

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БОБРОВСКАЯ ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

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

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Гейн Владимир Леонидович

Пермь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ (Обзор литературы).....	19
1.1. Общая характеристика сульфаниламидов: история открытия, значение, основные представители (химическая структура).....	19
1.2. Синтез сульфаниламидов	26
1.2.1. Синтез некоторых лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, из группы сульфаниламидов	26
1.2.2. Синтез сульфаниламидов и их комплексных солей с металлами, относящихся к I группе.....	32
1.2.3. Синтез сульфаниламидов, относящихся к II и III группе	52
1.3. Химические свойства сульфаниламидов.....	64
1.4. Методы идентификации и количественного определения сульфаниламидов и их производных	94
1.4.1. Физико-химические свойства сульфаниламидов	95
1.4.2. Химические методы в идентификации и количественном определении сульфаниламидов	96
1.4.3. Инструментальные методы в идентификации и количественном определении сульфаниламидов	98
1.5. Биологическая активность сульфаниламидов и их производных.....	104
1.5.1. Антибактериальная активность	104
1.5.2. Другие виды биологической активности.....	113
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ЭФИРАМИ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ (Обсуждение собственных результатов)	123

2.1.	Синтез	(2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов и их химические свойства	124
2.1.1.	Получение солей с металлами на основе	(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов	141
2.1.2.	Взаимодействие	(2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с бинуклеофильными реагентами.....	146
2.1.2.1.	Взаимодействие с гидразингидратом.....		147
2.1.2.2.	Взаимодействие с фенилгидразином		152
2.1.2.2.1.	Синтез натриевых и серебряных солей 5-арил(<i>t</i> -бутил)-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов.....		161
2.1.2.3.	Взаимодействие с гидроксиламином		166
2.1.3.	Взаимодействие	(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с хлоридом 4-этилфенилдиазония	169
2.1.4.	(2Z)-4-Арил(β -стирил)-2-гидрокси-4-оксо-N-(4-сульфамоилфенил)бут-2-енамиды в реакции Биджинелли		172
2.2.	Синтез метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот) и их химические свойства		177
2.2.1.	Получение солей с металлами на основе метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот)		188
2.2.2.	Взаимодействие метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов с электрофильными реагентами.....		194
2.2.2.1.	Реакция с нингидрином		195
2.2.2.2.	Реакция с аллоксаном		201
2.2.2.3.	Реакция с изатином		208
2.3.	Поликомпонентные реакции в синтезе замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов.....		212

2.3.1.	Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(<i>N-R</i> -сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов и 5-арил-4-аройл-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов, их химические свойства	213
2.3.1.1.	Взаимодействие замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов с моноклеофильными реагентами	229
2.3.1.2.	Взаимодействие замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами	236
2.3.1.2.1.	Синтез натриевых и серебряных солей пирроло [3,4- <i>c</i>] пиразол-3-онов	249
2.3.1.2.2.	Взаимодействие пирроло[3,4- <i>c</i>]пиразол-3-онов с электрофильными реагентами.....	257
2.3.2.	Синтез этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов.....	262
2.3.2.1.	Взаимодействие этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов с <i>o</i> -фенилендиамином	265
2.3.3.	Синтез 5-арил-1-[4-(<i>N-R</i> -сульфамойл)фенил]-3-[4-(<i>N-R</i> -сульфамойл)фениламино]-3-пирролин-2-онов	271
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ		277
ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ		308
4.1.	Антибактериальная активность	310
4.2.	Противогрибковая активность	328
4.3.	Гипогликемическая активность	341
4.4.	Противовоспалительная активность	344
4.5.	Анальгетическая активность.....	350
4.5.1.	Метод «горячая пластина»	350
4.5.2.	Метод «уксусных корчей».....	359
4.6.	Цитотоксическая активность	363
4.7.	Иммунобиологическая активность.....	367
4.8.	Острая токсичность.....	377

4.9. Ростостимулирующее действие на семена пшеницы.....	383
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ 4-[4-(АЦЕТИЛСУЛЬФАМОИЛ)ФЕНИЛ]-6-(4- БРОМФЕНИЛ)-5-(2-НИТРОФЕНИЛ)-3,5-ДИГИДРОПИРРОЛО[3,4- <i>c</i>]ПИРАЗОЛ- 3-ОНА, ПЕРСПЕКТИВНОЙ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ.....	390
5.1. Установление подлинности субстанции серебряной соли пирролопиразола	392
5.2. Разработка методики хроматографического определения остаточных органических растворителей в субстанции серебряной соли пирролопиразола	395
5.3. Количественное определение субстанции серебряной соли пирролопиразола	402
Обобщённая методология формирования новых биологически активных соединений (БАС) на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот	408
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	411
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	414
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	462
Приложение 1. Акты внедрения и апробации.....	462
Приложение 2. Проект фармакопейной статьи (ФС)	470
Приложение 3. Спецификация.....	475
Приложение 4. Экспериментальные данные исследования по стандартизации субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5- (2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиразол-3-она	476

ВВЕДЕНИЕ

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 полипрагазией, 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 (эферы, 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 [1]. 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 [2]. 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 [3–5] в виде публикаций, научных (диссертационных) работ, монографий и обзоров литературы [6–16]. Известно, что сульфаниамиды 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 [17, 18]. Однако, в современной литературе имеется небольшое количество публикаций в основном зарубежных авторов по синтезу, химическим превращениям, биологической активности сульфаниламидов и их производных [19–24]. 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*-сульфамойл)фенил]амидов и енаминоэфиров АПВК взаимодействием различных сульфаниламидов (сульфаниламида, сульфадимидина, сульфагуанидина, сульфацетамида, 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, сульфатуанидин, 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*-сульфамоил)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*-сульфамоил)фенил]амидов АПВК с гидроксиламином, гидразингидратом, фенилгидразином приводит к образованию 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)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*-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)гидразоно]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 образуются как дегидратированные тетрагидропиримидины, так и недегидратированные гексагидропиримидины.

Взаимодействием метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)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*-сульфамоил)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*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов и 3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)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)аминосульфонилфенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов.

Взаимодействием 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)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-аминосульфонилфенил)-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]дiazепинам 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*-сульфамойл)фенил]бут-2-енамидов и их натриевых, серебряных солей; 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-1*H*(фенил)пиразол-3-карбоксамидов и их натриевых, серебряных солей; 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов; 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов; 6-арил-5-ароил(циннамоил)-*N*-(4-сульфамойлфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксамидов; метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]амино}бут-2-еноатов и их солей с металлами; 4-ароил-3-{{[4-(*N-R*-сульфамойл)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-дiazаспиро[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-аминосульфонилафенил)-5-арил-4-[арил(ариламино)метилен]тетрагидропиррол-2,3-дионон; 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонилафенил)-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)аминосульфонилафенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов; этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-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 газожидкостной 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-сульфамойлфенил)этил]- и 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-онов, этил 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов, 5-арил-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамойл)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-(ацетилсульфамойл)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-(ацетилсульфамонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-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.

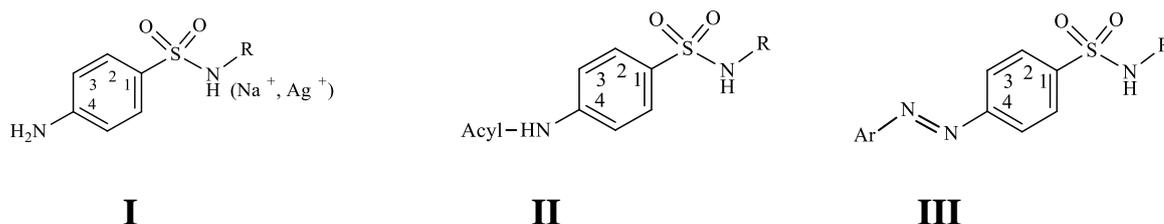
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

(Обзор литературы)

В главе систематизированы данные литературы по истории открытия, значению, методам синтеза, реакционной способности, биологической активности сульфаниламидных лекарственных средств (далее сульфаниламидов).

1.1. Общая характеристика сульфаниламидов: история открытия, значение, основные представители (химическая структура)

Сульфаниламиды – синтетические химиотерапевтические антибактериальные средства, производные амида сульфаниловой кислоты, относящиеся к одной из трёх основных групп (рисунок 1.1) [2, 25]:



R = H, Ar, Alk, Ht; Acyl = фталил.

Рисунок 1.1. Основные группы сульфаниламидов.

Первая группа (I): Лекарственные средства (ЛС), с незамещённой первичной ароматической аминогруппой и имеющие заместители в сульфамидной группе (могут быть в виде натриевых и серебряных солей) – самая многочисленная группа (сульфацетамид натрия, сульфадимидин, сульфадиазин серебра, сульфатиазол и др.);

Вторая группа (II): ЛС, в которых замещены по одному атому водорода в первичной аминогруппе (например, в результате реакции ацилирования) и в сульфамидной группе на различные радикалы (фталилсульфатиазол, фталилсульфапиридазин);

Третья группа (III): ЛС, содержащие азогруппу, полученную в результате diazotирования первичной аминогруппы сульфаниламида и далее азосочетания, например, с салициловой кислотой (салазодин, салазосульфациридин, салазодиметоксин).

Сульфаниламидные препараты были первой группой химиотерапевтических антибактериальных средств широкого спектра действия, которые нашли применение в практической медицине. Впервые сульфаниламид (стрептоцид) синтезировал австрийский химик Пауль Гельмо в 1908 г., однако его уникальные лечебные свойства установлены только спустя 27 лет [25]. Химиотерапевтическая активность сульфаниламидов была обнаружена в 1935 г. учёным Герхардом Домагком, который опубликовал исследования о высокой активности протозила («красного стрептоцида»), синтезированного в качестве красителя, на модели стрептококковой инфекции [26]. Вскоре в том же 1935 г. работами супругов Трефуэль с коллегами было доказано, что протозил в организме расщепляется с образованием свободного сульфаниламида (стрептоцида), который и оказывает антибактериальный эффект [26]. Уже через несколько месяцев после публикаций Домагка в нашей стране разработан промышленный способ получения стрептоцида, а в последующие годы налажено производство других сульфаниламидов. Изучение производных сульфаниламида в СССР проводилось во ВНИХФИ под руководством профессора О.Ю. Магидсона и профессора М.В. Рубцова, а также в Свердловском филиале ВНИХФИ – под руководством профессора И.Я. Постовского [25, 27]. Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине. Синтез различных модификаций сульфаниламидов осуществлялся в направлении создания более эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных препаратов [27–29]. За последние десятилетия в связи с широким использованием антибиотиков и фторхинолонов, а также резистентностью некоторых микроорганизмов сульфаниламиды имеют ограниченные показания к применению. Однако, они сохраняют высокую активность против нокардий, токсоплазм, малярийных

плазмодиев. Кроме того, несмотря на свой огромный фармакологический «стаж» (история применения сульфаниламидов насчитывает более 80 лет), эти лекарственные средства по-прежнему назначаются при различных инфекционных заболеваниях. Сульфаниламиды до сих пор остаются клинически востребованной и социально важной группой. Кроме того они применяются как резервные средства или препараты второй линии, необходимые при неэффективности или непереносимости новых более активных химиотерапевтических средств, а также при отсутствии последних на фармацевтическом рынке [26, 30, 31–34].

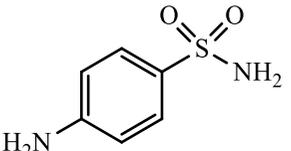
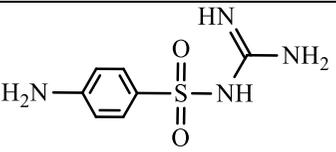
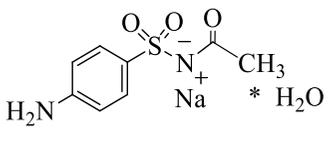
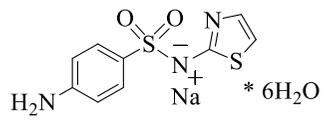
Основные представители сульфаниламидов (химическая структура)

В данном разделе рассматриваются фармацевтические субстанции сульфаниламидов только с незамещённой первичной ароматической аминогруппой, зарегистрированные, а также незарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации [35]. В таблице 1.1 приведены фармацевтические субстанции сульфаниламидов, зарегистрированные в ГРЛС, указана их химическая структура, международное непатентованное наименование (МНН), синоним (торговое название), химическое название (номенклатура ИЮПАК и согласно Государственной Фармакопее РФ, 14-е изд. (ГФ XIV)) [2, 36, 37]), производители фармацевтической субстанции [35].

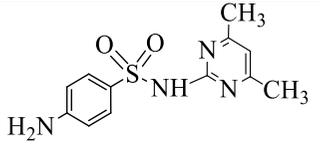
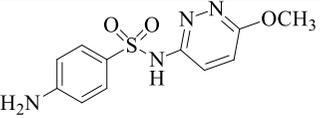
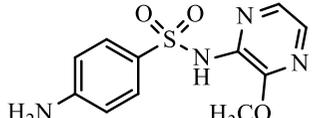
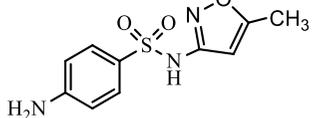
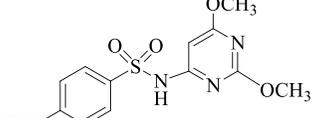
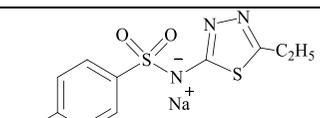
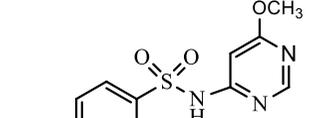
В таблице 1.2 приведены фармацевтические субстанции сульфаниламидов, незарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации, указана их химическая структура, международное непатентованное наименование (МНН), синоним (торговое название), химическое название (номенклатура ИЮПАК) [2, 37].

Таблица 1.1

Фармацевтические субстанции сульфаниламидов, зарегистрированные в ГРЛС

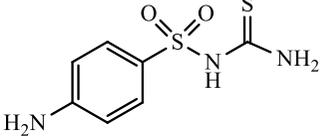
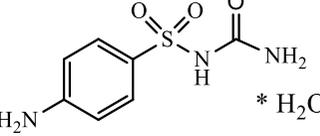
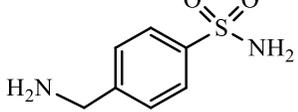
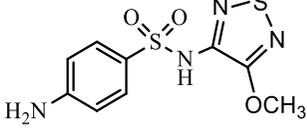
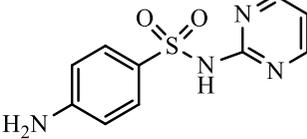
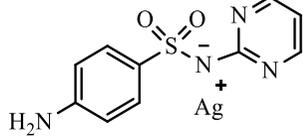
№ п/п	Химическая структура	МНН (торговое название)	Химическое название номенклатура ИЮПАК (ГФ XIV)	Производитель фармацевтической субстанции
1.		Сульфаниламид (стрептоцид)	4-Аминобензол-1-сульфонамид (4-Аминобензолсульфонамид*)	ОАО "Ирбитский химфармзавод"; ОАО "Флора Кавказа"; Чжэцзян Кемсен Фарм Ко., Лтд. (Китай); ООО "ЮжФарм"; ЗАО "ФП "Мелиген"; ООО "Лекарь"; АО "Усолье-Сибирский химфармзавод"; ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"; Хубей Максфарм Индастриз Ко.Лтд. (Китай)
2.		Сульфагуанидин (сульгин)	4-Амино-N-(аминоиминометил)бензол-1-сульфонамид 4-(Аминобензолсульфонил)гуанидин**)	ОАО "Ирбитский химфармзавод"
3.		Сульфацетамид натрия (сульфацил-натрий)	Натрия ацетил(4-аминобензол-1-сульфонил)азанид, моногидрат (Ацетил[4-аминофенил]сульфонил]азанид натрия, моногидрат***)	АО "Усолье-Сибирский химфармзавод"; ЗАО "Актив"; ЗАО "ПФК "Обновление"; Шанхай Чжунси Санве Фармасьютикал Ко. Лтд. (Китай); Катвик Хеми Б.В. (Нидерланды)
4.		Сульфатиазол натрия (норсульфазол-натрий)	Натрия (4-аминобензол-1-сульфонил)(1,3-тиазол-2-ил)азанид, гексагидрат	АО "Усолье-Сибирский химфармзавод"; ОАО "Самарамедпром"; ООО "Технопарк-Центр"; Лаборатория Офихем Б.В. (Нидерланды)

Продолжение таблицы 1.1

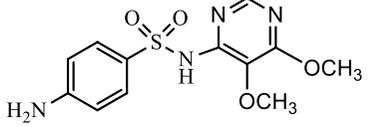
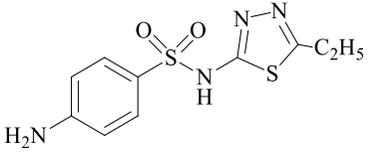
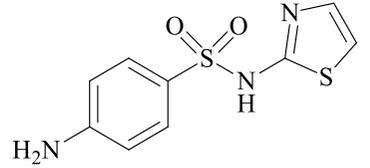
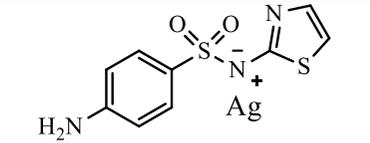
5.		Сульфадимидин (сульфадимезин)	4-Амино- <i>N</i> -(4,6-диметилпиримидин-2-ил)бензол-1-сульфонамид (4-Амино- <i>N</i> -(4,6-диметилпиримидин-2-ил)бензолсульфонамид****)	ОАО "Ирбитский химфармзавод"
6.		Сульфаметоксипиридазин (сульфапиридазин)	4-Амино- <i>N</i> -(6-метоксипиридазин-3-ил)бензол-1-сульфонамид	Производитель не указан (дата включения в Реестр 30.12.1964)
7.		Сульфален	4-Амино- <i>N</i> -(3-метоксипиразин-2-ил)бензол-1-сульфонамид	Производитель не указан (дата включения в Реестр 26.12.1975)
8.		Сульфаметоксазол	4-Амино- <i>N</i> -(5-метилизоксазол-3-ил)бензол-1-сульфонамид	Вирхов Лабораториз Лимитед (Индия)
9.		Сульфадиметоксин	4-Амино- <i>N</i> -(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид (4-Амино- <i>N</i> -(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид*****)	Жеджианг Джиужоу Фармасьютикал Ко.Лтд. (Китай); Хубей Максфарм Индастриз Ко.Лтд (Китай)
10.		Сульфазтидол натрия (этазол-натрий)	Натрия (4-аминобензол-1-сульфонил)(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)азанид	ЗАО "Алтайвитамины"
11.		Сульфамонометоксин	4-Амино- <i>N</i> -(6-метоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид	Производитель не указан (дата включения в Реестр 20.08.1973)

Данные литературного источника *[38], **[39], ***[40], ****[41], *****[42].

Фармацевтические субстанции сульфаниламидов, незарегистрированные в ГРЛС

№ п/п	Химическая структура	МНН (торговое название)	Химическое название номенклатура ИЮПАК
1.		Сульфатиомочевина	4-Амино- <i>N</i> -карбамотиоилбензол-1-сульфонамид
2.		Сульфакарбамид (уросульфан)	4-Амино- <i>N</i> -карбамоилбензол-1-сульфонамид
3.		Мафенид	4-(Аминометил)бензол-1-сульфонамид
4.		Сульфаметрол	4-Амино- <i>N</i> -(4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил)бензол-1-сульфонамид
5.		Сульфадиазин (сульфазин)	4-Амино- <i>N</i> -(пиримидин-2-ил)бензол-1-сульфонамид
6.		Сульфадиазин серебра (сульфаргин, дермазин)*	Серебра [(4-аминофенил)сульфонил](пиримидин-2-ил)азанид

Продолжение таблицы 1.2

7.		Сульфадоксин	4-Амино- <i>N</i> -(5,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид
8.		Сульфазидол (этазол)	4-Амино- <i>N</i> -(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол-1-сульфонамид
9.		Сульфатиазол (норсульфазол)	4-Амино- <i>N</i> -(1,3-тиазол-2-ил)бензол-1-сульфонамид
10.		Сульфатиазол серебра (аргосульфан)**	Серебра (4-аминобензол-1-сульфонил)(1,3-тиазол-2-ил)азанид

* В ГРЛС зарегистрирован лекарственный препарат (ЛП) – Дермазин, крем для наружного применения 1% (производитель ЛП: Салютас Фарма ГмбХ, Германия), содержащий действующее вещество – сульфадиазин серебра (производитель субстанции: Лек д.д., Словения).

** В ГРЛС зарегистрирован ЛП – Аргосульфан, крем для наружного применения 2% (производитель ЛП: Фармзавод Ельфа А.О., Польша), содержащий действующее вещество – сульфатиазол серебра (производитель субстанции: Ельфа Фармасьютикал Компани С.А., Польша).

Как видно из таблицы 1.1 и 1.2, в Российской Федерации наиболее известных и широко распространённых фармацевтических субстанций сульфаниламидов с незамещённой первичной аминогруппой около двадцати, из них примерно половина зарегистрирована в ГРЛС (табл. 1.1). Субстанции производятся как в Российской Федерации (например, ОАО "Ирбитский химфармзавод", ЗАО "Алтайвитамины", АО "Усолъе-Сибирский химфармзавод"), так и за рубежом, в основном в таких странах, как Китай, Нидерланды, Индия. В таблице 1.2 описаны фармацевтические субстанции сульфаниламидов с незамещённой первичной аминогруппой, незарегистрированные на данный момент в ГРЛС, которые производились ранее (сульфакарбамид (уросульфан)), либо те фармацевтические субстанции, которые производятся только за рубежом и их ЛП (например, ЛП Дермазин, содержит действующее вещество – сульфадиазин серебра; ЛП Аргосульфан содержит действующее вещество – сульфатиазол серебра).

1.2. Синтез сульфаниламидов

1.2.1. Синтез некоторых лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, из группы сульфаниламидов

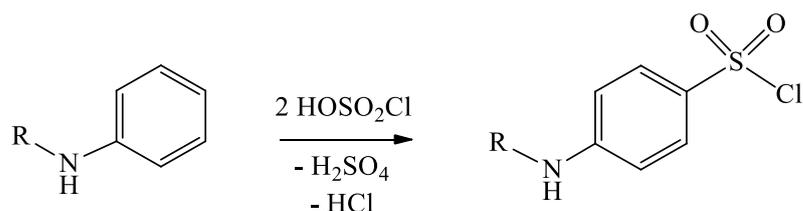
В данном разделе представлен материал по синтезу сульфаниламида (стрептоцида), сульфагуанидина (сульгина), сульфацетамида натрия (сульфацил-натрия), сульфатиазола (норсульфазола), сульфадимидина (сульфадимезина), которые будут далее рассмотрены в главе 2 в плане изучения их химических свойств. Для получения сульфаниламидов используют общий метод, который широко применяют в синтезе сульфаниламида (стрептоцида), и специфические методы, применяемые в синтезе остальных вышеуказанных ЛС.

В общем методе синтеза сульфаниламидов исходными продуктами являются производные анилина с замещённой первичной ароматической аминогруппой (ацетанилид, форманилид, *N*-фенилметилуретан и т.д.), что позволяет предохранить первичную аминогруппу от изменений в процессе синтеза. С экономической точки зрения весьма выгодным является использование

в качестве исходного сырья *N*-фенилметилуретана (метилового эфира фенилкарбаминовой кислоты) [25, 43].

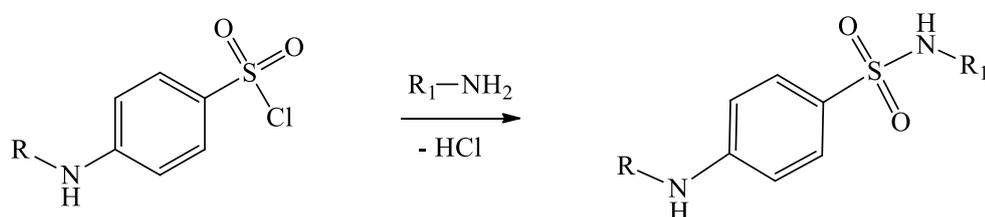
Общая схема синтеза сульфаниламидных препаратов включает три основные стадии [25, 43]:

1. Стадия сульфохлорирования – взаимодействие замещённых анилидов с хлорсульфоновой кислотой (хлорангидридом серной кислоты) с образованием арилсульфонилхлоридов:



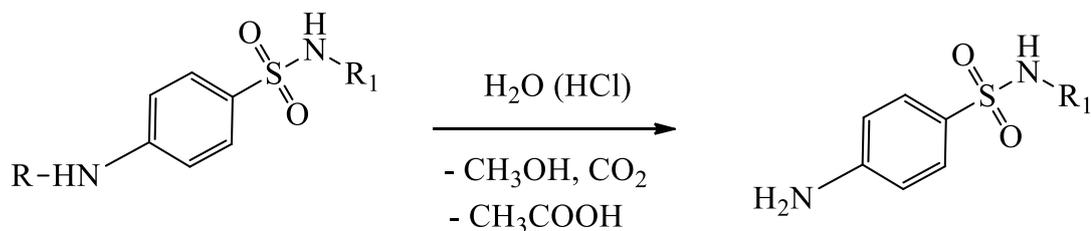
$\text{R} = \text{CH}_3\text{OCO}, \text{CH}_3\text{CO}.$

2. Стадия амидирования – арилсульфонилхлорид реагирует с аммиаком или аминопроизводными:



$\text{R} = \text{CH}_3\text{OCO}, \text{CH}_3\text{CO}.$

3. Стадия гидролиза – гидролиз уретановой или ацетильной защиты и получение сульфаниамида с первичной ароматической аминогруппой:

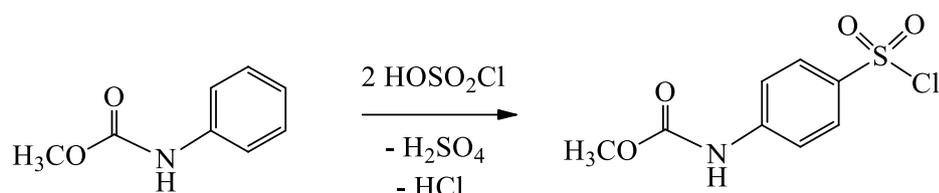


$\text{R} = \text{CH}_3\text{OCO}, \text{CH}_3\text{CO}.$

Синтез сульфаниамида (стрептоцида). Существуют разные способы получения стрептоцида. Как уже было выше указано, наиболее рациональным и

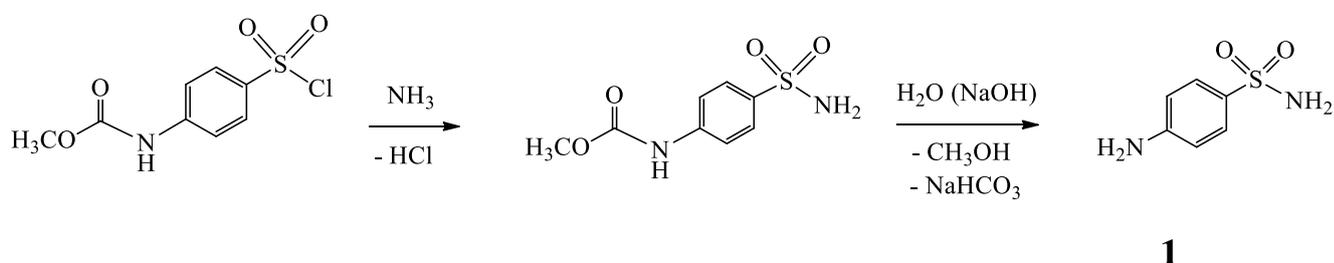
экономичным является синтез стрептоцида **1** из *N*-карбометоксисульфанилхлорида, который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты (стадия сульфохлорирования) на *N*-фенилметилуретан [25, 43]:

Схема 1.1



При последующем синтезе стрептоцида **1** на *N*-карбометоксисульфанилхлорид действуют аммиаком (стадия амидирования), после этого уретановую группировку подвергают гидролизу в присутствии натрия гидроксида или хлористоводородной кислоты (стадия гидролиза), в случае синтеза стрептоцида **1** предпочтительнее использовать натрия гидроксид [25]:

Схема 1.2



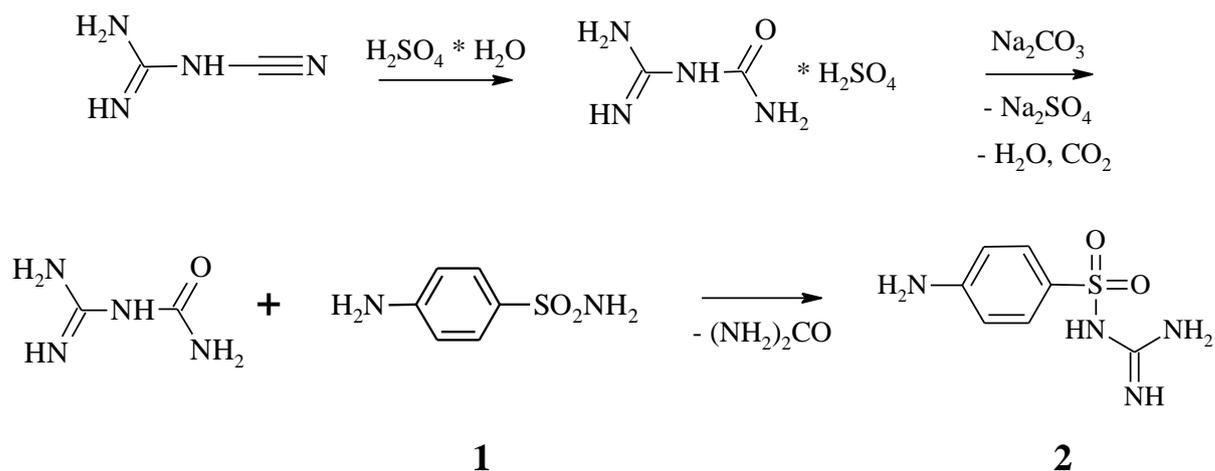
Известны также способы получения стрептоцида **1** из хлорбензола, ацетанилида, форманилида, *N,N*-дифенилмочевины (карбанилида), *p*-хлорбензолсульфокислоты [25, 43].

Синтез сульфатуанидина (сульгина). Синтез сульгина **2** может быть осуществлён путём взаимодействия 4-карбометоксиаминобензолсульfoxлорида с азотнокислым гуанидином с последующим гидролизом карбометоксильной группы, сплавлением стрептоцида с карбонатом гуанидина или азотнокислым гуанидином, из сульфанилцианамиды и аммиака, реакцией дициандиамида со

стрептоцидом и др. [25, 43]. Для получения сульгина используют следующие наиболее рациональные методы:

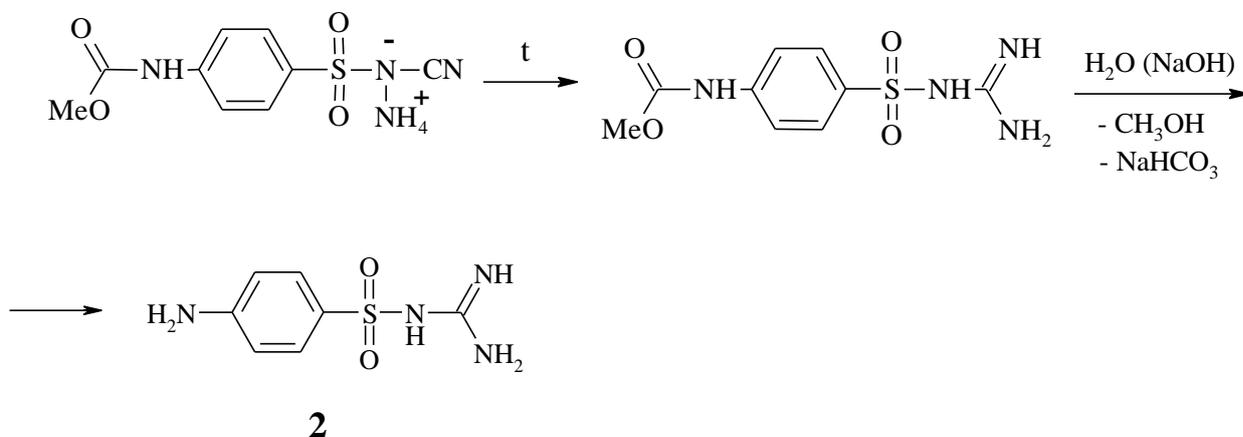
Метод А. Синтез сульгина **2** осуществляют сплавлением стрептоцида **1** с гуанилмочевинной, которую получают гидролизом *N*-цианогванидина серной кислотой [43].

Схема 1.3



Метод Б. Сульгин **2** получают гидролизом едкими щелочами карбометоксисульфанилгуанидина, образующегося изомеризацией аммонийной соли карбометоксисульфанилцианамида при облучении инфракрасными лучами при 180°C или при нагревании в достаточно высококипящем растворителе [43].

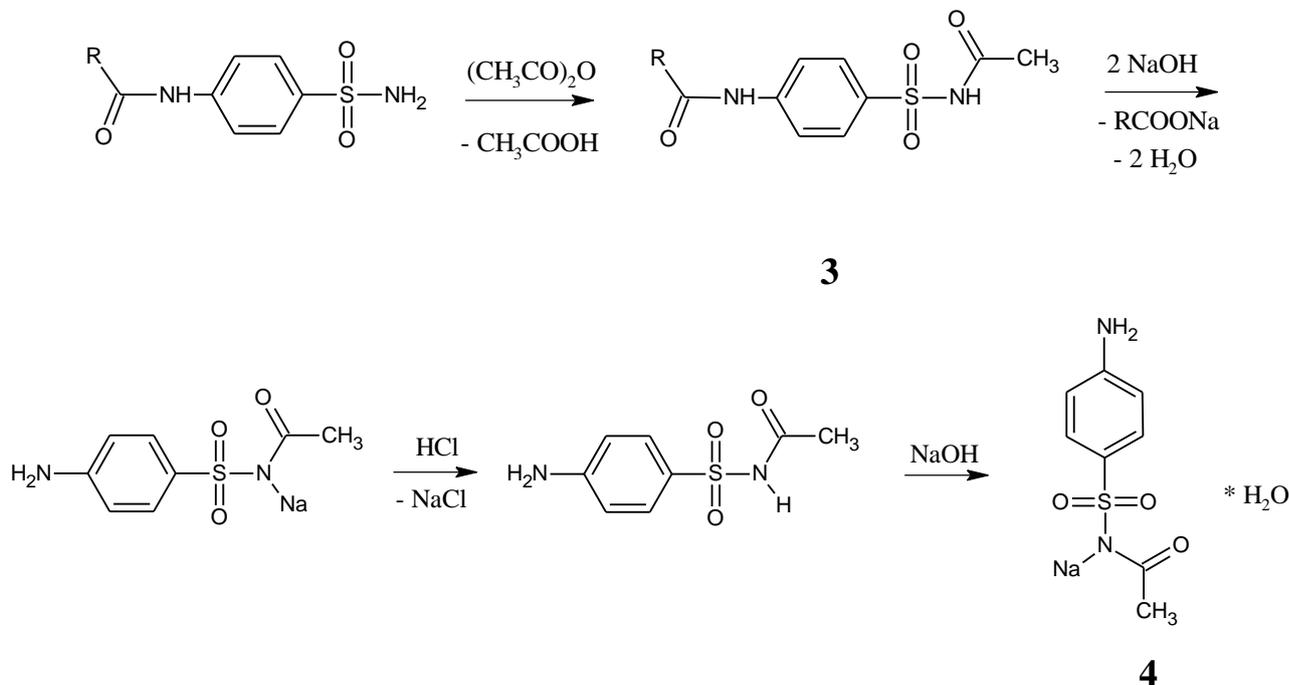
Схема 1.4



Синтез сульфацида натрия (сульфацил-натрия). Сульфацил-натрия **4** получают из *N*⁴-ацилсульфаниламида, который сначала подвергают

взаимодействию с уксусным ангидридом с образованием N^1 -ацетил- N^4 -ацилсульфаниламида **3** с последующими стадиями щелочного гидролиза и вытеснения кислотной формы сульфацила, которую переводят в натриевую соль сульфацила **4** [43].

Схема 1.5

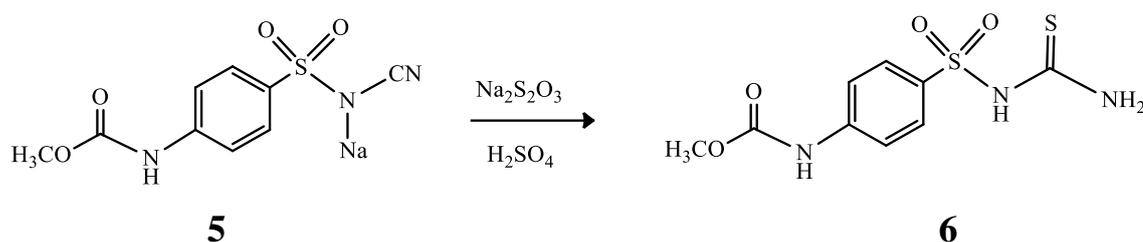


Синтез сульфатиазола (норсульфазола). Известно несколько способов получения норсульфазола [25, 43]. Синтез по одному из них осуществляется путём взаимодействия 2-аминотиазола с 4-ацетиламинобензолсульфохлоридом в водно-щелочной среде, при этом наблюдается образование дипроизводного, которое может быть представлено двумя формами – тиазольной и тиазолиновой. Далее дипроизводные гидролизуют щёлочью или аммиаком. В случае дипроизводного тиазольной формы наряду с норсульфазолом образуется молекула 4-аминобензолсульфокислоты, в случае дипроизводного тиазолиновой формы – 4-аминобензолсульфамид, что усложняет и делает неперспективным метод в целом [43].

Наиболее совершенным является синтез норсульфазола **8**, исходя из карбометоксисульфанилтиомочевинны **6**, которая легко получается из натриевой соли карбометоксисульфанилцианамиды **5** и натрия тиосульфата. В свою очередь

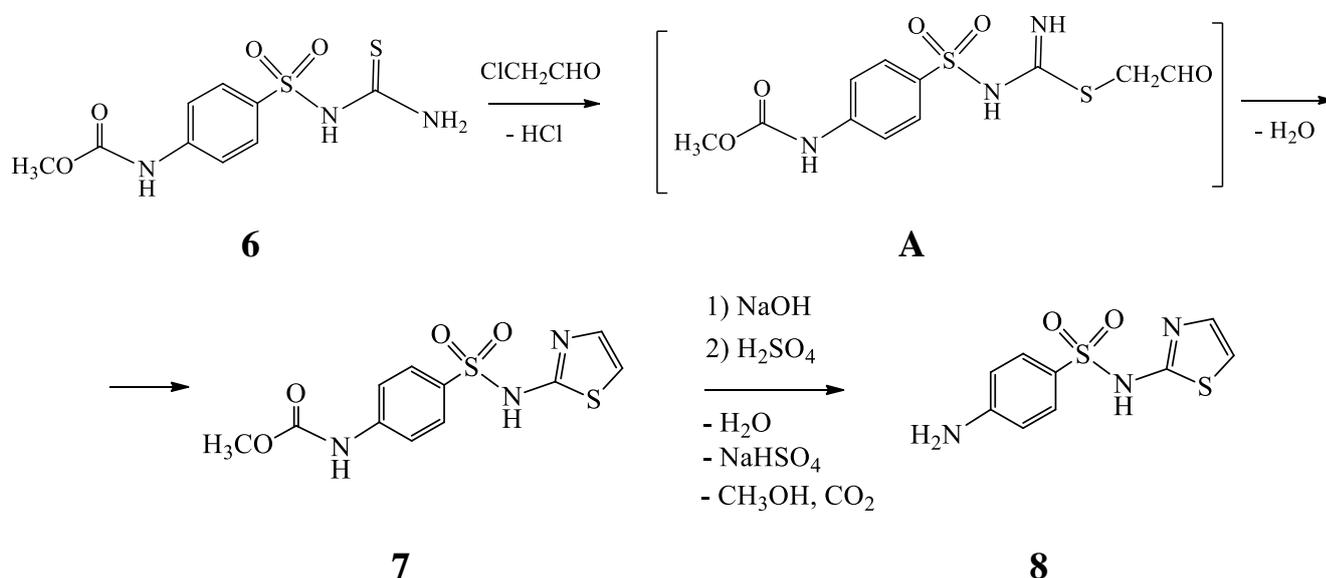
синтез натриевой соли карбометоксисульфанилцианамида **5** осуществляется в результате нескольких стадий: из цианамид кальция путём гидролиза образуется кислая кальциевая соль цианамид, которая в реакции с 4-карбометоксиаминобензолсульфохлоридом даёт кальциевую соль карбометоксисульфанилцианамид, последнюю вследствие плохой растворимости в воде переводят в натриевую соль под действием натрия карбоната.

Схема 1.6



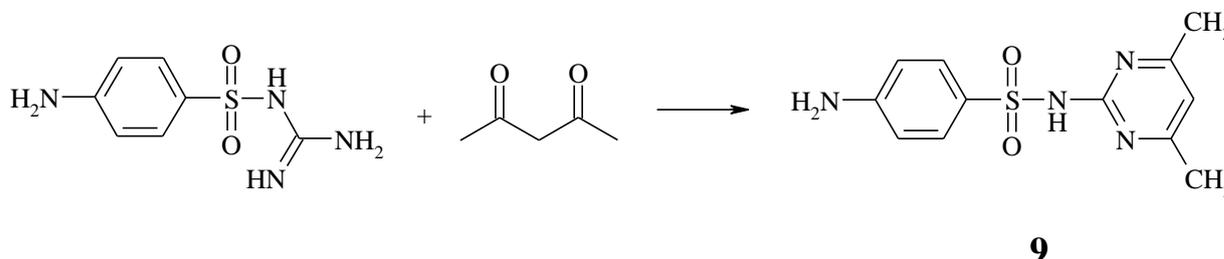
Далее замыкание тиазольного цикла осуществляют с использованием монохлорацетальдегида. По-видимому, реакция протекает в две стадии. В начале при низкой температуре хлорацетальдегид присоединяется к сульфгидрильной группе и образует промежуточное соединение **A**, циклизующееся при повышенной температуре в 2-карбометоксисульфаниламидотиазол **7**, щелочной гидролиз которого приводит к натриевой соли норсульфазола. Далее из натриевой соли норсульфазола раствором серной кислоты вытесняют норсульфазол **8** [43].

Схема 1.7



Синтез сульфадимидина (сульфадимезина). Сульфадимезин **9** получают конденсацией 4-аминобензолсульфонилгуанидина (сульгина) с ацетилацетоном (2,4-пентандионом) в присутствии уксусной кислоты [43].

Схема 1.8



Также известен способ получения сульфадимезина **9** при взаимодействии 2-амино-4,6-диметилпиримидина с 4-ацетиламинобензолсульфохлоридом и последующим гидролизом ацетильной защиты. Первый метод является преимущественным [43].

1.2.2. Синтез сульфаниламидов и их комплексных солей с металлами, относящихся к I группе

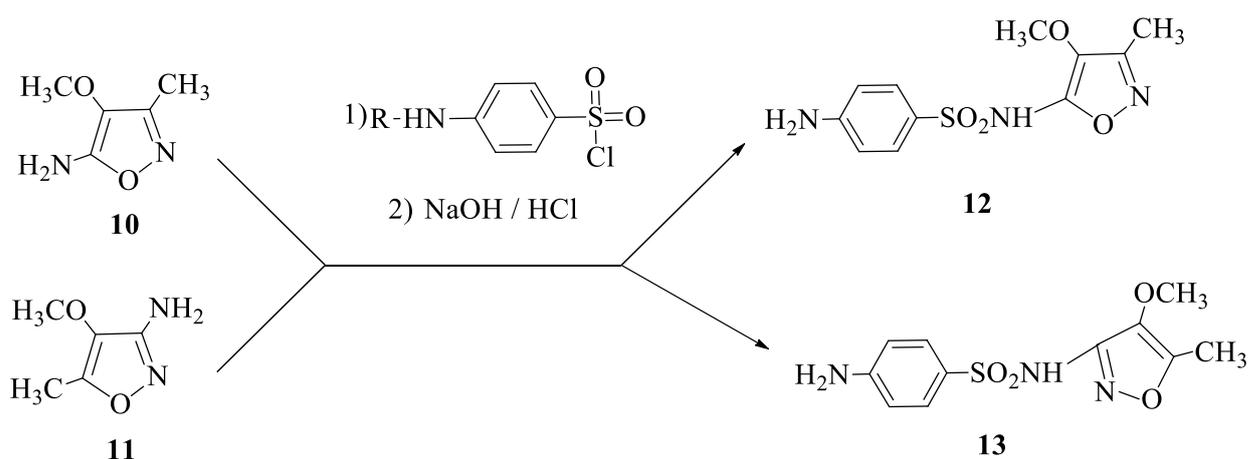
В разделе 1.1 было показано, что сульфаниламиды можно подразделить на три основные группы (рисунок 1.1). К I группе относятся ЛС с незамещённой первичной ароматической аминогруппой и имеющие заместители в сульфамидной группе (могут быть в виде натриевых и серебряных солей).

Известно, что с момента открытия антибиотиков произошёл спад активных исследований в области сульфаниламидных препаратов. Широкое применение антибиотических препаратов в течение длительного периода наряду с выдающимися успехами в борьбе со многими бактериальными инфекциями привело к возникновению штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам [44–47].

В связи с этим, учёные многих стран вновь обратили внимание на сульфаниламидные производные и после периода забвения, продолжавшегося примерно до 1956 года, продолжили исследования в области синтеза и поиска биологически активных веществ в данной группе соединений.

Научные изыскания выявили, что наиболее активны сульфаниламидные производные, содержащие гетероциклический радикал в сульфамидной группе. Израильскими учёными в 1970 году в продолжение исследований в данном направлении синтезированы сульфаниламиды **12**, **13**, содержащие в сульфамидной группе фрагмент изоксазола и проявляющие высокую антибактериальную активность, а также предложен состав для ЛП – таблеток и раствора для инъекций [48]. Синтез осуществляется в несколько стадий: на первоначальном этапе проводится гетероциклизация с целью получения 5-амино-3-метил-4-метоксиизоксазола **10** и 3-амино-5-метил-4-метоксиизоксазола **11**, которые вступают в реакцию с замещённым по аминогруппе арилсульфонилхлоридом и после гидролиза образуют соединения **12** и **13**.

Схема 1.9



Ранее упоминалось, что в медицинской практике широко используются ЛП для местного лечения ожогов, ран и раневых инфекций на основе серебряных солей сульфадиазина и сульфатиазола (Дермазин, Аргосульфан) [35], оказывающие длительное противомикробное действие, обусловленное тем, что антибактериальный эффект сульфаниламида дополняется бактерицидным действием серебра [49–54].

Впервые в клиническую практику серебряную соль сульфадиазина (сульфадиазин серебра) ввел Фокс в 1968 году [55, 56]. Сульфадиазин серебра

был первым ЛС, содержащим ионы серебра на основе сульфаниламида [49, 50, 57]. Как известно, соединения серебра являются хорошими антимикробными препаратами и давно применяются в медицине. Основоположником научного изучения механизма действия серебра на микробную клетку является швейцарский ботаник Карл Наджели, который в 80-х годах XIX века установил, что взаимодействие с клетками микроорганизмов ионов, а не самого металла вызывает их гибель и ввел термин «олигодинамическое действие» (от греч. «олигос» – малый, следовый и «динамос» – действие, т.е. действие следов или эффективность в малых концентрациях) [58].

Также впервые Фокс и Модак [59], изучая роль ионов серебра и сульфадиазина, предположили механизм действия сульфадиазина серебра на ожоговые инфекции. Показано, что сам сульфадиазин в низких концентрациях не действовал как антибактериальный агент, но проявлял специфический синергизм в сочетании с субингибирующими уровнями сульфадиазина серебра. С учётом того, что с бактерией связываются именно ионы серебра, а не сульфадиазин, эффективность сульфадиазина серебра, видимо, определяется замедленной реакцией ионов серебра с сывороткой и другими жидкостями, содержащими хлорид натрия, что обеспечивает медленное, но стабильное высвобождение ионов серебра в обрабатываемую зону [59].

Существует большое количество теорий, объясняющих механизм действия ионов серебра на микроорганизмы [54, 60–66], но также особый интерес представляет действие ионов серебра на клетки макроорганизма [67]. Далее в разделе 1.5 более подробно будет описан механизм действия ионов серебра как на клетки микроорганизмов, так и на клетки макроорганизмов.

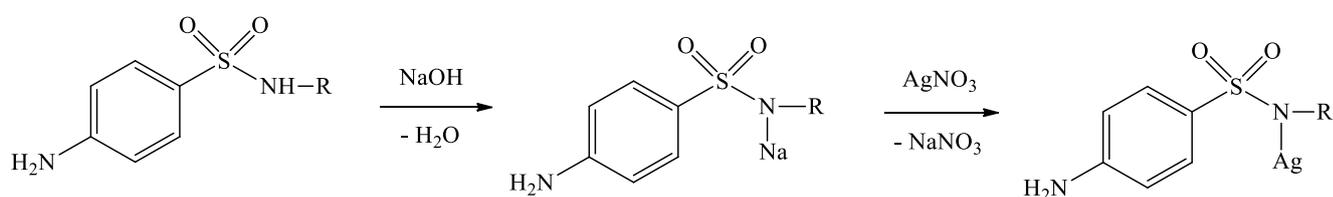
Последующие многочисленные исследования сульфадиазина серебра подтвердили его антимикробную активность против широкого спектра патогенных организмов [68]. В литературе имеются сообщения, что бактерии, устойчивые к пенициллину и биомицину, не обладают устойчивостью к серебру и его препаратам, которые оказывают губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий [69]. Препараты серебра во многом

лишены недостатков, связанных с проблемой резистентности к ним патогенных микроорганизмов [66].

В связи с тем, что соединения, включающие в своей структуре серебро, имеют несомненные преимущества, они привлекают пристальное внимание учёных в качестве объектов исследования в течение длительного периода времени.

С целью получения новых более безопасных и эффективных ЛП для лечения инфекций, вызванных различными патогенными микроорганизмами, ранее и по настоящее время синтезировано большое количество сульфаниламидов и их производных, содержащих ионы серебра и других металлов. Так, в работе [20] описан синтез комплексных солей серебра **14** сульфадимидина (сульфадимезина), сульфаметоксипиридазина (сульфапиридазина), сульфадиметоксина, сульфадиазина (сульфазина), сульфамонетоксина, сульфаэтидола (этазола), сульфатиазола (норсульфазола), сульфаниламида (стрептоцида) и сульфалена, как перспективных соединений, которые могут представлять большой интерес для развития фармацевтической промышленности Республики Таджикистан. Реакция солеобразования (комплексообразования) с серебра нитратом проведена в водной среде после предварительного получения натриевых солей вышеуказанных сульфаниламидов [20].

Схема 1.10



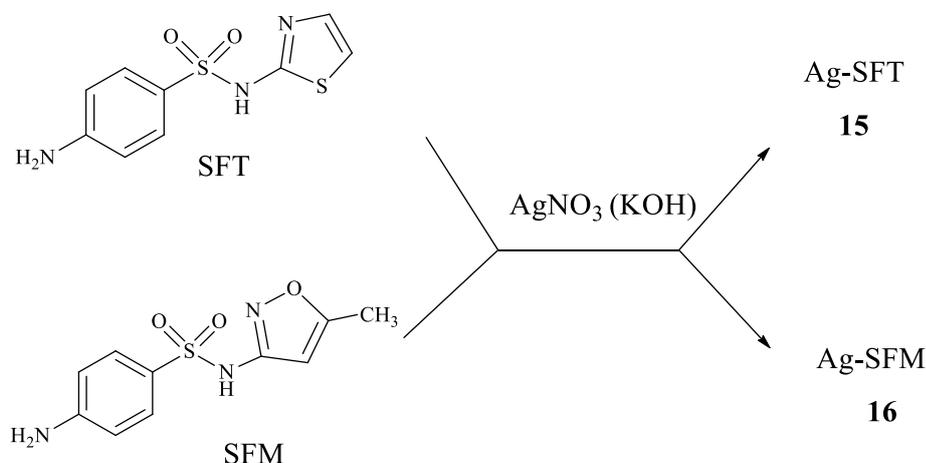
14

R = C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₅H₅N₂O (6-метоксипиридазин-3-ил), C₆H₇N₂O₂ (2,6-диметоксипиримидин-4-ил), C₄H₃N₂ (пиримидин-2-ил), C₅H₅N₂O (6-метоксипиримидин-4-ил), C₄H₅N₂S (5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), H, C₅H₅N₂O (3-метоксипиразин-2-ил).

Также в работе [70] показано, что синтезированы серебряные соли **14** сульфадимидина (сульфадимезина) (фармацевтическая субстанция «Аргамид» с содержанием серебра от 27,7% до 28,2%) и сульфадиметоксина (фармацевтическая субстанция «Аргамид лонг» с содержанием серебра от 25,6% до 26,0%), обладающие противомикробным, ранозаживляющим действием и исследована их структура методом ИК-спектроскопии.

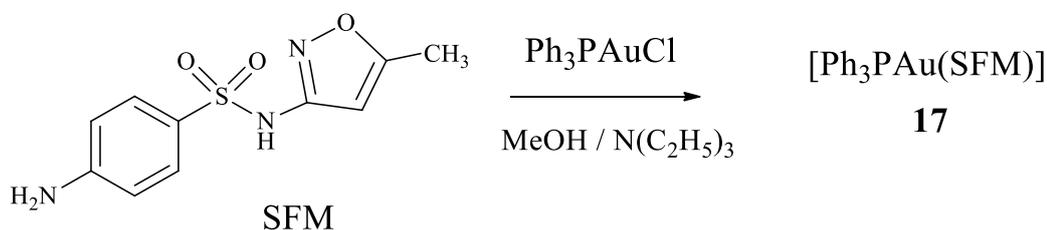
Для более углублённого исследования структуры комплексом современных методов, включая рентгеноструктурный анализ (РСА), а также изучения противомикробной активности были синтезированы металлокомплексы сульфатиазола и сульфаметоксазола серебра(I) **15**, **16** [57, 71], сульфаметоксазола золота(I) **17** [71]. Данные спектров ЯМР ^1H и ЯМР ^{15}N показали координацию атома серебра в обоих комплексах **15**, **16** через атом азота сульфоамидных групп лигандов. Подтверждён молярный состав 1:1 комплексов Ag-SFT **15** и Ag-SFM **16**.

Схема 1.11



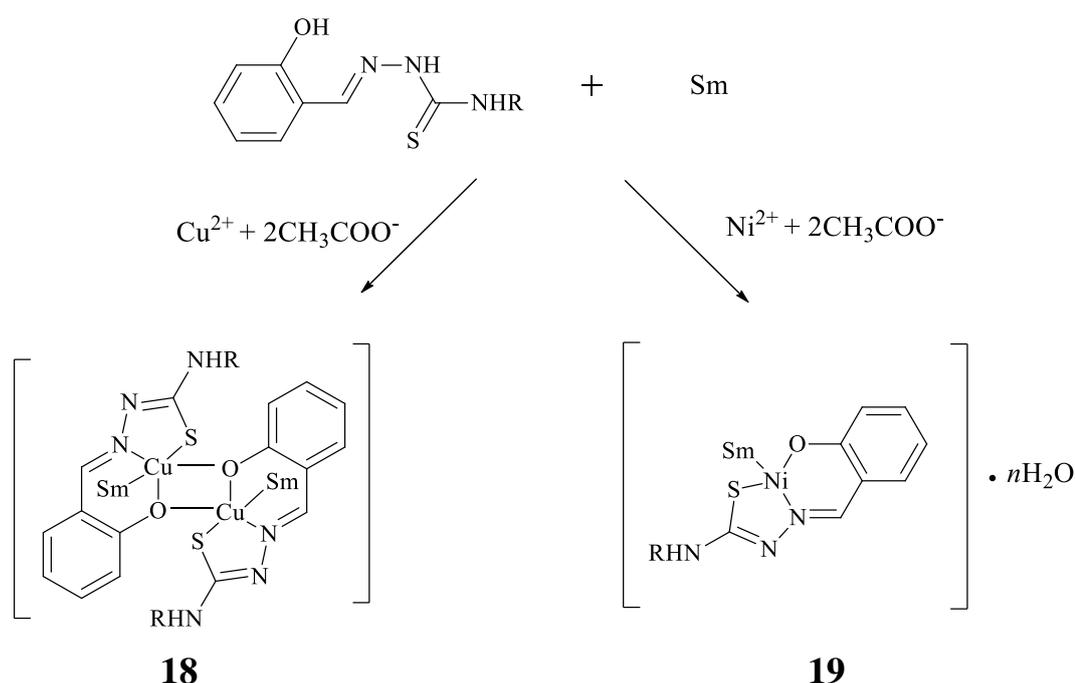
Marques L.L. и коллеги получили трифенилфосфин(сульфаметоксазолато- N_2)золото(I) **17** реакцией сульфаметоксазола с Ph_3PAuCl в метаноле в присутствии триэтиламина [71].

Схема 1.12



Как уже было выше сказано [20, 57, 68, 70, 71], металлокомплексы являются перспективными объектами для исследования с целью создания новых ЛС. С помощью металлокомплексов могут быть снижены негативные эффекты, возникающие при использовании ЛП, содержащих неорганические соли, полностью диссоциирующие с образованием ионов металлов. Кроме того, ионы металлов могут изменять величину и направленность фармакологических эффектов органических соединений – лигандов вследствие изменения формы, размера, распределения зарядов и окислительно-восстановительных потенциалов систем [72–74]. Интерес к подобным соединениям не утрачен, например, оригинальные сульфаниламидсодержащие салицилидентиосемикарбазидаты и салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидаты меди(II) **18** и никеля(II) **19** синтезированы на основе сульфаниламидов (Sm), таких как стрептоцид, сульфацил, норсульфазол, этазол, сульфадимезин и сульфапиридазин. Реакция протекает при молярном соотношении 1:1:1 вышеуказанных сульфаниламидов (Sm), гидрата диацетата меди(II) или тетрагидрата диацетата никеля(II), тиосемикарбазона или 4-фенилтиосемикарбазона салицилового альдегида в среде метанола при 50–55°C и перемешивании в течение 50–60 мин на магнитной мешалке [24].

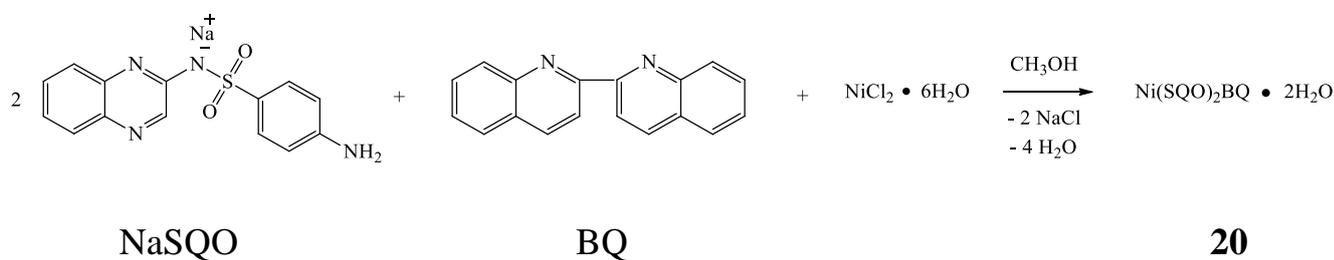
Схема 1.13



$R = H, C_6H_5$; $Sm = 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NH_2, 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NHCOCH_3, 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NH-C_3H_2NS, 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NH-C_2N_2S(C_2H_5), 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NH-C_4HN_2(CH_3)_2, 4-NH_2-C_6H_4-SO_2NH-C_4H_2N_2(OCH_3)$; $n = 1, 2, 3$.

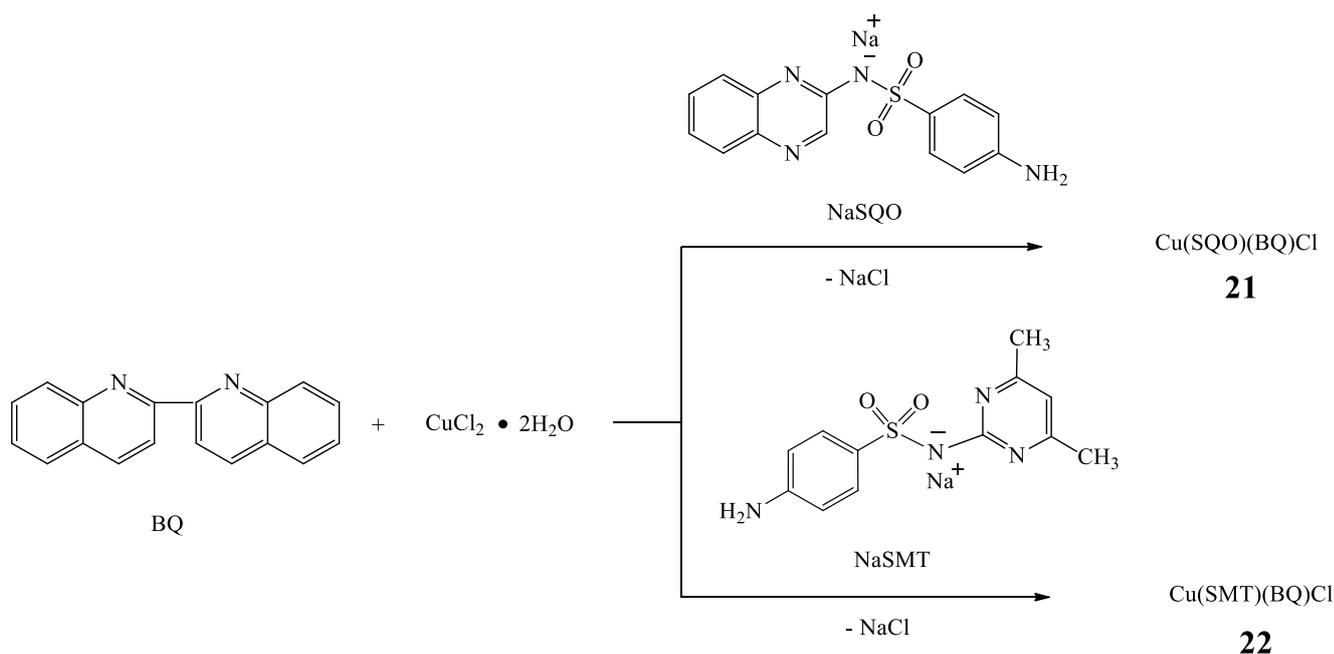
В 2018 году аргентинскими учёными были получены три тройных комплекса **20**, **21**, **22** сульфахиноксалина (SQO) и сульфаметазина (SMT) в метаноле с солями Cu(II) или Ni(II) и 2,2'-бихинолином (BQ) в качестве вспомогательного лиганда. Структура соединений подтверждена методом РСА [75].

Схема 1.14



Соединения **21** и **22** были получены в среде метанола при нагревании в течение 2 часов и другом молярном соотношении реагентов 1:1:1 [75]:

Схема 1.15



Сульфаниламиды и их производные способны образовывать хелатные комплексы с ионами переходных металлов, такими как никель, так как содержат донорные атомы (N, O и S). С целью получения новых металлопрепаратов с потенциальной биологической активностью синтезированы комплексы никеля(II) с сульфаниламидом **23** и сульфамеразином **24**. Соединения **23** и **24** были получены двумя способами – методом микроволнового облучения и традиционным методом синтеза при нагревании в ацетоне смеси сульфаниламида (SA) или сульфамеразина (SM) и соли $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при 35°C в течение 3 часов [76].

Схема 1.16

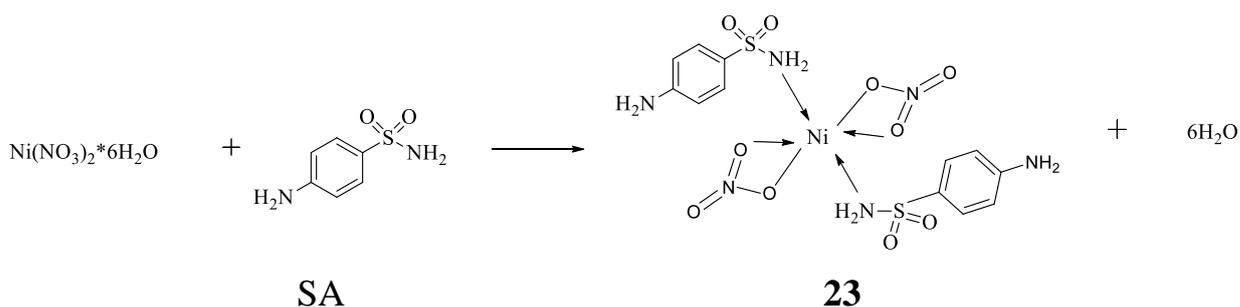
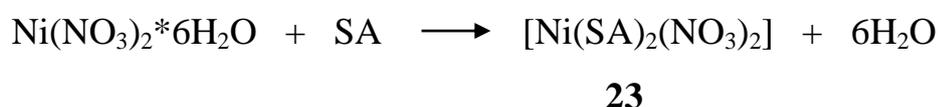
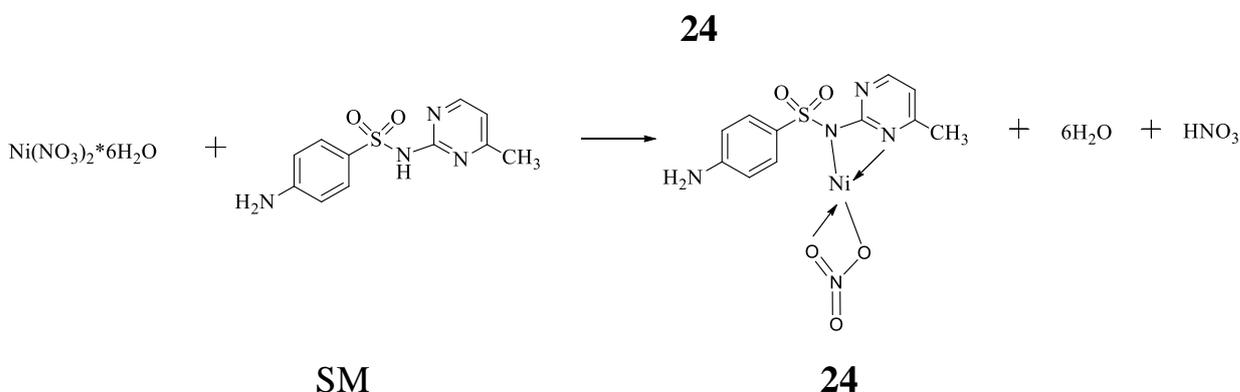


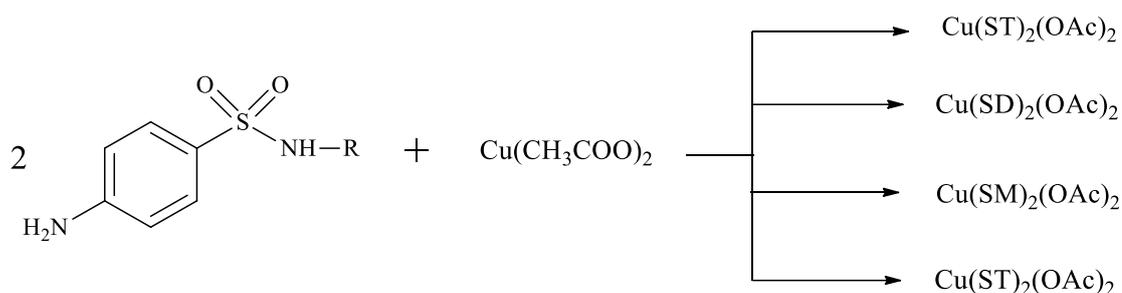
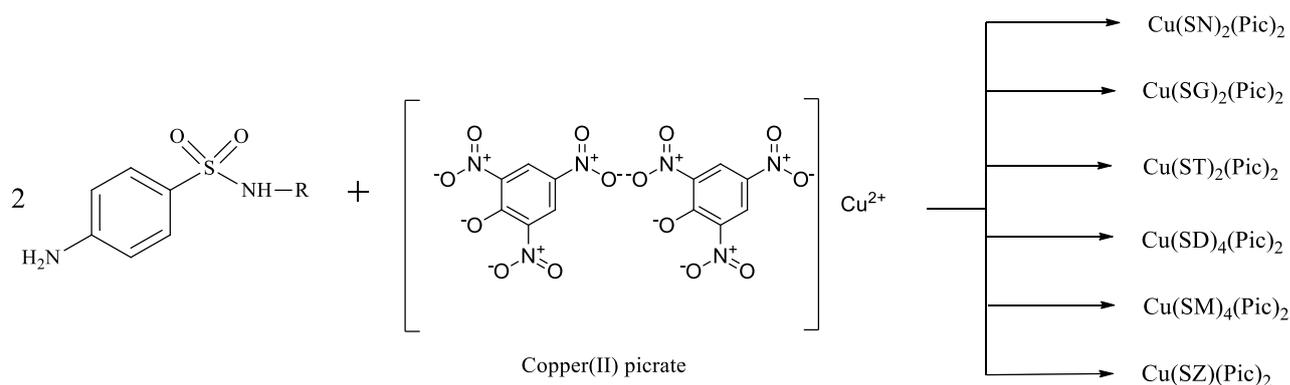
Схема 1.17



Медь(II) ацетатный **25** и медь(II) пикратный комплексы **26** сульфаниламидов, а именно, сульфаниламида (SN), сульфатуанидина (SG),

сульфатиазола (ST), сульфадиазина (SD), сульфамеразина (SM) и сульфаметазина (SZ) были получены индийскими учёными в 1977 году [77]. Комплексы меди(II) ацетата синтезированы при добавлении раствора соли металла (0.01 M) в этаноле к раствору сульфаниламида (0.02 M) в разбавленном этаноле и дальнейшем кипячении. Пикратные комплексы Cu(II) образованы аналогично. Установлен состав комплексов, при этом выявлено, что все исследуемые сульфаниламиды образуют комплексы 1:2 с меди(II) ацетатом, с меди(II) пикратом состав комплексов меняется: сульфаметазин (SZ) образует комплекс 1:1, сульфаниламид (SN), сульфагуанидин (SG) и сульфатиазол (ST) образуют комплексы 1:2, а сульфадиазин (SD) и сульфамеразин (SM) дают комплексы 1:4.

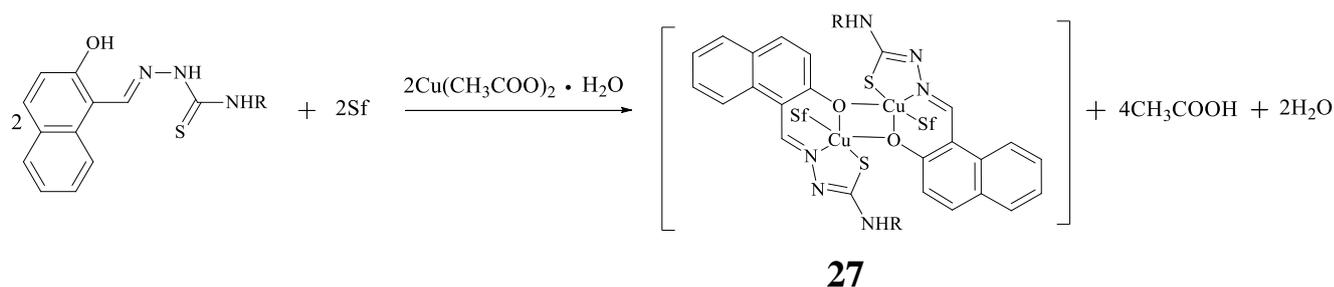
Схема 1.18

**25****26**

R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (ST), C₄H₃N₂ (пиримидин-2-ил) (SD), C₅H₅N₂ (4-метилпиримидин-2-ил) (SM), C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил) (SZ), H (SN), C(=NH)NH₂ (SG).

Ранее было показано, что Гуля А.П., Присакарь В.И., Цапков В.И. и коллеги получили оригинальные сульфаниламидсодержащие салицилидентиосемикарбазидаты и салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидаты меди(II) и никеля(II) [24]. В продолжение работ ими же синтезированы сульфаниламидсодержащие нафталидентиосемикарбазидаты и нафталиден-4-фенилтиосемикарбазидаты меди(II) **27** по аналогичной методике на основе сульфаниламидов (Sf), таких как стрептоцид, сульфацил, норсульфазол, этазол и сульфадимезин. Реакция протекает при молярном соотношении 1:1:1 вышеуказанных сульфаниламидов (Sf), гидрата ацетата меди(II), тиосемикарбазона или 4-фенилтиосемикарбазона 2-гидрокси-1-нафталальдегида в этаноле при 50–55°C и перемешивании в течение 50–60 мин на магнитной мешалке [78].

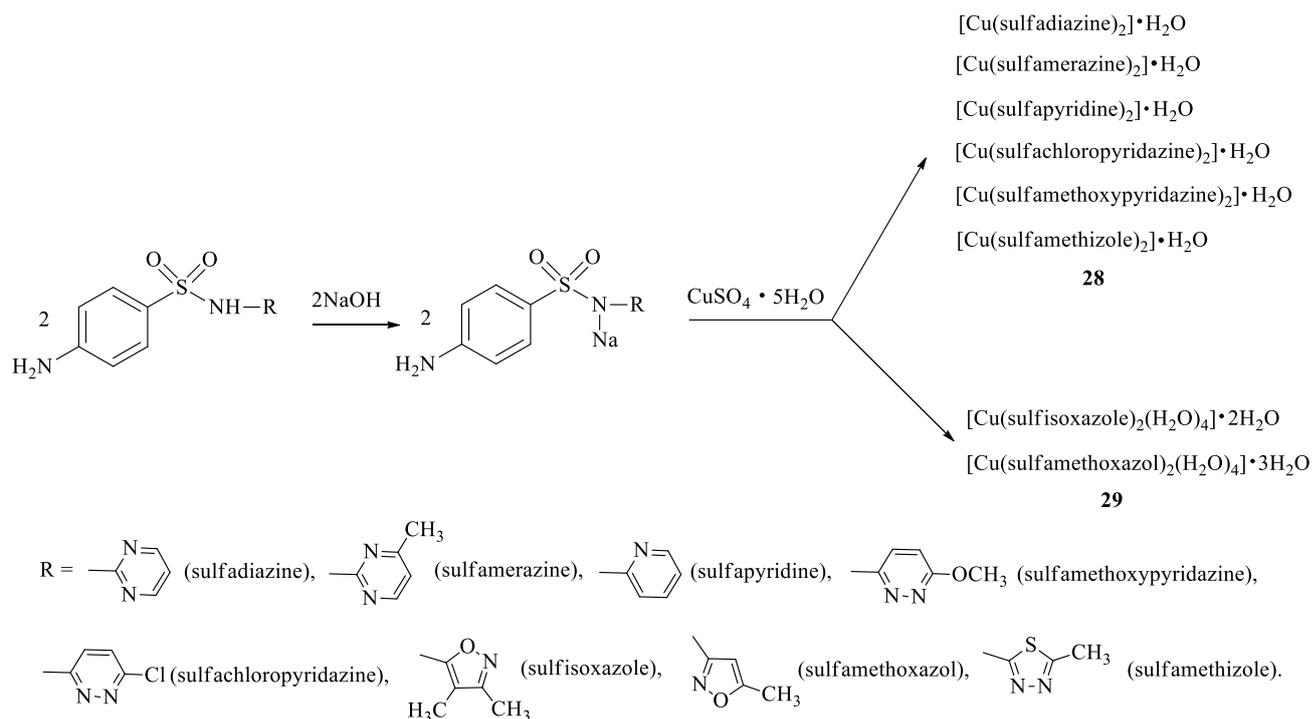
Схема 1.19



R = H, C₆H₅; Sf = 4-NH₂-C₆H₄-SO₂NH₂, 4-NH₂-C₆H₄-SO₂NHCOCH₃,
 4-NH₂-C₆H₄-SO₂NH-C₃H₂NS, 4-NH₂-C₆H₄-SO₂NH-C₂N₂S(C₂H₅),
 4-NH₂-C₆H₄-SO₂NH-C₄HN₂(CH₃)₂.

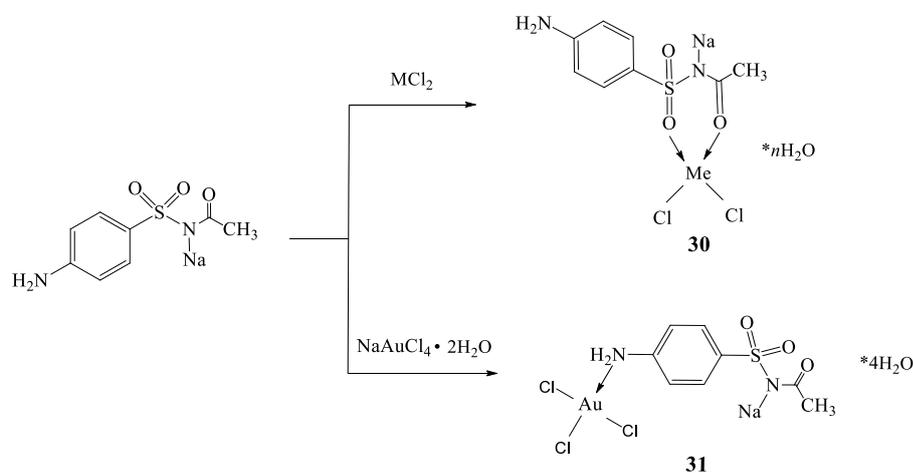
Авторы работы [79] на основе сульфаниламидов в качестве лигандов (L), имеющих гетероциклические заместители в сульфамидной группе, изучали реакцию комплексообразования с пентагидратом меди(II) сульфата в водной среде, предварительно получая натриевые соли с 1 М раствором натрия гидроксида до полного растворения исходных сульфаниламидов при pH 9–10, которая приводит к образованию двух видов комплексных соединений **28** и **29**, соответственно [Cu(L)₂]*nH₂O и [Cu(L)₂(H₂O)₄]*nH₂O.

Схема 1.20



Интересные комплексные соединения сульфацетамида натрия (SAM-Na) с ионами Ag(I), Cu(II), Cd(II), Ca(II), Zn(II), Pd(II) и Au(III) описаны в работах [80, 81]. Fatima AI Al-Khodir в 2015 году получила комплексы **30** [Ca(SAM-Na)(Cl)₂]*5H₂O, [Zn(SAM-Na)(Cl)₂]*3H₂O, [Pd(SAM-Na)(Cl)₂]*3H₂O и **31** [Au(SAM-Na)(Cl)₃]*4H₂O при смешивании метанольного раствора сульфацетамида натрия (SAM-Na) с метанольным раствором ионов каждого металла (CaCl₂, ZnCl₂, PdCl₂, NaAuCl₄*2H₂O) в соотношении 1:1 (ионы металлов:SAM-Na) и нагревании при 60–70°C в течение 3 часов [80].

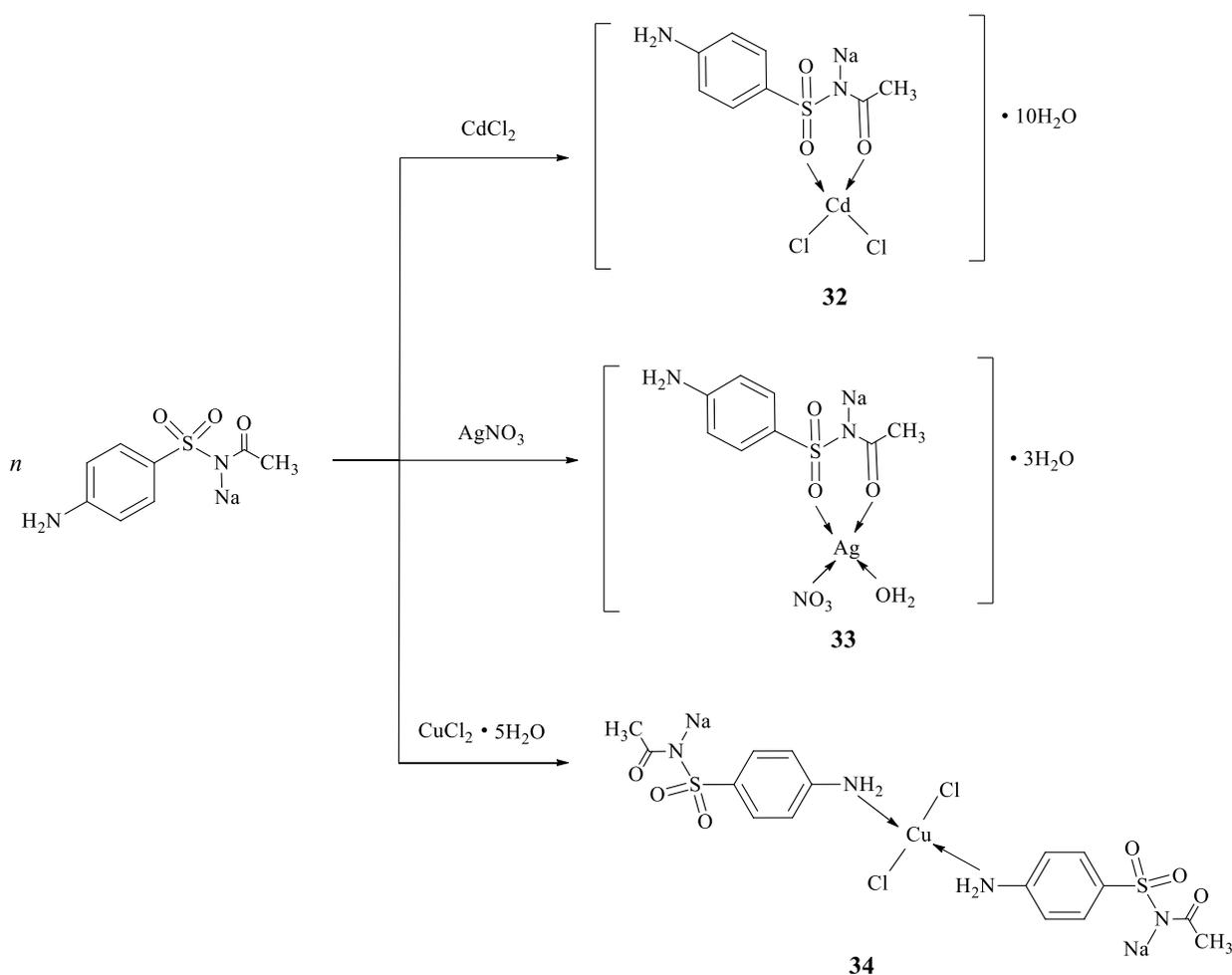
Схема 1.21



$M = \text{Ca(II)}, \text{Zn(II)}, \text{Pd(II)}; n = 3, 5.$

Аналогичные комплексные соединения **32**, **33**, **34** синтезированы Samy M. El-Megharbel в 2016 году при взаимодействии водных растворов CdCl_2 , AgNO_3 , $\text{CuCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с раствором сульфацетамида натрия в метаноле в соотношении 1:1 для Cd(II) , Ag(I) и 1:2 для Cu(II) , соответственно; далее полученный раствор нагревали при 60°C в течение 2 часов [81].

