

Бобровская Ольга Васильевна

**МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С
ЭФИРАМИ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ**

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор **Гейн Владимир Леонидович**

Официальные оппоненты:

Клен Елена Эдмундовна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, исполняющий обязанности заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармации и химии

Шкляев Юрий Владимирович – доктор химических наук, профессор, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией синтеза активных реагентов

Ведущая организация: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск

Защита диссертации состоится «27» апреля 2021 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел. (342) 233-55-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время одним из основных направлений социально-экономического развития и национальной безопасности страны является создание новых отечественных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики наиболее распространённых, тяжёлых заболеваний, вызванных в том числе и полипрагмазией, антибиотикорезистентностью микроорганизмов, выявлением побочных эффектов известных лекарственных препаратов и т.д.

К важнейшей задаче фармацевтической химии относится усовершенствование и разработка эффективных методик синтеза, позволяющих целенаправленно конструировать биологически активные соединения (БАС), обладающие высокой физиологической активностью и низкой токсичностью.

Современным методом направленного органического синтеза является биологическая биомиметика, изучающая процессы, происходящие в биологических системах, путем подражания структуре или функции природных органических молекул. С этой точки зрения пировиноградная кислота и её производные (пируваты), являющиеся естественными метаболитами и важными химическими соединениями живых организмов, представляют значительный интерес. В связи с этим, 4-замещённые 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые (ацилпировиноградные) кислоты (АПВК), их функциональные производные (эфиры, амиды, гидразиды), циклические ангидриды ароилпировиноградных кислот – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы, содержащие фрагмент пировиноградной кислоты, привлекают внимание исследователей в течение более ста лет. Наличие обширного материала по химии и биологическому действию в области производных АПВК позволяет рассматривать данный ряд веществ как один из наиболее перспективных классов фармакологически активных соединений с широким спектром биологической активности – противомикробной, анальгетической, противовоспалительной, противосудорожной, противовирусной, гипогликемической, антигипоксической и другими видами активности. Производные АПВК, в частности метиловые эфиры, как поликарбонильные соединения, отличаются высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений, позволяющих синтезировать большой круг веществ, в том числе и гетероциклических, спироциклических соединений, обладающих полезными свойствами, либо используемых как предшественники других более сложных структур.

Однако до последнего времени оставались неизученными реакции метиловых эфиров АПВК с сульфаниламидами различного строения, имеющими гетероциклические и алифатические заместители, а также без заместителей в сульфамидной группе. При поиске новых биологически активных соединений более продуктивным представляется поиск в областях, где уже были найдены кандидаты в лекарства [Г. Кубинь, 2006]. В большинстве случаев соединениями с высокой биологической активностью (соединениями-лидерами) становятся вещества, включающие фрагменты известных, хорошо зарекомендовавших себя лекарственных средств. С этой точки зрения выбор сульфаниламидов с целью модификации их структуры и создания на их основе новых биологически активных субстанций, которые могут обладать большим терапевтическим потенциалом, безопасностью, высоким уровнем качества, оправдан и является основой настоящей научно-исследовательской работы. Сульфаниламиды относятся к большой группе химиотерапевтических лекарственных средств для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, некоторыми простейшими (возбудители малярии и токсоплазмоза), хламидиями, актиномицетами [М.Д. Машковский, 2012]. Однако, с появлением пенициллина и других антибиотиков, а также фторхинолонов, применение сульфаниламидов несколько сократилось, тем не менее значения препараты этой группы не потеряли и в ряде случаев успешно используются при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.

Сульфаниламиды привлекают внимание не только с точки зрения биологической активности, но и химической, так как в своей структуре содержат две реакционноспособные группы – первичную ароматическую аминогруппу и сульфамидную группу. Представляло интерес исследовать химическое поведение сульфаниламидов как в двухкомпонентных, так и поликомпонентных реакциях с метиловыми эфирами АПВК. Полученные на основе этих реакций амиды, енаминоэфиры АПВК, 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, функционализированные пиримидины, содержащие фрагменты различных сульфаниламидов, обладают значительным синтетическим потенциалом за счёт наличия в них электрофильных и нуклеофильных центров, что позволяет вовлекать их в дальнейшие химические превращения с моно-, бинуклеофильными и электрофильными реагентами с целью получения новых типов БАС различной структуры, в том числе и растворимых в воде. Известно, что химическая модификация соединений путем образования солей с металлами может привести к получению как водорастворимых, так и не водорастворимых веществ, появлению новых видов активности и усилению биологического действия, поэтому, несомненно, перспективными являются ранее неисследованные реакции синтезированных соединений с натрия метоксидом, серебра нитратом, меди(II) ацетатом и кальция хлоридом. Таким образом, синтез новых высокоэффективных, малотоксичных БАС на основе химических превращений различных сульфаниламидов с замещённой и незамещённой сульфамидной группой с метиловыми эфирами АПВК, исследование химических свойств и биологической активности продуктов реакций, изучение зависимости «структура – фармакологическое действие» является актуальным и перспективным.

Степень разработанности темы исследования. Накоплен обширный материал по химии, свойствам и биологической активности в области АПВК и их производных, впервые синтезированных ещё в конце 19 века [С. Beyer et al., 1887; L. Claisen et al., 1887; E. Brömme et al., 1888] в виде публикаций, научных (диссертационных) работ, монографий и обзоров литературы [М. Freri, 1938; Ю.С. Андрейчиков и др., 1975; Ю.С. Андрейчиков и др., 1994; А.В. Милютин, 1998; Л.Ф. Гейн, 2009; Н.А. Пулина, 2009; М.А. Марьясов и др., 2013; В.Л. Гейн, 2004; С.Г. Перевалов и др., 2001; В.И. Салоутин и др., 1999; В.О. Козьминых и др., 2004]. Известно, что сульфаниламиды были первыми химиотерапевтическими антибактериальными средствами, которые нашли широкое применение в практической медицине с середины 1930-х гг. На основе молекулы сульфаниламида (амида сульфаниловой кислоты), являющегося родоначальником всей группы сульфаниламидных лекарственных средств, было синтезировано большое количество других производных, из которых более 40 нашли применение в медицине и ветеринарии. Согласно данным литературы, из 47 таких соединений создано более 500 лекарственных средств [Т.Д. Скалабан и др., 1985; Н.В. Триус и др., 1991]. Однако, в современной литературе имеется небольшое количество публикаций в основном зарубежных авторов по синтезу, химическим превращениям, биологической активности сульфаниламидов и их производных [X.-L. Wang et al., 2010; А.Х. Абдурахманов, 1997; D.-J. Fu et al., 2017; R. Gawin et al., 2008; O.C. Григоркевич и др., 2018; А.П. Гуля и др., 2007]. Несмотря на достаточно широкие исследования в области производных АПВК, реакции их с сульфаниламидами до недавнего времени не были изучены или же описаны на единичных примерах. В данной работе отражены результаты исследований по синтезу, химическим свойствам, а также биологической активности ранее неописанных в литературе амидов, енаминоэфиров АПВК, функционализированных пиримидинов и 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, полученных на основе различных сульфаниламидов.

Цель работы. Целью настоящего исследования является разработка методологии синтеза новых высокоэффективных, безопасных БАС на основе химических превращений сульфаниламидов с метиловыми эфирами АПВК, изучение их строения, свойств, биологической активности, а также взаимосвязи структуры с фармакологическим действием полученных соединений.

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

1. Разработать простые препаративные методы синтеза *N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амидов и енаминоэфиров АПВК взаимодействием различных сульфаниламидов (сульфаниламида, сульфадимидина, сульфагуанидина, сульфациетамида, сульфатиазола) с метиловыми эфирами АПВК, а также замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов трёхкомпонентной реакцией метиловых эфиров АПВК, ароматических альдегидов и аминов, используя в качестве ариламинов сульфаниламиды, в качестве алкиламина – 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид.

2. Изучить взаимодействие *N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амидов АПВК с бинуклеофильными реагентами, солями арилдиазония. Показать возможность использования *N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амидов АПВК в реакции Биджинелли для получения производных пиримидина.

3. Исследовать реакции енаминоэфиров АПВК, содержащих фрагменты сульфаниламидов, с электрофильными реагентами.

4. Изучить взаимодействие замещённых 3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов и 3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов с моно- и бинуклеофильными реагентами, а также пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов с электрофильными реагентами.

5. Синтезировать новые натриевые, серебряные, кальциевые, медные соли *N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амидов и енаминоэфиров АПВК, пиразол-3-карбоксамидов, пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов.

6. Трёхкомпонентной реакцией натриевой соли диэтилоксалилацетата, сульфаниламида и ариальдегидов осуществить синтез этоксикарбонилзамещённых 1-(4-аминосульфонилафенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, на основе которых получить конденсированные гетероциклические системы – бензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]дiazепины и пирроло[2,3-*b*]хиноксалины.

7. Исследовать применимость сульфаниламидов в поликомпонентной реакции с этиловым эфиром пировиноградной кислоты и различными ароматическими альдегидами для синтеза 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов.

8. Осуществить оценку биологической активности синтезированных соединений, изучить зависимость строения с биологическим действием.

9. Выявить наиболее перспективное соединение для дальнейшего углублённого изучения и разработать методики оценки качества для проведения стандартизации,

10. Предложить обобщённую методологию формирования новых БАС.

Научная новизна. Разработан новый простой способ синтеза амидов АПВК на основе реакции сульфаниламидов с метиловыми эфирами АПВК в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата.

Определены особенности реакционной способности сульфаниламидов и метиловых эфиров АПВК, в результате чего установлено, что направление реакции сульфаниламидов с метиловыми эфирами АПВК зависит от условий проведения, а именно, при кипячении вышеуказанных реагентов без добавления катализатора безводного ацетата натрия в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) образуются енаминоэфиры АПВК.

Впервые в трёхкомпонентную реакцию, используемую в синтезе замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, были вовлечены в качестве ариламинов сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфагуанидин, сульфациетамид, сульфатиазол), в качестве алкиламина – 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид.

Изучены структурные особенности синтезированных соединений методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , рентгеноструктурного анализа (РСА) и определены основные направления дальнейшей модификации соединений, возможности образования на их основе гетероциклов, конденсированных систем и получения солей с металлами.

Впервые синтезированы натриевые и серебряные соли *N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амидов АПВК и разработаны оптимальные методики их получения в смеси метанол–ДМФА (1:1) или этанол–ДМФА (2:1).

Показано, что реакция *N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амидов АПВК с гидроксиламином, гидразингидратом, фенилгидразином приводит к образованию 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов или *N*-замещённых 5-арил(алкил)-1*H*(фенил)пиразол-3-карбоксамидов, которые далее вводили в реакцию солеобразования с ионами натрия и серебра с целью получения их натриевых или серебряных солей.

Установлено, что *N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амиды АПВК реагируют с хлоридом 4-этилфенилдиазония с образованием 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразино]бутанамидов.

Изучено химическое поведение *N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амидов АПВК в реакции Биджинелли и установлено, что в зависимости от наличия заместителей в ароилпирувоильном фрагменте исходного амида образуются как дегидратированные тетрагидропиримидины, так и недегидратированные гексагидропиримидины.

Взаимодействием метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амино]бут-2-еноатов с электрофильными реагентами, а именно с нингидрином, аллоксаном и изатином, синтезированы новые спирогетероциклические соединения.

Впервые получены соли метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амино]бут-2-еноатов при взаимодействии исходных енаминоэфиров АПВК с натрия метоксидом, серебра нитратом, кальция хлоридом и меди(II) ацетатом.

Исследованы реакции замещённых 3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов и 3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов с различными моноклеофильными (*n*-толуидин, *o*-толуидин, *o*-аминофенол, 4-этиланилин, *n*-фенетидин, 3-хлоранилин, *n*-анизидин) и бинуклеофильными реагентами (гидразингидратом и гидроксиламином).

Впервые установлено, что реакция 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов с нингидрином протекает за счёт гуанидинового фрагмента с образованием 5,6-диарил-4-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилафенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов.

Взаимодействием 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов с натрия метоксидом и серебра нитратом синтезированы их натриевые и серебряные соли.

Трёхкомпонентной реакцией натриевой соли диэтилоксалилацетата, сульфаниламида и ароматических альдегидов получены этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты, взаимодействие которых с *o*-фенилендиамином приводит к конденсированным бензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]диазепинам и пирроло[2,3-*b*]хиноксалинам.

Впервые в поликомпонентную реакцию с этиловым эфиром пировиноградной кислоты и различными ароматическими альдегидами были вовлечены в качестве ариламинов сульфаниламиды с целью получения 5-арил-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамойл)фениламино]-3-пирролин-2-онов.

Разработана обобщённая методология формирования новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот.

Научная новизна подтверждена 4 патентами на изобретение (№ 2624226, № 2644161, № 2698328, № 2706357).

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке методологии к созданию новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот.

Разработан новый, простой и удобный способ получения амидов АПВК, на который получен патент РФ на изобретение № 2624226.

Разработаны и усовершенствованы препаративные, хорошо воспроизводимые методики синтеза ранее неизвестных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов и их натриевых, серебряных солей; 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-1*H*(фенил)пиразол-3-карбоксамидов и их натриевых, серебряных солей; 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов; 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов; 6-арил-5-ароил(циннамоил)-*N*-(4-сульфамоилфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксамидов; метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов и их солей с металлами; 4-ароил-3-{[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов; 4-[(4-ароил-2,6,8,10-тетраоксо-1-окса-7,9-диазаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов; 4-[(3-ароил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов; 1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]- и 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов; 1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]- и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов; 1-(4-аминосульфониламин)-5-арил-4-[арил(ариламино)метил]тетрагидропиррол-2,3-дионов; 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-онов; 4-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]- и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов и их натриевых, серебряных солей; 5,6-диарил-4-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфониламин]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов; этил 1-(4-аминосульфониламин)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов; 4-[1-арил-3,10-диоксо-9,10-дигидробензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]дiazепин-2(1*H*,3*H*,4*H*)-ил]бензолсульфонамидов; этил 2-арил-1-(4-сульфамоилфенил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилатов; 5-арил-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов.

Осуществлён синтез 332 неописанных ранее соединений, 297 из которых подвергнуты биологическим испытаниям на различные виды биологической активности. Среди них выявлены вещества, обладающие антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, иммунобиологической, анальгетической активностью, которая находится на уровне или превосходит действие лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, также обнаружены соединения, проявляющие ростостимулирующее действие на семена пшеницы. Установлены некоторые закономерности между структурой соединений и биологической активностью, которые могут использоваться в целенаправленном синтезе биологически активных веществ рассмотренных рядов соединений.

Для дальнейших углублённых исследований предложено перспективное соединение: серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она, проявляющая высокую противомикробную активность и низкую острую токсичность.

Разработаны методики оценки качества и проведена стандартизация субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она, перспективной для внедрения в медицинскую практику.

Методология и методы исследования. Предлагаемая методология основана на выполнении совокупности теоретических, химических, физических, физико-химических, биологических исследований, которые позволяют получить новые БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот, обладающие высокой активностью и низкой токсичностью. Разработанная методология, представленная в виде обобщённой схемы, включает шесть этапов создания перспективного БАС, и отражает содержание и последовательность выполнения всех разделов диссертационной работы.

В рамках проведённых исследований были использованы основные, классические методы органического синтеза. Строение синтезированных соединений подтверждено

современными методами установления структуры, состава и чистоты: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК- и масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА), тонкослойной хроматографии. При проведении стандартизации субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она использованы методы спектрофотометрии в УФ-области и газофазной хроматографии. Биологическая активность полученных соединений изучена согласно «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. А.Н. Миронова, 2012 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез новых 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов, метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов, 1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]- и 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов, этил 1-(4-аминосульфониламино)фенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов, 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов.
2. Изучение реакционной способности полученных соединений в реакциях с электрофильными, моно- и бинуклеофильными реагентами, а также солеобразования с ионами металлов.
3. Результаты биологических испытаний синтезированных соединений, установление взаимосвязи их строения с активностью, выбор перспективного вещества для дальнейших углублённых исследований.
4. Разработка методик оценки качества для проведения стандартизации субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она.
5. Обобщённая методология формирования новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием современных, сертифицированных и поверенных приборов для определения структуры, состава, чистоты синтезированных соединений, хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных и их статистической обработкой, а также применением стандартных, утвержденных методик для проведения фармакологического скрининга.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных конференциях: «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (г. Тамбов, 2013 г.), «Современная наука: теоретический и практический взгляд» (г. Уфа, 2013 г.), «Актуальные вопросы образования и науки» (г. Тамбов, 2013 г.), «Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения» (г. Липецк, 2014 г.), «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (г. Пермь, 2014 г.), «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности», посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ (г. Пермь, 2018 г.); всероссийских конференциях с международным участием: «Современные проблемы химической науки и образования» (г. Чебоксары, 2012 г.), «Химия биологически активных веществ» (г. Саратов, 2012 г.), «Енамины в органическом синтезе», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева (г. Пермь, 2017 г.); всероссийской конференции «Химия и технология гетероциклических соединений» (г. Уфа, 2017), межрегиональной конференции «Современные аспекты фармации: практика, образование и наука» (г. Уфа, 2018), научной сессии ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (Пермь, 2014), а также на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием, проводимых ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (г. Пермь, 2013–2018 гг.).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс кафедры фармацевтической химии

факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО ПГНИУ, кафедры органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, научно-исследовательской лаборатории «Бактерицид» ФГБОУ ВО ПГНИУ. Разработанные методики оценки качества перспективного соединения серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-3-она апробированы с положительной оценкой, что подтверждено актами апробации из лаборатории физико-химических методов анализа ООО «Парма Клиникал» (г. Пермь). Все внедрения подтверждены соответствующими актами.

Личный вклад автора. Выбор научного направления диссертационного исследования, теоретическое обоснование цели и задач, определение плана исследований, обсуждение результатов и выводов проводилось совместно с научным консультантом. В диссертационной работе представлены, обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором изучены и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, выполнены экспериментальные исследования, осуществлена обработка и интерпретация полученных результатов, проведена оценка результатов биологических испытаний, оформлены научные публикации и заявки на патенты.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 1 паспорта специальности – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы представлено в 55 научных публикациях, из которых 26 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, из них 23 статьи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 22 статьи входят в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 29 статей в сборниках и материалах научных конференций различного уровня. Получены 4 патента РФ на изобретение.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), изучения результатов биологической активности (глава 4), исследования данных по разработке методик оценки качества перспективного соединения (глава 5), заключения, списка литературы, включающего 394 источника, из них 149 иностранных, приложения. Диссертация изложена на 476 страницах печатного текста, содержит 135 схем, 30 рисунков, 77 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ (Обзор литературы)

В главе систематизированы данные литературы по истории открытия, значению, методам синтеза, реакционной способности, биологической активности сульфаниламидов.

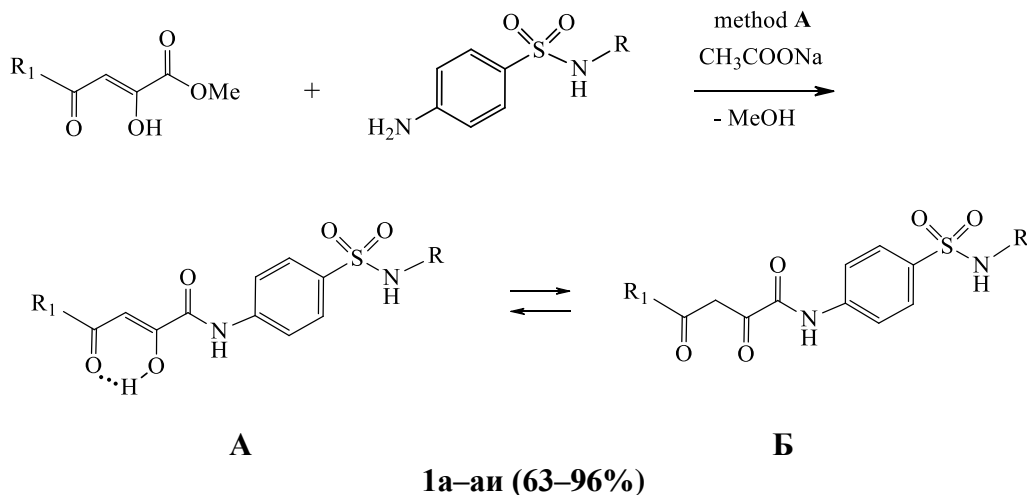
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ЭФИРАМИ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ

2.1. Синтез (2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов и их химические свойства

Нами предложен новый способ получения (2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов, отличительной особенностью которого является

взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с сульфаниламидами (сульфаниламидом, сульфадимидином, сульфагуанидином, сульфацетамидом, сульфатиазолом) при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течение 15–20 минут в присутствии эквивалентного количества безводного натрия ацетата (метод А) (схема 2.1).

Схема 2.1



1a–e: R = H; R₁ = C₆H₅ (**a**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**б**), 4-MeC₆H₄ (**в**), 4-MeOC₆H₄ (**г**), C₆H₅CH=CH (**д**), 4-BrC₆H₄ (**е**);

1ё–н: R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил); R₁ = 4-BrC₆H₄ (**ё**), 4-EtOC₆H₄ (**ж**), 4-MeC₆H₄ (**з**), C₆H₅ (**и**), 3-MeOC₆H₄ (**й**), 4-MeOC₆H₄ (**к**), 4-ClC₆H₄ (**л**), 4-FC₆H₄ (**м**); *t*-Bu (**н**);

1о–ц: R = C(=NH)NH₂; R₁ = 4-BrC₆H₄ (**о**), 4-MeOC₆H₄ (**п**), 4-MeC₆H₄ (**р**), 4-FC₆H₄ (**с**), C₆H₅CH=CH (**т**), 4-EtOC₆H₄ (**у**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**ф**), 4-ClC₆H₄ (**х**), C₆H₅ (**ц**);

1ч–я: R = Ac; R₁ = 4-ClC₆H₄ (**ч**), C₆H₅ (**ш**), 4-FC₆H₄ (**щ**), 3-MeOC₆H₄ (**ы**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**э**), 4-BrC₆H₄ (**ю**), 4-EtOC₆H₄ (**я**);

1аа–аи: R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил); R₁ = 4-ClC₆H₄ (**аа**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**аб**), 4-MeC₆H₄ (**ав**), 3-MeOC₆H₄ (**ар**), 4-MeOC₆H₄ (**ад**), C₆H₅ (**ае**), 4-FC₆H₄ (**аё**), 4-BrC₆H₄ (**аж**), 4-EtOC₆H₄ (**аз**), *t*-Bu (**аи**).

