anthranilic acid derivative. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences 2015. Vol. 4, No. 9. Pp. 1443-1451.
19. **Culf A.S., Yin H., Monro S., Ghosh A., Barnett D.A., Ouellette R.J., Čuperlović-Culf M., McFarland S.A.** A spectroscopic study of substituted anthranilic acids as sensitive environmental probes for detecting cancer cells. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016. Vol. 24, No. 5. Pp. 929-937.
20. **El-Azab A.S., Abdel-Hamida S.G., Sayed-Ahmed M.M., Hassan G.S.** Novel 4(3H)-quinazolinone analogs: synthesis and anticonvulsant activity. Med Chem Res. 2013. No. 22. Pp. 2815-2827.
21. **Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.** Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. Vol. 3, No. 50. Pp. 3818-3828.
22. **Habibyar A.F., Sharma N., Khurana N.** PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of hesperidin against scopolamine induced amnesia in mice. Eur. J. of Pharmacology. 2016. No. 789. Pp. 385-394.
23. **Myangar K.N., Akhaja T.N., Naik D.R., Raval J.P.** Thiazolidinyl-quinazolin-4-one derivatives: design, synthesis and in vitro evaluation of antitubercular. Chemistry & Biology Interface. 2012. No. 2(3). Pp. 157-171.
24. **Shi L.** Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating arylisoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation. Eur. J. of Medicinal Chemistry. 2012. No. 54. Pp. 549-556.
25. **Uraz M., Karakuş S., Mohsen U.A., Kaplancıklı Z.A., Rolla S.** The synthesis and evaluation of anti-acetylcholinesterase activity of some 4(3H)-quinazolinone derivatives bearing substituted 1,3,4- thiadiazole. Marmara Pharm. J. 2017. No. 21. Pp. 96-101.
26. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>.

Search for biologically active compounds in a series of hydrazones of NH-benzoyl-5-iodoantranilyc acid

A.F. Gazizova, E.R. Kurbatov, I.P. Rudakova, A.A. Kurbatova,
E.V. Zvereva, A.A. Bobyleva, Yu.V. Fokin

Of particular interest in the field of synthesis are derivatives of N-substituted antranilic acid (AA), due to their versatility of biological effects and low toxicity. Structural modification of AA derivatives affects the expansion of the spectrum of pharmacological action; therefore, they have been used and are used in medical practice as antiinflammatory, analgesic, antipyretic and diuretic medicines. The aim of this work is a computer prediction using a computer program PASS Online, synthesis and experimental study of biological activity of new compounds, some substituted hydrazides of NH-acyl-5-iodoantranilyc acid. The synthesis of new compounds was carried out using methods of cyclization, amidation, condensation. The purity of the obtained products was controlled by TLC on plates Sorbfil PTSH-P-V. The structure of compounds was established by IR spectrometry and ^1H NMR spectroscopy. Antibacterial and antiinflammatory activities were studied in the laboratory. Thus, the obtained data on the prediction of the biological effect and the tests carried out testify to the prospect of searching for pharmacologically active compounds in the series of NH-benzoyl-5-iodoantranilic acid R-benzylidenhydrazides.

Key words: computer prediction of biological activity, antiinflammatory activity, antibacterial activity, 5-iodoantranilic acid.