Схема 1.22

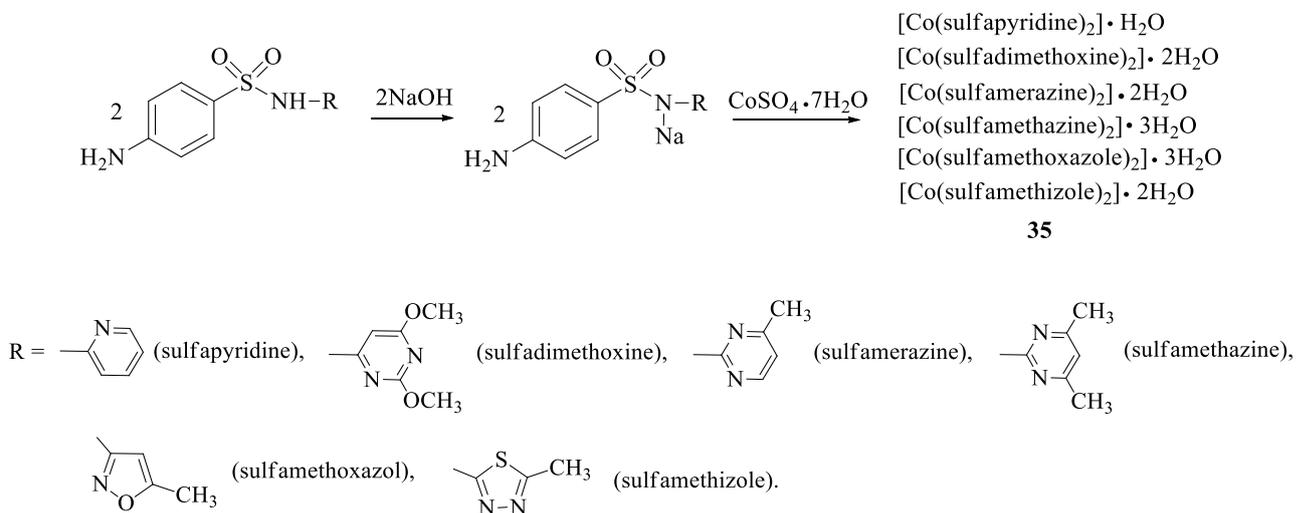


$n = 1, 2.$

С целью исследования противотуберкулёзной активности был синтезирован ряд новых кобальт(II)-содержащих комплексных соединений **35** с общей формулой $[\text{Co}(\text{sulfonamide})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ на основе различных сульфаниламидов, имеющих гетероциклические заместители в сульфамидной группе, по аналогичной методике, описанной в работе [79], предварительно получая

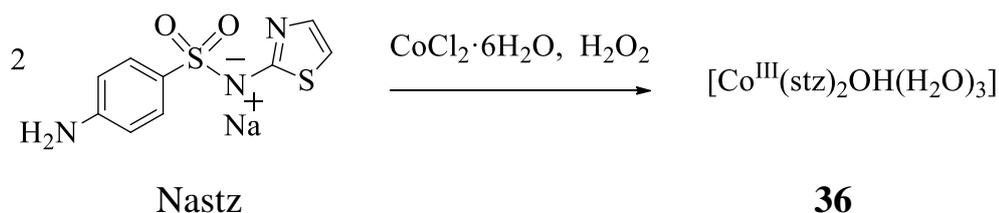
натриевые соли с 1 М раствором натрия гидроксида до полного растворения 0.8 ммоль исходных сульфаниламидов при pH 9–10 с последующим добавлением 0.4 ммоль водного раствора $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [82].

Схема 1.23



Авторы работы [83] указывают, что комплексные соединения с ионами кобальта(II) являются наиболее изученными, предположительно из-за их водной стабильности, доступности и простоты синтеза. В связи с этим, а также с целью исследования биологической активности, Pontoriero A. с соавторами [83] изучали реакцию сульфатиазола натрия (Nastz) и гексагидрата хлорида кобальта(II) в присутствии H_2O_2 , которая приводит к получению комплексного соединения коричневого цвета **36** $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{stz})_2\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_3]$. Раствор H_2O_2 для окисления Co(II) до Co(III) в присутствии сульфатиазолатата добавляли в избытке для того, чтобы вызвать полное окисление Co(II).

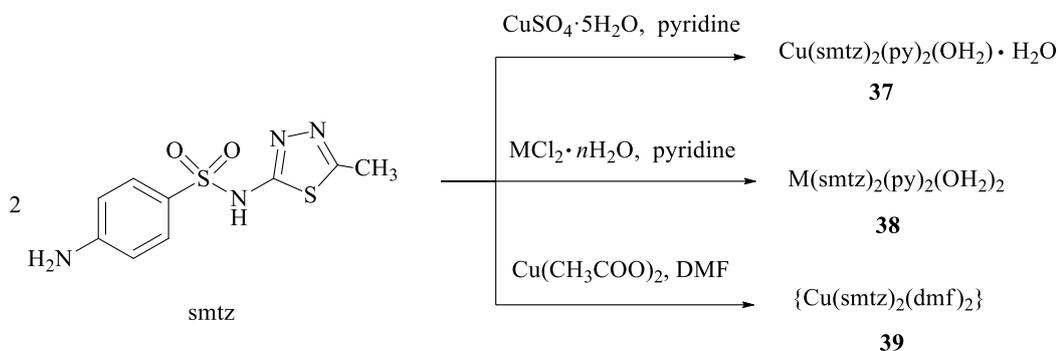
Схема 1.24



В работе [84] показано, что образование комплексных соединений **37**, **38**, **39** с солями меди(II), кобальта(II), никеля(II) и цинка(II) с сульфаметизолом (smtz)

осуществляется в водной среде присутствии пиридина (py) или в среде диметилформаида (DMF), кристаллическая структура соединений подтверждена методом РСА:

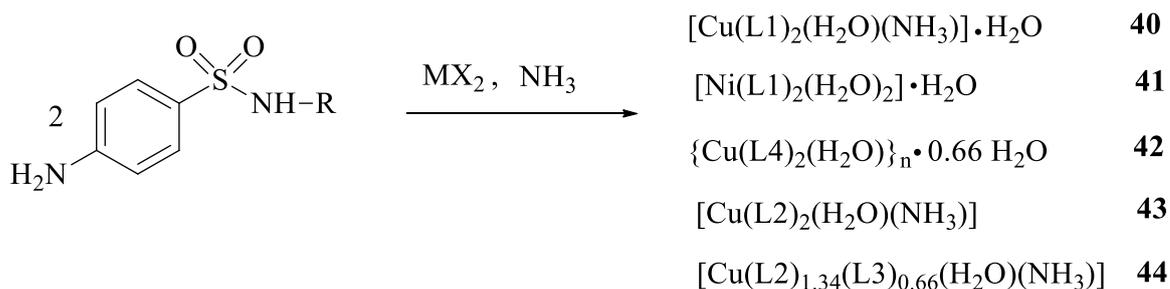
Схема 1.25

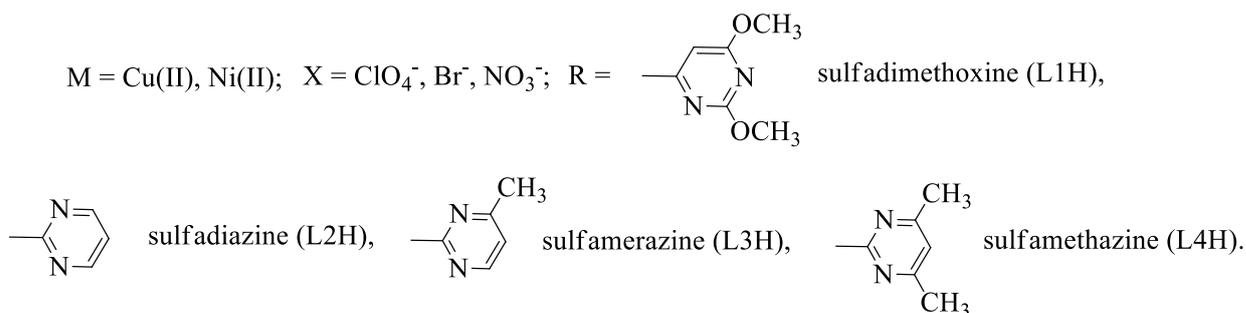


$\text{M} = \text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II}), \text{Zn}(\text{II}); n = 6, 2.$

Французскими учёными синтезированы пять комплексных соединений с ионами меди(II) и никеля(II) на основе четырёх сульфаниламидов в качестве лигандов: сульфадиметоксина (L1H), сульфадиазина (L2H), сульфамеразина (L3H) и сульфаметазина (L4H). Комплексы получены в присутствии раствора аммиака в качестве депротонирующего агента. Однако, в аммиачной среде, ионы меди(II) и никеля(II) могут образовывать нерастворимые гидроксиды. Для того, чтобы избежать образования нерастворимых гидроксидов металлов, к раствору солей металлов и сульфаниламида в метаноле добавляли по каплям избыток концентрированного раствора аммиака (25%) с образованием растворимых комплексов $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_x]^{2+}$ и $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_x]^{2+}$, далее при комнатной температуре выделены комплексные соединения **40–44** [85].

Схема 1.26

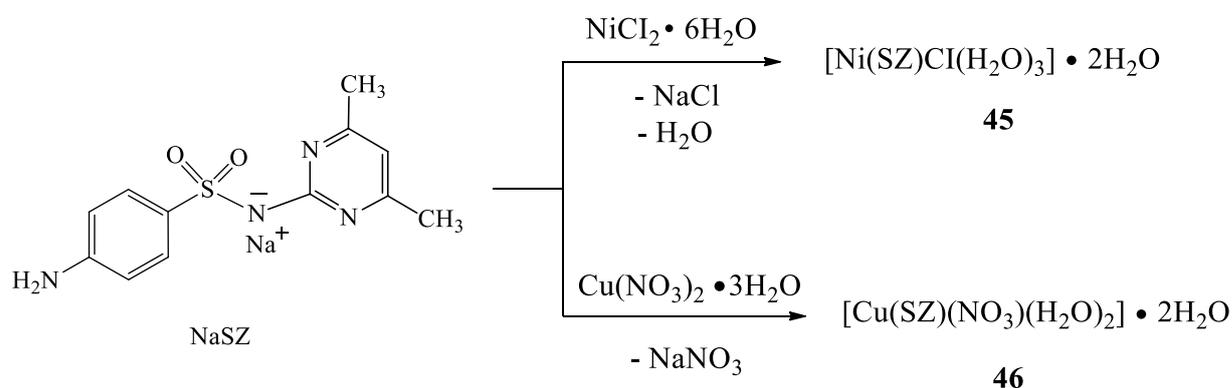




В данном обзоре литературы ранее сообщалось, что получены комплексные серебряные соли сульфаметазина (сульфадимидина, сульфадимезина) [20, 70], синтезированы медь(II) пикратный комплекс [77] и медь(II)-содержащий тройной комплекс сульфаметазина с 2,2'-бихинолином [75], кобальт(II) и медь(II)-содержащий комплексы сульфаметазина описаны в работах [79, 85].

Таким образом, сульфаметазин, как и другие сульфаниламиды, привлекает внимание учёных разных стран в качестве объекта исследования для получения на его основе металл-содержащих комплексных соединений, как в прошлом, так и в настоящее время. Так, в 2013 году египетским учёным Mansour A.M. синтезированы Ni(II), Cu(II)-содержащие комплексы **45** и **46** с сульфаметозином (SZ) в качестве лиганда при добавлении водного раствора сульфаметазина натрия (NaSZ, 1 ммоль) к водному раствору ионов металлов ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 1 ммоль) в отсутствие депротонирующего агента [86].

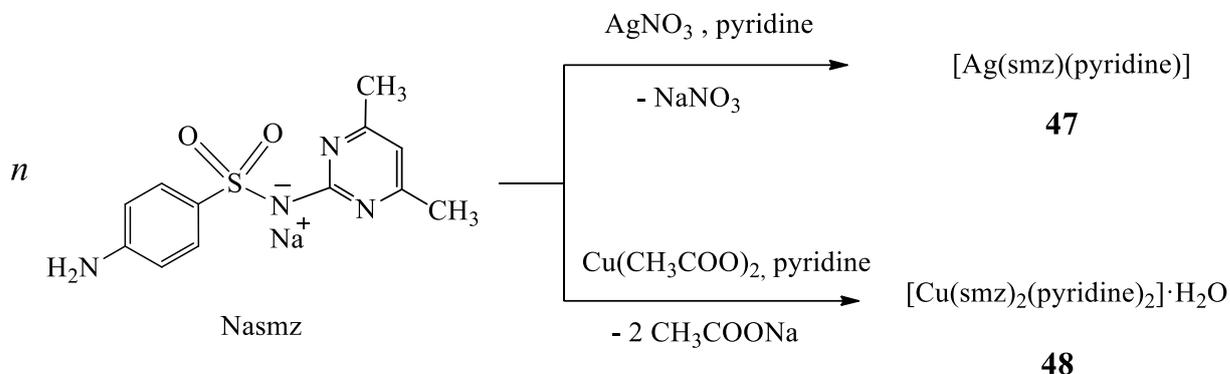
Схема 1.27



Taylor S.M. и Patel U.H. (Индия, 2015 г.) на основе натриевой соли сульфаметазина (Nasmz) при кипячении в течение 3 часов в водно-метанольной

среде получали комплексы с серебра нитратом **47** с выходом 40% и меди(II) ацетатом **48** с выходом 35% [87].

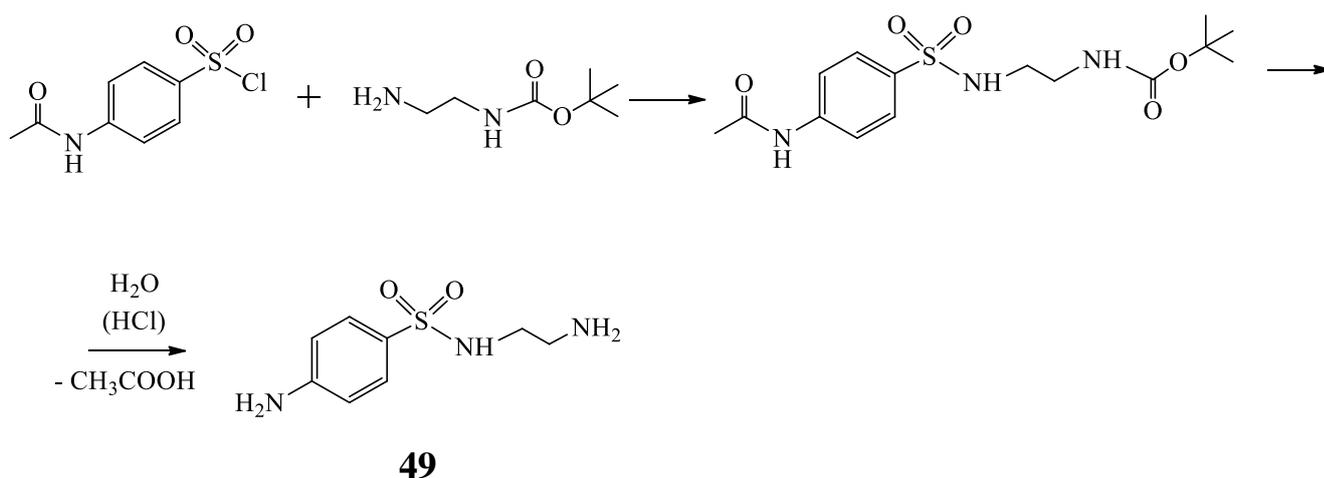
Схема 1.28



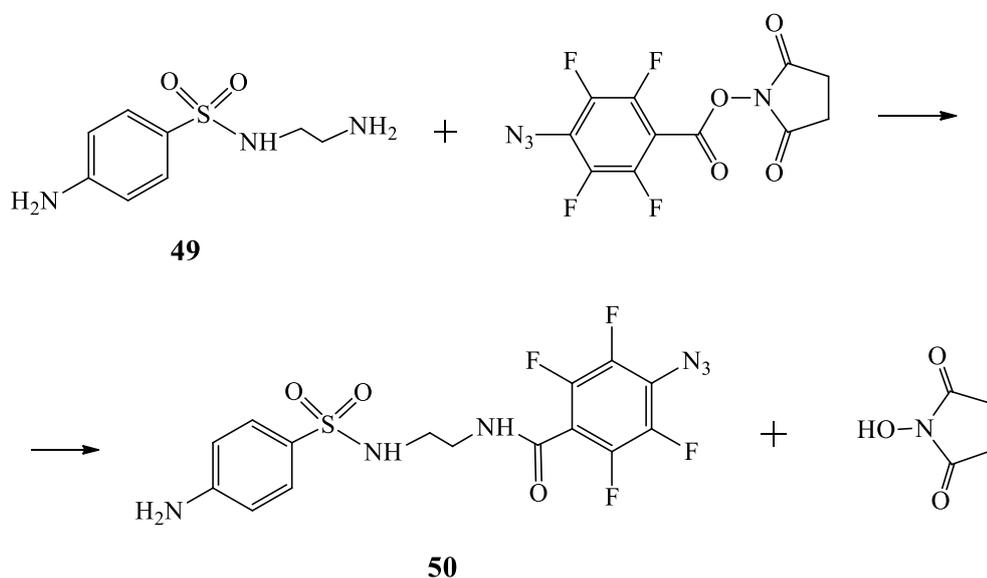
$n = 1, 2.$

Согласно литературы ранее синтезировано большое количество сульфаниламидных производных, которые были модифицированы за счёт введения заместителей, в первую очередь, в сульфамидную группу, а также за счёт получения комплексов сульфаниламидов с различными металлами. Но в связи с сохраняющимся интересом к данной группе веществ работы по синтезу новых сульфаниламидов, а не только их комплексных соединений ведутся и в настоящее время.

Так, в 2019 году китайскими учёными были получены оригинальные соединения класса сульфаниламидов **49** и **50**, из которых синтезированы высокоэффективные реагенты – диазо-азиды для прямого включения в белки и их маркировки [88]. Синтез включает несколько стадий: на первой стадии из 4-ацетамидобензол-1-сульфонилхлорида амидированием с *t*-бутил(2-аминоэтил)карбаматом выделен промежуточный продукт *t*-бутил[2-(4-ацетамидофенилсульфонамидо)этил]карбамат, из которого после кислотного гидролиза под действием хлористоводородной кислоты получен 4-амино-*N*-(2-аминоэтил)бензол-1-сульфонамид **49**.



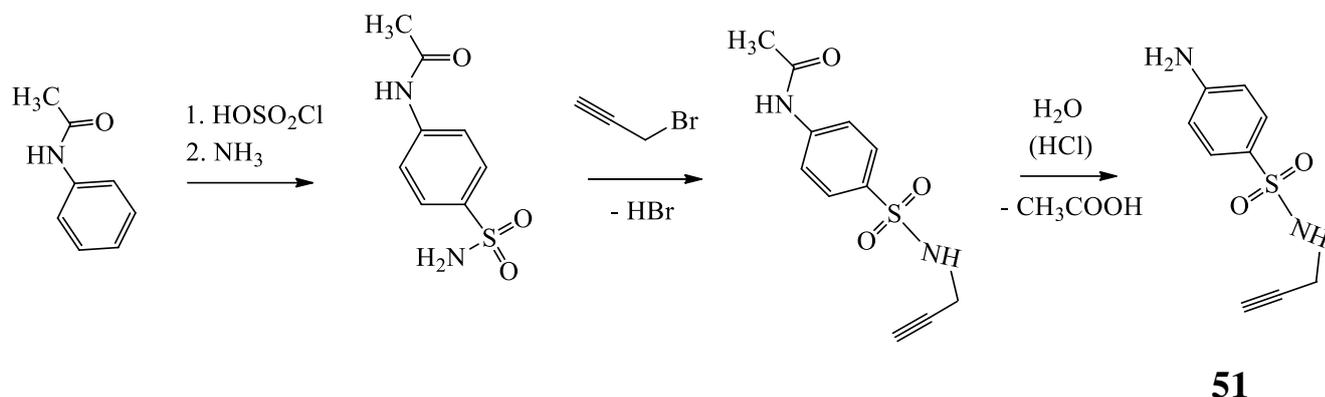
Далее 4-амино-*N*-(2-аминоэтил)бензол-1-сульфонамид **49** реагирует при комнатной температуре с 1-[[4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензоил)окси]-пирролидин-2,5-дионом с образованием *N*-{2-[(4-аминобензол-1-сульфонил)амино]этил}-4-азидо-2,3,5,6-тетрафторобензамида **50** [88].



Авторами работы [19] получены новые сульфаниламиды **52** и **53**, содержащие фрагмент 1,2,3-триазола. Синтез осуществляют в несколько стадий: в начале используют классический способ получения сульфаниламидов из исходного ацетанилина в среде ацетона, действуя хлорсульфоновой кислотой (стадия сульфохлорирования) и раствором гидроксида аммония (стадия амидирования) выделяют промежуточное соединение 4-(*N*-ацетиламино)бензол-1-

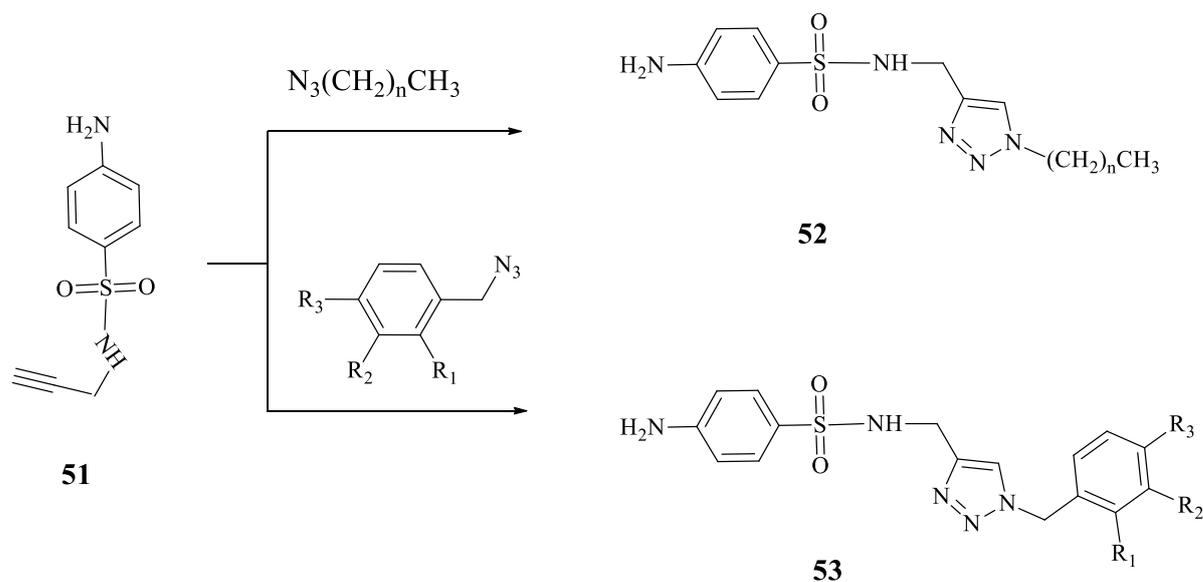
сульфонамид. Далее при добавлении 3-бромпроп-1-ина к 4-(*N*-ацетиламино)бензол-1-сульфонамиду получают пропаргильное промежуточное соединение, которое гидролизуют под действием хлористоводородной кислоты до 4-амино-*N*-(проп-2-инил)бензолсульфонамида **51**.

Схема 1.31



К раствору 4-амино-*N*-(проп-2-инил)бензолсульфонамида **51** в смеси *t*-BuOH:H₂O (1:1) добавляют избыток алкилазида, в результате чего образуются 4-амино-*N*-[(1-алкил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]бензолсульфонамиды **52**. Аналогично получают 4-амино-*N*-[(1-*R*-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]бензолсульфонамиды **53** при взаимодействии 4-амино-*N*-(проп-2-инил)бензолсульфонамида **51** с избытком арилазида [19]:

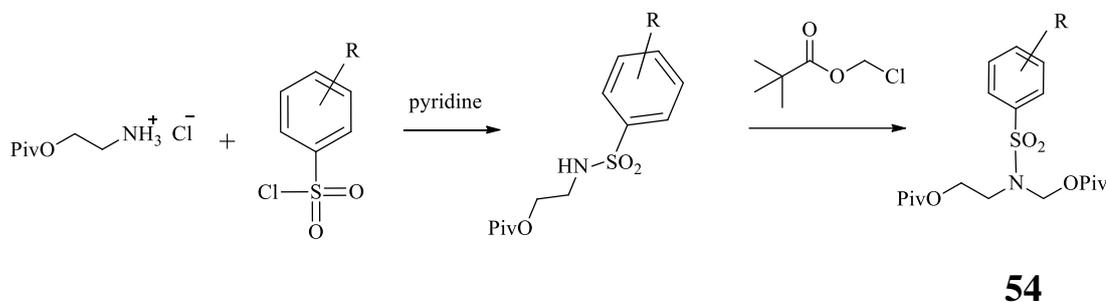
Схема 1.32



$n = 4, 5, 7, 9, 11, 15$ (**52**); $R_1 = \text{H, Cl, F}$; $R_2 = \text{H, CH}_3, \text{Cl}$; $R_3 = \text{H, NO}_2, \text{Cl, F}$ (**53**).

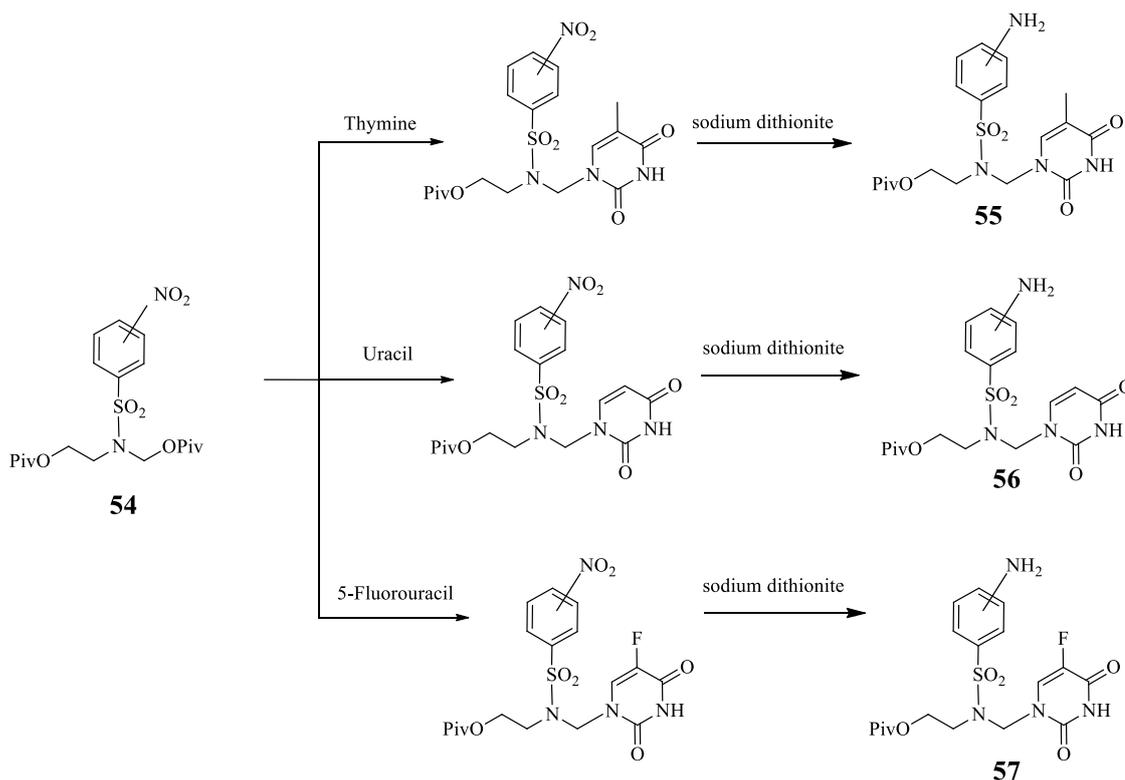
Gawin R. с соавторами [22] получили сульфаниламиды, содержащие фрагменты тимина **55**, урацила **56**, а также 5-фторурацила **57**, взаимодействием 2-, 3- или 4-нитро-*N*-(2-пивалоилоксиэтил)-*N*-(пивалоилоксиметил)бензолсульфонамидов **54** с пиридиновыми нуклеосообразованиями и последующим восстановлением нитрогруппы дитионитом натрия (схема 1.34). Предварительно реакцией амидирования бензолсульфонилхлоридов с 2-пивалоилоксиэтиламина гидрохлоридом синтезированы исходные *N*-(2-пивалоилоксиэтил)бензолсульфонамиды, из которых далее реакцией с хлорметилпивалатом получены промежуточные *N*-(2-пивалоилоксиэтил)-*N*-(пивалоилоксиметил)бензолсульфонамиды **54** (схема 1.33).

Схема 1.33



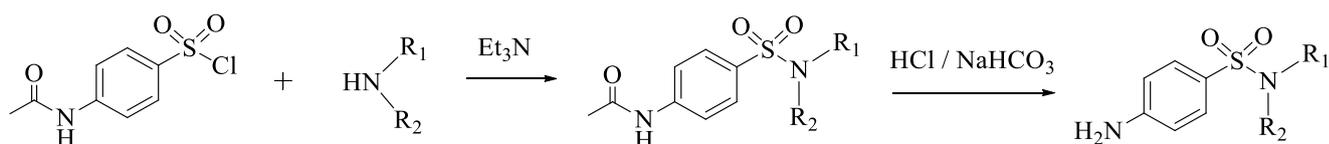
R = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂.

Схема 1.34



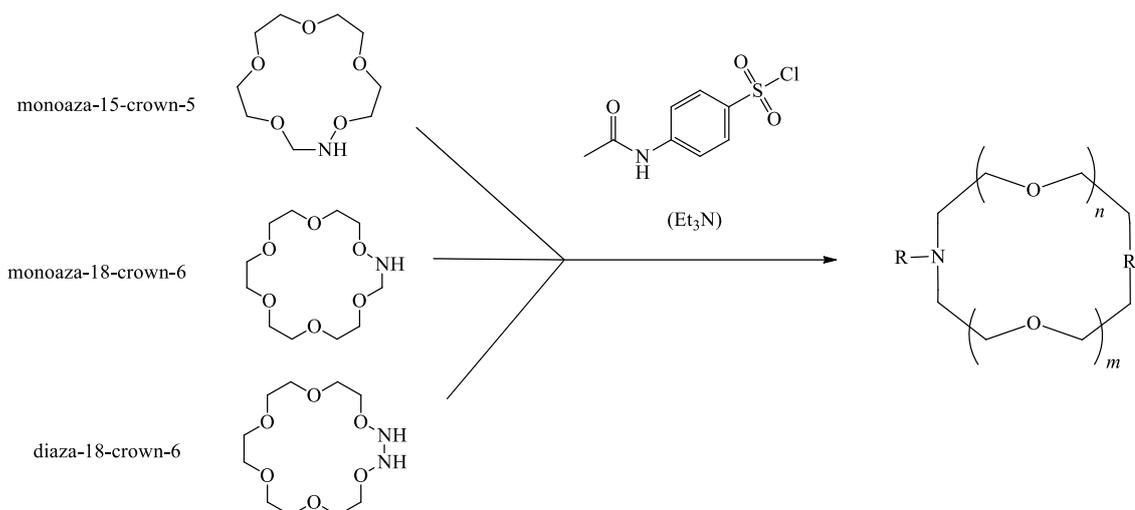
В 2018 году совместно российскими и израильскими учёными [89] классическим способом получены новые сульфаниламиды **58** с целью изучения их антибактериальной активности. Исходным продуктом являлся 4-ацетиламинобензолсульфонилхлорид, который вводили в стадию амидирования с различными замещёнными аминами, как алифатическими, ароматическими, так и гетероциклическими в присутствии триэтиламина. Далее снимали ацетильную защиту кислотным гидролизом: к *N*-замещённому 4-ацетиламинобензолсульфонамиду в метаноле добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего проводили нейтрализацию раствором натрия гидрокарбоната.

Схема 1.35

**58**

$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3; R_1 = \text{H}, R_2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}; R_1 = \text{H}, R_2 = (\text{CH}_3)_3\text{C}; R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ph}; R_1 = \text{H}, R_2 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4; R_1 = \text{H}, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2; R_1 = \text{H}, R_2 = (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}; R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3; R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2; R_1 = \text{H}, R_2 =$

В работе [90] с целью изменения гидрофильно-гидрофобных свойств сульфаниламидов изучено взаимодействие азкараун-эфиров с 4-ацетиламинобензолсульфохлаоридом в среде диоксана в присутствии триэтиламина с образованием сульфаниламидсодержащих краун-эфиров **59–61**. Авторами работы показано, что взаимодействием 18-краун-6 с 4-аминобензолсульфамидом и 4-аминобензолсульфогуанидином получены комплексы состава 1:2.

**59–61**

$\text{R} = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$; $\text{R}^1 = \text{O}$, $n = 1$, $m = 2$ (**59**); $\text{R}^1 = \text{O}$, $n = 2$, $m = 2$ (**60**); $\text{R}^1 = \text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, $n = 2$, $m = 2$ (**61**).

1.2.3. Синтез сульфаниламидов, относящихся к II и III группе

Известно, что сульфаниламиды II группы (раздел 1.1, рисунок 1.1) имеют заместители как в первичной ароматической аминогруппе (ацилированные), так и в сульфамидной группе. К ним относятся ЛС избирательного действия (фталилсульфатаiazол, фталилсульфапиридазин), действующие в просвете кишечника, основным отличием которых является плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, поэтому в просвете кишечника создаются их высокие концентрации.

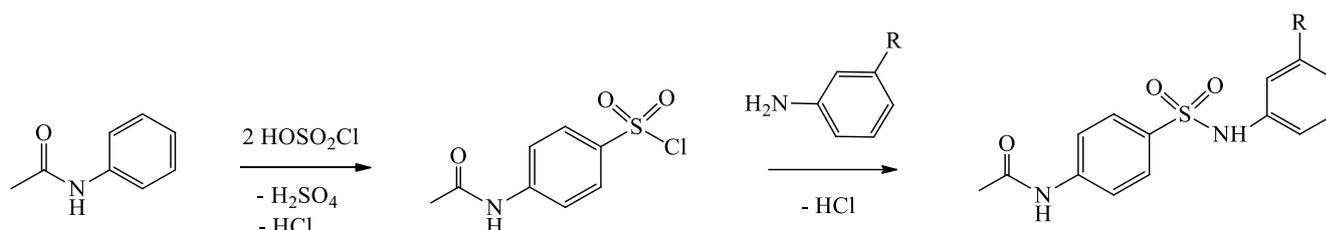
Близкими по принципу действия этой категории ЛС являются сазосоединения, относящиеся к III группе (рисунок 1.1) и имеющие заместители как в аминогруппе (азогруппа), так и в сульфамидной группе. Представители этой группы – сазодин, сазосульфапиридин, сазодиметоксин применяются для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона [2, 30, 91].

В связи с тем, что сульфаниламиды, замещённые по аминогруппе и сульфамидной группе, обладают биологической активностью, они также вызывают повышенный интерес исследователей. В этих рядах соединений

найлены вещества, проявляющие широкий спектр фармакологического действия [92]: антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, противоопухолевое, противомаларийное, противоязвенное, противовоспалительное, противосудорожное, антиоксидантное, гипогликемическое, диуретическое, а также антитиреоидные препараты, ингибиторы карбоновой ангидразы, средства для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ-инфекции и кокцидоза [92].

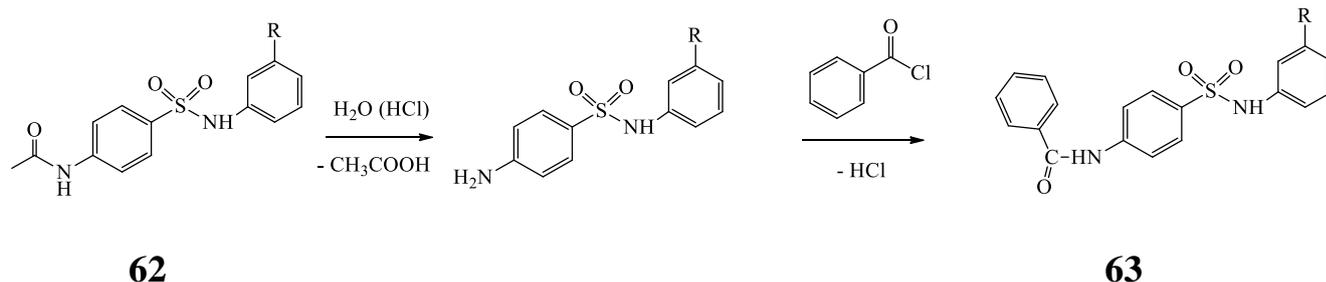
Так, авторами работы [92] получены новые замещённые сульфаниламидов, установлена структура комплексом современных методов и изучена их биологическая активность. Синтез осуществляют в несколько стадий: в начале используют классический способ получения сульфаниламидов из исходного ацетанилина в среде хлороформа, действуя хлорсульфоновой кислотой (стадия сульфохлорирования), далее полученный 4-(ацетиламино)бензолсульфонилхлорид добавляют к анилину или 3-хлоранилину (стадия амидирования), выделяя соответствующие *N*-[4-(фенил(3-хлорфенил)сульфамоил)фенил]ацетамиды **62**.

Схема 1.37

**62**

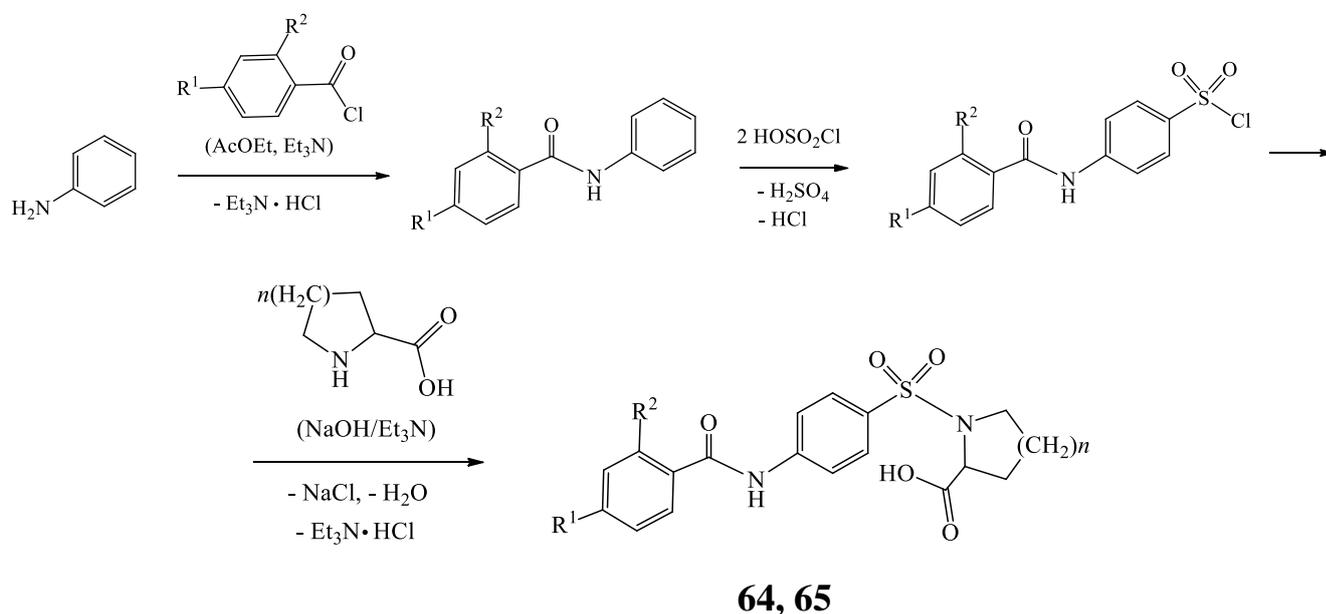
R = H, Cl.

Соединения **62** гидролизуют под действием хлористоводородной кислоты до 4-амино-*N*-фенил(3-хлорфенил)бензолсульфонамидов, на которые действуют бензоилхлоридом, получая *N*-{4-[фенил(3-хлорфенил)сульфамоил]фенил}бензамиды **63**.



R = H, Cl.

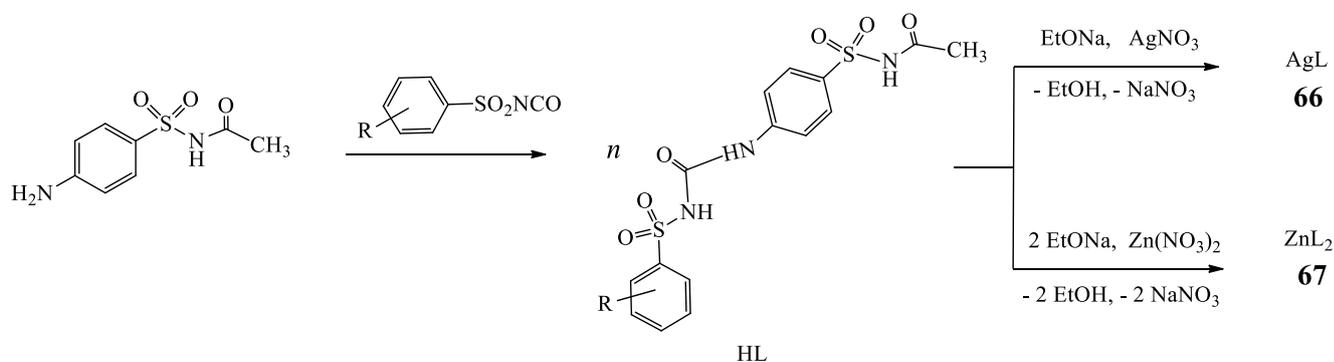
Работа [23] посвящена созданию новых ингибиторов матричных металлопротеиназ, которые являются ацилированными по первичной ароматической аминогруппе сульфаниламидами, содержащими фрагменты циклических аминокислот – L-пролина **64** и L,D-пипеколиновой кислоты **65**. Соединения **64**, **65** получены в три стадии по стандартной схеме получения сульфаниламидов. На первой стадии ацилированием анилина соответствующими производными бензоилхлорида в этилацетате в присутствии триэтиламина получены бензамиды, которые далее вводили в реакцию с хлорсульфоновой кислотой и выделяли арилсульфонилхлориды. На третьей стадии арилсульфонилхлориды реагировали с циклическими аминокислотами (L-пролином или L,D-пипеколиновой кислотой) [23].



$R^1 = \text{Cl, H, F; } R^2 = \text{H, Cl; } n = 1$ (**64**); $R^1 = \text{Cl, H; } R^2 = \text{H, Cl; } n = 2$ (**65**).

Реакцией сульфацетамида с арилсульфонилизотиоцианатами синтезирован ряд ацилированных производных, а именно, уреидопроизводных сульфацетамида, которые далее были использованы в качестве лигандов для получения металлокомплексов, содержащих Ag(I) и Zn(II), соответственно **66** и **67** [93]. Синтез соединений **66**, **67** осуществлён в две стадии: первоначально к сульфацетамиду в ацетонитриле добавляли арилсульфонилизотиоцианаты при температуре ниже 10°C , выделяя *N*-((4-(3-(арилсульфонил)уреидо)фенил)сульфонил)ацетамиды (лиганды, HL). На второй стадии *N*-((4-(3-(арилсульфонил)уреидо)фенил)сульфонил)ацетамиды переводили в натриевые соли, приливая раствор натрия гидроксида в этаноле, далее добавляли водный раствор соли металла (Zn(II) нитрата или Ag(I) нитрата) в мольных соотношениях (уреидопроизводное сульфацетамида : ион металла) 2:1 для соединений цинка и 1:1 для производных серебра, соответственно [93].

Схема 1.40

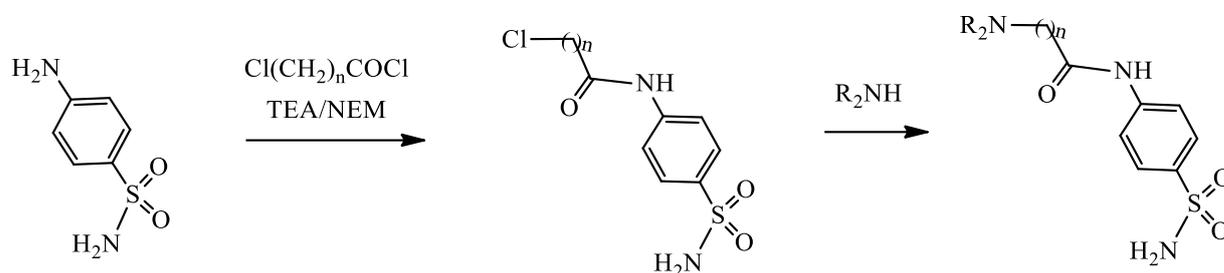
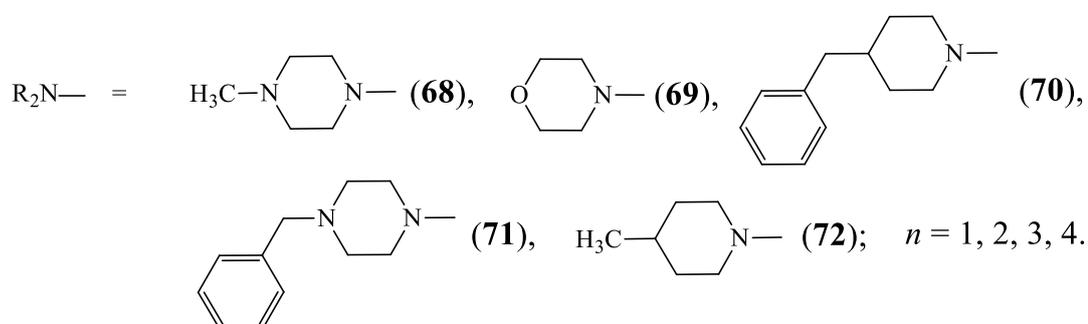


$R = \text{H, 4-F, 4-Cl, 4-Me, 2-Me; } n = 1, 2$.

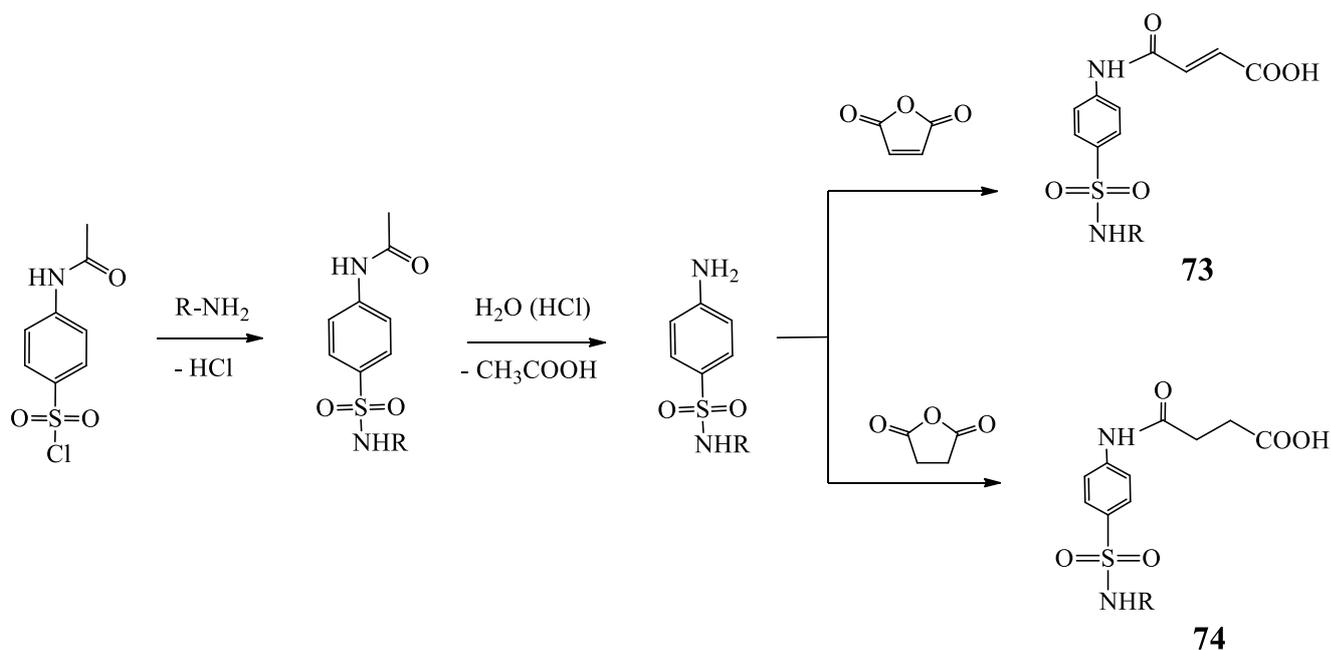
Совместно турецкими и итальянскими учёными получен ряд новых ацилированных производных сульфаниламида, содержащих фрагменты гетероциклических аминов, таких как метилпиперазин **68**, морфолин **69**, бензилпиперидин **70**, бензилпиперазин **71**, метилпиперидин **72**, ацилированием сульфаниламида с 3-хлорпропионилхлоридом (или хлоралканоилхлоридами с одним, двумя или четырьмя атомами углерода в молекуле) в присутствии триэтиламина (TEA) или *N*-этилморфолин (NEM) и последующим

взаимодействием с вторичными гетероциклическими аминами в абсолютном тетрагидрофуране [94].

Схема 1.41

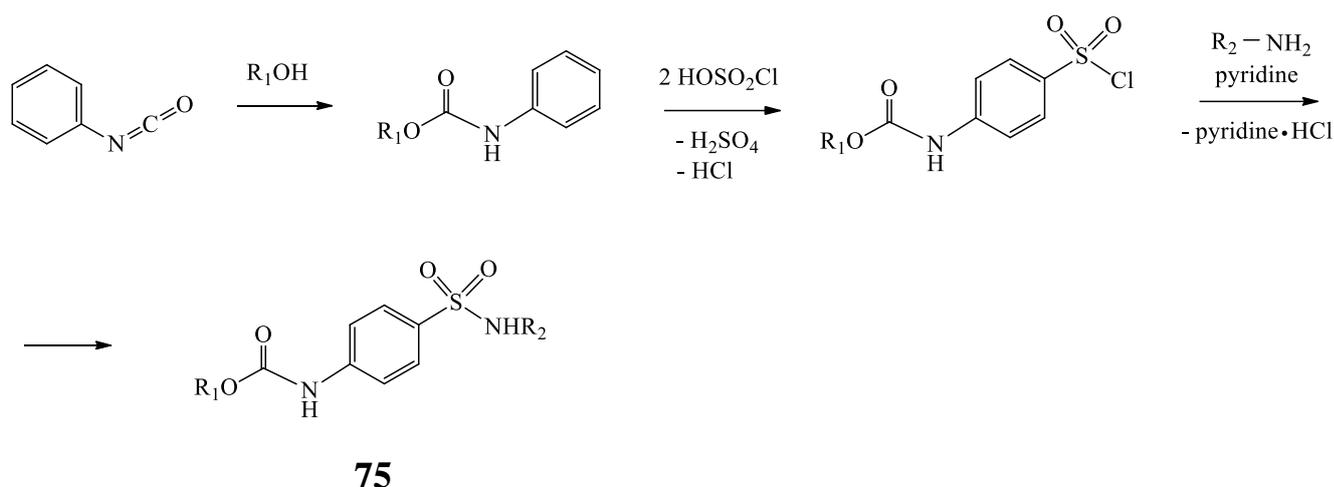
**68-72**

Реакцию ацилирования с малеиновым и янтарным ангидридом использовали для синтеза новых производных сульфаниламидов **73** и **74**, содержащих алкильные заместители в сульфамидной группе [95]. Сначала исходный продукт – 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид вводили в стадию амидирования с различными алифатическими аминами, как ациклическими (бутиламин, дециламин), так и алициклическими (циклогексиламин). Далее проводили кислотный гидролиз при кипячении в присутствии концентрированной хлористоводородной кислоты, после чего реакцию смесь нейтрализовали раствором натрия карбоната. 4-((4-(*N*-Алкилсульфамоил)фенил)амино)-4-оксобут-2-еновую кислоту **73** получали в среде диоксана при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов с малеиновым ангидридом, в аналогичных условиях с янтарным ангидридом синтезировали 4-((4-(*N*-алкилсульфамоил)фенил)амино)-4-оксобутановую кислоту **74**.



R = C₄H₉, CH₃(CH₂)₉, циклогексил.

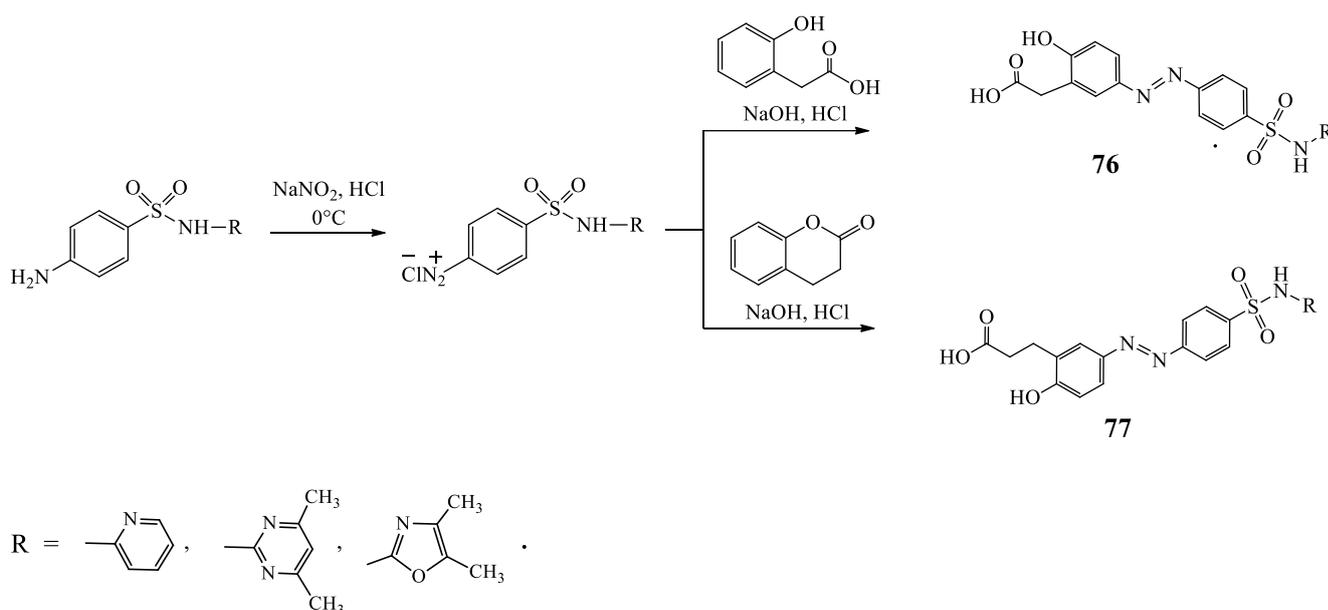
В патентной литературе также встречается информация по синтезу и биологической активности сульфаниламидов, относящихся ко II группе (ацилированных по первичной ароматической аминогруппе) и III группе (содержащих азогруппу). Так, в патенте РФ [96] приведён способ синтеза и результаты широкого спектра исследования биологической активности арил- и гетериламидов карбоалкокسيسульфаниловых кислот **75**. Новые соединения **75** получены с использованием классических стадий синтеза сульфаниламидов. Исходные эфиры фенилкарбаминовой кислоты синтезированы при взаимодействии фенилизотиоцианата с соответствующими алифатическими спиртами, далее с хлорсульфоновой кислотой (стадия сульфохлорирования) получены хлорангидриды карбоалкокسيسульфаниловой кислоты, вступающие в реакцию с замещенными арил- или гетериламинами в присутствии пиридина с образованием целевых продуктов **75**.



$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}; R_2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4; 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; 2\text{-ClC}_6\text{H}_4; 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3; 2\text{-IC}_6\text{H}_4; 3\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{C}_6\text{H}_5; 2,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3; 4\text{-FC}_6\text{H}_4; 1,2,4\text{-триазол-4-ил}; 1,2,4\text{-тиадиазол-2-метил-5-ил}; 1,2,4\text{-тиадиазол-2-бутил-5-ил}.$

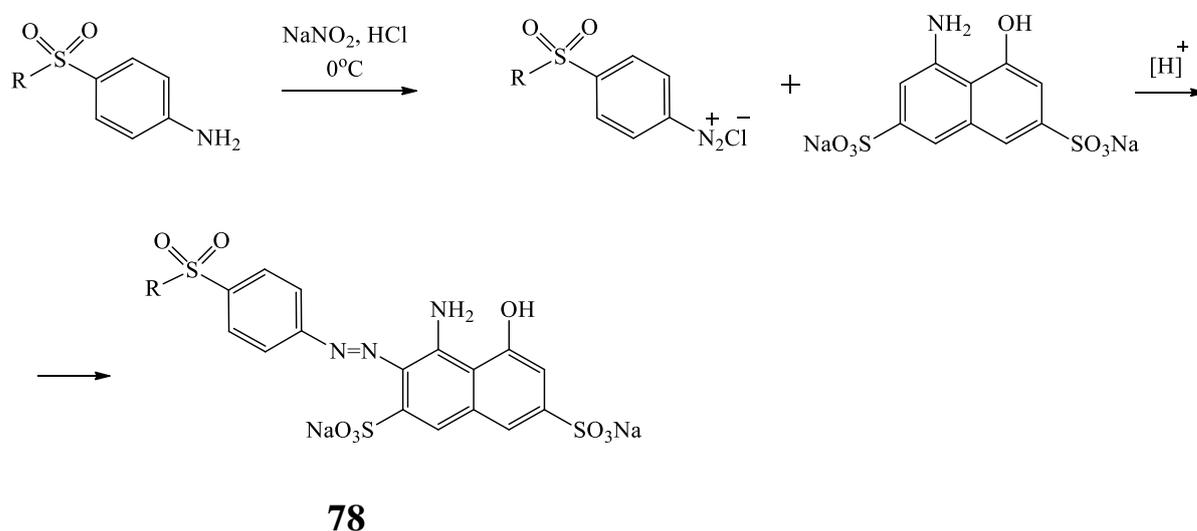
В патенте [97] описан синтез и биологическая активность новых арилазосоединений **76**, **77**, полученных аналогично салазопроизводным (салазодин, салазосульфациридин, салазодиметоксин), относящимся к III группе (рисунок 1.1). Арилазосоединения синтезировали азосочетанием с диазосоединениями. Сначала диазотированием сульфаниламидов (сульфациридина, сульфадимидина, сульфамоксола) получали соли диазония, которые далее реагировали со щелочным раствором азосоставляющих, в качестве последних использовали либо 2-гидроксибензолуксусную кислоту, либо 3,4-дигидро-(2*H*)-1-бензопиран-2-он (или лактон 2-гидроксибензолпропановой кислоты), после подкисления хлористоводородной кислотой выделяли целевые продукты **76**, **77**. В случае 3,4-дигидро-(2*H*)-1-бензопиран-2-она смесь в начале нагревали при 80–90°C до полного гидролиза и растворения лактона, далее раствор охлаждали до 0°C и раствор соли диазония быстро добавляли при перемешивании.

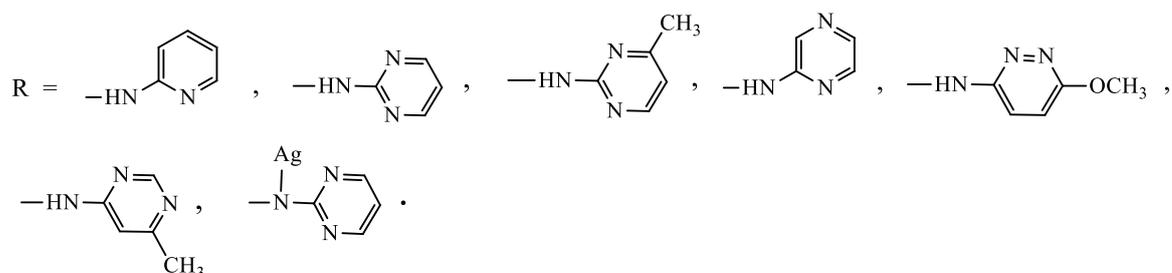
Схема 1.44



Антибактериальные азокрасители **81**, содержащие сульфаниламиды в качестве диазокомпонента для изготовления антибактериальных тканей [98], получены диазотированием с последующим азосочетанием, а также конденсацией с цианурхлоридом (2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином). Азокрасители **81** синтезированы по-стадийно: на первой стадии получали соли диазония на основе различных сульфаниламидов (сульфапиридина, сульфадиазина, сульфамеразина, сульфапиразина, сульфаметоксипиридазина, сульфамонетоксина и сульфадиазина серебра), азосочетанием которых с 4-амино-5-гидроксинафталин-2,7-дисульфонатом натрия при pH 3.5-3.5 выделяли азосоединения **78**.

Схема 1.45





В отдельном реакторе проводили нуклеофильное замещение атома хлора в цианурхлориде взаимодействием с 2,4-диаминобензолсульфонатом натрия (рН 5.0~6.5, 0°C), из полученного соединения синтезировали соль диазония **79**, которую далее вводили в реакцию азосочетания в щелочной среде с ранее полученными соединениями **78** с образованием промежуточных соединений **80**.

Схема 1.46

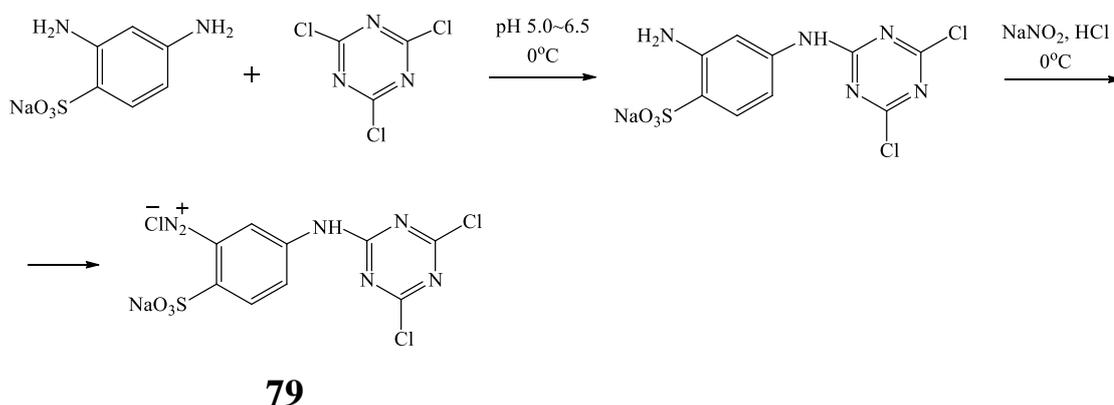
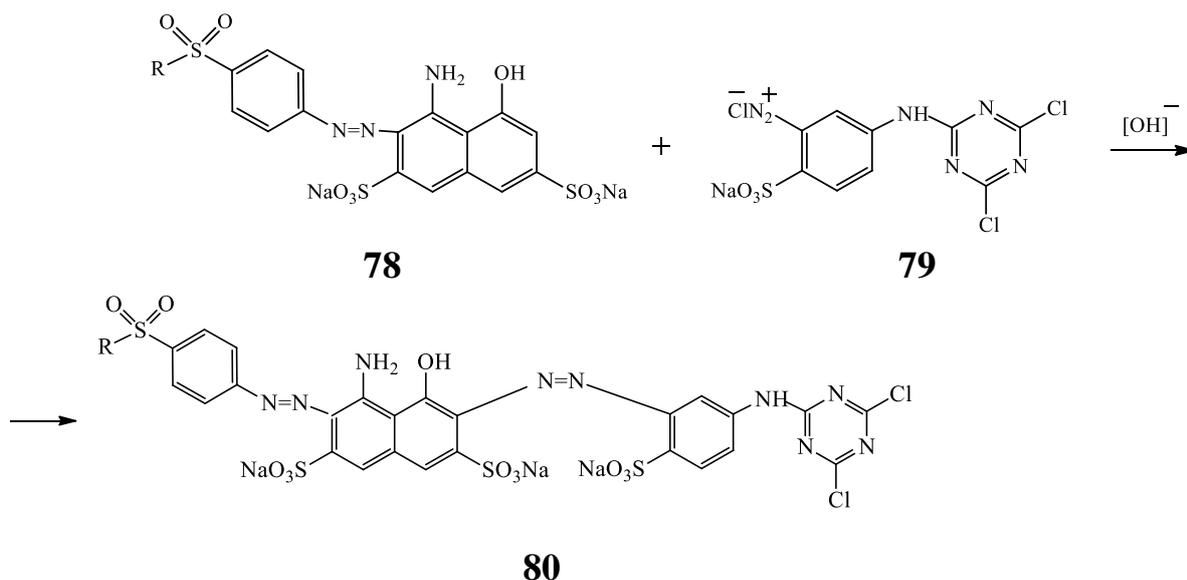


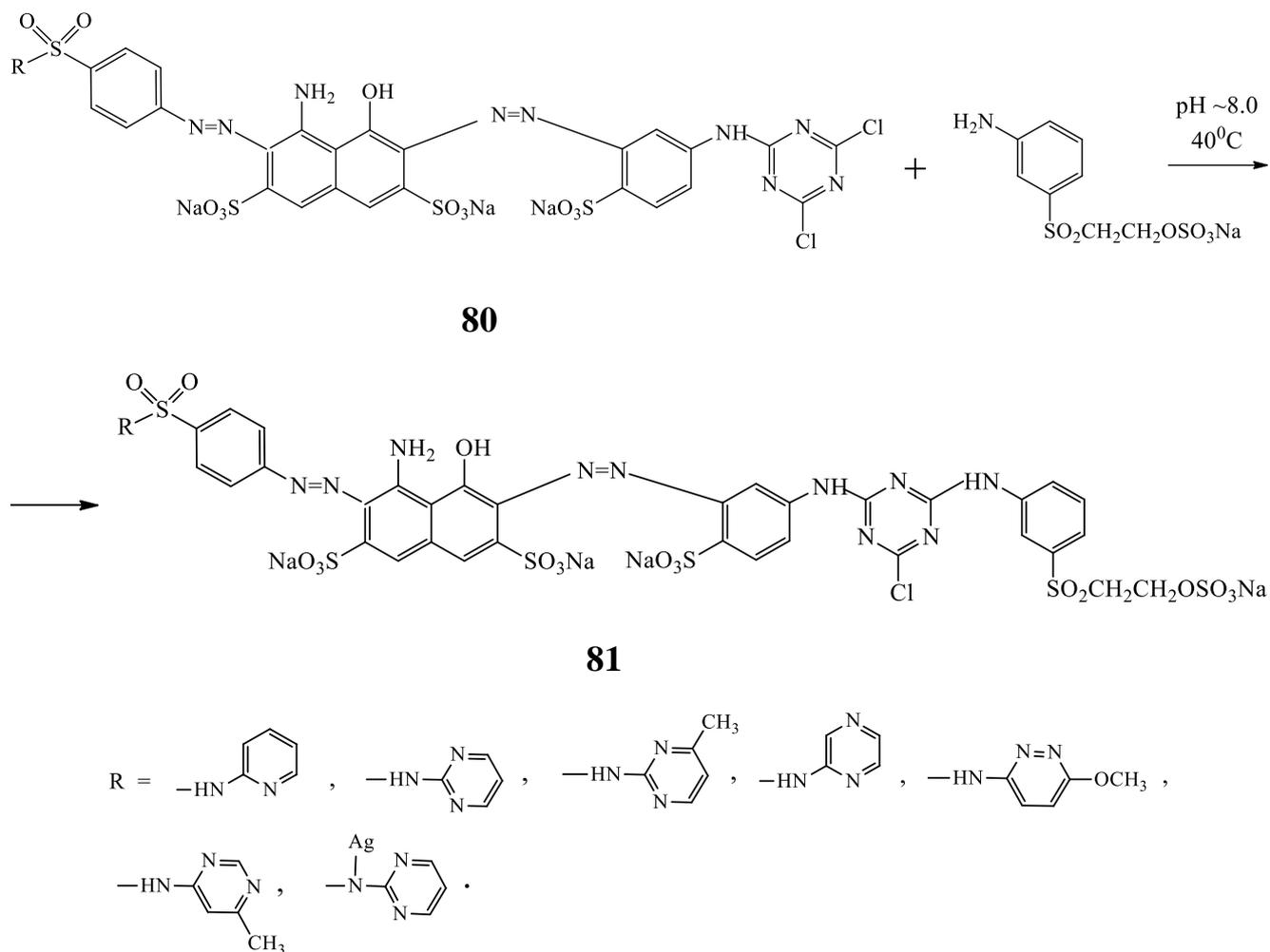
Схема 1.47



Целевые азокрасители **81** синтезировали на последней стадии из соединений **80** нуклеофильным замещением второго атома хлора в остатке

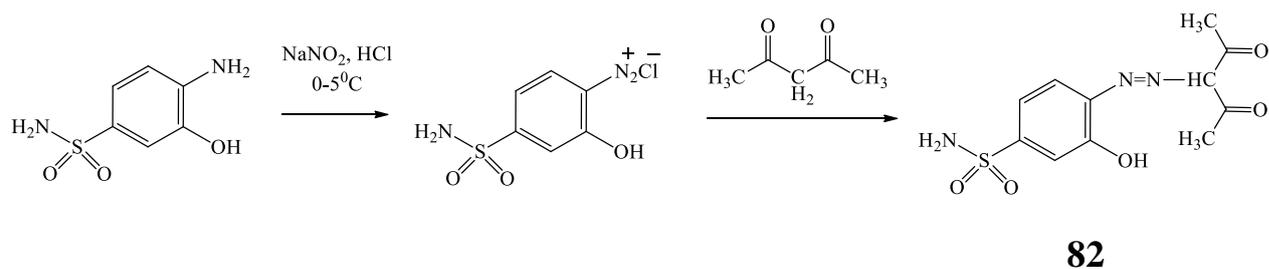
цианурхлорида взаимодействием с 2-((3-аминофенил)сульфонил)этил сульфатом натрия (pH ~8.0, 40°C) [98].

Схема 1.48



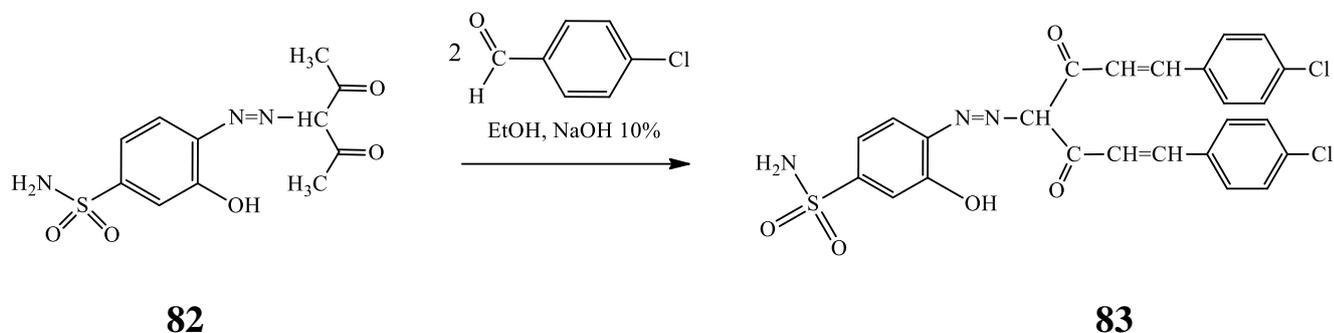
В 2019 году иракскими учёными предложен способ синтеза нового азосоединения **82** при обработке ацетилацетоном соли диазония, полученной из 4-амино-3-гидроксибензолсульфонамида [99].

Схема 1.49



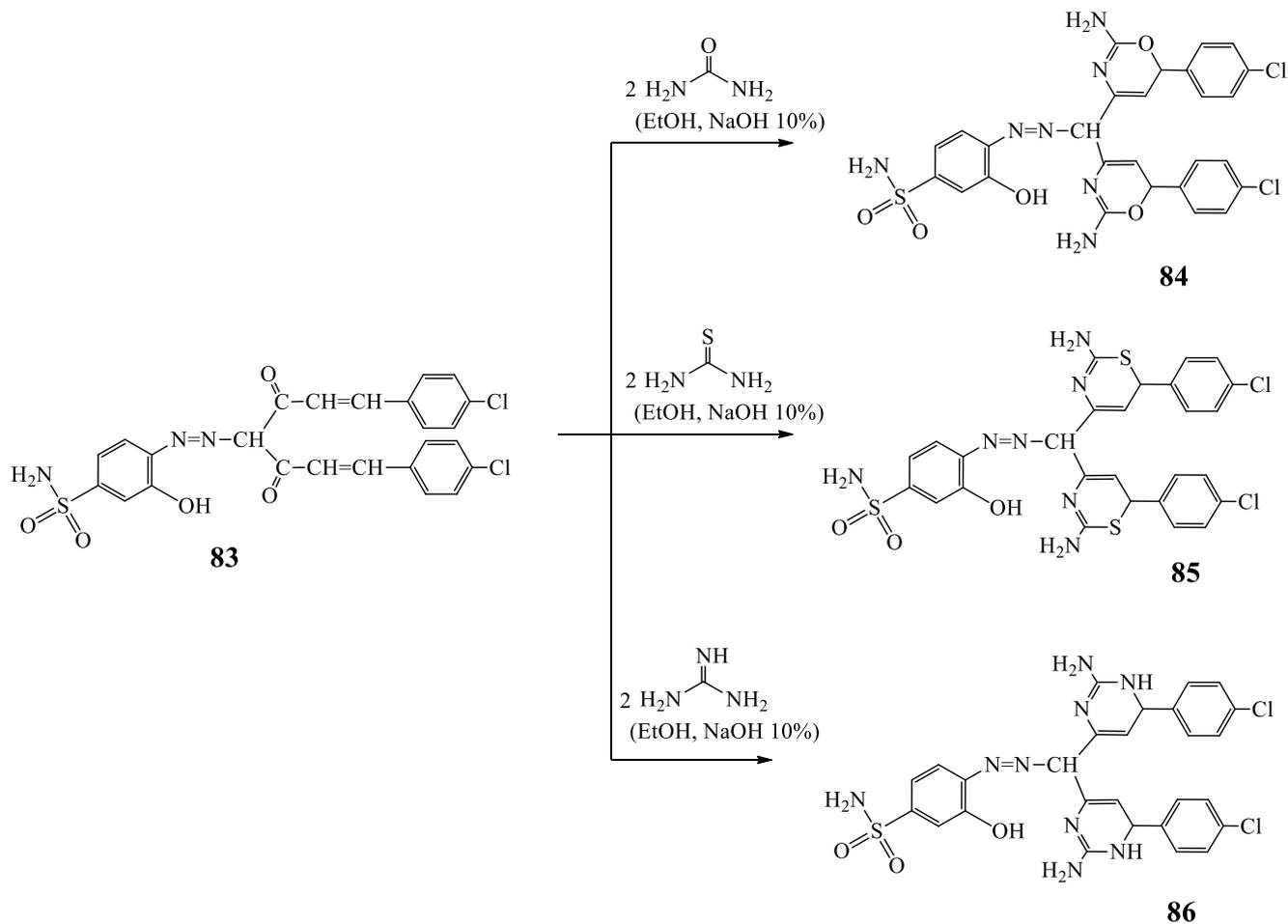
Далее азосоединение **82** реагирует с 4-хлорбензальдегидом с образованием нового производного халкона 4-((1,7-бис(4-хлорфенил)-3,5-диоксогепта-1,6-диен-4-ил)дiazенил)-3-гидроксибензолсульфонамида **83** [99].

Схема 1.50



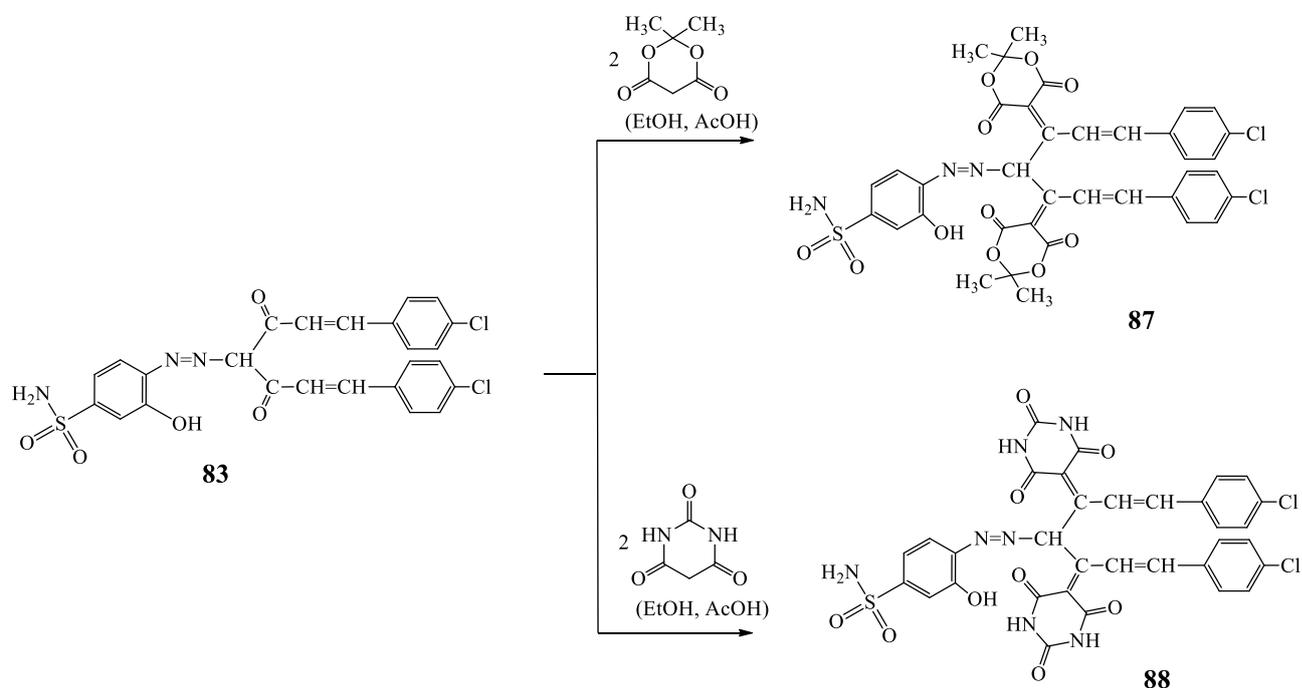
Взаимодействием соединения **83** с мочевиной, тиомочевиной, гуанидином получены производные оксазина **84**, тиазина **85**, пиримидина **86** [99].

Схема 1.51



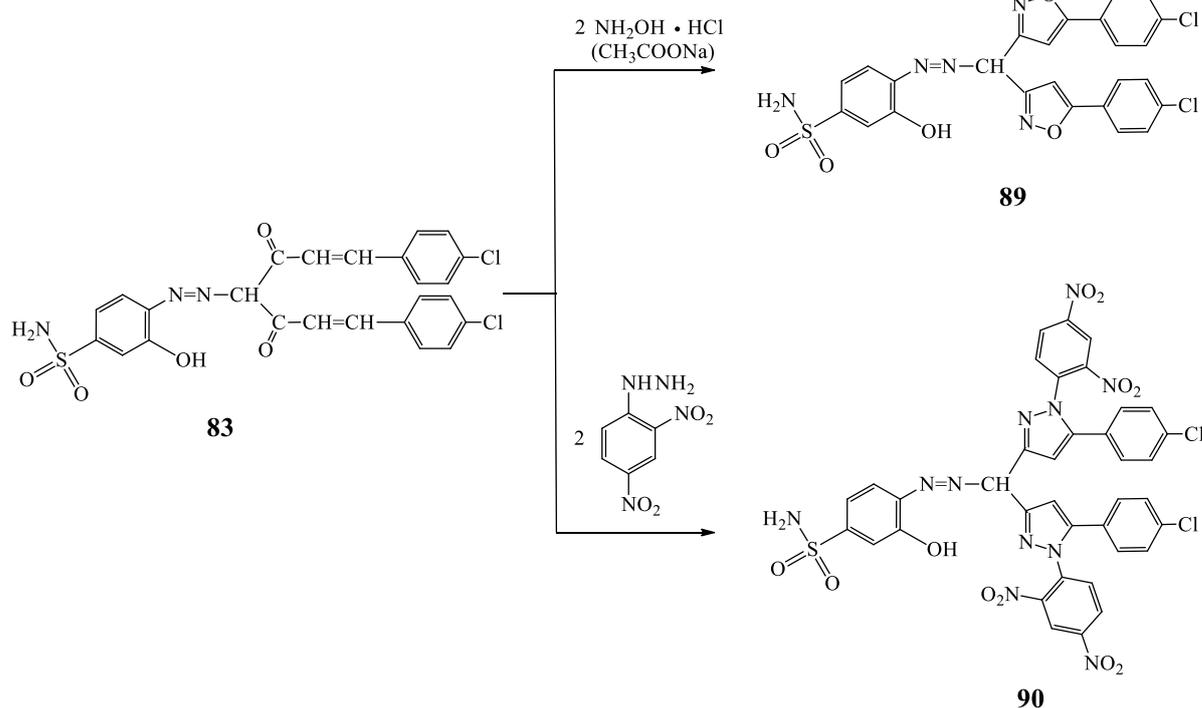
Кипячение соединения **83** с кислотой Мельдрума или барбитуровой кислотой приводит к соединениям **87** или **88** [99].