Продолжая исследование данной реакции, мы изучили влияние натрия ацетата, образующегося в ходе реакции или непосредственно добавленного в реакционную смесь, на взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с сульфатиазолом или сульфацетамидом. Для этого соединения (**1ю**, **1аа**) были получены тремя способами, используя вышеуказанный (метод А), также проводили реакцию без добавления ацетата натрия в ледяной уксусной кислоте с сульфатиазолом натрия или сульфацетамидом натрия (метод В) и с натриевой солью метилового эфира ароилпировиноградной кислоты (метод С). Полученные данные свидетельствуют о том, что несколько более эффективным является метод А, что, по-видимому, объясняется более точным количеством катиона натрия в реакционной среде при добавлении его в виде ацетата.

В ИК спектрах соединений ряда **1** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3509–3253 см⁻¹), гидроксильной группы (3264–3100 см⁻¹), амидной и кетонной карбонильных групп (1728–1660 и 1672–1608 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1384–1311, 1169–1136 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**1a–ai**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протона C³H= в остатке ароилпировиноградной кислоты (6.63–7.45 м.д.), синглет протона CONH группы (10.15–11.08 м.д.), уширенный синглет протона SO₂NH группы в соединениях (**1ё–н**, **1ч–аи**) (11.67–12.73 м.д.). Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений (**1a–e**) является присутствие

синглета двух протонов SO_2NH_2 группы (6.55–7.38 м.д.). Для соединений (**1ё–н**) дополнительно прописываются сигналы протонов двух CH_3 -групп пиримидинового цикла в виде синглета (2.05–2.26 м.д.), синглет протона C^5H пиримидинового цикла (6.21–6.76 м.д.); для соединений (**1о–ц**) – синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.62–6.74 м.д.); для соединений (**1ч–1я**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.90–1.93 м.д.); для соединений (**1аа–1аи**) – дублеты протонов C^5H и C^4H тиазолового цикла (6.36–6.77 м.д. и 6.85–7.19 м.д., $J_{4,5}$ 4.50–4.64 Гц).

По данным спектров ЯМР ^1H , соединения ряда **1** существуют в двух таутомерных формах **A** и **B**. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений (**1а, б, г–ж, й–л, о–ад, аж–аи**) присутствует сигнал низкой интенсивности при 4.40–4.80 м.д., обусловленный β -метиленовой группой дикетонной формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов β -метиленовой группы и $\text{CH}=\text{C}$ протона, в полученных соединениях преобладает енольная форма **A** ($\approx 90\%$), которая по данным спектров существует в *Z*-форме, а на кетонную форму **B** приходится ($\approx 10\%$). Соединения (**1в, з, и, м, н, ае, аё**) в растворе $\text{DMSO-}d_6$ полностью енолизуются и содержат 100% енольной формы **A**. Отсутствие в некоторых спектрах ЯМР ^1H сигнала протона енольной гидроксильной группы, по-видимому, объясняется его значительным уширением в результате обменных процессов, что наблюдается и для других производных ацилпировиноградных кислот.

Структура соединений ряда **1** дополнительно доказана спектрами ЯМР ^{13}C в $\text{DMSO-}d_6$, методами масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1, 2).

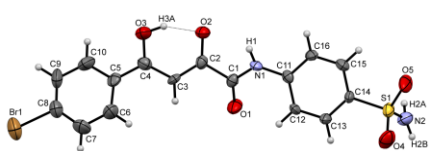


Рис. 1. Структура соединения (**1е**) по данным РСА.

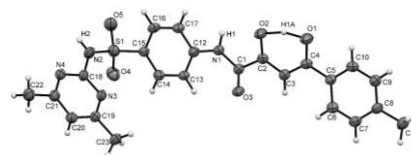
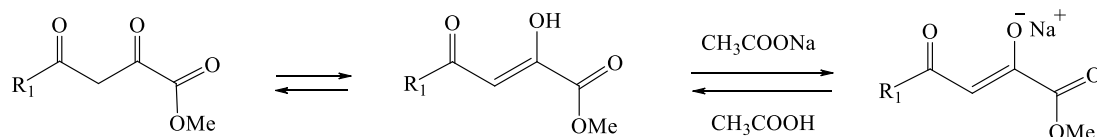


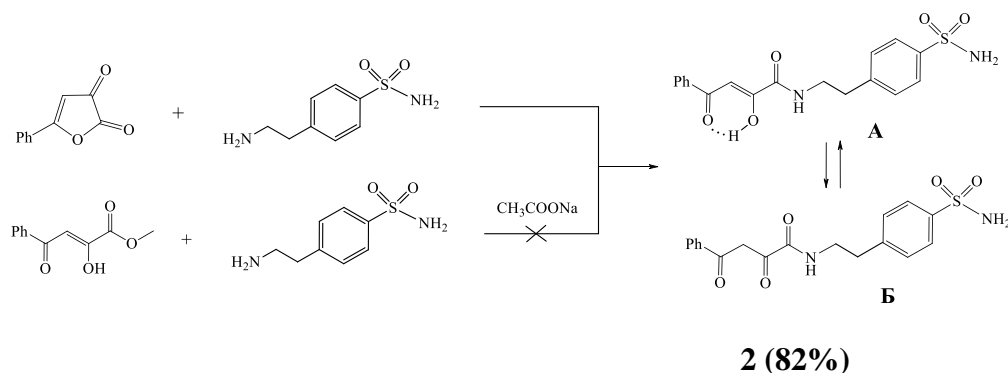
Рис. 2. Структура соединения (**1з**) по данным РСА.

Исключительное образование амидов (**1а–аи**) объясняется тем, что ацетат натрия непосредственно добавленный в реакционную смесь (схема 2.1) или образующийся в ходе реакции (в случае сульфацетамида натрия и сульфатиазола натрия), вступает в обменное взаимодействие с исходным эфиром ароилпировиноградной кислоты, образуя натрийпроизводное, в котором происходит дезактивация карбонильной группы в α -положении и, следовательно, становится возможной атака сложноэфирного карбонильного фрагмента первичной аминогруппой сульфаниламида (схема 2.2).

Схема 2.2



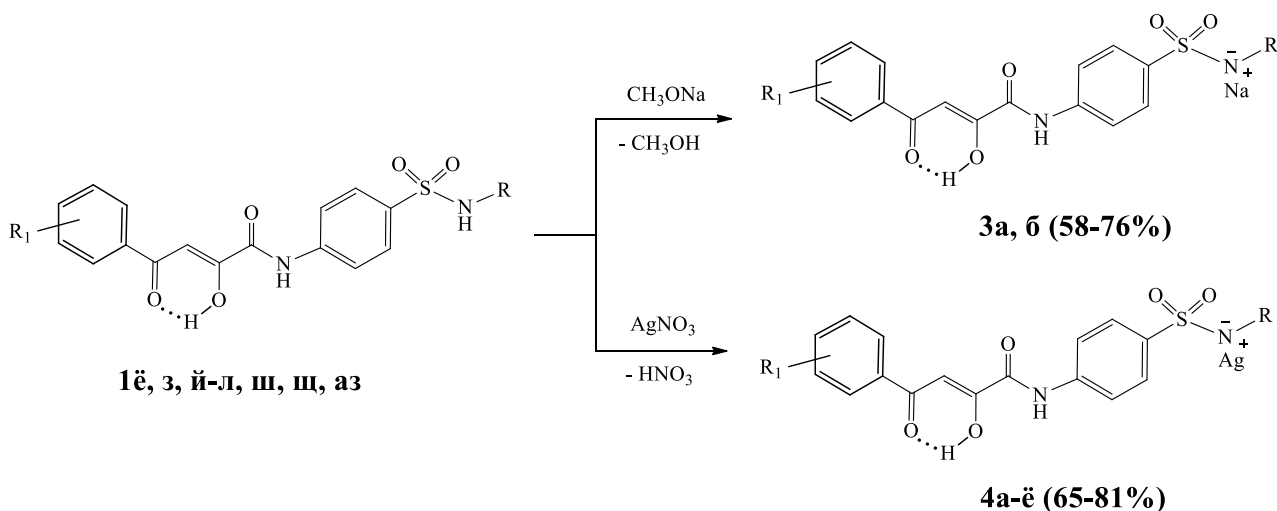
Для установления возможности применения алкиламинов в синтезе *N*-замещённых амидов ароилпировиноградных кислот проведена реакция 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида с метиловым эфиром бензоилпировиноградной кислоты в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия. Однако, получить целевой амид данным способом нам не удалось. (2*Z*)-2-Гидрокси-4-оксо-*N*-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-4-фенилбут-2-енамид (**2**) был синтезирован методом дециклизации 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона в безводном диоксане (схема 2.3). Данные спектроскопии ЯМР ^1H подтверждают указанную структуру соединения (**2**).



2.1.1. Получение солей с металлами на основе (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов

С целью исследования химического поведения 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов в реакции солеобразования, а также изучения биологической активности продуктов синтеза нами получены новые натриевые и серебряные соли 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**3**, **4**). Установлено, что 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамиды (**1**а, б, в, г, д, е, ж, з, и, л, м, н, о, п, р, с, т, у, ф, ц, ч, ш, щ, э, я) взаимодействуют с натрия метоксидом в смеси метанол–ДМФА (1:1) с образованием натриевых солей (**3**а, б), а в реакции с серебра нитратом в смеси этанол–ДМФА (2:1) образуют серебряные соли (**4**а–ё) (схема 2.4).

Схема 2.4



3а, б: R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), R₁ = 4-Me (**а**); R = Ac, R₁ = H (**б**).

4а-ё: R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), R₁ = 4-EtO (**а**); R = Ac, R₁ = 4-F (**б**); R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил) (**в-ё**), R₁ = 3-MeO (**в**), 4-MeO (**г**), 4-Br (**д**), 4-Cl (**е**), 4-Me (**ё**).

Структура соединений рядов **3**, **4** установлена на основании анализа данных ИК-, ЯМР ¹H, масс-спектров.

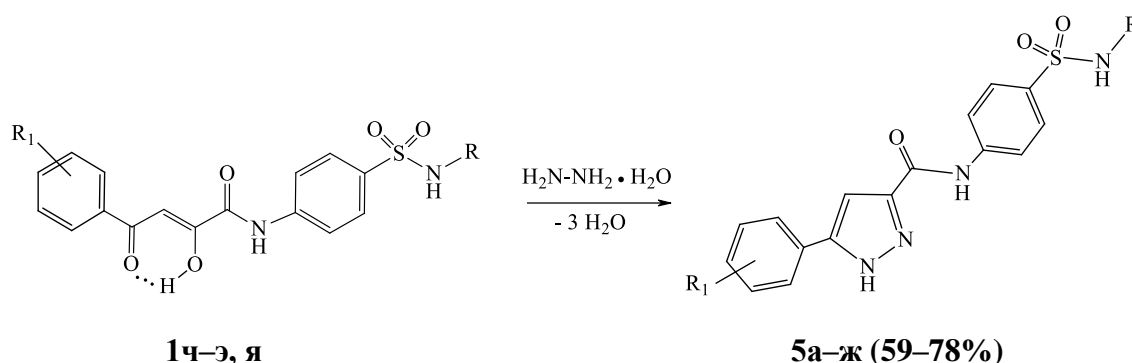
2.1.2. Взаимодействие (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с бинуклеофильными реагентами

2.1.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом

Нами изучено взаимодействие (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1**ч–э, я) с гидразингидратом. Реакция протекает при

кипячении исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте в течение 2 часов с образованием 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов (**5а–ж**) (схема 2.5).

Схема 2.5



5а–ж: R = Ac (**а–е**), C(=NH)NH₂ (**ё, ж**); R₁ = 4-F (**а**), 3-MeO (**б**), 2,4-Cl₂ (**в**), 4-Cl (**г**), 4-EtO (**д**), H (**е**), 4-MeO (**ё**), 4-Br (**ж**).

Структура соединений ряда **5** установлена на основании анализа данных ИК-, ЯМР ¹H, масс-спектров и РСА (рис. 3, 4).

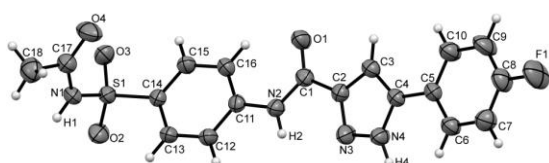


Рис.3. Структура соединения (**5а**) по данным РСА.

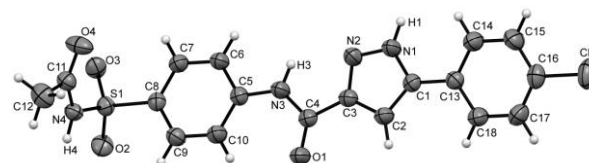
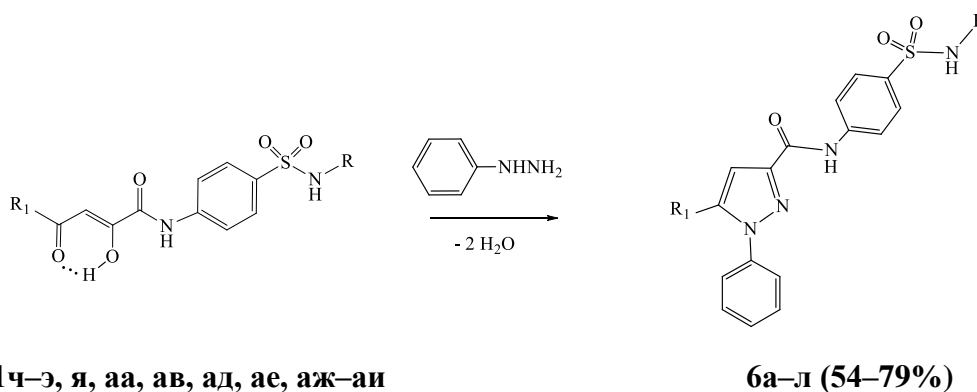


Рис. 4. Структура соединения (**5г**) по данным РСА.

2.1.2.2. Взаимодействие с фенилгидразином

При кипячении (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте в течение 2–2.5 ч образуются 5-арил(*t*-бутил)-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды (**6а–л**) (схема 2.6).

Схема 2.6



6а–л: R = Ac (**а–е**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**ё–л**); R₁ = 4-FC₆H₄ (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б, ё**), 3-MeOC₆H₄ (**в**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**г**), C₆H₅ (**д, ж**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**е, и**), 4-MeC₆H₄ (**з**), 4-MeOC₆H₄ (**й**), 4-BrC₆H₄ (**к**), *t*-Bu (**л**).

Структура соединений ряда **6** установлена на основании анализа данных ИК-, ЯМР ^1H , масс-спектров и РСА (рис. 5, 6).

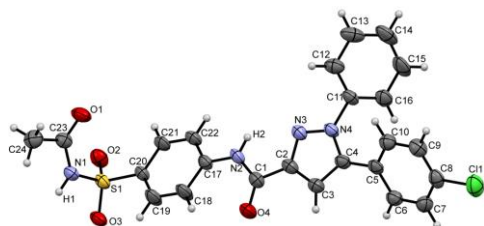


Рис.5. Структура соединения (**6б**) по данным РСА.

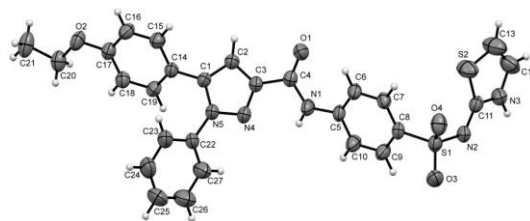
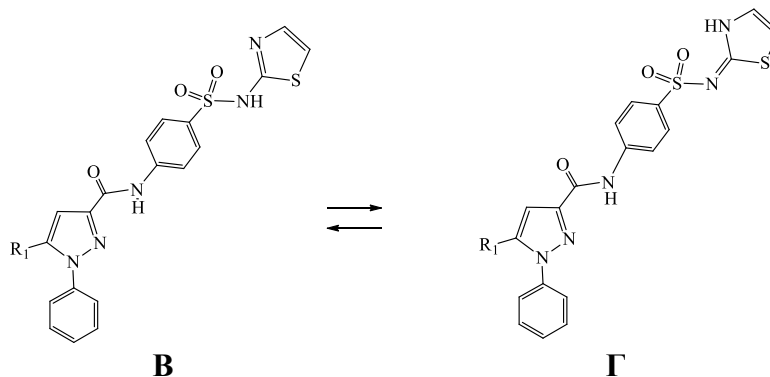


Рис. 6. Структура соединения (**6и**) по данным РСА.

5-Арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды (**6ё-л**), содержащие (1,3-тиазол-2-ил)сульфамойльный фрагмент, могут находиться в двух таутомерных формах – **В** (аминоформа) и **Г** (иминоформа) [G.J. Kruger *et al.*, 1971] (схема 2.7).

Схема 2.7

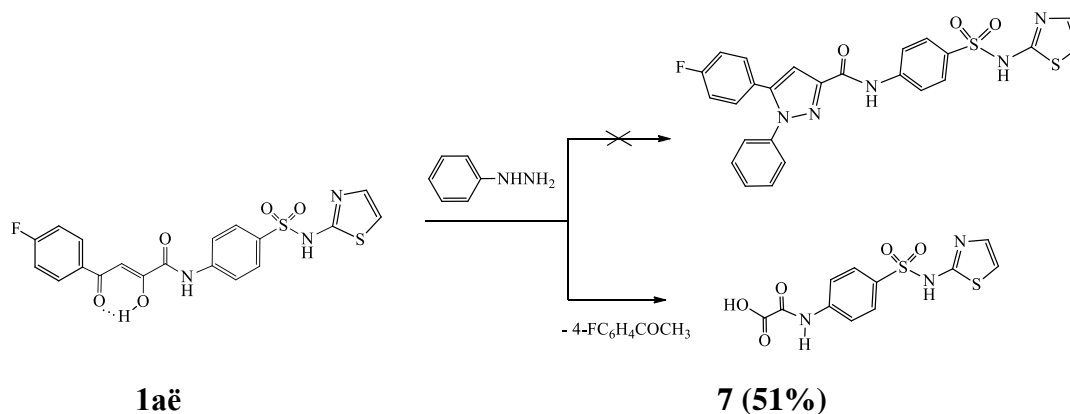


В соответствии с полученными результатами РСА (рис. 6), наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **Г**. Согласно спектров ЯМР ^1H , соединения (**6ё-л**) в растворе ДМСО- d_6 существуют преимущественно в форме **В**.

Продолжая исследования в данном направлении, во взаимодействие с фенилгидразином был вовлечён (2*Z*)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-4-(4-фторфенил)бут-2-енамид (**1аё**).

Однако, вместо целевого 1-фенилпиразол-3-карбоксамиды во всех случаях был выделен *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}амид щавелевой кислоты (**7**). Очевидно, это связано с присутствием в ароилпирувоильном фрагменте электроотрицательного атома фтора, за счёт чего протекает ретроконденсация Кляйзена с образованием соответствующего ацетофенона и амида щавелевой кислоты (**7**) (схема 2.8).

Схема 2.8

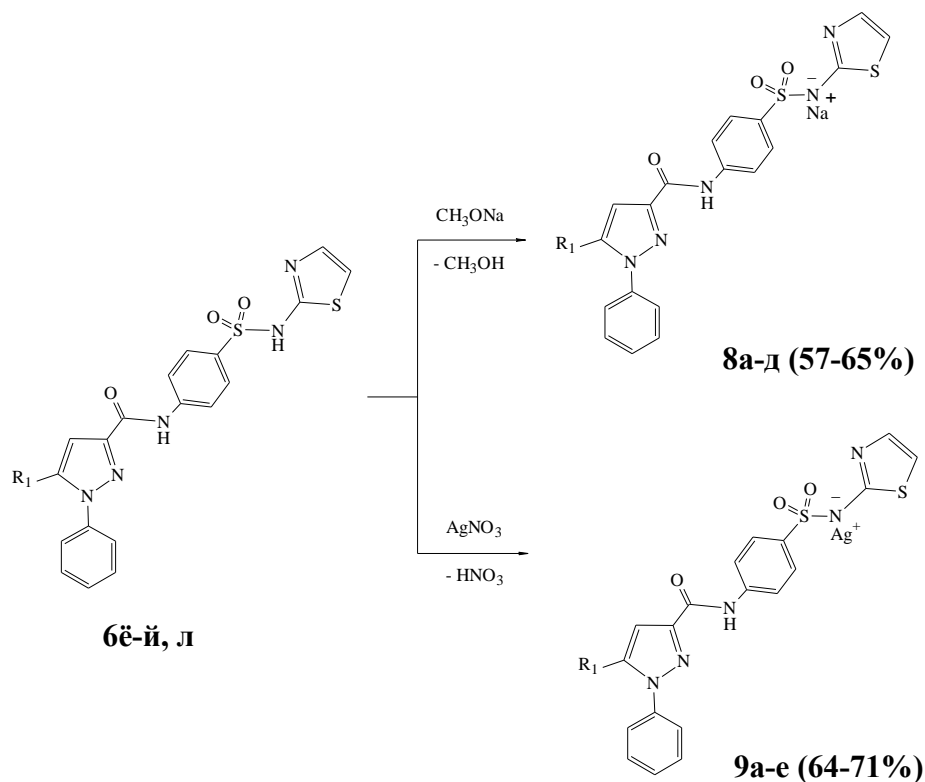


Данные ИК-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают указанную структуру соединения (7).