Схема 1.52



Реакцией соединения **83** с гидроксиламина гидрохлоридом или 2,4-динитрофенилгидразином синтезированы производные изоксазола **89** или пиразола **90** [99].

Схема 1.52

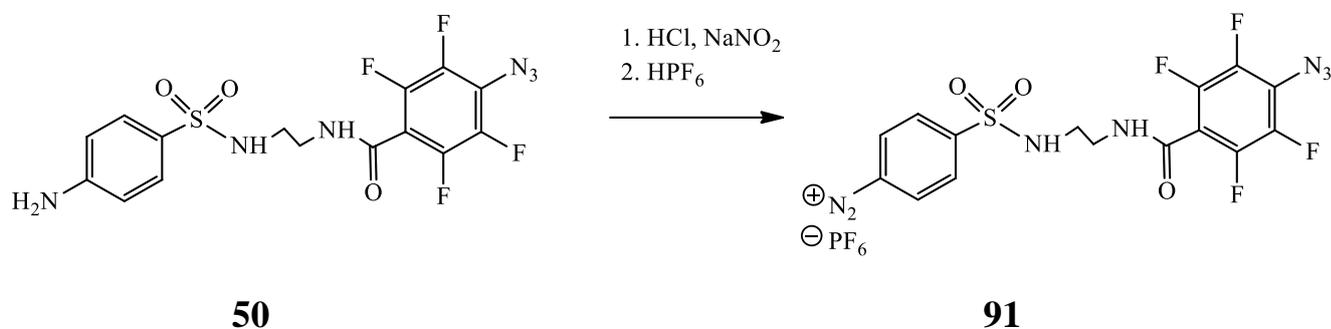


1.3. Химические свойства сульфаниламидов

Сульфаниламиды в своей структуре содержат различные функциональные группы с высокой реакционной способностью, поэтому их химические превращения весьма разнообразны.

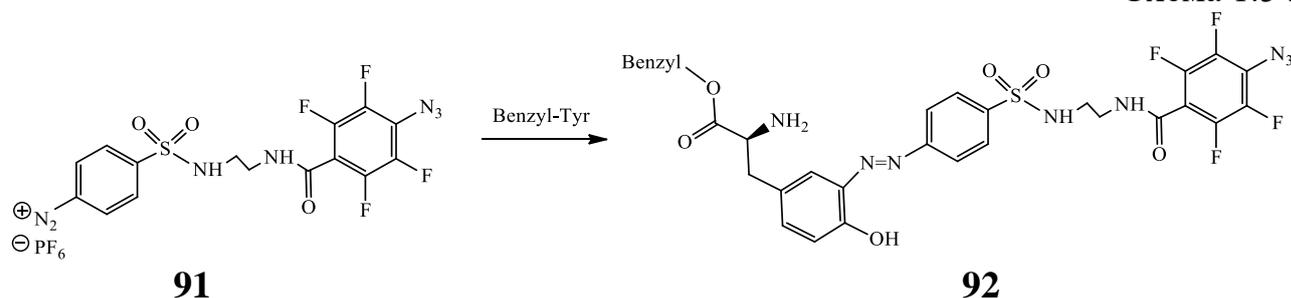
В разделе 1.2 был рассмотрен синтез тетрафторированного ароматического азида **50**, содержащего сульфаниламидный фрагмент [88], из которого авторы путём дальнейших превращений разработали и синтезировали высокоэффективный реагент диазоазид **91** для прямого включения в белки.

Схема 1.53



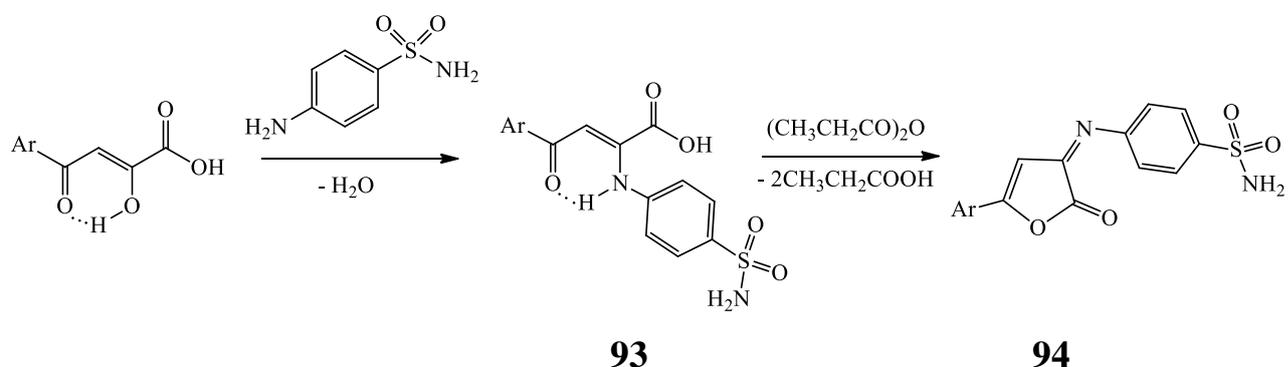
Известно, что белки состоят из альфа-аминокислот, соединённых в цепочку пептидной связью. Чтобы определить селективность реагента диазоазида **91**, была изучена его реакционная способность по отношению к различным аминокислотам. Исследования показали, что наиболее высокая реакционная способность проявляется в отношении аминокислоты – тирозин (Tyr). В реакции азосочетания с диазоазидом **91** использовали реактив Benzyl-Tyr, в результате которой было получено азосоединение **92**. Авторы делают вывод о том, что диазоазид **91** может применяться для маркировки остатков белков, включающих тирозин [88].

Схема 1.54



Взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных) кислот с сульфаниламидом (стрептоцидом) в среде этанола при температуре 60–80°C синтезированы новые 4-арил-4-оксо-2-[(4-сульфамойлфенил)амино]бут-2-еновые кислоты **93**, из которых реакцией циклизации под действием дегидратирующего агента (пропионового ангидрида) при соотношении реагентов в среде безводного толуола 1:1,5 и нагревании до 80–110°C в течение 10–30 минут выделены соответствующие 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-оны **94** [100].

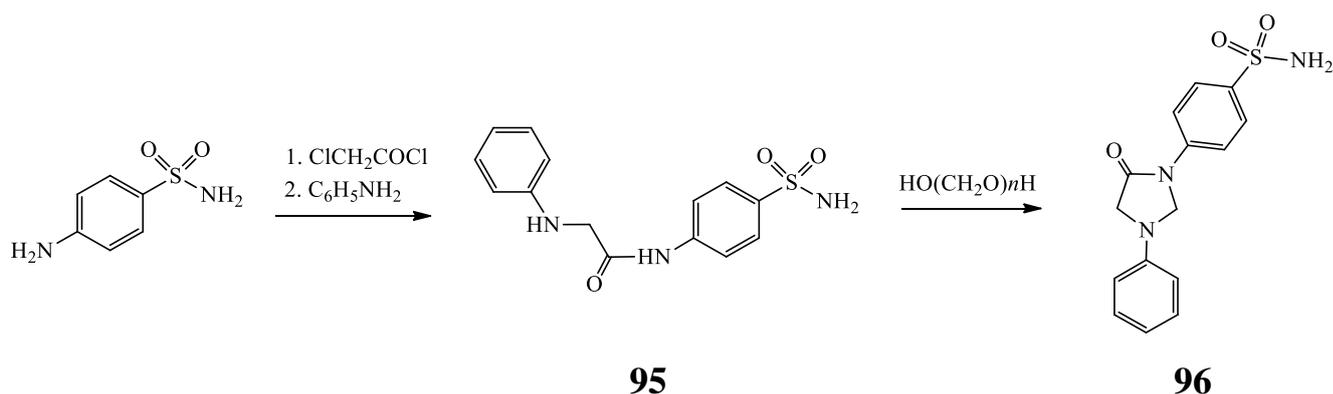
Схема 1.55



Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

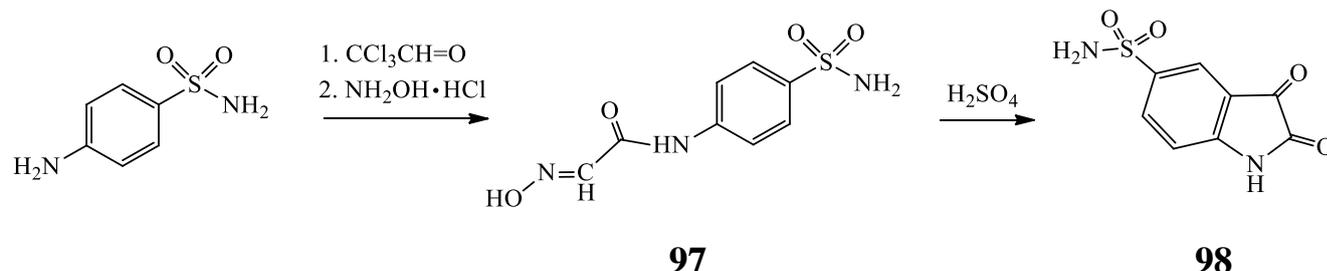
С целью получения антиэпилептических средств проводили *N*-хлорацетилирование сульфаниламида (стрептоцида), при взаимодействии 4-(*N*-хлорацетил)производного сульфаниламида с анилином выделяли 2-(фениламино)-*N*-(4-сульфамойл-фенил)ацетамид **95**, который далее циклизовали при кипячении в водном спирте с параформом с образованием 4-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бензолсульфонамида **96** [34, 101, 102].

Схема 1.56



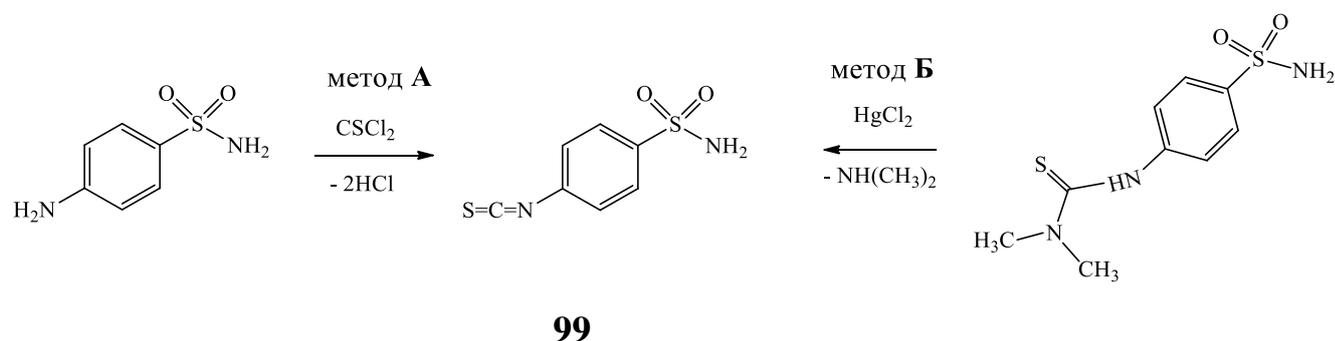
Сульфаниламид (стрептоцид) в условиях реакции Зандмейера образует N^4 -изонитрозоацетилпроизводное сульфаниламида (2-(гидроксиимино)- N -(4-сульфамоилфенил)ацетамид) **97** [34, 103], который при обработке серной кислотой даёт 2,3-диоксииндолин-5-сульфонамид **98** [34, 104].

Схема 1.57



Известно, что соединения, содержащие фрагмент тиомочевины, можно использовать в синтезе для получения изотиоцианатов, которые проявляют бактерицидный и фунгицидный эффект. В поисках химиотерапевтических средств 4-изотиоцианатобензолсульфонамид **99** синтезировали двумя методами: реакцией сульфаниламида (стрептоцида) с тиофосгеном (метод **А**), а также разложением 4-(3,3-диметилтиоуреидо)бензолсульфонамида ртути(II) дихлоридом (метод **Б**) [34, 105].

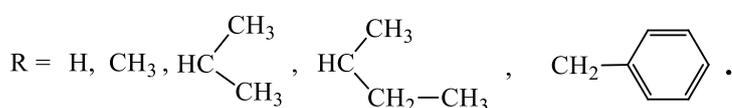
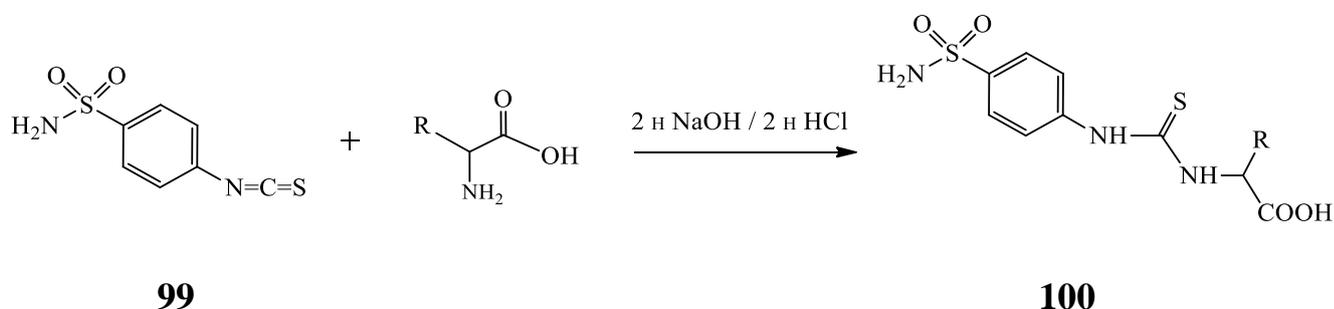
Схема 1.58



Взаимодействие 4-изотиоцианатобензолсульфонамида **99** с различными аминокислотами, такими как глицин, аланин, валин, изолейцин, фенилаланин, в водно-ацетоновой среде в присутствии 2 н раствора натрия гидроксида при температуре $40\text{--}50^\circ\text{C}$ и дальнейшей обработке 2 н раствором хлористоводородной

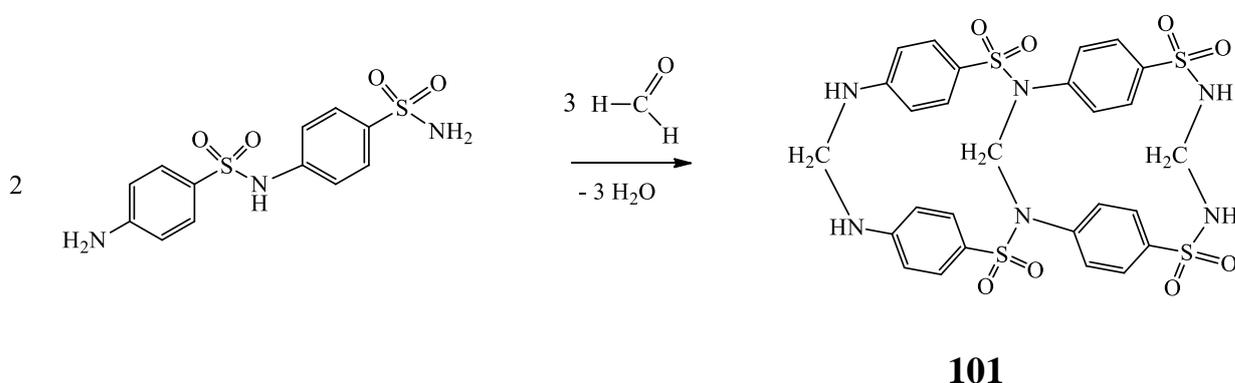
кислоты, даёт соответствующие производные тиомочевины **100**, которые оказались активными по отношению ко многим штаммам микроорганизмов, а также к туберкулёзной палочке [34, 106].

Схема 1.59



Конденсация 4-амино-*N*-(4-сульфамойлфенил)бензолсульфонамида (дисульфана), ранее применявшегося для лечения бациллярной дизентерии и кишечных расстройств, с формальдегидом приводит к образованию дисульфурмина **101**, который в щелочной среде кишечника гидролизует с отщеплением сульфаниламидной части молекулы дисульфана и формальдегида, что и обуславливает его высокую эффективность при кишечных инфекциях [34].

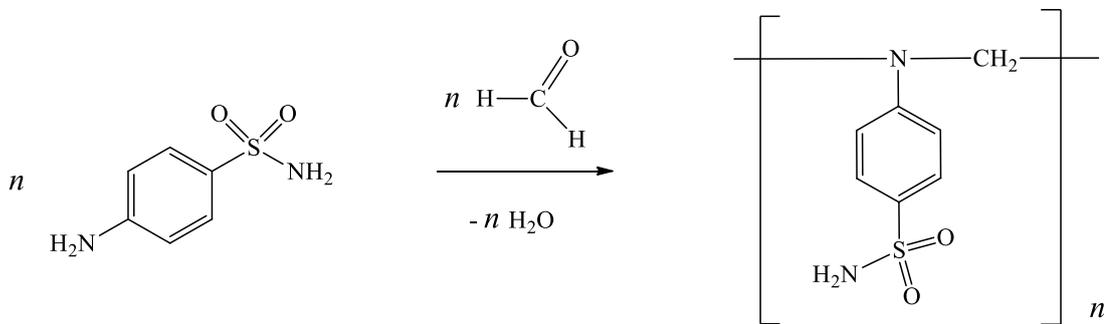
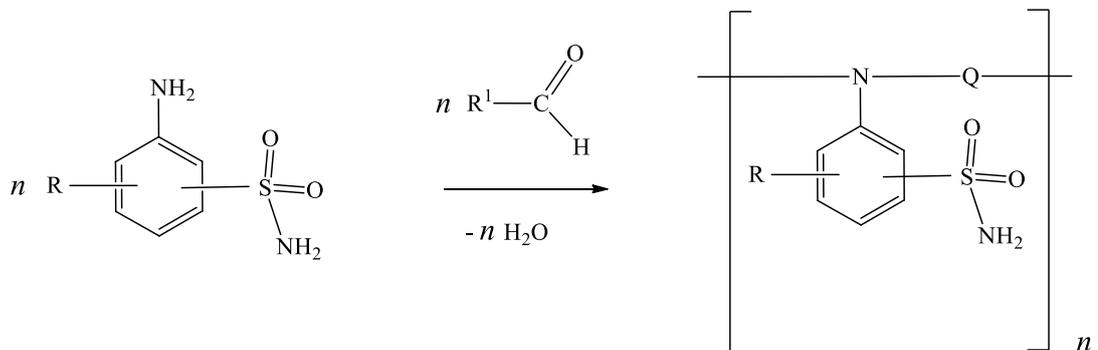
Схема 1.60



В патенте [107] описан синтез сульфаниламид-альдегидных сополимеров **102**, **103**. Амином является соединение сульфаниламидного типа, т.е. замещённый или незамещённый *o*-, *m*- или *p*-аминобензолсульфонамид (сульфаниламид, *o*-

аминобензолсульфонамид, *m*-аминобензолсульфонамид, 4-амино-2-этилбензолсульфонамид, 4-амино-2-хлорбензолсульфонамид, 2-амино-4-бромбензолсульфонамид, 4-амино-2-нитробензолсульфонамид, 4-амино-2-ацетамидобензолсульфонамид). Альдегид, конденсированный с амином, может быть насыщенным или ненасыщенным, алифатическим или ароматическим (формальдегид, ацетальдегид, акролеин, кротоновый альдегид, бензальдегид). Реакция протекает в водной или неводной среде (ацетон, диметилформамид, диметилсульфоксид, диоксан, тетрагидрофуран и др.) при pH 3–9, температуре 0–50°C, мольном соотношении альдегида к амину примерно 0.9–5:1, избыток альдегида способствует завершению реакции. В случае, если в сополимеризации участвуют сульфаниламид (стрептоцид) и формальдегид, то образуется сульфаниламид-формальдегидный сополимер **102**, в случае других сульфаниламидов и альдегидов сополимеры **103**.

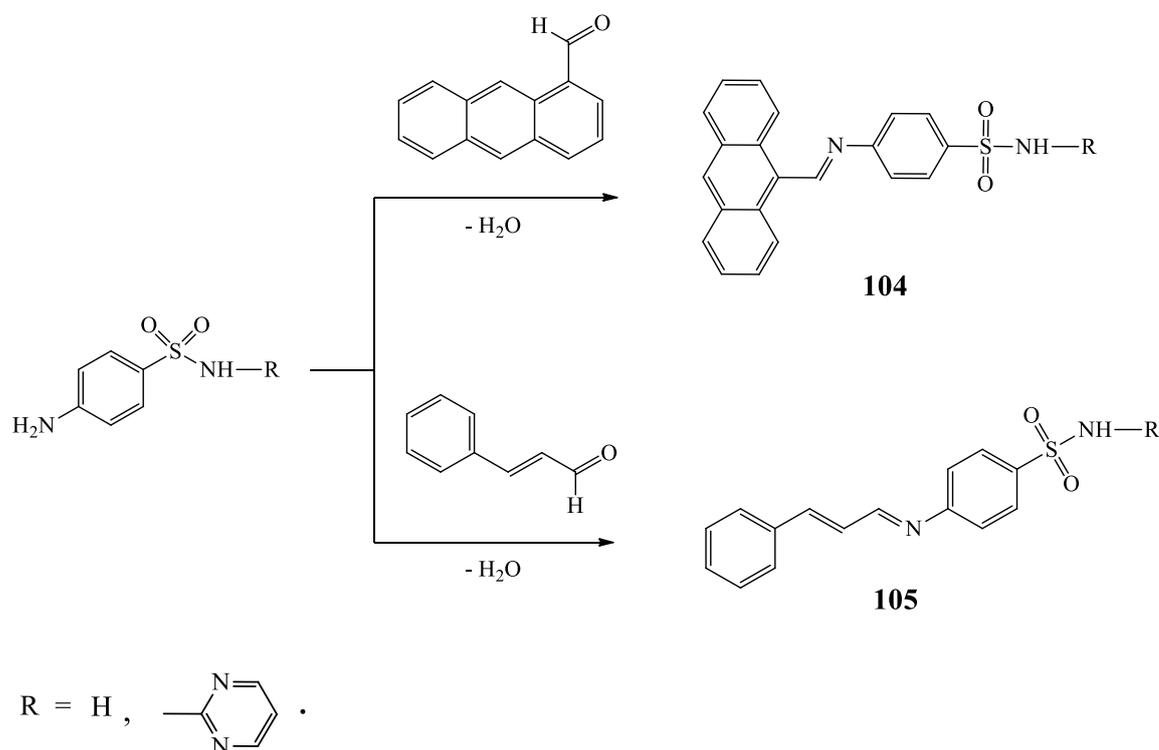
Схема 1.61

**102****103**

$R = C_2H_5, Cl, Br, NO_2, CH_3CONH$; $R^1 = H, CH_3, H_2C=CH, CH_3CH=CH, C_6H_5$;
 $Q = R^1CH=CH_2, CH_3CH, H_2C=CHCH, CH_3CH=CHCH, C_6H_5CH$.

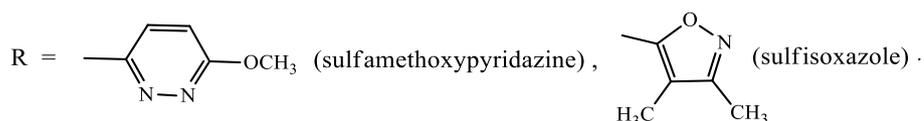
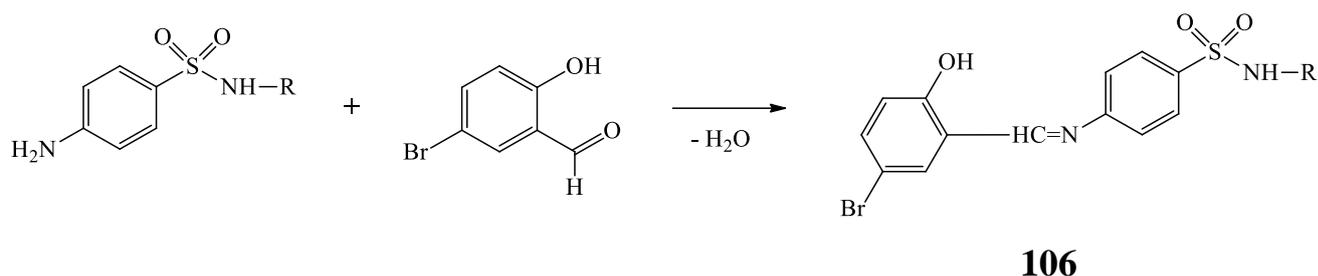
В фармацевтическом анализе для идентификации ароматических аминов широко используется реакция конденсации с альдегидами, которая приводит к образованию окрашенных азометинов (оснований Шиффа). Данная реакция протекает довольно легко, даёт в большинстве случаев хорошие выходы и привлекает значительное внимание исследователей как в прошлом, так и в настоящее время. Так, в работе [108] показано, что взаимодействием сульфаниламида (стрептоцида), сульфадиазина (сульфазина) с антраальдегидом (антрацен-1-карбальдегидом) или циннамальдегидом (коричным альдегидом) получены новые основания Шиффа **104** и **105**, обладающие цитотоксической активностью.

Схема 1.62



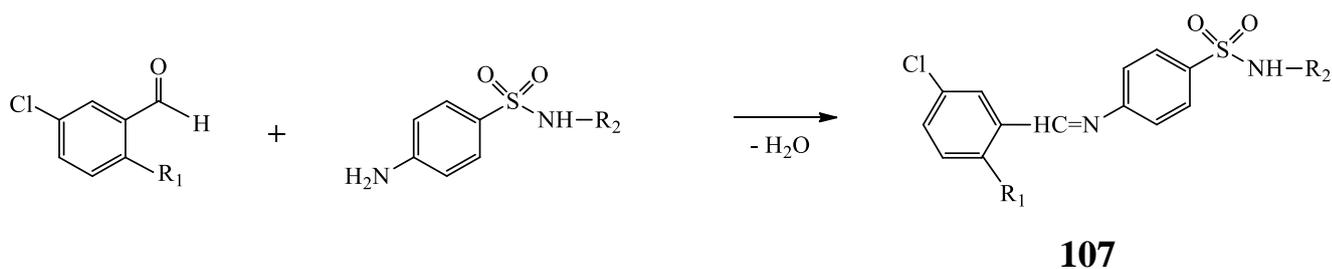
Соответствующие азометины **106** синтезировали также конденсацией 5-бромсалицилальдегида с сульфаметоксипиридазином (сульфапиридазином) и сульфизоксазолом (сульфафуразолом) [34, 109].

Схема 1.63

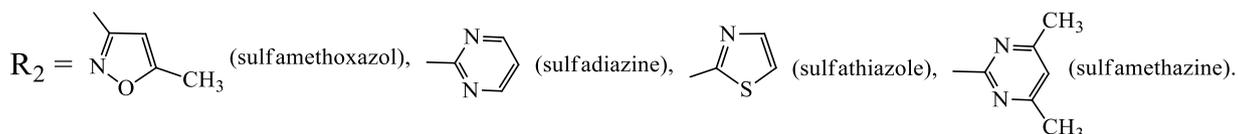


Martin Kratky и коллеги [110] на основе модификации первичной ароматической аминогруппы сульфаниламидов, содержащих в сульфаниламидном фрагменте гетероциклический заместитель (сульфаметоксазола, сульфадиазина, сульфатиазола, сульфаметазина) получили два ряда новых производных – ароматические имины (основания Шиффа) **107** с выходами от 81 до 96% и амиды **108** с выходами 44–69%. Основания Шиффа **107** синтезировали при кипячении соответствующего сульфаниламида с 5-хлорсалициловым альдегидом или 3-хлорбензальдегидом в этаноле в течение 3 часов.

Схема 1.64

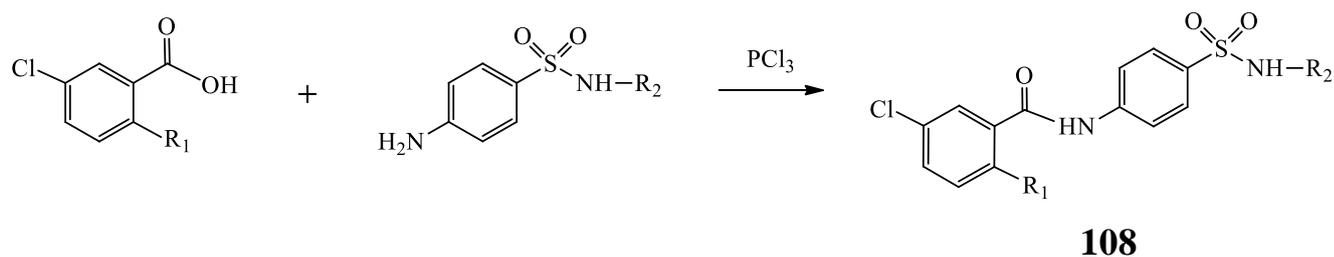


R₁ = H, OH;

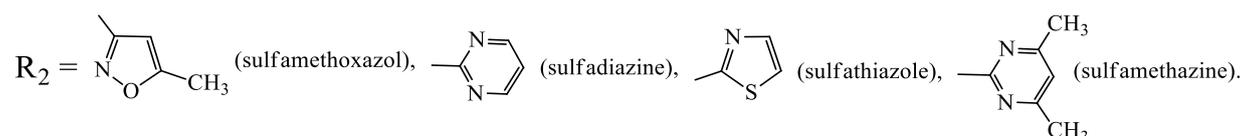


Синтез амидов **108** проводили при интенсивном перемешивании в микроволновом реакторе (550 Вт) в течение 30 минут путём взаимодействия 5-хлорсалициловой кислоты или 3-хлорбензойной кислоты с соответствующим сульфаниламидом в смеси толуола и хлорбензола (1:1) в присутствии PCl₃ [110].

Схема 1.65

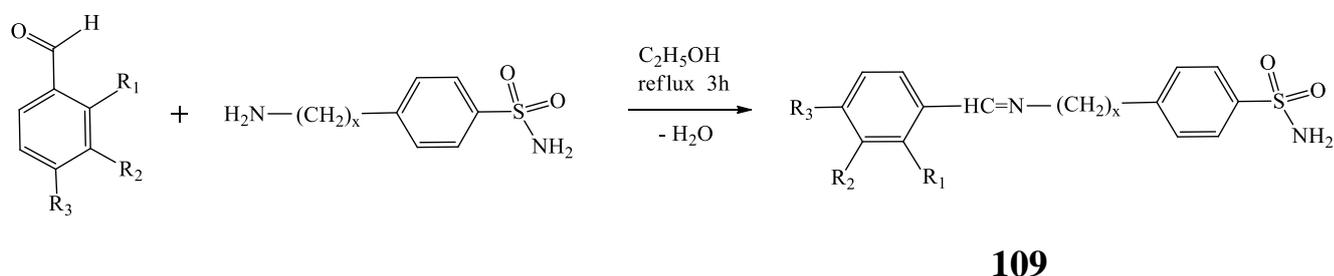


$R_1 = \text{H, OH};$

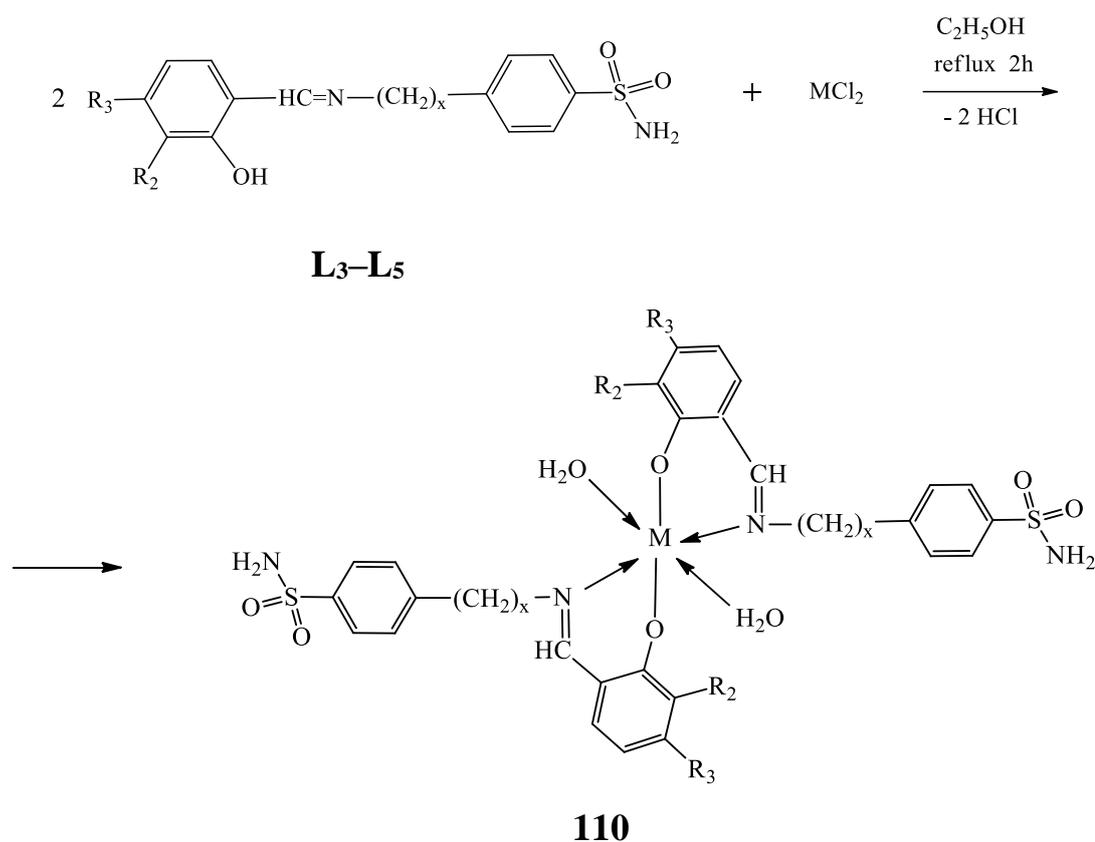


В последние годы наблюдается растущий интерес химиков к металло-содержащим комплексным соединениям, в том числе включающим фрагменты сульфаниламидных лекарственных средств, в связи с тем, что введение иона металла в молекулу усиливает биологическое действие. Данная область исследований также привлекла внимание автора работы [111]. С целью изучения антибактериальной, противогрибковой активности и цитотоксичности были синтезированы основания Шиффа **109** в качестве лигандов (L_1 - L_5), молекулы которых содержат бензолсульфонамиды (схема 1.66), далее на основе лигандов L_3 - L_5 получены их металлокомплексы **110** (схема 1.67).

Схема 1.66

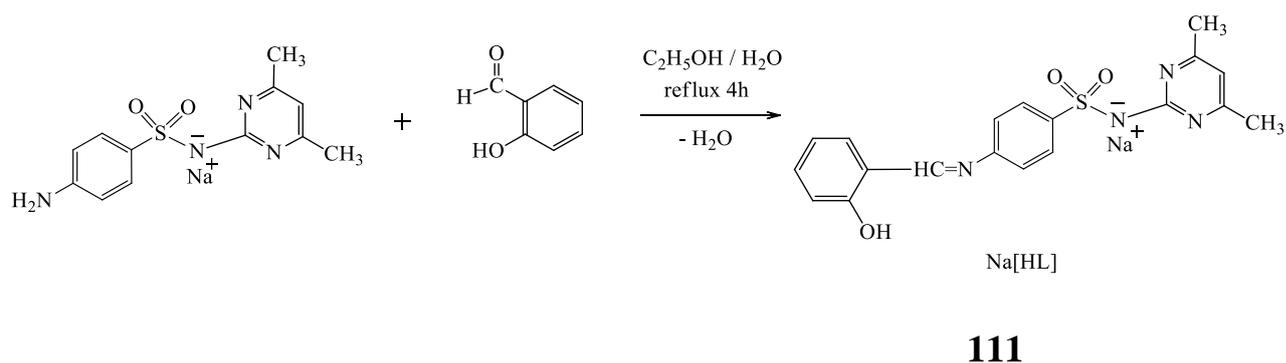


$R_1 = \text{H, } R_2 = \text{CH}_3\text{O, } R_3 = \text{OH, } x = 0$ (L_1); $R_1 = \text{H, } R_2 = \text{CH}_3\text{O, } R_3 = \text{OH, } x = 2$ (L_2); $R_1 = \text{OH, } R_2 = \text{H, } R_3 = \text{H, } x = 0$ (L_3); $R_1 = \text{OH, } R_2 = \text{H, } R_3 = \text{H, } x = 1$ (L_4); $R_1 = \text{OH, } R_2 = \text{H, } R_3 = \text{H, } x = 2$ (L_5).



$M = \text{Co(II)}, \text{Cu(II)}, \text{Ni(II)}, \text{Zn(II)}$; $x = 0, 1, 2$;

В 2014 году Ahmed M. Mansour [112] получил три медь(II)-содержащих комплексных соединения **113–115**, используя в качестве лиганда основания Шиффа **111** и **112**, включающие фрагмент сульфаметазина (сульфадимидина). Основание Шиффа Na[HL] **111** образуется при смешивании водного раствора натриевой соли сульфаметазина с этанольным раствором салицилового альдегида и дальнейшем кипячении в течение 4 часов (схема 1.68).



Используя как лиганд натриевую соль основания Шиффа Na[HL] **111**, при кипячении соединения **111** с меди(II) нитрата тригидратом в течение 1 часа получен медь(II)-содержащий комплекс **113** в виде осадка зелёного цвета (схема 1.69). В зависимости от условий реакции (рН среды, соотношения реагентов) и использовании основания Шиффа в кислотной форме H₂L **112** были выделены осадки комплексных соединений **114** коричневого цвета и **115** тёмно-зелёного цвета (схема 1.70) [112].

Схема 1.69

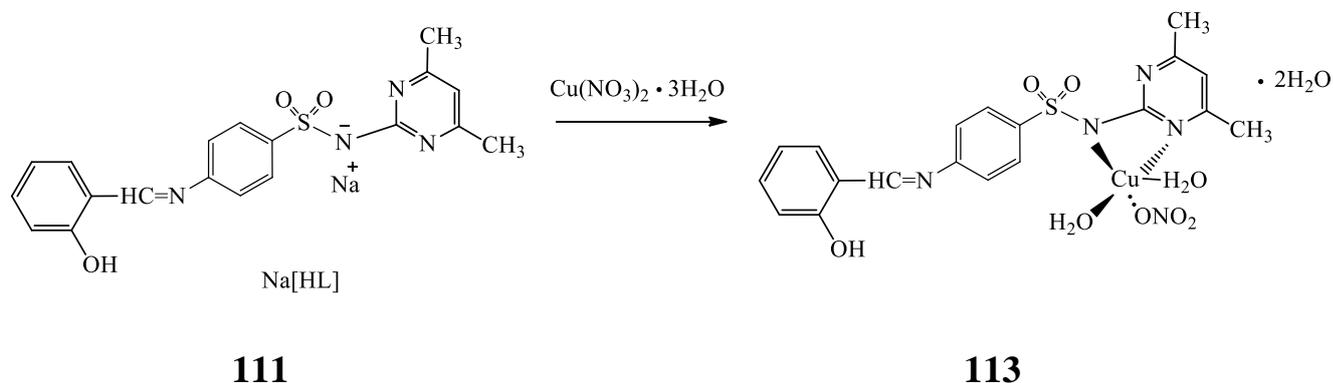
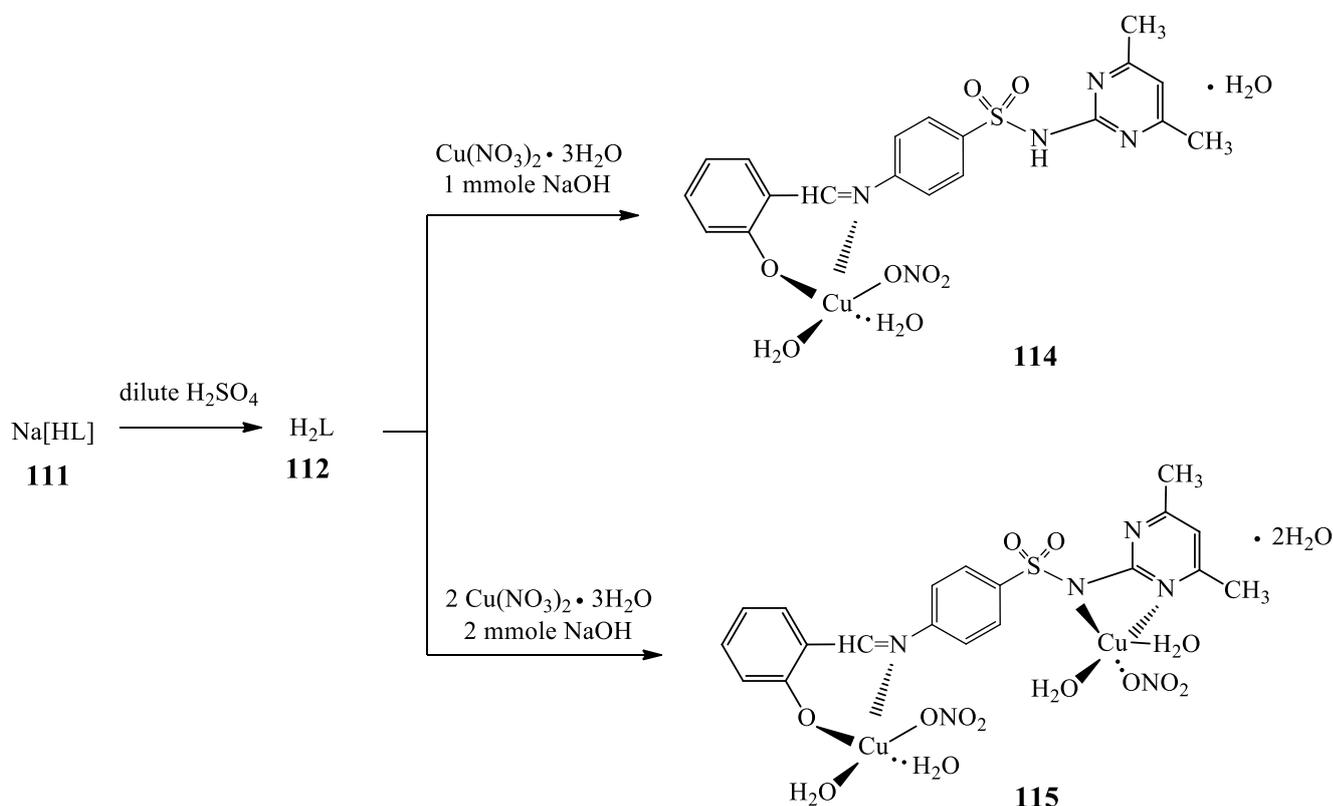
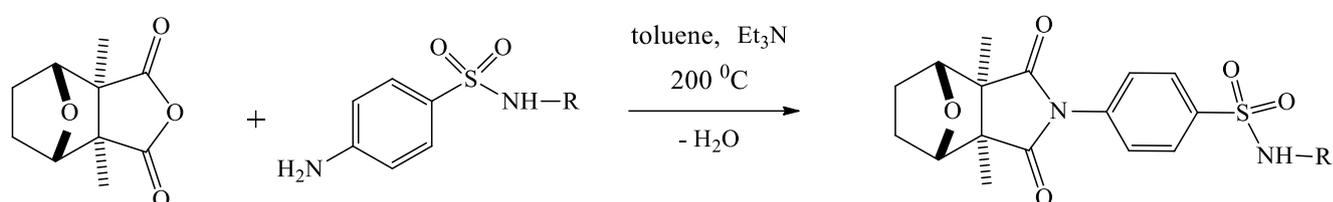
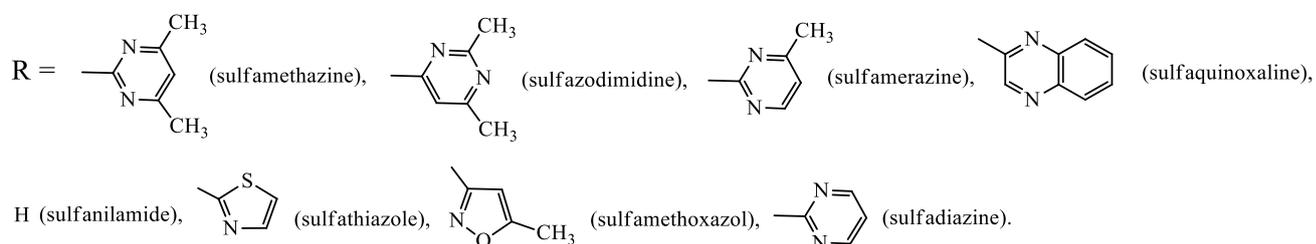


Схема 1.70

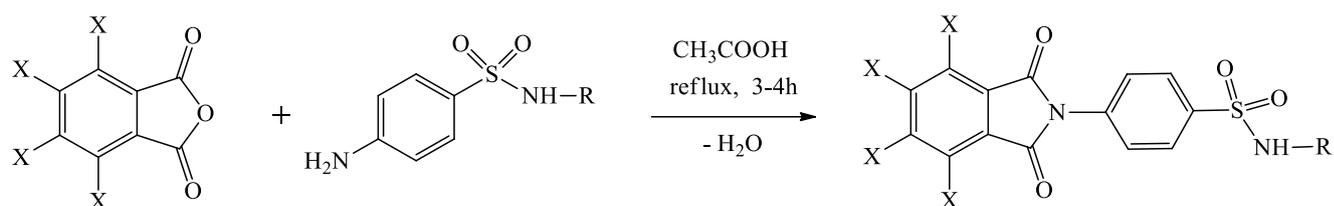
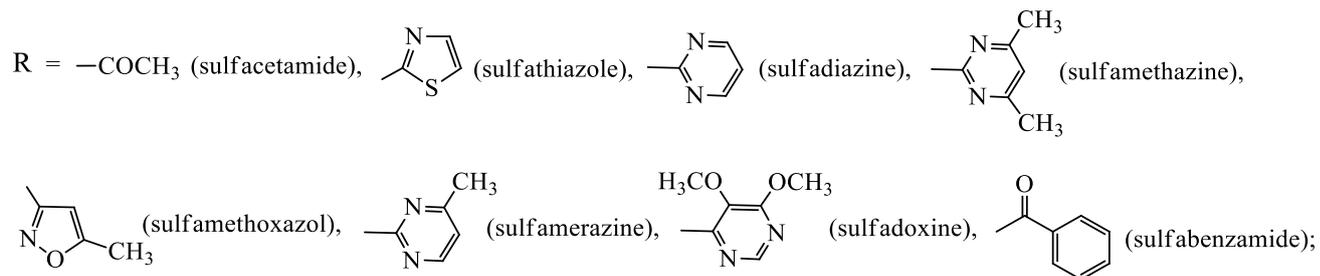


Синтезированы интересные как в химическом отношении, так и в плане биологической активности производные сульфаниламидов **116**, содержащие фрагмент кантаридина, при нагревании до 200°C в абсолютном толуоле кантаридина с соответствующим сульфаниламидом (сульфаметазином, сульфазодимидином, сульфамеразином, сульфахиноксалином, сульфаниламидом, сульфатиазолом, сульфаметоксазолом, сулфадиазином) в присутствии триэтиламина в герметичной трубке высокого давления (Buchi Glasuster 0032, Швейцария) с выходами от 2% до 62% [113].

Схема 1.71

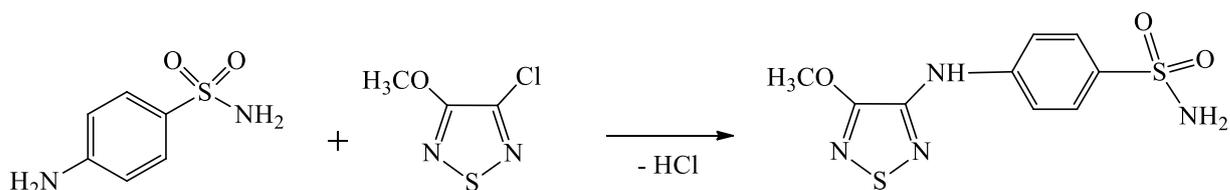
**116**

Конденсацией эквимольных количеств фталевого или 4,5,6,7-тетрафторфталевого ангидрида с различными сульфаниламидами (сульфацетамидом, сульфатиазолом, сулфадиазином, сульфаметазином, сульфаметоксазолом, сульфамеразином, сулфадоксином, сулфабензамидом) получены производные фталимида или 4,5,6,7-тетрафторфталимида **117**, включающие фрагмент сульфаниламида. Реакция протекает при нагревании вышеуказанных реагентов в течение 3–4 часов в уксусной кислоте при 120°C [114].

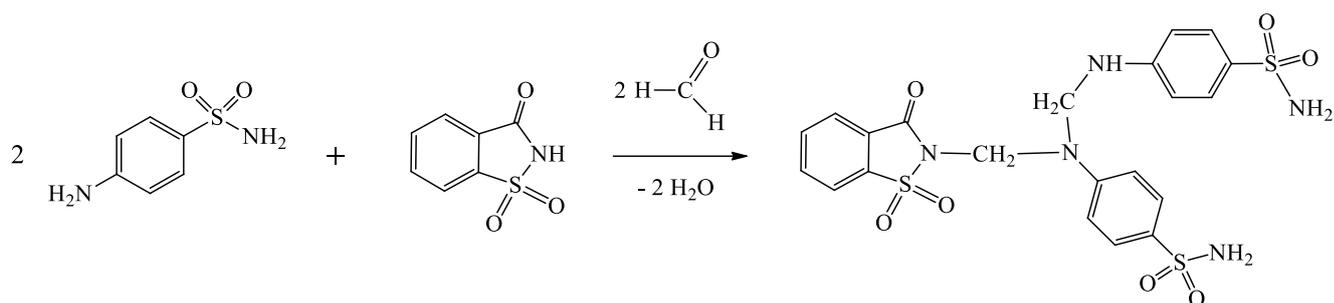
**117**

X = H, F.

Сульфаниламид (стрептоцид) взаимодействует с 4-метокси-3-хлор-1,2,5-тиадиазолом в ДМСО в присутствии гидроксида или карбоната щелочного металла с образованием 4-((4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил)амино)бензолсульфонамида **118** [34, 115].

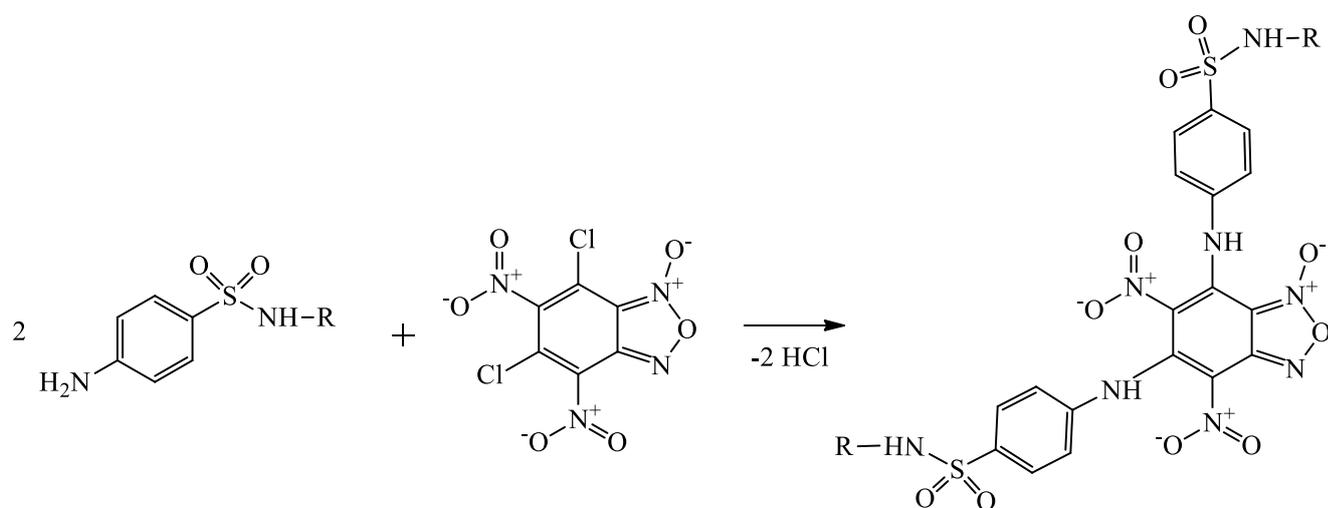
**118**

Конденсация сахарина (бензо[*d*]изотиазол-3(2*H*)-она 1,1-диоксид) с сульфаниламидом (стрептоцидом) в условиях реакции Манниха приводит к 4-(((1,1-диоксидо-3-оксобензо[*d*]изотиазол-2(3*H*)-ил)метил) (((4-сульфамойл-фенил)амино)метил)амино)бензолсульфонамиду **119** [34, 116].

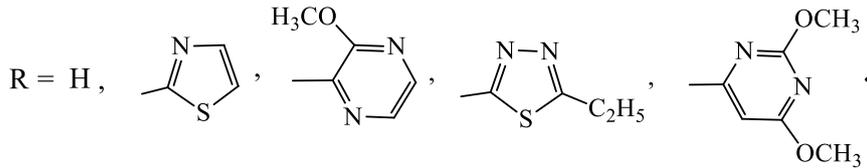


119

С целью усиления и расширения биодействия известных лекарственных средств проведена модификация молекул сульфаниламидов фармакофорными группами (5,7-дихлор-4,6-динитробензофуоксаном). При взаимодействии 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуоксана с сульфаниламидами (сульфаниламидом (стрептоцидом), сульфатиазолом (норсульфазолом), сульфаленом, сульфазидолом (этазолом), сульфадиметоксином) протекает реакция аминирования бензофуоксана с элиминированием хлороводорода и образуются продукты дизаменции обоих атомов хлора с образованием соответствующих 5,7-диамино-4,6-динитробензофуоксанов **120** [117, 118].

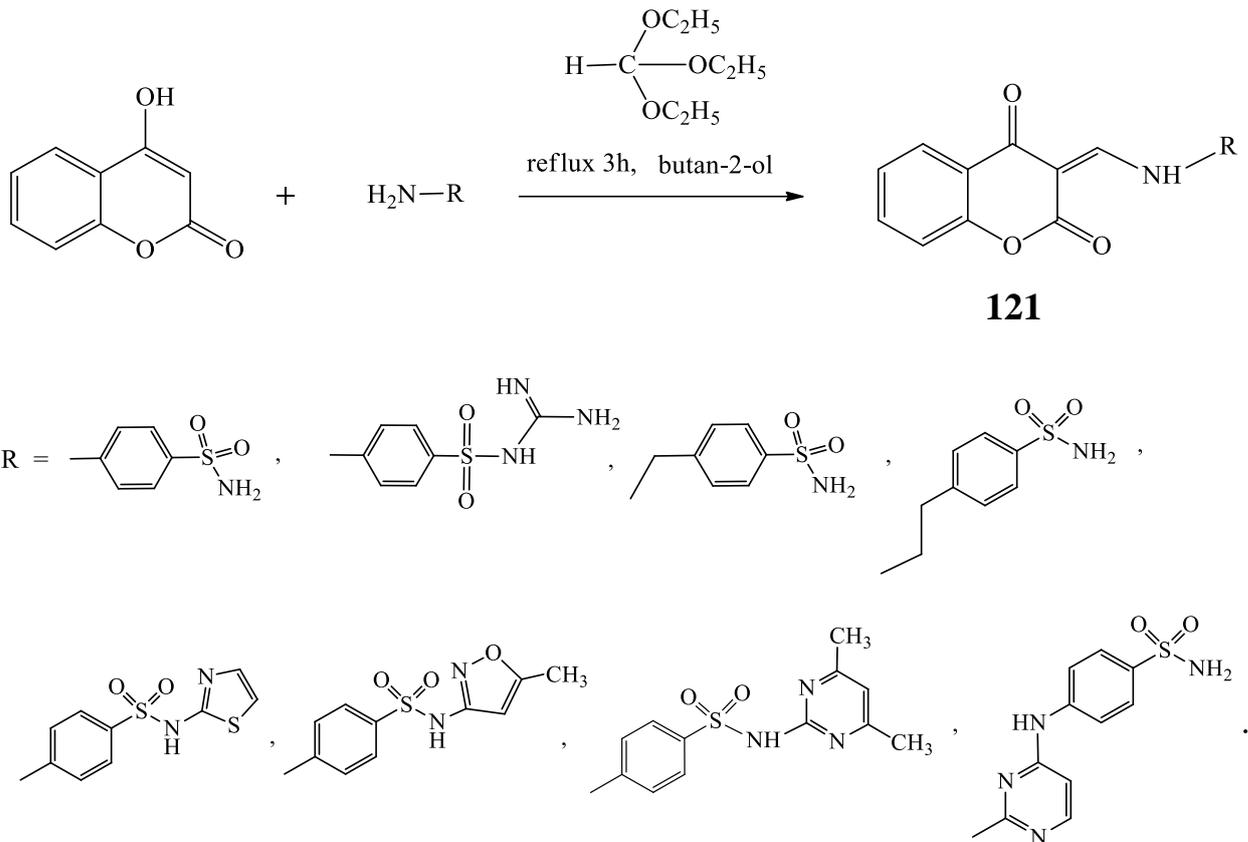


120



Ряд новых 4-[[[(2,4-диоксохроман-3-илиден)метил]амино}бензолсульфонамидов **121** с высокими выходами 72–96% был получен совместно учёными Пакистана, США и Италии [119] реакцией 4-гидроксикумарина (4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она) с соответствующим бензолсульфонамидом (сульфаниламидом, сульфатуанидином, мафенидом, 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамидом, сульфатаiazолом, сульфаметоксазолом, сульфаметазином и 4-((2-аминопиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамидом) в эквимолярных количествах при кипячении в бутан-2-оле в присутствии этилортоформиата (триэтоксиметана).

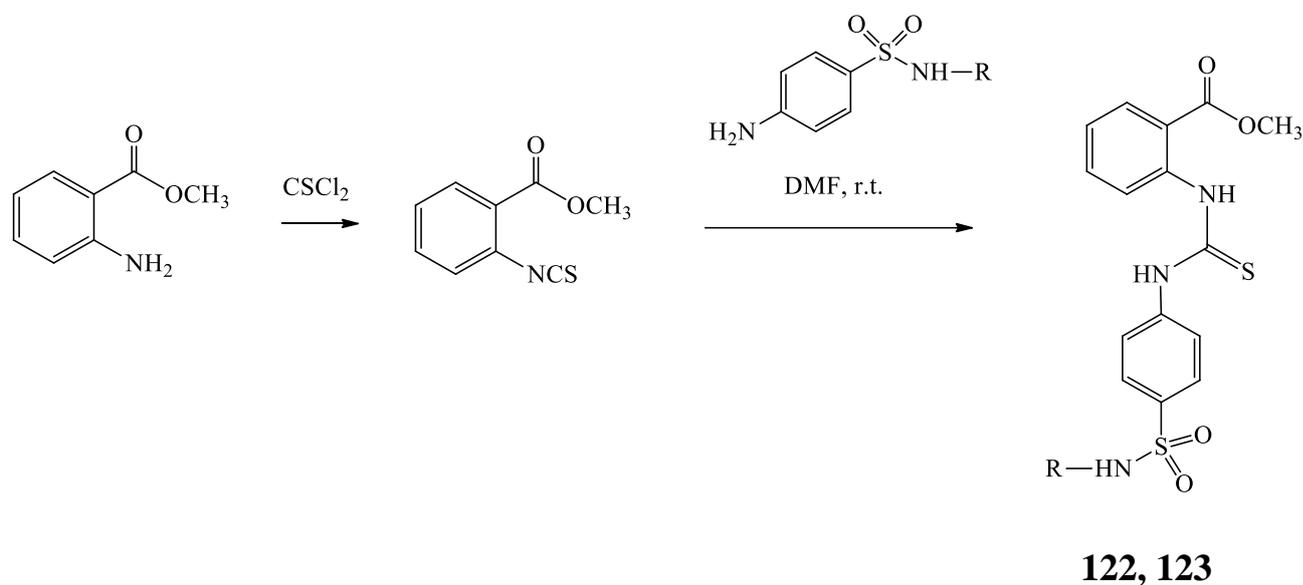
Схема 1.76



Согласно данным литературы производные хиразолина являются одним из наиболее важных классов гетероциклических соединений и привлекают внимание исследователей в связи с многогранностью их биологического действия [120–

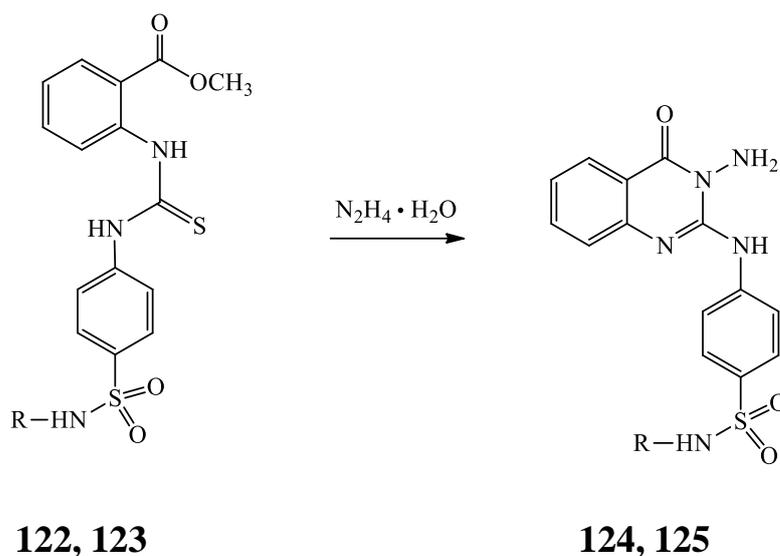
123]. Так, в работе [124] описан синтез новых биологически активных соединений ряда триазолохиназолонов и триазинохиназолонов **127–130**, содержащих бензолсульфонамидные фрагменты. Взаимодействием метилового эфира антраниловой кислоты (метил 2-аминобензоата) с тиофосгеном был получен исходный метил 2-изотиоцианатобензоат, который далее вводили в реакцию с сульфаниламидом (стрептоцидом) или сульфацетамидом (сульфацилом) в диметилформамиде при комнатной температуре с образованием метил 2-(3-(4-сульфамойлфенил)тиоуреидо)бензоата **122** или метил 2-(3-(4-(*N*-ацетилсульфамойл)фенил)тиоуреидо)бензоата **123**.

Схема 1.77



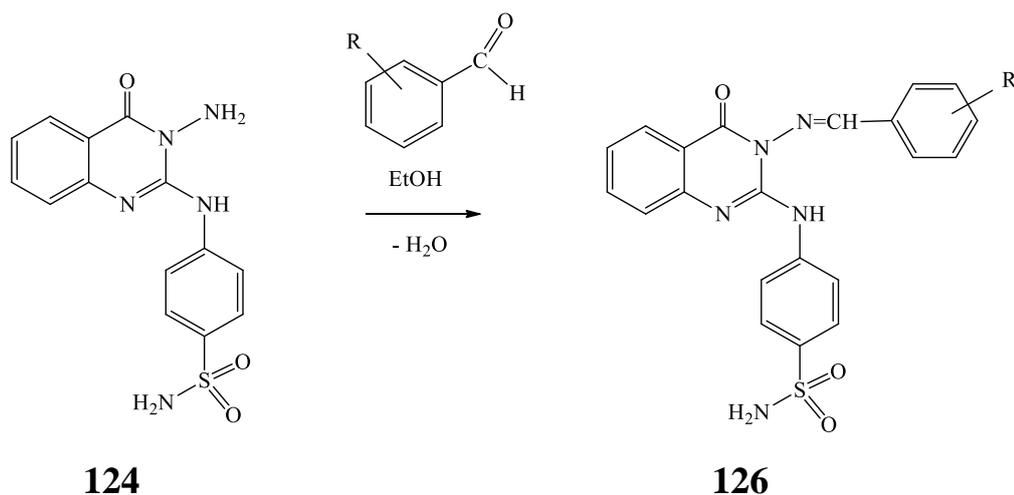
R = H (**122**), COCH₃ (**123**).

Синтез производных 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина **124**, **125** осуществляется при кипячении тиоуреидопроизводных **122**, **123** с гидразингидратом, в результате чего происходит гидразинолиз с отщеплением 1 моль H₂S и последующей внутримолекулярной циклизацией в 4-((3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)бензолсульфонамид **124** или *N*-((4-((3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)фенил)сульфонил)ацетамид **125** [124].



R = H (**122, 124**), COCH₃ (**123, 125**).

Авторы работы [124] проводили на основе производных 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина **124, 125** дальнейшие интересные химические превращения. Реакцией конденсации соединения **124** в этаноле с ароматическими альдегидами были получены 4-((3-((R-бензилиден)амино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)бензолсульфонамиды **126**.

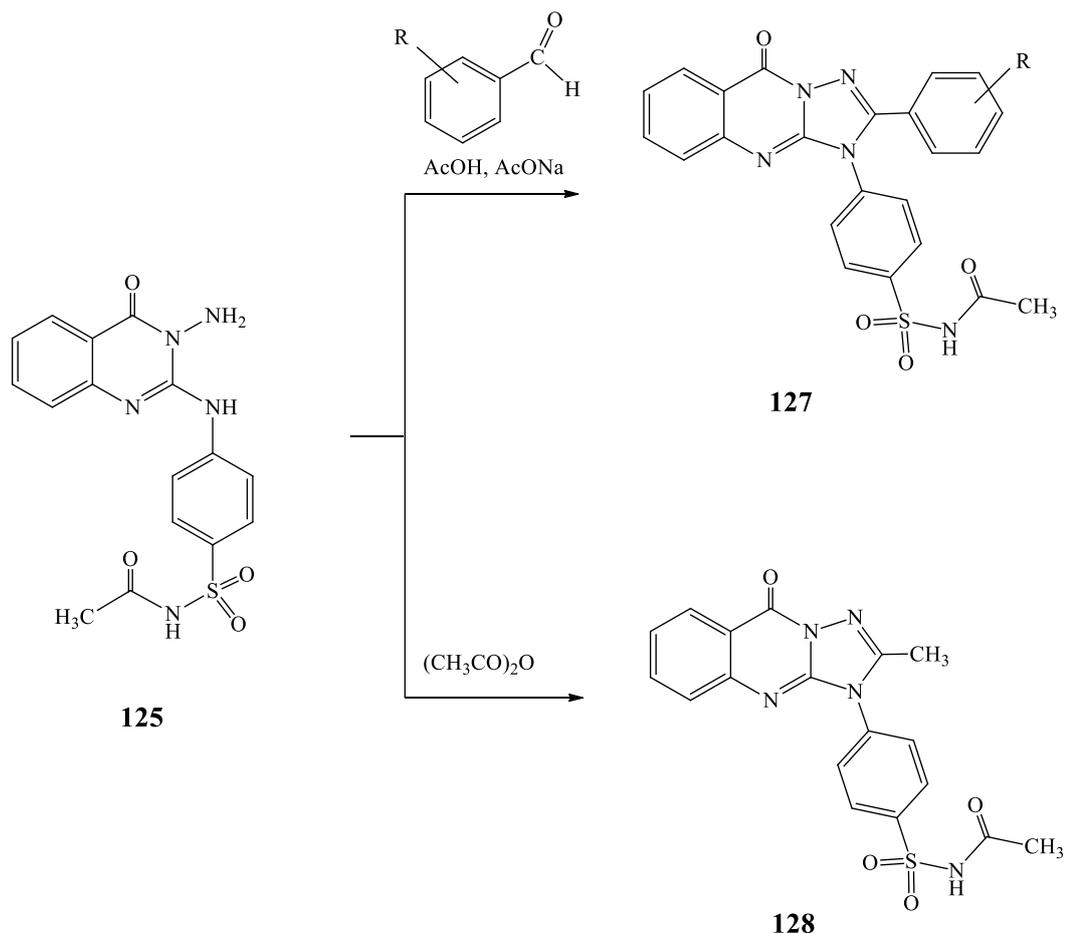


R = H, 2-CH₃O, 4-N(CH₃)₂.

Реакцией соединения **125** с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия синтезированы

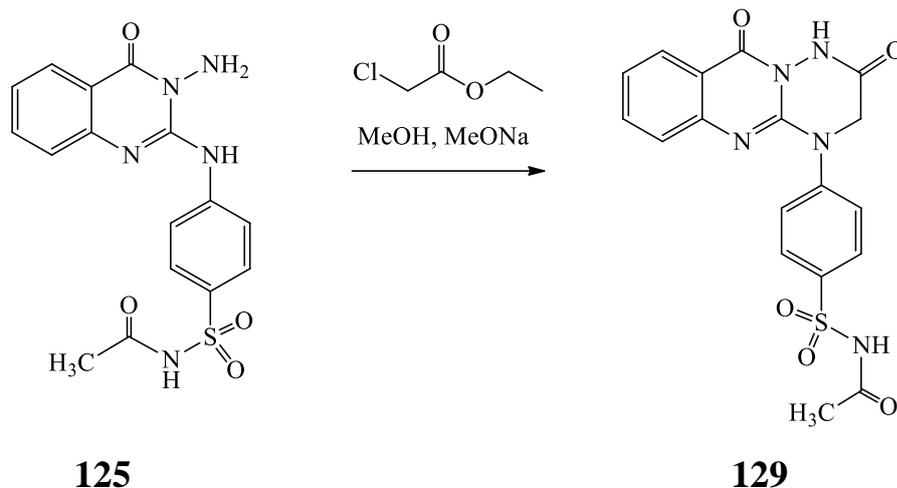
трициклические производные триазолохиназолина (*N*-ацетил-4-(2-арил-9-оксо-9*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-3-ил)бензолсульфонамиды) **127**. При кипячении соединения **125** в уксусном ангидриде образуется *N*-ацетил-4-(2-метил-9-оксо-9*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-3-ил)бензолсульфонамид **128** [124].

Схема 1.80

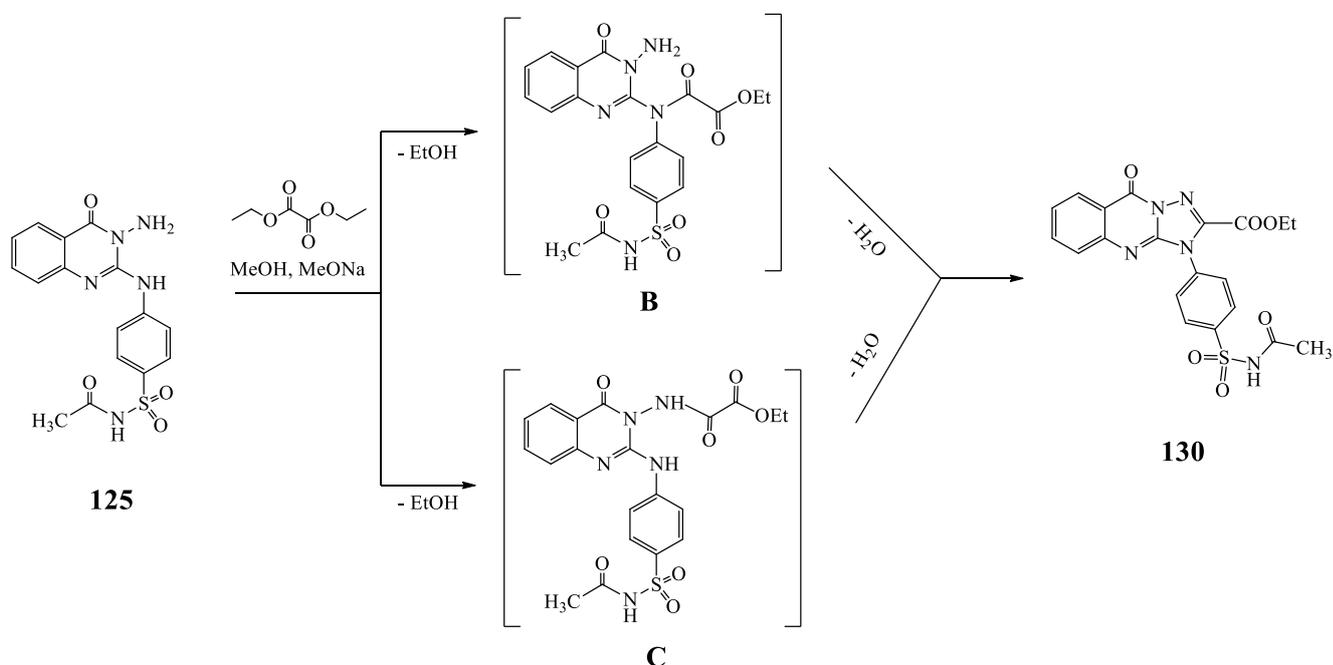


R = H, 2-OH, 2-Cl, 4-N(CH₃)₂.

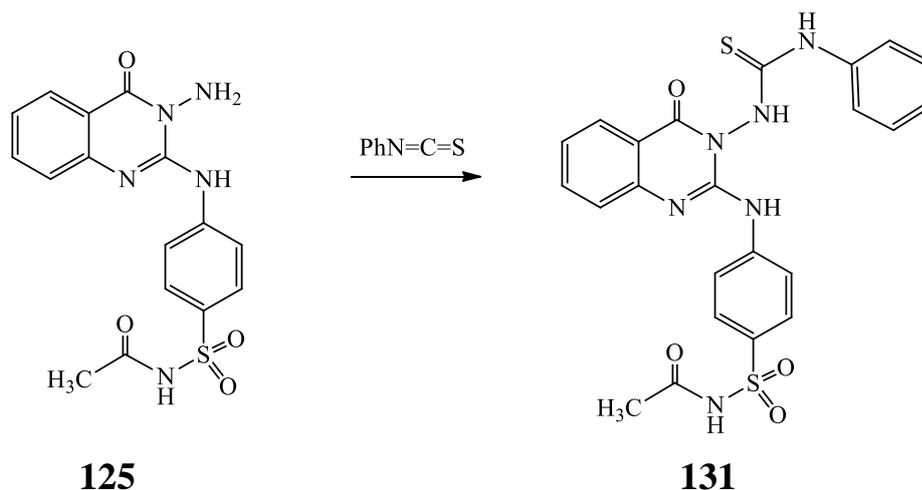
Соединение **125** реагирует с этилхлорацетатом в метаноле в присутствии натрия метоксида, что приводит к триазинохиназолину (*N*-((4-(2,10-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хиназолин-4(10*H*)-ил)фенил)сульфонил)ацетамиду) **129** [124].



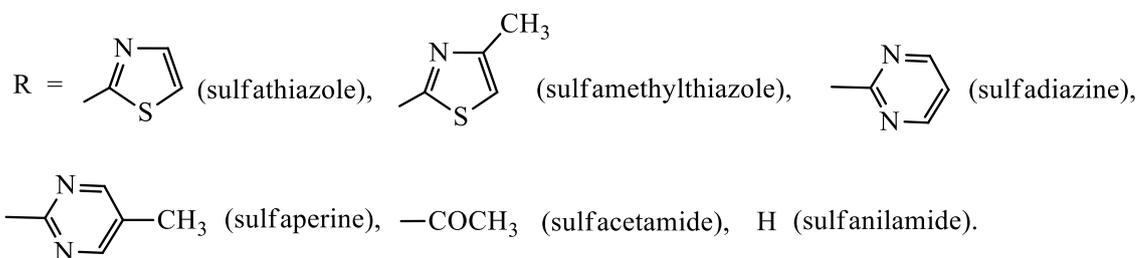
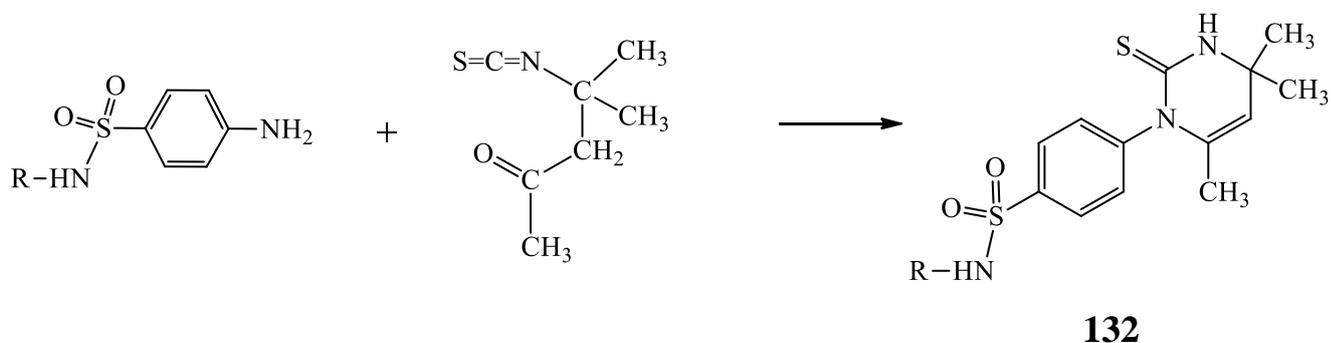
Взаимодействие соединения **125** с диэтилоксалатом в метаноле в присутствии натрия метоксида протекает через интермедиаты **B**, **C**, которые далее циклизуются в производное триазолохиназолина (этил 3-(4-(*N*-ацетилсульфамоил)фенил)-9-оксо-3,9-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-2-карбоксилат) **130** [124].



Авторы работы [124] изучали реакцию соединения **125** с фенилизотиоцианатом, которая приводит к *N*-ацетил-4-{[4-оксо-3-(3-фенилтиоуреидо)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]амино}бензолсульфонамиду **131**.



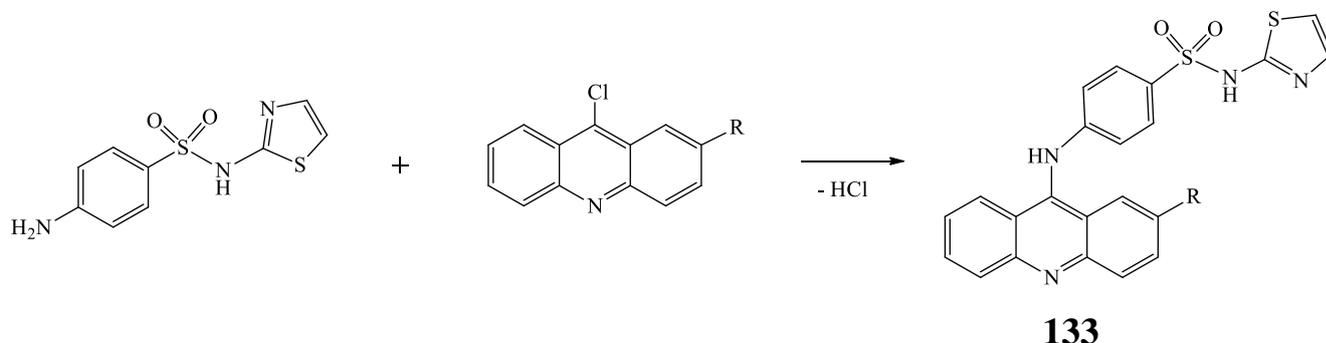
Замещенные 2-тиоксопиримидины (4-(4,4,6-триметил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)-(*N-R*)бензолсульфонамиды) **132** получены конденсацией различных сульфаниламидов (сульфатиазола, сульфаметилтиазола, сульфадиазина, сульфаперирина, сульфацетамида, сульфаниламида) с 4-изотиоцианато-4-метилпентан-2-оном в метаноле при pH ~3–5 [125].



Простым способом синтезированы производные акридина, содержащие фрагмент сульфатиазола, 4-((2-*R*-акридин-9-ил)амино)-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамиды **133** [125]. Конденсация сульфатиазола с 9-

хлоракридином или 2-метил-9-хлоракридином протекает при комнатной температуре путём смешивания их метанольных растворов.

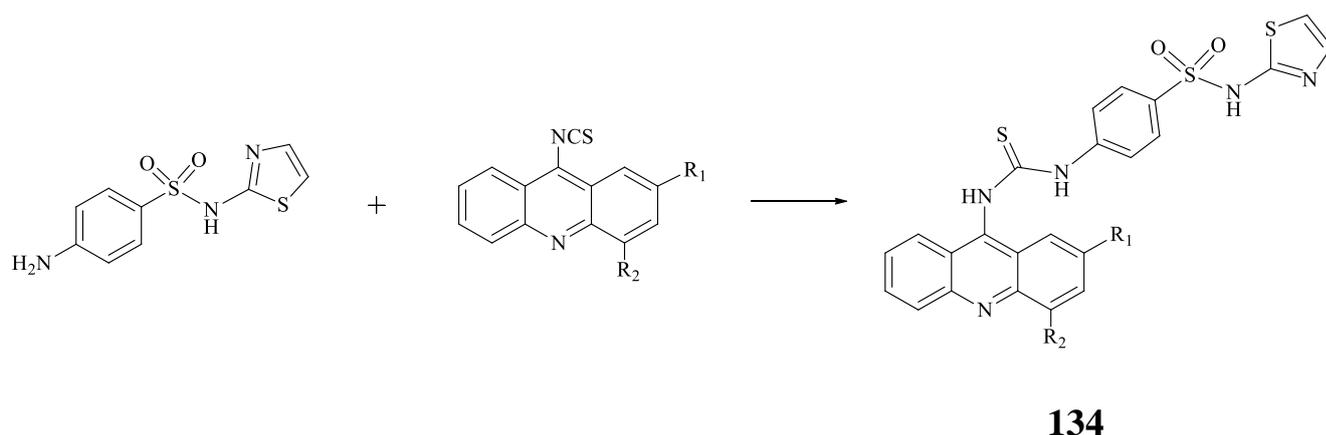
Схема 1.85



$R = H, CH_3$.