2.1.2.2.1. Синтез натриевых и серебряных солей 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов

Представляло интерес исследовать взаимодействие 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов с натрия метоксидом и серебра нитратом и изучить биологическую активность полученных солей. Установлено, что при добавлении к раствору 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (6ё-й) в смеси метанол–ДМФА (1:1) эквимольного количества раствора натрия метоксида образуются натриевые соли (8а-д) (схема 2.9). Серебряные соли (9а-е) синтезированы реакцией 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (6ё-й, л) в смеси этанол–ДМФА (2:1) с эквимольным количеством серебра нитрата (2% раствор в этаноле) (схема 2.9).

Схема 2.9



8а-д: $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а), C_6H_5 (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в), $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (д).

9а-е: $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а), C_6H_5 (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в), $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (д), *t*-Bu (е).

В ИК спектрах соединений рядов **8**, **9** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связи ($3499\text{--}3242\text{ см}^{-1}$), амидной карбонильной группы ($1693\text{--}1631\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1338\text{--}1314\text{ см}^{-1}$, $1150\text{--}1128\text{ см}^{-1}$).

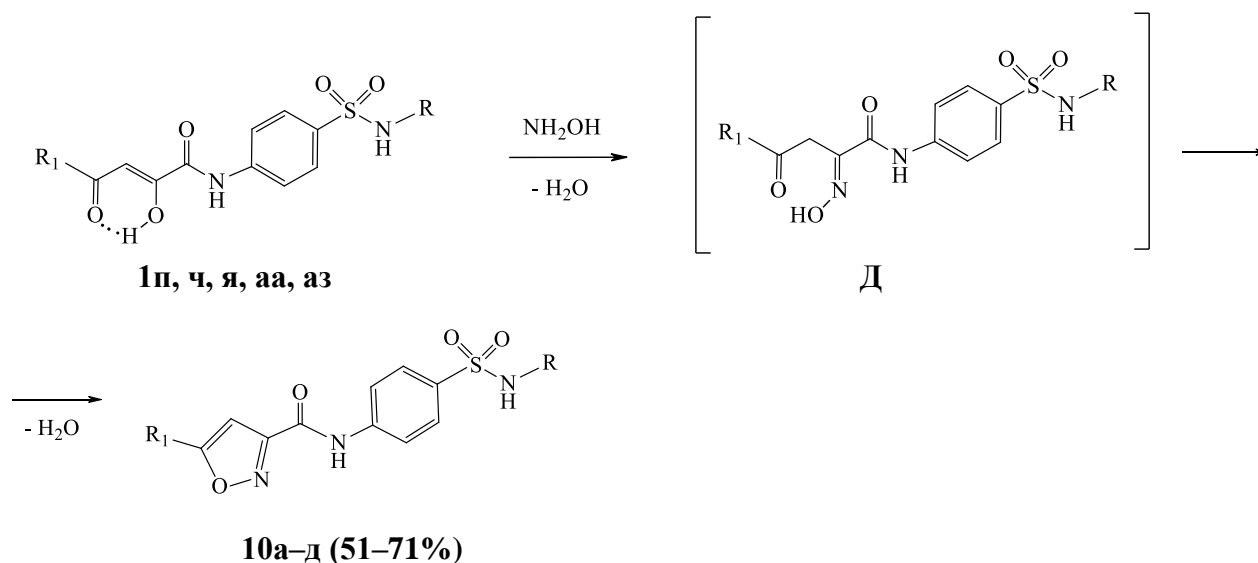
В спектрах ЯМР ^1H соединений рядов **8**, **9**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют сигналы протонов C^5H и C^4H тиазольного цикла ($6.53\text{--}6.87$ и $6.96\text{--}7.19$ м.д., $J_{5,4} 3.9\text{--}4.4$ Гц), протона C^4H пиразольного цикла ($6.84\text{--}7.19$ м.д.), протона группы CONH ($10.17\text{--}10.74$ м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H полученных соединений рядов **8**, **9** является отсутствие сигнала протона группы SO_2NH в области $12.40\text{--}12.78$ м.д.

В масс-спектрах соединений (**8а–д**, **9а**, **б**, **д**) присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру.

2.1.2.3. Взаимодействие с гидроксиламином

В продолжение исследований взаимодействия с бинуклеофильными реагентами *N*-замещённых амидов ароилпировиноградных кислот, содержащих в своей структуре фрагменты сульфаниламидов, нами изучена реакция с гидроксиламином. Установлено, что кипячение (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1п**, **ч**, **я**, **аа**, **аз**) с гидроксиламином в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) в течение 2 часов приводит к получению 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов (**10а–д**) (схема 2.10).

Схема 2.10



10а–д: R = C(=NH)NH₂ (**а**), Ac (**б**, **в**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**г**, **д**); R₁ = 4-MeOC₆H₄ (**а**), 4-EtOC₆H₄ (**б**, **д**), 4-ClC₆H₄ (**в**, **г**).

Реакция протекает с образованием промежуточного *N*-замещенного амида 4-арил-2-гидроксиимино-4-оксобутановой кислоты **Д**, циклизующегося далее в 5-арилизоксазол-3-карбоксамид **10** (схема 2.10).

Строение соединений ряда **10** установлено на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H спектров.

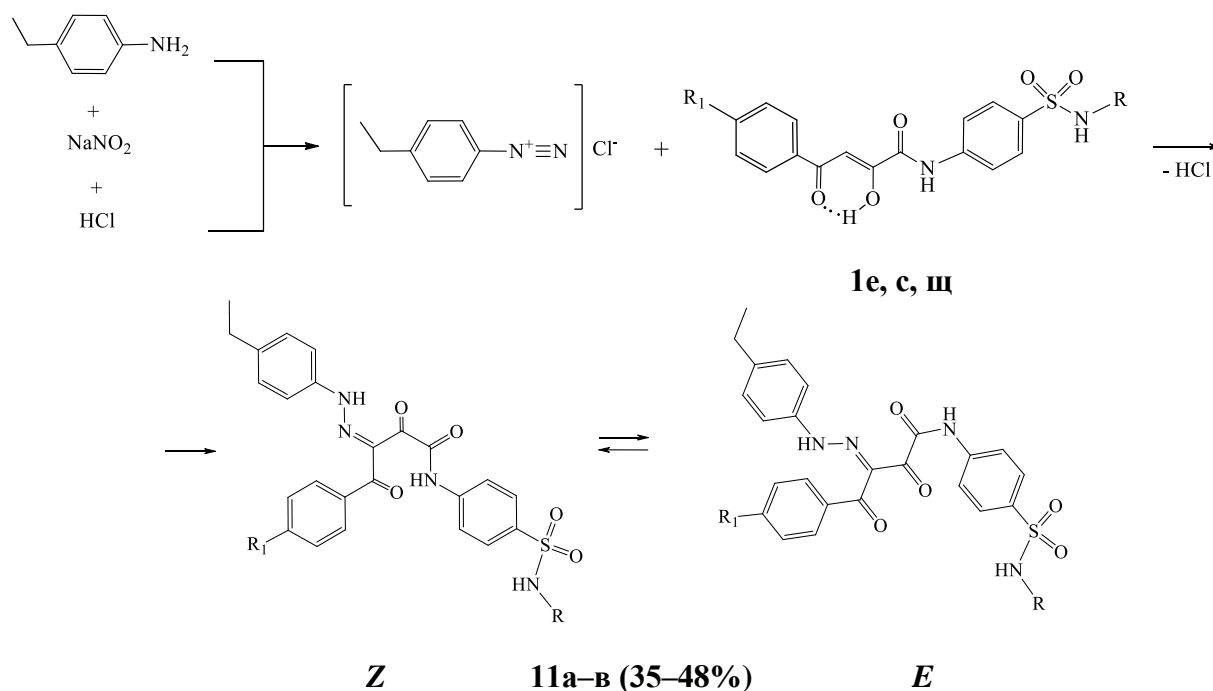
2.1.3. Взаимодействие (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с хлоридом 4-этилфенилдиазония

Реакцией азосочетания (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1е**, **с**, **ш**) с хлоридом 4-этилфенилдиазония получены 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамиды (**11а–в**) (схема 2.11).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**11а–в**), кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют триплет (1.13–1.18 м.д., *J* 7.2–7.4 Гц) и квадруплет (2.52–2.58 м.д., *J* 7.2–7.4 Гц) группы C₂H₅, синглет протона CONH группы (10.34–10.50 м.д.), синглеты протона гидразонной NH-группы при 10.82–13.65 м.д. (NH_{Е-форма}) и 11.10–14.22 м.д. (NH_{З-форма}), что свидетельствует о существовании соединений в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров с

преобладанием *Z*-формы (**11а, в**), а также в виде *Z*-изомера (**11б**). ИК спектры подтверждают структуру соединений (**11а-в**).

Схема 2.11

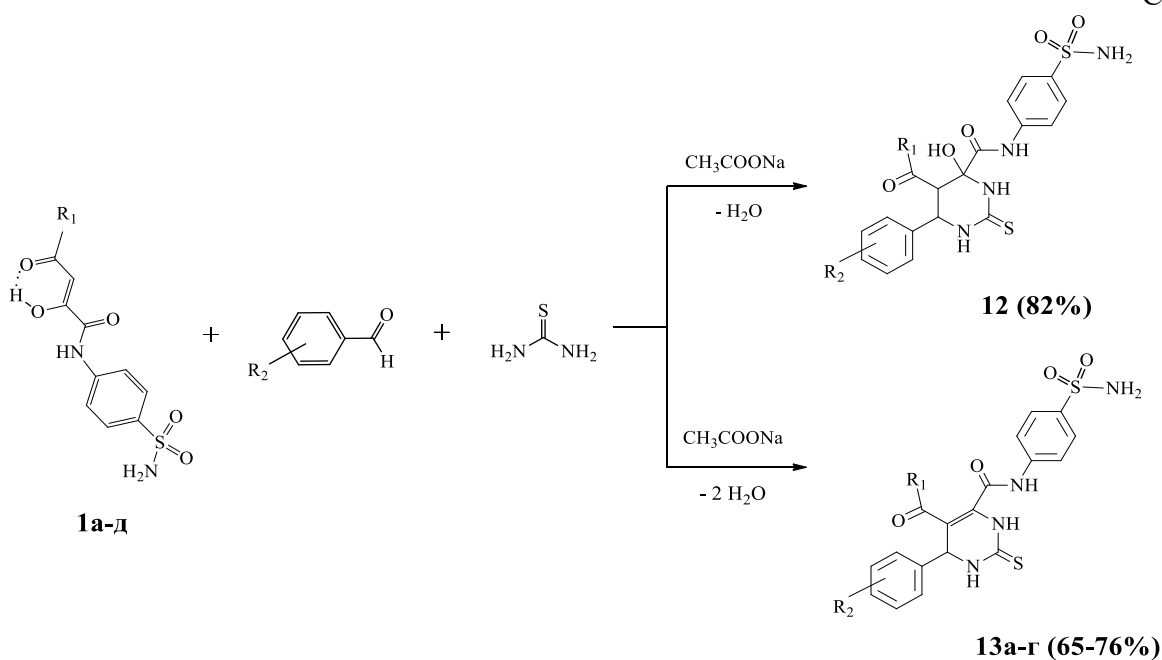


11а-в: R = H (**а**), Ac (**б**), C(=NH)NH₂ (**в**); R₁ = Br (**а**), F (**б, в**).

2.1.4. (2*Z*)-4-Арил(β-стирил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-(4-сульфамойлфенил)бут-2-енамиды в реакции Биджинелли

С целью получения производных пириимидина изучено химическое поведение *N*-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]амидов АПВК в реакции Биджинелли и установлено, что в зависимости от наличия заместителей в ароилпирувоильном фрагменте исходного амида могут образоваться как гексагидро-, так и тетрагидропириимидины.

Схема 2.12



12: R₁ = C₆H₅, R₂ = 4-Cl.

13а–г: R₁ = 2,4-Cl₂C₆H₃, R₂ = 4-Cl (**а**); R₁ = 4-CH₃C₆H₄, R₂ = 2-Cl (**б**); R₁ = 4-CH₃OC₆H₄, R₂ = H (**в**); R₁ = C₆H₅CH=CH, R₂=H (**г**).

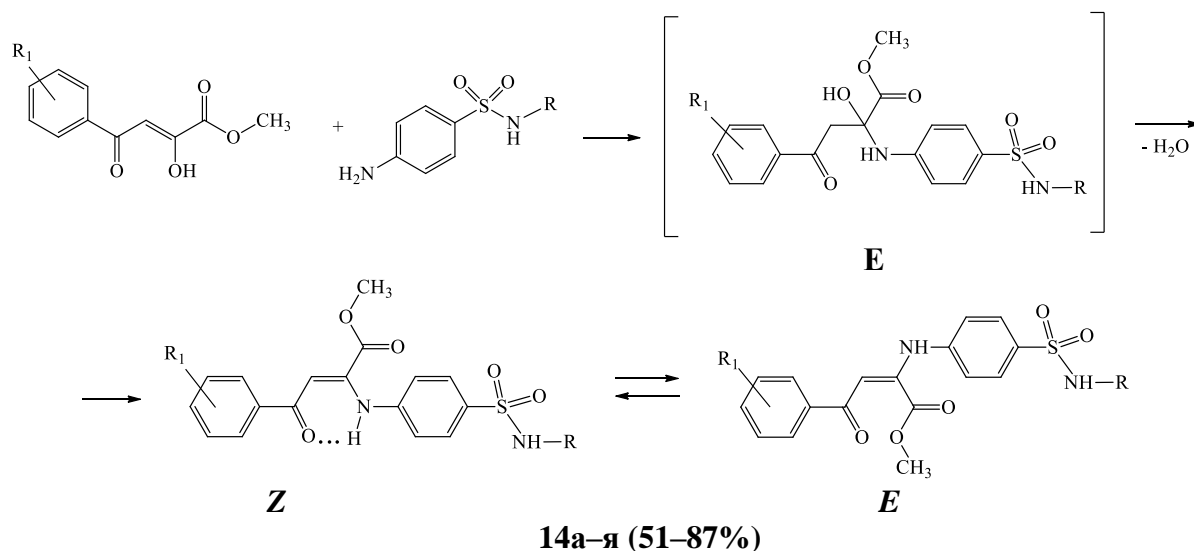
Исследования показали, что кипячение (2*Z*)-4-арил(β-стирил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-(4-сульфамоилфенил)бут-2-енамидов (**1а–д**) с тиомочевинной и ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата в течение 40 минут приводит к получению 5-бензоил-4-гидрокси-*N*-(4-сульфамоилфенил)-2-тиоксо-6-(4-хлорфенил)гексагидропиримидин-4-карбоксамид (**12**) и 6-арил-5-ароил(циннамоил)-*N*-(4-сульфамоилфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксамидов (**13а–г**) (схема 2.12). Натрия ацетат выполняет роль слабоосновного катализатора, в отсутствие которого реакция не протекает.

Строение соединений (**12**, **13а–г**) подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ИК- и масс-спектрометрии.

2.2. Синтез метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот) и их химические свойства

Нами установлено, что направление реакции сульфаниламидов с метиловыми эфирами АПК зависит от условий проведения, а именно, при кипячении вышеуказанных реагентов в течение 10 минут без добавления катализатора безводного натрия ацетата в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) образуются метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноаты (**14а–я**) (схема 2.13).

Схема 2.13



14а–з: R = H; R₁ = H (**а**), 4-Me (**б**), 4-Br (**в**), 4-MeO (**г**), 4-EtO (**д**), 4-F (**е**), 4-Cl (**ё**), 4-NO₂ (**ж**), 3-NO₂ (**з**);

14и–о: R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил); R₁ = 4-EtO (**и**), H (**й**), 4-MeO (**к**), 4-F (**л**), 4-Cl (**м**), 4-NO₂ (**н**), 4-Br (**о**);

14п–ф: R = C(=NH)NH₂; R₁ = 4-Br (**п**), 4-EtO (**р**), H (**с**), 4-F (**т**), 3-MeO (**у**), 4-MeO (**ф**);

14х, ц: R = Ac; R₁ = 4-Br (**х**), 4-F (**ц**);

14ч–я: R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил); R₁ = 4-Cl (**ч**), H (**ш**), 4-Me (**щ**), 2,4-Cl₂ (**ы**), 4-NO₂ (**э**), 3-NO₂ (**ю**), 3-MeO (**я**).

Возможный механизм реакции заключается в том, что на первой стадии ароматическая аминогруппа сульфаниламида присоединяется по двойной связи α-карбонильной группы исходного метилового эфира ароилпировиноградной кислоты с

образованием промежуточного соединения **Е** (карбиноламина), дегидратация которого приводит к соединениям (**14а-я**) (схема 2.13).

Строение соединений ряда **14** установлено на основании анализа данных ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектров, РСА (рис. 7, 8).

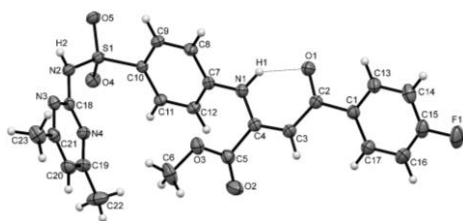


Рис.7. Структура соединения (**14л**) по данным РСА.

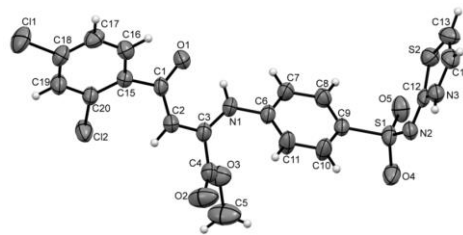
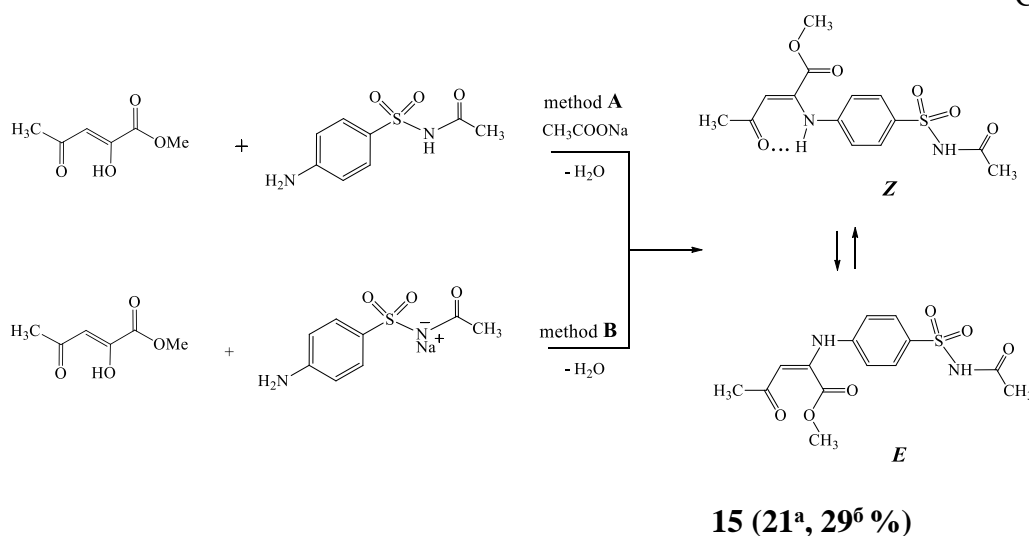


Рис.8. Структура соединения (**14ы**) по данным РСА.

С целью расширения возможностей разработанного нами способа синтеза *N*-замещённых амидов ацилпировиноградных кислот (раздел 2.1) была изучена реакция сульфетамида с метиловым эфиром ацетилпировиноградной кислоты при нагревании в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата (метод **А**). Кроме того, мы осуществили реакцию сульфетамида натрия с метиловым эфиром ацетилпировиноградной кислоты вторым способом при комнатной температуре в ледяной уксусной кислоте без добавления натрия ацетата (метод **В**). Однако, вместо целевого амида в обоих случаях выделен енаминоэфир ацетилпировиноградной кислоты – метил (2*Z*)-2-{{4-(*N*-ацетилсульфамоил)фенил}амино}-4-оксопент-2-еноат (**15**), строение которого подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H (схема 2.14).

Схема 2.14



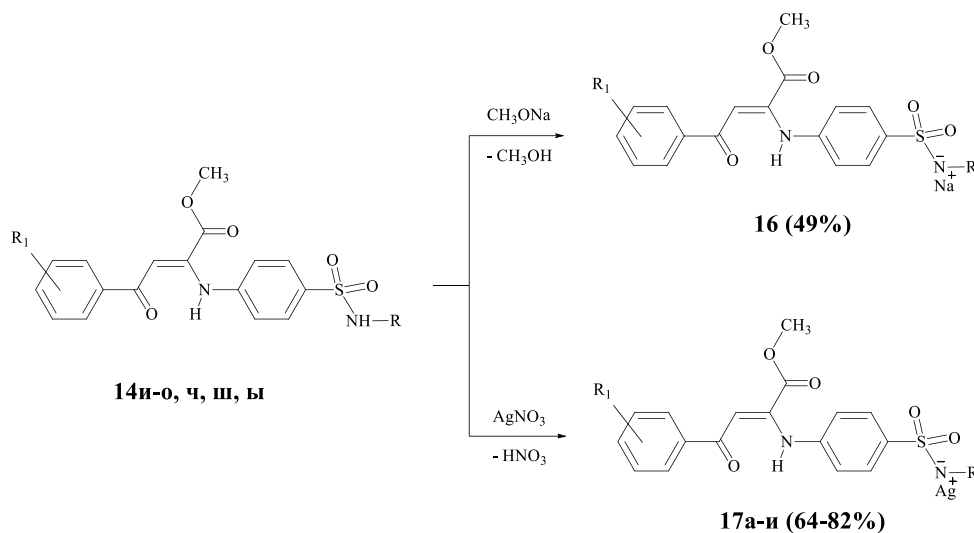
Примечание: ^aвыход указан по методу **А**, ^bвыход указан по методу **В**.

2.2.1. Получение солей с металлами на основе метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов

Нами осуществлён синтез новых натриевых, серебряных, медных, кальциевых солей метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**16**, **17**, **18**, **19**). Установлено, что при добавлении к раствору метил (2*Z*)-2-{{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата (**14й**) в смеси метанол–ДМФА (1:1) эквимольного количества раствора натрия метоксида образуется его натриевая соль (**16**) (схема 2.15). Взаимодействием метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**14и-о**, **ч**, **ш**, **ы**) в смеси этанол–ДМФА (2:1) с

эквимольным количеством серебра нитрата (2% раствор в этаноле) получены их серебряные соли (**17а-и**) (схема 2.15).

Схема 2.15

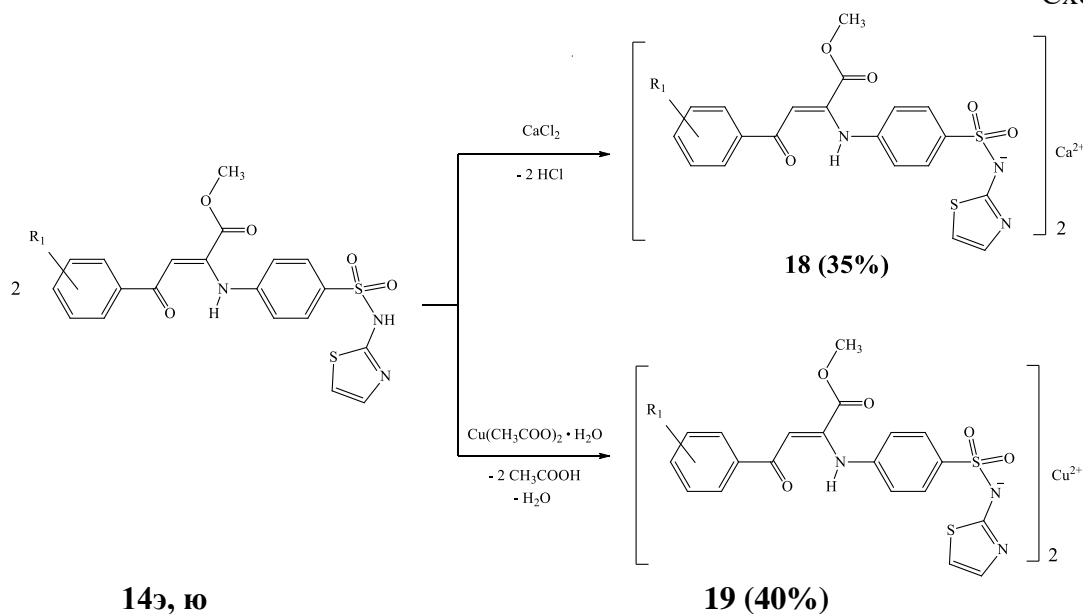


16: R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), R₁ = H.

17а-и: R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил) (**а-ё**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**ж-и**); R₁ = 4-Cl (**а, ж**), 4-NO₂ (**б**), 4-EtO (**в**), 4-MeO (**г**), 4-Br (**д**), H (**е, з**), 4-F (**ё**), 2,4-Cl₂ (**и**).

Продолжая исследования в этом направлении, мы осуществили синтез ранее неизвестных медной и кальциевой солей метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фениламино}бут-2-еноатов (**18, 19**) взаимодействием исходных енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот (**14э, ю**) с кальция хлоридом и гидратом меди(II) ацетата в соотношении 2:1 в смеси этанол–ДМФА (2:1) (схема 2.16).

Схема 2.16



R₁ = 4-NO₂ (**18**), 3-NO₂ (**19**).

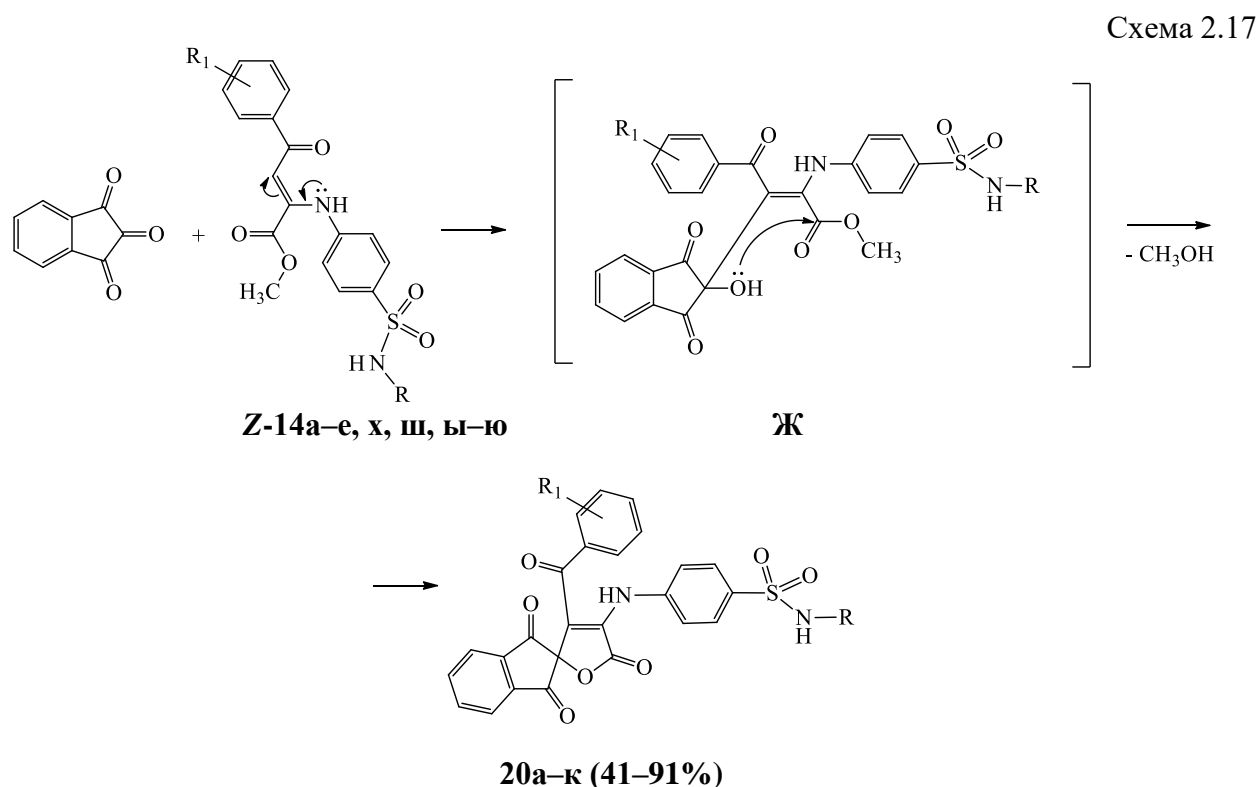
Структура соединений рядов **16, 17, 18, 19** подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК- и масс-спектрометрии.

2.2.2. Взаимодействие метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]бут-2-еноатов с электрофильными реагентами

С целью получения ранее неизвестных спирогетероциклических соединений фуранонового ряда, содержащих фрагменты сульфаниламидов в положении 3 гетероцикла, нами была изучена реакция метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]бут-2-еноатов с нингидрином, аллоксаном, изатином.

2.2.2.1. Реакция с нингидрином

Исследуя взаимодействие метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]бут-2-еноатов (**14a-e, x, ш, ы-ю**) с нингидрином, установлено, что при кипячении эквимольных количеств указанных соединений в ледяной уксусной кислоте в течение 15 минут образуются 4-арил-3-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионы (**20a-k**) (схема 2.17).



20a-k: R = H (**a-e**), R₁ = H (**a**), 4-Me (**б**), 4-Br (**в**), 4-MeO (**г**), 4-EtO (**д**), 4-F (**е**); R = Ac (**ё**), R₁ = 4-Br (**ё**); R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**ж-й**), R₁ = 3-NO₂ (**ж**), 4-NO₂ (**з**), H (**и**), 2,4-Cl₂ (**к**).

На первой стадии метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]бут-2-еноаты (**14a-e, x, ш, ы-ю**) присоединяются по двойной связи карбонильной группы нингидрина в положении 2 с образованием промежуточного соединения **Ж**, которое циклизуется в соединения (**20a-k**) (схема 2.17).

Структура соединений ряда **20** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H, масс-спектров, РСА (рис. 9, 10).

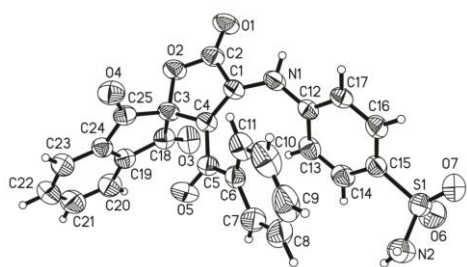


Рис.9. Структура соединения (**20a**) по данным РСА.

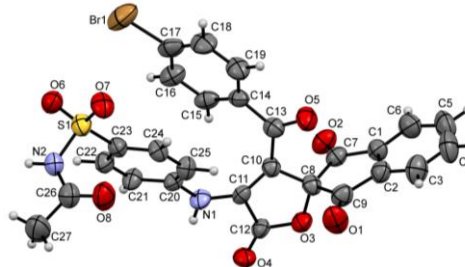
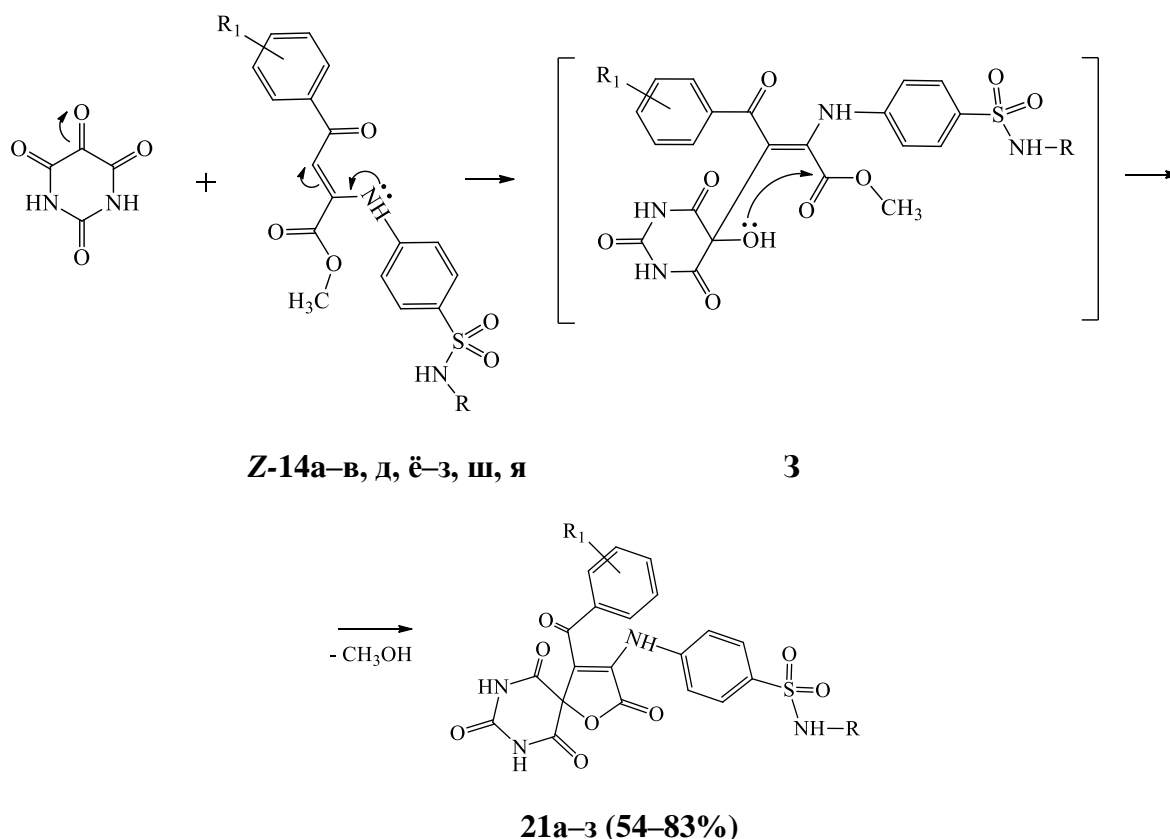


Рис.10. Структура соединения (**20ё**) по данным РСА.

2.2.2.2. Реакция с аллоксаном

Для получения спирогетероциклических соединений, содержащих фрагменты фуранона и пиримидинтриона, реакцией метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**14a–в, д, ё–з, ш, я**) с аллоксаном в ледяной уксусной кислоте осуществлен синтез новых 4-[(4-арил-2,6,8,10-тетраоксо-1-окса-7,9-диазаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов (**21a–з**) (схема 2.18).

Схема 2.18



21a–з: R = H (**a–ё**), R₁ = H (**a**), 4-Me (**б**), 4-EtO (**в**), 4-Cl (**г**), 4-Br (**д**), 4-NO₂ (**е**), 3-NO₂ (**ё**); R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**ж, з**), R₁ = H (**ж**), 3-MeO (**з**).

Метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноаты (**14a–в, д, ё–з, ш, я**) первоначально присоединяются по двойной связи карбонильной группы аллоксана в положении 5 с образованием промежуточного соединения **3**, которое далее циклизуется в соединения (**21a–з**) (схема 2.18).

Структура соединений ряда **21** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектров, РСА (рис. 11).

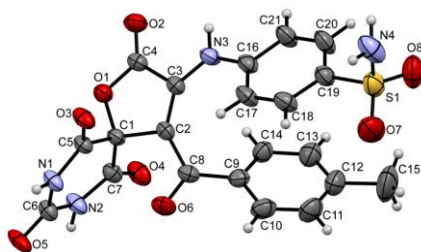
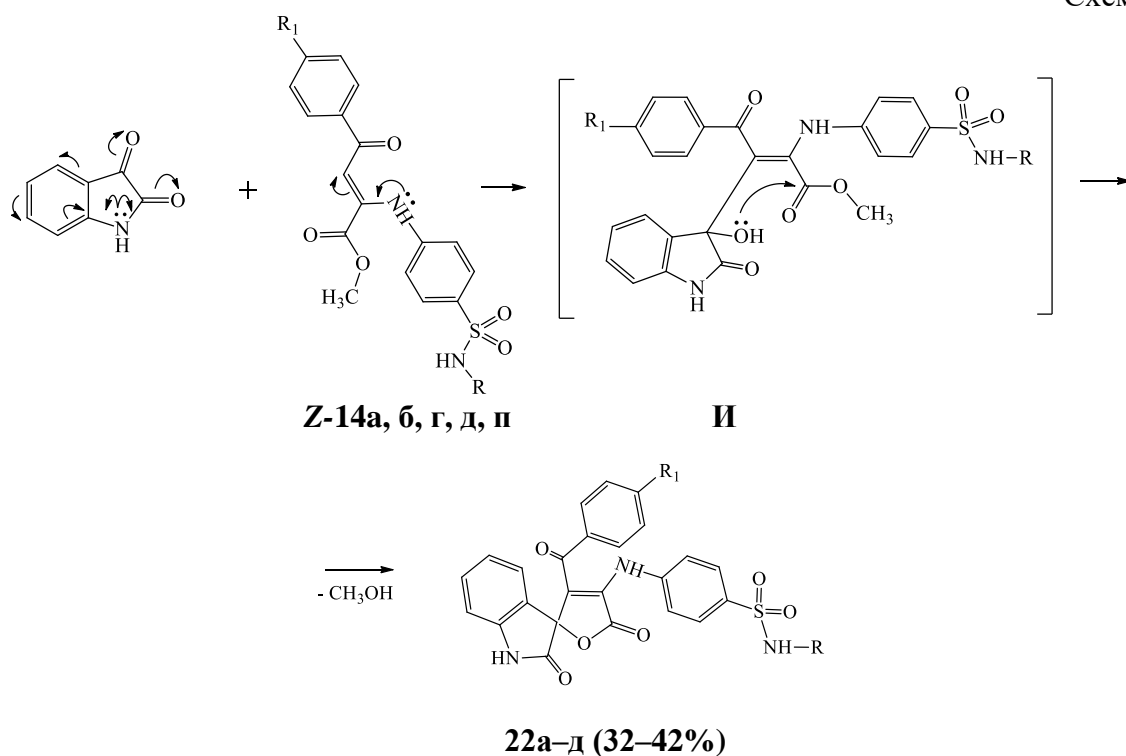


Рис. 11. Структура соединения (**21б**) по данным РСА.

2.2.2.3. Реакция с изатином

С целью расширения набора вводимых в реакцию спирогетероциклизации электрофильных реагентов нами была исследована возможность использования изатина в реакции с метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2--[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]амино}бут-2-еноатами (**14а, б, г, д, п**). При кипячении в ледяной уксусной кислоте указанных соединений образуются 4-[(3-арил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамиды (**22а–д**) (схема 2.19).

Схема 2.19



22а–д: R = H (**а–г**), C(=NH)NH₂ (**д**); R₁ = H (**а**), MeO (**б**), EtO (**в**), Me (**г**), Br (**д**).

Метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2--[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]амино}бут-2-еноаты (**14а, б, г, д, п**) на первой стадии присоединяются по двойной связи карбонильной группы изатина в положении 3 с образованием промежуточного соединения **И**, которое циклизуется в соединения (**22а–д**) (схема 2.19).

Структура соединений ряда **22** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ^1H , масс-спектров.

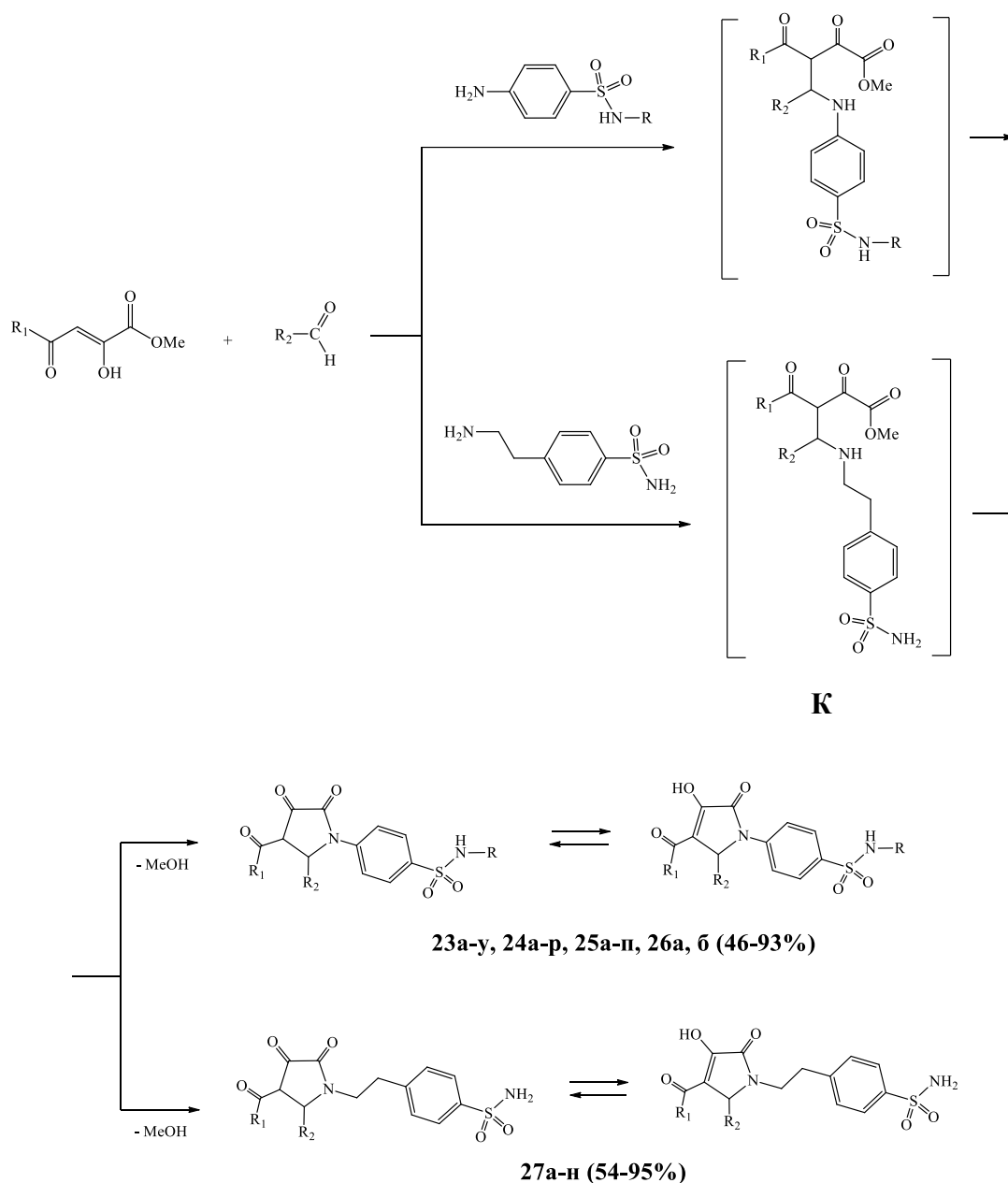
2.3. Поликомпонентные реакции в синтезе замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов

2.3.1. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов, их химические свойства

Для расширения круга изучаемых объектов нами исследована возможность формирования пирролидин-2,3-дионного цикла в трёхкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматических альдегидов и аминов, в качестве которых были использованы сульфаниламиды и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид.

Проведённые исследования показали, что трёхкомпонентная реакция протекает при кратковременном кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте, 1,4-диоксане или ацетонитриле с образованием 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23а-у**, **24а-р**, **25а-п**, **26а**, **б**) и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27а-н**) (схема 2.20).

Схема 2.20



R = H (**23**), C(=NH)NH₂ (**24**), Ac (**25**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**26**).

23a–y: R₁ = C₆H₅ (**а–ж, о, п**), Me (**з–к, р**), 4-ClC₆H₄ (**л–н**), 4-BrC₆H₄ (**с, т**), 4-MeC₆H₄ (**у**); R₂ = 4-MeC₆H₄ (**а**), 2-ClC₆H₄ (**б, и, т**), 4-(Me)₃CC₆H₄ (**в**), 4-MeOC₆H₄ (**г, у**), C₆H₅ (**д, з**), 3-NO₂C₆H₄ (**е**), 2-NO₂C₆H₄ (**ё**), 4-ClC₆H₄ (**ж, н**), 3-FC₆H₄ (**й, п, с**), 2-FC₆H₄ (**к**), 4-FC₆H₄ (**м**), 4-NO₂C₆H₄ (**н, р**), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (**о**).