Кроме того, авторы работы [125] изучали конденсацию сульфатиазола с 9-изотиоцианато-2,4-замещёнными или незамещёнными акридинами, которая протекает также легко при комнатной температуре при смешивании растворов реагентов в тетрагидрофуране с образованием 4-(3-(2,4-*R*-акридин-9-ил)тиоуреидо)-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамидов **134**.

Схема 1.86

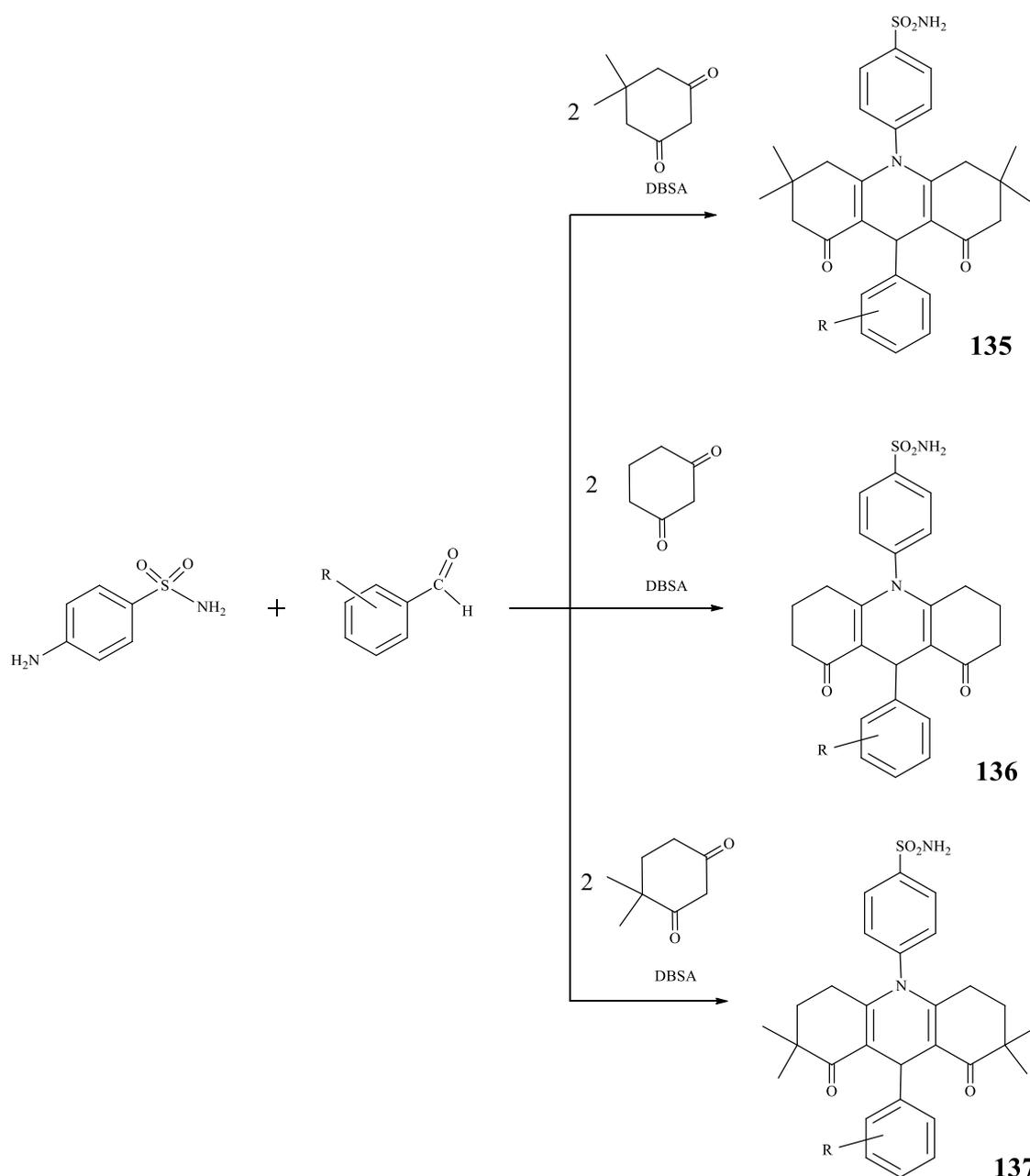


$R_1 = H, CH_3; R_2 = H, CH_3$.

Новые диоксоакридинсульфонамидные соединения 4-(3,3,6,6- или 2,2,7,7-тетраметил-9-арил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-10(9*H*)-ил)бензолсульфонамиды или 4-(9-арил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-

октагидроакридин-10(9*H*)-ил)бензолсульфонамиды **135–137** были получены с высокими выходами 76–91% в водной среде реакцией циклических 1,3-дикетонов (5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, циклогексан-1,3-диона, 4,4-диметилциклогексан-1,3-диона) с сульфаниламидом (4-аминобензолсульфонамидом) и ароматическими альдегидами в соотношении 2:1:1. Синтез соединений **135–137** осуществляется через две последовательные реакции (альдольная конденсация и присоединение по Михаэлю) с использованием межфазного катализатора 4-додecilбензолсульфоновой кислоты (DBSA) [126].

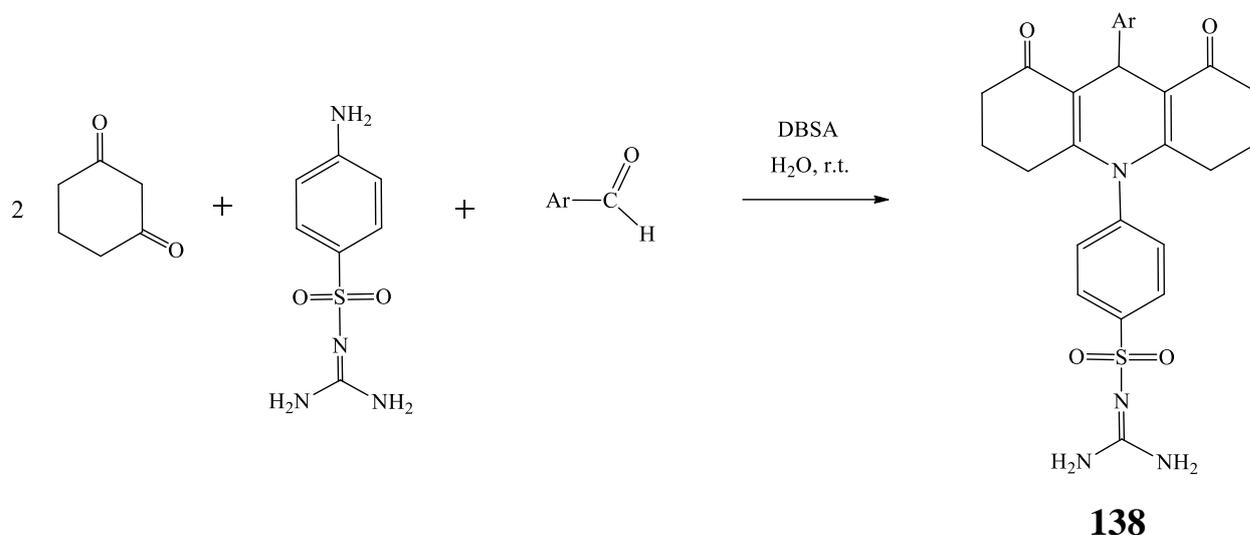
Схема 1.87



R = 4-CN; 4-CH₃O; 2,4-(CH₃O)₂; 4-OH; 3,4-(CH₃O)₂; 2,4-Cl₂.

Известно, что производные акридина являются высокоэффективными и перспективными биологически активными веществами, проявляющими как противораковое, антиглаукомное, антимикробное действие, так и другие виды биологической активности [127–131]. В продолжение работ по изучению производных акридина Ramazan Ulus с соавторами [131] осуществили синтез новых сульфагуанидинов, включающих акридиновый фрагмент, *N*-(диаминометилен)-4-(9-арил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-10(9*H*)-ил)бензолсульфонамидов **138** трёхкомпонентной реакцией циклогексан-1,3-диона с сульфагуанидином и ароматическими альдегидами в водной среде при комнатной температуре в соотношении 2:1:1 в присутствии катализатора 4-додецилбензолсульфоновой кислоты (DBSA).

Схема 1.88

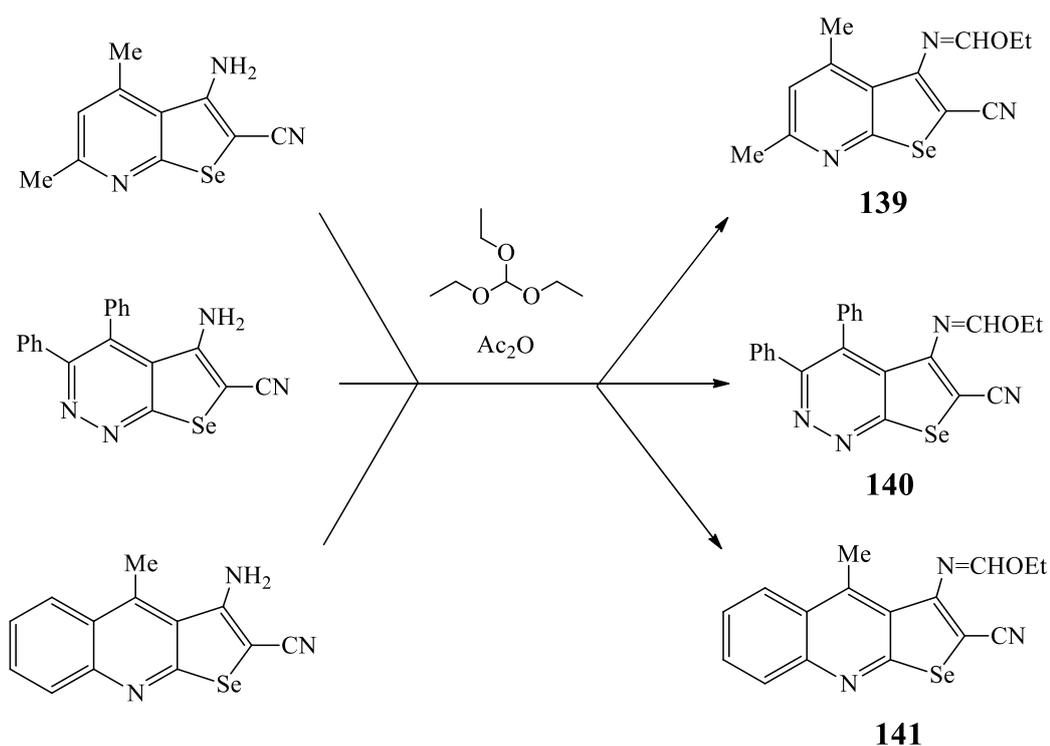


Ar = C₆H₅, 4-NCC₆H₄, 3-NCC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 4-HOC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-C₂H₅C₆H₄, 4-Biphenyl.

В последнее время наблюдается возросший интерес к химии селеносодержащих органических соединений, что, вероятно, связано с химическими свойствами селена, а также с тем, что селен является одним из важнейших микроэлементов в организме человека. Кроме того, имеются сведения

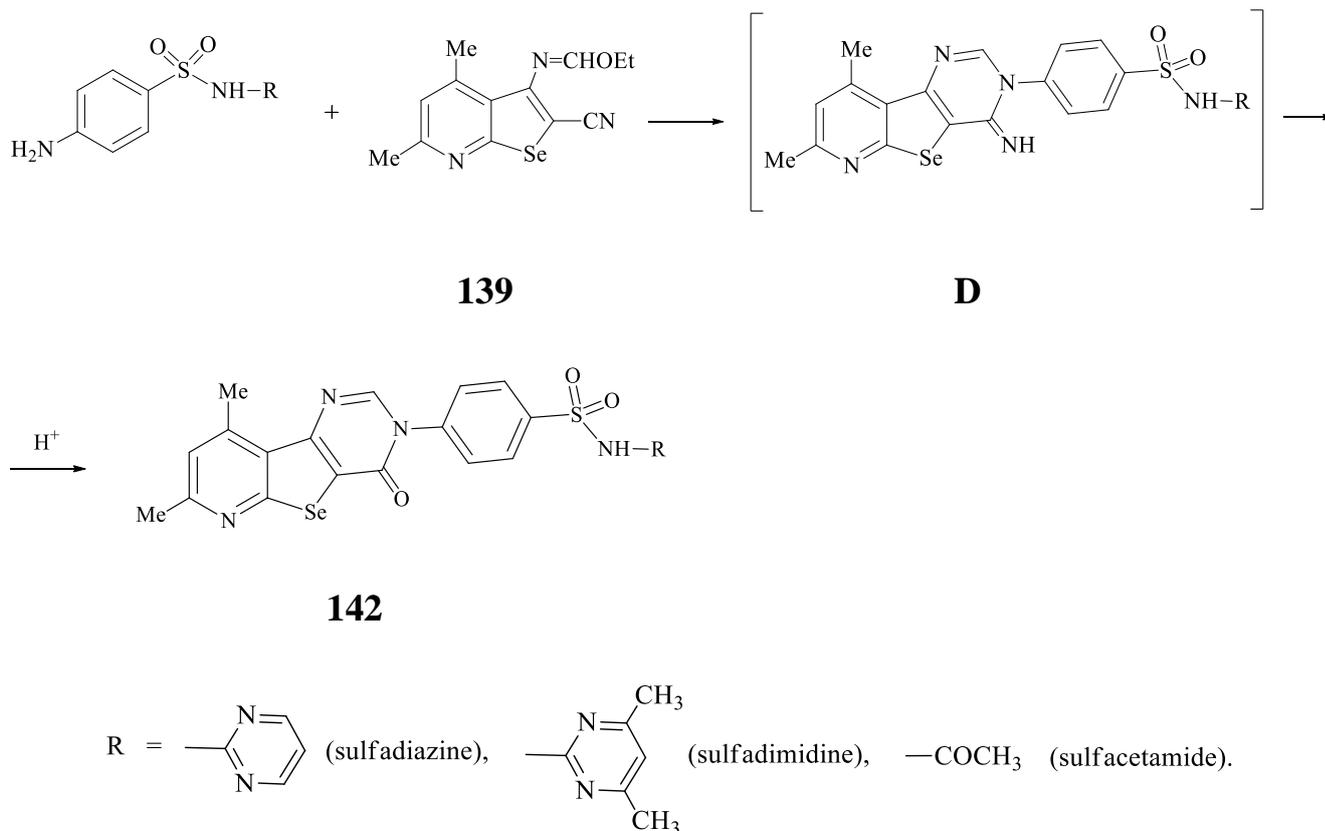
в литературе о роли селеносодержащих соединений в химиопрофилактике рака, в снижении вирусных инфекций, в предотвращении сердечных заболеваний, других сердечно-сосудистых и мышечных расстройств, в отсрочке прогрессирования СПИДа у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, а также в замедлении процесса старения организма [132–136]. С целью получения новых классов биологически активных соединений в работе [137] показано взаимодействие сульфаниламидов, таких как сульфадиазин, сульфадимидин и сульфацетамид с органопроизводными селена с образованием соединений **142–144**. Первоначально на основе исходных нитрильных производных конденсированных гетероциклов селенофенопиридина, селенофенопиридазина, селенофенохинолина, синтез которых был описан ранее в работах [135, 136], кипячением в течение 5 часов с триэтилортоформиатом в уксусном ангидриде получены иминоэфиры, соответственно этил *N*-(2-циано-4,6-диметилселенофено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)формимидат **139**, этил *N*-(6-циано-3,4-дифенилселенофено[2,3-*c*]пиридазин-5-ил)формимидат **140** и этил *N*-(2-циано-4-метилселенофено[2,3-*b*]хинолин-3-ил)формимидат **141**.

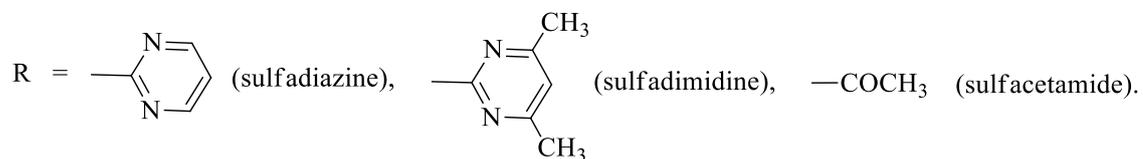
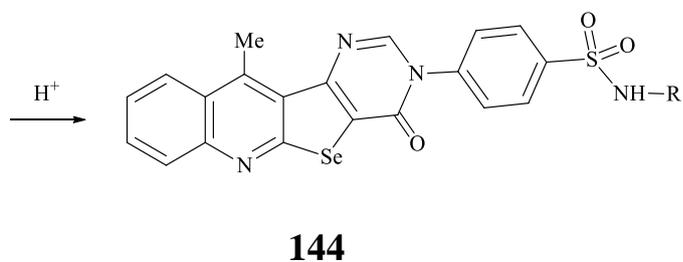
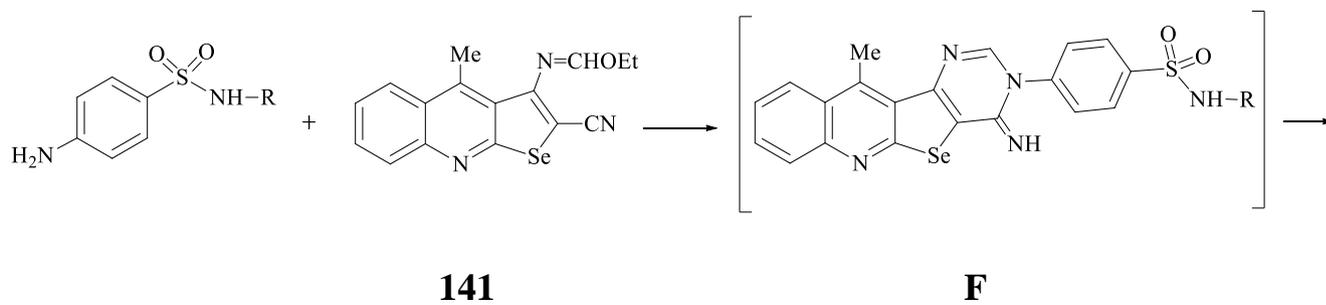
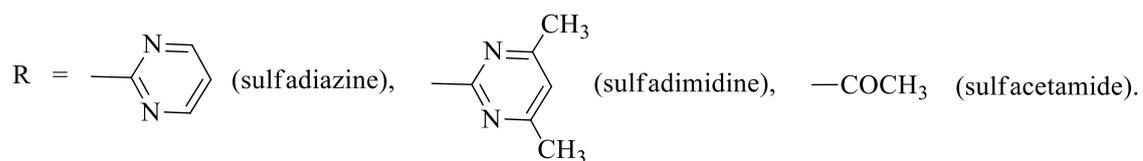
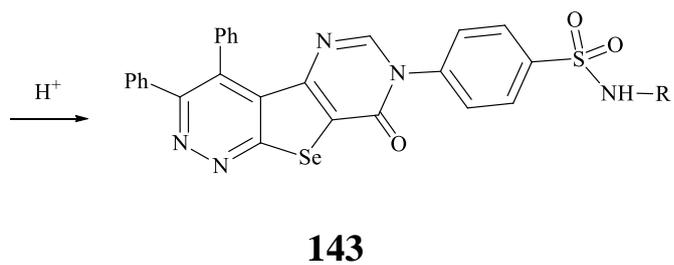
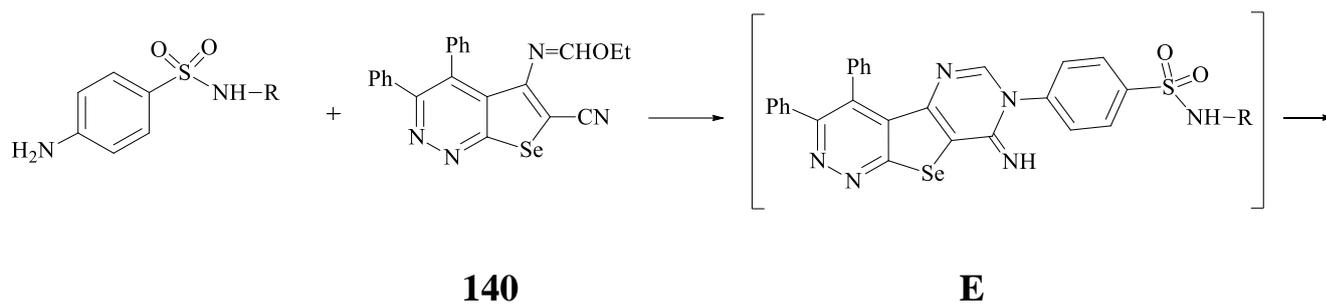
Схема 1.89



Далее соответствующие иминоэфиры **139–141** кипятили в течение 4 часов в ледяной уксусной кислоте с сульфадиазином, либо сульфадимидином или сульфацетамидом с образованием соответственно 4-(7,9-диметил-4-оксопиридо[3',2':4,5]селенофено[3,2-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)-(N-*R*)бензолсульфонамидов **142** (схема 1.90), 4-(8-оксо-3,4-дифенилпиримидо[4',5':4,5]селенофено[2,3-*c*]пиридазин-7(8*H*)-ил)-(N-*R*)бензолсульфонамидов **143** (схема 1.91), 4-(11-метил-4-оксопиримидо[4',5':4,5]селенофено[2,3-*b*]хинолин-3(4*H*)-ил)-(N-*R*)бензолсульфонамидов **144** (схема 1.92). Следует отметить, что целевые продукты **142–144** были получены через интермедиаты **D**, **E**, **F**, в которых иминогруппа в пиримидиновом кольце окисляется в кетонную в условиях кислой реакции среды [137].

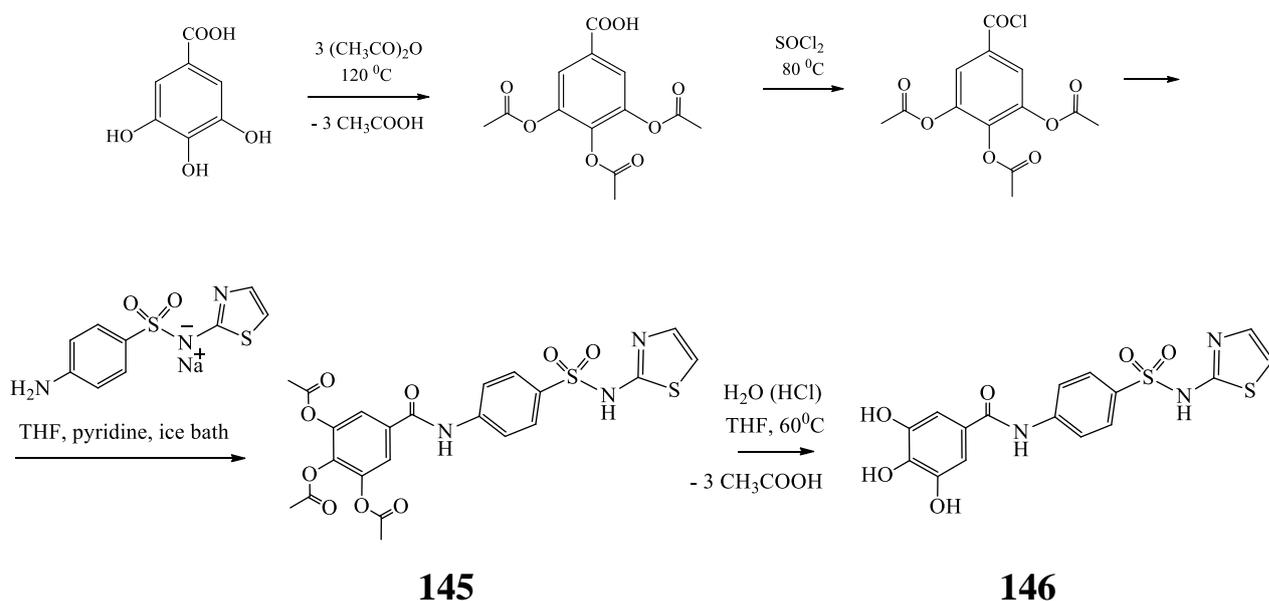
Схема 1.90





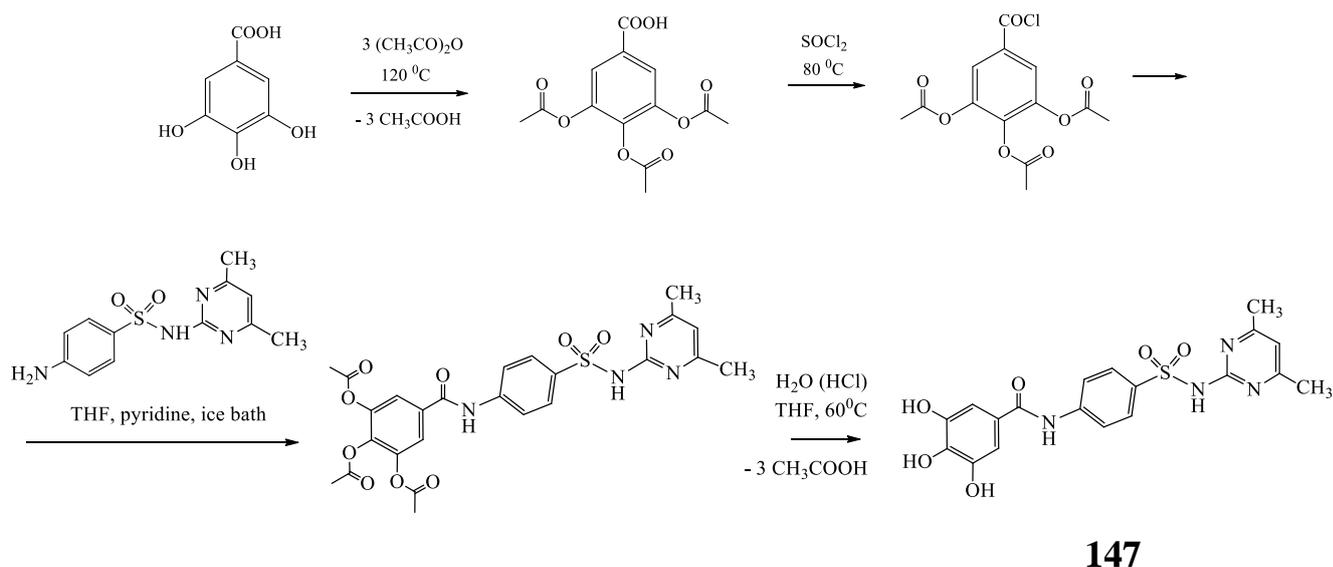
Как известно, галловая кислота и её производные представляют собой группу полифенольных соединений, которые проявляют сильные антиоксидантные [138] и противовоспалительные [139, 140] свойства. Тем не менее, галловая кислота обладает значительно более слабым антиоксидантным действием и меньшей биологической активностью по сравнению с её производными. В связи с этим, китайскими исследователями [141] была проведена модификация галловой кислоты с целью синтеза нового галлата на основе сульфатазиола, а именно 3,4,5-тригидрокси-*N*-(4-(*N*-(тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамида **146**, изучено его хондрозащитное действие и другие виды фармакологической активности. Взаимодействием галловой кислоты с уксусным ангидридом при 120°C (масляная баня) получена 3,4,5-триацетоксибензойная кислота, из которой действием тионилхлорида при 80°C (масляная баня) синтезирован её хлорангидрид 5-(хлоркарбонил)бензол-1,2,3-триил триацетат, вступающий в реакцию с сульфатазиолом натрия в тетрагидрофуране в присутствии пиридина с образованием 5-((4-(*N*-(тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил триацетата **145**. Далее в соединении **145** снимают ацетильную защиту, проводят гидролиз под действием хлористоводородной кислоты при 60°C и выделяют 3,4,5-тригидрокси-*N*-(4-(*N*-(тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид **146** [141].

Схема 1.93



В продолжение работ Xiao Lin, Li Zheng, Qin Liu в соавторстве [142] синтезировали новый галлат на основе сульфадимидина 3,4,5-тригидрокси-*N*-(4-(*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид **147** по аналогичной вышеописанной методике, который эффективно стимулирует рост хондроцитов и может применяться для лечения дефектов суставного хряща.

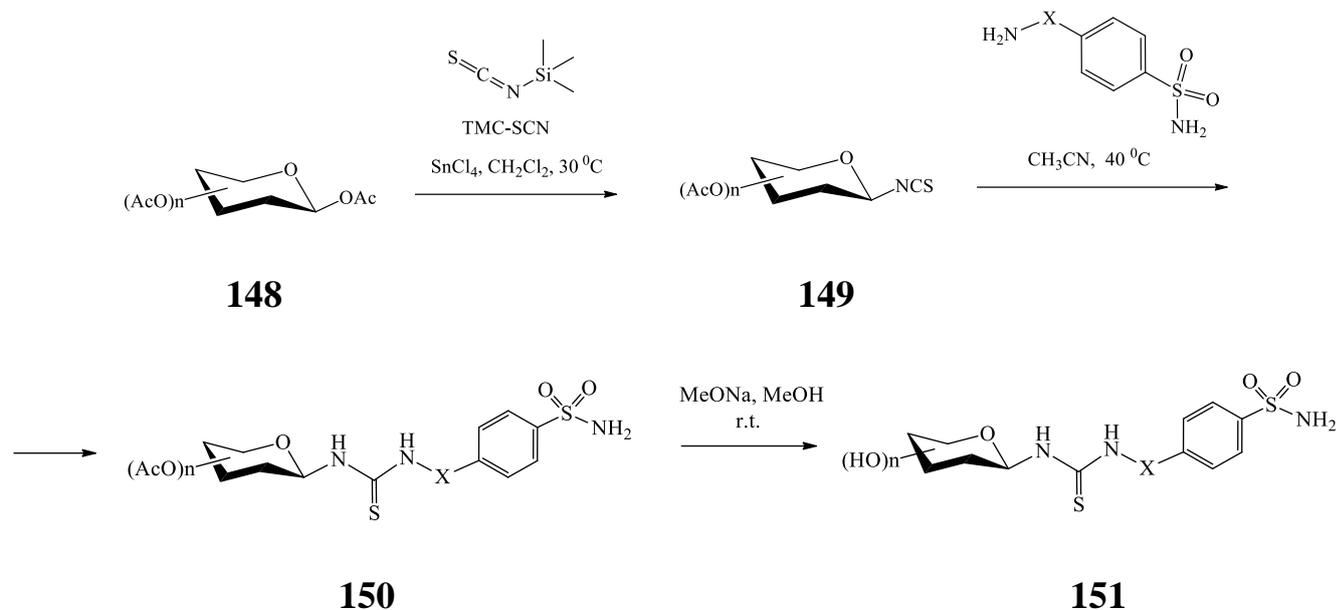
Схема 1.94



Совместно австралийскими и итальянскими учёными [143] изучена реакция гликозилотиоцианатов с бензолсульфонамидами, такими как сульфаниламид (стрептоцид), мафенид, 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид, 4-(гидразинокарбонил)бензолсульфонамид, приводящая к ряду новых гликоконъюгатов бензолсульфонамидов, содержащих фрагмент тиомочевины с мостиковыми связями **151**. Предварительно из *D*-глюкозы, *D*-галактозы, мальтозы и лактозы реакцией *O*-ацетилирования с уксусным ангидридом и ацетатом натрия получены пер-*O*-ацетилированные сахара **148**, которые при 30 °C с триметилсилил изотиоцианатом (TMS-SCN) в присутствии SnCl₄ в безводном дихлорметане образуют пер-*O*-ацетилированные гликозилотиоцианаты **149**, вступающие в реакцию с соответствующими бензолсульфонамидами в безводном ацетонитриле при 40 °C с выделением пер-*O*-ацетилированных гликоконъюгатов бензолсульфонамидов, содержащих мостиковую тиомочевину **150**, выходы

которых составляют 64–98%. Деацетилированием молекул сахара в соединениях **150** с помощью 0.1 М раствора натрия метоксида в метаноле (pH 9–12) при комнатной температуре получены целевые продукты **151** с хорошими выходами 86–95% [143].

Схема 1.95

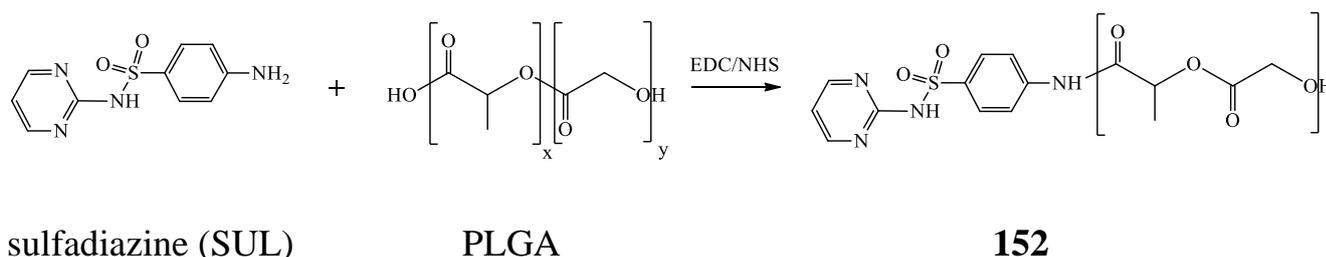


X = O, CH₂, (CH₂)₂, CONH.

Одним из наиболее эффективных лекарственных средств против колоректального рака по-прежнему является 5-фторурацил (5-FU) [144–146]. Однако противораковые препараты, такие как 5-FU, часто обладают системной токсичностью. Кроме того, из-за короткого периода полувыведения *in vivo* невозможно получить устойчивый терапевтический эффект [147]. Функциональные полимерные системы, содержащие наночастицы (NPs), являются перспективными носителями для целевой противораковой доставки лекарств, потому что данные системы преимущественно интернализируются больными клетками, повышают проницаемость и удержание, что приводит к улучшению общей эффективности терапевтического средства. В последние годы поли(лактид-со-гликолид) (PLGA) широко используется в качестве полимерной системы [148–150]. Так, в 2015 году бразильскими учёными [151] синтезированы наночастицы (NPs) с сульфадiazин-поли(лактид-со-гликолид) (SUL-PLGA) **152**

для эффективной доставки 5-фторурацила (5-FU) к раковым клеткам. При этом выявлен оптимальный размер наночастиц (NPs), а также показано, что сульфадиазин (SUL) может значительно усиливать цитотоксичность наночастиц NPs-5-FU-SUL-PLGA по сравнению с наночастицами без сульфадиазина NPs-5-FU-PLGA. Химическую модификацию полимеров PLGA с помощью сульфадиазина (SUL) проводили путём прямого сопряжения карбоксильных групп PLGA-COOH с первичной аминогруппой сульфадиазина (SUL), при этом карбоксильные группы PLGA-COOH сначала реагируют с EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом) и NHS (*N*-гидроксисукцинимидом) с образованием сложного эфира сукцинимида, который подвергается нуклеофильной атаке аминогруппой сульфадиазина с образованием амидной связи. Предварительно PLGA растворяли в ацетоне, активировали посредством EDC и NHS при комнатной температуре в атмосфере азота. Активированный PLGA медленно добавляли к сульфадиазину (SUL), растворенному в ацетоне. Реакцию проводили при комнатной температуре, полученный в результате раствор полностью высушивали в вакууме. Далее конъюгат сульфадиазин-поли(лактид-со-гликолид) (SUL-PLGA) **152** промывали 0.1 М раствором хлористоводородной кислоты и очищали методом диализа [151].

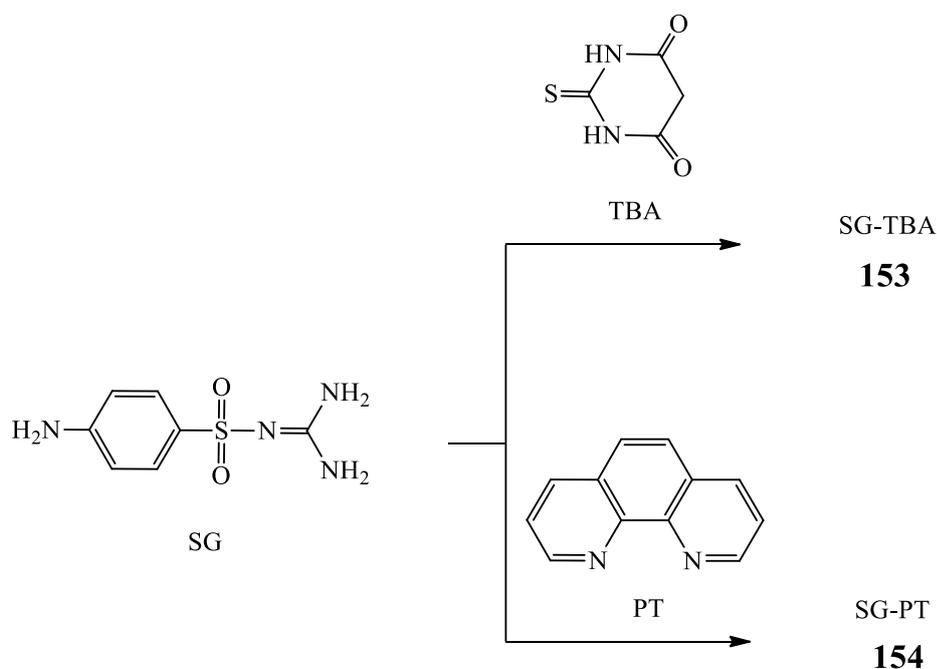
Схема 1.96



В связи с последними достижениями теоретической кристаллографии сокристаллы – это многокомпонентные молекулярные кристаллы, в одной и той же кристаллической решетке которых находятся молекулы двух и более разных типов [152, 153]. Как один из путей существенного улучшения клинических и фармакологических свойств лекарственных средств за счёт повышения их растворимости, биодоступности и физической стабильности недавно стал активно

развиваться метод получения фармацевтических сокристаллов, которые состоят из двух или более нейтральных молекул, взаимодействующих друг с другом посредством нековалентных сил [154–157]. Кроме того, по сравнению с другими кристаллическими фармацевтическими системами сокристаллы обладают исключительными свойствами, заключающимися в их термодинамической стабильности и возможности «настройки» необходимых фармацевтически значимых характеристик за счет вариации свойств второго компонента (коформера) [158, 159]. Следует отметить, что в Кембриджском центре кристаллографических данных на январь 2008 года число сокристаллов не превышало двух тысяч (~0,45% от общего количества структур), что свидетельствует о малой изученности подобных систем [160]. В 2018 году с использованием кристаллоинженерного подхода были синтезированы два новых сокристалла сульфагуанидина (SG) с тиобарбутовой кислотой (ТВА) **153** и 1,10-фенантролином (PT) **154**, доказана их структура с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) [159].

Схема 1.97



1.4. Методы идентификации и количественного определения сульфаниламидов и их производных

Как было ранее показано, сульфаниламиды не утратили своего значения и до сих пор в некоторых случаях успешно применяются для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. В Российской Федерации зарегистрированы в ГРЛС (табл. 1.1, раздел 1.1) одиннадцать фармацевтических субстанций сульфаниламидов с незамещённой первичной аминогруппой, относящихся к I группе (рисунок 1.1). В работе [161] приведены данные о том, что на фармацевтическом рынке России в настоящее время в обращении находится десять наименований сульфаниламидов, субстанции производятся на десяти предприятиях, а готовые лекарственные формы – на двадцати пяти. Несмотря на большое разнообразие номенклатуры сульфаниламидов, объём их производства и многолетнее использование в медицинской практике, методы контроля качества этой группы лекарственных средств разработаны в недостаточной степени и не всегда удовлетворяют требованиям фармакопейного анализа [18].

Кроме того, на сегодняшний день синтезировано большое количество новых соединений этого класса (раздел 1.2 и 1.3), которые были модифицированы за счёт получения солей сульфаниламидов (натриевых, серебряных и др.), а также за счёт введения заместителей, в первую очередь, в сульфаниламидную группу (I группа, рисунок 1.1.) и в первичную ароматическую аминогруппу (II и III группа, рисунок 1.1.). В связи с сохраняющимся интересом к сульфаниламидам представляется актуальным изучение их химической структуры, физико-химических свойств и методов фармацевтического анализа, как давно применяемых в медицинской практике лекарственных средств, так и новых соединений этого класса, а также исследование общих перспектив развития методов анализа и стандартизации препаратов указанного класса.

В данном разделе кратко будет рассмотрено современное состояние методов контроля качества сульфаниламидов по разделам «Подлинность» и

«Количественное определение», а также приведены новые инструментальные методы, которые ещё не получили широкого распространения в доказательстве структуры и в фармацевтическом анализе сульфаниламидов и их производных.

1.4.1. Физико-химические свойства сульфаниламидов

Сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключением являются салазопроизводные, имеющие оранжевую окраску (III группа, рисунок 1.1) [25, 37–43]. Сульфаниламиды мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в таких органических растворителях, как этанол, эфир, хлороформ. Сульфаниламид (стрептоцид) умеренно растворим в этаноле, хорошим растворителем для многих сульфаниламидов является ацетон [25, 37–43]. Натриевые соли сульфаниламидов (сульфацетамид натрия) легко растворимы в воде и метаноле и практически нерастворимы или мало растворимы в других органических растворителях [25, 37–43].

Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидов. Основные свойства сульфаниламиды проявляют благодаря наличию первичной ароматической аминогруппы ($\text{NH}_2\text{-Ar}$) и, как правило, могут растворяться в кислотах с образованием солей, которые сильно гидролизуются в растворах. Но более сильно выражены кислотные свойства сульфаниламидов за счёт сульфамидной группы ($-\text{SO}_2\text{-NH-}$), содержащей подвижный атом водорода, вследствие чего они растворяются в щелочах с образованием солей, а также образуют комплексные соединения с ионами тяжёлых металлов (меди, кобальта, серебра, железа и др.) [25, 34].

Сульфаниламиды поглощают свет в ультрафиолетовой (УФ-), видимой (салазопроизводные) и инфракрасной (ИК-) области спектра [18, 38–42, 161–165].

Химические свойства сульфаниламидов обусловлены наличием первичной ароматической аминогруппы, сульфамидной группы и ароматического кольца, активированного аминогруппой [34].

1.4.2. Химические методы в идентификации и количественном определении сульфаниламидов

Для испытаний подлинности сульфаниламидов используют общие и частные качественные реакции, проводимые на те или иные функциональные группы в молекулах. Одной из основных качественных реакций определения подлинности сульфаниламидов, которая включена во многие Международные фармакопеи [18], в том числе и в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания [36] является общая реакция на первичную ароматическую аминогруппу, основанная на образовании азокрасителя [18, 34, 36, 38–42]. Для отличия сульфадимидина (сульфадимезина) служит реакция с раствором окисленного нитропруссид натрия, в результате которой должно появиться фиолетовое окрашивание (отличие от других сульфаниламидов) [18, 41]. Сульфаниламиды идентифицируют по реакции комплексообразования на сульфамидную группу с растворами солей тяжёлых металлов (меди, кобальта, серебра, железа и др.) [166, 167]. Данная качественная реакция является общей и специфической, так как некоторые из этих цветных реакций могут быть использованы для отличия сульфаниламидов друг от друга [18, 166, 167]. Например, сульфадимидин (сульфадимезин) после предварительного переведения в натриевую соль 0.1 М раствором натрия гидроксида должен давать с раствором меди(II) сульфата осадок желтовато-зелёного цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфаниламидов) [41]. Реакции комплексообразования сульфаниламидов с ионами тяжёлых металлов используются не только для идентификации в фармацевтическом анализе, но в сфере экологии в целях очистки окружающей среды от загрязнений. Так, Ting Tang и коллеги в 2018 году исследовали стабильность комплексов сульфаметазина (сульфадимидина) с кадмием(II) и свинцом (II) при различных значениях pH [168]. Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов выполняют реакцию на ион натрия [36]. Подлинность сульфацетамида натрия устанавливают по характерной реакции Б на натрий

(окрашивание бесцветного пламени в жёлтый цвет) [36, 40]. Сульфаниламиды при термическом разложении (пиролизе) в сухой пробирке дают плавы, имеющие различную окраску, что позволяет отличать некоторые сульфаниламиды друг от друга, при этом одновременно образуются газообразные продукты. Так, для установления подлинности сульфагуанидина (сульгина) используют его способность образовывать в процессе термического разложения плавы фиолетово-красного цвета, при этом должен ощущаться запах аммиака [18, 39].

Помимо качественных реакций, описанных выше, используются и другие, например, реакция образования оснований Шиффа с ароматическими альдегидами (*n*-диметиламинобензальдегидом, ванилином и др.) [34, 167], реакция конденсации с формальдегидом в кислой среде для установления подлинности сульфадимидина (сульфадимезина), сульфагуанидина (сульгина), сульфамонетоксина, сульфацетамида натрия [18], индофенольная реакция для сульфадиметоксина, сульфаметоксазола [18].

Основным методом количественного определения сульфаниламидов является метод нитритометрии, который включен во многие Международные фармакопеи [18], в том числе и в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания [36, 38–42]. Наряду с методом нитритометрии достаточно широко применяется метод титрования в неводных средах. Так, количественное определение сульфадиазина, сульфадиметоксина, сульфафуразола, сульфадимидина, сульфаметоксазола, сульфизоксазола проводят в среде протофильного растворителя диметилформамида, титрантом является раствор метоксида натрия или лития [18].

Кроме указанных выше методов количественного определения используются и другие, например, йодхлорметрический метод обратного титрования применяют в анализе сульфаниламида (стрептоцида), сульфагуанидина (сульгина), сульфацетамида натрия (сульфацил-натрия), сульфадимидина (сульфадимезина), сульфаэтидола (этазола) [167].

1.4.3. Инструментальные методы в идентификации и количественном определении сульфаниламидов

Наряду с описанными выше классическими химическими методами в большинстве Международных фармакопей [18], а также в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания [36] для установления подлинности сульфаниламидов широко используются физико-химические методы, например, спектрометрия в инфракрасной области (ИК-спектрометрия), спектрофотометрия, тонкослойная хроматография [36, 38–42].

ИК-спектрометрия используется для установления подлинности практически всех сульфаниламидов, включённых в фармакопеи [18, 36]. Инфракрасный спектр (ИК-спектр) по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра соответствующей субстанции (приведенному в ФС) [36, 38] или спектру стандартного образца [36, 39–42]. В работе [162] приведены результаты изучения ИК-спектров некоторых сульфаниламидов (стрептоцида, сульфацила, сульфацил-натрия, уросульфана, сульгина, норсульфазола, норсульфазол-натрия, этазола, этазол-натрия, сульфалена, сульфапиридазина, сульфапиридазин-натрия, сульфазина, сульфадимезина, сульфамонетоксина, сульфадиметоксина и др.) с целью выявления параметров, позволяющих проводить как групповую, так и индивидуальную идентификацию исследуемых соединений. В сводной таблице [162] указаны некоторые характеристические полосы поглощения исследованных сульфаниламидов и дано частичное отнесение полос как на основании имеющихся литературных данных, так и собственных экспериментальных данных автора. Триус Н.В. [162] приводит общие характеристические полосы поглощения сульфаниламидов, обусловленные наличием в их молекулах одинаковых структурных элементов. Например, в области $\sim 3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ расположены полосы поглощения валентных колебаний NH_2 группы, в области $1350\text{--}1290$ и $1180\text{--}1140\text{ см}^{-1}$ наблюдаются полосы поглощения, связанные с асимметричными и симметричными валентными колебаниями SO_2 группы. Автор также указывает, что в ходе фармацевтического

анализа часто возникает задача идентификации индивидуальных соединений ряда сульфаниламидов и приводит отдельные характеристические полосы поглощения, которые специфичны для каждого соединения и могут служить для установления их подлинности [162]. Так, для сульфацила характерно сильное поглощение при 1700 см^{-1} , соответствующее валентным колебаниям групп $\text{C}=\text{O}$ ацетильного остатка. Поглощение карбонильной группы в молекуле уросульфана наблюдается при 1710 см^{-1} . Специфичной для ИК-спектра сульгина является широкая полоса поглощения при 3339 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями NH гуанидиновой группы [162].

В последние годы вырос интерес к современным инструментальным методам, пока ещё широко не применяемым в фармацевтическом анализе, но имеющим большие преимущества в плане пробоподготовки или её отсутствия, скорости измерений, возможности исследования полиморфизма [169, 170], к которому склонны сульфаниламиды и т.д. К таким методам относится спектрометрия в ближней инфракрасной области (БИК) [36, 161, 169, 171] и метод нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), также являющийся разновидностью ИК-спектрометрии [161, 169, 172–174]. В работах [161, 172–174] разработаны методики подтверждения подлинности сульфаниламидов (стрептоцида, стрептоцида растворимого, сульфацил-натрия, сульгина, норсульфазола, норсульфазол-натрия, фталазола, этазола, сульфалена, сульфадимезина, сульфадимезин-натрия, сульфадиметоксина и сульфаметоксазола) с помощью метода НПВО, позволяющего проводить анализ сульфаниламидов в субстанциях и лекарственных формах (таблетки, порошки, глазные капли, мази) без предварительной пробоподготовки, что целесообразно использовать в экспресс-анализе данных лекарственных средств. Также авторами [161, 169] было показано, что НПВО- и БИК-спектры субстанций сульфаниламидов и однокомпонентных таблеток практически совпадают и могут быть использованы для подтверждения подлинности лекарственных средств в составе лекарственных форм.

В ряде Международных фармакопей [18], а также в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания [36] для идентификации сульфаниламидов используется метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ-) области. Определение подлинности проводят путём сравнения спектров поглощения исследуемого раствора и раствора соответствующего стандартного образца, либо по наличию в спектре поглощения анализируемого вещества характерных максимумов, а в отдельных случаях и минимумов поглощения при указанных значениях длин волн, либо по удельному показателю поглощения или на основании вторых производных спектров поглощения.

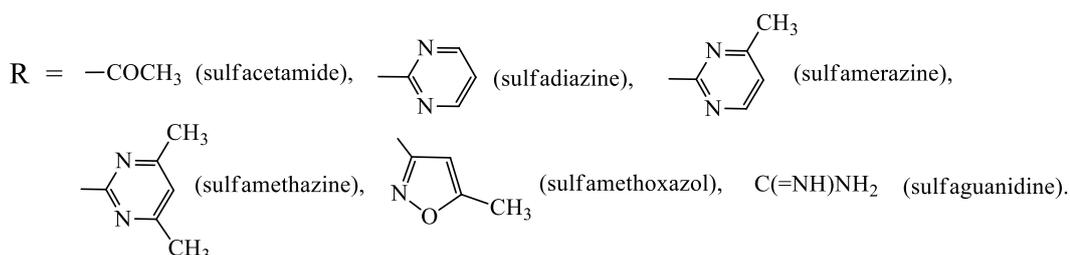
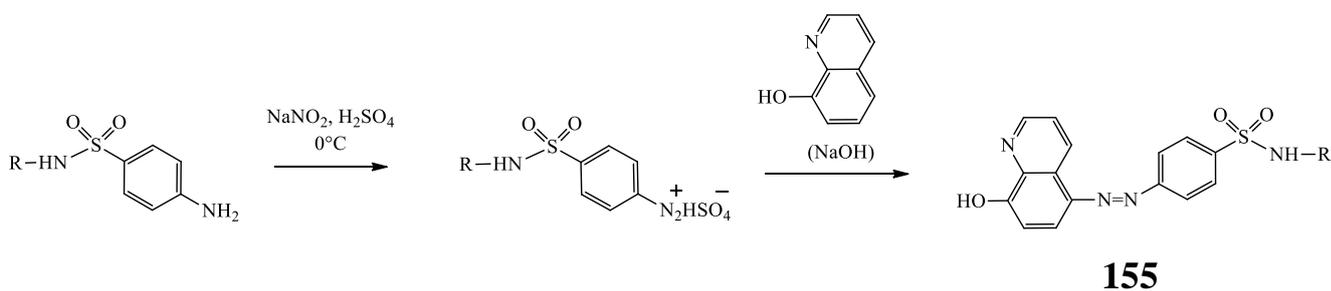
Ультрафиолетовые спектры поглощения (УФ-спектры) растворов сульфаниламидов имеют характерные особенности и широко применяются для идентификации и количественного спектрофотометрического определения сульфаниламидов с использованием таких растворителей, как вода, 0.01 М и 0.002 М растворы натрия гидроксида, 0.1 М раствор хлористоводородной кислоты и др.

Так, для испытания подлинности сульфаниламида ФС [38] рекомендует измерять спектр поглощения 0.0008% раствора в 0.01 М растворе натрия гидроксида, он должен иметь максимум поглощения при 251 нм; спектр поглощения 0.015% раствора сульфаниламида в 1 М растворе хлористоводородной кислоты характеризуется наличием максимумов поглощения при 264 нм и 271 нм, минимумов поглощения при 241 нм и 268 нм и плеча в области от 257 до 261 нм. Спектр поглощения 0.001% раствора сульфацида натрия в буферном растворе (раствор динатрия гидрофосфата и лимонной кислоты) должен иметь максимум при 255 нм (с удельным показателем поглощения от 660 до 720) [40]. Для сульфадиметоксина рекомендован ФС [42] способ измерения ультрафиолетового спектра поглощения щелочного раствора, снятый относительно кислого раствора. Такой дифференциальный спектр поглощения сульфадиметоксина должен иметь максимумы при 253 нм и 268 нм и минимум при 260 нм. Одновременно измеряют дифференциальный ультрафиолетовый спектр кислого раствора сульфадиметоксина, снятый относительно щелочного раствора, который должен иметь максимум при 288 нм

[42]. В работе [167] приведены условия количественного спектрофотометрического определения сульфадиметоксина (растворитель 0.002 М раствор натрия гидроксида, максимум поглощения при длине волны 270 нм, удельный показатель поглощения 840).

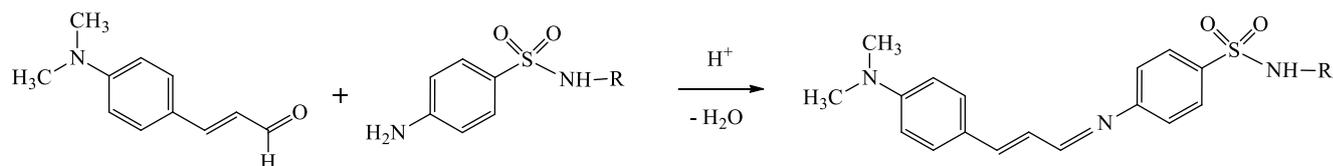
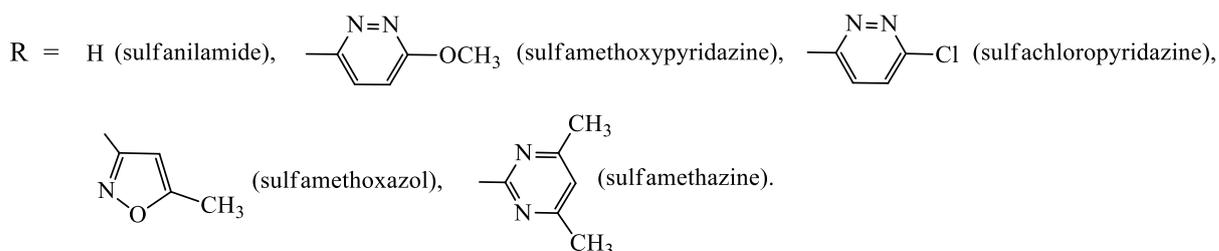
Для количественного определения сульфаниламидов широко используют метод спектрофотометрии в видимой области или фотоколориметрический метод. Известны многочисленные спектрофотометрические методики определения сульфаниламидов, основанные на реакциях диазотирования и последующего азосочетания с *N*-(1-нафтил)этилендиамина дигидрохлоридом, резорцином, хинозолом, тимолом, 3-аминофенолом, иминодобензилом, 8-гидроксихинолином и другими реагентами [175–179]. Так, индийские учёные Nagaraja P., Naik S.D., Shrestha A.K. и др. [179] разработали новую, простую и чувствительную методику для количественного определения методом спектрофотометрии в видимой области некоторых сульфаниламидов (сульфадиазина, сульфагуанидина, сульфамеразина, сульфаметазина, сульфаметоксазола), в основе которой лежит цветная реакция диазотирования сульфаниламидов с последующим азосочетанием с 8-гидроксихинолином в щелочной среде, в результате чего образуются продукты красного цвета **155** с максимумами поглощения при длине волны 500 нм (схема 1.98).

Схема 1.98



В работе [180] изучена реакция конденсации сульфаниламидов, таких как сульфаниламид, сульфаметоксипиридазин, сульфаклорпиридазин, сульфаметоксазол, сульфаметазин с *n*-диметиламинокоричным альдегидом в среде ацетонитрила с образованием окрашенных продуктов **156** (схема 1.99) и разработана методика спектрофотометрического определения сульфаниламидов.

Схема 1.99

**156**

В анализе сульфаниламидов широко применяются хроматографические методы [18, 39]. Так, согласно фармакопейной статьи [39] для идентификации и чистоты сульфатуанидина (раздел «Подлинность» и «Родственные примеси») используют метод тонкослойной хроматографии (ТСХ): подвижной фазой является система растворителей – муравьиная кислота безводная – метанол – метиленхлорид (10:20:70), детектируют в УФ-свете при длине волны 254 нм, сравнивают основную зону адсорбции испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине с основной зоной адсорбции раствора стандартного образца сульфатуанидина. Актуален также поиск новых реагентов для сульфаниламидов, как для их непосредственного обнаружения [18], так и для обнаружения на хроматографических пластинках после разделения методом ТСХ [18, 181]. Авторы [182, 183] предложили использовать в методе ТСХ для сульфаниламидов систему растворителей $CHCl_3$ – $AcOH$ (9:1). При оценке качества

ряда лекарственных средств данной группы всё шире вводится метод ТСХ для испытаний на наличие специфических примесей [18]. Представляют интерес работы по использованию в анализе сульфаниламидов метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), который позволяет проводить одновременно идентификацию и количественное определение [18, 184].

Согласно данным литературы выявлено, что авторы в исследованиях сульфаниламидных лекарственных средств в основном используют различные современные физико-химические методы, в том числе и один из наиболее информативных методов – спектроскопию ядерного магнитного резонанса (спектроскопию ЯМР ^1H и спектроскопию ЯМР ^{13}C) для идентификации и количественного определения [18, 185, 186]. Для регистрации спектров ЯМР большинства сульфаниламидов предложены дейтерированные растворители – ДМСО- d_6 [186] или 5%-ный раствор NaOD в D_2O [185], для сульфагуанидина (сульгина) – 5%-ный раствор трифторуксусной кислоты в D_2O [185]. При анализе спектров ЯМР ^1H установлено, что для всех сульфаниламидов характерны сигналы резонанса протонов бензольного кольца в виде дублетов в области 6.7–8.2 м.д. с суммарной интенсивностью 4H [185]. Трохимчук В.В. и коллеги [185] разработали методику количественного определения сульфаниламидов методом спектроскопии ЯМР ^1H . Для идентификации сульфаниламидов (сульфапиридазина, сульфалена, сульфадимезина, сульфамонометоксина, сульфадиметоксина, фтазина) в работе [186] предложен метод спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, спектр ЯМР ^{13}C сульфадиметоксина отличается от спектра ЯМР ^{13}C сульфамонометоксина наличием двух сигналов метоксильных групп при 54.7 и 55.4 м.д. Отличительным сигналом в спектре ЯМР ^{13}C сульфадимезина является сигнал двух метильных групп при 24.1 м.д. [186].

Метод масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем предложен в качественном анализе сульфаниламида (стрептоцида), а именно для исследования молекулярного комплексообразования сульфаниламида с растительными гликозидами – α -хедерином и хедерасапонином С [187].

Кароор Vijay K. [188] предложил использовать в анализе сульфатиазола следующие инструментальные методы: полярографический метод, атомно-абсорбционную спектроскопию, термический анализ, спектрофотометрию в УФ-области, флуориметрию, спектрометрию в ИК- области, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), Рамановскую спектрометрию, масс-спектрометрию, хроматографические методы (ионообменную, бумажную, тонкослойную, газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию).

Наряду с возросшим интересом к современным инструментальным методам и возможностью их применения в анализе сульфаниламидов продолжают исследования по разработке новых титриметрических методов количественного определения лекарственных средств этой группы. Так, изучена возможность использования изопропилалкоголята калия и третичного бутилалкоголята калия для определения ряда сульфаниламидов, титрование ведётся в среде диметилформамида [18]. В работе [189] показана возможность титриметрического определения сульфаниламидов с помощью раствора хлорамина Т в присутствии индикатора метилового красного.

Таким образом, на основании приведённых данных можно сделать вывод, что в последние годы для характеристики сульфаниламидов наряду с классическими химическими методами анализа всё шире применяются инструментальные методы анализа. Следовательно, перспективы дальнейшего развития методов анализа и стандартизации сульфаниламидов заключаются в наиболее полном использовании спектральных и хроматографических методов анализа, рациональном их сочетании как между собой, так и с химическими методами, с учётом разрешающей способности каждого из них.

1.5. Биологическая активность сульфаниламидов и их производных

1.5.1. Антибактериальная активность

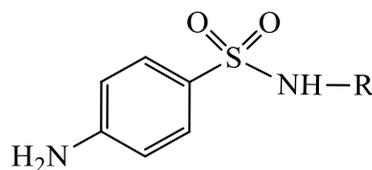
Известно, что сульфаниламиды являются первой группой химиотерапевтических антибактериальных средств широкого спектра действия,

которые нашли применение в практической медицине [2, 17, 25–27, 29, 34, 35, 37, 43, 48, 74, 89, 91, 98, 190–197].

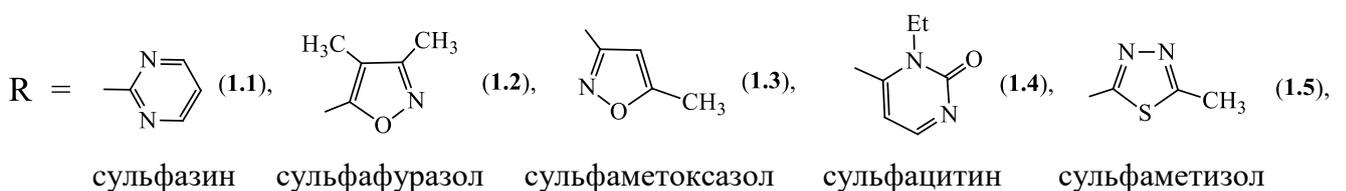
Антибактериальные сульфаниламиды делят на два основных класса [2, 37, 74, 190]:

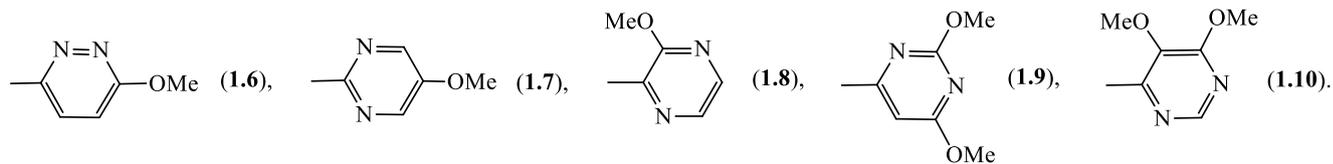
- I) быстро выводящиеся из организма,
- II) длительно циркулирующие в кровотоке.

Наиболее часто применяемые соединения I-го класса [74, 190]: 1) сульфазин **1.1** (4-амино-*N*-(пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид) является эталонным соединением, с которым сравнивают все остальные, т.к. сферу его применения расширяет способность последнего проникать в терапевтических концентрациях в спинномозговую жидкость; 2) сульфафуразол **1.2** (4-амино-*N*-(3,4-диметилизоксазол-5-ил)бензолсульфонамид) обладает широким спектром действия, отличается более высокой по сравнению с сульфадиазином концентрацией в моче; 3) сульфаметоксазол **1.3** (4-амино-*N*-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид) имеет довольно большой для этого класса период полураспада и является одним из лучших лекарственных средств, благодаря синергизму с триметопримом (раздел 1.1.2); 4) сульфацитин **1.4** (4-амино-*N*-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидропиримидин-4-ил)бензолсульфонамид) и 5) сульфаметизол **1.5** (4-амино-*N*-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензолсульфонамид) наиболее предпочтительнее использовать в качестве уроантисептиков из-за короткого периода полураспада в кровотоке и отсутствия способности к специфическому накоплению.



1.1–1.10





сульфапиридазин сульфаметоксидазин сульфален сульфадиметоксин сульфадоксин

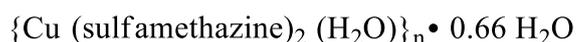
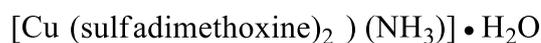
Сульфаниламиды I-го класса также как и их ацетилпроизводные, в которые они превращаются хотя бы частично, должны быстро выводиться из организма и, следовательно, иметь высокую растворимость в моче. Применение лекарственных препаратов, не соответствующих этим требованиям, может быть небезопасным для жизни больных.

Сульфаниламиды II-го класса сохраняют высокую концентрацию в крови так долго, что для достижения эффекта зачастую достаточно однократного их приёма. Наиболее широко применяют следующие лекарственные препараты этого класса [74, 190]: 1) сульфапиридазин **1.6** (4-амино-*N*-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензолсульфонамид); 2) сульфаметоксидазин **1.7** (4-амино-*N*-(5-метоксипиримидин-2-ил)бензолсульфонамид); 3) сульфаметопиразин (сульфален) **1.8** (4-амино-*N*-(3-метоксипиридин-2-ил)бензолсульфонамид); 4) сульфадиметоксин **1.9** (4-амино-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфонамид); 5) сульфадоксин **1.10** (4-амино-*N*-(5,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфонамид) является одним из наименее токсичных и широко применяемых сульфаниламидов. Кроме того, в особых случаях применяют [2, 37, 74, 190]: сульфазин серебра (сульфаргин) **1.11** (серебра [(4-аминофенил)сульфонил](пиримидин-2-ил)азанид) – наружно при тяжёлых ожогах; сульфацетамид натрия **1.12** (натрия ацетил(4-аминобензол-1-сульфонил)азанид, моногидрат) – при глазных инфекциях; сульфапиридин **1.13** (4-амино-*N*-(пиридин-2-ил)бензолсульфонамид) – при герпетических дерматитах; сульфасалазин **1.14** (5-(4-(*N*-(пиридин-2-ил)сульфамидо)фенилазо)салициловая кислота) – при колитах; фталилсульфатиазол **1.15** (2-(4-(фталиламино)бензолсульфамидо)тиазол) – для подавления кишечной флоры перед операциями и др.

Таким образом, в последние годы антибактериальные сульфаниламиды обычно применяют как уроантисептики, например при заболеваниях, вызываемых *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*, их назначают также при нокардиозах лёгких или ступней, трахоме глаз, венерических лимфогранулемах, герпетических дерматитах. Кроме того сульфаниламиды имеют большое значение для профилактики стрептококковых инфекций у больных, предрасположенных к данным инфекциям [2, 30, 74, 190].

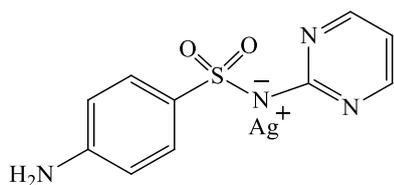
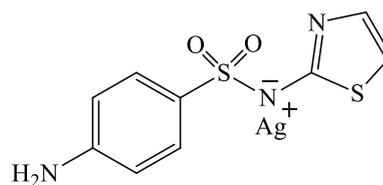
Ранее было отмечено, что металлокомплексы являются перспективными объектами для создания новых лекарственных средств на их основе. С помощью металлокомплексов могут быть снижены негативные эффекты, возникающие при использовании лекарственных препаратов, содержащих неорганические соли, полностью диссоциирующие с образованием ионов металлов. Кроме того, ионы металлов могут изменять величину и направленность фармакологических эффектов органических соединений – лигандов вследствие изменения формы, размера, распределения зарядов и окислительно-восстановительных потенциалов систем [72–74].

Соединения, содержащие серебро и медь, издавна применялись для обеззараживания воды, лечения разнообразных заболеваний. Интерес к подобным соединениям не утрачен и в настоящее время, например, к антибактериальному действию комплексов меди(II) на основе сульфадиметоксина, сульфадиазина, сульфамеразина и сульфаметазина **1.16** добавляется антисептическая активность за счёт ионов меди [85].



1.16

Так как препараты серебра очень чувствительны к воздействию внешних факторов, поэтому соле- или комплексообразование с органическими соединениями является одним из способов повышения их стабильности. С целью получения новых более безопасных и эффективных лекарственных препаратов для лечения инфекций, вызванных различными патогенными микроорганизмами, ранее и по настоящее время синтезировано большое количество сульфаниламидов и их производных, содержащих ионы серебра. Как известно, в медицинской практике широко используются лекарственные препараты для наружного применения на основе серебряных солей сульфадиазина **1.11** и сульфатиазола **1.17** (Дермазин, Аргосульфан), оказывающие длительное противомикробное действие, обусловленное тем, что антибактериальный эффект сульфаниламида дополняется бактерицидным действием серебра [2, 35, 37].

**1.11****1.17**

В настоящее время специалисты отмечают, что чрезмерное употребление антибактериальных препаратов усугубляет глобальную проблему антибиотикорезистентности бактерий. Однажды приобретя антибиотикоустойчивость, бактерии способны передавать это свойство не только своему прямому потомству, но и через плазмиды сообщать устойчивость другим типам микробов. В борьбе с инфекционными заболеваниями и их осложнениями назревает кризис, обусловленный неэффективностью применения существующих антибиотиков. Возрастающая резистентность бактерий к различным антибиотикам и антисептикам, а также выявление ряда серьезных осложнений в последние годы (рост аллергических осложнений, токсическое действие антибиотиков на внутренние органы, подавление иммунитета, возникновение грибкового поражения и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии) заставляет исследователей и практиков вновь обращать внимание на

олигодинамические свойства ионов серебра. Известно, что серебросодержащие соединения обладают высокой бактерицидной активностью по отношению к аэробным и анаэробным микроорганизмам (в том числе и антибиотикорезистентным), некоторым грибам и вирусам. Как показали исследования, соединения, содержащие ионы серебра, обладают несравненными преимуществами перед существующими антимикробными и противовирусными средствами, оказывают губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий. Препараты серебра во многом лишены недостатков, связанных с проблемой резистентности к ним патогенных микроорганизмов. Установлено, что серебро значительно повышает специфическую защиту организма, обладает иммуномодулирующими свойствами [66, 67, 69, 198–200].

Известно, что серебро представляет собой не просто металл, способный уничтожать микроорганизмы, но и является микроэлементом, необходимым и постоянным компонентом тканей любого животного и растительного организма. Ионы серебра в организме принимают участие в обменных процессах, в зависимости от концентрации его катионы могут как стимулировать, так и угнетать активность ряда ферментов. Под воздействием ионов серебра усиливается интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга, а также увеличивается содержание нуклеиновых кислот, что улучшает функцию головного мозга [201]. Но как и большинство тяжелых металлов, серебро очень медленно выводится из организма, при длительном и чрезмерном употреблении накапливается, что может вызвать редкое и специфическое заболевание, называемое «аргироз» или «аргирия», проявляющееся в изменении цвета глаз, слизистых и кожи. Кроме того, известно, что приём определенных лекарств также может спровоцировать сходные изменения цвета кожных покровов и слизистых оболочек, таких как противомаларийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин и др.), нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, миноциклин, амиодарон, хлорпромазин, другие металлосодержащие лекарства (ауротиопрол, препараты ртути и висмута) и др. Как писал Парацельс: «Всё яд, дело в дозе», поэтому ни

одно соединение нельзя назвать абсолютно токсичным или абсолютно нетоксичным. На токсичность соединений существенно влияют: доза, общие свойства соединения (например, у неводорастворимых веществ снижена токсичность), длительность применения, способность соединения трансформироваться в более или менее токсичные формы, способность биологической системы абсорбировать и транспортировать соединение к необходимому органу, а также способность соединения взаимодействовать с макромолекулам. В литературе имеются сведения, что при использовании нетоксичных количеств серебра и в небольших дозах данные соединения безопасны, в таких случаях патология не развивается [66, 74, 201–204].

Ранее упоминалось, что имеется большое количество теорий, объясняющих механизм действия ионов серебра как на микроорганизмы [54, 60–66], так и на клетки макроорганизма [67].

Среди множества таких теорий наиболее распространённой является адсорбционная теория, согласно которой клетка теряет жизнеспособность в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между клетками бактерий, имеющих отрицательный заряд, и положительно заряженными ионами серебра при их адсорбции бактериальной клеткой [54]. Наличие реакции между ионами металла и пептидогликанами клеточной стенки микроорганизма приводит к прекращению передачи кислорода внутрь бактериальной клетки и, как следствие, ее гибели. Некоторые исследователи особое значение придают физико-химическим процессам. В частности, окислению протоплазмы бактерий и ее разрушению кислородом, растворенным в воде, причем серебро играет роль катализатора [60, 61]. Особенности воздействия ионов серебра на клеточную мембрану описаны в ряде исследований. Отрицательно заряженная мембрана после взаимодействия с положительно заряженными ионами серебра меняет свои характеристики, после чего катион серебра модифицирует слой фосфолипидов, что приводит к быстрой потере клеткой протонов через мембранные каналы [62]. По данным электронной микроскопии при этом генерируются свободные радикалы, которые еще больше

повреждают клеточную стенку, вплоть до того, что клетка теряет фосфолипиды и белки, что приводит к необратимым изменениям [63]. Подобный механизм является типичным при воздействии на грамположительные микроорганизмы. Точный механизм гибели грамотрицательных микробов до конца не расшифрован, но они также погибают при контакте с ионами серебра. На примере *Escherichia coli* показано, что ионы серебра, вероятно, разрушают внешнюю мембрану, проходят внутрь клетки и нарушают транскрипцию. Катионы серебра изменяют множественные бактериальные клеточные процессы, включая образование дисульфидных связей, обмен веществ, что приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и повышенной проницаемости мембран грамотрицательных бактерий [205]. В целом механизм действия ионов серебра на клетку возбудителя можно объяснить как нарушение репродукции бактерий и прямое разрушение за счёт изменения мембраны. Антибактериальный эффект частиц серебра зависит от их размера. Размер 1–10 нм является оптимальным для проникновения непосредственно в клетки бактерий. Известно, что ионы серебра активно вступают во взаимодействие с тиоловыми группами ферментов клетки, например с дегидрогеназой-2 в дыхательной системе. Следовательно, это приводит к формированию гидроксильных радикалов атакующих клетку и повреждающих ДНК. Имеются данные, свидетельствующие об образовании комплексов нуклеиновых кислот с тяжелыми металлами, вследствие чего нарушается стабильность ДНК и, соответственно, жизнеспособность бактерий [64]. Описан механизм влияния ионов серебра на микробную клетку, который связан с активацией нескольких антиоксидантных генов, а также генов, кодирующих ферменты, ответственные за транспорт и восстановление ионов металла (феррохелатаза), а также АТФ-азы. Истощение антиоксидантной ёмкости приводит к повреждению клетки и гибели микроорганизма [65]. Один из механизмов действия на микробную клетку заключается в том, что ионы серебра после проникновения в неё ингибируют ферменты дыхательной цепи (каталазы, дегидразы и пероксидазы), а также разобщают процессы окисления и

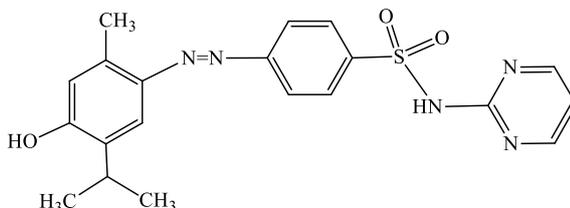
окислительно-восстановительного фосфорилирования, в результате чего клетка погибает [206].

Особый интерес представляет действие ионов серебра на клетки макроорганизма. Обнаружено, что при инкубации костного мозга мышей и микроорганизмов в растворе, содержащем ионы серебра, морфология эритроцитов и лейкоцитов оставалась неизменной, тогда как микроорганизмы полностью уничтожались. Мышечные клетки под воздействием ионов серебра округлялись, но не разрушались, причем их оболочки не претерпевали изменений [67]. В последующем эти клетки размножались, сохраняя нормальную клеточную структуру и способность к делению и размножению. Данные исследования свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия ионов серебра для клеток макроорганизма в отличие от микроорганизмов.

Известно, что основным биологическим действием сульфаниламидов и их производных является антибактериальное действие. Лекарственные средства данного класса применяют для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, некоторыми простейшими (возбудители малярии и токсоплазмоза), хламидиями, актиномицетами [2, 17, 35, 37, 91, 190]. С целью синтеза и поиска биологически активных веществ ранее и по настоящее время получено большое количество соединений класса сульфаниламидов и их производных, проявляющих антибактериальную активность [2, 17, 24, 25, 43, 48, 57, 71, 76, 78, 79, 83, 85, 87, 89, 91, 92, 95, 98, 110, 111, 119, 137, 159, 192, 193, 207–209].

В литературе имеются данные о том, что известные болезнетворные бактерии устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* и устойчивые к ванкомицину *Enterococcus faecalis* обладают множественной лекарственной устойчивостью *multidrug resistant* (MDR). Swain S.S. с соавторами (Индия) [207] получили ряд новых производных класса сульфаниламидов, из которых 4-((4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)дiazенил)-*N*-(пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид **1.18** проявил наиболее высокую антибактериальную активность в отношении вышеуказанных штаммов микроорганизмов,

превышающую активность антибиотика ампициллин, используемого в качестве эталона сравнения. Кроме того, соединение **1.18** обладает низкой токсичностью. Авторы работы делают вывод о том, что соединение **1.18** может служить основой для создания нового антибактериального средства для лечения заболеваний, вызванных бактериями с MDR.

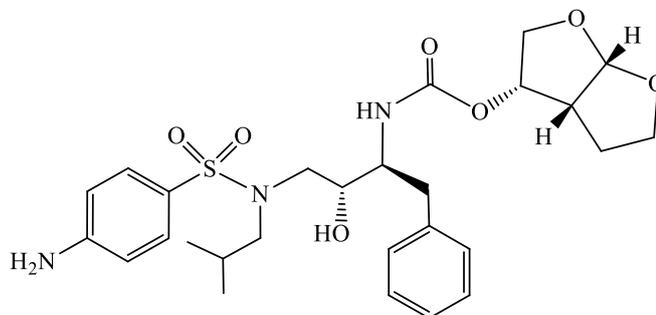
**1.18**

1.5.2. Другие виды биологической активности

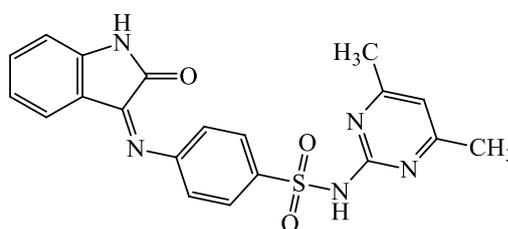
Сульфаниламиды и их производные помимо основного антибактериального действия проявляют различные виды биологической активности, такой как противогрибковая [93, 111, 119, 192, 193, 208, 209], противоопухолевая [75, 80, 108, 111, 113, 119, 125, 193, 208–210], противосудорожная [211, 212], противотуберкулёзная активность [82, 96, 114], ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [191, 213, 214], ингибиторы карбоангидразы [94, 126, 131, 143, 193], а также обладают противовирусным [22, 96, 209], иммуностимулирующим [96], антихламидийным [2, 37, 91, 96, 190], гепатопротекторным [96] и антиагрегационным действием [96].

Кроме того, сульфаниламиды и их производные имеют важное значение как противовоспалительные средства [124, 125, 210], для предотвращения рецидивов ревматических воспалений, для профилактики пневмонии у пациентов с ревматоидным артритом [215], а также обладают жаропонижающим действием вследствие влияния на процессы теплообразования в тканях, снижают интоксикацию, вызванную продуктами тканевого распада [30, 31, 124], противоэпилептическим действием [34, 101, 102], анальгетическим [125], хондрозащитным [141, 142], кардиопротекторным [23], гипогликемическим [2, 34, 37, 216] и другими видами биологической активности.

Сульфаниламидом по структуре является ингибитор протеазы ВИЧ дарунавир **1.19** ((3*S*,3*aR*,6*aS*)-гексагидрофууро[2,3-*b*]фуран-3-ил((2*S*,3*R*)-4-(4-амино-*N*-изобутилфенилсульфонамидо)-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил)карбамат). Дарунавир **1.19** – антиретровирусное лекарственное средство, применяемое для лечения ВИЧ-инфекции [37, 191].