24a–p: R₁ = C₆H₅ (**а–в, е, н–п**), 4-ClC₆H₄ (**г, д, ё, ж–и**), 4-MeOC₆H₄ (**к, л**), 4-BrC₆H₄ (**м**), 4-MeC₆H₄ (**п**); R₂ = C₆H₅ (**а, з**), 4-BrC₆H₄ (**б, и, к**), 4-ClC₆H₄ (**в, ё**), 2-FC₆H₄ (**г**), 4-NO₂C₆H₄ (**д, о**), 4-MeOC₆H₄ (**е**), 3-NO₂C₆H₄ (**ж, м**), 2-ClC₆H₄ (**л**), 4-FC₆H₄ (**н**), 4-НО-3-EtOC₆H₃ (**п**), 2-NO₂C₆H₄ (**р**).

25a–п: R₁ = 4-EtOC₆H₄ (**а–в**), 4-BrC₆H₄ (**г–е, л–н**), C₆H₅ (**ё, и**), 4-ClC₆H₄ (**ж, з**), 4-MeOC₆H₄ (**к, о, п**); R₂ = 4-FC₆H₄ (**а, к**), 3-FC₆H₄ (**б**), 2-FC₆H₄ (**в, ж**), 4-ClC₆H₄ (**г, ё, п**), 2-ClC₆H₄ (**д**), 4-BrC₆H₄ (**е**), 4-MeOC₆H₄ (**з**), 2-NO₂C₆H₄ (**и, н, о**), C₆H₅ (**л**), 3-MeOC₆H₄ (**м**).

26a, б: R₁ = 4-MeOC₆H₄ (**а, б**); R₂ = 4-FC₆H₄ (**а**), 4-BrC₆H₄ (**б**).

27a–н: R₁ = 4-EtOC₆H₄ (**а, и–л**), 4-BrC₆H₄ (**б–г, е–з, н**), 4-FC₆H₄ (**д**), 4-MeOC₆H₄ (**м**); R₂ = 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (**а**), 4-BrC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), 3-NO₂C₆H₄ (**г**), 4-FC₆H₄ (**д, и**), 3-FC₆H₄ (**е**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (**ё**), 2-NO₂C₆H₄ (**ж**), 2-MeOC₆H₄ (**з**), 2-ClC₆H₄ (**к**), C₆H₅ (**л**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**м**), C₄H₃S (тиофен-2-ил) (**н**).

На первой стадии реакции образуется основание Шиффа, которое далее взаимодействует с метиловым эфиром ацилпировиноградной кислоты. Последний присоединяется по двойной связи азометина с образованием промежуточного метилового эфира 4-амино-4-арил-2-оксобутановой кислоты **К**, который в дальнейшем подвергается внутримолекулярной циклизации (схема 2.20).

Строение соединений **23–27** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК- и масс-спектрометрии.

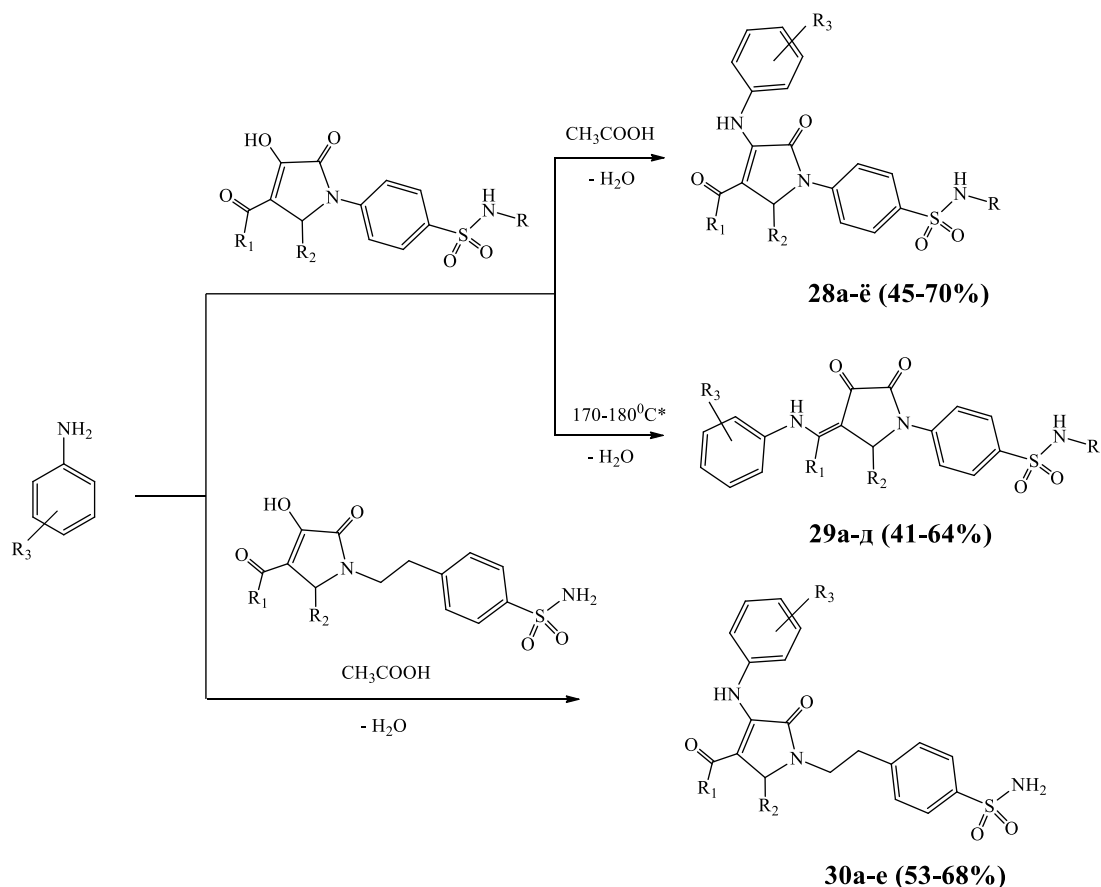
2.3.1.1. Взаимодействие замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов с моноклефильными реагентами

С целью изучения химических свойств и поиска новых биологически активных веществ нами исследовано взаимодействие синтезированных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23д, е, л–н, у, 24л, м, 25ё, л**) и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27з–н**) с ароматическими аминами. Проведенные исследования показали, что в зависимости от условий реакции и структуры исходного субстрата реакция может протекать как по положению 3 гетероцикла с образованием соответствующих 3-ариламинопроизводных 3-пирролин-2-онов, так и по атому углерода карбонильной группы боковой цепи в положении 4 гетероцикла с образованием 1-замещённых 5-арил-4-[арил(ариламино)метил]тетрагидропиррол-2,3-дионов.

При кипячении полученных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с 20% избытком ариламина в ледяной уксусной кислоте в течение 1–3 часов образуются 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-оны (**28a–ё**) и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-оны (**30a–е**) (схема 2.21).

В случае, если реакция протекает при выдерживании исходных реагентов при 170–180°C в течение 5–10 минут в отсутствие растворителя, то единственными продуктами реакции являются 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-[арил(ариламино)метил]тетрагидропиррол-2,3-дионы (**29a–г**). Соединение (**29д**) образуется при проведении реакции в ледяной уксусной кислоте (схема 2.21).

Структура соединений **28–30** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H спектров.



*CH₃COOH для соединения (**29д**).

28a-ë: R = H (**a-в**), C(=NH)NH₂ (**г, д**), Ac (**е, ё**); R₁ = 4-ClC₆H₄ (**a, б**), 4-MeC₆H₄ (**в**), 4-BrC₆H₄ (**г, ё**), 4-MeOC₆H₄ (**д**), C₆H₅ (**е**); R₂ = 4-ClC₆H₄ (**a, е**), 4-FC₆H₄ (**б**), 4-MeOC₆H₄ (**в**), 3-NO₂C₆H₄ (**г**), 2-ClC₆H₄ (**д**), C₆H₅ (**ё**); R₃ = 4-Et (**a, б**), 4-EtO (**в**), 4-MeO (**г, д**), 4-Me (**е, ё**).

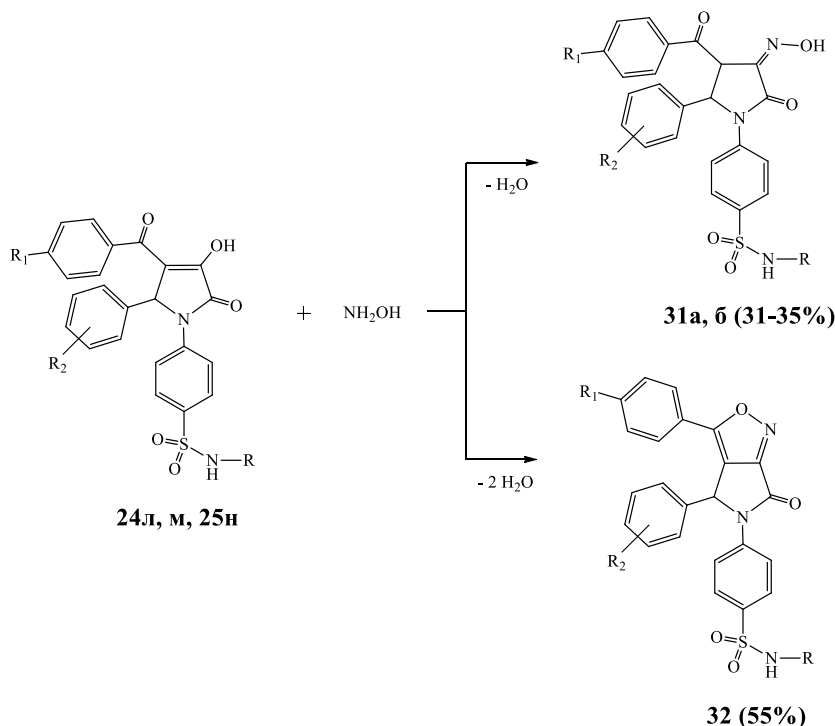
29a-д: R = H (**a-д**), R₁ = C₆H₅ (**a-г**), 4-ClC₆H₄ (**д**); R₂ = C₆H₅ (**a, в, г**), 3-NO₂C₆H₄ (**б**), 4-NO₂C₆H₄ (**д**); R₃ = 4-Me (**a, б**), 2-Me (**в**), 2-OH (**г**), 4-Et (**д**).

30a-е: R₁ = 4-EtOC₆H₄ (**a-в**), 4-BrC₆H₄ (**г, д**), 4-MeOC₆H₄ (**е**); R₂ = 4-FC₆H₄ (**a**), C₆H₅ (**б**), 2-ClC₆H₄ (**в**), 2-MeOC₆H₄ (**г**), C₄H₃S (тиофен-2-ил) (**д**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**е**); R₃ = 3-Cl (**a-в**), 4-Me (**г-е**).

2.3.1.2. Взаимодействие замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами

Реакцией 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**24л, м, 25н**) с гидросиламином в смеси уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1 получены соответствующие 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-оны (**31a, б**), а также был выделен *N*-{[4-[3-(4-бромфенил)-4-(2-нитрофенил)-6-оксо-4*H*-пирроло[3,4-*c*]изоксазол-5(6*H*)-ил]фенил]сульфонил}ацетамид (**32**) (схема 2.22).

Структура соединений рядов **31, 32** установлена на основании анализа данных ИК и ЯМР ¹H спектров.

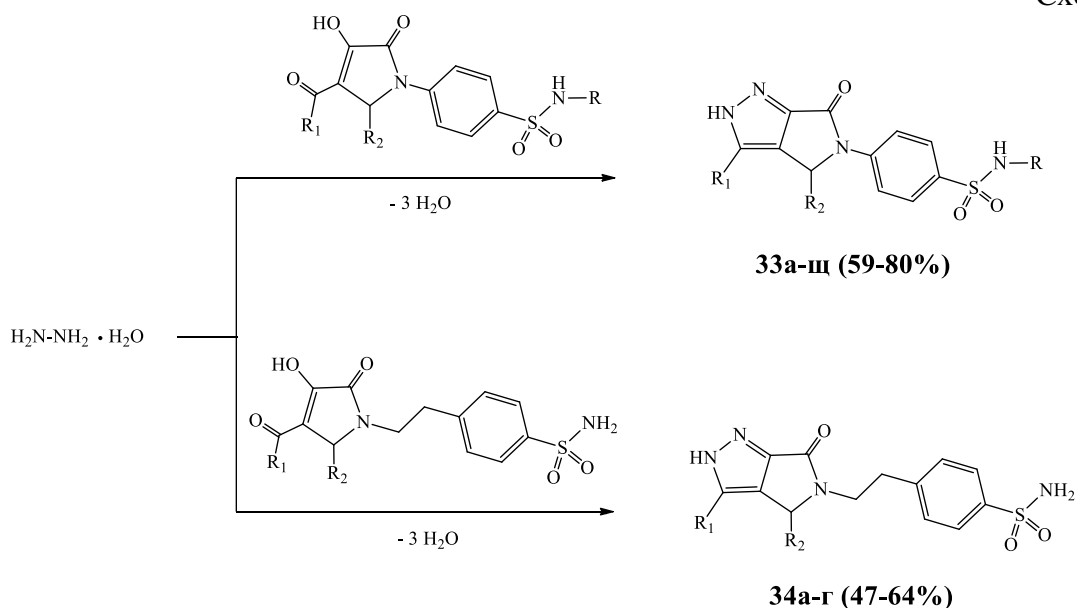


31a, б: R = C(=NH)NH₂, R₁ = MeO, R₂ = 2-Cl (**a**); R = C(=NH)NH₂, R₁ = Br, R₂ = 3-NO₂ (**б**).

32: R = Ac, R₁ = Br, R₂ = 2-NO₂.

Нами осуществлён синтез новых 5,6-диарил-4-[4-(N-R-сульфамойл)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-онов (**33а-ш**) и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-онов (**34а-г**) взаимодействием 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(N-R-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23д, й, о-р, 24б, д, ё-и, к, н, 25а-в, е-з, л-п**) и 5-арил-4-аройл-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27г, ё-з**) с гидразингидратом в ледяной уксусной кислоте (схема 2.23).

Схема 2.23



33а-ш: R = H (**а-д**), C(=NH)NH₂ (**е-м**), Ac (**н-ш**); R₁ = C₆H₅ (**а-в, к**), Me (**г, д**), 4-ClC₆H₄ (**е-и, ц, ш**), 4-MeOC₆H₄ (**м, с, ф**), 4-BrC₆H₄ (**н-п, ч, ш**), 4-EtOC₆H₄ (**р, у, х**); R₂ = C₆H₅

(а, з, л, н, т), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (б), 3-FC₆H₄ (в, д, у), 4-NO₂C₆H₄ (г, ё), 4-ClC₆H₄ (е, т, ф, ч), 3-NO₂C₆H₄ (ж), 4-BrC₆H₄ (и, л, м, ш), 4-FC₆H₄ (к, р), 3-MeOC₆H₄ (о), 2-NO₂C₆H₄ (п, с), 2-FC₆H₄ (х, ц), 4-MeOC₆H₄ (ш).

34а–г: R₁ = 4-BrC₆H₄ (а–г); R₂ = 2-MeOC₆H₄ (а), 3-NO₂C₆H₄ (б), 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (в), 2-NO₂C₆H₄ (г).

Структура соединений рядов **33** и **34** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H, масс-спектров, РСА (рис. 12, 13).

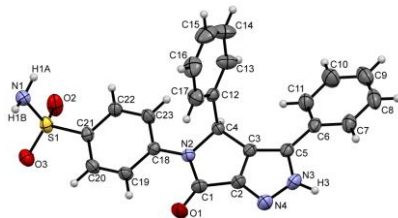


Рис.12. Структура соединения (**33а**) по данным РСА.

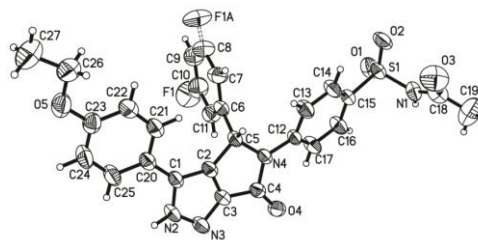
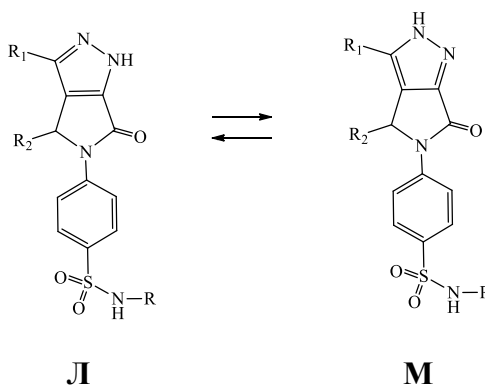


Рис.13. Структура соединения (**33у**) по данным РСА.

Согласно данным литературы, пирроло[3,4-с]пиазолы могут находиться в двух таутомерных формах **Л** и **М** [Ю.С. Андрейчиков и др., 1986; В.Л. Гейн и др., 2010] (схема 2.24).

Схема 2.24



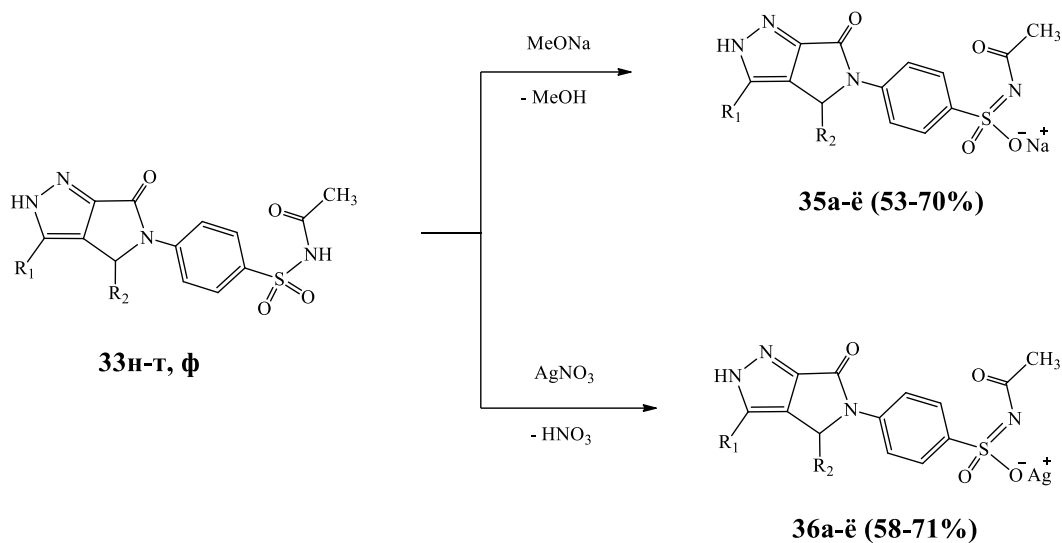
По результатам РСА, наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **М**.

2.3.1.2.1. Синтез натриевых и серебряных солей пирроло[3,4-с]пиазол-3-онов

Представляло интерес изучить реакции солеобразования пирроло[3,4-с]пиазол-3-онов, содержащих фрагмент сульфетамида, с раствором натрия метоксида и серебра нитрата.

При взаимодействии 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-3-онов (**33н–т, ф**) с натрия метоксидом в среде метанол–ДМФА (1:1) образуются натриевые соли (**35а–ё**), а с серебра нитратом в среде этанол–ДМФА (2:1) – серебряные соли (**36а–ё**) (схема 2.25).

Структура соединений рядов **35** и **36** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, масс-спектров, РСА (рис. 14).



35а-ё: R₁ = 4-BrC₆H₄ (а-в), 4-EtOC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д, ё), C₆H₅ (е); R₂ = C₆H₅ (а), 3-MeOC₆H₄ (б), 2-NO₂C₆H₄ (в, д), 4-FC₆H₄ (г), 4-ClC₆H₄ (е, ё).

36а-ё: R₁ = 4-BrC₆H₄ (а, д, ё), 4-EtOC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в, г), C₆H₅ (е); R₂ = 3-MeOC₆H₄ (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в, е), 2-NO₂C₆H₄ (г, д), C₆H₅ (ё).

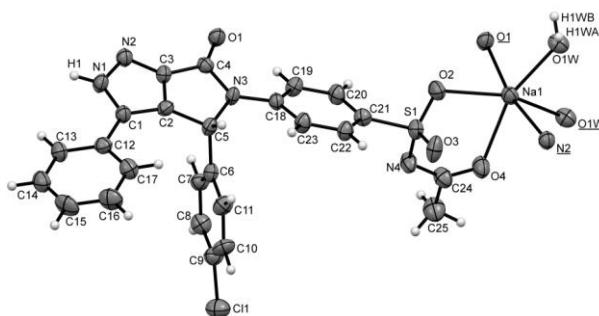
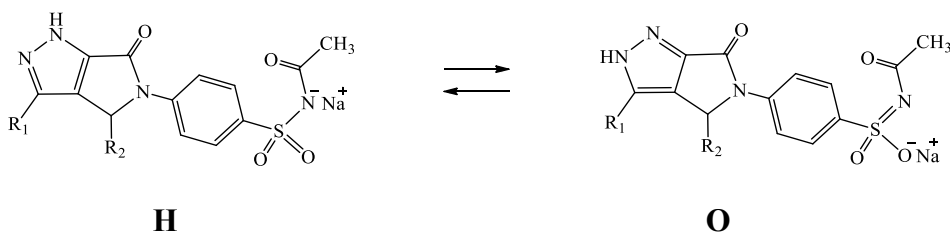


Рис. 14. Структура соединения (35е) по данным РСА.

Известно, соли пирроло[3,4-с]пиазолов, как и пирроло[3,4-с]пиазолы могут находиться в двух таутомерных формах **Н** и **О** (схема 2.26).