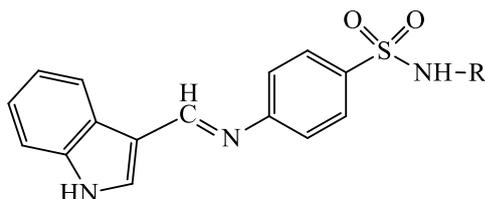
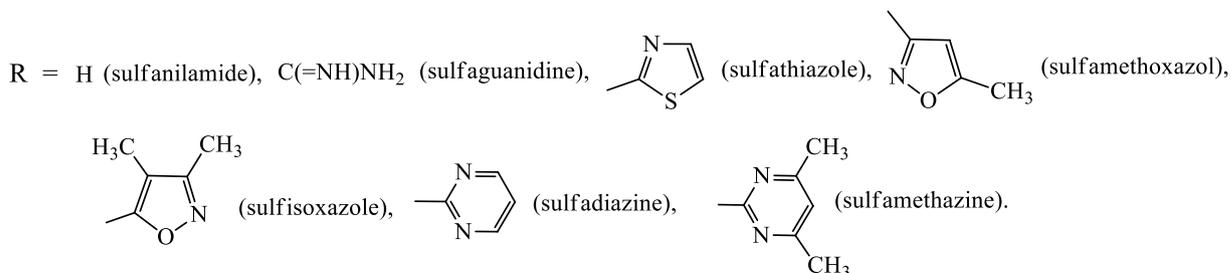
**1.19**

Совместно индийскими и бельгийскими учёными [214] были синтезированы ранее неизвестные соединения класса сульфаниламидов реакцией сульфадимидина с изатином и его производными. Изучена анти-ВИЧ активность соединений против репликации штаммов ВИЧ-1 (ШВ) и ВИЧ-2 (ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4. В качестве эталона сравнения использовали азидотимидин. Среди исследованных соединений наибольшей активностью обладает 4-[(1,2-дигидро-2-оксо-3*H*-индол-3-илиден)амино]-*N*-(4,6-диметил-2-пиримидинил)бензолсульфонамид **1.20**.

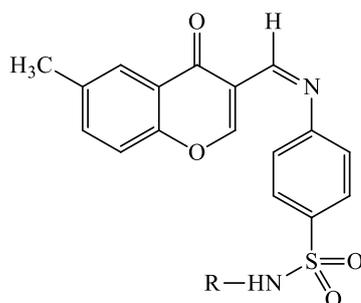
**1.20**

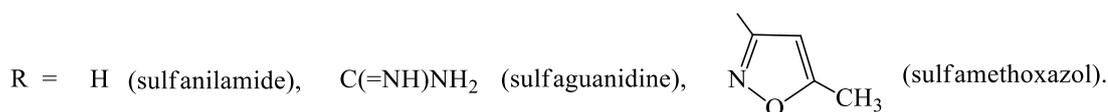
4-(((1*H*-Индол-3-ил)метил)амино)-*N*-(*R*)-бензолсульфонамиды **1.21** получены конденсацией индол-3-карбоксальдегида с различными сульфаниламидами. Синтезированные соединения исследованы на наличие противогрибковой активности в отношении шести штаммов грибов (*Trichophyton*

longifusus, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporium canis*, *Fusarium soloni* и *Candida glabrata*). Кроме того, соединения показали антибактериальный эффект в отношении шести штаммов патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*). Результаты исследования выявили, что соединения **1.21** проявляют значительную противогрибковую и антибактериальную активность [192].

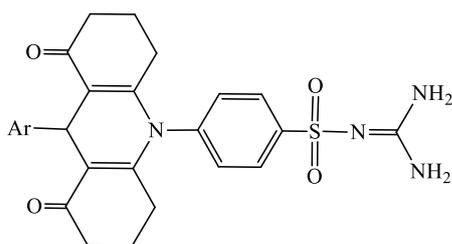
**1.21**

В ряду производных (Z)-4-(((6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)метиленамино)-N-(R)-бензолсульфонамида **1.22**, синтезированных реакцией 3-формил-6-метилхромона с соответствующим сульфаниламидом (сульфаниламидом, сульфатуанидином, сульфаметоксазолом), выявлены соединения с противогрибковой, антибактериальной, цитотоксической активностью и ингибиторы карбоангидразы [193].

**1.22**



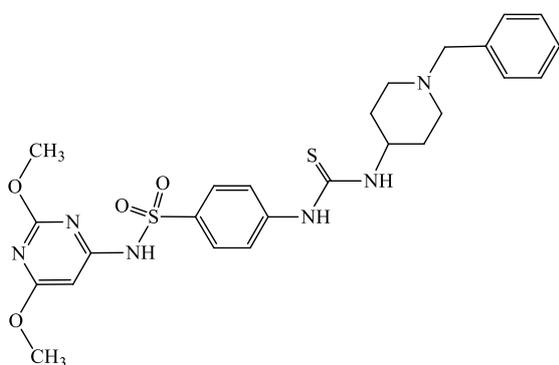
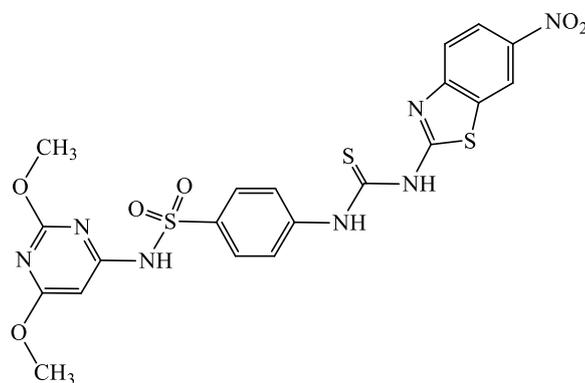
Согласно данным литературы, ингибиторы карбоангидразы – группа лекарственных средств, фармакологическое действие которых связано со способностью избирательно угнетать активность карбоангидразы (угольной ангидразы) – фермента, катализирующего процесс гидратации CO₂ и дегидратации угольной кислоты. Ингибиторы карбоангидразы относят к диуретическим (мочегонным) средствам. Впервые мочегонное действие, как побочный эффект, было обнаружено у стрептоцида и других сульфаниламидных препаратов, а также у ацетазоламида (диакарба) и дорзоламида, также содержащих сульфонамидную группу [2, 34, 37]. Данное наблюдение позволило разработать ряд эффективных диуретиков, содержащих бензолсульфонамидный фрагмент, таких как фуросемид, гидрохлортиазид (гипотиазид) и др. В продолжение работ по изучению ингибиторов карбоангидразы [2, 94, 126, 143, 193], оказывающих диуретический эффект, снижающих внутриглазное давление у больных глаукомой, осуществлён синтез новых *N*-(диаминометилен)-4-(9-арил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-10(9*H*)-ил)бензолсульфонамидов **1.23**, которые проявили свойства ингибиторов карбоангидразы [131].

**1.23**

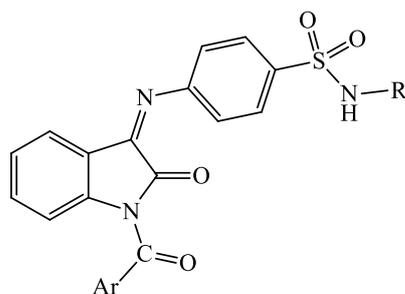
Ar = C₆H₅, 4-NCC₆H₄, 3-NCC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 4-НОС₆H₄, 4-СН₃С₆H₄, 4-С₂H₅С₆H₄, 4-Biphenyl.

В ряду новых производных гетероциклических тиомочевин, содержащих сульфаниламидный фрагмент, найдены соединения с высокой антибактериальной,

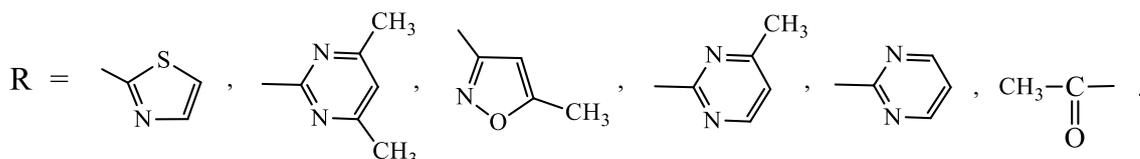
противогрибковой и противоопухолевой активностью [208]. Результаты цитотоксической активности показали, что наиболее эффективными в отношении клеточной линии карциномы молочной железы (MCF 7) являются 4-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)тиоуреидо)-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфонамид **1.24** и *N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-4-(3-(6-нитробензо[*d*]тиазол-2-ил)тиоуреидо)бензолсульфонамид **1.25**, при этом цитотоксическая активность соединений **1.24** и **1.25** значительно превышает эталон сравнения фторурацил [208].

**1.24****1.25**

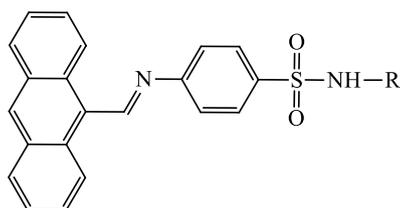
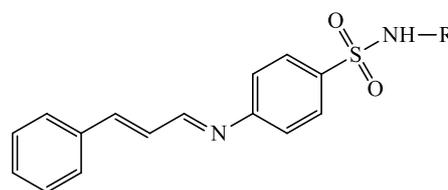
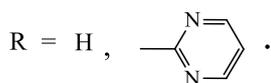
Kumar Mahesh с соавторами [209] получили 4-((1-ароил-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)-*N*-(*R*)-бензолсульфонамиды **1.26**, которые были исследованы на наличие антимикробной, противовирусной и цитотоксической активности. Среди производных ряда **1.26** выявлены соединения с высоким антимикробным действием как в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, так и грибов *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Скрининг цитотоксичности соединений **1.26** проводили на клеточных линиях: колоректальный рак (HCT 116), рак молочной железы (MCF 7). Результаты цитотоксического скрининга показали, что соединения **1.26** менее активны, чем эталон сравнения фторурацил. В результате исследований противовирусной активности по отношению к вирусу простого герпеса, вирусу осповакцины, вирусу ветряночного стоматита, парагриппу-3, реовирусу-1 и др. обнаружено, что соединения **1.26** заметно не ингибируют репликацию вируса при субтоксических концентрациях.

**1.26**

Ar = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄.

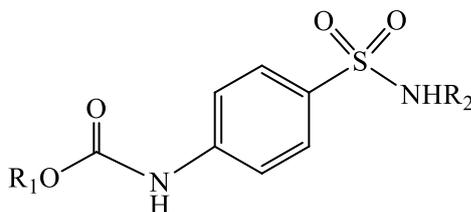


Онкологические (раковые) заболевания являются серьёзной проблемой для всего человечества, второй из основных причин смерти в мире после сердечно-сосудистых заболеваний [80, 119, 125, 217, 218]. Разработка лекарственных средств для лечения злокачественных опухолей представляет собой важную и до сих пор не до конца решённую научную задачу. В продолжение исследований по поиску потенциальных противоопухолевых средств синтезированы 4-((антрацен-9-илметилден)амино)-*N*-(*R*)бензолсульфонамиды **1.27** и 4-((3-фенилаллилиден)амино)-*N*-(*R*)бензолсульфонамиды **1.28**, проявляющие высокую цитотоксическую активность [108].

**1.27****1.28**

Несмотря на осуществляемые лечебные и профилактические мероприятия заболеваемость туберкулёзом в мире растёт. В Российской Федерации

эпидемическая ситуация по туберкулёзу осложнилась в начале девяностых годов. Выросло число пациентов, страдающих распространёнными, запущенными и осложнёнными формами туберкулёза, а также больных, выделяющих лекарственноустойчивые микобактерии туберкулеза [82, 114, 219, 220]. Следовательно, представляет интерес поиск новых противотуберкулёзных средств из числа ранее не использованных классов соединений среди продуктов органического синтеза. В патенте Российской Федерации [96] представлены арил- и гетериламиды карбоалкокисульфаниловых кислот **1.29**, обладающие низкой токсичностью и широким спектром биологической активности, в том числе противотуберкулёзной в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме того, в ряду арил- и гетериламидов карбоалкокисульфаниловых кислот **1.29** найдены высокоэффективные соединения с противовирусным, иммуностимулирующим (интерферониндуцирующим), антихламидийным, антиагрегационным и гепатопротекторным действием [96].

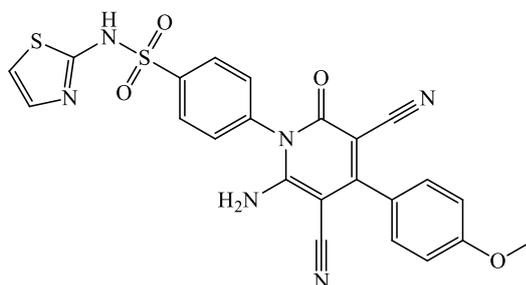
**1.29**

$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}; R_2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4; 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; 2\text{-ClC}_6\text{H}_4; 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3; 2\text{-IC}_6\text{H}_4; 3\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{C}_6\text{H}_5; 2,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3; 4\text{-FC}_6\text{H}_4; 1,2,4\text{-триазол-4-ил}; 1,2,4\text{-тиадиазол-2-метил-5-ил}; 1,2,4\text{-тиадиазол-2-бутил-5-ил}.$

Поиск новых перспективных соединений с противосудорожным и противоэпилептическим действием является активной областью исследований в медицинской химии [2, 37, 211, 212]. К данным лекарственным средствам относятся соединения различных химических классов. В работе [212] проведён анализ общих структурных элементов наиболее широко применяемых в медицинской практике противосудорожных и противоэпилептических препаратов. К общим структурным элементам относятся: наличие

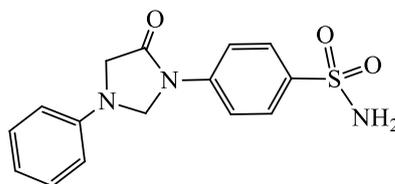
азотсодержащей гетероциклической системы и сульфонамидной группы. Вышеуказанные фармакофорные группы входят в структуру синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных, включающих фрагменты сульфаниламидов и проявляющих противосудорожный **1.30** [211] и противоэпилептический эффект **1.31** [34, 101, 102].

Высокое противосудорожное действие оказывает 4-(6-амино-3,5-дициано-4-(4-метоксифенил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид **1.30** [211].



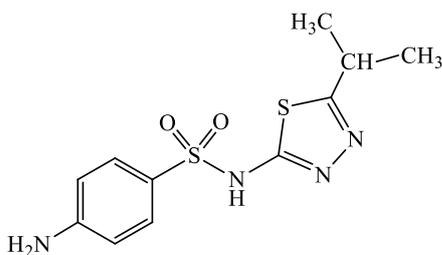
1.30

Противоэпилептической активностью обладает 4-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бензолсульфонамид **1.31** [34, 101, 102].

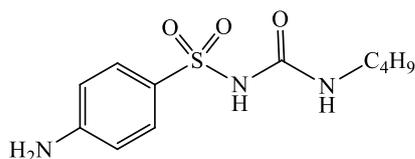


1.31

В последние годы наблюдается распространение такого заболевания как диабет. Разработка и поиск соединений, оказывающих гипогликемическое действие, остаётся актуальной проблемой как в прошлом, так и в настоящее время. Первое сообщение в направлении поиска противодиабетических лекарственных средств появилось в 1942 году, когда Janbon и сотрудники сообщили, что при проведении клинических испытаний глипротиазола **1.32** (4-амино-*N*-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензолсульфонамида) у некоторых пациентов с брюшным тифом наблюдали гипогликемический эффект [34, 216, 221].

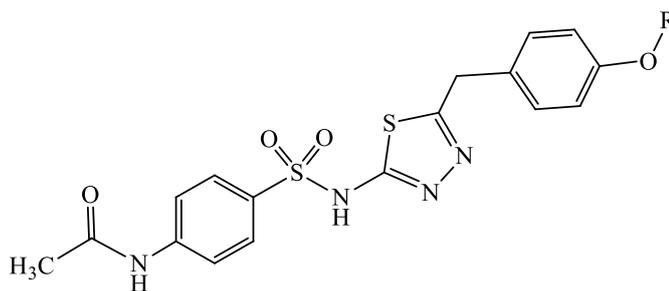
**1.32**

В 1950-х годах открыта новая группа – производные бензолсульфонилмочевины, гипогликемическая активность которых обнаружена, когда у больных, принимавших антибактериальные сульфаниламиды по поводу инфекционных заболеваний, было отмечено снижение сахара в крови. Одним из представителей данной группы является карбутаид (букарбан) **1.33** (4-амино-*N*-(бутилкарбамоил)бензолсульфонамид), относится к препаратам первого поколения, применяется при диабете [2, 34, 37].

**1.33**

Ранее сообщалось о гипогликемической активности глипротиазола **1.32** (4-амино-*N*-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензолсульфонамида), первоначально применявшегося в качестве антибактериального препарата, который в дальнейшем использовали для лечения диабета. Продолжая исследования в данной группе соединений, было выявлено, что для проявления гипогликемической активности в 1,3,4-тиадиазольном цикле необязательно присутствие алкильных групп в положении 5 гетероцикла, активность сохраняется и при введении в это положение алкоксибензильных заместителей, а также при ацилировании первичной ароматической аминогруппы. Таким образом, синтезирован ряд *N*-(4-(*N*-(5-(4-алкоксибензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамидов **1.34**, включающих в своей структуре

сульфаниламидный фрагмент и проявляющих гипогликемическое действие [34, 216].



1.34

R= Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu.

Таким образом, из приведённого обзора литературы видно, что в последние десятилетия продолжались интенсивные исследования в области химии сульфаниламидов и их производных. Как видно из литературных источников, авторами работ, посвящённых данной тематике, в основном являются зарубежные авторы. Были разработаны новые способы синтеза, усовершенствованы классические способы получения сульфаниламидов и их производных. Для более углублённого исследования структуры применён комплекс современных методов, включая рентгеноструктурный анализ (РСА), предложены методы качественного и количественного анализа, исследованы физические, химические и биологические свойства сульфаниламидов и их производных. Однако, несмотря на большое количество работ, посвящённых синтезу сульфаниламидов и их производных, а также интенсивные поиски фармакологической активности, проведение дальнейших исследований в этом направлении является актуальным. Это объясняется в первую очередь тем, что соединения данного ряда обладают разносторонним спектром биологического действия, а также большим синтетическим потенциалом.

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

(Обсуждение собственных результатов)

Как следует из обзора литературы, сульфаниламиды, несмотря на свой огромный фармакологический «стаж» более 80 лет, по-прежнему назначаются при инфекционных заболеваниях и до сих пор остаются клинически востребованной и социально важной группой. Кроме того, соединения данного ряда привлекают внимание учёных и с химической точки зрения, активно используются в различных реакциях – соле-, комплексообразования, нуклеофильного замещения, присоединения и т.д. Сульфаниламиды являются доступными и удобными объектами при создании разнообразных ациклических и гетероциклических структур, а также перспективными соединениями для синтеза биологически активных веществ.

Одним из актуальных направлений поиска новых биологически активных соединений является исследование реакций сульфаниламидов с новыми реагентами, а именно с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот (АПВК). Несмотря на достаточно широкие исследования в области производных АПВК, реакции их с сульфаниламидами до недавнего времени не были изучены или же проведены на единичных примерах [100]. В данной работе отражены результаты исследований по синтезу, химическим свойствам, а также биологической активности ранее неописанных в литературе амидов, енаминоэфиров АПВК, функционализированных пиримидинов и 1,4,5-тризамещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, полученных на основе различных сульфаниламидов. Метиловые эфиры АПВК синтезированы конденсацией Кляйзена метилкетонов или ацетофенонов с диэтилоксалатом в метиловом спирте в присутствии метилата натрия по известным методикам [3–6, 222].

С целью модификации структуры сульфаниламидов и создания на их основе новых биологически активных соединений, обладающих большим терапевтическим потенциалом, безопасностью и высоким уровнем качества, нами в качестве объектов исследования выбраны субстанции сульфаниламидов промышленного производства различного строения:

1. с гетероциклическими заместителями в сульфамидной группе:
 - сульфатиазол (норсульфазол) и сульфатиазол натрия (норсульфазол-натрий) (АО "Усолъе-Сибирский химфармзавод"),
 - сульфадимидин (сульфадимезин) (ОАО "Ирбитский химфармзавод"),
2. с алифатическими заместителями в сульфамидной группе:
 - сульфацетамид натрия (сульфацил-натрий) (Шанхай Чжунси Санве Фармасьютикал Ко. Лтд. (Китай)),
 - сульфагуанидин (сульгин) (ОАО "Ирбитский химфармзавод"),
3. без заместителей в сульфамидной группе:
 - сульфаниламид (стрептоцид) (ОАО "Ирбитский химфармзавод"),
 - 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид (Alfa Aesar (CAS: 35303-76-5), Sigma-Aldrich 275247, Product of Great Britain).

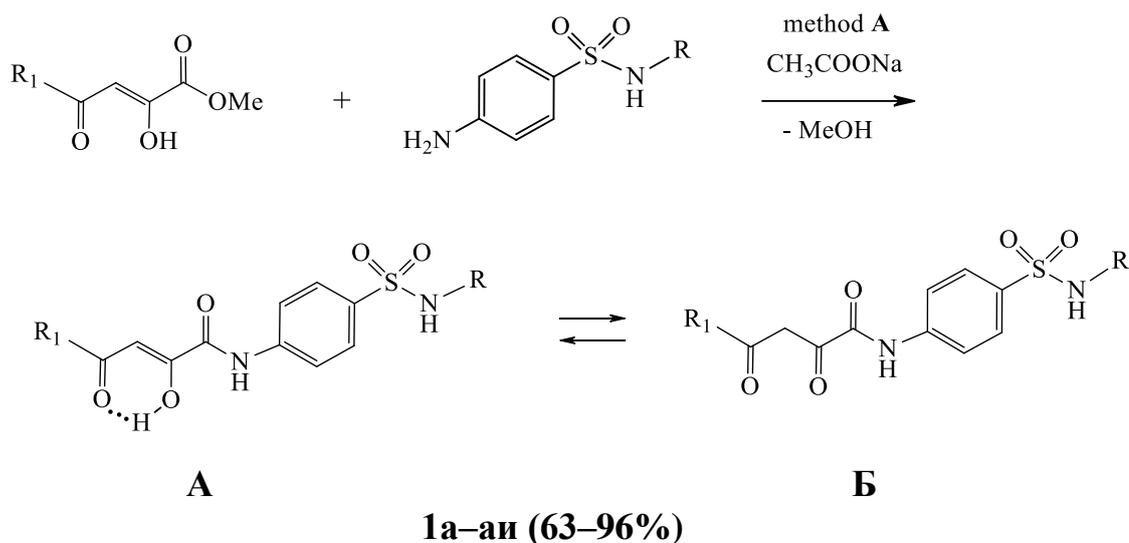
2.1. Синтез (2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов и их химические свойства

Из данных литературы известно, что наиболее часто для получения амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных) кислот используется реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с аминами в среде абсолютного диоксана, толуола и других инертных растворителей [7, 9, 11, 14, 223–227]. Указанный способ имеет ряд недостатков, таких как, труднодоступность 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон, образующихся в ходе многостадийных синтетических операций. Кроме того, 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон являются неустойчивыми соединениями и под действием влаги воздуха легко превращаются в исходные ароилпировиноградные кислоты [228], что затрудняет синтез N-ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и

снижает их выход. Таким образом, данный способ синтеза *N*-ариламидов ароилпировиноградных кислот является многостадийным, требует использования абсолютных растворителей, токсичных реагентов и хранения 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов без доступа влаги. Следует отметить, что в результате реакции метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с соответствующими гетериламинами были получены *N*-[2-(5-*R*-1,3,4-тиадиазолил)]амиды с низкими выходами и в дальнейшем для синтеза целевых *N*-гетериламидов ароилпировиноградных кислот данная реакция не использовалась [11]. Как показали исследования, непосредственное взаимодействие ариламинов с эфирами ароилпировиноградных кислот [229, 230] приводит к образованию соответствующих енаминоэфиров 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот по α -карбонильной группе. При получении енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот амиды образуются с малыми выходами как побочный продукт или вообще не образуются. В связи с этим, весьма актуальной является разработка новых способов синтеза *N*-ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, лишенных данных недостатков.

Нами предложен новый способ [231], который позволяет получать *N*-ариламиды 4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с высоким выходом 63–96%, при этом не требуется сухих растворителей и токсичных реагентов, а также данный способ более удобен и прост в применении, так как отсутствует трудоёмкая стадия получения 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов.

Отличительной особенностью разработанного нами способа получения (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1a–an**) 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 **A**) (схема 2.1) [231–237].



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 (**аг**), 4-MeOC₆H₄ (**ад**), C₆H₅ (**ае**), 4-FC₆H₄ (**аё**), 4-BrC₆H₄ (**аж**), 4-EtOC₆H₄ (**аз**), *t*-Bu (**аи**).

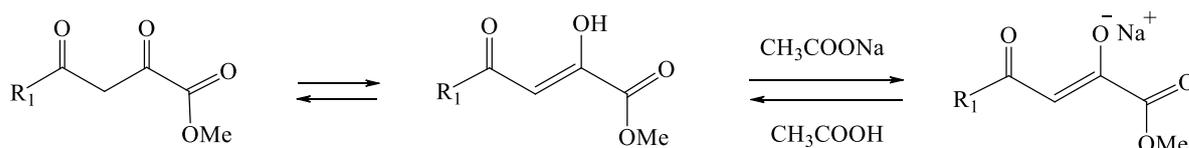
Соединения (**1a–ai**) представляют собой кристаллические вещества жёлтого, светло-жёлтого или бежевого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде (ДМФА), при нагревании – в диоксане, уксусной кислоте, ацетонитриле, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных амидов (**1a–ai**) приведены в таблице 2.1. Строение соединений (**1a–ai**) подтверждено данными ИК-

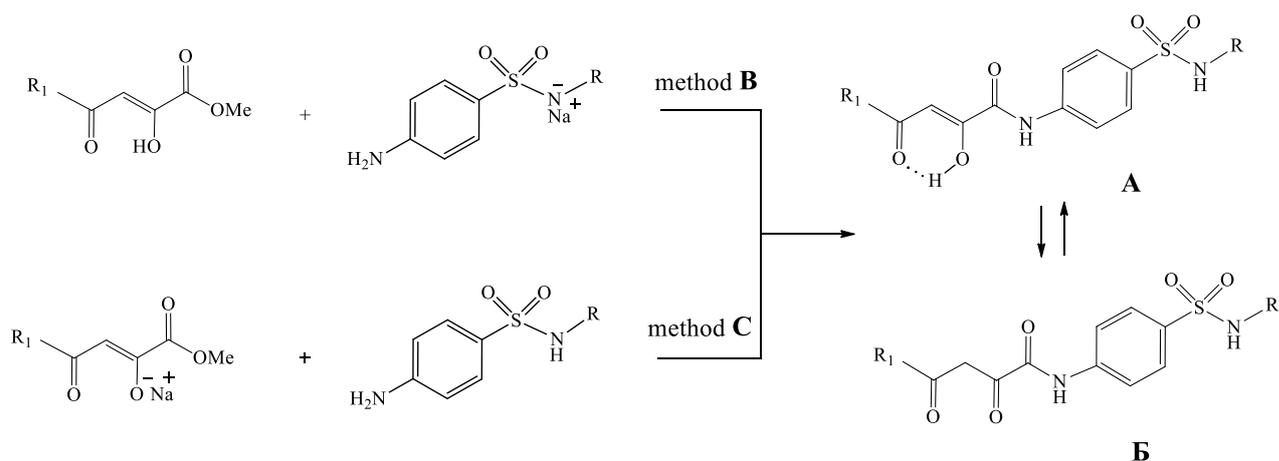
спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.2), спектроскопии ЯМР ^{13}C , масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединений (**1б**, **е**, **з**, **ы**).

Исключительное образование амидов (**1а–аи**) объясняется тем, что ацетат натрия непосредственно добавленный в реакционную смесь [231–235] (схема 2.1) или образующийся в ходе реакции (в случае сульфациазида натрия и сульфатиазола натрия) [236, 237], 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



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 сульфациазолом или сульфациамидом. Для этого соединения (**1ю**, **1аа**) были получены тремя способами, используя вышеуказанный (метод **A**), а также проводили реакцию без добавления ацетата натрия в ледяной уксусной кислоте с сульфациазолом натрия или сульфациамидом натрия (метод **B**) и с натриевой солью метилового эфира ароилпировиноградной кислоты (метод **C**) (схема 2.3). Полученные данные свидетельствуют о том, что несколько более эффективным является метод **A**, что, по-видимому, объясняется более точным количеством катиона натрия в реакционной среде при добавлении его в виде ацетата.



1ю (61^a, 50^b%)

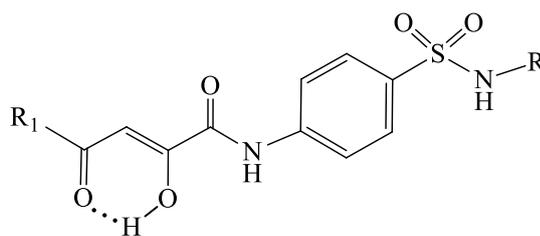
1аа (78^a, 65^b%)

R = Ac, R₁ = 4-BrC₆H₄ (**1ю**); R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), R₁ = 4-ClC₆H₄ (**1аа**).

Примечание: ^aвыход указан по методу **B**, ^bвыход указан по методу **C**.

Таблица 2.1

Физико-химические характеристики (2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1а-аи**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула*
1а	H	C ₆ H ₅	73	220-222	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ S
1б	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	82	201-203	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
1в	H	4-MeC ₆ H ₄	76	228-230	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S

Продолжение таблицы 2.1

1г	H	4-MeOC ₆ H ₄	78	216-218	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ S
1д	H	C ₆ H ₅ CH=CH	74	215-217	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
1е	H	4-BrC ₆ H ₄	73	228-230	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₅ S
1ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-BrC ₆ H ₄	82	145-147	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O ₅ S
1ж	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtOC ₆ H ₄	75	152-154	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₆ S
1з	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeC ₆ H ₄	76	205-207	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
1и	C ₆ H ₇ N ₂	C ₆ H ₅	65	310-312	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₅ S
1й	C ₆ H ₇ N ₂	3-MeOC ₆ H ₄	71	193-195	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₆ S
1к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeOC ₆ H ₄	63	204-206	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₆ S
1л	C ₆ H ₇ N ₂	4-ClC ₆ H ₄	84	206-207	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S
1м	C ₆ H ₇ N ₂	4-FC ₆ H ₄	68	260 (разл.)	C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O ₅ S
1н	C ₆ H ₇ N ₂	<i>t</i> -Bu	68	282 (разл.)	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₅ S
1о	C(=NH)NH ₂	4-BrC ₆ H ₄	81	225-227	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ O ₅ S
1п	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	72	202-204	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₆ S
1р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	91	223-225	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S
1с	C(=NH)NH ₂	4-FC ₆ H ₄	89	229-231	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O ₅ S
1т	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅ CH=CH	85	246-248	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₅ S
1у	C(=NH)NH ₂	4-EtOC ₆ H ₄	77	222-224	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₆ S
1ф	C(=NH)NH ₂	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	68	243-245	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₇ S
1х	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	83	240-242	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ S
1ц	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	80	216-218	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅ S
1ч	Ac	4-ClC ₆ H ₄	79	248-250	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ S
1ш	Ac	C ₆ H ₅	76	232-234	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S
1щ	Ac	4-FC ₆ H ₄	95	258-260	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₆ S
1ы	Ac	3-MeOC ₆ H ₄	81	218-220	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₇ S
1э	Ac	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	83	206-208	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ S
1ю	Ac	4-BrC ₆ H ₄	92** 61*** 50****	238-240	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₆ S
1я	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	96	233-235	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₇ S
1аа	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	90** 78*** 65****	211-213	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂
1аб	C ₃ H ₂ NS	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	79	147-149	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₇ S ₂

1ав	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	93	210-212	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂
1аг	C ₃ H ₂ NS	3-MeOC ₆ H ₄	80	174-176	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂
1ад	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	75	208-210	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂
1ае	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	74	258 (разл.)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂
1аё	C ₃ H ₂ NS	4-FC ₆ H ₄	89	274 (разл.)	C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₅ S ₂
1аж	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	80	220-222	C ₁₉ H ₁₄ BrN ₃ O ₅ S ₂
1аз	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	81	219-221	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₆ S ₂
1аи	C ₃ H ₂ NS	<i>t</i> -Bu	77	216-218	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₅ S ₂

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям, **выход указан по методу А, ***выход указан по методу В; ****выход указан по методу С.

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 (**1а-аи**), 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 (**1а-е**) является присутствие синглета двух протонов SO₂NH₂ группы (6.55–7.38 м.д.). Для соединений (**1ё-н**) дополнительно прописываются сигналы протонов двух CH₃-групп пиримидинового цикла в виде синглета (2.05–2.26 м.д.), синглет протона C⁵H 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 (**1a**, **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 $CN=$ 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 ДМСО- 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 ароилпировиноградных кислот [238].

Все полученные соединения дают интенсивное красное окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает существование их в енольной таутомерной форме **A**.

Таблица 2.2

Спектральные характеристики (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1a–ai**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , КВг	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.
1a*	3380, 3280 (NH ₂ , NH), 3144 (OH), 1710 (CONH), 1610 (C=O), 1380, 1152 (SO ₂)	4.68 с (2H, COCH ₂ CO), 6.55 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.30 с (1H, C ³ H=), 7.61-8.13 м (9H, CH _{Ar}), 10.15 с (1H, CONH), 15.65 уш. с (1H, OH)
1б	3346, 3350, 3300 (NH ₂ , NH), 3100 (OH), 1705 (CONH), 1630 (C=O), 1313, 1141 (SO ₂)	4.61 с (2H, COCH ₂ CO), 6.85 с (1H, C ³ H=), 7.21 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.56-7.97 м (7H, CH _{Ar}), 10.79 с (1H, CONH)
1в	3509, 3435, 3275 (NH ₂ , NH), 3100 (OH), 1660 (CONH), 1610 (C=O), 1342, 1158 (SO ₂)	2.35 с (3H, CH ₃), 7.19 с (1H, C ³ H=), 7.21 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.21-7.94 м (8H, CH _{Ar}), 10.36 с (1H, CONH)

Продолжение таблицы 2.2

1г	3353, 3320, 3261 (NH ₂ , NH), 3100 (OH), 1691 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1311, 1156 (SO ₂)	3.88 с (3H, CH ₃ O), 4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 7.10 с (1H, C ³ H=), 7.26 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.21-7.94 м (8H, CH _{Ar}), 10.36 с (1H, CONH)
1д	3314, 3253 (NH ₂ , NH), 3100 (OH), 1692 (<u>CONH</u>), 1641 (C=O), 1335, 1159 (SO ₂)	4.38 с (2H, COCH ₂ CO), 6.72 с (1H, C ³ H=), 7.26 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.45 и 7.74 (дд, 2H, C ₆ H ₅ CH=CH, <i>J</i> 12.00 Гц), 7.45-8.01 м (9H, CH _{Ar}), 10.83 с (1H, CONH)
1е	3336, 3256 (NH ₂ , NH), 3128 (OH), 1676 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1376, 1160 (SO ₂)	4.69 с (2H, COCH ₂ CO), 7.27 с (1H, C ³ H=), 7.38 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.83-8.07 м (8H, CH _{Ar}), 11.02 с (1H, CONH)
1ё	3368, 3260 (NH), 3100 (OH), 1700 (<u>CONH</u>), 1656 (C=O), 1360, 1169 (SO ₂)	2.23 с (6H, 2CH ₃), 4.55 с (2H, COCH ₂ CO), 6.67 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 7.09 с (1H, C ³ H=), 7.62-7.89 м (8H, CH _{Ar}), 10.78 с (1H, CONH), 11.80 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ж	3340 (NH), 3100 (OH), 1715 (<u>CONH</u>), 1670 (C=O), 1370, 1145 (SO ₂)	1.35 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.91 Гц), 2.25 с (6H, 2CH ₃), 4.10 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.91 Гц), 4.80 с (2H, COCH ₂ CO), 6.75 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.87 с (1H, C ³ H=), 7.00-7.97 м (8H, CH _{Ar}), 10.66 с (1H, CONH), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1з	3416 (NH), 3110 (OH), 1690 (<u>CONH</u>), 1616 (C=O), 1332, 1144 (SO ₂)	2.21 с (6H, 2CH ₃), 2.33 с (3H, CH ₃), 6.63 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.63 с (1H, C ³ H=), 7.19-7.93 м (8H, CH _{Ar}), 10.32 с (1H, CONH), 11.96 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1и	3424 (NH), 3190 (OH), 1664 (<u>CONH</u>), 1640 (C=O), 1340, 1152 (SO ₂)	2.05 с (6H, 2CH ₃), 6.21 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.67 с (1H, C ³ H=), 7.39-7.84 м (9H, CH _{Ar}), 10.32 с (1H, CONH), 11.91 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1й	3416 (NH), 3264 (OH), 1704 (<u>CONH</u>), 1608 (C=O), 1320, 1152 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.84 с (1H, CH ₃ O), 4.67 с (2H, COCH ₂ CO), 6.76 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 7.08 с (1H, C ³ H=), 7.20-7.98 м (8H, CH _{Ar}), 10.88 с (1H, CONH), 11.85 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1к	3416, 3328 (NH), 3240 (OH), 1704 (<u>CONH</u>), 1604 (C=O), 1312, 1152 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.88 с (1H, CH ₃ O), 4.59 с (2H, COCH ₂ CO), 6.76 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.76 с (1H, C ³ H=), 7.07-8.10 м (8H, CH _{Ar}), 10.93 с (1H, CONH), 11.75 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1л	3416 (NH), 3220 (OH), 1700 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1332, 1160 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 4.66 с (2H, COCH ₂ CO), 6.74 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 7.20 с (1H, C ³ H=), 7.62-8.09 м (8H, CH _{Ar}), 10.97 с (1H, CONH), 11.84 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1м	3416 (NH), 3150 (OH), 1664 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1315, 1144 (SO ₂)	2.23 с (6H, 2CH ₃), 6.71 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.71 с (1H, C ³ H=), 7.06-7.95 м (8H, CH _{Ar}), 10.47 с (1H, CONH), 11.67 уш. с (1H, SO ₂ NH)

1н	3424 (NH), 3120 (OH), 1690 (<u>CONH</u>), 1648 (C=O), 1324, 1156 (SO ₂)	1.08 с (9H, <i>t</i> -Bu), 2.21 с (6H, 2CH ₃), 5.96 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.16 с (1H, C ³ H=), 6.53-7.92 м (4H, CH _{Ar}), 10.33 с (1H, CONH), 11.79 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1о	3448, 3392, 3336 (NH ₂ , NH), 3190 (OH), 1692 (<u>CONH</u>), 1628 (C=O), 1372, 1140 (SO ₂)	4.64 с (2H, COCH ₂ CO), 6.70 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.19 с (1H, C ³ H=), 7.71-8.01 м (8H, CH _{аром}), 10.91 с (1H, CONH)
1п	3440, 3384, 3344 (NH ₂ , NH), 3200 (OH), 1704 (<u>CONH</u>), 1608 (C=O), 1336, 1140 (SO ₂)	3.88 с (3H, CH ₃ O), 4.59 с (2H, COCH ₂ CO), 6.71 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.14 с (1H, C ³ H=), 7.10-8.08 м (8H, CH _{аром}), 10.84 с (1H, CONH)
1р	3440, 3392, 3352 (NH ₂ , NH), 3220 (OH), 1696 (<u>CONH</u>), 1620 (C=O), 1384, 1140 (SO ₂)	2.41 с (3H, CH ₃), 4.62 с (2H, COCH ₂ CO), 6.70 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.19 с (1H, C ³ H=), 7.39-8.00 м (8H, CH _{аром}), 10.89 с (1H, CONH)
1с	3432, 3384, 3336 (NH ₂ , NH), 3176 (OH), 1696 (<u>CONH</u>), 1656 (C=O), 1380, 1140 (SO ₂)	4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.13 с (1H, C ³ H=), 7.31-8.09 м (8H, CH _{аром}), 10.78 с (1H, CONH)
1т	3440, 3392, 3336 (NH ₂ , NH), 3210 (OH), 1692 (<u>CONH</u>), 1632 (C=O), 1376, 1140 (SO ₂)	4.40 с (2H, COCH ₂ CO), 6.74 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.15 с (1H, C ³ H=), 7.37 и 7.45 (дд, 2H, C ₆ H ₅ CH=CH, <i>J</i> 14.50 Гц), 7.45-7.99 м (9H, CH _{аром}), 10.86 с (1H, CONH)
1у	3424, 3376, 3344 (NH ₂ , NH), 3184 (OH), 1704 (<u>CONH</u>), 1620 (C=O), 1380, 1136 (SO ₂)	1.36 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.99 Гц), 4.16 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.99 Гц), 4.59 с (2H, COCH ₂ CO), 6.69 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.17 с (1H, C ³ H=), 7.09-8.08 м (8H, CH _{аром}), 10.87 с (1H, CONH)
1ф	3440, 3344 (NH ₂ , NH), 3190 (OH), 1696 (<u>CONH</u>), 1600 (C=O), 1320, 1136 (SO ₂)	3.81 с (6H, 2CH ₃ O), 4.54 с (2H, COCH ₂ CO), 6.62 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.11 с (1H, C ³ H=), 7.45-7.89 м (7H, CH _{аром}), 10.73 с (1H, CONH)
1х	3432, 3392, 3344 (NH ₂ , NH), 3220 (OH), 1692 (<u>CONH</u>), 1624 (C=O), 1340, 1144 (SO ₂)	4.59 с (2H, COCH ₂ CO), 6.63 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.14 с (1H, C ³ H=), 7.51-8.05 м (8H, CH _{аром}), 10.79 с (1H, CONH)
1ц	3432, 3376, 3344 (NH ₂ , NH), 3192 (OH), 1696 (<u>CONH</u>), 1624 (C=O), 1368, 1136 (SO ₂)	4.61 с (2H, COCH ₂ CO), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.15 с (1H, C ³ H=), 7.28-8.01 м (9H, CH _{аром}), 10.79 с (1H, CONH)
1ч**	3264 (NH), 3125 (OH), 1724, 1696 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1376, 1152 (SO ₂)	1.92 с (3H, CH ₃ CO), 4.61 с (2H, COCH ₂ CO), 7.13 с (1H, C ³ H=), 7.48-8.01 м (8H, CH _{Ar}), 10.91 с (1H, CONH), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ш**	3240 (NH), 3150 (OH), 1720, 1696 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1376, 1156 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 4.61 с (2H, COCH ₂ CO), 7.15 с (1H, C ³ H=), 7.43-8.03 м (9H, CH _{Ar}), 10.94 с (1H, CONH), 11.80 уш. с (1H, SO ₂ NH)

1ш**	3240 (NH), 3120 (OH), 1724, 1688 (CONH), 1620 (C=O), 1368, 1160 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 7.13 с (1H, C ³ H=), 7.23-8.15 м (8H, CH _{Ar}), 10.91 с (1H, CONH), 11.89 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ы**	3360, 3256 (NH), 3130 (OH), 1728, 1710 (CONH), 1620 (C=O), 1380, 1160 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 3.79 с (3H, CH ₃ O), 4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 7.13 с (1H, C ³ H=), 7.20-8.02 м (8H, CH _{Ar}), 10.89 с (1H, CONH), 11.85 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1з**	3500, 3344 (NH), 3120 (OH), 1696 (CONH), 1620 (C=O), 1376, 1160 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 6.76 с (1H, C ³ H=), 7.43-7.99 м (7H, CH _{Ar}), 10.83 с (1H, CONH), 11.87 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ю**	3264 (NH), 3125 (OH), 1728, 1696 (CONH), 1620 (C=O), 1372, 1152 (SO ₂)	1.92 с (3H, CH ₃ CO), 4.65 с (2H, COCH ₂ CO), 7.24 с (1H, C ³ H=), 7.79-8.08 м (8H, CH _{Ar}), 11.08 с (1H, CONH), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1я**	3232 (NH), 3120 (OH), 1720, 1696 (CONH), 1608 (C=O), 1376, 1156 (SO ₂)	1.37 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.98 Гц), 1.93 с (3H, CH ₃ CO), 4.16 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.98 Гц), 4.60 с (2H, COCH ₂ CO), 7.18 с (1H, C ³ H=), 7.11-8.09 м (8H, CH _{Ar}), 11.02 с (1H, CONH), 12.07 с (1H, SO ₂ NH)
1аа	3360 (NH), 3130 (OH), 1696 (CONH), 1660 (C=O), 1360, 1148 (SO ₂)	4.59 с (2H, COCH ₂ CO), 6.77 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.60 Гц), 7.14 с (1H, C ³ H=), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.60 Гц), 7.46-8.04 м (8H, CH _{Ar}), 10.81 с (1H, CONH), 12.71 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аб	3328, 3232 (NH), 3104 (OH), 1700 (CONH), 1672 (C=O), 1360, 1144 (SO ₂)	3.87 с (6H, 2MeO), 4.53 с (2H, COCH ₂ CO), 6.61 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 6.97 с (1H, C ³ H=), 7.01 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.01-7.97 м (7H, CH _{Ar}), 10.56 с (1H, CONH), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ав	3352, 3232 (NH), 3104 (OH), 1696 (CONH), 1660 (C=O), 1348, 1148 (SO ₂)	2.36 с (3H, Me), 4.56 с (2H, COCH ₂ CO), 6.76 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.10 с (1H, C ³ H=), 7.14 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.19-8.08 м (8H, CH _{Ar}), 10.78 с (1H, CONH), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аг	3352, 3200 (NH), 3180 (OH), 1696 (CONH), 1668 (C=O), 1324, 1144 (SO ₂)	3.79 с (3H, MeO), 4.58 с (2H, COCH ₂ CO), 6.75 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.06 с (1H, C ³ H=), 7.18 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.24-7.92 м (8H, CH _{Ar}), 10.77 с (1H, CONH), 12.73 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1ад	3380 (NH), 3110 (OH), 1704 (CONH), 1664 (C=O), 1352, 1144 (SO ₂)	3.82 с (3H, MeO), 4.54 с (2H, COCH ₂ CO), 6.76 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 7.07 с (1H, C ³ H=), 7.14 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.64 Гц), 6.87-8.02 м (8H, CH _{Ar}), 10.77 с (1H, CONH), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)

1ае	3450 (NH), 3216 (OH), 1685 (<u>CONH</u>), 1616 (C=O), 1328, 1140 (SO ₂)	6.64 с (1H, C ³ H=), 6.69 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.64 Гц), 7.09 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.64 Гц), 7.37-7.92 м (9H, CH _{Ar}), 10.32 с (1H, CONH), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аё	3328 (NH), 3145 (OH), 1685 (<u>CONH</u>), 1648 (C=O), 1344, 1144 (SO ₂)	6.36 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 6.82 с (1H, C ³ H=), 6.85 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 6.95-7.92 м (8H, CH _{Ar}), 10.25 с (1H, CONH), 12.71 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аж	3380, 3360 (NH), 3160 (OH), 1696 (<u>CONH</u>), 1648 (C=O), 1380, 1148 (SO ₂)	4.68 с (2H, COCH ₂ CO), 6.88 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.50 Гц), 7.26 с (1H, C ³ H=), 7.31 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.50 Гц), 7.83-8.05 м (8H, CH _{Ar}), 11.01 с (1H, CONH), 12.71 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аз	3344 (NH), 3100 (OH), 1704 (<u>CONH</u>), 1610 (C=O), 1380, 1152 (SO ₂)	1.36 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.95 Гц), 4.16 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.95 Гц), 4.58 с (2H, COCH ₂ CO), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 7.16 с (1H, C ³ H=), 7.26 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 7.09-8.08 м (8H, CH _{Ar}), 10.90 с (1H, CONH), 12.72 уш. с (1H, SO ₂ NH)
1аи	3485, 3340 (NH), 3110 (OH), 1690 (<u>CONH</u>), 1635 (C=O), 1328, 1144 (SO ₂)	1.15 с (9H, <i>t</i> -Bu), 4.50 с (2H, COCH ₂ CO), 6.67 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 7.14 с (1H, C ³ H=), 7.09 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.60 Гц), 6.44-7.87 м (4H, CH _{Ar}), 10.59 с (1H, CONH), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)

Примечание: *спектр ЯМР ¹H снят в Acetone-*d*₆, в остальных случаях ДМСО-*d*₆, **ИК спектр записан в пасте вазелинового масла.

В спектре ЯМР ¹³C соединения (**1в**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метильной группы (20.87 м.д.) и карбонильной группы (185.50 м.д.), соединения (**1ё**) – метильных групп (22.67 м.д.) и карбонильной группы (183.49 м.д.), соединения (**1з**) – метильной группы, связанной с ароматическим циклом (21.07 м.д.), метильных групп пиримидинового цикла (22.80 м.д.) и карбонильной группы (185.21 м.д.).

В масс-спектрах соединений ряда **1** присутствуют пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

В масс-спектре соединения (**1б**) наблюдается пик молекулярного иона с *m/z* 414.9917 и 416.9888 [*M*+H]⁺, 436.9728 и 438.9697 [*M*+Na]⁺, подтверждающий указанную структуру. Вследствие присутствия в молекуле соединения (**1б**) атомов

хлора молекулярный пик прописывается дублетом пиков ионов, различающихся по массе на две единицы [239].

Данные масс-спектров соединений (**1a**, **в**, **г**, **ш**, **ю**, **я**, **аз**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Для установления пространственной структуры соединения (**1б**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Данные РСА свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры соединения (рис. 2.1).

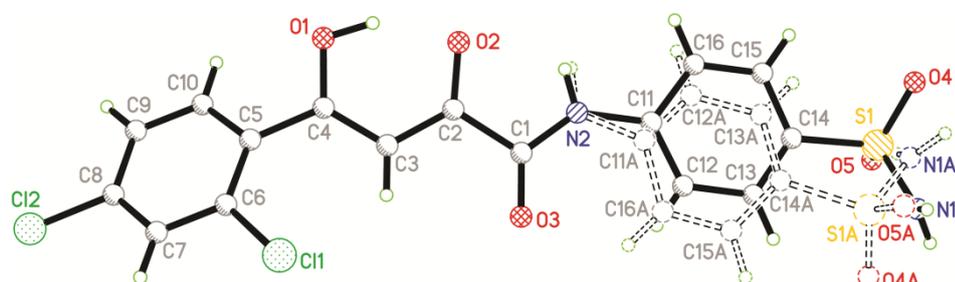


Рис. 2.1. Общий вид молекулы соединения (**1б**) по данным РСА.

Соединение (**1б**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Дикетонный фрагмент в молекуле находится в кето-енольной форме с преимущественной енолизацией карбонильной группы, связанной с арильным заместителем. Енольная гидроксильная группа образует ВВС $O^1-N^1 \cdots O^2$ с параметрами O^1-N^1 0.96(5), $N^1 \cdots O^2$ 1.64(6), $O^1 \cdots O^2$ 2.518(4) Å, угол $O^1N^1O^2$ 150(5)°. Сульфаниламидный фрагмент разупорядочен по двум равнозаселенным позициям, на рисунке атомы минорной компоненты изображены пунктиром. Стоит отметить, что два типа молекул расположены в строгой очередности. В кристалле они укладываются в стопки, в которых соседние молекулы с различной ориентацией сульфаниламидного фрагмента связаны за счёт межмолекулярной водородной связи между группами NH_2 и атомами кислорода групп SO_2 .

Для установления пространственной структуры соединения (**1e**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были

получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.2).

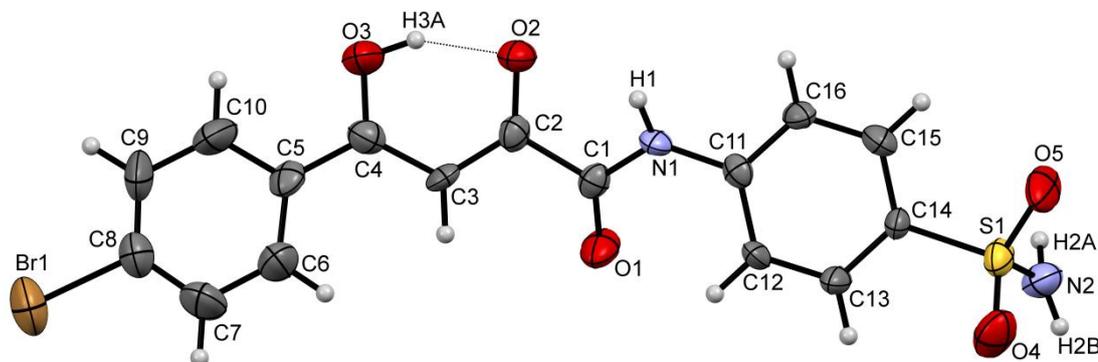


Рис. 2.2. Общий вид молекулы соединения (**1e**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**1e**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии. Кратные связи кето-енольного фрагмента полностью делокализованы: C^4-O^3 1.291(8), $C^2=O^2$ 1.273(7), $C^3=C^4$ 1.401(8), C^2-C^3 1.377(8) Å. При этом протон енольной гидроксильной группы H^{3A} закономерно (без использования ограничений при уточнении его координат) локализуется рядом с группой C^4-O^3 , имеющей большее расстояние между атомами кислорода и углерода по сравнению с группой C^2-O^2 . Енольная гидроксильная группа участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $O^3-H^{3A}\cdots O^2$. В кристалле молекулы связаны в бесконечные двухслойные двумерные сети за счет развитой системы межмолекулярных водородных связей вида $N-H\cdots O$ и $N-H\cdots Br$.

Для установления пространственной структуры соединения (**1z**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из смеси ацетонитрил-уксусная кислота (1:2) были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры соединения данным РСА (рис. 2.3).

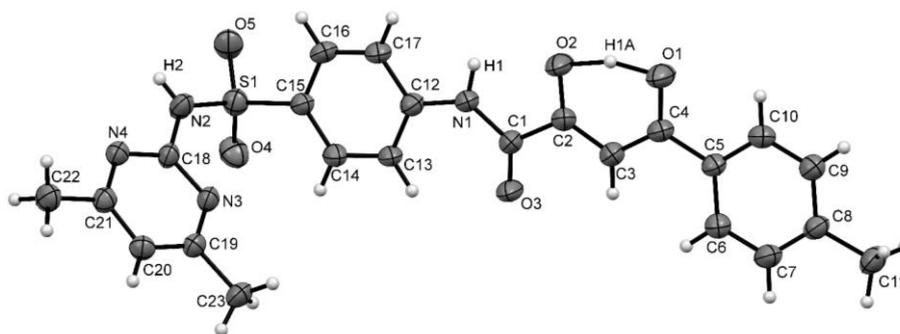


Рис. 2.3. Структура соединения (**13**) по данным РСА.

Соединение (**13**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с уксусной кислотой в соотношении 1:1. В кристаллическом состоянии соединение (**13**) существует в кето-енольной форме. Распределение длин связей кето-енольного фрагмента (C^2-O^2 1.303(8) Å, $C^4=O^1$ 1.286(7) Å) указывает на их сильную делокализацию. Атом водорода H^{1A} уточнен независимо как образующий трехцентровую связь с атомами O^2 и O^1 (O^1-H^{1A} 1.2(1), O^2-H^{1A} 1.3(1) Å). Молекула уксусной кислоты удерживается в кристалле посредством межмолекулярных водородных связей вида $N-H\cdots O$ и $O-H\cdots N$ с участием аминопиримидинового фрагмента.

Для установления пространственной структуры соединения (**14**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из смеси ацетон–этанол (1:1) были получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.4).

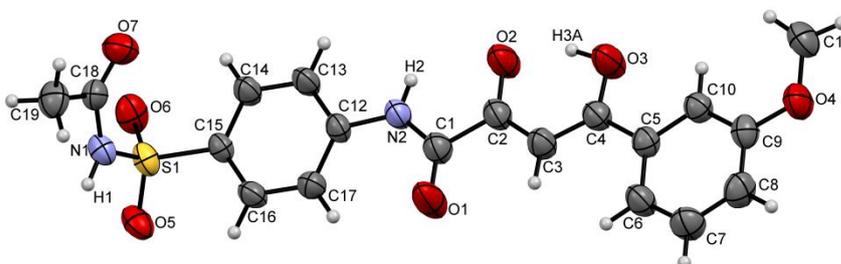
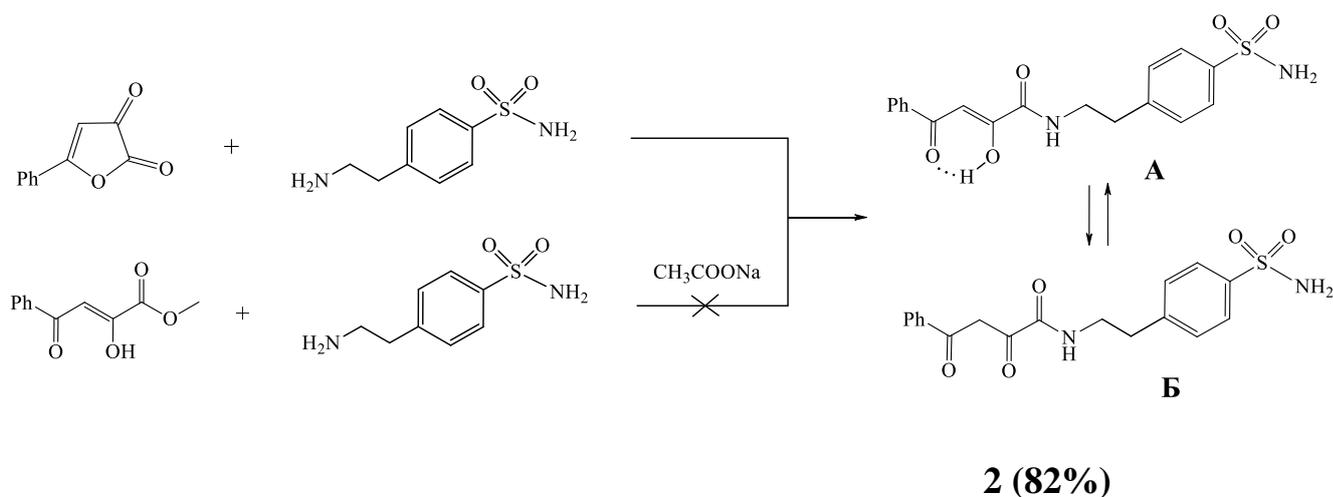


Рис. 2.4. Структура соединения (**14**) по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний 50%-ной вероятности.

Соединение (**1y**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии. Основная часть молекулы приблизительно плоская за исключением ортогонально расположенного ацетилсульфамидного фрагмента. Енольная гидроксильная группа образует внутримолекулярную водородную связь $O^3-H^{3A}\cdots O^2$ с параметрами O^3-H^{3A} 0.97(4), $H^{3A}\cdots O^2$ 1.62(4), $O^3\cdots O^2$ 2.530(3), угол $O^3H^{3A}O^2$ 155(4)°. Кратные связи в кето-енольном фрагменте заметно делокализованы: значения длин одинарных и двойных связей приближаются друг к другу ($C^2=O^2$ 1.266(3) Å, C^4-O^3 1.303(3) Å, C^2-C^3 1.395(3) Å, $C^4=C^3$ 1.382(4) Å). За счёт межмолекулярных водородных связей $N^1-H^1\cdots O^5$ [2-x, 2-y, 1-z] молекулы в кристалле попарно связаны в центросимметричные димерные ассоциаты.

Продолжая исследования в данном направлении с целью изучения границ разработанного нами способа [231] в синтезе *N*-замещённых амидов ацилпировиноградных кислот, нами был расширен как круг аминов, участвующих в данной реакции (ариламины с электроноакцепторными и электронодонорными группами, алкиламины – 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид), так и набор метиловых эфиров, а именно, в реакции использован метиловый эфир ацетилпировиноградной кислоты.

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 [231] нам не удалось. (2*Z*)-2-Гидрокси-4-оксо-*N*-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-4-фенилбут-2-енамид (**2**) был синтезирован описанным выше методом дециклизации 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона в безводном диоксане (схема 2.4) [240].



Соединение (2) представляет собой жёлтое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте, нерастворимое в воде.

Физико-химические и спектральные характеристики полученного амида (2) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Как было указано выше, с целью изучения возможностей разработанного нами способа [231] в синтезе *N*-замещённых амидов ацилпировиноградных кислот была проведена реакция сульфетамида с метиловым эфиром ацетилпировиноградной кислоты в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия. Однако, получить целевой амид нам не удалось, в условиях данной реакции выделен енаминоэфир ацетилпировиноградной кислоты – метил (2*Z*)-2-{[4-(*N*-ацетилсульфамоил)фенил]амино}-4-оксопент-2-еноат, который рассмотрен в разделе 2.2.

Таким образом, в разработанном нами способе синтеза *N*-замещённых амидов ароилпировиноградных кислот [231] получение конечных продуктов реакции и их выходы зависят от структуры метилового эфира ацилпировиноградной кислоты (образуют амиды только метиловые эфиры ароилпировиноградной кислоты), от структуры амина (ариламин или алкиламин) и характера заместителей в арилаmine. Необходимо отметить, что наиболее легко и с высокими выходами образуются *N*-ариламины ароилпировиноградных кислот,

содержащие фрагмент ариламина с электроноакцепторной группой (сульфамидной, ацетильной или этоксикарбонильной группой) [231, 232, 240].

Результаты проведённых исследований (раздел 2.1) отражены в публикациях:

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

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

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

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

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 // Журн. общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 6. – С. 914-921.

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

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 // Журн. общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 4. – С. 686-689.

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

Как видно из данных обзора литературы, органические соединения с металлами являются перспективными объектами, с помощью которых могут быть снижены негативные эффекты, возникающие при использовании лекарственных препаратов, содержащих неорганические соли, и полностью диссоциирующих с

образованием ионов металлов. Известно, что ионы металлов могут изменять величину и направленность фармакологических эффектов органических соединений – лигандов вследствие изменения формы, размера, распределения зарядов и окислительно-восстановительных потенциалов систем [72–74, 198, 200]. При изучении биологической активности некоторых металлосодержащих органических соединений было выявлено наличие у них выраженного биологического действия, в отличие от исходных лигандов, отличающегося иногда по силе в десятки раз. Помимо этого, наблюдается снижение токсичности металлокомплексов по сравнению с неорганическими солями [74, 241, 242].

Таким образом, соле- и комплексообразование является одним из эффективных путей повышения биологической активности соединений.

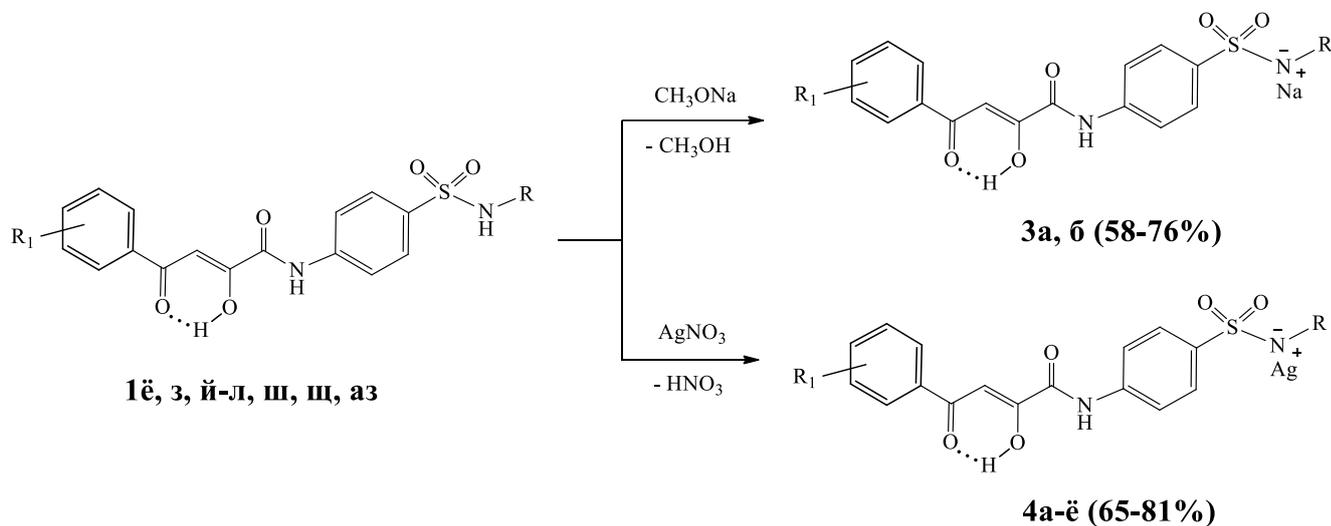
В последнее время возрос интерес к модификации биологически активных соединений путём соле- и комплексообразования с различными металлами, а именно, к изучению металлокомплексов на основе хелатообразующих β -дикетонатов и их структурных аналогов [243]. Получены интересные как в химическом, так и биологическом плане металлокомплексные соединения на основе *N*-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с катионами переходных металлов меди(II), цинка(II), кадмия(II) [11, 244, 245, 246, 247].

Однако, реакции *N*-замещённых амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с ионами серебра и натрия не были изучены. 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 (**13**, **III**) взаимодействуют с натрия метоксидом в смеси метанол–ДМФА (1:1) с образованием их натриевых солей (**3a**, **б**) (схема 2.5).

При взаимодействии 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]бут-2-енамидов (**1ё, з, й-л, ш, аз**) с серебра нитратом в смеси этанол–ДМФА (2:1) образуются их серебряные соли (**4а-ё**) (схема 2.5).

Схема 2.5



3а, б: $R = C_6H_7N_2$ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), $R_1 = 4\text{-Me}$ (**а**); $R = \text{Ac}$, $R_1 = \text{H}$ (**б**).

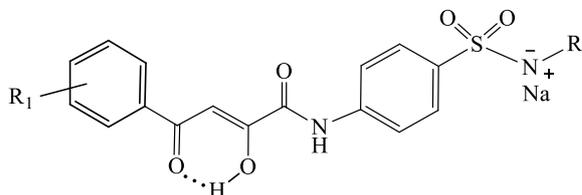
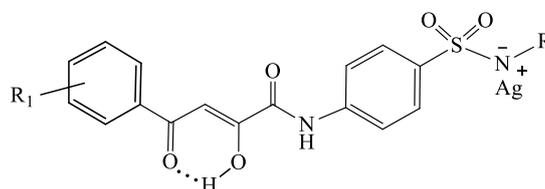
4а-ё: $R = C_3H_2NS$ (1,3-тиазол-2-ил), $R_1 = 4\text{-EtO}$ (**а**); $R = \text{Ac}$, $R_1 = 4\text{-F}$ (**б**); $R = C_6H_7N_2$ (4,6-диметилпиримидин-2-ил) (**в-ё**), $R_1 = 3\text{-MeO}$ (**в**), 4-MeO (**г**), 4-Br (**д**), 4-Cl (**е**), 4-Me (**ё**).

Соединения (**3а, б**) – светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в воде, ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте.

Соединения (**4а-ё**) – жёлтые, светло-жёлтые или бежевые кристаллические вещества, растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте и нерастворимые в воде, этиловом спирте, изопропанол.

Физико-химические характеристики полученных натриевых и серебряных солей 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*'-*R*-сульфамойл)фенил]бут-2-енамидов (**3а, б, 4а-ё**) приведены в таблице 2.3. Строение соединений ряда **3** и **4** подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.4), масс-спектроскопии.

Физико-химические характеристики натриевых и серебряных солей 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**3а, б, 4а–ё**)

**3а, б****4а–ё**

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
3а	C ₆ H ₇ N ₂	4-Me	76	346 (разл.)	C ₂₃ H ₂₁ N ₄ NaO ₅ S
3б	Ac	H	58	358 (разл.)	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ NaO ₆ S
4а	C ₃ H ₂ NS	4-EtO	62	239-241	C ₂₁ H ₁₈ AgN ₃ O ₆ S ₂
4б	Ac	4-F	73	248-250	C ₁₈ H ₁₄ AgFN ₂ O ₆ S
4в	C ₆ H ₇ N ₂	3-MeO	75	249-251	C ₂₃ H ₂₁ AgN ₄ O ₆ S
4г	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	69	264-266	C ₂₃ H ₂₁ AgN ₄ O ₆ S
4д	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	65	269-271	C ₂₂ H ₁₈ AgBrN ₄ O ₅ S
4е	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	74	269-271	C ₂₂ H ₁₈ AgClN ₄ O ₅ S
4ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-Me	78	262-264	C ₂₃ H ₂₁ AgN ₄ O ₅ S

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **3, 4** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связи (3532–3248 см⁻¹), гидроксильной группы (3120–3100 см⁻¹), амидной и кетонной карбонильных групп (1723–1680 и 1689–1600 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1378–1316, 1176–1139 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений ряда **3, 4**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдается синглет протона C³H= в остатке ароилпировиноградной кислоты (6.16–7.66 м.д.), синглет протона CONH группы (10.19–10.77 м.д.). Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений ряда **3, 4** является отсутствие сигнала протона

группы SO_2NH в области 11.75–12.72 м.д. Для соединений (**3а**, **4в–ё**) дополнительно прописываются сигналы протонов двух CH_3 -групп пиримидинового цикла в виде синглета (2.04–2.35 м.д.), синглет протона C^5H пиримидинового цикла (6.16–6.73 м.д.); для соединений (**3б**, **4б**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.66–1.95 м.д.); для соединения (**4а**) – дублеты протонов C^5H и C^4H тиазолового цикла (6.85 м.д. и 7.19 м.д., $J_{4,5}$ 4.60 Гц). 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 ароилпировиноградных кислот [238].

Таблица 2.4

Спектральные характеристики натриевых и серебряных солей 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**3а**, **б**, **4а–ё**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , КВт	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
3а	3368 (NH), 3100 (OH), 1680 ($\underline{\text{CONH}}$), 1643 (C=O), 1378, 1143 (SO_2)	2.04 с (6H, 2 CH_3), 2.05 с (3H, CH_3), 6.16 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиримид}}$), 6.16 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.20-7.86 м (8H, CH_{Ar}), 10.19 с (1H, CONH)
3б	3317 (NH), 3110 (OH), 1704 ($\underline{\text{CONH}}$), 1630 (C=O), 1377, 1147 (SO_2)	1.66 с (3H, CH_3CO), 7.66 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.28-7.92 м (9H, CH_{Ar}), 10.33 с (1H, CONH)
4а	3355 (NH), 3104 (OH), 1696 ($\underline{\text{CONH}}$), 1604 (C=O), 1316, 1139 (SO_2)	1.37 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J 6.95 Гц), 4.18 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.95 Гц), 6.85 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.60 Гц), 7.05 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.19 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.60 Гц), 7.07-8.00 м (8H, CH_{Ar}), 10.57 с (1H, CONH)
4б	3248 (NH), 3100 (OH), 1723 ($\underline{\text{CONH}}$), 1689 (C=O), 1345, 1158 (SO_2)	1.95 с (3H, CH_3CO), 7.14 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.32-8.13 м (8H, CH_{Ar}), 10.77 с (1H, CONH)
4в	3341 (NH), 3100 (OH), 1689 ($\underline{\text{CONH}}$), 1600 (C=O), 1376, 1142 (SO_2)	2.35 с (6H, 2 CH_3), 3.85 с (1H, CH_3O), 6.72 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиримид}}$), 7.12 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.14-8.04 м (8H, CH_{Ar}), 10.77 с (1H, CONH)
4г	3357 (NH), 3105 (OH), 1689 ($\underline{\text{CONH}}$), 1625 (C=O), 1375, 1176 (SO_2)	2.34 с (6H, 2 CH_3), 3.88 с (1H, CH_3O), 6.71 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиримид}}$), 7.07 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.09-8.06 м (8H, CH_{Ar}), 10.72 с (1H, CONH)

4д	3334 (NH), 3110 (OH), 1689 (<u>CONH</u>), 1625 (C=O), 1375, 1145 (SO ₂)	2.32 с (6H, 2CH ₃), 6.73 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.95 с (1H, C ³ H=), 7.70-8.01 м (8H, CH _{Ag}), 10.71 с (1H, CONH), 10.78 уш. с (1H, OH)
4е	3332 (NH), 3120 (OH), 1687 (<u>CONH</u>), 1600 (C=O), 1377, 1145 (SO ₂)	2.34 с (6H, 2CH ₃), 6.72 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 7.04 с (1H, C ³ H=), 7.59-8.03 м (8H, CH _{Ag}), 10.75 с (1H, CONH), 10.77 уш. с (1H, OH)
4ё	3532, 3346 (NH), 3100 (OH), 1692 (<u>CONH</u>), 1620 (C=O), 1373, 1140 (SO ₂)	2.35 с (6H, 2CH ₃), 2.40 с (3H, CH ₃), 6.71 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 7.12 с (1H, C ³ H=), 7.37-8.05 м (8H, CH _{Ag}), 10.69 с (1H, CONH)

В масс-спектре соединения (**3а**) наблюдается пик молекулярного иона с m/z 489.1202 $[M+H]^+$, что подтверждает предлагаемую структуру соединения.

В масс-спектре соединения (**4ё**) присутствует пик молекулярного иона с m/z 467.1379 $[M-Ag+H]^+$, 489.1200 $[M-Ag+Na]^+$, подтверждающий указанную структуру соединения.

В структуре 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1ё, з, й-л, ш, щ, аз**) имеются два кислотных центра: менее активный кислотный центр – енольный гидроксил и более активный кислотный центр – сульфамидная группа, поэтому предполагалось образование как моносолей, так и дисолей натрия и серебра 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов. Исходя из данных количественного определения натрия и серебра (%) методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Thermo iCAP 6500 Duo, было выявлено, что образуются моносоли натрия и серебра 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**3, 4**), по-видимому, по более кислотной сульфамидной группе. Результаты элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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

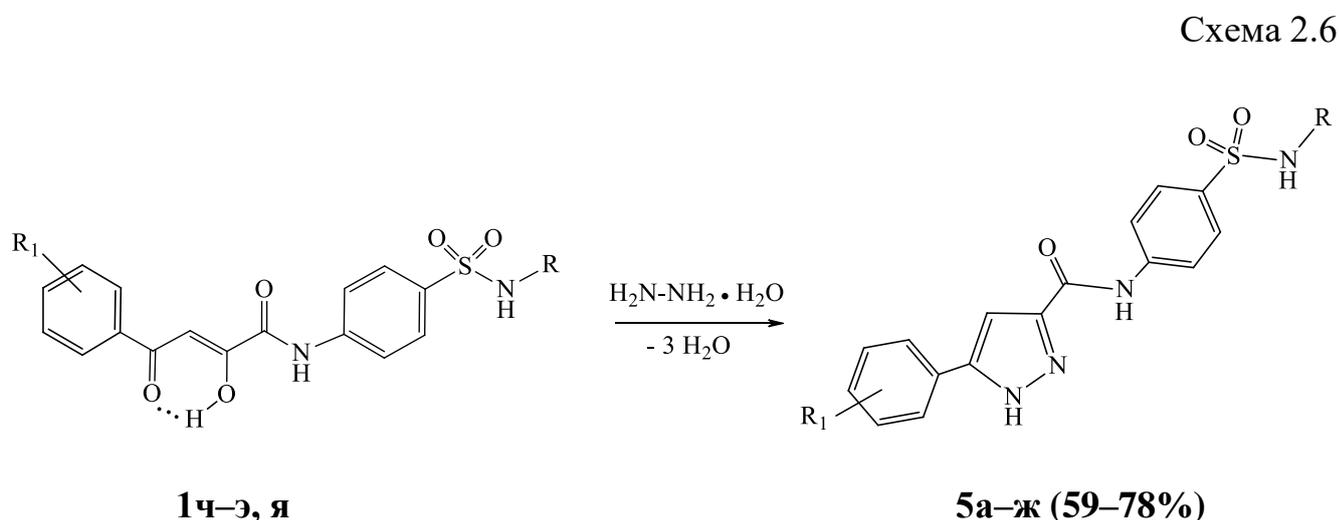
Известно, что амиды ацилпировиноградных кислот, являясь полифункциональными реагентами, обладают высокой реакционной способностью, содержат в своем составе α,γ -дикарбонильную систему по

отношению к *N*-замещенной амидной группе и вступают в реакции с бинуклеофильными реагентами с образованием как ациклических, так и гетероциклических продуктов реакции [9, 225, 227, 248]. Представляло интерес установить, каким образом сульфамидная группа оказывает влияние на реакционную способность карбонильных групп и формирование гетероциклических соединений. С этой целью полученные (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамиды были введены в реакции с нуклеофильными реагентами, в качестве которых были использованы гидразингидрат, фенилгидразин и гидроксилламин.

2.1.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом

Нами изучено взаимодействие ранее полученных (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (**1ч–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 2.6) [236, 249].



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**).

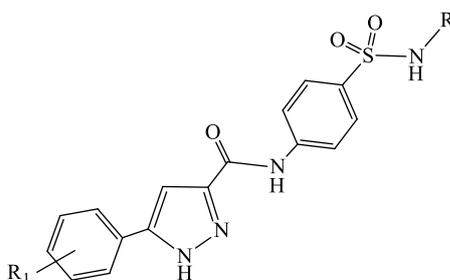
Полученные соединения (**5а–ж**) – кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в

этиловом спирте, уксусной кислоте, диоксане, изопропанолу и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов (**5а-ж**) приведены в таблице 2.5. Строение соединений (**5а-ж**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.6), масс-спектрометрии и РСА на примере соединений (**5а, г**).

Таблица 2.5

Физико-химические характеристики 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов (**5а-ж**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
5а	Ac	4-F	61	268-270	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄ S
5б	Ac	3-MeO	72	264-266	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₅ S
5в	Ac	2,4-Cl ₂	59	259-261	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S
5г	Ac	4-Cl	64	287-289	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S
5д	Ac	4-EtO	67	282-284	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₅ S
5е	Ac	H	65	283-285	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ S
5ё	C(=NH)NH ₂	4-MeO	75	317-319	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₄ S
5ж	C(=NH)NH ₂	4-Br	78	324-326	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₆ O ₃ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений (**5a–ж**) наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3440–3128 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1735–1624 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1376–1320 и 1184–1140 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**5a–ж**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдается синглет метинового протона C⁴H (6.99–7.31 м.д.), синглет протона CONH группы (10.20–10.63 м.д.), синглет протона при атоме азота пиразольного цикла (13.48–13.94 м.д.).

Для соединений (**5a–e**) дополнительно прописывается синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.91–1.93 м.д.), уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.88–12.03 м.д.); для соединений (**5e, ж**) – синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.61–6.69 м.д.).

Синтезированные соединения (**5a–ж**) не дают характерного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Таблица 2.6

Спектральные характеристики 5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов (**5a–ж**)

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.
5a*	3280, 3128 (NH), 1692, 1624 (CONH), 1372, 1176 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 7.23 с (1H, C ⁴ H), 7.32–8.05 м (8H, CH _{Ar}), 10.46 с (1H, CONH) 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.69 с (1H, N ¹ H)
5б*	3380, 3272 (NH), 1735, 1688 (CONH), 1344, 1184 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 3.84 с (3H, CH ₃ O), 7.31 с (1H, C ⁴ H), 6.97–8.09 м (8H, CH _{Ar}), 10.56 с (1H, CONH) 12.03 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.87 с (1H, N ¹ H)
5в	3360, 3336, 3224 (NH), 1712, 1688 (CONH), 1352, 1164 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 7.18 с (1H, C ⁴ H), 7.53–8.09 м (7H, CH _{Ar}), 10.63 с (1H, CONH), 12.02 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.93 с (1H, N ¹ H)

5г	3352, 3300, 3136 (NH), 1716, 1688 (CONH), 1368, 1160 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 7.31 с (1H, C ⁴ H), 7.57-8.09 м (8H, CH _{Ar}), 10.58 с (1H, CONH), 12.02 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.94 с (1H, N ¹ H)
5д*	3344, 3232, 3184 (NH), 1712, 1688 (CONH), 1376, 1160 (SO ₂)	1.34 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 1.91 с (3H, CH ₃ CO), 4.06 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 6.99 с (1H, C ⁴ H), 6.91-8.04 м (8H, CH _{Ar}), 10.41 с (1H, CONH), 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.54 с (1H, N ¹ H)
5е	3344, 3190, 3128 (NH), 1724, 1664 (CONH), 1376, 1160 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.19 с (1H, C ⁴ H), 7.39-8.09 м (9H, CH _{Ar}), 10.44 с (1H, CONH) 11.80 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.69 с (1H, N ¹ H)
5ё	3430, 3340, 3280 (NH ₂ , NH), 1680 (CONH), 1352, 1160 (SO ₂)	3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.61 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.08 с (1H, C ⁴ H), 7.67-7.90 м (8H, CH _{аром}), 10.20 с (1H, CONH), 13.48 с (1H, N ¹ H)
5ж	3440, 3360, 3256 (NH ₂ , NH), 1676 (CONH), 1320, 1140 (SO ₂)	6.69 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.29 с (1H, C ⁴ H), 7.53-7.95 м (8H, CH _{аром}), 10.37 с (1H, CONH), 13.89 с (1H, N ¹ H)

Примечание: *ИК спектр записан в пасте вазелинового масла.

В масс-спектрах соединений (**5в**) и (**5г**) присутствуют пики молекулярных ионов с m/z 452 $[M-H]^+$ и 418 $[M]^+$ соответственно, подтверждающие предлагаемую структуру.

Для установления пространственной структуры соединений (**5а**) и (**5г**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из смеси диоксан–этанол (1:2) (**5а**) и смеси диоксан–ДМСО (5:1) (**5г**) были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединений (рис. 2.5, 2.6).