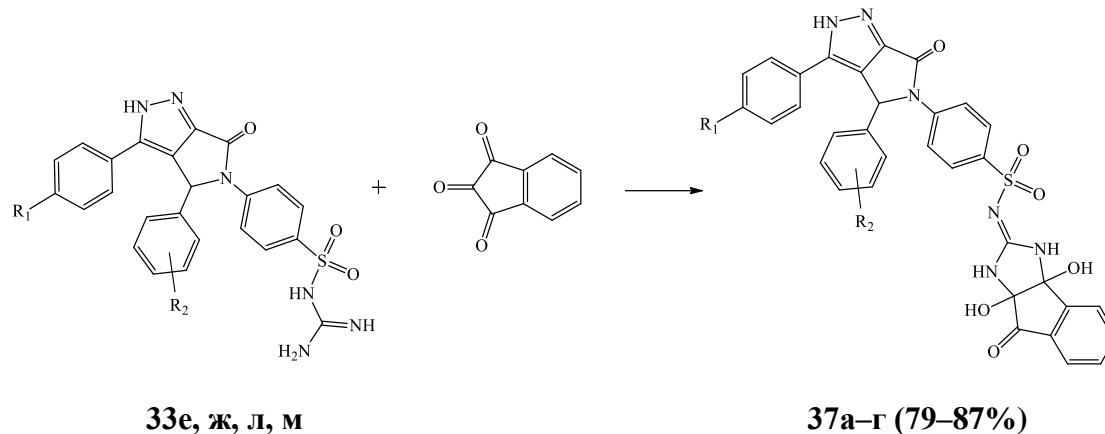
По данным РСА, наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **О**, что подтверждает локализацию протона у атома азота в пиазольном цикле, а также иона натрия в сульфамидной группе и находится в полном согласии с литературой [M. Ghosh et al., 1987].

2.3.1.2.2. Взаимодействие пирроло[3,4-с]пиазол-3-онов с электрофильными реагентами

Показана возможность образования конденсированных гетероциклических систем за счёт гуанидинового фрагмента в 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-3-онах в реакции с нингидрином.

Реакция протекает при кипячении указанных реагентов в течение 2–2.5 часов в этиловом спирте с образованием 5,6-диарил-4-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминсульфонилфенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**37а–г**), структура которых установлена спектрами ИК и ЯМР ^1H (схема 2.27).

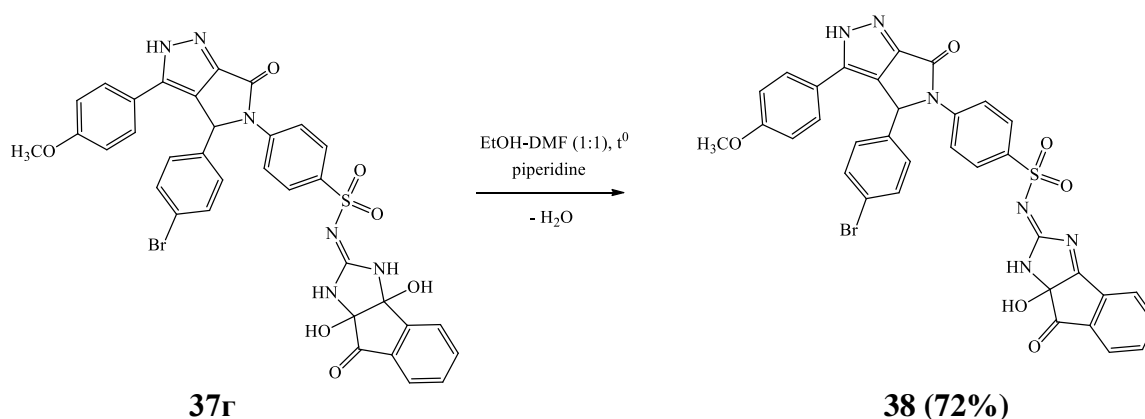
Схема 2.27



37а–г: $R_1 = \text{H}$ (**а**), Cl (**б, в**), MeO (**г**); $R_2 = 4\text{-Br}$ (**а, г**), 4-Cl (**б**), 3-NO_2 (**в**).

Продолжая исследования в этом направлении, мы осуществили дегидратацию соединения (**37г**) при нагревании на водяной бане в течение 1 часа в смеси этанол–ДМФА (1:1) в присутствии пиперидина, которая привела к образованию 4-[4-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-6-оксопирроло[3,4-*c*]пиразол-5(2*H*,4*H*,6*H*)-ил]-*N*-(8а-гидрокси-8-оксо-8,8а-дигидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)бензолсульфонамида (**38**), строение которого подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектрометрии (схема 2.28).

Схема 2.28

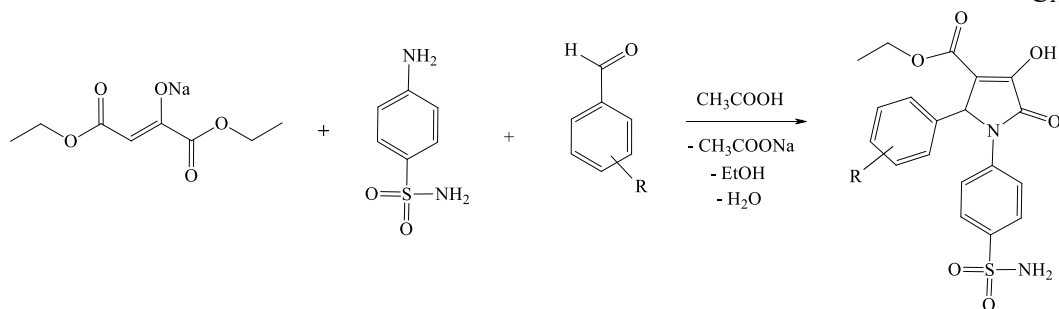


2.3.2. Синтез этил 1-(4-аминсульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов

При дальнейшем изучении трёхкомпонентной конденсации представляло интерес заменить метиловый эфир ацилпировиноградной кислоты на диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты в виде натриевой соли (натриевую соль диэтилоксалилацетата), как более удобный и доступный реагент, а также с целью поиска способов получения 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 4 высокорекреакционную этоксикарбонильную группу, на основе которой возможен дальнейший синтез конденсированных гетероциклических систем в реакциях с бифункциональными реагентами (например, *o*-фенилендиамином).

Для осуществления этой цели была использована трёхкомпонентная реакция с участием натриевой соли диэтилоксалиацетата, ароматических альдегидов и сульфаниламида (4-аминобензолсульфамида), которую проводили при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте в течение 5 минут. Установлено, что продуктами взаимодействия являются этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты (**39a–ë**), строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектрометрии (схема 2.29).

Схема 2.29

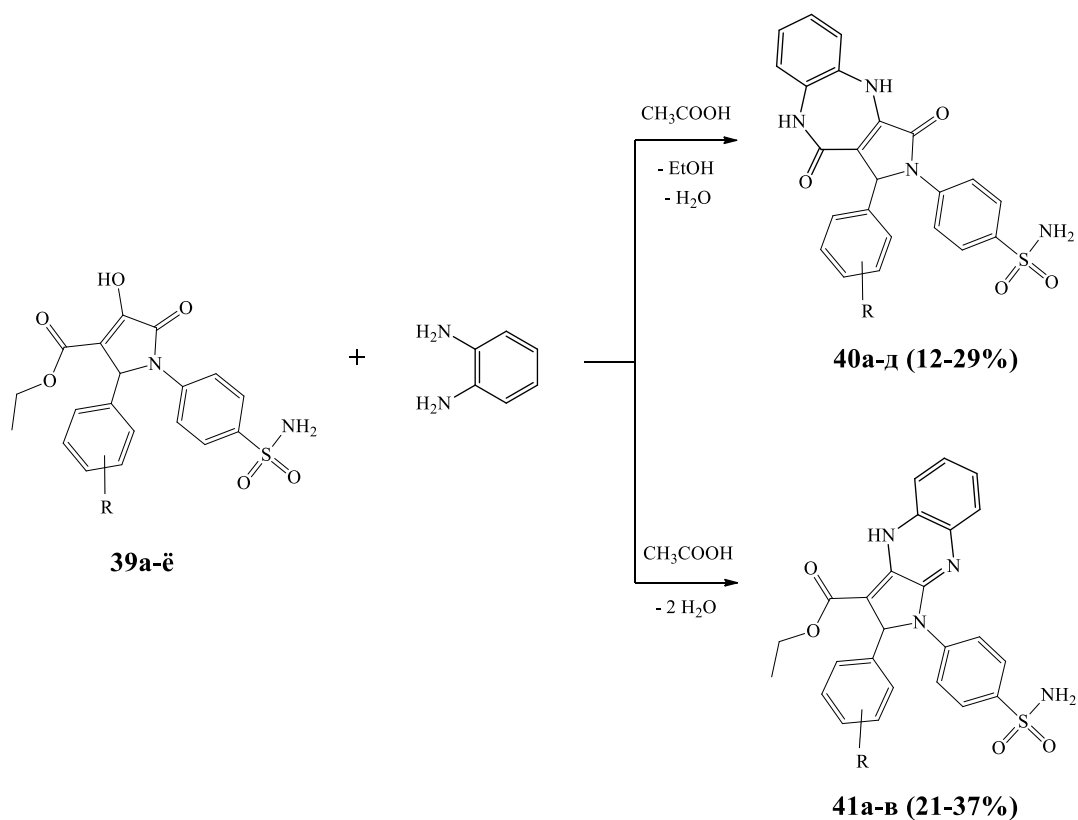


39a–ë: R = 4-Br (**a**), 4-MeO (**б**), 4-Cl (**в**), 3,4-(MeO)₂ (**г**), 3-NO₂ (**д**), 4-NO₂ (**е**), 4-F (**ë**).

2.3.2.1. Взаимодействие этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов с *o*-фенилендиамином

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений, содержащих фрагменты хиноксалина и бензодиазепина, нами была изучена реакция этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов (**39a–ë**) с *o*-фенилендиамином (схема 2.30).

Схема 2.30



40а–д: R = 4-Br (**а**), 4-MeO (**б**), 4-Cl (**в**), 3,4-(MeO)₂ (**г**), 4-F (**д**).

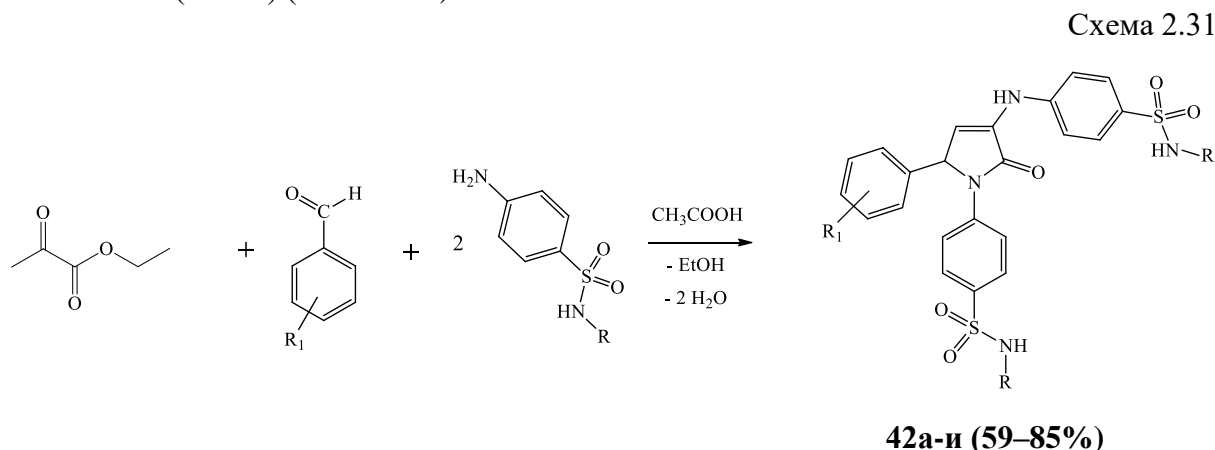
41а–в: R = 3-NO₂ (**а**), 4-NO₂ (**б**), 4-F (**в**).

При кипячении исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте образуются как 4-[1-арил-3,10-диоксо-9,10-дигидробензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]дiazепин-2(1*H*,3*H*,4*H*)-ил]бензолсульфонамиды (**40а–д**), так и этил 2-арил-1-(4-сульфамоилфенил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилаты (**41а–в**) (схема 2.30).

Строение соединений (**40а–д**, **41а–в**) подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ИК- и масс-спектрометрии.

2.3.3. Синтез 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов

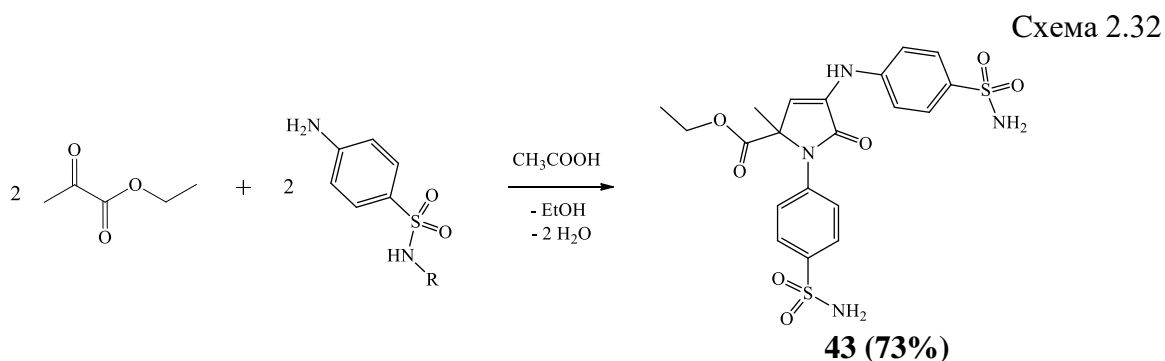
С целью синтеза соединений, содержащих в своей структуре два фрагмента сульфаниламида и не имеющих заместителей в положении 4 гетероцикла, нами проведена поликомпонентная реакция этилового эфира пировиноградной кислоты с различными ароматическими альдегидами и сульфаниламидами, которая протекает при кипячении указанных реагентов в соотношении 1:1:2 в ледяной уксусной кислоте в течение 10–15 минут с образованием 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов (**42а–и**) (схема 2.31).



42а–и: R = H (**а–ж**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**з**, **и**); R₁ = 4-Br (**а**), 4-Cl (**б**), 4-F (**в**), 2-F (**г**), 2-NO₂ (**д**), 2,4-(MeO)₂ (**е**), H (**ё**), 2,4-Cl₂ (**ж**), 4-Cl (**з**), 3-NO₂ (**и**).

Структура соединений ряда **42** установлена на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H спектров.

С целью поиска альтернативных путей синтеза 5-замещённых 1-(4-сульфамоилфенил)-3-[(4-сульфамоилфенил)амино]-3-пирролин-2-онов, имеющих свободное четвёртое положение гетероцикла и наличие двух остатков сульфаниламида в молекуле, нами была изучена реакция этилового эфира пировиноградной кислоты со стрептоцидом.



Проведенные исследования показали, что при кипячении указанных реагентов в соотношении 2:2 в ледяной уксусной кислоте в течение 15 минут образуется 5-метил-1-(4-сульфамойлфенил)-3-[(4-сульфамойлфенил)амино]-5-этоксикарбонил-3-пирролин-2-он (**43**), структура которого установлена спектрами ИК и ЯМР ^1H (схема 2.32).

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В главе 3 приведены методики получения синтезированных соединений, приборы, с помощью которых устанавливалась их структура, описаны физические величины, представлены данные ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектров и РСА.

ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическим исследованиям с целью поиска БАС с антибактериальной, противогрибковой, гипогликемической, противовоспалительной, анальгетической, иммунобиологической, цитотоксической активностью и ростостимулирующим действием на семена пшеницы. Протестировано на наличие биологической активности 297 соединений. Кроме того, исследована острая токсичность отдельных представителей в синтезированных рядах соединений. Исследования биологической активности проводили в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедрах физиологии (к.биол.н., доц. Чащиной С.В.), фармакологии (к.биол.н., доц. Гейн О.Н., заведующим виварием Марковой Л.Н. и аспирантом Селиверстовым Г.В. под руководством д.фарм.н., проф. Яковлева И.Б.), микробиологии (под руководством к.фарм.н., доц. Новиковой В.В.), фармакогнозии с курсом ботаники (под руководством д.фарм.н., доц. Белоноговой В.Д.), а также в научно-исследовательской лаборатории БАС ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством к.фарм.н., доц. Махмудова Р.Р, в ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет» под руководством директора Центра медицинской химии Бунева А.С. Автор выражает глубокую благодарность за проведённые исследования.

Результаты исследований обработаны статистически с определением t -критерия Стьюдента. Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим $p < 0.05$.

4.1. Антибактериальная активность

Антибактериальная активность была изучена у 202 синтезированных соединений пробирочным методом двукратных серийных разведений в отношении типовых штаммов бактерий Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием диоксида (1% раствор, производитель ОАО «Новосибхимфарм») и сульфаниламидов. В результате эксперимента установлено, что исследуемые соединения обладают антибактериальной активностью с МПК от 0.125 до 1000.0 мкг/мл в отношении изученных типовых штаммов микроорганизмов. Наибольшее количество веществ с высоким антибактериальным действием обнаружено среди солевых форм синтезированных соединений. Установлено, что антибактериальный эффект в первую очередь зависит от природы металла. Выявлено, что введение в структуру амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, пиразол-3-карбоксамидов, пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов (**1**, **6**, **14** и **33**) ионов серебра с образованием их серебряных солей (**4**, **9**, **17** и **36**) приводит к резкому усилению биологического действия в отношении изучаемых культур. Результаты исследований антибактериальной активности серебряных солей рядов (**4**, **9**, **17** и **36**) представлены в таблице 1.

Антибактериальная активность серебряных солей рядов (4, 9, 17 и 36)

№ соед.	R	R ₁	R ₂	МПК, мкг/мл	
				<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	2	3	4	6	7
4а	C ₃ H ₂ NS	4-EtO	–	7.8	4.0
4б	Ac	4-F	–	31.2	2.0
4в	C ₆ H ₇ N ₂	3-MeO	–	1.0	0.125
4г	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	–	2.0	0.125
4д	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	–	125.0	7.8
4е	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	–	2.0	4.0
4ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-Me	–	0.25	0.125
9а	–	4-ClC ₆ H ₄	–	7.8	2.0
9б	–	C ₆ H ₅	–	15.6	3.9
9в	–	4-MeC ₆ H ₄	–	31.2	7.8
9г	–	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	–	7.8	7.8
9д	–	4-MeOC ₆ H ₄	–	15.6	2.0
9е	–	<i>t</i> -Bu	–	3.9	1.0
17а	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	–	0.75	1.5
17б	C ₆ H ₇ N ₂	4-NO ₂	–	5.9	2.5
17в	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtO	–	4.0	1.5
17г	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	–	5.9	1.25
17д	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	–	1.0	2.0
17е	C ₆ H ₇ N ₂	H	–	0.5	0.125
17ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	–	1.0	0.25
17ж	C ₃ H ₂ NS	4-Cl	–	0.5	0.25
17з	C ₃ H ₂ NS	H	–	0.5	0.5
17и	C ₃ H ₂ NS	2,4-Cl ₂	–	1.0	1.0
36а	–	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	7.8	7.8
36б	–	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	31.2	31.2
36в	–	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	31.2	31.2
36г	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	62.5	31.2
36д	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	2.0	1.0
36е	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	2.0	1.0
36ё	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	7.8	15.6
Сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфадимидин, сульфагуанидин, сульфацетамид, сульфатиазол)				125.0 – >1000.0	250.0 – 1000.0
Диоксидин				62.5	31.2

Как видно из результатов таблицы 1, антибактериальная активность большинства соединений рядов серебряных солей (4, 9, 17 и 36) значительно превосходит эффект эталонов сравнения сульфаниламидов и диоксидина.

Соединения, проявившие высокую антибактериальную активность, были подвергнуты углублённому исследованию в отношении других типовых штаммов бактерий Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* №5055 NCTC, *Proteus vulgaris* №HX 19/222, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella abony* №103/39,

Bacillus cereus ATCC 10702, *Shigella sonnei* s-form, *Staphylococcus aureus* Wood-46. Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Антибактериальная активность некоторых наиболее перспективных соединений

Соединение	МПК, мкг/мл								
	<i>P. vulgaris</i> №НХ 19/222	<i>K. pneumoniae</i> №5055 NCTC	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. abony</i> №103/39	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>S. aureus</i> Wood-46	<i>S. sonnei</i> s-form
4ё	2.0	1.0	1.0	–	4.0	–	2.0	–	–
9а	3.9	3.9	7.8	15.6	2.0	31.2	15.6	–	–
9е	3.9	3.9	7.8	7.8	1.0	15.6	7.8	–	1.0
17а	–	–	31.2	62.5	15.6	125.0	31.2	–	–
36а	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	62.5	15.6	–	–
36д	1.0	3.9	3.9	7.8	1.0	3.9	2.0	0.25	0.5
36е	3.9	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	7.8	–	–
36ё	15.6	31.2	15.6	15.6	7.8	62.5	15.6	–	–
Диоксидин	7.8	15.6	500.0	7.8	500.0	500.0	31.2	62.5-1000.0	1.95-7.8

При изучении и сравнении экспериментальных данных по антибактериальной активности, представленных в таблицах 1 и 2, выявлено, что наиболее активным соединением, занимающим лидирующую позицию в отношении большинства изученных штаммов бактерий, является соединение (36д). Соединение (36д) превосходит по силе действия эталон сравнения диоксидин в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P ~ в 31 раз (МПК 62.5/2.0), *Escherichia coli* ATCC 25922 ~ в 31 раз (МПК 31.2/1.0), *Klebsiella pneumoniae* №5055 NCTC в 4 раза (МПК 15.6/3.9), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ~ в 128 раз (МПК 500.0/3.9), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 в 500 раз (МПК 500.0/1.0), *Bacillus cereus* ATCC 10702 ~ в 15 раз (МПК 31.2/2.0), *Proteus vulgaris* №НХ 19/222 ~ в 8 раз (МПК 7.8/1.0), *Shigella sonnei* s-form ~ в 4–15 раз (МПК 1.95/0.5 и 7.8/0.5), *Staphylococcus aureus* Wood-46 ~ в 250–4000 раз (МПК 62.5/0.25 и 1000.0/0.25), а также не уступает по активности диоксидину в отношении *Salmonella abony* №103/39 (МПК 7.8/7.8).

Таким образом, серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она (36д) с высокой антибактериальной и противогрибковой активностью (глава 4, раздел 4.2), а также низкой острой токсичностью (глава 4, раздел 4.8) является перспективной для дальнейших биологических исследований и разработки методик оценки качества, которые могут быть использованы при составлении проекта фармакопейной статьи (глава 5).

4.2. Противогрибковая активность

Противогрибковую активность определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений у 156 синтезированных соединений в отношении типовых штаммов грибов Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Candida albicans* ATCC 885-653, а также *Candida albicans* ATCC 10231 для веществ, проявивших высокую антимикотическую активность. Антимикотический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием флуконазола. Проведённые эксперименты показали, что синтезированные соединения обладают антимикотической активностью с МПК от 1.0 до

1000.0 мкг/мл в отношении типового штамма *Candida albicans* ATCC 885-653. Следует отметить, что так же, как и при изучении антибактериальной активности, несолевые формы синтезированных соединений показали низкую противогрибковую активность с МПК от 250.0 до 1000.0 мкг/мл в отношении изучаемой культуры. Наибольшее количество веществ с высоким противогрибковым действием обнаружено среди серебряных солей в рядах **4**, **9** и **36**.

Соединения, проявившие высокую противогрибковую активность, были подвергнуты углублённому исследованию в отношении другого типового штамма грибов рода *Candida* Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Candida albicans* ATCC 10231. Результаты испытаний представлены в таблице 3.

Таблица 3

Противогрибковая активность некоторых наиболее перспективных соединений

Соединение	МПК, мкг/мл
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
36в	3.9
36г	7.8
36д	2.0
Флуконазол	2 – >64

Соединением-лидером, как и при изучении антибактериальной активности, является серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она (**36д**), обладающая высоким противогрибковым эффектом, сравнимым с действием современного антимикотика флуконазола.

4.3. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность изучена у соединений рядов **24**, **30** и **33**. Исследования проведены на интактных белых нелинейных крысах обоего пола. Содержание глюкозы в крови определяли пероральным глюкозотолерантным методом. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в скрининговой дозе 25 мг/кг в виде суспензии в 1% растворе крахмала. Контрольной группе вводили эквивалентное количество 1% раствора крахмала. В качестве эталона сравнения использовали гипогликемический препарат глибенкламид в дозе 3.5 мг/кг. В результате проведённых исследований установлено, что изученные соединения обладают низкой гипогликемической активностью.

4.4. Противовоспалительная активность

Противовоспалительную активность изучали у 28 соединений на модели острого экссудативного асептического воспаления, вызванного субплантарным введением 0.1 мл 1% водного раствора каррагинина белым нелинейным крысам обоего пола. Синтезированные соединения в дозе 50 мг/кг вводили в виде взвеси в 1% растворе крахмала внутрибрюшинно за 30 мин до введения флогогенного агента или внутривентрикулярно (перорально) через атравматичный металлический зонд за 1 час до моделирования воспаления. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 1% раствора крахмала: контрольной группе (I) – внутрибрюшинно, контрольной группе (II) – внутривентрикулярно. Эталонном сравнения служил нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А., Испания) в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично изучаемым соединениям.

Исследования показали, что в ряду пиразол-3-карбоксамидов **6** наиболее эффективно уменьшает развитие воспалительного отёка соединение (**6ё**) (торможение отёка составляет 89.70%), достоверно (при $p < 0.01$) превышая соответствующие показатели нимесулида. Наибольшую активность в ряду натриевых солей пиразол-3-карбоксамидов **8** проявляет

соединение (**8a**) (торможение отёка 73.23%), содержащее так же как и соединение (**6ё**), в ароматическом кольце в положении 5 гетероцикла атом хлора (4-ClC₆H₄), который оказывает одновременно отрицательный индуктивный эффект и положительный мезомерный эффект. Наибольший интерес в ряду енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **14** и их спироциклических производных **20** представляют соединения (**146**) и (**206**), содержащие в ароильном фрагменте электронодонорый заместитель (4-Me), которые эффективно подавляют развитие воспалительного отёка (торможение отёка составляет 74.43 и 86.77%, соответственно).

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о наличии противовоспалительной активности у изученных соединений. При этом наиболее перспективен поиск веществ с противовоспалительным действием в ряду 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **6** и их натриевых солей **8**, метил (2*Z*)-4-оксо-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-фенилбут-2-еноатов **14** и их спироциклических производных **20**.

4.5. Анальгетическая активность

Фармакологическому скринингу на наличие анальгетической активности было подвергнуто 96 соединений с использованием методов термического раздражения «горячая пластина» и химического раздражения «уксусные корчи».

4.5.1. Метод «горячая пластина»

Анальгетическую активность синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышах (самках) методом термического раздражения «горячая пластина». Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальным раствором в эквивалентных количествах. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) в дозе 50 мг/кг, который вводили аналогично исследуемым соединениям.

При изучении анальгетической активности 79 синтезированных соединений установлено, что 70 из них при внутрибрюшинном введении проявили фармакологическое действие по методу термического раздражения «горячая пластина» в дозе 50 мг/кг, достоверно увеличивая время пребывания подопытных животных на нагретой поверхности по сравнению с контролем. Результаты проведённых исследований на наличие анальгетической активности по методу «горячая пластина» свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в изученных рядах соединений **8**, **14**, **21**, **25**, **33**, **42**.

4.5.2. Метод «уксусных корчей»

Анальгетическую активность синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышах обоего пола по методике «уксусные корчи». Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг. Анальгетический эффект оценивали по статистически значимому уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными, которым внутрибрюшинно вводился 2% раствор крахмала в эквивалентных количествах. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) и нимесулид (Dr. Reddy's, Индия), которые вводились аналогично в дозе 50 мг/кг. Анальгетическая активность по методу «уксусные корчи» была изучена у 17 соединений. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Анальгетическая активность синтезированных соединений
по методу «уксусные корчи»

№ соед.	R	R ₁	R ₂	Количество корчей	% уменьшения количества корчей по сравнению с контролем
1	2	3	4	5	6
24a	C(=NH)NH₂	C₆H₅	C₆H₅	7.40±2.25^{a****}	73.19
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	10.20±2.58 ^{a****}	63.04
24в	C(=NH)NH₂	C₆H₅	4-ClC₆H₄	4.60±3.08^{a****, b*}	83.33
24e	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	8.20±3.65 ^{a****}	70.29
24н	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	18.00±3.85 ^{a*}	34.78
24о	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	17.00±5.96	38.41
24п	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-HO-3-EtOC ₆ H ₃	15.00±4.42 ^{a**, b**}	45.65
24р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	8.00±2.69 ^{a****}	71.01
33с	Ac	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	7.70±2.23^{a****}	74.80
33г	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	24.20±4.71	20.90
33ф	Ac	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	7.00±2.18^{a****}	77.10
33х	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	10.10±1.86 ^{a****}	66.99
35д	–	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	3.00±0.75^{a****, b***}	90.20
35e	–	C₆H₅	4-ClC₆H₄	4.00±1.66^{a****, b**}	86.90
35ë	–	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	1.40±0.81^{a****, b***, c*}	95.42
42e	H	2,4-(MeO) ₂	–	15.70±1.66 ^{a****}	48.69
42ж	H	2,4-Cl ₂	–	10.20±2.01 ^{a****}	66.67
Контроль				30.60±2.20	–
Метамизол натрия				16.00±3.55 ^{a***}	47.71
Нимесулид				7.50±2.23 ^{a****}	75.49

Примечание:

^a – значимое отличие показателей от контроля,

^b – значимое отличие показателей от метамизола натрия,

^c – значимое отличие показателей от нимесулида,

*достигнутый уровень значимости * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$.

Результаты исследования анальгетической активности показали (таблица 4), что все вещества за исключением соединений (24о) и (33г) достоверно по сравнению с контрольными результатами уменьшают количество «корчей». Установлено, что из 17 соединений, подвергнутых скринингу на наличие противоболевой активности, обладают выраженным анальгетическим действием 13 веществ.

Наибольший интерес в плане дальнейших биологических исследований вызывает соединение (35ë), анальгетический эффект которого достоверно превосходит активность эталонов сравнения метамизола натрия (при $p < 0.01$) и нимесулида (при $p < 0.05$). Для натриевой соли 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она (35ë) была определена анальгетическая активность

и острая токсичность как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении. Эксперименты показали, что исследуемое соединение (**35ё**) обладает низкой острой токсичностью (глава 4, раздел 4.8) и высоким анальгетическим действием, достоверно превышающим активность эталонов сравнения при внутрибрюшинном и пероральном введении (уменьшение количества корчей составляет 95.42% и 85.29%, соответственно).

4.6. Цитотоксическая активность

Оценку цитотоксической активности синтезированных соединений ряда **21** *in vitro* в отношении клеточных линий человека – альвеолярной аденокарциномы (лёгкого) (A549), злокачественной меланомы (A375), аденокарциномы яичников (SK-OV-3) и фибросаркомы (HT-1080) проводили с применением стандартного МТТ-теста. Для получения более значимого сравнения относительной активности в качестве эталона сравнения и положительного контроля использовали этопозид.

В результате проведённых исследований установлено, что изученные соединения ряда **21** обладают умеренным и низким ингибирующим действием на рост всех тестируемых клеточных линий.

4.7. Иммунобиологическая активность

Фармакологическому скринингу на наличие иммунобиологической активности были подвергнуты соединения рядов **8**, **35** и **39**.

Оценка иммунобиологической активности синтезированных соединений ряда **39** выполнена на беспородных белых мышах-самцах. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозах 10 и 100 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 1 час до иммунизации. В качестве контроля вводили 2% крахмальным раствором. Через 1 час животных всех групп иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана в разовой дозе 10^8 клеток / 0.2 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Оценку активности проводили определением количества ядродержащих клеток селезенки (ЯСК) и антителообразующих клеток (АОК) на пятые сутки эксперимента методом локального гемолиза в геле агарозы. Результаты, учитывая log-нормальное распределение данных, выражали в виде \log_{10} АОК на 1 млн ядродержащих клеток и на весь орган. Установлено, что исследуемые соединения проявили низкую иммунобиологическую активность.

Для определения влияния исследуемых соединений ряда **8** и **35** на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс в системе *in vivo* за основу брали метод Каплина В.Н. в модификации. Исследования проводили на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах. Синтезированные соединения вводили животным внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг в 2% крахмальном растворе. Образцы крови забирали из сосудов хвоста крыс до введения исследуемых веществ (контроль), а также через 1 час после введения. Рассчитывали комплекс показателей фагоцитарной активности лейкоцитов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, процент фагоцитоза, процент активных фагоцитов) дифференцированно для нейтрофильного, моноцитарного и общего лейкоцитарного фагоцитоза. Эксперименты показали, что соединение (**8д**) оказывает стимулирующее влияние на поглотительную активность лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, периферической крови крыс в системе *in vivo*. Аналогично соединения (**35б**) и (**35в**) оказывают стимулирующее влияние на поглотительную активность фагоцитирующих клеток периферической крови крыс, преимущественно нейтрофилов, в системе *in vivo*.

4.8. Острая токсичность

Острую токсичность синтезированных соединений определяли при внутрибрюшинном или пероральном введении белым нелинейным мышам обоего пола, используя экспресс-метод В.Б. Прозоровского. Исследования острой токсичности показали,

что большинство изученных соединений относятся к 5 классу токсичности (практически нетоксичные), соединения **24p**, **35e**, **35ë** – к 4 классу токсичности (малотоксичные), соединение **33т** – к 6 классу токсичности (относительно безвредные) и имеют преимущества перед эталонами сравнения в плане их безопасности. По-видимому, низкая токсичность исследованных веществ объясняется тем, что они являются производными ацилпировиноградных кислот, структурно близких к естественным метаболитам живого организма.

4.9. Ростостимулирующее действие на семена пшеницы

Ростостимулирующее действие было изучено у синтезированных соединений ряда метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов **14** и их спирогетероциклических производных **20**, которое определяли по влиянию исследуемых веществ на лабораторную всхожесть семян пшеницы по общепринятой методике, предусмотренной ГОСТом. В качестве контроля использовали дистиллированную воду, а также 20% водный раствор диметилформамида (ДМФА). Для обработки семян использовали 0.05% и 0.005% растворы испытуемых соединений в 20% растворе ДМФА.

Для выявления влияния испытуемых соединений на семена применялось несколько параметров: всхожесть и энергия прорастания, морфометрические характеристики проростков пшеницы на третьи сутки после посева семян (длина побега, длина наибольшего корешка и количество корешков). По экспериментальным данным, ДМФА действует на семена пшеницы угнетающе: снижает энергию прорастания, замедляет рост корней и побега. Ростостимулирующие свойства мы предположили у тех соединений, пробы семян которых показали посевные качества, сходные с контрольными образцами (замоченными в воде), или превысили их.

В результате исследований ростостимулирующей активности выявлено, что соединения ряда **14**, имеющие линейную структуру, в отличие от их спирогетероциклических производных **20**, обладают несколько большими ростостимулирующими свойствами. Очевидно, это связано с меньшей молекулярной массой соединений ряда **14**, а также лучшей растворимостью в большинстве растворителей, что соответственно повышает их биологическую доступность.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ 4-[4-(АЦЕТИЛСУЛЬФАМОИЛ)ФЕНИЛ]-6-(4-БРОМФЕНИЛ)-5-(2-НИТРОФЕНИЛ)-3,5-ДИГИДРОПИРРОЛО[3,4-*c*]ПИРАЗОЛ-3-ОНА, ПЕРСПЕКТИВНОЙ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

Проведённые биологические исследования позволили выявить наиболее активное соединение с высоким антибактериальным и противогрибковым действием (глава 4, раздел 4.1, 4.2) и низкой острой токсичностью (глава 4, раздел 4.8) – серебряную соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она (**36д**), которая является перспективной для дальнейших фармакологических испытаний и разработки проекта фармакопейной статьи.

В главе 5 представлены данные по разработке методик оценки качества субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она (**36д**): установление подлинности с использованием методов спектрометрии в ИК-области и спектрофотометрии в УФ-области, определение остаточных органических растворителей методом газожидкостной хроматографии, количественное определение методом спектрофотометрии в УФ-области, а также приведены результаты валидационной оценки разработанных методик.

СПЕЦИФИКАЦИЯ
Серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический	Светло-коричневый мелкокристаллический порошок.
Растворимость	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0005.15	Растворим в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.
Подлинность	Спектрометрия в ИК-области (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0002.15)	ИК-спектр субстанции, снятый в диске с KBr, в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она (Приложение).
Подлинность	Спектрофотометрия в УФ-области (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0003.15)	УФ-спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в диметилформаиде («Количественное определение») в области длин волн от 260 до 400 нм должен иметь максимум при 275±2 нм с удельным показателем поглощения 511.
Температура плавления	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0011.18	От 268 до 270 ⁰ С.
Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0010.15, способ 1, при температуре 105 ⁰ С	Не более 1,0%.
Родственные примеси	Тонкослойная хроматография (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.2.0003.15)	На хроматограмме испытуемого раствора не должно наблюдаться зон адсорбции примесей.
Остаточные органические растворители	Газожидкостная хроматография (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.2.0004.15)	Уксусная кислота от 0,13% до 0,34%
Микробиологическая чистота	ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 2.2
Количественное определение	Спектрофотометрия в УФ-области	Не менее 99,0% в пересчёте на сухое вещество.
Хранение	ГФ XIV, ОФС.1.1.0010.18	В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

Обобщённая методология формирования новых биологически активных соединений (БАС) на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот

Алгоритм создания новых высокоэффективных, безопасных БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот включает ряд последовательных этапов, которые могут быть использованы и при получении биологически активных веществ других групп органических соединений. Предлагаемая методология основана на выполнении совокупности теоретических, химических, физических, физико-химических, биологических исследований, которые позволяют получить новые БАС, обладающие высокой активностью и низкой токсичностью, и включает шесть этапов разработки перспективного БАС. Обобщённая схема этапов разработки перспективного БАС представлена на рисунке 15.

Первый этап основан на формулировании проблемы, исходя из информационного поиска и анализа данных литературы, оценки степени разработанности и актуальности темы, постановки цели и задач исследования. В настоящее время существующий кризис противомикробной химиотерапии, связанный с широким применением антибиотиков, и как следствие, появлением штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью, диктует необходимость создания новых высокоэффективных БАС, в том числе и антимикробных. Полученные данные позволяют сделать выбор объектов исследования, в качестве которых взяты сульфаниламиды с целью модификации их структуры и определить основные направления по разработке перспективных БАС.

Вторым этапом является модификация структуры сульфаниламидов действием эфиров ацилпировиноградных кислот (АПВК): синтез амидов и енаминоэфиров АПВК, замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 3-пирролин-4-карбоксилатов и 1,5-диарил-3-ариламино-3-пирролин-2-онов.

Исследование химических свойств синтезированных соединений:

на основе амидов АПВК получены: соли с металлами, пиразол-3-карбоксамиды и их соли с металлами, гидразоны амидов АПВК, гексагидро- и тетрагидропиримидины, изоксазол-3-карбоксамиды;

на основе енаминоэфиров АПВК получены: соли с металлами, спиросоединения;

на основе замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов получены: ариламинопроизводные, 3-гидроксиимино-3-пирролин-2-оны, пирролоизоксазол, пирролопиразолы и их соли, конденсированные системы,

на основе 3-пирролин-4-карбоксилатов получены: бензопирролодiazепины, пирролохиноксалины.

Третий этап включает доказательство структуры, состава и чистоты синтезированных соединений с использованием современных методов: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК- и масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА), тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Четвёртый этап заключается в исследовании биологической активности полученных соединений: антибактериальной (АБА), противогрибковой (ПГА), гипогликемической (ГА), противовоспалительной (ПВА), анальгетической (АА), цитотоксической (ЦА), иммунобиологической (ИА), ростостимулирующего действия на семена пшеницы (РД), а также острой токсичности (ОТ).

Пятый этап базируется на сравнительном изучении данных биологической активности и острой токсичности синтезированных соединений и последующем выборе наиболее перспективного БАС – серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она с высокой противомикробной активностью и низкой острой токсичностью.

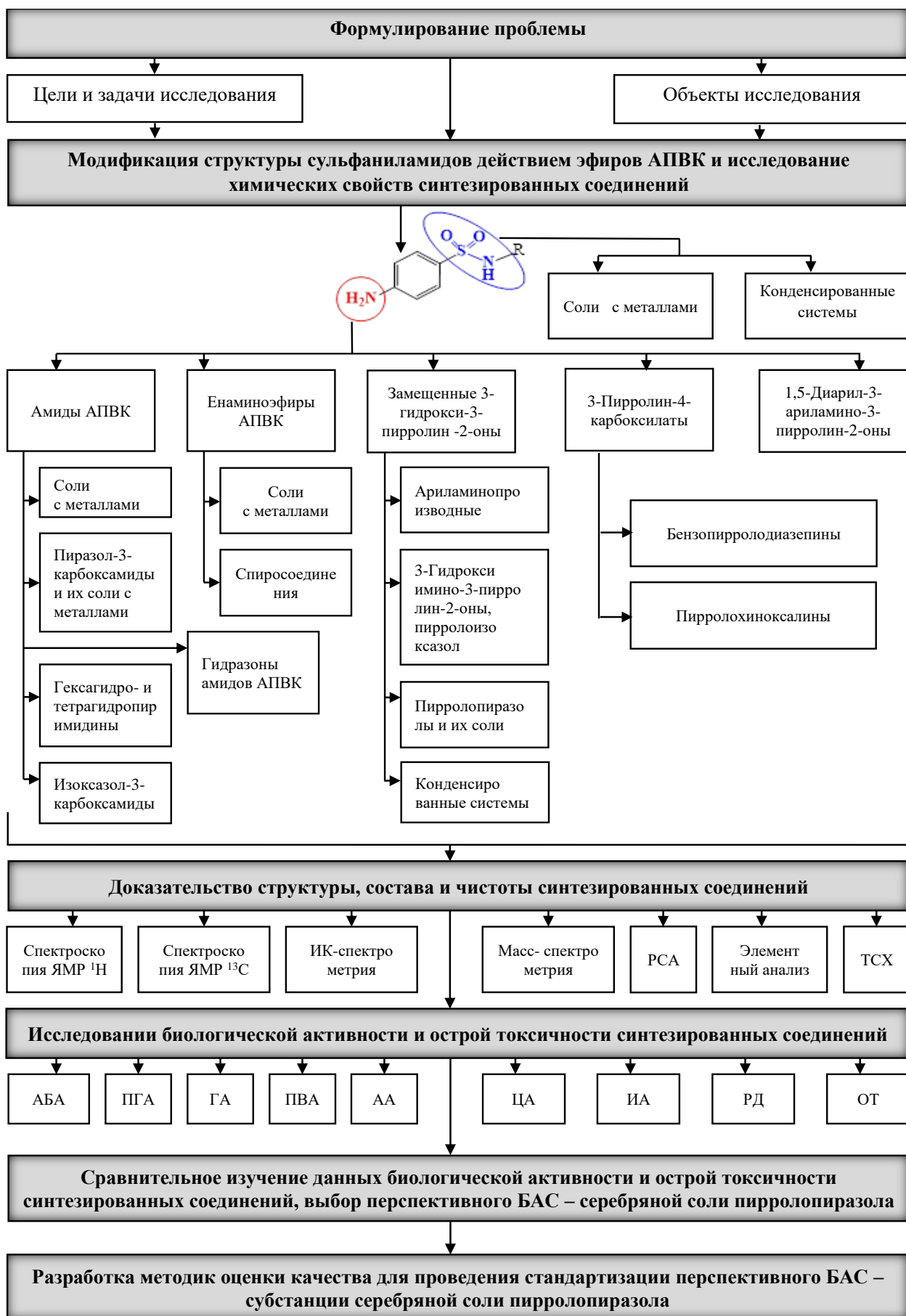


Рис. 15. Обобщённая схема этапов разработки перспективного БАС.