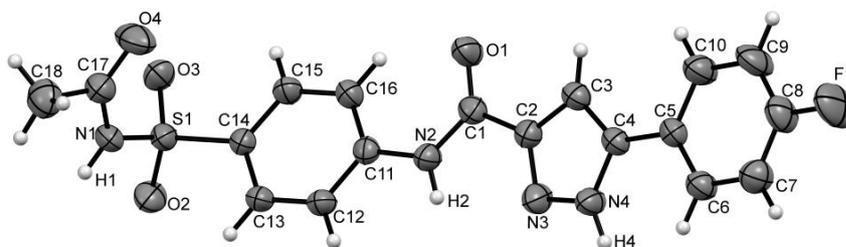


Рис.2.5. Общий вид молекулы соединения (**5а**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

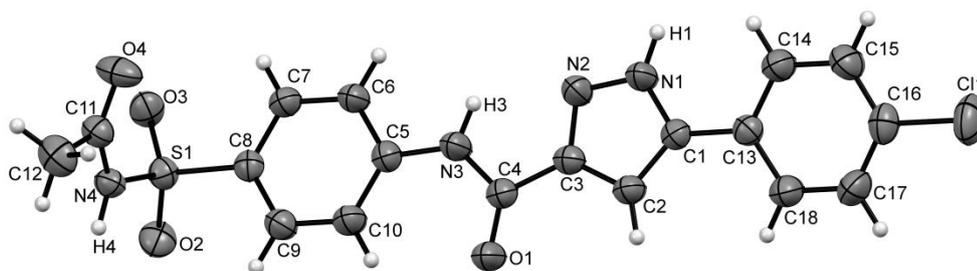


Рис. 2.6. Общий вид молекулы соединения (5г) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**5а**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с 1,4-диоксаном в соотношении 2:1 (молекула растворителя на рис. 2.5 не изображена), соединение (**5г**) – в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Молекулы обоих соединений в целом имеют близкую геометрию с линейно расположенными циклическими фрагментами, развернутыми относительно друг друга под небольшими углами, что улучшает возможности их сопряжения. Ацетилсульфамидные фрагменты в обеих молекулах практически ортогональны циклическим. Анализ геометрии соединений в программе Mercury Mogul Geometry check [250] позволяет сделать заключение, что все длины связей и валентные углы в них принимают характерные значения. Карбоксамидные группы NH не участвуют в образовании водородных связей, по-видимому, из-за стерических препятствий, создаваемых соседними арильным и пиразольным циклами. Сульфамидные группы NH и группы NH пиразольных циклов связывают молекулы в каждом из кристаллов в бесконечные двухмерные сети посредством образования межмолекулярных водородных связей вида NH \cdots O.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.1.2.1) отражены в публикациях:

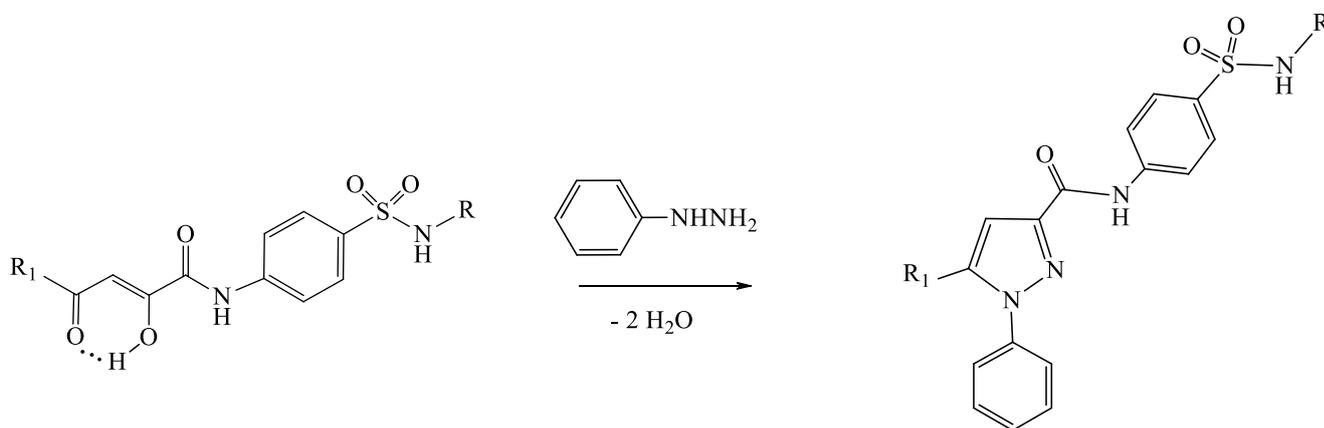
Взаимодействие *N*-(4-ацетиламиносульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом и фенилгидразином / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Г.В. Селиверстов, П.А. Слепухин // Журн. общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 2. – С. 272-276.

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

2.1.2.2. Взаимодействие с фенилгидразином

В связи с тем, что в литературе имеются данные о взаимодействии *N*-замещенных амидов ароилпировиноградных кислот с фенилгидразином с образованием как гетероциклических производных 5-арил-5-гидрокси-2-пиразолин-3-карбоновых кислот [248], так и нециклических *N*-гетериламидов 4-арил-2-фенилгидразино-4-оксобут-2-еновых кислот [225], представляло интерес исследовать реакцию ранее полученных (2*Z*)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с фенилгидразином. Установлено, что при кипячении указанных реагентов 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 (**ба–л**) (схема 2.7) [249, 251].

Схема 2.7



1ч–э, я, аа, ав, ад, ае, аж–аи

ба–л (54–79%)

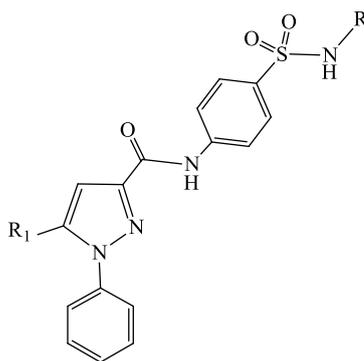
ба–л: R = Ac (**а–е**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**ё–л**); R₁ = 4-FC₆H₄ (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б, ё**), 3-MeOC₆H₄ (**в**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**г**), C₆H₅ (**д, ж**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**е, и**), 4-MeC₆H₄ (**з**), 4-MeOC₆H₄ (**й**), 4-BrC₆H₄ (**к**), *t*-Bu (**л**).

Соединения (**6а–л**) – белые, жёлтые или с кремоватым оттенком кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в диоксане, этиловом спирте, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 5-арил(*t*-бутил)-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**6а–л**) приведены в таблице 2.7. Строение соединений (**6а–л**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.8), масс-спектрометрии и РСА на примере соединений (**6а, б, и**).

Таблица 2.7

Физико-химические характеристики 5-арил(*t*-бутил)-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**6а–л**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
6а	Ac	4-FC ₆ H ₄	68	238-240	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S
6б	Ac	4-ClC ₆ H ₄	70	233-235	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S
6в	Ac	3-MeOC ₆ H ₄	56	205-207	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
6г	Ac	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	58	229-231	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ S
6д	Ac	C ₆ H ₅	62	239-241	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S
6е	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	75	213-215	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₅ S
6ё	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	68	220-222	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S ₂

бж	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	76	215-217	C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₃ S ₂
бз	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	78	230-232	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂
би	C ₃ H ₂ NS	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	79	240-242	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S ₂
бй	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	78	251-253	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂
бк	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	54	215-217	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₅ O ₃ S ₂
бл	C ₃ H ₂ NS	<i>t</i> -Bu	74	250-252	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений (**ба–л**) наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3493–3192 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1720–1631 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1376–1310 и 1168–1125 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**ба–л**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдается синглет метинового протона C⁴H пиразольного цикла (6.79–7.22 м.д.), синглет протона CONH группы (9.20–10.65 м.д.), уширенный синглет протона SO₂NH группы (10.13–12.78 м.д.).

Для соединений (**ба–е**) дополнительно прописывается синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.90–1.93 м.д.); для соединений (**бё–л**) – дублеты протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.42–6.83 м.д. и 6.88–7.25 м.д., *J*_{4,5} 4.50–4.68 Гц).

Синтезированные соединения (**ба–л**) не дают характерного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Спектральные характеристики 5-арил(*t*-бутил)-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**ба–л**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , KBr	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
ба	3420, 3192 (NH), 1720, 1700 (<u>CONH</u>), 1352, 1164 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 7.22 с (1H, C ⁴ H), 7.23-8.09 м (13H, CH _{Ar}), 10.65 с (1H, CONH), 12.03 с (1H, SO ₂ NH)
бб	3328, 3224 (NH), 1720, 1696 (<u>CONH</u>), 1344, 1144 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.17 с (1H, C ⁴ H), 7.26-8.05 м (13H, CH _{Ar}), 10.55 с (1H, CONH) 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH)
бв	3300, 3240 (NH), 1720, 1680 (<u>CONH</u>), 1344, 1156 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 3.78 с (3H, CH ₃ O), 6.79 с (1H, C ⁴ H), 6.87-8.05 м (13H, CH _{Ar}), 10.52 с (1H, CONH), 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH)
бг	3260, 3200 (NH), 1680, 1650 (<u>CONH</u>), 1352, 1168 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.10 с (1H, C ⁴ H), 7.32-8.05 м (12H, CH _{Ar}), 10.58 с (1H, CONH), 11.89 уш. с (1H, SO ₂ NH)
бд	3320, 3240 (NH), 1720, 1676 (<u>CONH</u>), 1368, 1152 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.13 с (1H, C ⁴ H), 7.26-8.05 м (14H, CH _{Ar}), 10.52 с (1H, CONH), 11.87 уш. с (1H, SO ₂ NH)
бе	3430, 3304 (NH), 1720, 1696 (<u>CONH</u>), 1368, 1160 (SO ₂)	1.28 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 1.90 с (3H, CH ₃ CO), 3.92 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 7.03 с (1H, C ⁴ H), 6.76-8.04 м (13H, CH _{Ar}), 10.43 с (1H, CONH), 11.90 с (1H, SO ₂ NH)
бё	3400 (NH), 1682 (<u>CONH</u>), 1313, 1148 (SO ₂)	6.79 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.18 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.29-7.99 м (13H, CH _{Ar}), 10.31 с (1H, CONH), 12.44 уш.с (1H, SO ₂ NH)
бж	3493, 3274 (NH), 1673 (<u>CONH</u>), 1320, 1148 (SO ₂)	6.78 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.14 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.17 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.27-7.99 м (14H, CH _{Ar}), 10.30 с (1H, CONH), 12.45 уш.с (1H, SO ₂ NH)
бз	3347, 3242 (NH), 1688 (<u>CONH</u>), 1310, 1125 (SO ₂)	2.29 с (3H, CH ₃), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.50 Гц), 7.14 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.25 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.50 Гц), 7.17-8.02 м (13H, CH _{Ar}), 10.53 с (1H, CONH), 12.78 уш.с (1H, SO ₂ NH)
би	3337 (NH), 1693 (<u>CONH</u>), 1314, 1149 (SO ₂)	1.30 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.90 Гц), 4.02 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.90 Гц), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.11 (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.25 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.65 Гц), 6.89-8.02 м (13H, CH _{Ar}), 10.51 с (1H, CONH), 12.67 уш.с (1H, SO ₂ NH)
бй	3336 (NH), 1692 (<u>CONH</u>), 1312, 1152 (SO ₂)	3.70 с (3H, CH ₃ O), 6.75 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.64 Гц), 7.02 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.09 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , <i>J</i> 4.64 Гц), 6.78-7.95 м (13H, CH _{Ar}), 10.35 с (1H, CONH), 12.40 уш.с (1H, SO ₂ NH)

бк*	3448 (NH), 1685 (<u>CONH</u>), 1376, 1148 (SO ₂)	6.42 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , J 4.68 Гц), 7.10 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 6.88 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , J 4.68 Гц), 7.08-7.90 м (13H, CH _{Ar}), 9.20 с (1H, CONH), 10.13 уш.с (1H, SO ₂ NH)
бл	3478, 3326 (NH), 1632 (<u>CONH</u>), 1334, 1143 (SO ₂)	1.34 с (9H, <i>t</i> -Bu), 6.76 д (1H, C ⁵ H _{тиазол} , J 4.50 Гц), 6.97 с (1H, C ⁴ H _{пиразол}), 7.15 д (1H, C ⁴ H _{тиазол} , J 4.50 Гц), 7.42-7.75 м (9H, CH _{Ar}), 10.60 с (1H, CONH), 12.50 уш. с (1H, SO ₂ NH)

Примечание: *спектр ЯМР ¹H снят в CDCl₃, в остальных случаях DMSO-*d*₆.

В масс-спектрах соединений ряда **б** присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру.

Данные масс-спектров соединений (**бё-и**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Для установления пространственной структуры соединения (**ба**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Данные РСА свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры (рис. 2.7).

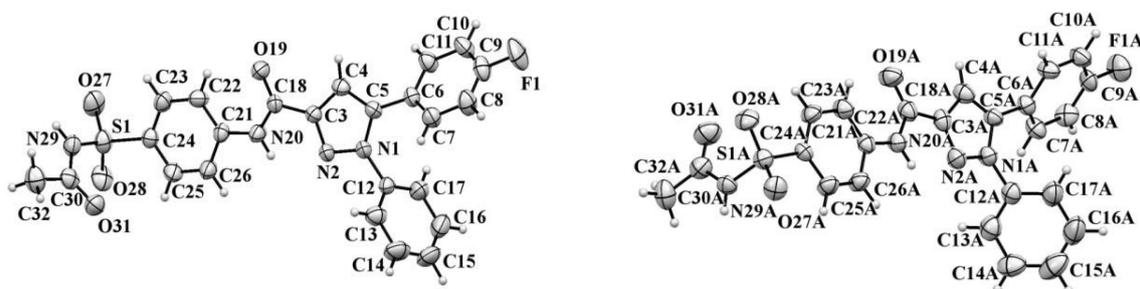


Рис. 2.7. Общий вид молекул соединения (**ба**) по данным РСА.

По данным РСА, две кристаллографически независимые молекулы соединения (**ба**) кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе. Кристалл сольватирован, вследствие сильной разупорядоченности молекул сольвата локализовать их не удалось и вклад в структуру учитывали с применением процедуры SQUEEZE программы PLATON.

Длины связей и валентные углы соединений близки между собой и достаточно типичны для соответствующих типов связей. Основные различия между молекулами связаны с различиями в ориентации сульфаниламидных фрагментов относительно пиразольного цикла и некоторыми конформационными деталями. За счет эффекта сопряжения посредством амидного фрагмента пиразольное и фенильное кольца при сульфаниламидной группе располагаются практически в одной плоскости. Конформация амидного фрагмента при атоме C^3 фиксирована образованием внутримолекулярных водородных связей $N^{20}H \cdots N^2$ и $N^{20A}H \cdots N^{2A}$ с участием азота пиразольного цикла. Ароматические заместители в пиразольном кольце развёрнуты под значительными углами (40–65°) относительно плоскости гетероцикла, что объясняется невыгодными стерическими контактами данных заместителей.

Интересной особенностью строения соединений является наличие внутримолекулярных укороченных (на 0.06–0.07 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса) контактов $O \cdots O$ между карбонильной группой амида и кислородом SO_2 -группы. Причины возникновения таких контактов не вполне понятны и могут быть обусловлены особенностью молекулярной укладки и наличием межмолекулярных водородных связей, определяющих конформацию данных фрагментов.

В кристалле молекулы образуют димеры, связанные посредством межмолекулярных водородных связей. При этом реализуется довольно редкий случай, когда одна молекула оказывается акцептором, а вторая – донором двух протонов. Так, первая молекула образует межмолекулярные водородные связи с участием карбонильной группы сульфаниламидного фрагмента $N^{20A}H \cdots O^{31}$ и участвует в формировании слабой межмолекулярной водородной связи с участием пиразольного кольца $N^{29A}H \cdots N^2$, в то время как вторая молекула задействует NH-группы амидных фрагментов.

Для установления пространственной структуры соединения (66) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из смеси ацетон–этанол (1:1) были получены монокристаллы, пригодные для проведения

рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.8).

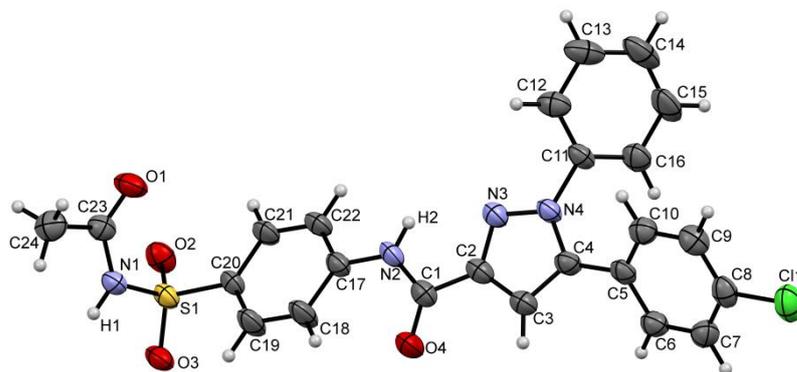


Рис. 2.8. Общий вид молекулы соединения (**6б**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**6б**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле лежат в интервале ожидаемых значений. Кратные связи в пиразольном цикле делокализованы, цикл плоский в пределах 0.01 Å. Хлорфенильный и фенильный циклы развернуты относительно плоскости пиразольного цикла на 38.8 и 51.1°. В кристалле молекулы образуют двумерные сети за счёт межмолекулярных водородных связей $N^2-H^2 \cdots O^1$ [1.5-x, 0.5+y, 1.5-z] и $N^1-H^1 \cdots O^3$ [2-x, y, 1.5-z].

Для установления пространственного строения соединений (**6ё-л**) медленной кристаллизацией из смеси диоксан-уксусная кислота (1:1) нами был получен монокристалл соединения (**6и**) и проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 2.9).

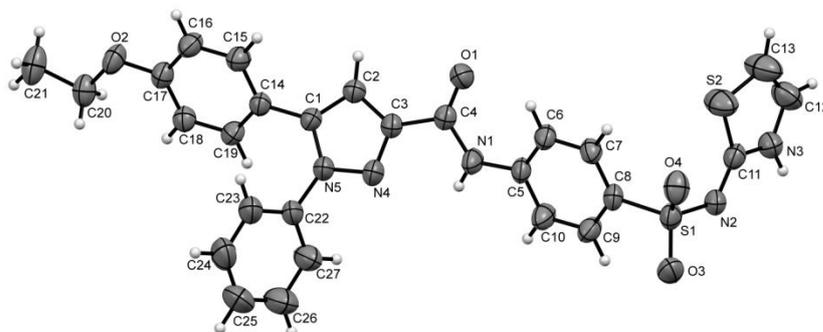
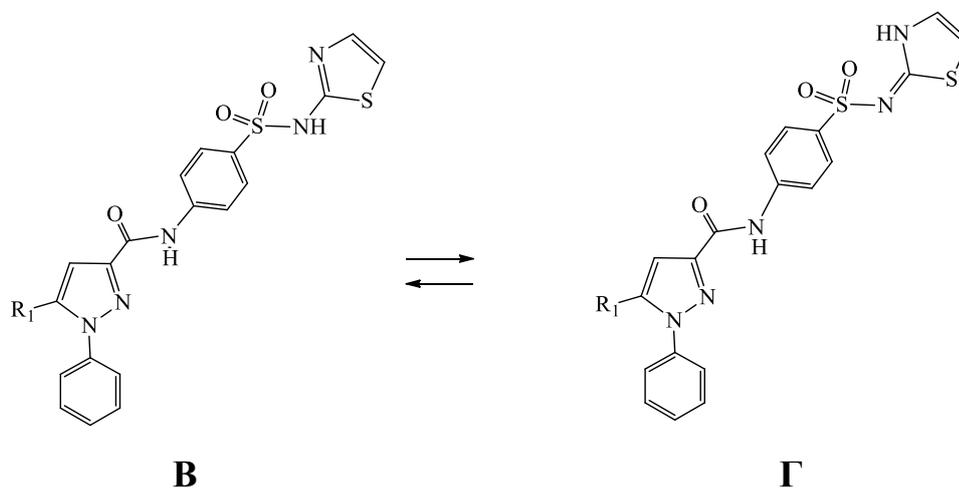


Рис. 2.9. Общий вид молекулы соединения (**6и**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**би**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Длины связей и валентные углы принимают обычные для соответствующих атомов значения. Пиразольный и тиазольный циклы плоские в пределах 0.01 и 0.02 Å соответственно. Кратные связи в обоих гетероциклах ожидаемо делокализованы. В кристалле молекулы связаны в centrosymmetric димеры посредством водородных связей $N^3-H^3 \cdots N^2$ [$-1-x$, $2-y$, $1-z$]; N^3-H^3 0.93(3), $H^3 \cdots N^2$ 1.94(3), $N^3 \cdots N^2$ 2.865(4) Å, угол $N^3H^3N^2$ 168(3)°. За счёт водородной связи $N^1-H^1 \cdots O^4$ [$1+x$, y , z] димеры образуют бесконечные двухрядные цепи, вытянутые вдоль направления a элементарной ячейки; N^1-H^1 0.81(3), $H^1 \cdots O^4$ 2.47(3), $N^1 \cdots O^4$ 3.065(4) Å, угол $N^1H^1O^4$ 131(2)°.

Известно, что 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды (**6ё-л**), содержащие (1,3-тиазол-2-ил)сульфамоильный фрагмент, могут находиться в двух таутомерных формах – **В** (аминоформа) и **Г** (иминоформа) (схема 2.8) [252].

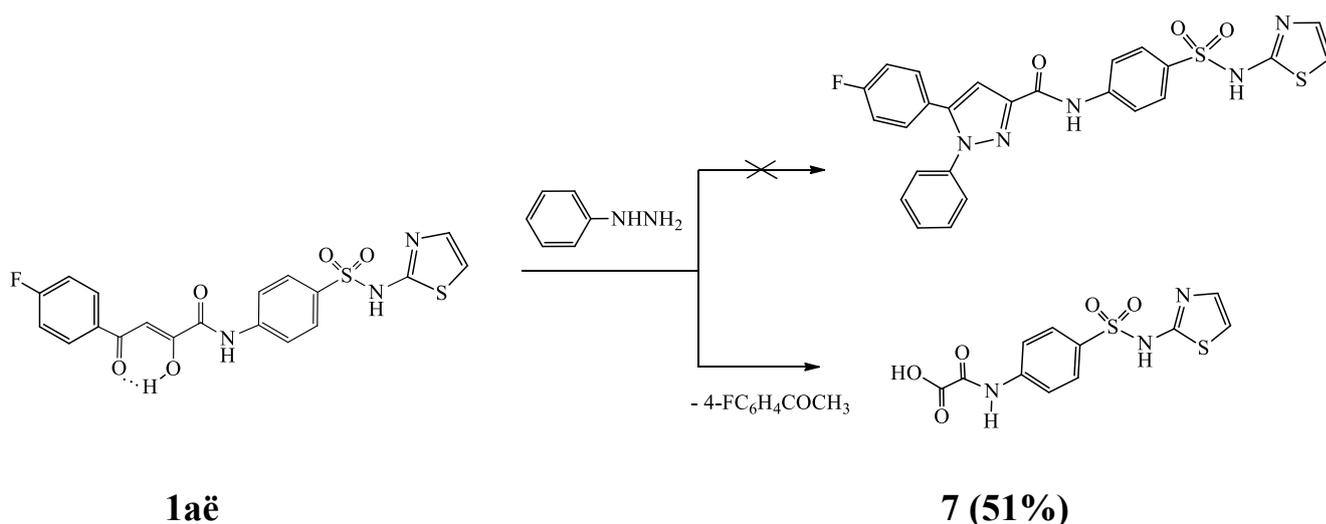
Схема 2.8



В соответствии с полученными результатами РСА, наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **Г**, что находится в полном согласии с данными литературы [252]. Согласно спектров ЯМР 1H , соединения (**6ё-л**) в растворе $DMCO-d_6$ 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 (**1aё**). Однако, получить целевой 1-фенилпиразол-3-карбоксамид нам не удалось в условиях реакции (ледяная уксусная кислота, 2.0 ч), а также, меняя время проведения реакции (1.5 ч, 3.5 ч). Во всех случаях был выделен *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}амид щавелевой кислоты (**7**), что, очевидно, 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 2.9).

Схема 2.9



Соединение (**7**) представляет собой светло-оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте, нерастворимое в воде.

Физико-химические и спектральные характеристики соединения (**7**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Результаты проведённых исследований (раздел 2.1.2.2) отражены в публикациях:

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 // Журн. общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 2. – С. 272-276.

Синтез и биологическая активность 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]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. Чашина, М.В. Дмитриев, А.Н. Янкин // Журн. общей химии. – 2019. – Т. 89, № 4. – С. 542-551.

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

Известно, что соле- и комплексообразование является одним из эффективных путей повышения биологической активности соединений [74, 200, 201, 241, 242]. Кроме того, реакции солеобразования по сульфамидной группе пиразол-3-карбоксамидов с ионами металлов не были изучены. В связи с этим 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 тёплому раствору 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**6ё-й**) в смеси метанол–ДМФА (1:1) эквимолярного количества 0.2 М раствора натрия метоксида и дальнейшем удалении растворителя образуются натриевые соли 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**8а-д**) (схема 2.10) [251].

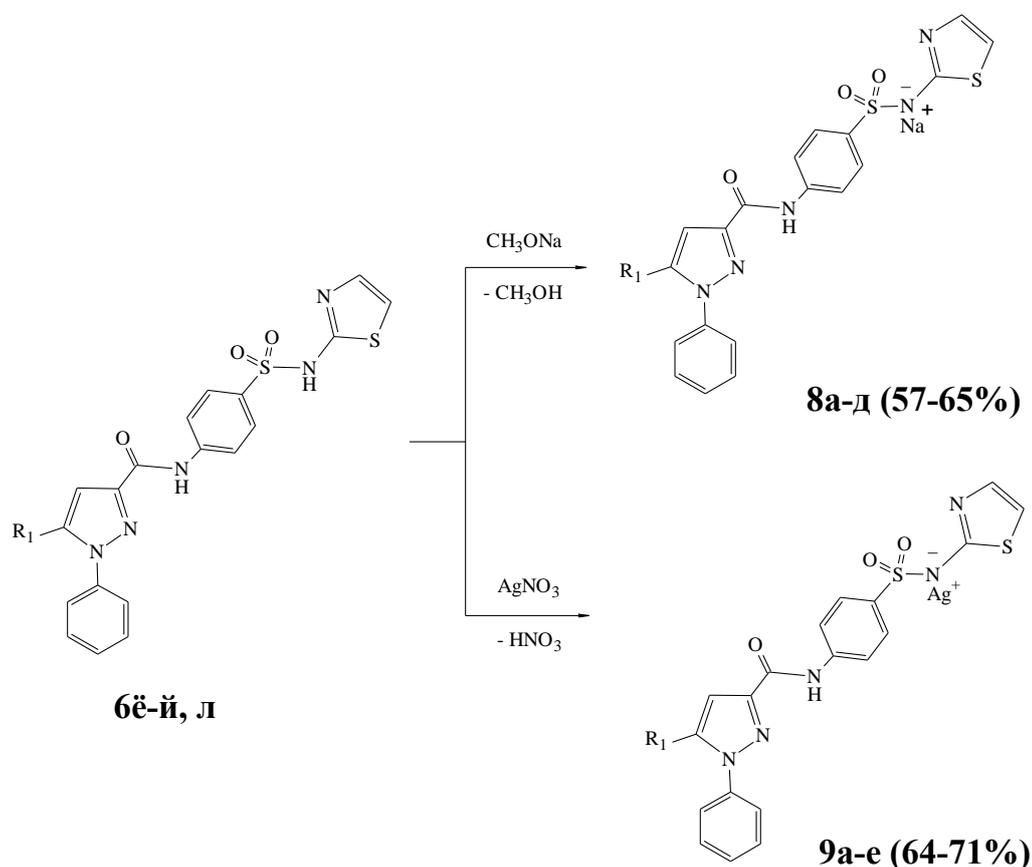
При добавлении к горячему раствору 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**6ё-й, л**) в смеси этанол–ДМФА (2:1) эквимолярного количества серебра нитрата (2% раствор в этаноле) образуются серебряные соли 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**9а-е**) (схема 2.10) [251, 253].

Соединения (**8а-д**) представляют собой кристаллические вещества белого или желтоватого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте и в воде.

Соединения (**9a–e**) – бежевые или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте и нерастворимые в воде, этиловом спирте, изопропаноле.

Физико-химические характеристики полученных натриевые и серебряных солей 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**8a–д**, **9a–e**) приведены в таблице 2.9. Строение соединений (**8a–д**, **9a–e**) подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H -, ИК- и масс-спектрометрии (таблица 2.10).

Схема 2.10



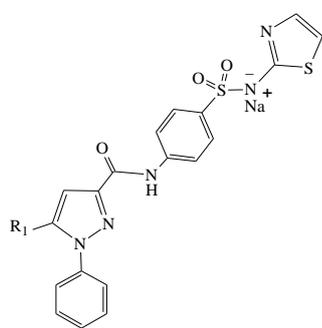
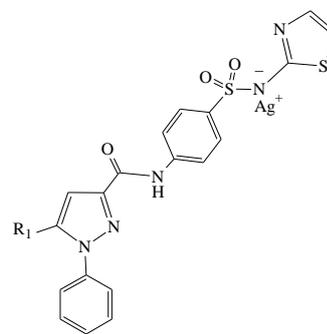
8a–д: $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**a**), C_6H_5 (**б**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**в**), $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (**г**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**д**).

9a–e: $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**a**), 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 (**e**).

В ИК спектрах соединений ряда **8**, **9** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связи (3499–3242 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1693–1631 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1338–1314 см⁻¹, 1150–1128 см⁻¹).

Таблица 2.9

Физико-химические характеристики натриевых и серебряных солей 5-арил (*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**8а–д**, **9а–е**)

**8а–д****9а–е**

Соединение	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
8а	4-ClC ₆ H ₄	61	320-322	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₅ NaO ₃ S ₂
8б	C ₆ H ₅	65	300 (разл.)	C ₂₅ H ₁₈ N ₅ NaO ₃ S ₂
8в	4-MeC ₆ H ₄	57	298-300	C ₂₆ H ₂₀ N ₅ NaO ₃ S ₂
8г	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	57	250-252	C ₂₇ H ₂₂ N ₅ NaO ₄ S ₂
8д	4-MeOC ₆ H ₄	59	250-252	C ₂₆ H ₂₀ N ₅ NaO ₄ S ₂
9а	4-ClC ₆ H ₄	67	217-219	C ₂₅ H ₁₇ AgClN ₅ O ₃ S ₂
9б	C ₆ H ₅	71	219-221	C ₂₅ H ₁₈ AgN ₅ O ₃ S ₂
9в	4-MeC ₆ H ₄	68	220-222	C ₂₆ H ₂₀ AgN ₅ O ₃ S ₂
9г	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	67	217-219	C ₂₇ H ₂₂ AgN ₅ O ₄ S ₂

Продолжение таблицы 2.9

9д	4-MeOC ₆ H ₄	64	214-216	C ₂₆ H ₂₀ AgN ₅ O ₄ S ₂
9е	<i>t</i> -Bu	64	305 (разл.)	C ₂₃ H ₂₂ AgN ₅ O ₃ S ₂

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР ¹H соединений ряда **8**, **9**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют сигналы протонов C⁵H и C⁴H тиазольного цикла (6.53–6.87 и 6.96–7.19 м.д., *J*_{5,4} 3.9–4.4 Гц), протона C⁴H пиразольного цикла (6.84–7.19 м.д.), протона группы CONH (10.17–10.74 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений ряда **8**, **9** является отсутствие сигнала протона группы SO₂NH в области 12.40–12.78 м.д.

В масс-спектрах соединений (**8а–д**, **9а**, **б**, **д**) присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру (таблица 2.10).

Таблица 2.10

Спектральные характеристики натриевых и серебряных солей 5-арил(*t*-бутил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**8а–д**, **9а–е**)

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), <i>m/z</i>
8а	3476 (NH), 1673 (CON), 1319, 1141 (SO ₂)	6.55 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 7.02 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 7.19 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.29-7.89 м (13H, CH _{Ar}), 10.26 с (1H, CONH)	558.0428 [M] ⁺ , 580.0243 [M+Na-H] ⁺

8б	3443 (NH), 1666 (CON), 1317, 1144 (SO ₂)	6.53 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.0 Гц), 7.01 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.0 Гц), 7.14 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.28-7.92 м (14H, CH _{Ag}), 10.74 с (1H, CONH)	546.0632 [M+Na] ⁺
8в	3346, 3242 (NH), 1687 (CON), 1329, 1128 (SO ₂)	2.29 с (3H, CH ₃), 6.75 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 7.11 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.18 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 7.16-7.98 м (13H, CH _{Ag}), 10.33 с (1H, CONH)	538.0970 [M+H] ⁺ , 560.0793 [M+Na] ⁺
8г	3336 (NH), 1693 (CON), 1314, 1149 (SO ₂)	1.30 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 7.0 Гц), 4.02 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 7.0 Гц), 6.58 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 7.05 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 7.06 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 6.88-7.90 м (13H, CH _{Ag}), 10.23 с (1H, CONH)	568.1081 [M+H] ⁺ , 590.0906 [M+Na] ⁺
8д	3339 (NH), 1691 (CON), 1315, 1150 (SO ₂)	3.72 с (3H, CH ₃ O), 6.63 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 6.84 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 6.96 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.4 Гц), 7.04-7.90 м (13H, CH _{Ag}), 10.17 с (1H, CONH)	554.0906 [M+H] ⁺ , 576.0727 [M+Na] ⁺
9а	3494, 3376 (NH), 1688 (CON), 1319, 1141 (SO ₂)	6.86 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.14 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.25-7.96 м (13H, CH _{Ag}), 10.29 с (1H, CONH)	534.0429 [M-Ag-H] ⁺
9б	3499, 3312 (NH), 1681 (CON), 1318, 1140 (SO ₂)	6.87 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.11 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.24-7.97 м (14H, CH _{Ag}), 10.29 с (1H, CONH)	502.0979 [M-Ag+H] ⁺
9в	3300 (NH), 1685 (CON), 1317, 1140 (SO ₂)	2.29 с (3H, CH ₃) 6.86 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.07 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.14-7.95 м (13H, CH _{Ag}), 10.26 с (1H, CONH)	—
9г	3494, 3368 (NH), 1688 (CON), 1319, 1139 (SO ₂)	1.30 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.9 Гц), 4.04 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.9 Гц), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.2 Гц), 7.04 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.2 Гц), 6.86-7.98 м (13H, CH _{Ag}), 10.26 с (1H, CONH)	—
9д	3494, 3372 (NH), 1688 (CON), 1319, 1141 (SO ₂)	3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.86 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.04 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.18 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 6.88-7.95 м (13H, CH _{Ag}), 10.25 с (1H, CONH)	530.0950 [M-Ag-H] ⁺
9е	3482, 3329 (NH), 1631 (CONH), 1338, 1139 (SO ₂)	1.33 с (9H, <i>t</i> -Bu), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 6.97 с (1H, C ⁴ H _{пираз.}), 7.17 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 3.9 Гц), 7.40-7.92 м (9H, CH _{Ag}), 10.59 с (1H, CONH)	—

Количественное определение натрия (%) в соединениях ряда **8** было проведено методом пламенной фотометрии на фотометре PFP-7 «Jenway Limited», количественное определение серебра (%) в соединениях ряда **9** – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на атомно-эмиссионном ИСП-спектрометре Optima 7300 DV (Perkin Elmer). Результаты элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.1.2.2.1) отражены в публикациях:

Синтез и биологическая активность 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]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. Чашина, М.В. Дмитриев, А.Н. Янкин // Журн. общей химии. – 2019. – Т. 89, № 4. – С. 542-551.

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.

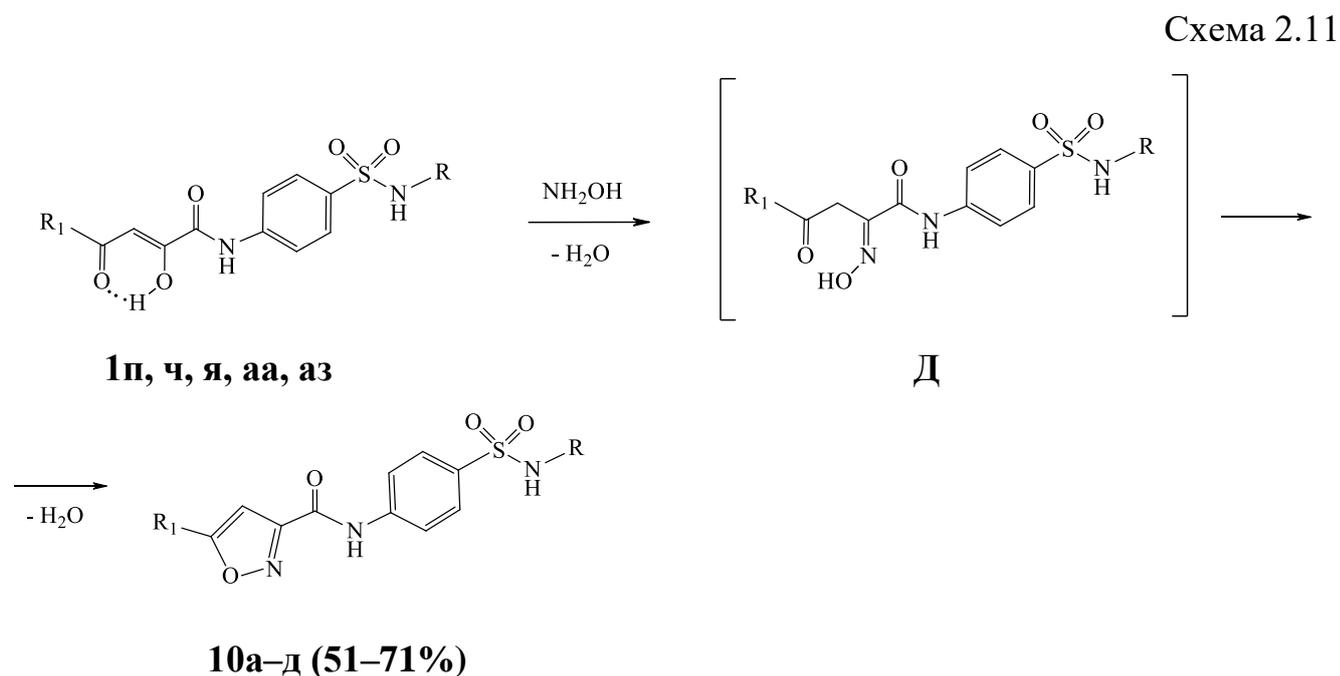
2.1.2.3. Взаимодействие с гидроксиламином

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 при кипячении (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 в соотношении 1:1 в течение 2 часов образуются 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамиды (**10а–д**) (схема 2.11).

Реакция протекает с образованием промежуточного *N*-замещённого амида 4-арил-2-гидроксиимино-4-оксобутановой кислоты **Д**, циклизующегося далее в 5-арилизоксазол-3-карбоксамид **10** (схема 2.11).

Соединения (**10а–д**) представляют собой белые или светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в

уксусной кислоте, диоксане, ацетонитриле, этиловом спирте и нерастворимые в воде.



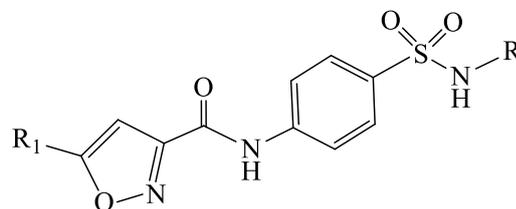
10а-д: R = C(=NH)NH₂ (**а**), Ac (**б, в**), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил) (**г, д**); R₁ = 4-MeOC₆H₄ (**а**), 4-EtOC₆H₄ (**б, д**), 4-ClC₆H₄ (**в, г**).

Физико-химические характеристики полученных 5-арил-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов (**10а-д**) приведены в таблице 2.11. Строение соединений (**10а-д**) подтверждено данными ИК-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.12).

В ИК спектрах соединений ряда **10** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3448–3232 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1728–1688 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1352–1302 см⁻¹, 1160–1144 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**10а-д**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдается синглет синглет протона C⁴H изоксазольного цикла (7.11–7.53 м.д.), синглет протона CONH группы (10.84–11.02 м.д.), для соединений (**10б-д**) прописывается уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.79–12.65 м.д.).

Физико-химические характеристики

5-арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов (**10а–д**)

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
10а	C(=NH)NH ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	64	293-295	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S
10б	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	71	268-270	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₆ S
10в	Ac	4-ClC ₆ H ₄	63	295-297	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S
10г	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	51	323-325	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₄ O ₄ S ₂
10д	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	55	290 (разл.)	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Для соединения (**10а**) дополнительно прописывается синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.61 м.д.), для соединений (**10б, в**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.91–1.93 м.д.), для соединений (**10г, д**) – дублеты протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.82 м.д. и 7.22–7.23 м.д., *J*_{4,5} 4.6 Гц).

Синтезированные соединения (**10а–д**) не дают характерного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Спектральные характеристики 5-арил-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамидов (**10а–д**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , KBr	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
10а	3448, 3352 (NH_2 , NH), 1692 (CONH), 1316, 1144 (SO_2)	3.80 с (3H, CH_3O), 6.61 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 7.27 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{изоксаз.}}$), 6.99-7.87 м (8H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 10.84 с (1H, CONH)
10б	3232 (NH), 1728, 1688 (CONH), 1352, 1152 (SO_2)	1.35 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.7 Гц), 1.91 с (3H, CH_3CO), 4.04 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.7 Гц), 7.28 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{изоксаз.}}$), 7.72-7.91 м (8H, CH_{Ar}), 11.02 с (1H, CONH) 12.06 уш. с (1H, SO_2NH)
10в	3344 (NH), 1728, 1692 (CONH), 1336, 1160 (SO_2)	1.93 с (3H, CH_3CO), 7.11 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{изоксаз.}}$), 7.48-8.00 м (8H, CH_{Ar}), 10.97 с (1H, CONH), 11.79 уш. с (1H, SO_2NH)
10г	3393 (NH), 1704 (CONH), 1302, 1146 (SO_2)	6.82 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{триазол}}$, J 4.6 Гц), 7.22 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{триазол}}$, J 4.6 Гц), 7.53 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{изоксаз.}}$), 7.64-8.01 м (8H, CH_{Ar}), 11.02 с (1H, CONH), 12.65 уш. с (1H, SO_2NH)
10д	3382 (NH), 1706 (CONH), 1304, 1148 (SO_2)	1.35 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 6.82 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{триазол}}$, J 4.6 Гц), 7.23 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{триазол}}$, J 4.6 Гц), 7.31 с (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{изоксаз.}}$), 7.08-7.97 м (8H, CH_{Ar}), 10.96 с (1H, CONH), 12.65 уш. с (1H, SO_2NH)

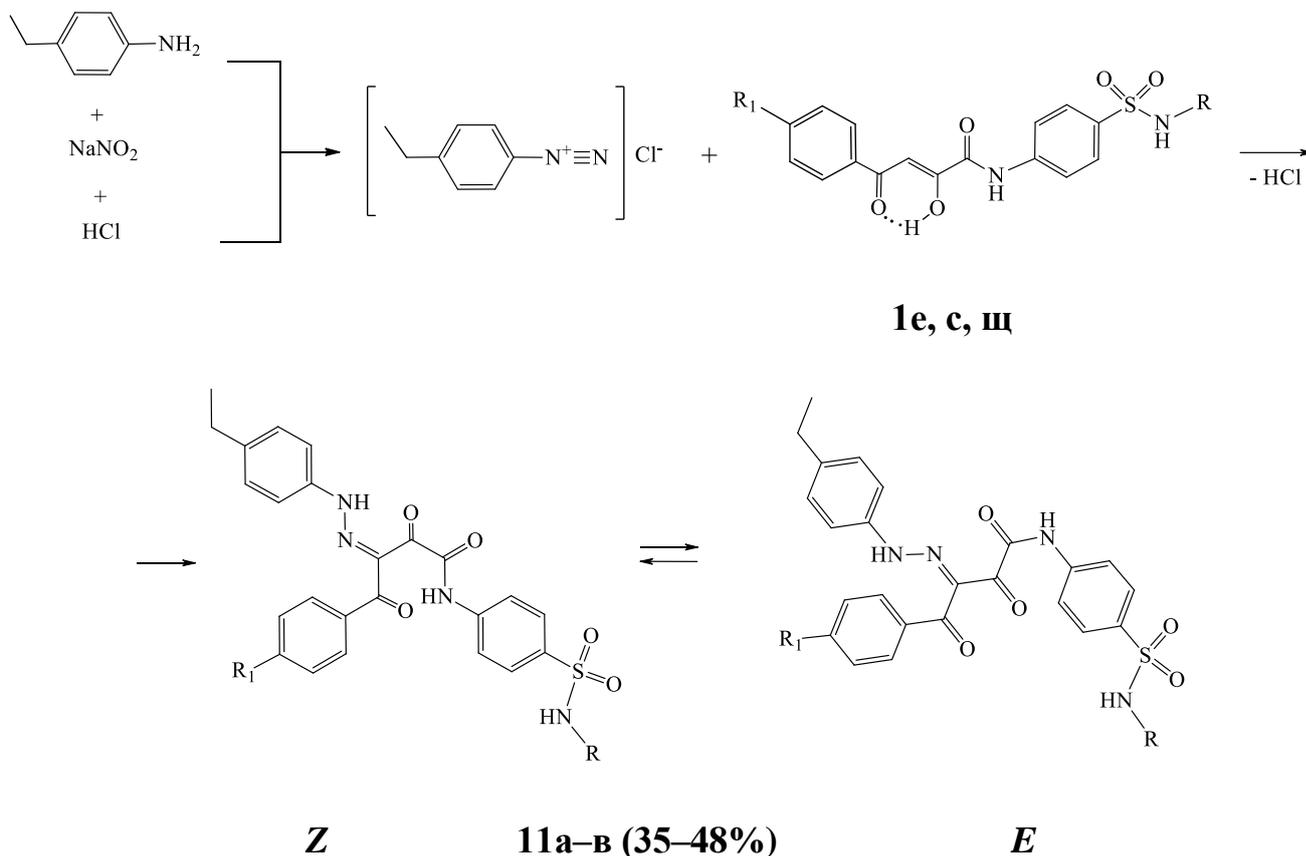
2.1.3. Взаимодействие (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов с хлоридом 4-этилфенилдиазония

Известно, что *N*-замещённые амиды ароилпировиноградных кислот, проявляя высокую реакционную способность, могут выступать в реакциях в качестве карбонильных электрофилов, так и *C*-нуклеофилов. В работе [254] было показано образование амидов ароилпировиноградных кислот, содержащих β -арилгидразонный фрагмент, тремя способами, одним из которых является реакция азосочетания соответствующих амидов с хлоридом фенилдиазония.

В продолжение дальнейших исследований химических свойств синтезированных амидов, в структуре которых присутствуют фрагменты сульфаниламидов и активированная метиленовая группа, представляло интерес изучить реакцию 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.

Реакция протекает в ДМСО или диоксане в присутствии безводного ацетата натрия с образованием 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов (**11а–в**) (схема 2.12).

Схема 2.12



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

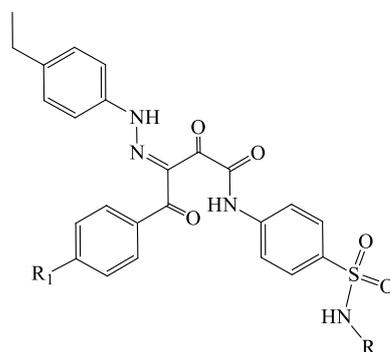
Соединения (**11а–в**) – жёлто-оранжевые или красно-оранжевые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом спирте, ацетонитриле, диоксане, уксусной кислоте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов (**11а–в**) приведены в таблице 2.13. Строение соединений (**11а–в**) подтверждено данными ИК-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.14).

В ИК спектрах соединений ряда **11** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей ($3450\text{--}3200\text{ см}^{-1}$), амидной карбонильной группы ($1700\text{--}1640\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы ($1640\text{--}1620\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1330\text{--}1316\text{ см}^{-1}$ и $1160\text{--}1140\text{ см}^{-1}$).

Таблица 2.13

Физико-химические характеристики 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов (**11а–в**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
11а	H	Br	41	343 (разл.)	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₄ O ₅ S
11б	Ac	F	48	>350	C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O ₆ S
11в	C(=NH)NH ₂	F	35	>350	C ₂₅ H ₂₃ FN ₆ O ₅ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

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_{*E*-форма}) и 11.10–14.22 м.д. (NH_{*Z*-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**). Исходя из соотношения значений интегральной

интенсивности сигналов протона гидразонной NH-группы на *Z*-форму приходится ~ 50–100%, на *E*-форму ~ 0–50%.

Характерным для спектра ЯМР ^1H соединения (**11a**) является присутствие синглета протонов SO_2NH_2 группы (7.18 м.д.), для соединения (**11б**) – синглета протонов метильной группы ацетильного остатка (1.66 м.д.) и уширенного синглета протона SO_2NH группы (11.90 м.д.), для соединения (**11в**) – синглета четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.79 м.д.).

Таблица 2.14

Спектральные характеристики 4-арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразоно]бутанамидов (**11a–в**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , КВг	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
11a	3450, 3410 (NH_2 , NH), 1640 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1620 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1330, 1160 (SO_2)	1.18 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.56 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 с (2H, SO_2NH_2), 6.93-8.04 м (12H, CH_{Ar}), 10.50 с (1H, CONH), 13.65 с (0.45H, NH_E), 14.22 с (0.55H, NH_Z).
11б	3450 (NH), 1700 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1640 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1325, 1150 (SO_2)	1.13 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.66 с (3H, CH_3CO), 2.52 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 6.47-7.88 м (12H, CH_{Ar}), 10.34 с (1H, CONH), 11.90 уш. с (1H, SO_2NH), 14.12 с (1H, NH_Z).
11в	3424, 3200 (NH_2 , NH), 1672 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1624 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1316, 1140 (SO_2)	1.17 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.58 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 6.79 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 7.20-7.98 м (12H, CH_{Ar}), 10.50 с (1H, CONH), 10.82 с (0.5H, NH_E), 11.10 с (0.5H, NH_Z).

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

N-Ариламида ароилпировиноградных кислот привлекают внимание исследователей, так как являются легко синтезируемыми соединениями, обладают высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений и, следовательно, удобными исходными веществами для получения на их основе различных гетероциклических систем. Из данных литературы известно, что реакция Биджинелли с использованием *N*-замещённых амидов

ароилпировиноградных кислот проведена на единичных примерах [255, 256], однако исследование химического поведения амидов ароилпировиноградных кислот в реакции Биджинелли для получения производных пиримидина является актуальным и перспективным. В результате изучения реакционной способности (2*Z*)-4-арил(β -стирил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-(4-сульфамоилфенил)бут-2-енамидов (**1а-д**) в конденсации Биджинелли, нами получены дегидратированные тетрагидропиримидины (**13а-г**). Также было установлено, что в случае использования в качестве исходного амида 2-гидрокси-4-оксо-*N*-(4-сульфамоилфенил)-4-фенил-бут-2-енамида реакция останавливается на стадии образования недегидратированного соединения и единственным продуктом реакции был выделен гексагидропиримидин (**12**). Вероятно, это связано с отсутствием заместителей в ароильном фрагменте исходного амида, как и в случае использования амидов бензоилпировиноградной кислоты в реакции Биджинелли, что согласуется с литературными данными [255, 256].

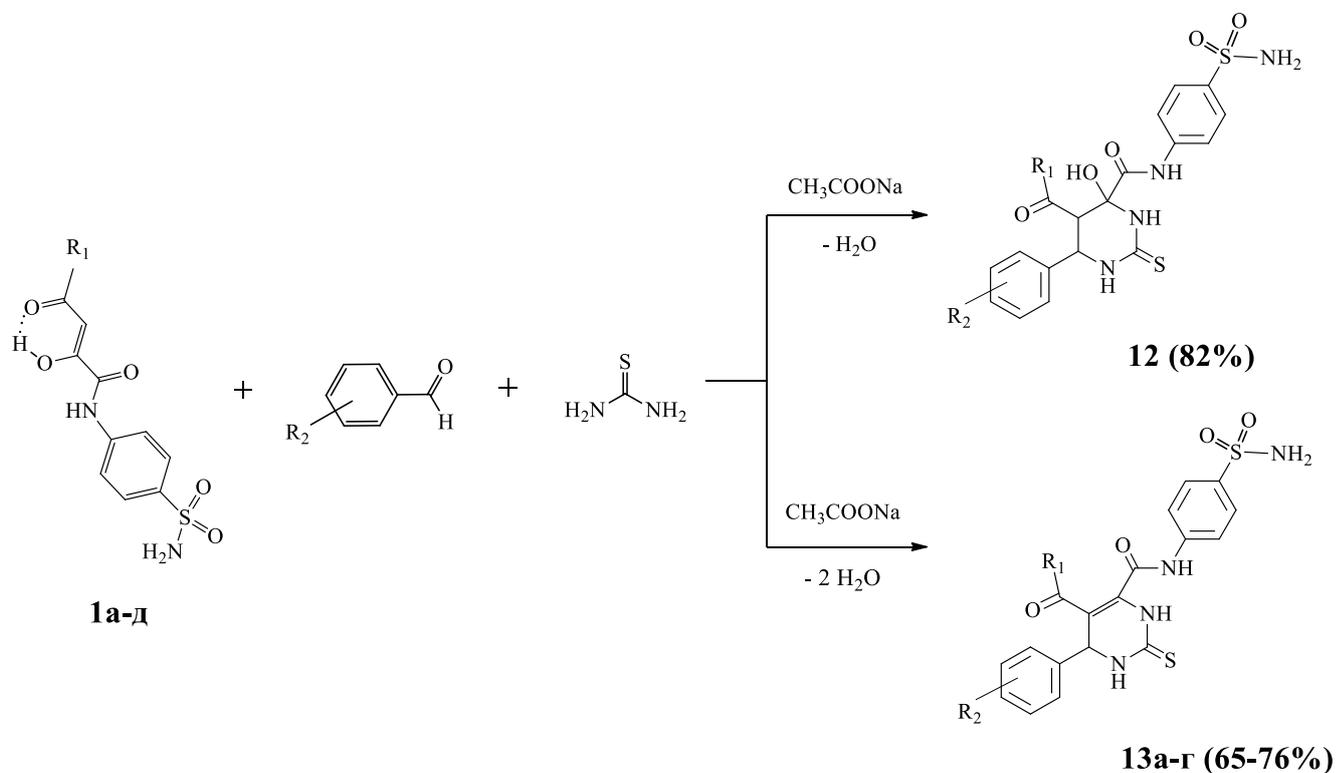
Исследования показали, что при кипячении (2*Z*)-4-арил(β -стирил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-(4-сульфамоилфенил)бут-2-енамидов (**1а-д**) с тиомочевинной и ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии слабоосновного катализатора безводного натрия ацетата в течение 40 минут образуются 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-карбоксамиды (**13а-г**). Проведение конденсации Биджинелли в условиях отсутствия катализатора безводного натрия ацетата не приводит к получению целевых продуктов (схема 2.13).

Синтезированные соединения (**12**, **13а-г**) – светло-жёлтые, оранжевые (**13а**) или коричневые (**13г**) кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, изопропанол, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных гексагидропиримидина (**12**) и тетрагидропиримидинов (**13а-г**) приведены в таблице 2.15. Строение

соединений (**12**, **13а–г**) подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектрометрии (таблица 2.16).

Схема 2.13



12: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = 4\text{-Cl}$.

13а–г: $\text{R}_1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}_2 = 4\text{-Cl}$ (**а**); $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = 2\text{-Cl}$ (**б**); $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**в**); $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**г**).

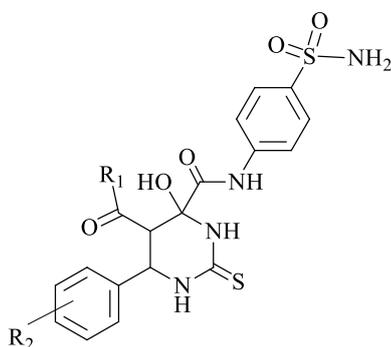
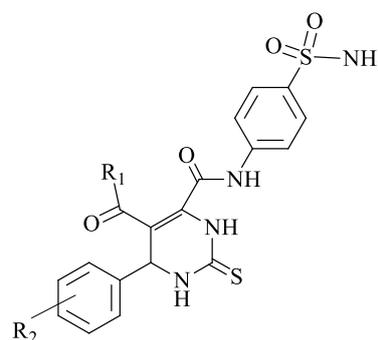
В ИК спектрах соединений ряда **12**, **13** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп NH_2 и NH ($3349\text{--}3200\text{ см}^{-1}$), амидной карбонильной группы ($1692\text{--}1676\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы ($1654\text{--}1608\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1341\text{--}1333\text{ см}^{-1}$, $1158\text{--}1155\text{ см}^{-1}$). В ИК спектре соединения **12** помимо указанных выше полос поглощения наблюдается полоса поглощения спиртовой гидроксильной группы при 3336 см^{-1} .

Характерным для спектра ЯМР ^1H соединения **12** является наличие дублетов протонов C^6H и C^5H пиримидинового цикла (4.63 м.д. и 5.06 м.д. , $J_{6,5} = 11.6\text{ Гц}$), синглета протона OH группы (7.06 м.д.), мультиплета ароматических протонов ($7.16\text{--}8.12\text{ м.д.}$), синглета протонов SO_2NH_2 группы (7.60 м.д.), двух

синглетов протонов N^3H и N^1H пиримидинового цикла (8.63 и 9.10 м.д.), синглета протона NH амидной группы (9.89 м.д.).

Таблица 2.15

Физико-химические характеристики 5-бензоил-4-гидрокси-*N*-(4-сульфамойлфенил)-2-тиоксо-6-(4-хлорфенил)гексагидропиримидин-4-карбоксамид (**12**) и 6-арил-5-ароил(циннамоил)-*N*-(4-сульфамойлфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксамидов (**13а–г**)

**12****13а–г**

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
12	C ₆ H ₅	4-Cl	82	208-210	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S ₂
13а	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl	75	305 (разл.)	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₄ S ₂
13б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Cl	76	356-358	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S ₂
13в	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	65	243 (разл.)	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ S ₂
13г	C ₆ H ₅ CH=CH	H	68	242-244	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР 1H соединений (**13а–г**) наблюдается синглет протона C^6H пиримидинового цикла (6.04–6.65 м.д.), сигналы протонов N^3H и N^1H пиримидинового цикла, протонов SO_2NH_2 группы, ароматических протонов

(6.69–8.04 м.д.), синглет протона NH амидной группы (10.37–10.50 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

В масс-спектрах соединений (**12**, **13б**, **13в**) присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру (таблица 2.16).

Таблица 2.16

Спектральные характеристики 5-бензоил-4-гидрокси-*N*-(4-сульфамойлфенил)-2-тиоксо-6-(4-хлорфенил)гексагидропиримидин-4-карбоксамида (**12**) и 6-арил-5-аройл(циннамойл)-*N*-(4-сульфамойлфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксамидов (**13а–г**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , КВт	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), m/z
12	3336 (OH), 3200 (NH ₂ , NH), 1681 (<u>CONH</u>), 1608 (C=O), 1336, 1155 (SO ₂)	4.63 д (1H, C ⁶ H _{пиримид.} , $J_{6,5}$ 11.6 Гц), 5.06 д (1H, C ⁵ H _{пиримид.} , $J_{6,5}$ 11.6 Гц), 7.06 с (1H, OH), 7.60 с (2H, SO ₂ NH ₂), 7.16-8.12 м (13H, CH _{Ar}), 8.63 с (1H, N ³ H), 9.10 с (1H, N ¹ H), 9.89 с (1H, CONH)	545.0539 [M] ⁺ 543.0560 [M] ⁺
13а	3321 (NH), 1679 (<u>CONH</u>), 1651 (C=O), 1333, 1157 (SO ₂)	6.04 с (1H, C ⁶ H _{пиримид.}), 7.20-7.96 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂ , N ¹ H, N ³ H), 10.50 с (1H, CONH)	–
13б	3322 (NH), 1677 (<u>CONH</u>), 1654 (C=O), 1333, 1158 (SO ₂)	1.73 с (3H, CH ₃), 6.61 с (1H, C ⁶ H _{пиримид.}), 7.10-8.03 м (16H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂ , N ¹ H, N ³ H), 10.48 с (1H, CONH)	565.0607 [M+Na] ⁺ 563.0584 [M+Na] ⁺
13в	3349, 3273 (NH), 1676 (<u>CONH</u>), 1608 (C=O), 1341, 1156 (SO ₂)	3.80 с (3H, CH ₃ O), 6.65 с (1H, C ⁶ H _{пиримид.}), 6.69-8.01 м (17H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂ , N ¹ H, N ³ H), 10.37 с (1H, CONH)	545.0923 [M+Na] ⁺
13г	3272 (NH), 1692 (<u>CONH</u>), 1630 (C=O), 1333, 1158 (SO ₂)	6.59 с (1H, C ⁶ H _{пиримид.}), 7.06 и 7.47 (дд, 2H, C ₆ H ₅ CH=CH, J 12.0 Гц), 6.82-8.04 м (18H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂ , N ¹ H, N ³ H), 10.39 с (1H, CONH)	–

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

В литературе отмечено, что взаимодействие различных ариламинов с ароилпировиноградными кислотами или их эфирами приводит, в зависимости от условий, к образованию замещённых 2-амино-4-оксобут-2-еновых кислот и их енаминоэфиров [14, 15], либо *N*-ариламинов 4-оксобут-2-еновых кислот [14, 15].

Кроме того, имеющиеся сведения в литературе свидетельствуют о том, что наименее изученными производными ароилпировиноградных кислот в плане синтетических возможностей и биологической активности являются енаминоэфиры ароилпировиноградных кислот [14, 15, 229, 230]. В связи с этим представляет интерес дальнейшее изучение их свойств и возможностей применения в органическом синтезе, а также биологической активности.

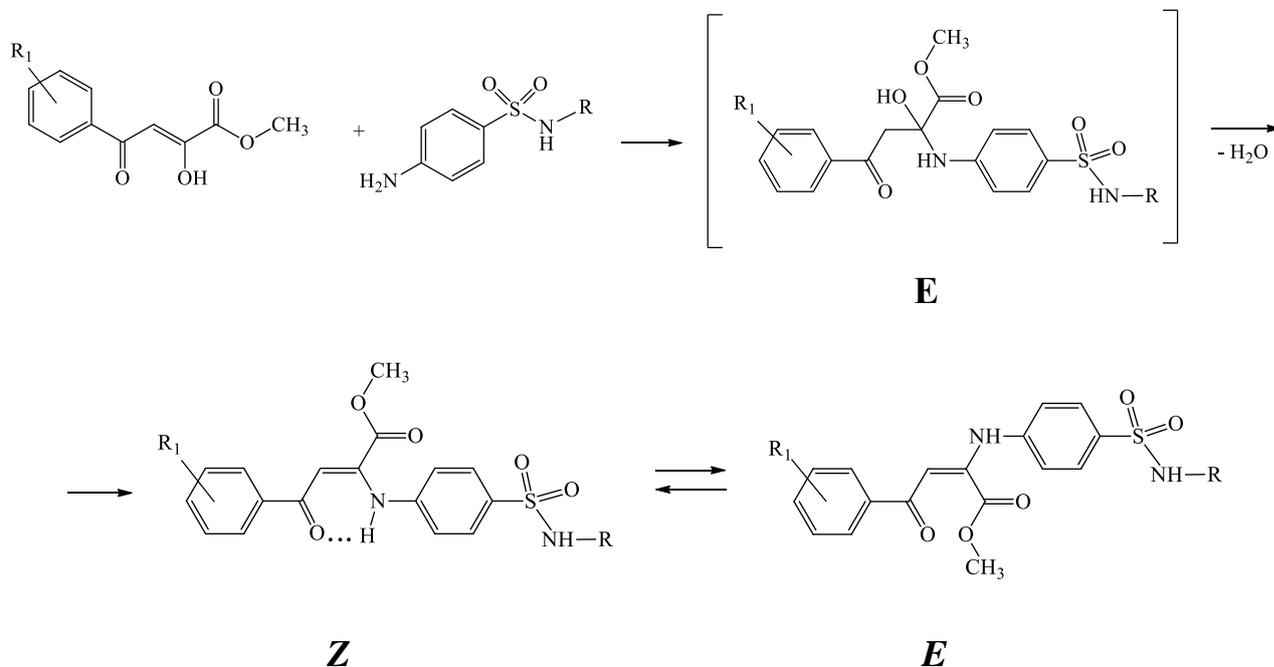
В результате исследований реакционной способности метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот и различных сульфаниламидов (сульфаниламида, сульфадимидина, сульфагуанидина, сульфацетамида, сульфатиазола), нами было установлено, что направление реакции сульфаниламидов с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот зависит от условий проведения, а именно, при кипячении вышеуказанных реагентов в более мягких условиях без добавления катализатора безводного ацетата натрия (как в случае синтеза амидов ацилпировиноградных кислот) в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) в течение 10 минут образуются метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноаты (**14а–я**) (схема 2.14) [235, 257–260].

Соединения (**14а–я**) – ярко-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, изопропанол, диоксане, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**14а–я**) приведены в таблице 2.17. Строение соединений (**14а–я**) подтверждено данными ИК-спектроскопии,

спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.18), спектроскопии ЯМР ^{13}C , масс-спектрометрии, а также РСА на примере соединений (**14л**, **ы**).

Схема 2.14



14а–я (51–87%)

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**);

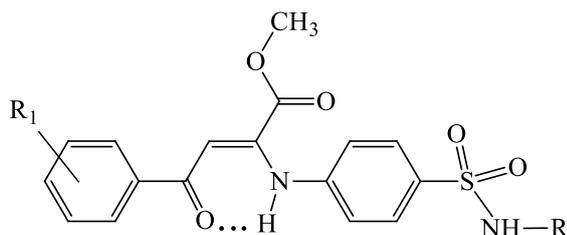
14ч–я: R = C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил); R₁ = 4-Cl (**ч**), H (**ш**), 4-Me (**щ**), 2,4-Cl₂ (**ы**), 4-NO₂ (**э**), 3-NO₂ (**ю**), 3-MeO (**я**).

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 2.14).

Таблица 2.17

Физико-химические характеристики (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2--[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**14а–я**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
14а	H	H	81	108–110	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
14б	H	4-Me	75	125–127	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ S
14в	H	4-Br	79	137–139	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₅ S
14г	H	4-MeO	73	133–135	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆ S
14д	H	4-EtO	85	193–195	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ S
14е	H	4-F	83	151–153	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₅ S
14ё	H	4-Cl	80	166–168	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S
14ж	H	4-NO ₂	51	176–178	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ S
14з	H	3-NO ₂	71	190–193	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ S
14и	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtO	83	157–159	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₆ S
14й	C ₆ H ₇ N ₂	H	74	144–146	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
14к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	68	133–135	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₆ S
14л	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	79	149–151	C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₅ S
14м	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	64	120–122	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S
14н	C ₆ H ₇ N ₂	4-NO ₂	71	125–127	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S
14о	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	69	139–141	C ₂₃ H ₂₁ BrN ₄ O ₅ S
14п	C(=NH)NH ₂	4-Br	72	151–153	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₄ O ₅ S
14р	C(=NH)NH ₂	4-EtO	64	174–176	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₆ S
14с	C(=NH)NH ₂	H	68	192–194	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S
14т	C(=NH)NH ₂	4-F	68	113–115	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₅ S

Продолжение таблицы 2.17

14у	C(=NH)NH ₂	3-MeO	71	157–159	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₆ S
14ф	C(=NH)NH ₂	4-MeO	87	142–144	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₆ S
14х	Ac	4-Br	79	146–148	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₆ S
14ц	Ac	4-F	74	85–87	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₆ S
14ч	C ₃ H ₂ NS	4-Cl	83	158–160	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₅ S ₂
14ш	C ₃ H ₂ NS	H	81	191–193	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂
14щ	C ₃ H ₂ NS	4-Me	79	193–195	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅ S ₂
14ы	C ₃ H ₂ NS	2,4-Cl ₂	70	131–132	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ S ₂
14э	C ₃ H ₂ NS	4-NO ₂	63	203–205	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₇ S ₂
14ю	C ₃ H ₂ NS	3-NO ₂	66	174–176	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₇ S ₂
14я	C ₃ H ₂ NS	3-MeO	80	168–170	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₆ S ₂

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям

В ИК спектрах соединений ряда **14** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3465–3106 см⁻¹), сложноэфирной и кетонной карбонильных групп (1745–1704 и 1690–1600 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1376–1304, 1184–1136 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**14а–я**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет трёх метоксильных протонов (3.74–3.87 м.д.), синглет протона C³H= (6.16–7.02 м.д.), синглеты протонов аминогрупп NH_{E-форма} (9.75–10.76 м.д.) и NH_{Z-форма} (11.37–11.95 м.д.), в соединениях (**14и–о, х–я**) – уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.87–12.72 м.д.).

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений (**14а–з**) является присутствие синглета двух протонов SO₂NH₂ группы (6.47–7.31 м.д.). Для соединений (**14и–о**) дополнительно прописываются сигналы протонов двух CH₃-групп пиримидинового цикла в виде синглета (2.26 м.д.), синглет протона C⁵H пиримидинового цикла (6.62–6.67 м.д.); для соединений (**14п–ф**) – синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.62–6.64 м.д.); для соединений

(**14x, ц**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.86–1.93 м.д.); для соединений (**14ч–я**) – два дублета протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.57–6.83 м.д. и 7.16–7.37 м.д., $J_{4,5}$ 4.4–4.8 Гц).

По данным спектров ЯМР ¹H, соединения ряда **14** существуют в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов протона группы NH на *Z*-форму приходится ~ 70–96%, на *E*-форму – ~ 4–30%.

Все синтезированные соединения не дают характерного красного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Таблица 2.18

Спектральные характеристики (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**14а–я**)

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹ , KBr	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м.д.
14а	3320, 3290, 3200 (NH ₂ , NH), 1728 (COOCH ₃), 1624 (C=O), 1320, 1152 (SO ₂)	3.77 с (3H, COOCH ₃), 6.58 с (1H, C ³ H=), 7.09–7.97 м (9H _{аром.}), 7.25 с (2H, NH ₂), 9.94 с (0.1H, NH _E), 11.60 с (0.9H, NH _Z)
14б	3296 3240, 3200 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1620 (C=O), 1316, 1152 (SO ₂)	2.36 с (3H, CH ₃), 3.75 с (3H, COOCH ₃), 6.56 с (1H, C ³ H=), 7.06–7.87 м (8H _{аром.}), 7.24 с (2H, NH ₂), 9.89 с (0.1H, NH _E), 11.58 с (0.9H, NH _Z)
14в	3320 3272, 3232 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1624 (C=O), 1312, 1160 (SO ₂)	3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.56 с (1H, C ³ H=), 7.09–7.91 м (8H _{аром.}), 7.27 с (2H, NH ₂), 10.04 с (0.1H, NH _E), 11.59 с (0.9H, NH _Z)
14г	3312 3240, 3200 (NH ₂ , NH), 1740 (COOCH ₃), 1630 (C=O), 1320, 1160 (SO ₂)	3.76 с (3H, CH ₃ O), 3.80 с (3H, COOCH ₃), 6.57 с (1H, C ³ H=), 6.94–7.96 м (8H _{аром.}), 7.25 с (2H, NH ₂), 9.85 с (0.08H, NH _E), 11.56 с (0.92H, NH _Z)
14д	3320 3280, 3256 (NH ₂ , NH), 1740 (COOCH ₃), 1624 (C=O), 1320, 1168 (SO ₂)	1.39 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.8 Гц), 3.82 с (3H, COOCH ₃), 4.15 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.8 Гц), 6.63 с (1H, C ³ H=), 7.03–8.03 м (8H _{аром.}), 7.11 с (2H, NH ₂), 9.82 с (0.04H, NH _E), 11.86 с (0.96H, NH _Z)
14е*	3336 3260, 3210 (NH ₂ , NH), 1732 (COOCH ₃), 1624 (C=O), 1304, 1168 (SO ₂)	3.82 с (3H, COOCH ₃), 6.47 с (2H, NH ₂), 6.61 с (1H, C ³ H=), 7.19–8.13 м (8H _{аром.}), 9.98 с (0.1H, NH _E), 11.95 с (0.9H, NH _Z)

14ё	3323 3249 (NH ₂ , NH), 1741 (COOCH ₃), 1618 (C=O), 1313, 1164 (SO ₂)	3.81 с (3H, COOCH ₃), 6.63 с (1H, C ³ H=), 7.21–8.04 м (8H _{аром.}), 7.30 с (2H, NH ₂), 10.07 с (0.3H, NH _E), 11.73 с (0.7H, NH _Z)
14ж	3330 (NH ₂ , NH), 1731 (COOCH ₃), 1624 (C=O), 1346, 1160 (SO ₂)	3.81 с (3H, COOCH ₃), 6.66 с (1H, C ³ H=), 7.27–8.37 м (8H _{аром.}), 7.31 с (2H, NH ₂), 10.26 с (0.3H, NH _E), 11.80 с (0.7H, NH _Z)
14з	3336 (NH ₂ , NH), 1730 (COOCH ₃), 1613 (C=O), 1348, 1167 (SO ₂)	3.82 с (3H, COOCH ₃), 6.70 с (1H, C ³ H=), 7.26–8.69 м (8H _{аром.}), 7.31 с (2H, NH ₂), 10.26 с (0.3H, NH _E), 11.77 с (0.7H, NH _Z)
14и	3424 (NH), 1736 (COOCH ₃), 1616 (C=O), 1360, 1136 (SO ₂)	1.35 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.9 Гц), 2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 4.12 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.9 Гц), 6.65 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.76 с (1H, C ³ H=), 6.96–8.00 м (8H, CH _{Аг}), 9.96 с (0.04H, NH _E), 11.61 с (0.96H, NH _Z), 11.87 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14й	3416 (NH), 1744 (COOCH ₃), 1655 (C=O), 1310, 1160 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.77 с (3H, COOCH ₃), 6.67 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.76 с (1H, C ³ H=), 7.16–8.02 м (9H, CH _{Аг}), 10.10 с (0.1H, NH _E), 11.66 с (0.9H, NH _Z), 11.88 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14к	3424 (NH), 1728 (COOCH ₃), 1690 (C=O), 1316, 1160 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.77 с (3H, COOCH ₃), 3.85 с (1H, CH ₃ O), 6.66 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.76 с (1H, C ³ H=), 6.99–8.02 м (8H, CH _{Аг}), 9.96 с (0.1H, NH _E), 11.63 с (0.9H, NH _Z), 11.89 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14л	3416 (NH), 1744 (COOCH ₃), 1610 (C=O), 1344, 1156 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.66 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.76 с (1H, C ³ H=), 7.16–8.12 м (8H, CH _{Аг}), 10.10 с (0.1H, NH _E), 11.63 с (0.9H, NH _Z), 11.88 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14м	3207 (NH), 1742 (CO _{сл.эф.}), 1618 (CO _{кет.}), 1348, 1158 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.63 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.75 с (1H, C ³ H=), 7.16–8.02 м (8H, CH _{Аг}), 10.06 с (0.2H, NH _E), 11.64 с (0.8H, NH _Z), 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14н	3209 (NH), 1745 (CO _{сл.эф.}), 1600 (CO _{кет.}), 1346, 1158 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.87 с (3H, COOCH ₃), 6.62 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.73 с (1H, C ³ H=), 7.07–8.33 м (8H, CH _{Аг}), 10.08 с (0.24H, NH _E), 11.70 с (0.76H, NH _Z), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14о	3211 (NH), 1742 (CO _{сл.эф.}), 1617 (CO _{кет.}), 1350, 1158 (SO ₂)	2.26 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.62 с (1H, C ⁵ H _{пиримид.}), 6.75 с (1H, C ³ H=), 7.17–8.02 м (8H, CH _{Аг}), 10.07 с (0.1H, NH _E), 11.65 с (0.9H, NH _Z), 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14п	3448, 3410, 3360, 3256 (NH ₂ , NH), 1744 (COOCH ₃), 1628 (C=O), 1312, 1140 (SO ₂)	3.78 с (3H, CH ₃ O), 6.51 с (1H, C ³ H=), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.03–7.90 м (8H, CH _{аром.}), 9.97 с (0.1H, NH _E), 11.62 с (0.9H, NH _Z)

14p	3440, 3328, 3256 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1630 (C=O), 1320, 1152 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 4.11 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 6.52 с (1H, C ³ H=), 6.62 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.85–7.92 м (8H, CH _{аром}), 9.75 с (0.1H, NH _E), 11.57 с (0.9H, NH _Z)
14c	3446, 3336, 3256 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1628 (C=O), 1320, 1136 (SO ₂)	3.76 с (3H, CH ₃ O), 6.55 с (1H, C ³ H=), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.02–7.95 м (9H, CH _{аром}), 9.88 с (0.08H, NH _E), 11.63 с (0.92H, NH _Z)
14т	3440, 3365, 3256 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1628 (C=O), 1320, 1168 (SO ₂)	3.80 с (3H, CH ₃ O), 6.52 с (1H, C ³ H=), 6.63 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.02–8.06 м (8H, CH _{аром}), 9.90 с (0.1H, NH _E), 11.58 с (0.9H, NH _Z)
14y	3416, 3336, 3240 (NH ₂ , NH), 1736 (COOCH ₃), 1640 (C=O), 1310, 1136 (SO ₂)	3.78 с (6H, 2CH ₃ O), 6.51 с (1H, C ³ H=), 6.62 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.01–7.65 м (8H, CH _{аром}), 9.88 с (0.1H, NH _E), 11.63 с (0.9H, NH _Z)
14ф	3465, 3416, 3210 (NH ₂ , NH), 1748 (COOCH ₃), 1640 (C=O), 1316, 1136 (SO ₂)	3.75 с (3H, CH ₃ O), 3.80 с (3H, CH ₃ O), 6.53 с (1H, C ³ H=), 6.63 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.93–7.95 м (8H, CH _{аром}), 9.75 с (0.08H, NH _E), 11.58 с (0.92H, NH _Z)
14x	3380, 3216 (NH), 1734 (COOCH ₃), 1698 (CONH), 1634 (C=O), 1310, 1160 (SO ₂)	1.93 с (3H, CH ₃ CO), 3.87 с (3H, COOCH ₃), 6.68 с (1H, C ³ H=), 7.09–8.01 м (8H, CH _{аром}), 10.14 с (0.1H, NH _E), 11.61 с (0.9H, NH _Z), 11.96 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14ц	3380, 3200 (NH), 1704 (COOCH ₃), 1685 (CONH), 1616 (C=O), 1348, 1164 (SO ₂)	1.86 с (3H, CH ₃ CO), 3.82 с (3H, COOCH ₃), 7.02 с (1H, C ³ H=), 6.48–8.14 м (8H, CH _{аром}), 10.18 с (0.1H, NH _E), 11.50 с (0.9H, NH _Z), 12.05 уш.с (1H, SO ₂ NH)
14ч	3422 (NH), 1734 (COOCH ₃), 1636 (C=O), 1309, 1184 (SO ₂)	3.74 с (3H, CH ₃ O), 6.54 с (1H, C ³ H=), 6.77 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.55 Гц), 7.05–7.97 м (8H _{аром.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.55 Гц), 9.96 с (0.1H, NH _E), 11.56 с (0.9H, NH _Z), 12.50 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14ш	3447 (NH), 1734 (COOCH ₃), 1607 (C=O), 1325, 1142 (SO ₂)	3.78 с (3H, CH ₃ O), 6.61 с (1H, C ³ H=), 6.80 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.80 Гц), 7.13–7.99 м (9H _{аром.}), 7.19 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.80 Гц), 9.83 с (0.1H, NH _E), 11.67 с (0.9H, NH _Z), 12.50 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14щ	3106 (NH), 1728 (COOCH ₃), 1619 (C=O), 1316, 1147 (SO ₂)	2.38 с (3H, CH ₃) 3.77 с (3H, CH ₃ O), 6.59 с (1H, C ³ H=), 6.80 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.11–7.90 м (8H _{аром.}), 7.18 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.65 Гц), 9.85 с (0.1H, NH _E), 11.65 с (0.9H, NH _Z), 12.52 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14ы	3180 (NH), 1741 (COOCH ₃), 1614 (C=O), 1376, 1144 (SO ₂)	3.74 с (3H, CH ₃ O), 6.16 с (1H, C ³ H=), 6.80 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.80 Гц), 7.17–7.80 м (7H _{аром.}), 7.18 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.80 Гц), 10.03 с (0.1H, NH _E), 11.37 с (0.9H, NH _Z), 12.54 уш. с (1H, SO ₂ NH)

14э	3448, 3280 (NH), 1744 (<u>COOCH₃</u>), 1615 (C=O), 1344, 1144 (SO ₂)	3.74 с (3H, CH ₃ O), 6.72 с (1H, C ³ H=), 6.57 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.64 Гц), 6.73–8.15 м (8H _{аром.}), 7.37 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.64 Гц), 10.60 с (0.1H, NH _E), 11.65 с (0.9H, NH _Z), 12.72 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14ю	3336, 3248 (NH), 1736 (<u>COOCH₃</u>), 1610 (C=O), 1352, 1148 (SO ₂)	3.76 с (3H, CH ₃ O), 6.62 с (1H, C ³ H=), 6.77 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.65 Гц), 7.18–8.58 м (8H _{аром.}), 7.16 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.65 Гц), 10.76 с (0.1H, NH _E), 11.61 с (0.9H, NH _Z), 12.70 уш. с (1H, SO ₂ NH)
14я	3120 (NH), 1739 (<u>COOCH₃</u>), 1610 (C=O), 1305, 1144 (SO ₂)	3.78 с (3H, CH ₃ O), 3.83 с (3H, COOCH ₃), 6.61 с (1H, C ³ H=), 6.83 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.4 Гц), 7.15–7.82 м (8H _{аром.}), 7.23 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.4 Гц), 9.99 с (0.2H, NH _E), 11.72 с (0.8H, NH _Z), 12.66 уш. с (1H, SO ₂ NH)

Примечание: *спектр ЯМР ¹H снят в Acetone-*d*₆, в остальных случаях ДМСО-*d*₆.

В спектре ЯМР ¹³C соединения (**14ё**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метоксигруппы (53.81 м.д.) и карбонильной группы (189.35 м.д.), соединения (**14н**) – метильных групп (23.00 м.д.), метоксигруппы (53.63 м.д.) и карбонильной группы (186.94 м.д.), соединения (**14о**) – метильных групп (22.91 м.д.), метоксигруппы (53.24 м.д.) и карбонильной группы (189.06 м.д.).