Шестой этап заключается в разработке методик оценки качества для проведения стандартизации перспективного соединения – субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны новые методы синтеза *N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амидов и енаминоэфиров АПВК, полученных взаимодействием различных сульфаниламидов с метиловыми эфирами АПВК. Для формирования замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе трёхкомпонентной реакции метиловых эфиров АПВК, арилальдегидов, аминов впервые были вовлечены в качестве ариламинов сульфаниламиды, в качестве алкиламина – 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид.

2. Установлено, что при взаимодействии *N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амидов АПВК с гидроксиламином, гидразингидратом или фенилгидразином образуются соответствующие 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамиды или *N*-замещённые 5-арил(алкил)-1*H*(фенил)пиразол-3-карбоксамиды. Показано, что *N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амиды АПВК реагируют с хлоридом 4-этилфенилдиазония с образованием 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразино]бутанамидов. Изучено химическое поведение *N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амидов АПВК в реакции Биджинелли и установлено, что в зависимости от наличия заместителей в ароилпирувоильном фрагменте исходного амида могут образоваться как гексагидро-, так и тетрагидропиримидины.

3. Впервые предложен способ синтеза спирогетероциклических соединений, содержащих фрагменты сульфаниламидов, реакцией енаминоэфиров АПВК с электрофильными реагентами (нингидрином, аллоксаном, изатином).

4. Осуществлён синтез 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-4-[арил(ариламино)метилен]тетрагидропиррол-2,3-дионов, 3-ариламинопроизводных 1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]- и 1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов реакцией замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ариламинами. Взаимодействием соответствующих 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами получены 4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]- и 5,6-диарил-4-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-оны, либо 3-гидроксиимино-3-пирролин-2-оны и пирроло[3,4-*c*]изоксазолы. Показана возможность образования конденсированных гетероциклических систем за счёт гуанидинового фрагмента в 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онах в реакции с нингидрином.

5. Впервые синтезированы новые натриевые и серебряные соли *N*-замещённых пиразол-3-карбоксамидов, *N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амидов и енаминоэфиров АПВК, пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов, а также кальциевые и медные соли енаминоэфиров АПВК.

6. Установлено, что в результате трёхкомпонентной реакции натриевой соли диэтилоксалилацетата, сульфаниламида и ароматических альдегидов образуются этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты, взаимодействие которых с *o*-фенилендиамином приводит к конденсированным бензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]диазепинам и пирроло[2,3-*b*]хиноксалинам.

7. Впервые в поликомпонентной реакции с этиловым эфиром пировиноградной кислоты и различными ароматическими альдегидами было предложено использовать в качестве ариламинов сульфаниламиды с целью получения 5-арил-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов.

8. В результате фармакологического скрининга выявлены соединения с выраженной антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, иммунобиологической активностью, ростостимулирующим действием на семена пшеницы,

установлены некоторые закономерности связи биологического действия веществ с их строением.

9. Для дальнейших углублённых исследований рекомендовано перспективное соединение: серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она, проявляющая высокую противомикробную активность и низкую острую токсичность, а также разработаны методики оценки качества для проведения стандартизации.

10. Предложена обобщённая методология формирования новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты диссертационной работы могут являться экспериментальным обоснованием для проведения дальнейших доклинических исследований субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она в качестве потенциального противомикробного лекарственного средства, составления проекта ФС и разработки лекарственной формы. Обобщённая методология формирования новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот может быть использована и при получении перспективных веществ других групп органических соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

1. Синтез и антибактериальная активность 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Т.Ф. Одегова, К.А. Ткаченко, О.В. Бобровская, М.И. Вахрин // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №7. – С. 31-33.

2. Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилафенил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская, М.И. Вахрин // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, вып. 2. – С. 271-274.

3. Гейн, В.Л. Синтез *N*-(4-ацетиламиносульфонилафенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, А.А. Ситникова // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, вып. 4. – С. 548-551.

4. Взаимодействие 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ариламинами и гидразингидратом / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, К.А. Ткаченко, Л.Ф. Гейн // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, вып. 7. – С. 1154-1157.

5. Гейн, В.Л. Новый простой синтез *N*-ариламидов ароилпировиноградных кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Л.Ф. Гейн // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, вып. 11. – С. 1703-1705.

6. Синтез и антибактериальная активность *N*-(4-гуанидилсульфонилафенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, В.В. Новикова // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 4. – С. 588-591.

7. Синтез 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилафенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, Г.А. Гартман // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, вып. 8. – С. 1151-1153.

8. Синтез и антибактериальная активность 1-[2-(4-аминосульфонилафенил)этил]-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Р.Т. Валиев, Т.Ф. Одегова, Г.А. Гартман // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 32-34.

9. Синтез, антибактериальная и иммунобиологическая активность этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов / В.Л. Гейн,

О.В. Бобровская, Т.Ф. Одегова, И.В. Крылова, О.Н. Гейн, Е.Э. Сопова, С.В. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 10. – С. 34-36.

10. Синтез и антибактериальная активность 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Т.Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 17-18.

11. Взаимодействие *N*-(4-ацетиламиносульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом и фенилгидразином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, П.А. Слепухин // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 2. – С. 272-276.

12. Синтез и противомикробная активность 5-[2-(4-аминосульфонилфенил)этил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Р.Т. Валиев, В.В. Новикова // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 8. – С. 1390-1392.

13. Синтез метил 4-арил-2-[[4-(карбамимидоилсульфамоил)фенил]амино]-4-оксобут-2-еноатов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, В.Д. Белоногова, Ю.Л. Данилов, О.Е. Насакин, М.И. Казанцева // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, вып. 12. – С. 1771-1773.

14. Синтез и ростостимулирующая активность метил 4-арил-2-[[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино]-4-оксобут-2-еноатов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, Г.В. Селиверстов, А.А. Русских, В.Д. Белоногова, А.Г. Анисимова, Т.А. Ягонцева // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 48, № 12. – С. 26-31.

15. Синтез, анальгетическая и антибактериальная активность 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, Р.Р. Махмудов, В.В. Новикова // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 25-28.

16. Гейн, В.Л. Синтез метил 4-арил-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов и их взаимодействие с нингидрином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, М.В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, вып. 6. – С. 881-886.

17. Новикова, В.В. Изучение антимикотической активности перспективных соединений ряда серебряных солей пирролопиразолов / В.В. Новикова, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // Биомедицина. – 2017. – № 2. – С. 66-71.

18. Новикова, В.В. Антимикотическая активность новых серебряных солей пиразол-3-карбоксамидов / В.В. Новикова, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // Проблемы медицинской микологии. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 64-66.

19. Синтез и биологическая активность 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов и их натриевых солей / О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, Г.В. Селиверстов, С.В. Чащина, М.В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, вып. 12. – С. 1957-1964.

20. Изучение ростостимулирующей активности метил 4-арил-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов и продуктов их взаимодействия с нингидрином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, В.Д. Белоногова, А.Г. Анисимова, Т.А. Ягонцева // Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 51, № 9. – С. 83-88.

21. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}бут-2-енамидов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, А.А. Русских, Н.Н. Петухова // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 2. – С. 338-341.

22. Синтез и строение (*Z*)-*N*-арил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамидов / В.Л. Гейн, Т.М. Замараева, Е.В. Горгопина, Н.М. Игидов, О.В. Бобровская, М.В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 4. – С. 686-689.

23. Синтез и биологическая активность соединений, полученных на основе взаимодействия метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с сульфадимидином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, М.В. Дмитриев, Р.Р. Махмудов, В.Д. Белоногова // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 6. – С. 914-921.

24. Синтез и биологическая активность 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов и их солей / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, А.А. Русских, В.В. Новикова, О.Н. Гейн, Ю.Н. Карпенко, С.В. Чащина, М.В. Дмитриев, А.Н. Янкин // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, № 4. – С. 542-551.

25. Синтез метил 4-арил-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фениламино}бут-2-еноатов и их взаимодействие с нингидрином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, А.А. Русских, М.В. Дмитриев, А.Н. Янкин // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, № 5. – С. 693-699.

26. Синтез и противомикробная активность метил 4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов и их серебряных солей / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Е.А. Машкина, В.В. Новикова, Р.Р. Махмудов, А.Н. Янкин, С.Е. Данилов, Е.А. Хволис, В.Д. Белоногова, Д.К. Гуляев // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, № 5. – С. 723-729.

Статьи и тезисы в сборниках научных конференций:

27. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов / И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, В.Л. Гейн // Современные аспекты химии: материалы студ. школы-конференции / под ред. А.А. Меркушева, Д.В. Иванова; Перм. гос. нац. иссл. ун-т. – Пермь, 2012. – С. 30–31.

28. Синтез 1-(4-аминоссульфонилфенил)-5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / К.А. Ткаченко, О.В. Бобровская, М.И. Вахрин, В.Л. Гейн // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всеросс. конф. с междунар. участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т. – Чебоксары: изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – Т. 1. – С. 193-194.

29. Синтез 5-арил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-онов / И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, Г.А. Гартман, В.Л. Гейн // Образование и наука: современное состояние и перспективы развития: сб. науч. трудов по материалам Междунар. науч.-практ. конф., г. Тамбов, 28 февраля 2013 г.: в 10 частях. – Тамбов: изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2013. – Часть 6. – С. 62-63.

30. Трёхкомпонентная реакция в синтезе 1-(4-аминоссульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / К.А. Ткаченко, О.В. Бобровская, М.И. Вахрин, В.Л. Гейн // Химия биологически активных веществ: межвуз. сб. науч. трудов Всеросс. школы-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с междунар. участием. – Саратов: изд-во «КУБиК», 2012. – С.132-133.

31. Ковтоногова, И.В. Взаимодействие 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом / И.В. Ковтоногова, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // XVI Молодежная школа-конференция по органической химии: сб. науч. статей, г. Пятигорск, 14-16 сентября 2013 г. – Ставрополь: изд-во СКФУ, 2013. – С. 97.

32. Гейн, В.Л. Поиск соединений с антимикробной и противогрибковой активностью среди продуктов взаимодействия 1-(4-аминоссульфонилфенил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ариламинами / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // Современная наука: теоретический и практический взгляд: сб. науч. статей Междунар. науч.-практ. конф., г. Уфа, 29-30 октября 2013 г. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2013. – Часть 2. – С. 29-31.

33. Ковтоногова, И.В. Синтез 4-арил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-(4-хлорфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов / И.В. Ковтоногова, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2013. – № 11. – С. 78-79.

34. Синтез и противомикробная активность 1-(4-аминоссульфонилфенил)-5-арил-3-ариламино-4-ароил-3-пирролин-2-онов / К.А. Ткаченко, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, Т.Ф.

Одегова // Современные аспекты химии: материалы студ. школы-конференции / под ред. Д.В. Иванова; Перм. гос. нац. иссл. ун-т. – Пермь, 2014. – С. 82-83.

35. Введение 4-аминосульфониленилэтильной группы в положение 1 гетероциклической системы 3-гидрокси-3-пирролин-2-она / Р.Т. Валиев, О.В. Бобровская, М.А. Мясникова, В.Л. Гейн // Современные аспекты химии: материалы студ. школы-конференции / под ред. Д.В. Иванова; Перм. гос. нац. иссл. ун-т. – Пермь, 2014. – С. 7-9.

36. Гейн, В.Л. Синтез 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфониленил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, В.С. Васильева // Актуальные вопросы образования и науки: сб. науч. трудов по материалам Междунар. науч.-практ. конф., г. Тамбов, 30 декабря 2013 г.: в 14 частях. – Тамбов: изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2014. – Часть 14. – С.29-30.

37. Синтез и антимикробная активность продуктов взаимодействия 1-(4-аминосульфониленил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ариламинами / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Л.Ф. Гейн, Т.Ф. Одегова // Навстречу 100-летию высш. мед. образования на Урале: сб. статей науч. сессии ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2014. – Т. 3. – С. 36-38.

38. Бобровская, О.В. Синтез 3,4-диарил-5-(4-ацетиламиносульфониленил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов / О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения: сб. науч. тр. Междунар. дистанционной науч. конф. / под ред. М. Ю. Левина. – Липецк: ООО Максимальные информационные технологии, 2014. – С. 27-28.

39. Ковтоногова, И.В. Реакция 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфониленил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов с нингидрином / И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Техническая химия. От теории к практике: сб. тез. докл. IV Междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934-2000), г. Пермь, 20-24 октября 2014 г. – Пермь, 2014. – С. 115.

40. Поликомпонентные реакции в синтезе гетероциклических и карбоциклических соединений / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Т.М. Замараева, Н.В. Носова // Техническая химия. От теории к практике: сб. тез. докл. IV Междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934–2000), г. Пермь, 20-24 октября 2014 г. – Пермь, 2014. – С. 102.

41. Ковтоногова, И.В. Синтез 5-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфониленил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов / И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием (1–3 декабря 2014 года). – Пермь, 2014. – № 14. – С. 61-62.

42. Валиев, Р.Т. Взаимодействие 1-[2-(4-аминосульфониленил)этил]-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом / Р.Т. Валиев, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2015. – № 16. – С. 25-26.

43. Поиск соединений с антибактериальной активностью среди продуктов взаимодействия метиловых эфиров 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазолом натрия / О.В. Бобровская, А.А. Русских, В.Л. Гейн, В.В. Новикова // Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2015. – № 16. – С. 19-20.

44. Поиск соединений с противомикробной активностью среди продуктов взаимодействия 1-[2-(4-аминосульфониленил)этил]-5-гетарил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с *n*-толуидином / Р.Т. Валиев, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, В.В. Новикова // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 г.). – Пермь, 2016. – № 18. – С. 57-59.

45. Синтез и противомикробная активность *N*-[4-(тиазол-2-илсульфамоил)фенил]-5-арил-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов / А.А. Русских, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, В.В. Новикова // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 г.). – Пермь, 2016. – № 18. – С. 134-136.

46. Синтез *N*-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-5-арил-1*H*(фенил)-пиразол-3-карбоксамидов / Г.В. Селиверстов, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, П.А. Слепухин // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 г.). – Пермь, 2016. – № 18. – С. 143-144.

47. Реакция метил 4-арил-2-[(4-ацетилсульфамоилфенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов с нингидрином / Г.В. Селиверстов, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, М.В. Дмитриев // Енамины в органическом синтезе: сб. тез. докл. V Всеросс. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рожден. проф. В.С. Шкляева, г. Пермь, 23-26 октября 2017 г. – Пермь: ООО «АСТЕР ДИДЖИТАЛ», 2017. – С. 81.

48. Селиверстов, Г.В. Синтез 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов и их натриевых солей / Г.В. Селиверстов, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Химия и технология гетероциклических соединений: материалы Всеросс. конф. молодых учёных, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан (21–24 ноября 2017 г.). – Уфа: изд-во «Реактив», 2017. – С. 94-95.

49. Русских, А.А. Синтез 4-арил-3-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов / А.А. Русских, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Химия и технология гетероциклических соединений: материалы Всеросс. конф. молодых учёных, посвящённой празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан (21–24 ноября 2017 г.). – Уфа: изд-во «Реактив», 2017. – С. 96-97.

50. Сиропы: состав, технология, разработка сиропа анальгетического действия на основе натриевых солей 3,4-диарил-5-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / Е.А. Хволис, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, С.В. Чащина, К.В. Николаева // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием (7 декабря 2017 г.). – Пермь, 2017. – № 20. – С. 192-195.

51. Русских, А.А. Синтез 4-арил-3-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,5'-гексагидропиримидин]-2,2',4',6'-тетраонов / А.А. Русских, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская // От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ, Перм. гос. нац. иссл. ун-т. – Пермь: ООО «АСТЕР ДИДЖИТАЛ», 2018. – С. 178-179.

52. Изучение анальгетической активности натриевых солей 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов и разработка на их основе сиропа / Г.В. Селиверстов, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Е.А. Хволис, С.В. Чащина // Современные аспекты фармации: практика, образование и наука: сб. материалов Межрегион. науч.-практ. конф. (24 мая 2018 г.), Вестн. Башк. гос. мед. ун-та. – Уфа, 2018. – №4. – С. 87-92.

53. Синтез 5-арил-1-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-3-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-3-пирролин-2-онов / А.А. Русских, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, С.В. Ухов // Современные аспекты фармации: практика, образование и наука: сб. материалов Межрегион. науч.-практ. конф. (24 мая 2018 г.), Вестн. Башк. гос. мед. ун-та. – Уфа, 2018. – №4. – С. 113-116.

54. Синтез, противомикробная активность метил 4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов и их серебранных солей / Е.А. Машкина,

О.В. Бобровская, В.В. Новикова, В.Л. Гейн, А.Р. Газизова, Л.А. Арусланова, Ю.А. Никифорова // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием (13 декабря 2018 г.). – Пермь, 2018. – № 22. – С. 69-71.

55. Исследование противогрибкового действия серебряной соли пирролопиразола и разработка экспериментальной мягкой лекарственной формы на ее основе / В.В. Новикова, И.В. Алексеева, О.В. Бобровская // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием (13 декабря 2018 г.). – Пермь, 2018. – № 22. – С. 83-86.

Патенты РФ на изобретение:

1. Патент 2624226 РФ. Способ получения *N*-ариламинов ароилпировиноградных кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Т.Ф. Одегова (РФ). – №2014148352; заявл. 01.12.2014; опубл. 03.07.2017, Бюл. № 19.

2. Патент 2644161 РФ. Анальгетические средства на основе 5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, С.В. Чащина, И.Б. Яковлев (РФ). – №2016110223; заявл. 21.03.2016; опубл. 08.02.2018, Бюл. № 4.

3. Патент 2698328 РФ. Серебряные соли 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов, проявляющие противомикробную активность / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, В.В. Новикова, Р.Р. Махмудов (РФ). – №2019105603; заявл. 27.02.2019; опубл. 26.08.2019, Бюл. № 24.

4. Патент 2706357 РФ. Серебряные соли 3,4-диарил-5-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов, проявляющие противогрибковую активность / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, В.В. Новикова, Р.Р. Махмудов (РФ). – №2018118890; заявл. 22.05.2018; опубл. 18.11.2019, Бюл. № 32.

Бобровская Ольга Васильевна (Россия)

«Методология формирования новых биологически активных соединений на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот»

Разработан новый простой способ синтеза амидов ацилпировиноградных кислот на основе реакции сульфаниламидов с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата. Взаимодействием сульфаниламидов с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) без добавления безводного натрия ацетата получены енаминоэфиры ароилпировиноградных кислот. Впервые в трёхкомпонентную реакцию, используемую в синтезе замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, были вовлечены в качестве ариламинов сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфатуанидин, сульфациетамид, сульфатиазол), в качестве алкиламина – 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид. Изучено взаимодействие синтезированных соединений с электрофильными, моно- и бинуклеофильными реагентами, солями арильдиазония, натрия метоксидом, серебра нитратом, меди(II) ацетатом, кальция хлоридом. Осуществлён синтез 332 неописанных ранее соединений и исследована биологическая активность. По результатам биологических испытаний выявлено перспективное соединение – серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-она, для которой разработаны методики оценки качества для составления проекта фармакопейной статьи. Предложена обобщённая методология формирования новых БАС на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот.

Bobrovskaya Olga Vasilievna (Russia)

«Methodology for the formation of new biologically active compounds based on the interaction of sulfonamides with esters of acylpyruvic acids»

A new simple method for the synthesis of acylpyruvic acid amides has been developed based on the reaction of sulfonamides with methyl esters of acylpyruvic acids in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate. The reaction of sulfonamides with methyl esters of aroylpyruvic acids in a mixture of acetic acid–ethanol (1:1) without adding anhydrous sodium acetate gave the enaminoesters of aroylpyruvic acids. For the first time, sulfonamides (sulfanilamide, sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfathiazole) were involved in a three-component reaction used in the synthesis of substituted 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones as arylamines, and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide as an alkylamine. The interaction of the synthesized compounds with electrophilic, mono- and binucleophilic reagents, aryldiazonium salts, sodium methoxide, silver nitrate, copper(II) acetate, calcium chloride has been studied. The synthesis of 332 previously undescribed compounds was carried out and the biological activity was investigated. According to the results of biological tests, a promising compound was revealed - silver salt 4-[4-(acetylsulfamoyl)phenyl]-6-(4-bromophenyl)-5-(2-nitrophenyl)-3,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-one, for which quality assessment methods were developed and a project pharmacopoeial article was drawn up. A generalized methodology for the formation of new BAC based on the interaction of sulfonamides with acylpyruvic acid esters is proposed.

Автор выражает искреннюю признательность и глубокую благодарность научному консультанту доктору химических наук, профессору Гейну Владимиру Леонидовичу за помощь в работе над докторской диссертацией, поддержку, ценные советы и идеи.

Автор считает своим долгом выразить благодарность за помощь в работе над диссертацией ректору ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России Турьшеву А.Ю. и сотрудникам ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России: доценту кафедры физиологии, к.биол.н. Чащиной С.В., заведующему кафедрой микробиологии, к.фарм.н., доценту Новиковой В.В., заведующему кафедрой токсикологической химии, д.фарм.н., профессору Малковой Т.Л., доценту кафедры токсикологической химии, к.фарм.н. Люст Е.Н., доценту кафедры фармакологии, к.биол.н. Гейн О.Н., заведующему кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники, д.фарм.н., доценту Белоноговой В.Д. и сотрудникам кафедры общей и органической химии, кафедры фармацевтической химии ФОО, а также заведующему научно-исследовательской лабораторией БАС ФГБОУ ВО ПГНИУ, к.фарм.н., доценту Махмудову Р.Р., доценту кафедры органической химии ФГБОУ ВО ПГНИУ, к.хим.н. Дмитриеву М.В.