В масс-спектре соединения **14н** присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 512.1239 [M+H]⁺, подтверждающий указанную структуру.

В масс-спектрах соединений (**14ш**) и (**14я**) присутствуют пики молекулярных ионов с *m/z* 480.0633 [M+Na]⁺ и 496.0589 [M+Na]⁺ соответственно, подтверждающие предлагаемую структуру.

Для установления пространственной структуры соединения (**14л**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Данные РСА свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры (рис. 2.10).

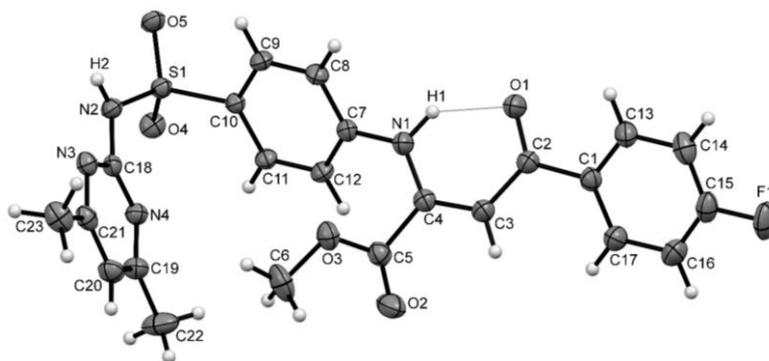


Рис. 2.10. Структура соединения (**14л**) по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Соединение (**14л**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии. Геометрия енаминокетонного фрагмента зафиксирована внутримолекулярной водородной связью $N^1-H^1 \cdots O^1$ с параметрами N^1-H^1 0.94(3), $O^1 \cdots H^1$ 1.91(3), $N^1 \cdots O^1$ 2.679(3) Å, угол $N^1H^1O^1$ 137(2)°. В кристаллической упаковке молекулы связаны в центросимметричные димеры за счёт межмолекулярных водородных связей $N^2-H^2 \cdots O^5$ [1-x, 1-y, -z] с параметрами N^2-H^2 0.83(2), $O^5 \cdots H^2$ 2.18(2), $N^2 \cdots O^5$ 2.984(3) Å, угол $N^2H^2O^5$ 164(2)°.

Для установления пространственной структуры соединения (**14ы**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры соединения данным РСА (рис. 2.11).

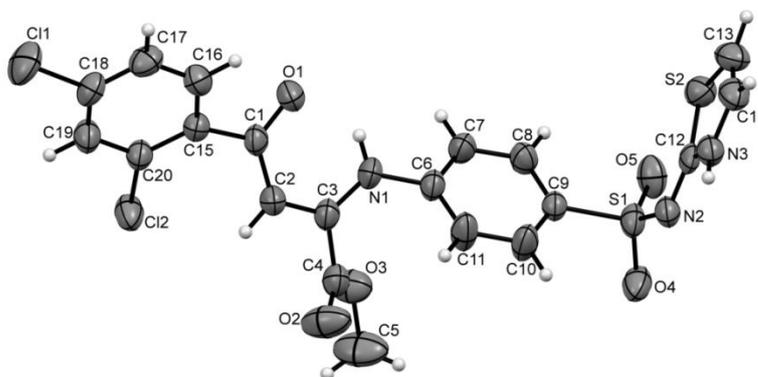
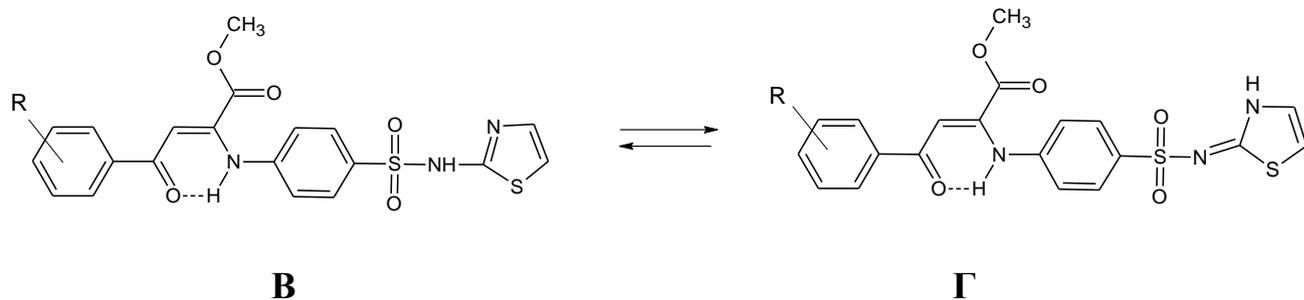


Рис. 2.11. Общий вид молекулы соединения (**14ы**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Согласно данным РСА, соединение (**14ы**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле лежат в интервалах ожидаемых значений. Енаминокетонный фрагмент $O^1C^1C^2C^3N^1$ плоский в пределах 0.01 \AA вследствие наличия ВВС $N^1-H^1 \cdots O^1$; N^1-H^1 0.87(3), $H^1 \cdots O^1$ 2.01(3), $N^1 \cdots O^1$ 2.674(3) \AA , угол $N^1H^1O^1$ 133(3) $^\circ$. Арильные и сложноэфирный заместители развернуты относительно плоскости $O^1C^1C^2C^3N^1$ на $35-48^\circ$. В кристалле молекулы связаны в centrosymmetric димеры посредством МВС $N^3-H^3 \cdots N^2$ [1-x, 1-y, 1-z]; N^3-H^3 0.84(4), $H^3 \cdots N^2$ 2.07(4), $N^3 \cdots N^2$ 2.894(4) \AA , угол $N^3H^3N^2$ 165(4) $^\circ$.

Енаминоэфиры ароилпировиноградных кислот (**14ч-я**), содержащие (1,3-тиазол-2-ил)сульфамойльный фрагмент, как и в случае пиразол-3-карбоксамидов (**6ё-л**) (схема 2.8) могут находиться в двух таутомерных формах – **В** (аминоформа) и **Г** (иминоформа) (схема 2.15) [252].

Схема 2.15



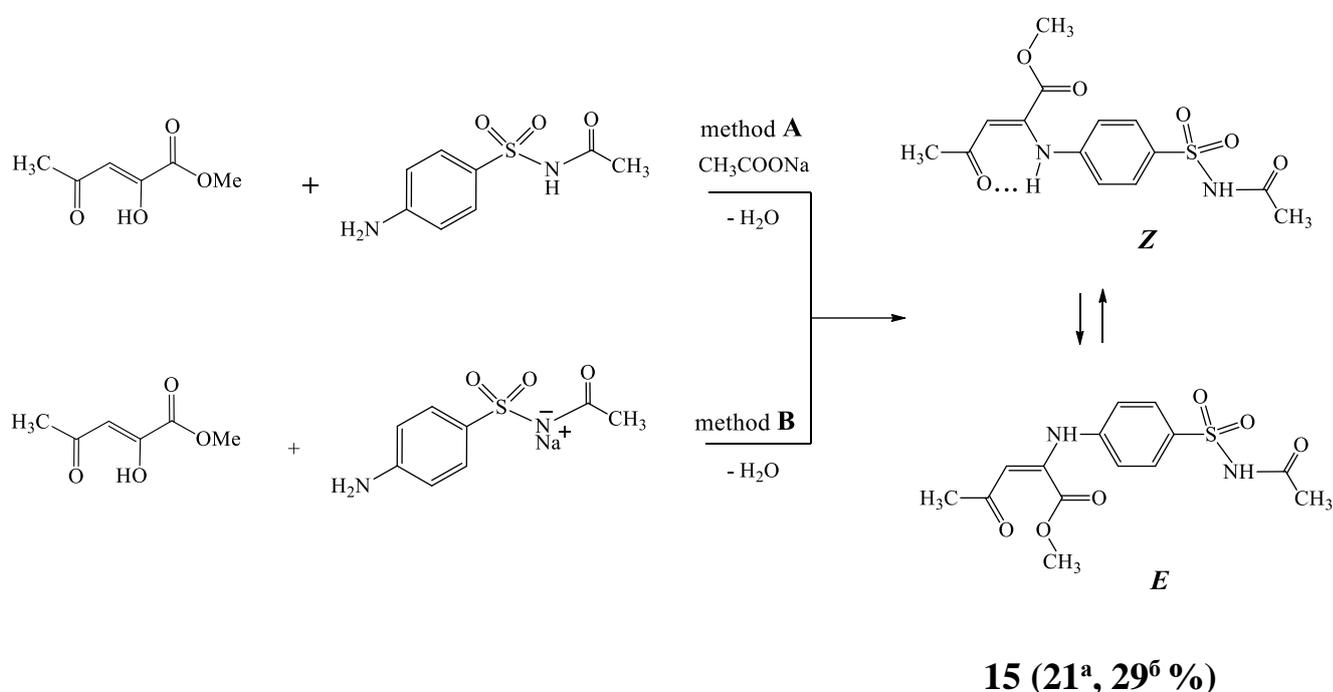
По данным РСА наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **Г**, что находится в полном согласии с литературой [252]. Согласно спектров ЯМР ^1H , соединения (**14ч-я**) в растворе $\text{DMCO-}d_6$ существуют преимущественно со структурой в форме **В**.

Как было указано ранее в разделе 2.1, с целью изучения возможностей разработанного нами способа [231] в синтезе *N*-замещённых амидов ацилпировиноградных кислот была проведена 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 **B**). 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**) (схема 2.16).

Соединение (**15**) представляет собой зеленовато-жёлтое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, диоксане, этиловом спирте, нерастворимое в воде.

Схема 2.16



Примечание: ^aвыход указан по методу **A**, ^bвыход указан по методу **B**.

Физико-химические и спектральные характеристики соединения (**15**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Результаты проведённых исследований (раздел 2.2) отражены в публикациях:

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 // Журн. общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 6. – С. 914-921.

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

Синтез метил 4-арил-2-{[4-(карбамимидоилсульфамойл)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 // Журн. орган. химии. – 2016. – Т. 52, вып. 12. – С. 1771-1773.

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 // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 55, № 5. – С. 693-699.

2.2.1. Получение солей с металлами на основе метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамойл)фенил]амино}бут-2-еноатов (енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот)

Ранее нами были синтезированы натриевые и серебряные соли N-ариламидов ацилпировиноградных кислот, а также пиразол-3-карбоксамидов, содержащие в своем составе остатки сульфаниламидов, и исследована их биологическая активность [251, 253].

Однако реакции солеобразования по сульфамидной группе енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот с ионами серебра, натрия и других металлов не были изучены. С целью получения ранее неизвестных солей енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и исследования их биологической активности нами осуществлён синтез новых натриевых, серебряных, медных, кальциевых солей метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамойл)фенил]амино}бут-2-еноатов (**16**, **17**, **18**, **19**).

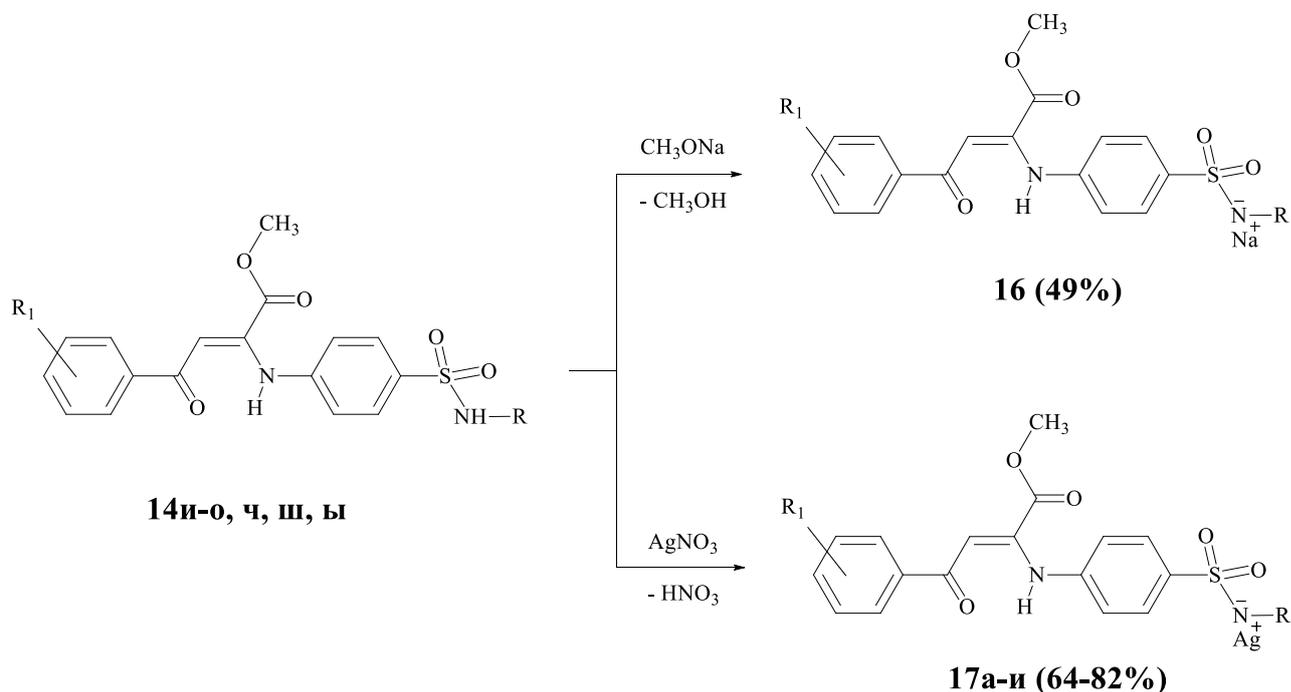
Установлено, что при добавлении к тёплому раствору метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл]фениламино}-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата (**14й**) в смеси метанол–ДМФА (1:1) эквимольного количества 0.2 М раствора натрия метоксида образуется его натриевая соль (**16**) (схема 2.17).

Соединение (**16**) представляет собой жёлтое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, изопропанол, воде.

Физико-химические и спектральные характеристики соединения (**16**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

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 эквимолярным количеством серебра нитрата (2% раствор в этаноле) получены их серебряные соли (**17а-и**) (схема 2.17) [261].

Схема 2.17



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**).

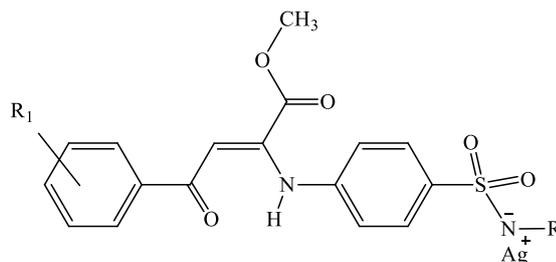
Соединения (**17а-и**) – жёлтые кристаллические вещества, растворимые при нагревании в ДМСО, ДМФА, уксусной кислоте и нерастворимые в этиловом спирте, изопропанол, воде.

Физико-химические характеристики полученных серебряных солей метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**17а-и**) приведены в таблице 2.19. Строение соединений ряда **17** подтверждено данными

ИК-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.20), спектроскопии ЯМР ^{13}C , масс-спектрометрии.

Таблица 2.19

Физико-химические характеристики серебряных солей метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**17а–и**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
17а	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	64	268-270	C ₂₃ H ₂₀ AgClN ₄ O ₅ S
17б	C ₆ H ₇ N ₂	4-NO ₂	71	222-224	C ₂₃ H ₂₀ AgN ₅ O ₇ S
17в	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtO	70	270-272	C ₂₅ H ₂₅ AgN ₄ O ₆ S
17г	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	74	266-268	C ₂₄ H ₂₃ AgN ₄ O ₆ S
17д	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	82	273-275	C ₂₃ H ₂₀ AgBrN ₄ O ₅ S
17е	C ₆ H ₇ N ₂	H	81	284-286	C ₂₃ H ₂₁ AgN ₄ O ₅ S
17ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	79	286-288	C ₂₃ H ₂₀ AgFN ₄ O ₅ S
17ж	C ₃ H ₂ NS	4-Cl	66	242-244	C ₂₀ H ₁₅ AgClN ₃ O ₅ S ₂
17з	C ₃ H ₂ NS	H	75	221-223	C ₂₀ H ₁₆ AgN ₃ O ₅ S ₂
17и	C ₃ H ₂ NS	2,4-Cl ₂	68	231-233	C ₂₀ H ₁₄ AgCl ₂ N ₃ O ₅ S ₂

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **17** наблюдаются полосы валентных колебаний NH связи (3432–3115 см⁻¹), сложноэфирной и кетонной карбонильных

групп (1744–1729 и 1634–1615 cm^{-1}), SO_2 -группы в двух интервалах (1376–1311, 1142–1133 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**17а–и**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет трёх метоксильных протонов (3.74–3.78 м.д.), синглет протона $\text{C}^3\text{H}=\text{}$ (6.55–6.74 м.д.), синглеты протонов аминогрупп $\text{NH}_{E\text{-форма}}$ (9.97–10.23 м.д.) и $\text{NH}_{Z\text{-форма}}$ (11.38–11.79 м.д.). Для соединений (**17а–ё**) дополнительно прописываются сигналы протонов двух CH_3 -групп пиримидинового цикла в виде синглета (2.33–2.37 м.д.), синглет протона C^5H пиримидинового цикла (6.53–6.67 м.д.); для соединений (**17ж–и**) – два дублета протонов C^5H и C^4H тиазолового цикла (6.57–6.89 м.д. и 7.15–7.37 м.д., $J_{4,5}$ 4.0 Гц). Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H полученных соединений (**17а–и**) является отсутствие сигнала протона группы SO_2NH в области ~ 12 м.д.

По данным ЯМР ^1H , соединения ряда **17** могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы (**17а, б, д, ж–и**), а также в виде *Z*-изомеров (**17в–ё**). Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов протона группы NH на *Z*-форму приходится ~ 70 –100%, на *E*-форму ~ 0 –30%.

Таблица 2.20

Спектральные характеристики серебряных солей метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**17а–и**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , КВт	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
17а	3432 (NH), 1738 ($\text{CO}_{\text{сл.эф}}$), 1619 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1375, 1140 (SO_2)	2.37 с (6H, 2 CH_3), 3.76 с (3H, COOCH_3), 6.57 с (1H, C^5H), 6.73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}=\text{}$), 7.11–8.09 м (8H, CH_{Ar}), 10.01 с (0.3H, NH_E), 11.75 с (0.7H, NH_Z)

17б	3115 (NH), 1744 (CO _{сл.эф}), 1625 (CO _{кет.}), 1347, 1141 (SO ₂)	2.33 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.64 с (1H, C ⁵ H), 6.74 с (1H, C ³ H=), 7.20–8.33 м (8H, CH _{Ar}), 10.23 с (0.3H, NH _E), 11.79 с (0.7H, NH _Z)
17в	3250 (NH), 1729 (CO _{сл.эф}), 1628 (CO _{кет.}), 1316, 1141 (SO ₂)	1.35 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 7.0 Гц), 2.35 с (6H, 2CH ₃), 3.74 с (3H, COOCH ₃), 4.13 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 7.0 Гц), 6.55 с (1H, C ⁵ H), 6.69 с (1H, C ³ H=), 6.94–8.04 м (8H, CH _{Ar}), 11.67 с (1H, NH _Z)
17г	3357 (NH), 1733 (CO _{сл.эф}), 1629 (CO _{кет.}), 1315, 1140 (SO ₂)	2.37 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 3.87 с (1H, CH ₃ O), 6.54 с (1H, C ⁵ H), 6.70 с (1H, C ³ H=), 6.98–8.04 м (8H, CH _{Ar}), 11.67 с (1H, NH _Z)
17д	3356 (NH), 1740 (CO _{сл.эф}), 1616 (CO _{кет.}), 1374, 1140 (SO ₂)	2.36 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.56 с (1H, C ⁵ H), 6.73 с (1H, C ³ H=), 7.11–8.07 м (8H, CH _{Ar}), 11.76 с (1H, NH _Z)
17е	3350 (NH), 1738 (CO _{сл.эф}), 1616 (CO _{кет.}), 1376, 1142 (SO ₂)	2.36 с (6H, 2CH ₃), 3.76 с (3H, COOCH ₃), 6.57 с (1H, C ⁵ H), 6.66 с (1H, C ³ H=), 6.71–8.01 м (9H, CH _{Ar}), 11.74 с (1H, NH _Z)
17ё	3351 (NH), 1736 (CO _{сл.эф}), 1623 (CO _{кет.}), 1375, 1140 (SO ₂)	2.35 с (6H, 2CH ₃), 3.75 с (3H, COOCH ₃), 6.53 с (1H, C ⁵ H), 6.66 с (1H, C ³ H=), 6.55–8.08 м (8H, CH _{Ar}), 11.71 с (1H, NH _Z)
17ж	3408, 3338 (NH), 1740 (CO _{сл.эф}), 1615 (CO _{кет.}), 1311, 1136 (SO ₂)	3.74 с (3H, COOCH ₃), 6.59 с (1H, C ³ H=), 6.89 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 7.12–8.00 м (8H _{аром.}), 7.21 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 10.03 с (0.2H, NH _E), 11.68 с (0.8H, NH _Z)
17з	3340 (NH), 1732 (CO _{сл.эф}), 1632 (CO _{кет.}), 1315, 1133 (SO ₂)	3.75 с (3H, COOCH ₃), 6.62 с (1H, C ³ H=), 6.89 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 7.13–8.01 м (9H _{аром.}), 7.22 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 9.97 с (0.2H, NH _E), 11.69 с (0.8H, NH _Z)
17и	3408, 3338 (NH), 1744 (CO _{сл.эф}), 1634 (CO _{кет.}), 1311, 1135 (SO ₂)	3.78 с (3H, COOCH ₃), 6.55 с (1H, C ³ H=), 6.78 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 7.15–7.71 м (7H _{аром.}), 7.15 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , <i>J</i> 4.0 Гц), 10.16 с (0.2H, NH _E), 11.38 с (0.8H, NH _Z)

В спектре ЯМР ¹³C соединения (**17ж**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метоксигруппы (53.75 м.д.) и карбонильной группы (189.30 м.д.), соединения (**17з**) – метоксигруппы (53.24 м.д.) и карбонильной группы (190.33 м.д.).

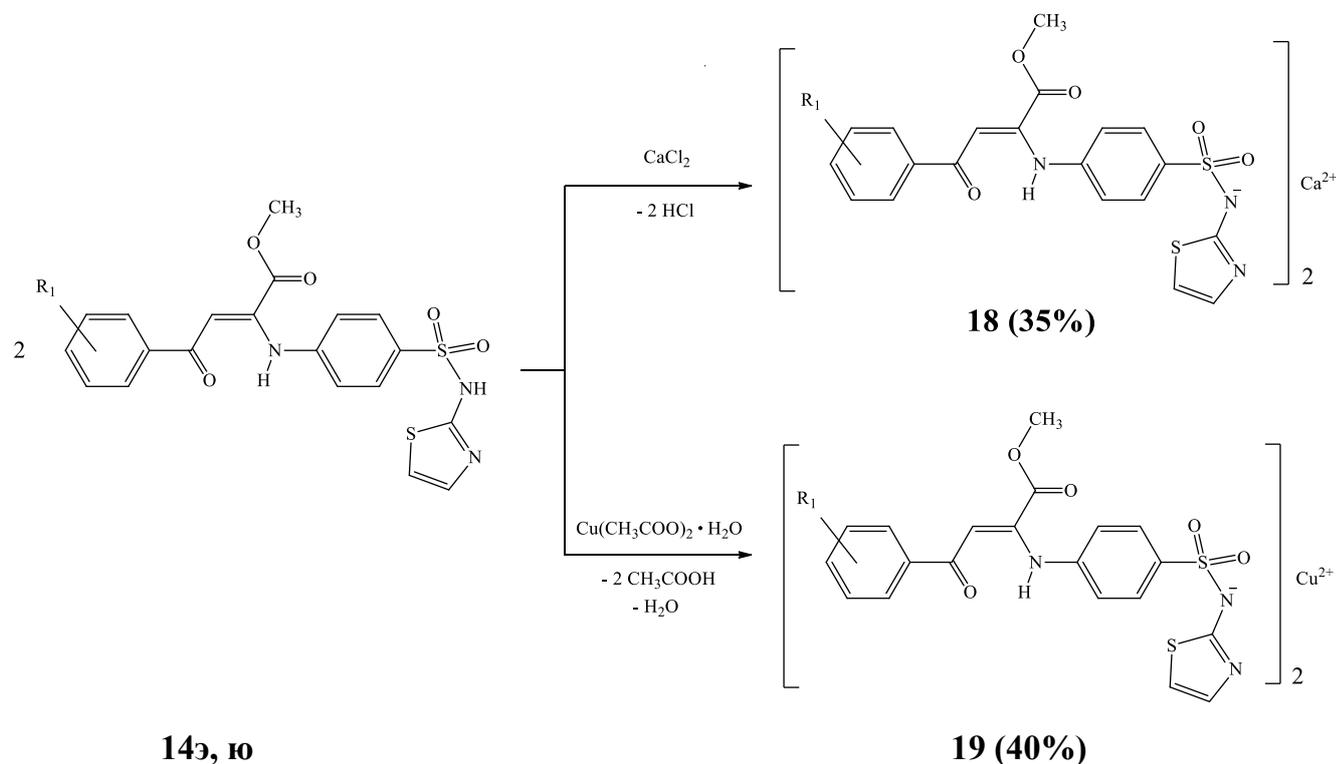
В масс-спектре соединения (**17в**) присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 617.0724 [*M*]⁺, 639.0408 [*M*+Na–H]⁺, 657.0469 [*M*+K+H]⁺, подтверждающий указанную структуру.

В масс-спектрах соединений (**17ё**) и (**17з**) наблюдаются пики молекулярных ионов с m/z 591.0252 $[M]^+$ и 551.9651 $[M+H]^+$ соответственно, подтверждающие предлагаемую структуру.

Количественное определение серебра (%) в соединениях ряда **17** было проведено методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на атомно-эмиссионном ИСП-спектрометре Optima 7300 DV (Perkin Elmer). Результаты элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Продолжая исследования в этом направлении, мы осуществили синтез ранее неизвестных медной и кальциевой солей метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]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 2.18).

Схема 2.18



$\text{R}_1 = 4\text{-NO}_2$ (**18**), 3-NO_2 (**19**).

Соединения представляют собой кристаллические вещества оранжевого (18) или желтовато-зелёного цвета (19), растворимые при нагревании в ДМСО, ДМФА, уксусной кислоте и нерастворимые в этиловом спирте, воде.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений (18, 19) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Результаты проведённых исследований (раздел 2.2.1) отражены в публикации:

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 // Журн. общей химии. – 2020. – Т. 90, № 5. – С. 723-729.

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

В литературе отмечено, что метил 4-арил-4-оксо-2-ариламинобут-2-еноаты (енаминоэфир) являются легко синтезируемыми соединениями [14, 229, 230, 262, 263] и удобными исходными веществами для получения на их основе различных гетеро- и спироциклических систем [264–266]. Известно, что спироциклические соединения представляют собой важный класс природных веществ с высокой биологической активностью [267]. Спиروциклическая система, содержащая в своем составе фураноновый и циклопентен-1,3-дионовый фрагмент, входит в состав природных соединений класса *Pityriarubin C*, выделенных из культур дрожжей рода *Malassezia*, являющихся метаболитами и новыми высокоселективными ингибиторами протеинкиназы и дыхательного процесса, так как могут подавлять высвобождение активных форм кислорода [267, 268]. Следует отметить, что по химической структуре спироциклическим соединением, имеющим в составе бензофураноновый цикл, является противогрибковый антибиотик гризеофульвин [2]. Кроме того, в медицинской практике применяют известное лекарственное средство – спиронолактон (верошпирон), являющееся гетероциклическим спиросоединением, содержащим фураноновый цикл [2].

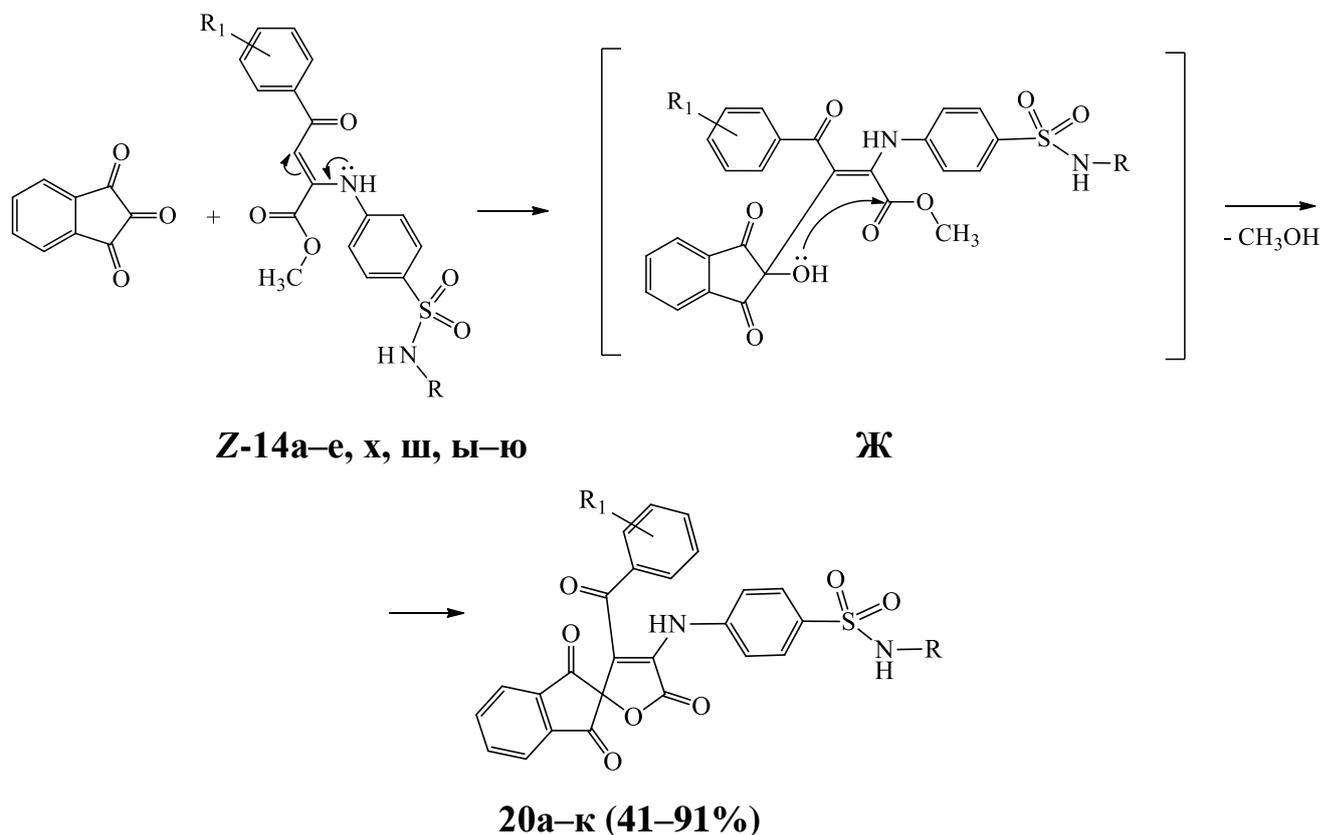
В связи с этим представляло интерес синтезировать спирогетероциклические соединения взаимодействием метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2--[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов с электрофильными реагентами, а именно с нингидрином, аллоксаном и изатином.

2.2.2.1. Реакция с нингидрином

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

Исследуя реакционную способность метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2--[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**14а–е, х, ш, ы–ю**) по отношению к нингидрину, установлено, что при кипячении эквимольных количеств указанных соединений в ледяной уксусной кислоте в течение 15 мин образуются 4-арил-3-[[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионы (**20а–к**) (схема 2.19) [257, 259, 269, 270].

Схема 2.19



20a–к: 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**).

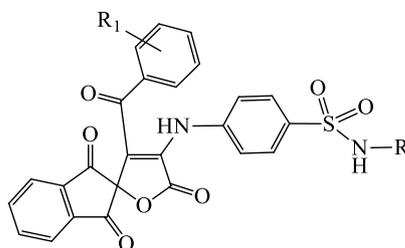
На первой стадии метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноаты (**14a–e**, **х**, **ш**, **ы–ю**) присоединяются по двойной связи карбонильной группы нингидрина в положении 2 с образованием промежуточного соединения **Ж**, которое циклизуется в соединения (**20a–к**) (схема 2.19).

Соединения (**20a–к**) – жёлтые, оранжевые или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом спирте, пропан-2-оле, диоксане, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 4-арил-3-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов (**20a–к**) приведены в таблице 2.21. Строение соединений (**20a–к**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.22), масс-спектрометрии, а также РСА на примере соединений (**20a**, **ё**).

Таблица 2.21

Физико-химические характеристики 4-арил-3-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов (**20a–к**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
20a	H	H	72	213–215	C ₂₅ H ₁₆ N ₂ O ₇ S

20б	H	4-Me	78	208–210	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₇ S
20в	H	4-Br	70	208–210	C ₂₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₇ S
20г	H	4-MeO	91	230–232	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₈ S
20д	H	4-EtO	85	195–197	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₈ S
20е	H	4-F	81	234–236	C ₂₅ H ₁₅ FN ₂ O ₇ S
20ё	Ac	4-Br	41	210–212	C ₂₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₈ S
20ж	C ₃ H ₂ NS	3-NO ₂	75	218–220	C ₂₈ H ₁₆ N ₄ O ₉ S ₂
20з	C ₃ H ₂ NS	4-NO ₂	79	210–212	C ₂₈ H ₁₆ N ₄ O ₉ S ₂
20и	C ₃ H ₂ NS	H	82	185–187	C ₂₈ H ₁₇ N ₃ O ₇ S ₂
20к	C ₃ H ₂ NS	2,4-Cl ₂	79	234–236	C ₂₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₇ S ₂

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **20** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связей (3447–3264 см⁻¹), лактонной карбонильной группы (1796–1753 см⁻¹), карбонильных групп фрагмента индандиона (1734–1717 см⁻¹), кетонной карбонильной группы боковой цепи (1653–1616 см⁻¹), группы SO₂ в двух интервалах (1369–1312 и 1180–1139 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**20а–к**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет четырёх ароматических протонов фрагмента индандиона (8.05–8.18 м.д.), синглет протона аминогруппы NH (9.75–10.19 м.д.), в соединениях (**20ё–к**) – уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.79–12.58 м.д.).

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений (**20а–е**) является присутствие синглета двух протонов SO₂NH₂ группы (7.06–7.17 м.д.), для соединения (**20ё**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.92 м.д.), для соединений (**20ж–к**) – два дублета протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.80–6.84 м.д. и 7.20–7.24 м.д., J_{5,4} 4.50–4.80 Гц).

Спектральные характеристики 4-ароил-3-{[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов
(20а–к)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , КВг	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
20а	3384, 3304, 3272 (NH_2 , NH), 1792 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1728 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1640 (CO), 1336, 1168 (SO_2)	6.84–7.38 м ($9\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.17 с (2H , NH_2), 8.18 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.99 с (1H , NH)
20б	3320, 3272 (NH_2 , NH), 1792 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1720 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1644 (CO), 1328, 1164 (SO_2)	2.15 с (3H , CH_3), 6.72–7.33 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.08 с (2H , NH_2), 8.05 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.77 с (1H , NH)
20в	3368, 3272 (NH_2 , NH), 1792 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1720 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1648 (CO), 1328, 1168 (SO_2)	6.79–7.42 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.12 с (2H , NH_2), 8.09 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.91 с (1H , NH)
20г	3376, 3280 (NH_2 , NH), 1792 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1724 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1640 (CO), 1328, 1168 (SO_2)	3.66 с (3H , CH_3O), 6.60–7.37 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.08 с (2H , NH_2), 8.06 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.76 с (1H , NH)
20д	3340, 3304, 3275 (NH_2 , NH), 1792 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1720 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1648 (CO), 1324, 1168 (SO_2)	1.25 т (3H , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.8 Гц), 3.91 к (2H , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.8 Гц), 6.59–7.37 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.06 с (2H , NH_2), 8.07 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.75 с (1H , NH)
20е	3344, 3264 (NH_2 , NH), 1796 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1728 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1640 (CO), 1312, 1156 (SO_2)	6.78–7.39 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.11 с (2H , NH_2), 8.08 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.89 с (1H , NH)
20ё	3312 (NH), 1788 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1724 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1616 (CO), 1344, 1176 (SO_2)	1.92 с (3H , CH_3CO), 6.90–7.49 м (8H , CH_{Ar}), 8.09 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 10.09 с (1H , NH), 11.79 уш.с (1H , SO_2NH)
20ж	3296 (NH), 1788 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1723 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1634 (CO), 1350, 1142 (SO_2)	6.83 д (1H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.50 Гц), 6.89–8.05 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.23 д (1H , $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.50 Гц), 8.17 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 10.19 с (1H , NH), 12.45 уш. с (1H , SO_2NH)
20з	3447 (NH), 1794 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1717 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1653 (CO), 1321, 1139 (SO_2)	6.80 д (1H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.50 Гц), 6.89–7.89 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.20 д (1H , $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.50 Гц), 8.17 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 10.08 с (1H , NH), 12.55 уш. с (1H , SO_2NH)
20и	3321 (NH), 1753 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1721 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1653 (CO), 1369, 1180 (SO_2)	6.84 д (1H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.65 Гц), 6.83–7.38 м ($9\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.24 д (1H , $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.65 Гц), 8.15 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 9.83 с (1H , NH), 12.55 уш. с (1H , SO_2NH)
20к	3323 (NH), 1784 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1734 ($2\text{CO}_{\text{инд.}}$), 1653 (CO), 1312, 1152 (SO_2)	6.83 д (1H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.80 Гц), 6.89–7.73 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.22 д (1H , $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз.}}$, J 4.80 Гц), 8.16 с ($4\text{H}_{\text{инд.}}$), 10.09 с (1H , NH), 12.58 уш. с (1H , SO_2NH)

В масс-спектрах соединений **(20a)** и **(20ж)** присутствуют пики молекулярных ионов с m/z 488.51 $[M]^+$ и 639.0245 $[M+Na]^+$ соответственно, подтверждающие предлагаемую структуру.

Для установления пространственной структуры соединения **(20a)** в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии предложенной структуры соединения данным РСА (рис. 2.12).

Соединение **(20a)** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Фураноновый и циклопентандионовый циклы находятся в конформации *конверт* с максимальным отклонением атомов C^3 и C^{25} от плоскостей остальных четырех атомов циклов на расстояния 0.10 и 0.13 Å соответственно.

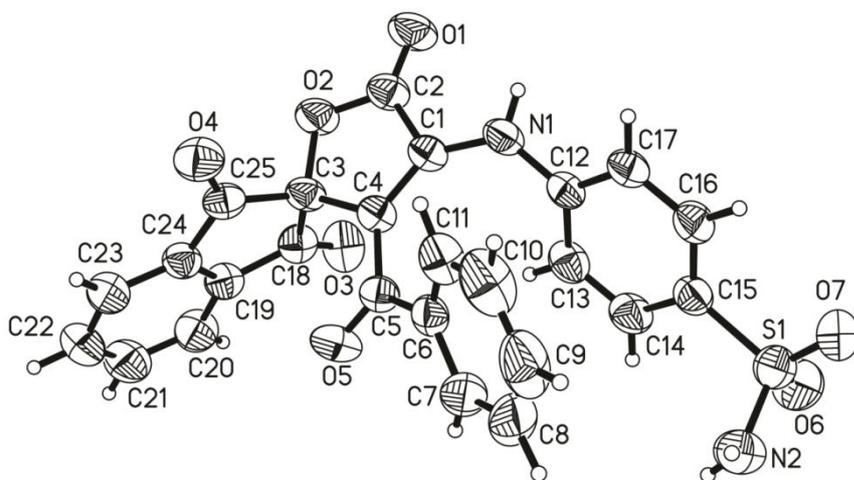


Рис. 2.12. Общий вид молекулы соединения **(20a)** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Неплоский бензоильный заместитель развернут относительно фуранонового цикла, торсионные углы $C^1C^4C^5O^5$ $-153.8(2)^\circ$ и $C^4C^5C^6C^{11}$ $35.0(3)^\circ$. Фенильный цикл, связанный с сульфаниламидной группой, развернут почти под тем же углом, что и фенильное кольцо бензоильного фрагмента [торсионный угол $C^1N^1C^{12}C^{13}$ $34.6(3)^\circ$]. В результате оба ароматических цикла оказываются сближенными в пространстве на расстояние, допускающее существование между

ними значимых π - π взаимодействий (расстояние между центроидами 3.62 Å). Молекулы в кристалле связаны в трёхмерную полимерную сеть за счёт системы межмолекулярных водородных связей, параметры которых приведены в таблице 2.23.

Таблица 2.23

D—H \cdots A	d(D—H), Å	d(H \cdots A), Å	d(D \cdots A), Å	Угол DHA
N ¹ —H ¹ \cdots O ⁵ [x, 1.5–y, z–0.5]	0.84(3)	2.41(3)	3.066(2)	136(2)
N ² —H ^{2A} \cdots O ⁷ [3–x, 2–y, 1–z]	0.86(4)	2.11(4)	2.950(5)	165(4)
N ² —H ^{2B} \cdots O ¹ [x+1, 1.5–y, z+0.5]	0.84(4)	2.51(4)	3.218(4)	143(3)

Для установления пространственного строения соединения (**20ё**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из смеси этанол–уксусная кислота (2:1) были получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.13).

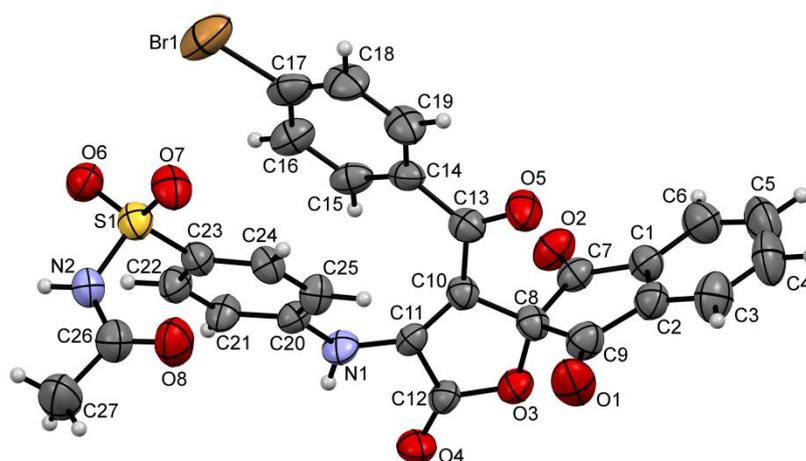


Рис. 2.13. Общий вид молекулы соединения (**20ё**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Две кристаллографически независимые молекулы соединения (**20ё**) (на рис. 2.13 изображена одна из молекул) кристаллизуются в centrosymmetric

пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с неидентифицированным вследствие сильного разупорядочения растворителем. Молекула растворителя удалена с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON. Кристаллографически независимые молекулы являются конформерами с развернутыми относительно фуранового цикла в противоположные стороны ариламиновыми и ароильными заместителями. Углы разворота близки по абсолютной величине: торсионные углы $C^8C^{10}C^{13}O^5$ – $23.6(6)^\circ$, $C^{8A}C^{10A}C^{13A}O^{5A}$ $27.3(6)^\circ$, $C^{10}C^{11}N^1C^{20}$ $-18.7(9)^\circ$, $C^{10A}C^{11A}N^{1A}C^{20A}$ $16(1)^\circ$ (индексом «А» обозначены соответствующие атомы второй молекулы). Фурановый цикл плоский в пределах 0.01 \AA (0.03 \AA для молекулы с индексами «А»), циклопентановые циклы в обеих молекулах плоские в пределах 0.02 \AA . За счёт межмолекулярной водородной связи $N^1-H^1 \cdots O^{4A}$, $N^{1A}-H^{1A} \cdots O^4$, $N^2-H^2 \cdots O^{8A}$ [2–х, –у, 1–z] и $N^{2A}-H^{2A} \cdots O^6$ [2–х, –у, 1–z] молекулы в кристалле образуют тетрамерные ассоциаты.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.2.2.1) отражены в публикациях:

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 // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53, вып. 6. – С. 881-886.

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

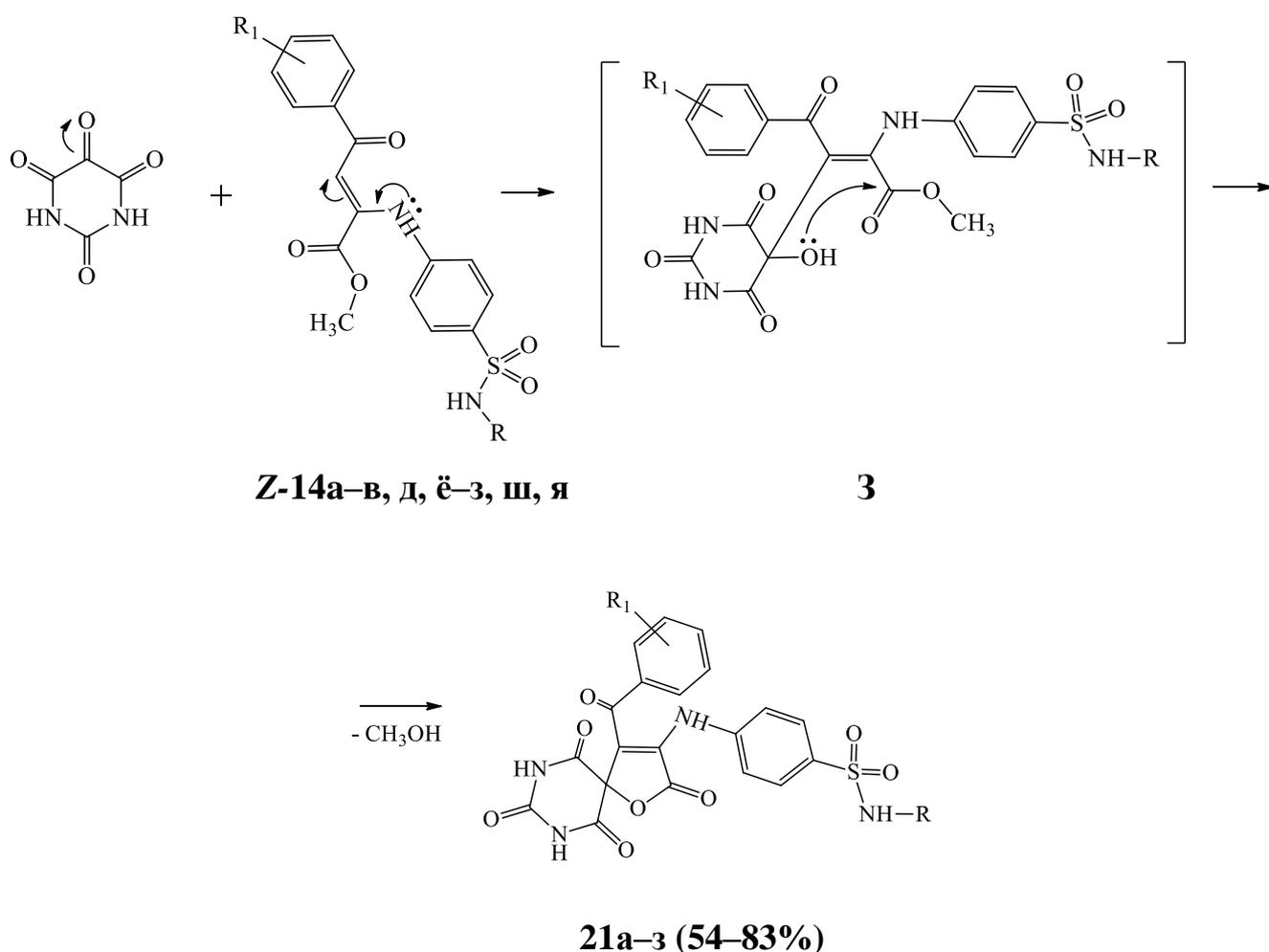
2.2.2.2. Реакция с аллоксаном

В продолжение работ по изучению химических свойств метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов представляло интерес исследовать возможность их использования в спирогетероциклизации с другим поликарбонильным электрофильным реагентом аллоксаном, содержащим пиримидиновый цикл. Согласно данным литературы, пиримидиновый фрагмент и его гидрокси- и оксопроизводные составляют структурную основу нуклеиновых

кислот, ряда природных и синтетических лекарственных средств – витамина В₁, барбитуратов, производных урацила [2].

Для получения спирогетероциклических соединений, содержащих фрагменты фуранона и пиримидинтриона и изучения их биологической активности, нами реакцией метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов (**14а–в, д, ё–з, ш, я**) с аллоксаном при кипячении 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 (**21а–з**) (схема 2.20) [271].

Схема 2.20



21а–з: R = H (**а–ё**), R₁ = H (**а**), 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**).

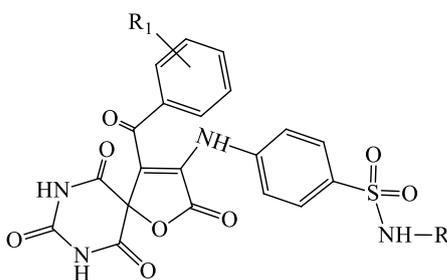
На первой стадии метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноаты (**14а–в, д, ё–з, ш, я**) присоединяются по двойной связи карбонильной группы аллоксана в положении 5 с образованием промежуточного соединения **3**, которое циклизуется в соединения (**21а–з**) (схема 2.20).

Соединения (**21а–з**) представляют собой бледно-жёлтые, жёлтые или жёлто-оранжевые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом спирте, изопропаноле, диоксане, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 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 (**21а–з**) приведены в таблице 2.24. Строение соединений (**21а–з**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии (таблица 2.25), спектроскопии ЯМР ¹³C, а также РСА на примере соединений (**21б, ж**).

Таблица 2.24

Физико-химические характеристики 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 (**21а–з**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*	Молекулярная масса, М.м.
21а	H	H	75	238–240	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₈ S	470.41
21б	H	4-Ме	81	242–244	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₈ S	484.44

21в	H	4-EtO	73	226–228	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₉ S	514.46
21г	H	4-Cl	74	256–258	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O ₈ S	504.86
21д	H	4-Br	83	250 (разл.)	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₄ O ₈ S	549.31
21е	H	4-NO ₂	54	262–264	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₁₀ S	515.41
21ё	H	3-NO ₂	75	268–270	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₁₀ S	515.41
21ж	C ₃ H ₂ NS	H	72	247–249	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₈ S ₂	553.52
21з	C ₃ H ₂ NS	3-MeO	66	230–232	C ₂₄ H ₁₇ N ₅ O ₉ S ₂	583.55

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **21** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH₂ и NH связей (3526–3113 см⁻¹), лактонной карбонильной группы (1809-1802 см⁻¹), карбонильных групп фрагмента пиримидинтриона (1767–1712 см⁻¹), кетонной карбонильной группы боковой цепи (1658–1616 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1372–1339 и 1165–1149 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**21а–з**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протона NH группы (9.67–10.34 м.д.), синглет протонов двух аминогрупп фрагмента пиримидинтриона (11.95–12.19 м.д.), в соединениях (**21а–ё**) – синглет протонов SO₂NH₂ группы (6.98–7.21 м.д.), в соединениях (**21ж, з**) – два дублета протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.86–6.87 м.д. и 7.28–7.30 м.д., J_{5,4} 4.6–4.8 Гц) и уширенный синглет протона SO₂NH группы (12.61–12.69 м.д.).

В масс-спектрах соединений ряда **21** присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру (таблица 2.25).

Спектральные характеристики 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 (**21a–з**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , КВт	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), m/z
21a	3526, 3418, 3240 (NH_2 , NH), 1806 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1724 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1658 (CO), 1339, 1153 (SO_2)	6.80–7.41 м (9H_{Ar}), 6.98 с (2H, NH_2), 9.67 с (1H, NH), 11.95 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	493.0421 [$M+\text{Na}$] ⁺
21б	3348, 3250, 3200 (NH_2 , NH), 1805 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1722 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1644 (CO), 1366, 1164 (SO_2)	2.22 с (3H, CH_3), 6.77–7.39 м (8H_{Ar}), 7.08 с (2H, NH_2), 9.75 с (1H, NH), 12.00 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	483.0634 [$M-\text{H}$] ⁺
21в	3226 (NH_2 , NH), 1804 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1767, 1718 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1645 (CO), 1361, 1164 (SO_2)	1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 4.00 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 6.72–7.40 м (8H_{Ar}), 7.10 с (2H, NH_2), 9.74 с (1H, NH), 12.01 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	537.0770 [$M+\text{Na}$] ⁺
21г	3373, 3269, 3200 (NH_2 , NH), 1805 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1723 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1616 (CO), 1372, 1164 (SO_2)	6.81–7.45 м (8H_{Ar}), 7.17 с (2H, NH_2), 9.93 с (1H, NH), 12.08 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	527.0054 [$M+\text{Na}$] ⁺
21д	3371, 3250, 3200 (NH_2 , NH), 1805 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1722 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1648 (CO), 1372, 1165 (SO_2)	6.80–7.47 м (8H_{Ar}), 7.17 с (2H, NH_2), 9.93 с (1H, NH), 12.07 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	550.9666 [$M+\text{H}$] ⁺ 572.9514 [$M+\text{Na}$] ⁺
21е	3276 (NH_2 , NH), 1809 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1724 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1640 (CO), 1346, 1161 (SO_2)	6.83–8.04 м (8H_{Ar}), 7.21 с (2H, NH_2), 10.24 с (1H, NH), 12.17 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	538.0263 [$M+\text{Na}$] ⁺
21ё	3296 (NH_2 , NH), 1804 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1731 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1646 (CO), 1350, 1164 (SO_2)	6.85–8.20 м (8H_{Ar}), 7.18 с (2H, NH_2), 10.34 с (1H, NH), 12.19 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$)	538.0256 [$M+\text{Na}$] ⁺
21ж	3239, 3113 (NH), 1802 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1732, 1712 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1646 (CO), 1349, 1149 (SO_2)	6.77–7.36 м (9H_{Ar}), 6.86 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиазол}}$, J 4.8 Гц), 7.28 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиазол}}$, J 4.8 Гц), 9.85 с (1H, NH), 12.02 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$), 12.61 уш.с (1H, SO_2NH)	576.0230 [$M+\text{Na}$] ⁺
21з	3257, 3128 (NH), 1805 ($\text{CO}_{\text{лактон.}}$), 1764, 1720 ($3\text{CO}_{\text{пиримид.}}$), 1641 (CO), 1362, 1151 (SO_2)	3.63 с (3H, CH_3O), 6.71–7.39 м (8H_{Ar}), 6.87 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиазол}}$, J 4.6 Гц), 7.30 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиазол}}$, J 4.6 Гц), 10.02 с (1H, NH), 12.12 с (2H, $2\text{NH}_{\text{пиримид.}}$), 12.69 уш.с (1H, SO_2NH)	606.0340 [$M+\text{Na}$] ⁺

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (**21г**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода: 188.42 (CO), 168.45 (C^2O), 165.41 (C^6O , C^{10}O), 149.13 (C^8O), 142.90, 139.21, 138.53, 135.53, 134.37, 128.85, 127.74, 126.58, 120.52, 119.24 (C-Ar, C^3 , C^4), 78.76 (C^5).

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений (**21е**) и (**21ж**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Для установления структуры соединения (**21б**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.14).

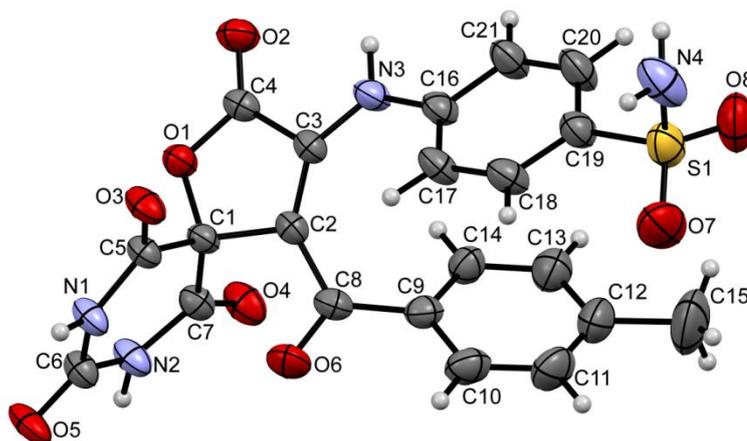


Рис. 2.14. Общий вид молекулы соединения (**21б**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**21б**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде гидрата с нестехиометрическим количеством воды (рис. 2.14). Фурановый цикл находится в конформации *конверт* с выходом атома C^2 на 0.16 Å из плоскости остальных четырех атомов. Пиримидиновый цикл принимает конформацию *искаженная ванна*: атомы C^6 и N^2 отклоняются по одну сторону плоскости $\text{C}^7\text{C}^1\text{C}^5\text{N}^1$ на 0.10 и 0.15 Å соответственно. Валентные углы $\text{C}^3\text{C}^2\text{C}^8$ $138.0(2)^\circ$ и $\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^8$ $114.6(2)^\circ$ сильно искажены (среднее значение для подобных углов 128 и 123°).

соответственно, согласно проверке геометрических параметров, выполненной в программе Mercury Mogul Geometry check [250]). По-видимому, эти отклонения связаны с наличием у соседних атомов фуранового цикла двух объемных ариламинного и ароильного заместителей. В кристалле молекулы органического соединения и молекулы воды связаны в бесконечную трехмерную сеть за счёт развитой системы межмолекулярных водородных связей вида N–H···O и O–H···O.

Для установления структуры соединения (**21ж**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с предложенной структурой соединения (рис. 2.15).

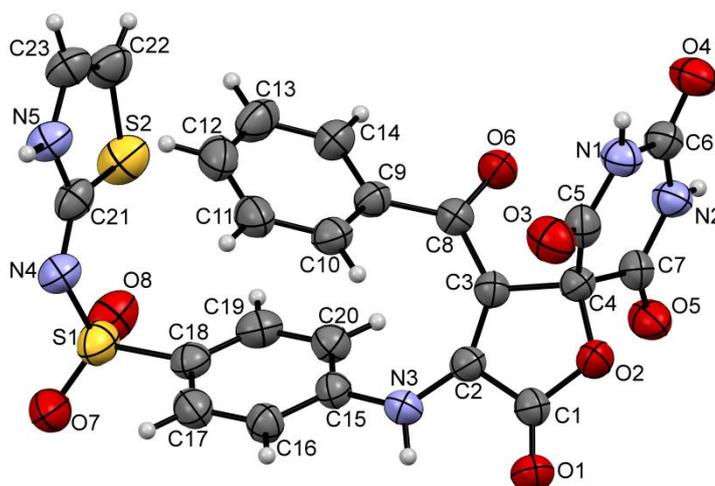
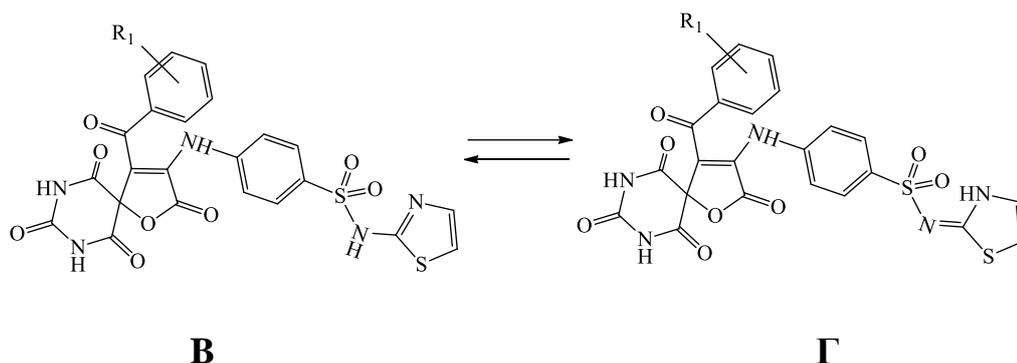


Рис. 2.15. Общий вид молекулы соединения (**21ж**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**21ж**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Тиазольный и фурановый циклы плоские в пределах 0.01 и 0.03 Å соответственно. Пиримидиновый цикл принимает конформацию *sofa*: атом C⁴ отклоняется от плоскости C⁷N²C⁶N¹C⁵ на 0.24 Å. В кристалле молекулы связаны в бесконечную двухмерную сеть, параллельную плоскости (100), за счёт системы межмолекулярных водородных связей вида N–H···O и N–H···N.

Соединения (**21ж**, **з**), содержащие (1,3-тиазол-2-ил)сульфамоильный фрагмент, как и в случае пиразол-3-карбоксамидов (**6ё–л**) (схема 2.8) и енаминоэфиров (**14ч–я**) (схема 2.15) могут находиться в двух таутомерных формах – **В** (аминоформа) и **Г** (иминоформа) (схема 2.21) [252].

Схема 2.21



По данным РСА наиболее вероятно существование соединений (**21ж**, **з**) в кристаллическом состоянии со структурой в форме **Г**, что находится в полном согласии с литературой [252]. Согласно спектров ЯМР ¹H, соединения (**21ж**, **з**) в растворе ДМСО-*d*₆ существуют преимущественно со структурой в форме **В**.

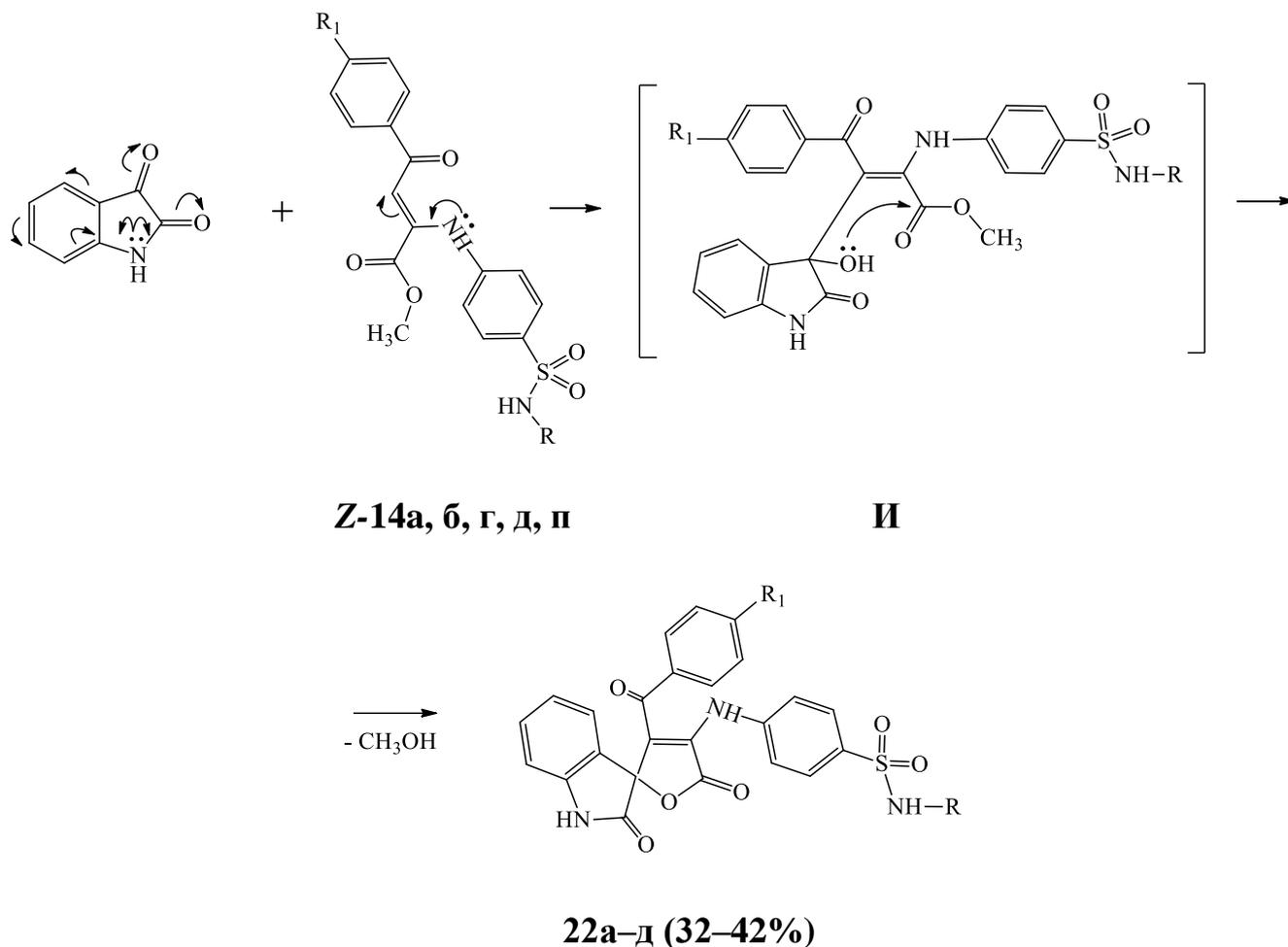
2.2.2.3. Реакция с изатином

С целью получения новых спирогетероциклических соединений нами во взаимодействие с метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатами был введён изатин. При кипячении в ледяной уксусной кислоте метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов (**14а**, **б**, **г**, **д**, **п**) и изатина образуются 4-[(3-ароил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамиды (**22а–д**) (схема 2.22).

На первой стадии метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноаты (**14а**, **б**, **г**, **д**, **п**) присоединяются по двойной связи карбонильной группы изатина в положении 3 с образованием

промежуточного соединения **И**, которое циклизуется в соединения (**22а–д**) (схема 2.22).

Схема 2.22



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

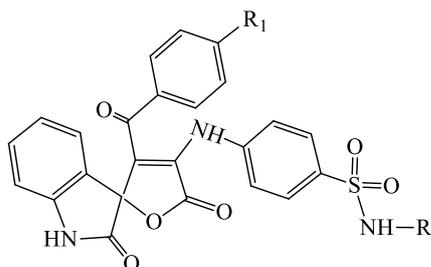
Соединения (**22а–д**) представляют собой кристаллические вещества кремового или жёлтого цвета, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом спирте, изопропанол, диоксане, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики полученных 4-[(3-ароил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов (**22а–д**) приведены в таблице 2.26. Строение соединений (**22а–д**) подтверждено

данными ИК-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.27), масс-спектрометрии.

Таблица 2.26

Физико-химические характеристики 4-[(3-ароил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов (**22а–д**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*	Молекулярная масса, М.м.
22а	H	H	42	248–250	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	475.47
22б	H	MeO	39	245–247	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₇ S	505.50
22в	H	EtO	33	204–206	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	519.53
22г	H	Me	32	228–230	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₆ S	489.50
22д	C(=NH)NH ₂	Br	41	273–275	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₅ O ₆ S	596.42

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **22** наблюдаются полосы валентных колебаний NH₂ и NH связей (3448–3216 см⁻¹), лактонной карбонильной группы (1752–1675 см⁻¹), лактамной карбонильной группы (1675–1632 см⁻¹), кетонной карбонильной группы (1630–1615 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1336–1324, 1160–1136 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**22а–д**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протона NH группы боковой цепи (10.81–11.18 м.д.), синглет протона NH группы индолинового цикла (10.92–12.05 м.д.), в соединении (**22д**) – синглет четырёх

протонов аминогрупп остатка гуанидина при 6.75 м.д., в соединениях (**22а–г**) – синглет двух протонов SO_2NH_2 группы (7.02–7.22 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Таблица 2.27

Спектральные характеристики 4-[(3-ароил-2',5-диоксо-5*H*-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-*N*-(*R*)-бензол-1-сульфонамидов (**22а–д**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , KBr	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
22а	3328, 3289, 3232 (NH_2 , NH), 1752 ($\text{CO}_{\text{лактон}}$), 1664 ($\text{CO}_{\text{лактам}}$), 1616 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1332, 1152 (SO_2)	6.30–7.86 м (13H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.05 с (2H, SO_2NH_2), 10.81 с (1H, NH), 10.92 с (1H, $\text{NH}_{\text{индолин}}$)
22б	3403, 3267 (NH_2 , NH), 1681 ($\text{CO}_{\text{лактон}}$), 1650 ($\text{CO}_{\text{лактам}}$), 1620 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1324, 1153 (SO_2)	3.86 с (3H, CH_3O), 6.53–8.08 м (12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.17 с (2H, SO_2NH_2), 11.13 с (1H, NH), 12.02 с (1H, $\text{NH}_{\text{индолин}}$)
22в	3325, 3250 (NH_2 , NH), 1675 ($\text{CO}_{\text{лактон}}$), 1650 ($\text{CO}_{\text{лактам}}$), 1620 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1325, 1160 (SO_2)	1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 4.13 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 6.56–8.08 м (12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.22 с (2H, SO_2NH_2), 11.18 с (1H, NH), 12.03 с (1H, $\text{NH}_{\text{индолин}}$)
22г	3350, 3250 (NH_2 , NH), 1690 ($\text{CO}_{\text{лактон}}$), 1675 ($\text{CO}_{\text{лактам}}$), 1630 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1325, 1160 (SO_2)	2.40 с (3H, CH_3), 6.52–7.98 м (12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.02 с (2H, SO_2NH_2), 10.99 с (1H, NH), 12.05 с (1H, $\text{NH}_{\text{индолин}}$)
22д	3448, 3216 (NH_2 , NH), 1752 ($\text{CO}_{\text{лактон}}$), 1632 ($\text{CO}_{\text{лактам}}$), 1615 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1336, 1136 (SO_2)	6.75 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.89–7.85 м (12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 10.94 с (1H, NH), 11.04 с (1H, $\text{NH}_{\text{индолин}}$)

В масс-спектре соединения (**22а**) присутствует пик молекулярного иона с m/z 475.60 $[M]^+$ и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

В масс-спектре соединения (**22д**) присутствует пик молекулярного иона с m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 597 (100) $[M+H]^+$ и пики фрагментных ионов 290 (42) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{NOC}_3\text{O}_2\text{NHC}_6\text{H}_4]^+$, 214 (61) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{NOC}_3\text{O}_2\text{NH}]^+$, что подтверждает предлагаемую структуру соединения.

Следует отметить, что реакция спирогетероциклизации с данным электрофильным реагентом, в отличие от нингидрина и аллоксана, протекает несколько хуже и с меньшими выходами, что, вероятно, связано с пониженной электрофильностью карбонильной группы в положении 3 изатина.

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

В последние годы для построения гетероциклических и карбоциклических систем широко используются поликомпонентные реакции, которые обладают высокой эффективностью, экспрессностью и экономичностью в отличие от многостадийного синтеза [272]. С этой точки зрения трёхкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматических альдегидов и аминов, успешно применяемая в синтезе замещённых пиррол-2,3-дионов, относится к одному из наиболее предпочтительных методов для формирования фармакологически важных пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений [2, 10, 12, 13, 273–275]. Известно, что пирролидин-2,3-дионовый цикл представляет интерес в плане химических, физико-химических и биологических исследований. Ряд применяемых в медицине лекарственных средств являются производными пирролидин-2-она (парацетам) и тетрагидропиррола (линкомицина гидрохлорид, клиндамицина гидрохлорид, каптоприл, эналаприла малеат и др.) [2]. Тетрагидропирролы входят в состав природных соединений и их аналогов. Структура пиррол-2-она присутствует в молекулах порфиринов, желчных пигментов, антибиотиков, алкалоидов [276]. Из анализа данных литературы видно, что замещённые тетрагидропиррол-2,3-дионы являются малотоксичными соединениями [10, 12, 13, 277, 278], обладают анальгетической [277–279, 281], жаропонижающей [278, 280], противовоспалительной [281], антимикробной [282–285], антигипоксической [286–288, 289], противовирусной [288], гипогликемической [288], ноотропной [10, 289, 290], антикоагулянтной [12, 291], гемостатической [12, 291], диуретической [12, 292], миорелаксирующей [12, 292], антидепрессивной [293] и другими видами биологической активности [10, 12, 13, 293–295]. В связи с этим несомненный интерес, как с целью синтеза, так и поиска биологически активных веществ, представляет изучение способов получения, свойств и превращений вышеуказанных соединений. Как показано в обзоре литературы,

сульфаниламиды, обладая фармакологической активностью, являются доступными и удобными объектами при создании разнообразных ациклических и гетероциклических структур, а также перспективными соединениями для синтеза биологически активных веществ. Принимая во внимание данные сведения, с целью расширения круга изучаемых объектов нами была исследована возможность формирования пирролидин-2,3-дионового цикла с участием сульфаниламидов и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида, который входит в структуру известного противодиабетического лекарственного средства глибенкламида (манинила) [2].

Таким образом, в продолжение исследований в области синтеза 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами получены ранее неизвестные тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в положении 1 гетероцикла фрагменты различных сульфаниламидов и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида.

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

Как было показано ранее, наиболее часто применяемым способом синтеза замещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов является трёхкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматических альдегидов и аминов. Доступность исходных веществ и весьма высокие выходы продуктов реакции расширяют возможности использования вышеуказанной реакции в качестве метода синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов за счёт вовлечения в неё новых функциональных реагентов. Продолжая изучение данной реакции с целью создания ранее неизвестных функционально замещённых пиррол-2,3-дионов и поиска биологически активных соединений среди продуктов синтеза, во взаимодействие с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот и ароматическими альдегидами впервые были вовлечены в качестве ариламинов различные сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфадимидин, сульфагуанидин,

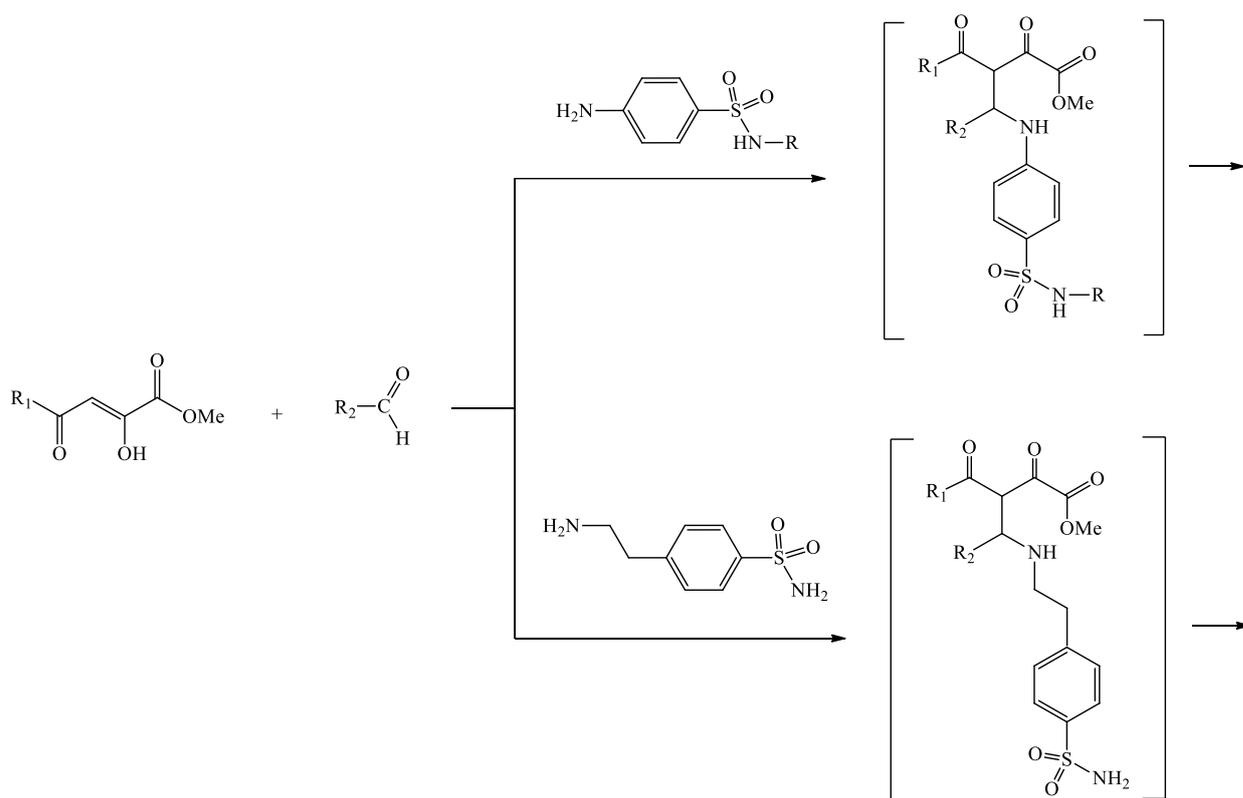
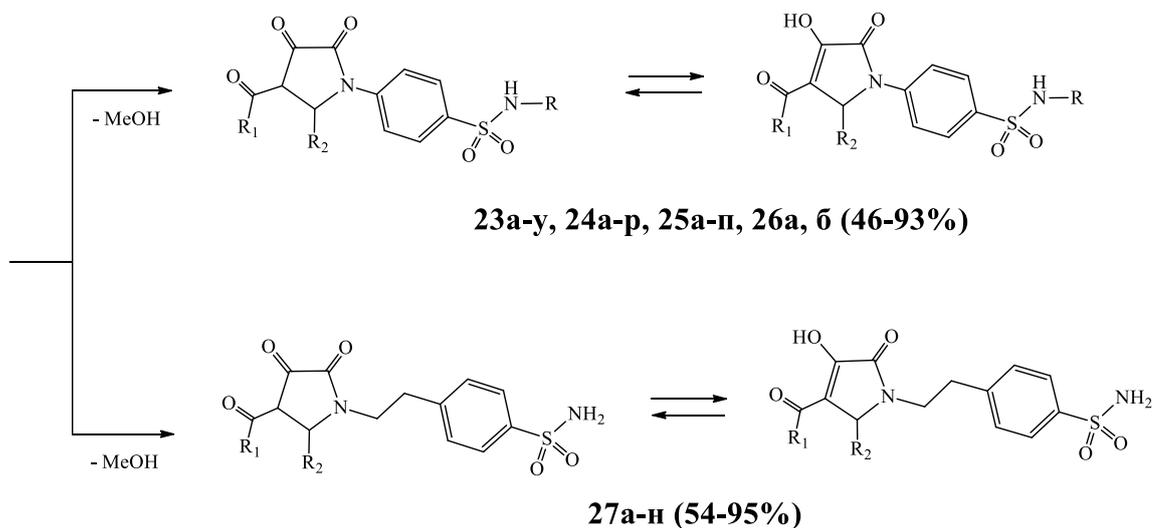
сульфацетамид, сульфатиазол), в качестве алкиламина использовали 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид.

Проведённые нами 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*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23а–у**, **24а–р**, **25а–п**, **26а, б**) и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27а–н**) (схема 2.23) [296–307].

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 2.23).

Соединения **23–27** представляют собой белые, светло-жёлтые, жёлтые или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в уксусной кислоте, ацетонитриле, 1,4-диоксане, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **23–27** приведены в таблице 2.28, 2.29. Строение соединений **23–27** подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектроскопии (таблица 2.30, 2.31).

**К****23а-у, 24а-р, 25а-п, 26а, б (46-93%)****27а-п (54-95%)**

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

23а-у: 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**,

y), 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).

24а–р: R₁ = C₆H₅ (а–в, е, н–п), 4-ClC₆H₄ (г, д, ё, ж–и), 4-MeOC₆H₄ (к, л), 4-BrC₆H₄ (м), 4-MeC₆H₄ (р); 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-HO-3-EtOC₆H₃ (п), 2-NO₂C₆H₄ (р).

25а–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).

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

27а–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).

Продолжая исследования в данном направлении, мы осуществили синтез соединений (**23а–к**) двумя методами [296], используя вышеуказанную трёхкомпонентную конденсацию (метод **A**), а также в две стадии: реакцией 4-аминобензолсульфамида с ароматическими альдегидами были синтезированы основания Шиффа, которые далее вводили во взаимодействие с метиловым эфиром ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты. Установлено, что при кипячении эквимольных количеств соответствующих оснований Шиффа с метиловым эфиром ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты в ледяной уксусной кислоте или ацетонитриле образуются 5-арил-4-ацетил(бензоил)-3-гидрокси-1-(4-сульфамойлфенил)-3-пирролин-2-оны (**23а–к**) (метод **B**) (схема 2.24). Полученные данные свидетельствуют о том, что метод **A** является предпочтительнее, так как реакция осуществляется в одну стадию, а также выходы соединений несколько выше, чем в методе **B** (таблица 2.28).

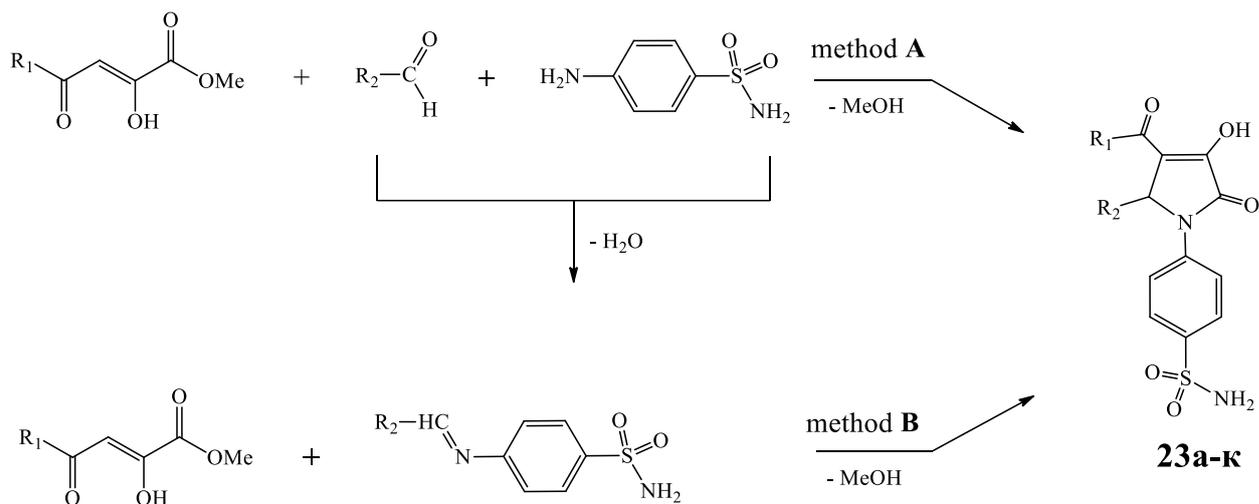
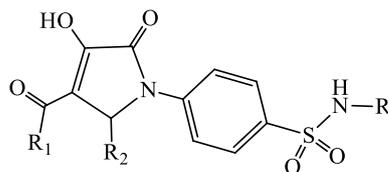


Таблица 2.28

Физико-химические характеристики 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23а-у**, **24а-р**, **25а-п**, **26а, б**)



Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
23а	H	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	47** 46***	243-245	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ S
23б	H	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	59** 56***	235-236	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S
23в	H	C ₆ H ₅	4-(Me) ₃ CC ₆ H ₄	53** 45***	240-242	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ S
23г	H	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	59** 45***	232-234	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S
23д	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	71** 60***	273-275	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₅ S
23е	H	C ₆ H ₅	3-NO ₂ C ₆ H ₄	76** 71***	238-240	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₇ S
23ё	H	C ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	70** 66***	253-254	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₇ S

23ж	H	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	45** 52***	230-231	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S
23з	H	Me	C ₆ H ₅	71** 47***	238-239	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
23и	H	Me	2-ClC ₆ H ₄	73** 65***	237-238	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S
23й	H	Me	3-FC ₆ H ₄	65** 63***	242-244	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅ S
23к	H	Me	2-FC ₆ H ₄	69** 53***	218-220	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅ S
23л	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	74	247-249	C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
23м	H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	85	257-259	C ₂₃ H ₁₆ ClFN ₂ O ₅ S
23н	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	69	249-251	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₇ S
23о	H	C ₆ H ₅	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	78	209-211	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ S
23п	H	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	85	245-247	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₅ S
23р	H	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90	221-223	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₇ S
23с	H	4-BrC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	67	248-250	C ₂₃ H ₁₆ BrFN ₂ O ₅ S
23т	H	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	86	224-226	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₅ S
23у	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	90	198-200	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ S
24а	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	72	298-300	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₅ S
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	66	244-246	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₅ S
24в	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	75	255-257	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S
24г	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	80	273-275	C ₂₄ H ₁₈ ClFN ₄ O ₅ S
24д	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	78	244-246	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₅ O ₇ S
24е	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	65	246-248	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₆ S
24ё	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	73	283-285	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S
24ж	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	67	255-257	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₅ O ₇ S
24з	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	66	225-227	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S

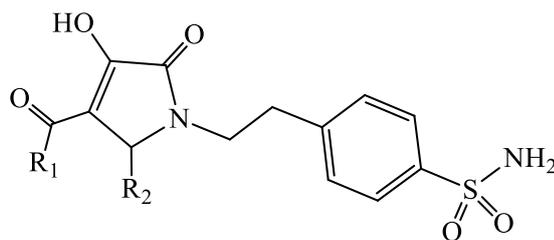
24и	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	75	283-285	C ₂₄ H ₁₈ BrClN ₄ O ₅ S
24к	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	68	253-255	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₄ O ₆ S
24л	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	71	182-184	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₆ S
24м	C(=NH)NH ₂	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	61	248-250	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₅ O ₇ S
24н	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	79	280-282	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₅ S
24о	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	68	199-201	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₇ S
24п	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-HO-3-EtOC ₆ H ₃	75	239-241	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₇ S
24р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	72	192-194	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₇ S
25а	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	63	223-225	C ₂₇ H ₂₃ FN ₂ O ₇ S
25б	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	57	246-248	C ₂₇ H ₂₃ FN ₂ O ₇ S
25в	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	55	242-244	C ₂₇ H ₂₃ FN ₂ O ₇ S
25г	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	59	250-252	C ₂₅ H ₁₈ BrClN ₂ O ₆ S
25д	Ac	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	66	236-238	C ₂₅ H ₁₈ BrClN ₂ O ₆ S
25е	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	75	256-258	C ₂₅ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O ₆ S
25ё	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	71	244-246	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₆ S
25ж	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	69	264-266	C ₂₅ H ₁₈ ClFN ₂ O ₆ S
25з	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	72	228-230	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₇ S
25и	Ac	C ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	70	243-245	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₈ S
25к	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	64	236-238	C ₂₆ H ₂₁ FN ₂ O ₇ S
25л	Ac	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	78	265-267	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₂ O ₆ S
25м	Ac	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	83	242-244	C ₂₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₇ S
25н	Ac	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	66	233-235	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₃ O ₈ S
25о	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	85	222-224	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₉ S

25п	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	72	209-211	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₇ S
26а	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	69	234-236	C ₂₇ H ₂₀ FN ₃ O ₆ S ₂
26б	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	74	192-194	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₃ O ₆ S ₂

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям, **выход указан по методу А, ***выход указан по методу В.

Таблица 2.29

Физико-химические характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27а–н**)



Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*	Молекулярная масса, М.м.
27а	4-EtOC ₆ H ₄	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	61	185-187	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₈ S	566.63
27б	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	63	245-247	C ₂₅ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₅ S	620.32
27в	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	70	251-253	C ₂₅ H ₂₀ BrClN ₂ O ₅ S	575.87
27г	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	74	236-238	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₃ O ₇ S	586.42
27д	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	64	240-242	C ₂₅ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₅ S	498.51
27е	4-BrC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	54	236-238	C ₂₅ H ₂₀ BrFN ₂ O ₅ S	559.41
27ё	4-BrC ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	73	218-220	C ₂₇ H ₂₅ BrN ₂ O ₇ S	601.47
27ж	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	67	206-208	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₃ O ₇ S	586.42

27з	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	61	210-212	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₂ O ₆ S	571.45
27и	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	95	240-241	C ₂₇ H ₂₅ FN ₂ O ₆ S	524.57
27к	4-EtOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	82	228-230	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₆ S	541.02
27л	4-EtOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	90	235-236	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ S	506.58
27м	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	85	230-232	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₈ S	552.60
27н	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	69	226-228	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₂ O ₅ S ₂	547.44

Примечание: C₄H₃S (тиофен-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений **23–27** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH₂ и NH связей (3464–3232 см⁻¹), гидроксильной группы (3290–3100 см⁻¹), лактамной карбонильной группы (1728–1640 см⁻¹), кетонной карбонильной группы боковой цепи (1664–1600 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1388–1325, 1176–1140 см⁻¹), в соединениях (**25**) – амидной карбонильной группы (1704–1652 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **23–27**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протона C⁵H пирролинового цикла (5.35–7.07 м.д.), уширенный синглет протона гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла (10.03–12.25 м.д.), в соединениях **25, 26** – уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.88–12.64 м.д.), в соединениях **23, 27** синглет двух протонов SO₂NH₂ группы находится в области ароматических протонов.

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений ряда **24** является наличие синглета четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.56–6.64 м.д.), для соединений ряда **25** – синглета протонов метильной группы ацетильного остатка (1.86–1.91 м.д.), для соединений ряда **26** – дублетов протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла (6.80 м.д. и 7.21–7.22 м.д., J_{4,5} 4.6–4.8 Гц). В спектрах ЯМР ¹H соединений ряда **27** дополнительно прописывается мультиплет двух протонов

метиленовой группы в положении 2 алифатической цепи при 2.73–2.93 м.д., два мультиплета энантиотопных протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи в области 2.88–3.13 м.д. ($C^1H_AH_B$) и 3.76–3.94 м.д. ($C^1H_AH_B$). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Отсутствие сигнала протона енолизированной карбонильной группы в положении 3 гетероцикла в некоторых соединениях обусловлено значительным его уширением вследствие обменных процессов [238].

Таблица 2.30

Спектральные характеристики 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23а–у**, **24а–р**, **25а–п**, **26а, б**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , KBr	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.
23а	3400 (NH ₂), 3240 (OH), 1704 (CO _{лакта} м.), 1632 (CO _{кет.}), 1372, 1164 (SO ₂)	2.10 с (3H, CH ₃), 6.26 с (1H, C ⁵ H), 6.86-7.89 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23б	3360 (NH ₂), 3272 (OH), 1640 (CO _{лакта} м.), 1612 (CO _{кет.}), 1364, 1156 (SO ₂)	6.56 с (1H, C ⁵ H), 7.11-8.09 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23в	3340 (NH ₂), 3248 (OH), 1688 (CO _{лакта} м.), 1632 (CO _{кет.}), 1328, 1168 (SO ₂)	1.12 с (9H, (CH ₃) ₃ C), 6.29 с (1H, C ⁵ H), 7.10-7.97 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 10.85 уш. с (1H, OH)
23г	3400 (NH ₂), 3160 (OH), 1668 (CO _{лакта} м.), 1616 (CO _{кет.}), 1380, 1164 (SO ₂)	3.80 с (3H, CH ₃ O), 6.31 с (1H, C ⁵ H), 7.12-8.03 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23д	3340 (NH ₂), 3150 (OH), 1688 (CO _{лакта} м.), 1624 (CO _{кет.}), 1388, 1164 (SO ₂)	6.32 с (1H, C ⁵ H), 7.06-7.97 м (16H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 10.83 уш. с (1H, OH)
23е	3340 (NH ₂), 3256 (OH), 1696 (CO _{лакта} м.), 1648 (CO _{кет.}), 1356, 1172 (SO ₂)	6.53 с (1H, C ⁵ H), 7.19-7.93 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23ё	3400 (NH ₂), 3264 (OH), 1672 (CO _{лакта} м.), 1624 (CO _{кет.}), 1376, 1164 (SO ₂)	6.51 с (1H, C ⁵ H), 7.22-7.95 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23ж	3360 (NH ₂), 3192 (OH), 1692 (CO _{лакта} м.), 1632 (CO _{кет.}), 1380, 1168 (SO ₂)	6.34 с (1H, C ⁵ H), 6.96-7.90 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 10.81 уш. с (1H, OH)
23з	3390 (NH ₂), 3290 (OH), 1656 (CO _{лакта} м.), 1600 (CO _{кет.}), 1376, 1168 (SO ₂)	2.31 с (3H, CH ₃ CO), 6.00 с (1H, C ⁵ H), 7.04-7.80 м (11H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23и	3296 (NH ₂), 3160 (OH), 1712 (CO _{лакта} м.), 1664 (CO _{кет.}), 1376, 1168 (SO ₂)	2.31 с (3H, CH ₃ CO), 6.01 с (1H, C ⁵ H), 7.00-7.67 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23й	3304 (NH ₂), 3215 (OH), 1720 (CO _{лакта} м.), 1648 (CO _{кет.}), 1368, 1168 (SO ₂)	2.33 с (3H, CH ₃ CO), 6.05 с (1H, C ⁵ H), 6.83-7.80 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)

23к	3304 (NH ₂), 3160 (OH), 1716 (CO _{лакта} м.), 1644 (CO _{кет.}), 1344, 1168 (SO ₂)	2.34 с (3H, CH ₃ CO), 6.15 с (1H, C ⁵ H), 6.83-7.63 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23л	3440 (NH ₂), 3264 (OH), 1708 (CO _{лакта} м.), 1632 (CO _{кет.}), 1368, 1152 (SO ₂)	6.31 с (1H, C ⁵ H), 7.10-7.79 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.50 уш. с (1H, OH)
23м	3464 (NH ₂), 3240 (OH), 1696 (CO _{лакта} м.), 1640 (CO _{кет.}), 1372, 1164 (SO ₂)	6.30 с (1H, C ⁵ H), 6.75-7.87 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.60 уш. с (1H, OH)
23н	3390 (NH ₂), 3280 (OH), 1692 (CO _{лакта} м.), 1656 (CO _{кет.}), 1372, 1160 (SO ₂)	6.46 с (1H, C ⁵ H), 7.10-7.99 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23о	3370 (NH ₂), 3240 (OH), 1692 (CO _{лакта} м.), 1632 (CO _{кет.}), 1376, 1168 (SO ₂)	3.56 с (3H, CH ₃ O), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.39 с (1H, C ⁵ H), 6.50-7.77 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23п	3416 (NH ₂), 3150 (OH), 1688 (CO _{лакта} м.), 1624 (CO _{кет.}), 1388, 1160 (SO ₂)	6.34 с (1H, C ⁵ H), 6.75-7.82 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.64 уш. с (1H, OH)
23р	3352 (NH ₂), 3208 (OH), 1704 (CO _{лакта} м.), 1652 (CO _{кет.}), 1380, 1160 (SO ₂)	2.35 с (3H, CH ₃ CO), 6.29 с (1H, C ⁵ H), 7.18-8.07 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23с	3440 (NH ₂), 3180 (OH), 1680 (CO _{лакта} м.), 1636 (CO _{кет.}), 1384, 1168 (SO ₂)	6.32 с (1H, C ⁵ H), 6.75-7.81 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23т	3400 (NH ₂), 3210 (OH), 1712 (CO _{лакта} м.), 1640 (CO _{кет.}), 1372, 1152 (SO ₂)	6.58 с (1H, C ⁵ H), 7.12-7.83 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)
23у	3390, 3280 (NH ₂), 3180 (OH), 1712 (CO _{лакта} м.), 1616 (CO _{кет.}), 1336, 1160 (SO ₂)	2.29 с (3H, CH ₃), 3.53 с (3H, CH ₃ O), 6.25 с (1H, C ⁵ H), 6.60-7.98 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 10.82 уш. с (1H, OH)
24а	3376, 3344, 3280 (NH ₂ , NH), 3152 (OH), 1692 (CON), 1628 (CO), 1388, 1144 (SO ₂)	6.34 с (1H, C ⁵ H), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.06-7.64 м (14H, CH _{Ar}), 11.72 уш. с (1H, OH)
24б	3416, 3288 (NH ₂ , NH), 3192 (OH), 1692 (CON), 1628 (CO), 1384, 1144 (SO ₂)	6.26 с (1H, C ⁵ H), 6.56 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.28-7.60 м (13H, CH _{Ar})
24в	3416, 3344 (NH ₂ , NH), 3200 (OH), 1696 (CON), 1632 (CO), 1380, 1144 (SO ₂)	6.29 с (1H, C ⁵ H), 6.57 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.09-7.72 м (13H, CH _{Ar})
24г	3424, 3336 (NH ₂ , NH), 3192 (OH), 1692 (CON), 1636 (CO), 1384, 1144 (SO ₂)	6.43 с (1H, C ⁵ H), 6.58 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.78-7.86 м (12H, CH _{Ar}), 11.80 уш. с (1H, OH)
24д	3416, 3376 (NH ₂ , NH), 3208 (OH), 1696 (CON), 1632 (CO), 1376, 1144 (SO ₂)	6.46 с (1H, C ⁵ H), 6.59 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.34-8.00 м (12H, CH _{Ar}), 12.10 уш. с (1H, OH)
24е	3416, 3288 (NH ₂ , NH), 3176 (OH), 1692 (CON), 1632 (CO), 1380, 1144 (SO ₂)	3.58 с (3H, CH ₃ O), 6.21 с (1H, C ⁵ H), 6.57 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.18-7.61 м (13H, CH _{Ar})
24ё	3456, 3352 (NH ₂ , NH), 3168 (OH), 1688 (CON), 1632 (CO), 1380, 1144 (SO ₂)	6.29 с (1H, C ⁵ H), 6.59 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.12-7.72 м (12H, CH _{Ar})
24ж	3432, 3328 (NH ₂ , NH), 3160 (OH), 1692 (CON), 1632 (CO), 1384, 1144 (SO ₂)	6.49 с (1H, C ⁵ H), 6.58 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.36-8.00 м (12H, CH _{Ar})
24з	3448, 3352 (NH ₂ , NH), 3192 (OH), 1678 (CON), 1628 (CO), 1376, 1140 (SO ₂)	6.45 с (1H, C ⁵ H), 6.64 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.06-7.87 м (13H, CH _{Ar})

24и	3424, 3344 (NH ₂ , NH), 3152 (OH), 1692 (CON), 1632 (CO), 1380, 1144 (SO ₂)	6.28 с (1H, C ⁵ H), 6.61 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.31-7.79 м (12H, CH _{Ar})
24к	3440, 3376, 3336 (NH ₂ , NH), 3192 (OH), 1692 (CON), 1616 (CO), 1376, 1144 (SO ₂)	3.76 с (3H, CH ₃ O), 6.28 с (1H, C ⁵ H), 6.59 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.85-7.95 м (12H, CH _{Ar})
24л	3440, 3384, 3336 (NH ₂ , NH), 3200 (OH), 1696 (CON), 1624 (CO), 1376, 1144 (SO ₂)	3.86 с (3H, CH ₃ O), 6.41 с (1H, C ⁵ H), 6.69 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.10-8.11 м (12H, CH _{Ar})
24м	3424, 3256 (NH ₂ , NH), 3208 (OH), 1688 (CON), 1632 (CO), 1352, 1144 (SO ₂)	6.49 с (1H, C ⁵ H), 6.61 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.42-7.95 м (12H, CH _{Ar}), 10.03 уш. с (1H, OH)
24н	3416, 3272 (NH ₂ , NH), 3200 (OH), 1692 (CON), 1632 (CO), 1376, 1144 (SO ₂)	6.31 с (1H, C ⁵ H), 6.61 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.85-7.74 м (13H, CH _{Ar})
24о	3448, 3344, 3272 (NH ₂ , NH), 3176 (OH), 1692 (CON), 1628 (CO), 1388, 1144 (SO ₂)	6.47 с (1H, C ⁵ H), 6.59 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.34-8.00 м (13H, CH _{Ar})
24п	3416, 3344 (NH ₂ , NH), 3195 (OH), 1688 (CON), 1628 (CO), 1380, 1144 (SO ₂)	1.20 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 3.83 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.49 Гц), 6.16 с (1H, C ⁵ H), 6.59 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 6.75-7.80 м (12H, CH _{Ar}), 8.84 с (1H, OH _{фен.})
24р	3440, 3328 (NH ₂ , NH), 3168 (OH), 1688 (CON), 1632 (CO), 1376, 1152 (SO ₂)	2.29 с (3H, CH ₃), 6.45 с (1H, C ⁵ H), 6.61 с [4H, NHC(=NH)NH ₂], 7.10-7.84 м (12H, CH _{Ar})
25а	3272 (NH), 3130 (OH), 1710 (CO _{лактам.}), 1696 (CO _{амид.}), 1624 (CO _{кет.}), 1376, 1176 (SO ₂)	1.31 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 1.89 с (3H, CH ₃ CO), 4.07 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 6.33 с (1H, C ⁵ H), 6.85-8.02 м (12H, CH _{Ar}), 11.89 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25б	3280 (NH), 3120 (OH), 1720 (CO _{лактам.}), 1696 (CO _{амид.}), 1636 (CO _{кет.}), 1372, 1168 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 1.91 с (3H, CH ₃ CO), 4.09 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 6.41 с (1H, C ⁵ H), 6.96-7.93 м (12H, CH _{Ar}), 11.80 уш. с (1H, OH), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25в	3272 (NH), 3180 (OH), 1720 (CO _{лактам.}), 1692 (CO _{амид.}), 1624 (CO _{кет.}), 1372, 1172 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 1.90 с (3H, CH ₃ CO), 4.09 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.9 Гц), 6.53 с (1H, C ⁵ H), 6.96-7.87 м (12H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, OH), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25г	3312 (NH), 3112 (OH), 1712 (CO _{лактам.}), 1680 (CO _{амид.}), 1612 (CO _{кет.}), 1368, 1168 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 6.39 с (1H, C ⁵ H), 7.27-7.92 м (12H, CH _{Ar}), 12.07 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25д	3328 (NH), 3160 (OH), 1712 (CO _{лактам.}), 1660 (CO _{амид.}), 1632 (CO _{кет.}), 1360, 1160 (SO ₂)	1.86 с (3H, CH ₃ CO), 6.31 с (1H, C ⁵ H), 7.03-7.86 м (12H, CH _{Ar}), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25е	3400 (NH), 3232 (OH), 1710 (CO _{лактам.}), 1680 (CO _{амид.}), 1636 (CO _{кет.}), 1372, 1168 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 6.38 с (1H, C ⁵ H), 7.40-7.91 м (12H, CH _{Ar}), 12.07 уш. с (1H, SO ₂ NH)

25ё	3260 (NH), 3100 (OH), 1708 (CO _{лакт.}), 1670 (CO _{амид.}), 1616 (CO _{кет.}), 1372, 1168 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 6.31 с (1H, C ⁵ H), 7.23-7.93 м (13H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25ж	3240 (NH), 3140 (OH), 1725 (CO _{лакт.}), 1704 (CO _{амид.}), 1636 (CO _{кет.}), 1372, 1160 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 6.55 с (1H, C ⁵ H), 7.05-7.88 м (12H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH), 12.25 уш. с (1H, OH)
25з	3232 (NH), 3100 (OH), 1728 (CO _{лакт.}), 1684 (CO _{амид.}), 1640 (CO _{кет.}), 1376, 1164 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 3.57 с (3H, CH ₃ O), 6.25 с (1H, C ⁵ H), 6.63-7.97 м (12H, CH _{Ar}), 11.91 уш. с (1H, SO ₂ NH), 11.94 уш. с (1H, OH)
25и	3280 (NH), 3160 (OH), 1720 (CO _{лакт.}), 1680 (CO _{амид.}), 1628 (CO _{кет.}), 1368, 1168 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 7.01 с (1H, C ⁵ H), 7.16-7.99 м (13H, CH _{Ar}), 11.94 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25к	3232 (NH), 3100 (OH), 1692 (CO _{лакт.}), 1652 (CO _{амид.}), 1624 (CO _{кет.}), 1372, 1172 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 3.76 с (3H, CH ₃ O), 6.35 с (1H, C ⁵ H), 6.85-8.00 м (12H, CH _{Ar}), 11.96 уш. с (1H, OH), 12.01 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25л	3232 (NH), 3156 (OH), 1716 (CO _{лакт.}), 1688 (CO _{амид.}), 1627 (CO _{кет.}), 1368, 1166 (SO ₂)	1.87 с (3H, CH ₃ CO), 6.30 с (1H, C ⁵ H), 7.08-7.79 м (13H, CH _{Ar}), 11.91 с (1H, SO ₂ NH)
25м	3256 (NH), 3124 (OH), 1727 (CO _{лакт.}), 1682 (CO _{амид.}), 1636 (CO _{кет.}), 1381, 1169 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 3.60 с (3H, CH ₃ O), 6.26 с (1H, C ⁵ H), 6.58-7.88 м (12H, CH _{Ar}), 11.88 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25н	3250 (NH), 3112 (OH), 1724 (CO _{лакт.}), 1694 (CO _{амид.}), 1622 (CO _{кет.}), 1377, 1145 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.07 с (1H, C ⁵ H), 7.41-8.01 м (12H, CH _{Ar}), 12.00 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25о	3392 (NH), 3232 (OH), 1728 (CO _{лакт.}), 1656 (CO _{амид.}), 1632 (CO _{кет.}), 1360, 1172 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.82 с (1H, C ⁵ H), 6.90-7.99 м (12H, CH _{Ar}), 11.93 уш. с (1H, SO ₂ NH)
25п	3258 (NH), 3144 (OH), 1711 (CO _{лакт.}), 1690 (CO _{амид.}), 1600 (CO _{кет.}), 1369, 1170 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 3.77 с (3H, CH ₃ O), 6.33 с (1H, C ⁵ H), 6.95-7.88 м (12H, CH _{Ar}), 11.91 уш. с (1H, SO ₂ NH)
26а	3163 (NH), 3106 (OH), 1685 (CO _{лакт.}), 1620 (CO _{кет.}), 1371, 1145 (SO ₂)	3.82 с (3H, CH ₃ O), 6.36 с (1H, C ⁵ H), 6.80 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.6 Гц), 6.97-7.82 м (12H, CH _{Ar}), 7.21 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.6 Гц), 11.50 уш. с (1H, OH), 12.64 уш. с (1H, SO ₂ NH)
26б	—	3.82 с (3H, CH ₃ O), 6.33 с (1H, C ⁵ H), 6.80 д (1H, C ⁵ H _{тиаз.} , J 4.8 Гц), 6.96-7.84 м (12H, CH _{Ar}), 7.22 д (1H, C ⁴ H _{тиаз.} , J 4.8 Гц), 12.50 уш. с (1H, SO ₂ NH)

В спектре ЯМР ¹³C соединения (**24д**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода (δ_C , м.д.): 60.18 (C⁵H), 151.28 (=C–OH), 158.15 [NHC(=NH)NH₂], 164.87 (N–C=O), 187.89 м.д. (C=O).

Для подтверждения положения химического сдвига атома углерода в остатке сульфонилгуанидинового фрагмента соединения (**24д**) нами был измерен

спектр ЯМР ^{13}C сульфатуанидина, в котором химический сдвиг гуанидинового атома углерода находится при 157.94 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (**26a**) присутствуют сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода (δ_{C} , м.д.): 55.56 (CH_3O), 60.60 (C^5H), 148.27 ($=\text{C}-\text{OH}$), 164.79 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 187.55 м.д. ($\text{C}=\text{O}$).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (**26б**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода (δ_{C} , м.д.): 55.49 (CH_3O), 60.63 (C^5H), 148.26 ($=\text{C}-\text{OH}$), 165.24 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 187.55 м.д. ($\text{C}=\text{O}$).

В масс-спектрах соединений **23–27** присутствуют пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру. Данные масс-спектров соединений (**23п**, **24а**, **г**, **25б–г**, **ж**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3). Вследствие присутствия в молекуле соединений (**24г**, **25г**, **ж**, **27б**, **в**, **е**, **ё**, **з**) атомов брома или хлора молекулярный пик прописывается дублетом пиков ионов, различающихся по массе на две единицы [239] (таблица 2.31, глава 3).

Таблица 2.31

Спектральные характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27а–н**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1} , KBr	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), m/z
27a	3380, 3280 (NH_2), 3140 (OH), 1672 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1616 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1380, 1160 (SO_2)	1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.9 Гц), 2.82 м (2H, C^2H_2), 2.92 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.57 с (3H, CH_3O), 3.75 с (3H, CH_3O), 3.94 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.00 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.9 Гц), 5.74 с (1H, C^5H), 6.68-7.69 м (13H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.50 уш. с (1H, OH)	566 $[M]^+$
27б	3424, 3352 (NH_2), 3120 (OH), 1676 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1628 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1344, 1164 (SO_2)	2.83 м (2H, C^2H_2), 2.91 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.86 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.41 с (1H, C^5H), 6.95-7.68 м (14H, CH_{Ar} , SO_2NH_2)	618, 620, 622 $[M]^+$

27в	3408, 3296 (NH ₂), 3104 (OH), 1688 (CO _{лактaм.}), 1632 (CO _{кет.}), 1352, 1168 (SO ₂)	2.82 м (2H, C ² H ₂), 2.92 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.85 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.42 с (1H, C ⁵ H), 6.96-7.92 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 12.00 уш. с (1H, OH)	574, 576, 578 [M] ⁺
27г	3400, 3320 (NH ₂), 3104 (OH), 1672 (CO _{лактaм.}), 1628 (CO _{кет.}), 1352, 1164 (SO ₂)	2.86 м (2H, C ² H ₂), 2.98 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.88 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.66 с (1H, C ⁵ H), 7.22-8.26 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)	—
27д	3456, 3352 (NH ₂), 3120 (OH), 1664 (CO _{лактaм.}), 1616 (CO _{кет.}), 1348, 1164 (SO ₂)	2.82 м (2H, C ² H ₂), 2.90 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.50 с (1H, C ⁵ H), 7.13-7.79 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.92 уш. с (1H, OH)	498 [M] ⁺
27е	3408, 3288 (NH ₂), 3120 (OH), 1672 (CO _{лактaм.}), 1628 (CO _{кет.}), 1344, 1164 (SO ₂)	2.82 м (2H, C ² H ₂), 2.91 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.51 с (1H, C ⁵ H), 7.11-7.73 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 12.10 уш. с (1H, OH)	558, 560 [M] ⁺
27ё	3416, 3296 (NH ₂), 3112 (OH), 1684 (CO _{лактaм.}), 1632 (CO _{кет.}), 1344, 1164 (SO ₂)	2.74 м (2H, C ² H ₂), 2.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.73 с (3H, CH ₃ O), 3.80 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.83 с (3H, CH ₃ O), 5.64 с (1H, C ⁵ H), 6.45-7.74 м (13H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.75 уш. с (1H, OH)	600, 602 [M] ⁺
27ж	3360, 3300 (NH ₂), 3112 (OH), 1672 (CO _{лактaм.}), 1632 (CO _{кет.}), 1348, 1164 (SO ₂)	2.93 м (2H, C ² H ₂), 3.13 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.93 м (1H, C ¹ H _A H _B), 6.11 с (1H, C ⁵ H), 7.30-7.94 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)	—
27з	3380, 3285 (NH ₂), 3100 (OH), 1684 (CO _{лактaм.}), 1624 (CO _{кет.}), 1376, 1164 (SO ₂)	2.73 м (2H, C ² H ₂), 2.88 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.81 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.84 с (3H, CH ₃ O), 5.83 с (1H, C ⁵ H), 6.88-7.73 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.80 уш. с (1H, OH)	570, 572 [M] ⁺
27и	3420, 3290 (NH ₂), 3112 (OH), 1672 (CO _{лактaм.}), 1612 (CO _{кет.}), 1376, 1160 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.96 Гц), 2.88 м (2H, C ² H ₂), 2.90 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 4.09 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.96 Гц), 5.49 с (1H, C ⁵ H), 6.93-7.73 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.55 уш. с (1H, OH)	524 [M] ⁺
27к	3400, 3280 (NH ₂), 3120 (OH), 1672 (CO _{лактaм.}), 1610 (CO _{кет.}), 1376, 1160 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.95 Гц), 2.89 м (2H, C ² H ₂), 2.90 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.84 м (1H, C ¹ H _A H _B), 4.09 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.95 Гц), 5.97 с (1H, C ⁵ H), 6.94-7.73 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.70 уш. с (1H, OH)	—

27л	3440, 3310 (NH ₂), 3112 (OH), 1672 (CO _{лакта} м.), 1620 (CO _{кет.}), 1376, 1164 (SO ₂)	1.32 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.97 Гц), 2.87 м (2H, C ² H ₂), 2.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.89 м (1H, C ¹ H _A H _B), 4.08 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.97 Гц), 5.46 с (1H, C ⁵ H), 6.93-7.73 м (15H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.50 уш. с (1H, OH)	506 [M] ⁺
27м	3376, 3304 (NH ₂), 3100 (OH), 1664 (CO _{лакта} м.), 1612 (CO _{кет.}), 1344, 1160 (SO ₂)	2.84 м (2H, C ² H ₂), 2.93 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.65 с (6H, 2CH ₃ O), 3.76 с (3H, CH ₃ O), 3.91 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.35 с (1H, C ⁵ H), 6.75- 7.69 м (13H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂)	–
27н	3300 (NH ₂), 3110 (OH), 1670 (CO _{лакта} м.), 1625 (CO _{кет.}), 1325, 1160 (SO ₂)	2.86 м (2H, C ² H ₂), 2.91 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.76 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.82 с (1H, C ⁵ H), 6.88-7.68 м (13H, CH _{Ar} , CH _{тиофен} , SO ₂ NH ₂)	–

Все полученные соединения **23–27** дают красное окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их преимущественно в енольной форме, которая является устойчивой за счёт внутримолекулярной водородной связи.

Следует отметить, что в случае сульфаниламидов, содержащих в сульфамидной группе гетероциклический заместитель (сульфадимидин, сульфатиазол) реакция протекает с трудом, что, очевидно, связано со стерическими препятствиями, вызванными объёмным гетероциклическим заместителем, а также пониженной нуклеофильностью первичной аминогруппы за счёт специфического влияния гетероциклической системы (тиазолового и пиримидинового цикла). Попытки получения целевых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе реакции метилового эфира ацилпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и сульфадимидина в качестве аминоконпоненты были безуспешными, во всех случаях выделены исходные соединения.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.1) отражены в публикациях:

Синтез и антибактериальная активность 1-(4-аминосульфонилфенил)-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 // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т.47, № 7. – С. 31-33.

Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-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.

Патент (РФ) 2644161. 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.

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 // Хим.-фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 25-28.

Синтез и биологическая активность 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-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.

Синтез и антибактериальная активность 1-[2-(4-аминосульфонилфенил)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 // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 32-34.

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

Интерес к синтезу 1,4,5-тризамещённых тетрагидропиррол-2,3-дионов обусловлен как биологической активностью, так и синтетическими возможностями данных соединений [12, 13]. Так как 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны содержат две реакционноспособные карбонильные группы в положении 3 и 4 гетероцикла, в реакциях с моно- и бинуклеофильными реагентами легко образуют аминопроизводные и различные конденсированные гетероциклические системы [10, 12, 13, 238].

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*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**23д, е, л-н, у, 24л, м, 25ё, л**) и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-

пирролин-2-онов (**27з–н**) с ароматическими аминами, такими как *n*-толуидин, *o*-толуидин, *o*-аминофенол, 4-этиланилин, *n*-фенетидин, 3-хлоранилин, *n*-анизидин.

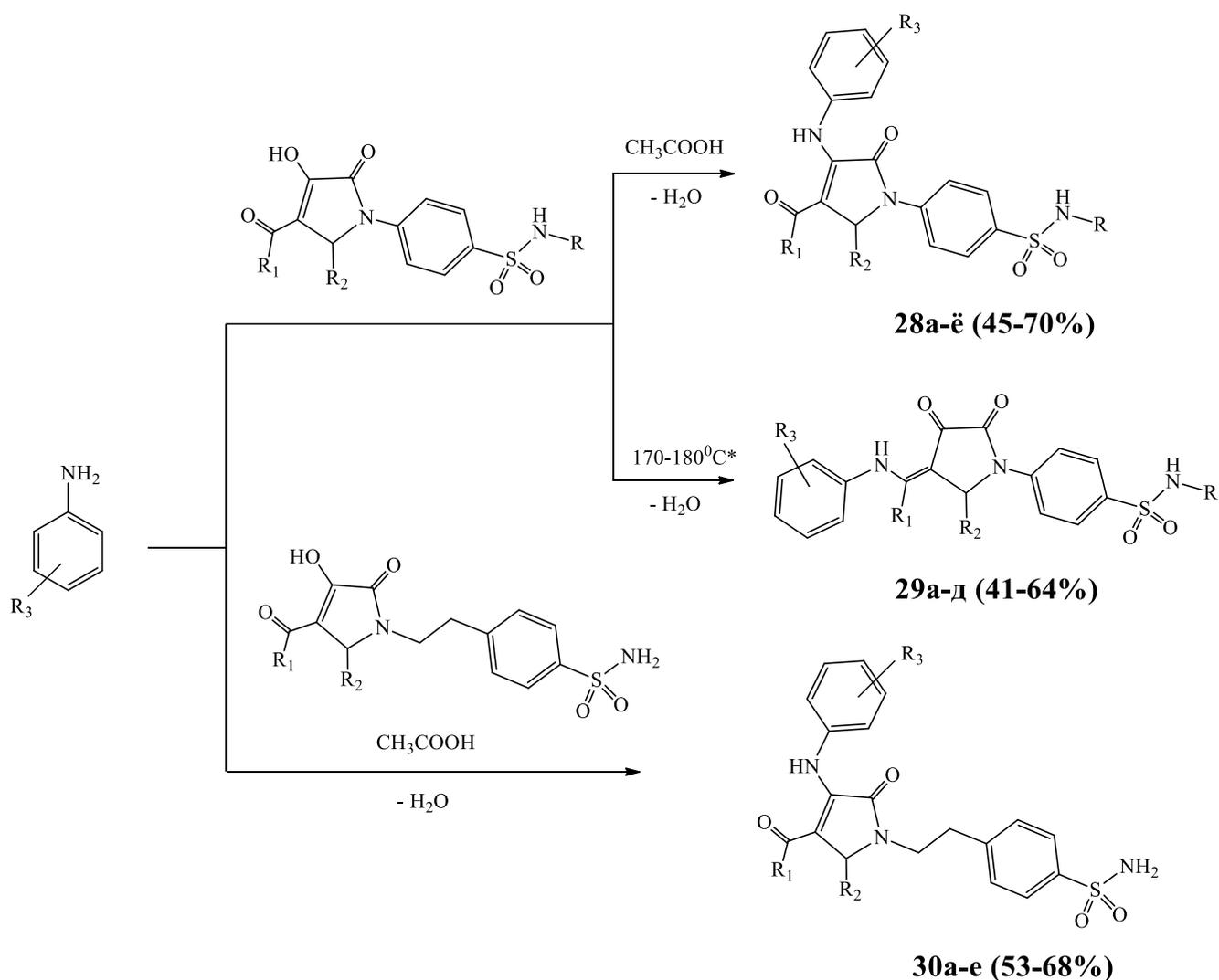
Проведенные исследования показали, что в зависимости от условий реакции и структуры исходного субстрата реакция может протекать как по положению 3 гетероцикла с образованием соответствующих 3-ариламинопроизводных 3-пирролин-2-онов, так и по атому углерода карбонильной группы боковой цепи в положении 4 гетероцикла с образованием 1-замещённых 5-арил-4-[арил(ариламино)метилен]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*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-оны (**28а–ё**) и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-оны (**30а–е**) (схема 2.25) [308–312].

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)метилен]тетрагидропиррол-2,3-дионы (**29а–г**). Соединение (**29д**) образуется при проведении реакции в ледяной уксусной кислоте (схема 2.25) [308].

Соединения **28–30** представляют собой кристаллические вещества от ярко-жёлтого до оранжевого цвета, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, диоксане, ацетонитриле, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **28–30** приведены в таблице 2.32. Строение соединений **28–30** подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.33).



*CH₃COOH для соединения (29д).

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

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

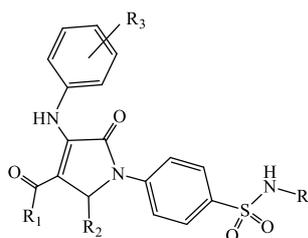
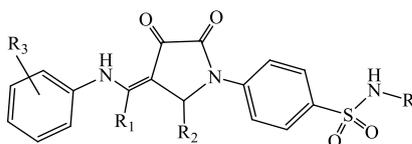
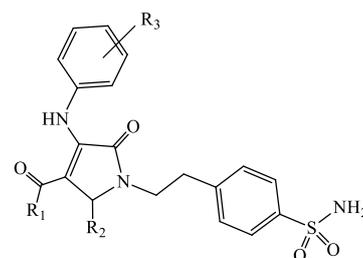
30a-е: R₁ = 4-EtOC₆H₄ (**а-в**), 4-BrC₆H₄ (**г, д**), 4-MeOC₆H₄ (**е**); R₂ = 4-FC₆H₄ (**а**), C₆H₅ (**б**), 2-ClC₆H₄ (**в**), 2-MeOC₆H₄ (**г**), C₄H₃S (тиофен-2-ил) (**д**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**е**); R₃ = 3-Cl (**а-в**), 4-Me (**г-е**).

Протекание реакции исходных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами по двум направлениям объясняется, по-видимому, тем, что как ранее было установлено, соединения, содержащие в своём составе оксалильную группу, хотя и находятся преимущественно в енольной форме реагируют с нуклеофильными реагентами в кетонной форме [229]. Поэтому при сплавлении реагентов образуются продукты замещения атома кислорода боковой цепи в положении 4, так как карбонильная группа существует в кетонной форме (**29а–г**) (схема 2.25). При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте происходит изомеризация исходных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов в кетонную форму, в которой карбонильная группа в положении 3 подвергается атаке ароматическими аминами с образованием соответствующих 3-ариламинопроизводных (**28а–ё**, **30а–е**) (схема 2.25). Получение в данной реакции 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-(4-нитрофенил)-4-[4-хлорфенил(4-этилфениламино)метиле]тетрагидропиррол-2,3-диона (**29д**) объясняется, по-видимому, сильным электроноакцепторным действием NO₂-группы в *п*-положении арильного заместителя в положении 5 гетероцикла, на карбонильную группу боковой цепи, что приводит к образованию соединения (**29д**).

В ИК спектрах соединений **28–30** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH₂ и NH связей (3440–3100 см⁻¹), лактамной карбонильной группы (1712–1664 см⁻¹), кетонной карбонильной группы (1646–1600 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1380–1336, 1168–1144 см⁻¹), в соединениях (**28е**, **ё**) – амидной карбонильной группы (1676–1653 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**29а–д**) присутствуют сигналы ароматических протонов и протонов SO₂NH₂ группы (6.20–7.80 м.д.), синглет протона C⁵H пирролинового цикла (6.11–6.37 м.д.), синглет протона NH группы в положении 3 гетероцикла (12.40–12.53 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Физико-химические характеристики 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**28а–ё**), 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-[арил(ариламино)метилен]тетрагидропиррол-2,3-дионов (**29а–д**) и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**30а–е**)

**28а–ё****29а–д****30а–е**

Соединение	R	R ₁	R ₂	R ₃	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
28а	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-Et	65	206-208	C ₃₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S
28б	H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-Et	63	168-170	C ₃₁ H ₂₅ ClFN ₃ O ₄ S
28в	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-EtO	69	152-154	C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₆ S
28г	C(=NH)NH ₂	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeO	45	206-208	C ₃₁ H ₂₅ BrN ₆ O ₇ S
28д	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	4-MeO	60	177-179	C ₃₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₆ S
28е	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	4-Me	66	253-255	C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S
28ё	Ac	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-Me	70	239-241	C ₃₂ H ₂₆ BrN ₃ O ₅ S
29а	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Me	41	274-275	C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ S
29б	H	C ₆ H ₅	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Me	64	323-324	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₆ S
29в	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2-Me	49	274-275	C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ S
29г	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2-OH	45	258-260	C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₅ S
29д	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Et	59	275-277	C ₃₁ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ S
30а	–	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3-Cl	60	190-192	C ₃₃ H ₂₉ ClFN ₃ O ₅ S

30б	–	4-EtOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	3-Cl	53	211-213	C ₃₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₅ S
30в	–	4-EtOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3-Cl	58	140-142	C ₃₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₅ S
30г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-Me	68	150-152	C ₃₃ H ₃₀ BrN ₃ O ₅ S
30д	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	4-Me	55	192-194	C ₃₀ H ₂₆ BrN ₃ O ₄ S ₂
30е	–	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	4-Me	61	193-195	C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₇ S

Примечание: C₄H₃S (тиофен-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**28а–ё**, **30а–е**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протона C⁵N пирролинового цикла (5.37–6,68 м.д.), синглет протона NH группы в положении 3 гетероцикла (8.47–9.14 м.д.), в соединениях (**28г**, д) – синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.58–6.59 м.д.), в соединениях (**28е**, ё) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.87–1.88 м.д.) и уширенный синглет протона SO₂NH группы (11.88–11.91 м.д.), в соединениях (**28а–в**, **30**) синглет протонов SO₂NH₂ группы находится в области ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹H соединений (**30а–е**) дополнительно прописывается мультиплет двух протонов метиленовой группы в положении 2 алифатической цепи при 2.81–2.87 м.д., два мультиплета энантиотопных протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи в области 2.91–2.98 м.д. (C¹H_AH_B) и 3.76–3.85 м.д. (C¹H_AH_B). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Спектральные характеристики 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**28а–ё**), 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-[арил(ариламино)метилен]тетрагидропиррол-2,3-дионов (**29а–д**) и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**30а–е**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
28а	3296, 3210 (NH_2 , NH), 1700 (CON), 1640 (CO), 1376, 1168 (SO_2)	1.08 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.52 Гц), 2.39 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.52 Гц), 6.36 с (1H, C^5H), 6.66-7.71 м (18H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 8.76 с (1H, NH)
28б	3288, 3220 (NH_2 , NH), 1700 (CON), 1635 (CO), 1352, 1164 (SO_2)	1.09 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.43 Гц), 2.38 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.43 Гц), 6.36 с (1H, C^5H), 6.68-7.71 м (18H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 8.74 с (1H, NH)
28в	3360, 3230 (NH_2 , NH), 1692 (CON), 1620 (CO), 1380, 1160 (SO_2)	1.22 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.95 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 3.52 с (3H, CH_3O), 3.78 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.95 Гц), 6.46 с (1H, C^5H), 6.33-7.72 м (18H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 8.52 с (1H, NH)
28г	3440, 3320, 3200 (NH_2 , NH), 1708 (CON), 1632 (CO), 1352, 1144 (SO_2)	3.64 с (3H, CH_3O), 6.39 с (1H, C^5H), 6.58 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.82–8.18 м (16H, CH_{Ar}), 9.09 с (1H, NH)
28д	3440, 3384, 3220 (NH_2 , NH), 1700 (CON), 1626 (CO), 1356, 1144 (SO_2)	3.65 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 6.36 с (1H, C^5H), 6.59 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.92–7.65 м (16H, CH_{Ar}), 8.47 с (1H, NH)
28е	3300 (NH), 1699 (CON), 1653 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1612 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1351, 1160 (SO_2)	1.88 с (3H, CH_3CO), 2.07 с (3H, CH_3), 6.42 с (1H, C^5H), 6.67-7.79 м (17H, CH_{Ar}), 8.78 с (1H, NH), 11.91 уш. с (1H, SO_2NH)
28ё	3336 (NH), 1704 (CON), 1676 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1600 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1360, 1164 (SO_2)	1.87 с (3H, CH_3CO), 2.11 с (3H, CH_3), 6.68 с (1H, C^5H), 6.99-7.79 м (17H, CH_{Ar}), 8.79 с (1H, NH), 11.88 уш. с (1H, SO_2NH)
29а	3280, 3185, 3100 (NH_2 , NH), 1708 (CON), 1620 (CO), 1368, 1160 (SO_2)	2.15 с (3H, CH_3), 6.14 с (1H, C^5H), 6.51-7.74 м (20H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 12.53 с (1H, NH)
29б	3336, 3264, 3168 (NH_2 , NH), 1712 (CON), 1632 (CO), 1364, 1168 (SO_2)	2.12 с (3H, CH_3), 6.37 с (1H, C^5H), 6.65-7.80 м (19H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 12.48 с (1H, NH)
29в	3304, 3192, 3136 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1616 (CO), 1368, 1160 (SO_2)	2.30 с (3H, CH_3), 6.16 с (1H, C^5H), 6.53-7.76 м (20H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 12.53 с (1H, NH)
29г	3410, 3320, 3200 (NH_2 , NH), 3150 (OH), 1696 (CON), 1620 (CO), 1380, 1164 (SO_2)	6.11 с (1H, C^5H), 6.20-7.74 м (20H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 10.16 с (1H, OH), 12.51 с (1H, NH)
29д	3439, 3300, 3125 (NH_2 , NH), 1708 (CON), 1624 (CO), 1352, 1160 (SO_2)	1.05 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.42 Гц), 2.55 к (2H, CH_3CH_2 , J 7.42 Гц), 6.33 с (1H, C^5H), 6.72-7.79 м (18H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 12.40 с (1H, NH)

30а	3360, 3256 (NH ₂ , NH), 1688 (CON), 1646 (CO), 1380, 1160 (SO ₂)	1.26 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.5 Гц), 2.86 м (2H, C ² H ₂), 2.96 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.81 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.91 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.5 Гц), 5.51 с (1H, C ⁵ H), 6.59-7.70 м (18H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 8.76 с (1H, NH)
30б	3310, 3290, 3256 (NH ₂ , NH), 1688 (CON), 1646 (CO), 1376, 1160 (SO ₂)	1.25 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 2.84 м (2H, C ² H ₂), 2.98 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.80 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.91 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 5.48 с (1H, C ⁵ H), 6.59-7.70 м (18H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 8.74 с (1H, NH)
30в	3360, 3280 (NH ₂ , NH), 1664 (CON), 1644 (CO), 1336, 1168 (SO ₂)	1.25 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.5 Гц), 2.87 м (2H, C ² H ₂), 2.98 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.85 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.97 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.5 Гц), 6.04 с (1H, C ⁵ H), 6.58-7.69 м (18H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 8.84 с (1H, NH)
30г	3296, 3200 (NH ₂ , NH), 1684 (CON), 1624 (CO), 1336, 1160 (SO ₂)	2.13 с (3H, CH ₃), 2.81 м (2H, C ² H ₂), 2.91 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.64 с (3H, CH ₃ O), 3.78 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.91 с (1H, C ⁵ H), 6.75-7.72 м (18H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 9.14 с (1H, NH)
30д	3350, 3264 (NH ₂ , NH), 1672 (CON), 1648 (CO), 1344, 1160 (SO ₂)	2.11 с (3H, CH ₃), 2.85 м (2H, C ² H ₂), 2.91 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.79 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.83 с (1H, C ⁵ H), 6.70-7.68 м (17H, CH _{Ar} , CH _{тиофен} , SO ₂ NH ₂), 9.01 с (1H, NH)
30е	3350, 3264 (NH ₂ , NH), 1688 (CON), 1632 (CO), 1344, 1164 (SO ₂)	2.08 с (3H, CH ₃), 2.84 м (2H, C ² H ₂), 2.95 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.52 с (3H, CH ₃ O), 3.61 с (3H, CH ₃ O), 3.67 с (3H, CH ₃ O), 3.76 м (1H, C ¹ H _A H _B), 5.37 с (1H, C ⁵ H), 6.44-7.71 м (17H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 8.61 с (1H, NH)

Синтезированные соединения **28–30** не дают красного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их преимущественно в енаминной форме.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.1.1) отражены в публикациях:

Взаимодействие 1-(4-аминосульфониленил)-5-арил-4-арил-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.

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

Известно, что в структуре 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов имеются два электрофильных центра – атомы углерода карбонильной группы в положении 3 и

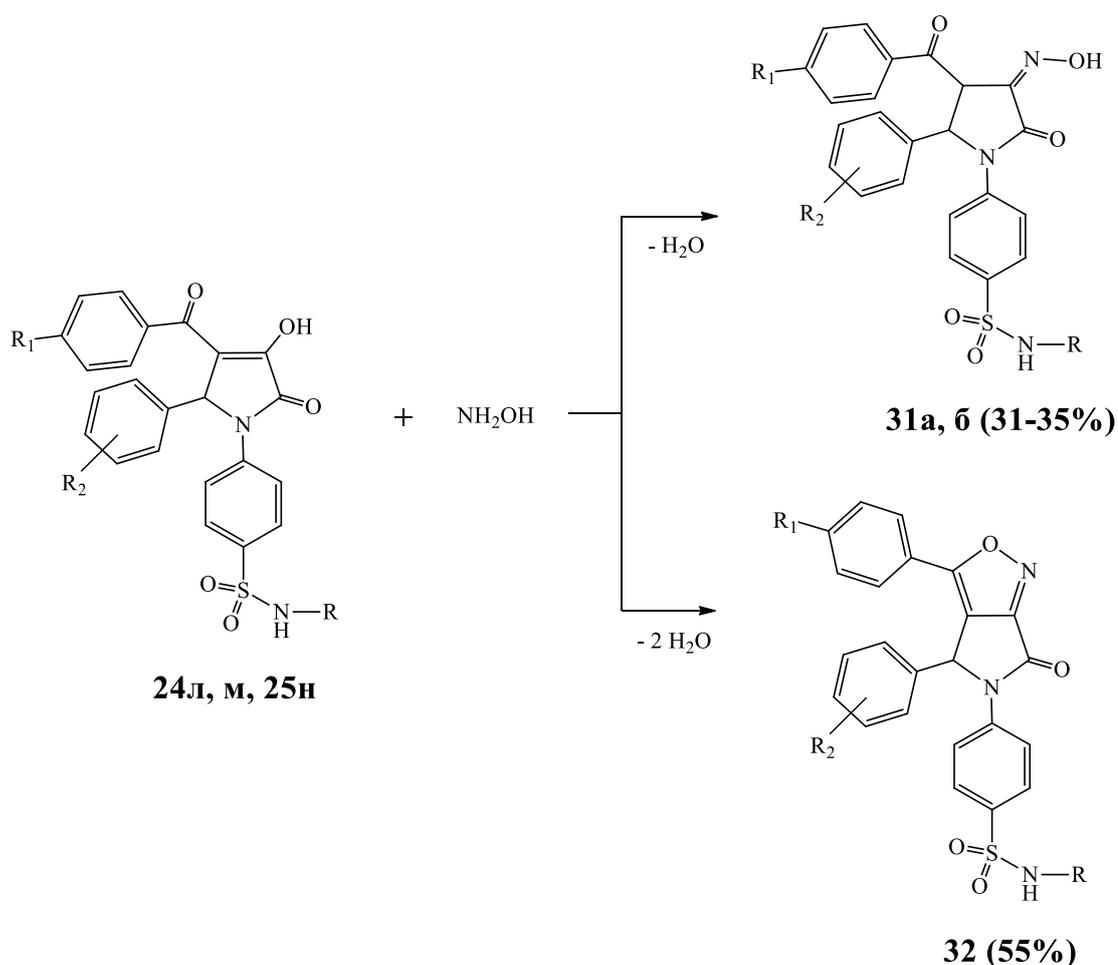
4 гетероцикла, которые подвергаются атаке нуклеофильных реагентов. Как было установлено, тетрагидропиррол-2,3-дионы легко вступают во взаимодействие как с моно-, так и бинуклеофильными реагентами, что позволяет на их основе получать соответствующие аминопроизводные и различные конденсированные гетероциклические системы, обладающие широким спектром фармакологической активности [10, 12, 13, 238, 313].

С целью синтеза новых замещённых тетрагидропиррол-2,3-диона, изучения химических свойств и биологической активности, а также возможности получения на их основе солей с различными металлами нами исследована реакция полученных ранее 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)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-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27г, ё-з**) с бинуклеофильными реагентами (гидроксиламином и гидразингидратом).

Установлено, что при взаимодействии 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**24л, м, 25н**) с гидроксиламином в смеси уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1 образуются соответствующие 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-оны (**31а, 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 2.26).

Соединения (**31а, б, 32**) – белые или светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, изопропанол, ледяной уксусной кислоте, диоксане и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**31а, б, 32**) приведены в таблице 2.34. Строение соединений ряда **31** и **32** подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.35).



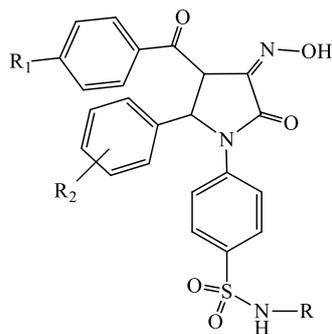
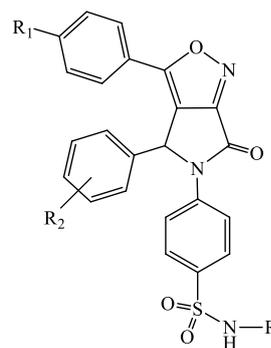
31a, б: $\text{R} = \text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{R}_1 = \text{MeO}$, $\text{R}_2 = 2\text{-Cl}$ (**a**); $\text{R} = \text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{R}_1 = \text{Br}$, $\text{R}_2 = 3\text{-NO}_2$ (**б**).

32: $\text{R} = \text{Ac}$, $\text{R}_1 = \text{Br}$, $\text{R}_2 = 2\text{-NO}_2$.

В ИК спектрах соединений (**31a, б**) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 и NH связей ($3440\text{--}3340\text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы ($3225\text{--}3220\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы ($1712\text{--}1710\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы ($1636\text{--}1632\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1396\text{--}1352\text{ см}^{-1}$ и 1144 см^{-1}).

В ИК спектре соединения (**32**) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH связи (3280 см^{-1}), лактамной карбонильной группы (1700 см^{-1}), амидной карбонильной группы (1624 см^{-1}), SO_2 -группы (1360 см^{-1} и 1156 см^{-1}).

Физико-химические характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**31а, б**) и *N*-{[4-[3-(4-бромфенил)-4-(2-нитрофенил)-6-оксо-4*H*-пирроло[3,4-*c*]изоксазол-5(6*H*)-ил]фенил]сульфонил}ацетамида (**32**)

**31а, б****32**

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
31а	C(=NH)NH ₂	MeO	2-Cl	35	198-200	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₆ S
31б	C(=NH)NH ₂	Br	3-NO ₂	31	231-233	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₆ O ₇ S
32	Ac	Br	3-NO ₂	55	224-226	C ₂₅ H ₁₇ BrN ₄ O ₇ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**31а, б**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина при 6.59 м.д., синглет протона ОН-группы при 8.41–8.59 м.д., два дублета метиновых протонов C⁴H и C⁵H (4.82–4.96 м.д. и 6.27–6.46 м.д., *J*_{4,5} 10,2 Гц).

В спектре ЯМР ¹H соединения (**32**), кроме сигналов ароматических протонов, наблюдается синглет протонов метильной группы ацетильного остатка

при 1.88 м.д., синглет метинового протона C^4H при 6.98 м.д., уширенный синглет протона SO_2NH группы при 11.95 м.д.

Таблица 2.35

Спектральные характеристики 5-арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-онов (**31a, б**) и *N*-{[4-[3-(4-бромфенил)-4-(2-нитрофенил)-6-оксо-4*H*-пирроло[3,4-*c*]изоксазол-5(6*H*)-ил]фенил]сульфонил}ацетамида (**32**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.
31a	3440, 3384 (NH_2 , NH), 3220 (OH), 1712 ($CO_{\text{лакт.}}$), 1636 ($CO_{\text{кет.}}$), 1396, 1144 (SO_2)	3.68 с (3H, CH_3O), 4.82 д (1H, C^4H , J 10.2 Гц), 6.46 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 6.59 с [4H, $NHC(=NH)NH_2$], 6.92–7.87 м (12H, CH_{Ar}), 8.41 с (1H, OH)
31б	3424, 3340 (NH_2 , NH), 3225 (OH), 1710 ($CO_{\text{лакт.}}$), 1632 ($CO_{\text{кет.}}$), 1352, 1144 (SO_2)	4.96 д (1H, C^4H , J 10.2 Гц), 6.27 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 6.59 с [4H, $NHC(=NH)NH_2$], 7.09–8.06 м (12H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, OH)
32	3280 (NH), 1700 ($CO_{\text{лакт.}}$), 1624 ($CO_{\text{амид.}}$), 1360, 1156 (SO_2)	1.88 с (3H, CH_3CO), 6.98 с (1H, C^4H), 7.21–7.97 м (12H, CH_{Ar}), 11.95 уш. с (1H, SO_2NH)

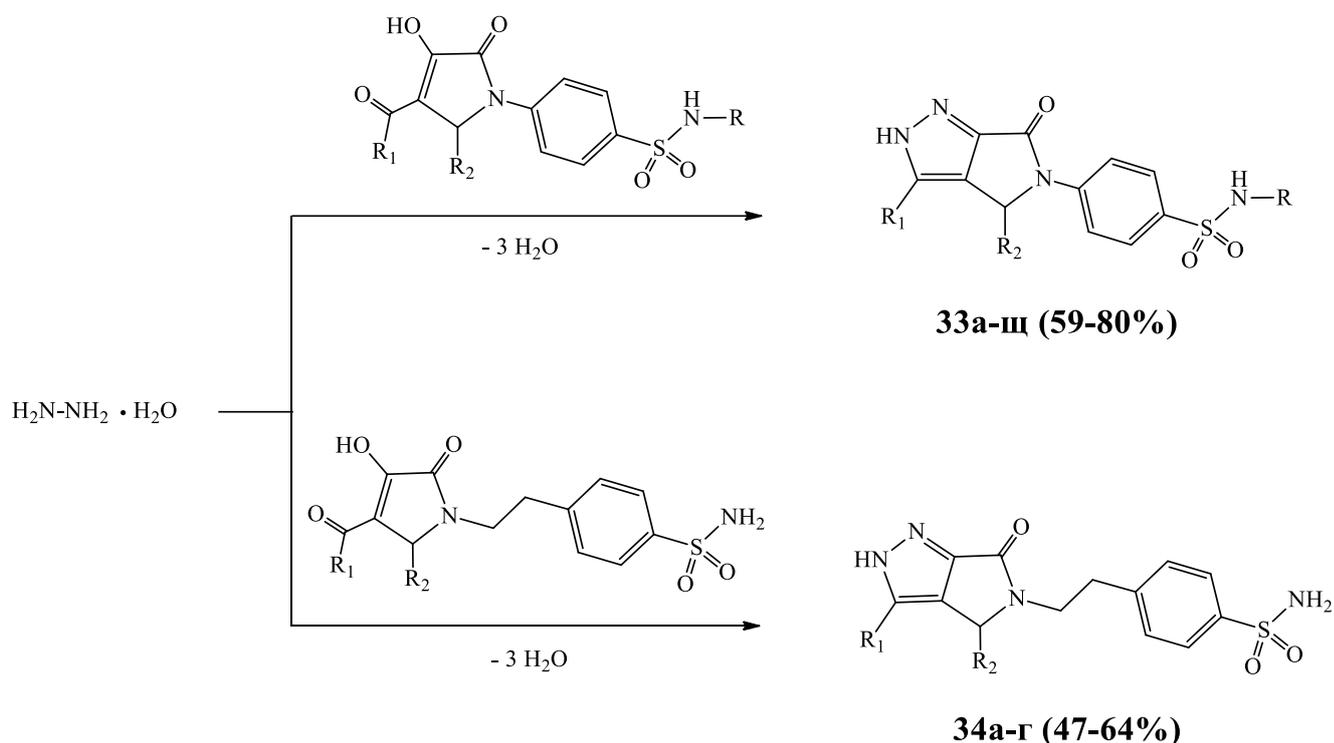
Синтезированные соединения ряда **31** и **32** не дают красного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида.

В литературе отмечено, что конденсированные системы, содержащие пиррольный и пиразольный цикл, представляют значительный интерес, так как обладают широким спектром биологической активности, а именно противовоспалительной, антимикробной, анальгетической, ноотропной, гипогликемической, противовирусной и другими видами активности [12, 13, 314, 315].

С целью получения ранее неизвестных пирроло[3,4-*c*]пиразолов, содержащих фрагменты сульфаниламидов, установления их пространственного строения, изучения биологической активности, а также реакционной способности в реакции солеобразования с различными металлами нами осуществлён синтез новых 5,6-диарил-4-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-

c]пиразол-3-онов (**33а–ш**) и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**34а–г**) взаимодействием 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)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-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-онов (**27г, ё–з**) с гидразингидратом в ледяной уксусной кислоте (схема 2.27) [300, 308, 316–322].

Схема 2.27



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**).

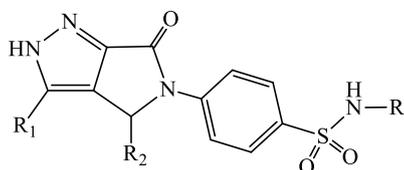
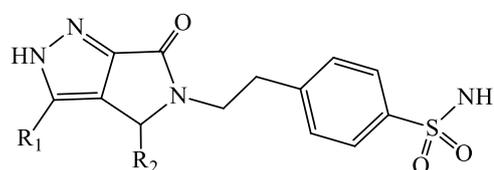
На основании данных литературы следует, что, вероятно, первоначально в реакции образуется соответствующий гидразон, который затем циклизуется в конденсированную систему пирроло[3,4-*c*]пиразола [10, 12, 13].

Соединения (**33а–щ**, **34а–г**) – белые или слегка желтоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, 1,4-диоксане, изопропанол, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**33а–щ**, **34а–г**) приведены в таблице 2.36. Строение соединений (**33а–щ**, **34а–г**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.37), масс-спектроскопии, а также РСА на примере соединений (**33а**, **у**).

Таблица 2.36

Физико-химические характеристики 5,6-диарил-4-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**33а–щ**) и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**34а–г**)

**33а–щ****34а–г**

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
33а	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	69	269-271	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S
33б	H	C ₆ H ₅	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	71	290-292	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
33в	H	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	63	280-282	C ₂₃ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S
33г	H	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	80	197-198	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₅ S
33д	H	Me	3-FC ₆ H ₄	76	305-307	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S
33е	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	62	226-228	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₃ S

33ё	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	75	243-245	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S
33ж	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	68	202-204	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S
33з	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59	215-217	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₆ O ₃ S
33и	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	62	234-236	C ₂₄ H ₁₈ BrClN ₆ O ₃ S
33к	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	65	203-205	C ₂₄ H ₁₉ FN ₆ O ₃ S
33л	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	71	227-229	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₆ O ₃ S
33м	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	69	264-266	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₆ O ₄ S
33н	Ac	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	73	266-268	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O ₄ S
33о	Ac	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	70	279-281	C ₂₆ H ₂₁ BrN ₄ O ₅ S
33п	Ac	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	76	230-232	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₅ O ₆ S
33р	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	75	213-215	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S
33с	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	77	231-233	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₇ S
33т	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	76	275-277	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S
33у	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	73	275-276	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S
33ф	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	79	286-288	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S
33х	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	75	186-188	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S
33ц	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	65	276-278	C ₂₅ H ₁₈ ClFN ₄ O ₄ S
33ч	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	72	272-274	C ₂₅ H ₁₈ BrClN ₄ O ₄ S
33ш	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	63	273-275	C ₂₅ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O ₄ S
33щ	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	78	254-256	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S
34а	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	60	262-264	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₄ S
34б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	47	232-234	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₅ S
34в	–	4-BrC ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	58	268-270	C ₂₇ H ₂₅ BrN ₄ O ₅ S
34г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	64	264-266	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₅ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений (**33а–щ**, **34а–г**) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 и NH связей (3450–3152 см^{-1}), лактамной карбонильной группы (1724–1680 см^{-1}), SO_2 -группы в двух интервалах (1384–1308 и 1172–1136 см^{-1}), в соединениях (**33н–щ**) – амидной карбонильной группы (1670–1604 см^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**33а–щ**, **34а–г**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла (5.95–7.23 м.д.) и синглет протона при атоме азота пиразольного цикла N^1H (13.67–14.30 м.д.), в соединениях (**33е–м**) – синглет четырёх протонов аминогрупп остатка гуанидина (6.60–6.63 м.д.), в соединениях (**33н–щ**) – синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.88–1.92 м.д.) и уширенный синглет протона SO_2NH группы (11.90–12.05 м.д.), в соединениях (**33а–д**, **34а–г**) синглет двух протонов SO_2NH_2 группы находится в области ароматических протонов. В спектрах ЯМР ^1H соединений (**34а–г**) дополнительно прописывается мультиплет двух протонов метиленовой группы в положении 2 алифатической цепи при 2.83–2.88 м.д., два мультиплета энантиотопных протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи в области 2.93–2.99 м.д. ($\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$) и 3.76–3.94 м.д. ($\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

В масс-спектрах соединений ряда **33** и **34** наблюдаются пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру. Данные масс-спектров соединений (**33а**, **г**, **т**, **34а–в**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Соединения ряда **33** и **34** не дают характерного красного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Спектральные характеристики 5,6-диарил-4-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**33а–щ**) и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**34а–г**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
33а	3432, 3328, 3248 (NH_2 , NH), 1716 (CON), 1328, 1168 (SO_2)	6.78 с (1H, C^5H), 7.08–7.79 м (16H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 13.99 с (1H, N^1H)
33б	3328, 3245, 3152 (NH_2 , NH), 1696 (CON), 1336, 1168 (SO_2)	3.50 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 6.79 с (1H, C^5H), 6.46–7.95 м (14H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 13.96 с (1H, N^1H)
33в	3432, 3392, 3296 (NH_2 , NH), 1712 (CON), 1380, 1172 (SO_2)	6.86 с (1H, C^5H), 7.15–8.00 м (15H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 14.05 с (1H, N^1H)
33г	3384, 3240, 3208 (NH_2 , NH), 1720 (CON), 1352, 1152 (SO_2)	2.09 с (3H, Me), 6.75 с (1H, C^5H), 7.26–8.16 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 13.51 с (1H, N^1H)
33д	3300, 3224 (NH_2 , NH), 1712 (CON), 1352, 1152 (SO_2)	2.07 с (3H, Me), 6.44 с (1H, C^5H), 6.82–7.66 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 13.21 с (1H, N^1H)
33е	3440, 3336, 3216 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1376, 1144 (SO_2)	6.61 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.87 с (1H, C^5H), 7.14–7.63 м (12H, CH_{Ar}), 14.30 с (1H, N^1H)
33ё	3440, 3344, 3272 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1376, 1144 (SO_2)	6.62 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 7.07 с (1H, C^5H), 7.35–8.03 м (12H, CH_{Ar}), 14.05 с (1H, N^1H)
33ж	3450, 3336, 3220 (NH_2 , NH), 1700 (CON), 1376, 1140 (SO_2)	6.60 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 7.09 с (1H, C^5H), 7.34–8.26 м (12H, CH_{Ar}), 14.10 с (1H, N^1H)
33з	3440, 3328, 3256 (NH_2 , NH), 1716 (CON), 1376, 1144 (SO_2)	6.60 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.84 с (1H, C^5H), 7.10–7.73 м (13H, CH_{Ar}), 14.12 с (1H, N^1H)
33и	3440, 3392, 3224 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1376, 1148 (SO_2)	6.63 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.87 с (1H, C^5H), 7.20–7.64 м (13H, CH_{Ar}), 14.15 с (1H, N^1H)
33к	3440, 3376, 3176 (NH_2 , NH), 1700 (CON), 1384, 1136 (SO_2)	6.63 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.97 с (1H, C^5H), 7.05–7.74 м (13H, CH_{Ar}), 13.97 с (1H, N^1H)
33л	3440, 3320, 3224 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1376, 1148 (SO_2)	6.60 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.85 с (1H, C^5H), 7.29–7.62 м (13H, CH_{Ar}), 14.05 с (1H, N^1H)
33м	3440, 3344, 3224 (NH_2 , NH), 1708 (CON), 1348, 1140 (SO_2)	3.71 с (3H, MeO), 6.62 с [4H, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$], 6.82 с (1H, C^5H), 7.00–7.90 м (12H, CH_{Ar}), 13.90 с (1H, N^1H)
33н	3272 (NH), 1720 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1632 ($\text{CO}_{\text{амид.}}$), 1340, 1156 (SO_2)	1.88 с (3H, CH_3CO), 6.86 с (1H, C^5H), 7.09–7.87 м (13H, CH_{Ar}), 11.90 уш. с (1H, SO_2NH), 14.16 с (1H, N^1H)
33о	3336, 3160 (NH), 1700 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1628 ($\text{CO}_{\text{амид.}}$), 1352, 1164 (SO_2)	1.89 с (3H, CH_3CO), 3.60 с (3H, MeO), 6.92 с (1H, C^5H), 6.60–7.81 м (12H, CH_{Ar}), 11.91 уш. с (1H, SO_2NH), 14.16 с (1H, N^1H)
33п	3272, 3200 (NH), 1720 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1624 ($\text{CO}_{\text{амид.}}$), 1352, 1156 (SO_2)	1.88 с (3H, CH_3CO), 7.23 с (1H, C^5H), 7.31–7.82 м (12H, CH_{Ar}), 11.94 уш. с (1H, SO_2NH), 14.20 с (1H, N^1H)

33р	3184 (NH), 1688 (CO _{лакт.}), 1640 (CO _{амид.}), 1352, 1156 (SO ₂)	1.33 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 1.89 с (3H, CH ₃ CO), 3.99 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.49 Гц), 6.88 с (1H, C ⁵ H), 6.96–7.79 м (12H, CH _{Ar}), 11.95 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.96 с (1H, N ¹ H)
33с	3296, 3200 (NH), 1720 (CO _{лакт.}), 1640 (CO _{амид.}), 1348, 1164 (SO ₂)	1.89 с (3H, CH ₃ CO), 3.70 с (3H, MeO), 7.23 с (1H, C ⁵ H), 6.79–7.87 м (12H, CH _{Ar}), 11.93 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.97 с (1H, N ¹ H)
33т	3280, 3230 (NH), 1724 (CO _{лакт.}), 1656 (CO _{амид.}), 1352, 1164 (SO ₂)	1.92 с (3H, CH ₃ CO), 7.00 с (1H, C ⁵ H), 7.28–7.91 м (13H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.30 с (1H, N ¹ H)
33у	3340, 3240 (NH), 1696 (CO _{лакт.}), 1620 (CO _{амид.}), 1344, 1164 (SO ₂)	1.31 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.97 Гц), 1.91 с (3H, CH ₃ CO), 4.03 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.97 Гц), 6.95 с (1H, C ⁵ H), 6.93–7.91 м (12H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.11 с (1H, N ¹ H)
33ф	3184 (NH), 1688 (CO _{лакт.}), 1610 (CO _{амид.}), 1328, 1156 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 3.72 с (3H, MeO), 6.88 с (1H, C ⁵ H), 6.92–7.79 м (12H, CH _{Ar}), 11.92 уш. с (1H, SO ₂ NH), 13.97 с (1H, N ¹ H)
33х	3260, 3220 (NH), 1716 (CO _{лакт.}), 1670 (CO _{амид.}), 1344, 1164 (SO ₂)	1.30 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.95 Гц), 1.91 с (3H, CH ₃ CO), 4.02 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.95 Гц), 7.07 с (1H, C ⁵ H), 6.93–7.88 м (12H, CH _{Ar}), 12.05 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.10 с (1H, N ¹ H)
33ц	3280, 3210 (NH), 1720 (CO _{лакт.}), 1604 (CO _{амид.}), 1376, 1156 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 6.90 с (1H, C ⁵ H), 7.04–8.02 м (12H, CH _{Ar}), 11.91 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.17 с (1H, N ¹ H)
33ч	3280, 3216 (NH), 1712 (CO _{лакт.}), 1624 (CO _{амид.}), 1340, 1152 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 6.93 с (1H, C ⁵ H), 7.15–7.82 м (12H, CH _{Ar}), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.20 с (1H, N ¹ H)
33ш	3380, 3256 (NH), 1712 (CO _{лакт.}), 1624 (CO _{амид.}), 1340, 1152 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 6.92 с (1H, C ⁵ H), 7.22–8.06 м (12H, CH _{Ar}), 11.94 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.20 с (1H, N ¹ H)
33щ	3256 (NH), 1716 (CO _{лакт.}), 1616 (CO _{амид.}), 1340, 1152 (SO ₂)	1.89 с (3H, CH ₃ CO), 3.56 с (3H, MeO), 6.72 с (1H, C ⁵ H), 6.81–7.96 м (12H, CH _{Ar}), 11.90 уш. с (1H, SO ₂ NH), 14.14 с (1H, N ¹ H)
34а	3312, 3280, 3240 (NH ₂ , NH), 1696 (CON), 1308, 1160 (SO ₂)	2.83 м (2H, C ² H ₂), 2.93 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.69 с (3H, MeO), 3.86 м (1H, C ¹ H _A H _B), 6.05 с (1H, C ⁵ H), 6.78–7.69 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 13.74 с (1H, N ¹ H)
34б	3392, 3320 (NH ₂ , NH), 1680 (CON), 1352, 1164 (SO ₂)	2.88 м (2H, C ² H ₂), 2.95 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.94 м (1H, C ¹ H _A H _B), 6.22 с (1H, C ⁵ H), 7.17–8.21 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 13.97 с (1H, N ¹ H)
34в	3304, 3218 (NH ₂ , NH), 1688 (CON), 1352, 1160 (SO ₂)	2.83 м (2H, C ² H ₂), 2.97 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.68 с (3H, MeO), 3.76 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.85 с (3H, MeO), 5.95 с (1H, C ⁵ H), 6.31–7.66 м (13H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 13.67 с (1H, N ¹ H)
34г	3304, 3220 (NH ₂ , NH), 1696 (CON), 1316, 1160 (SO ₂)	2.85 м (2H, C ² H ₂), 2.99 м (1H, C ¹ H _A H _B), 3.82 м (1H, C ¹ H _A H _B), 6.24 с (1H, C ⁵ H), 7.18–7.88 м (14H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 13.96 с (1H, N ¹ H)

Для установления пространственного строения соединения (**33a**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа (РСА). Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с изначально предложенной структурой соединения (рис. 2.16).

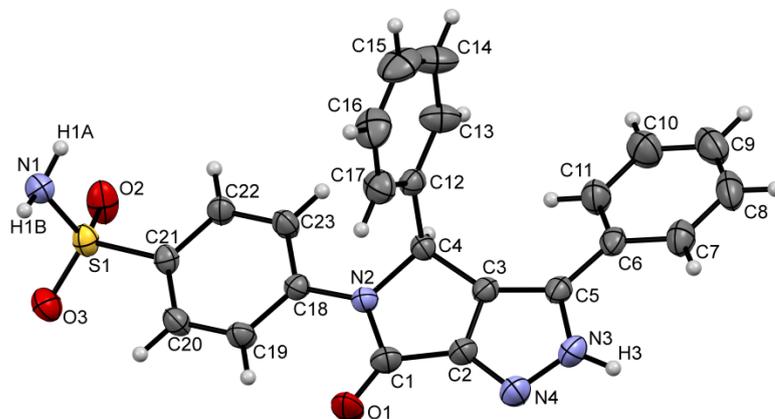


Рис. 2.16. Общий вид молекулы соединения (**33a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (**33a**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Бициклическая система пирролопиразола приблизительно плоская, наибольшее отклонение от среднеквадратичной плоскости наблюдается для атома C^4 0.09 Å. Фенильный цикл, связанный с пиразольным, развернут по отношению к бициклической системе на 22.7° , *n*-замещенный фенильный цикл – на 12.4° . Как и в соединении (**33y**), распределение длин связей в пиразольном цикле свидетельствует о сильной делокализации π -электронной плотности: длина формально одинарной связи C^2-C^3 [1.372(3) Å] меньше длины формально двойной связи C^3-C^5 [1.383(3) Å]. Группа NH не задействована в образовании водородных связей. Группа NH_2 образует межмолекулярные водородные связи с атомами кислорода лактамной группы и сульфогруппы соседних молекул, за счёт чего в кристалле молекулы связаны в двухрядные цепочки, расположенные вдоль оси $0a$.

Для установления пространственной структуры полученных соединений был выполнен рентгеноструктурный анализ кристалла соединения (**33y**),

выращенного медленной кристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с предложенной структурой соединения (рис. 2.17).

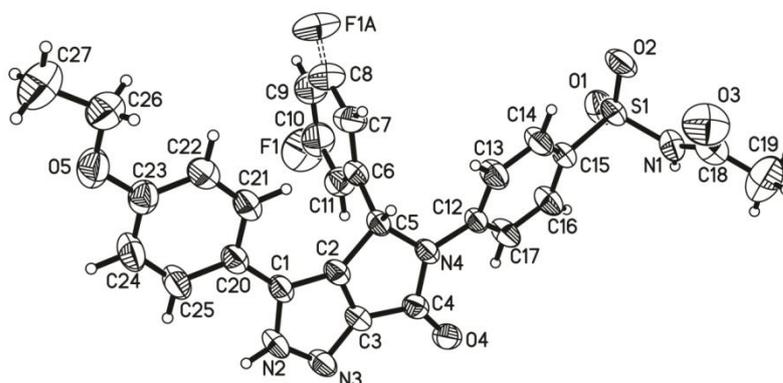
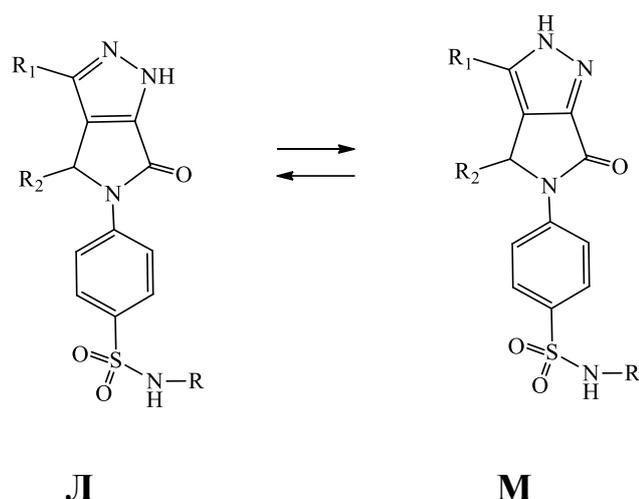


Рис. 2.17. Общий вид молекулы соединения (33у) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Соединение (33у) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Бициклическая система пирролопиразола практически плоская, максимальное отклонение от среднеквадратичной плоскости 0.04 \AA наблюдается для sp^3 -гибризованного атома C^5 . Диэдральные углы между плоскостями фенильных колец этоксифенильного, фторфенильного, сульфоамилфенильного заместителей и плоскостью бицикла равны 10.3 , 89.7 и 26.5° соответственно. Молекулы в кристалле существуют в виде двух ротамеров, отличающихся положением разупорядоченного по двум позициям фторфенильного заместителя [заселенность минорной компоненты $0.385(7)$]. Электронная плотность гетероароматического пиразольного цикла сильно делокализована. При этом длина формально одинарной связи C^2-C^3 [$1.372(4) \text{ \AA}$] оказывается меньше, чем длина формально двойной C^1-C^2 [$1.390(3) \text{ \AA}$]. В кристалле молекулы связаны в бесконечные двухрядные цепи за счёт межмолекулярных водородных связей $N^1-H^1 \cdots O^4$ [$x+0.5, 1.5-y, z+0.5$] и $N^2-H^2 \cdots O^2$ [$x-1, y, z-1$].

Согласно данным литературы, пирроло[3,4-с]пиразолы могут находиться в двух таутомерных формах **Л** и **М** (схема 2.28) [238, 313].



По данным РСА, наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **М**, что подтверждает локализацию протона у атома азота пиразольного цикла.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.1.2) отражены в публикациях:

Синтез и биологическая активность 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]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.

Взаимодействие 1-(4-аминосульфонилафенил)-5-арил-4-арил-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.

Синтез и антибактериальная активность 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов / О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Т.Ф. Одегова // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 17-18.

Синтез и противомикробная активность 5-[2-(4-аминосульфонилафенил)этил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]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.

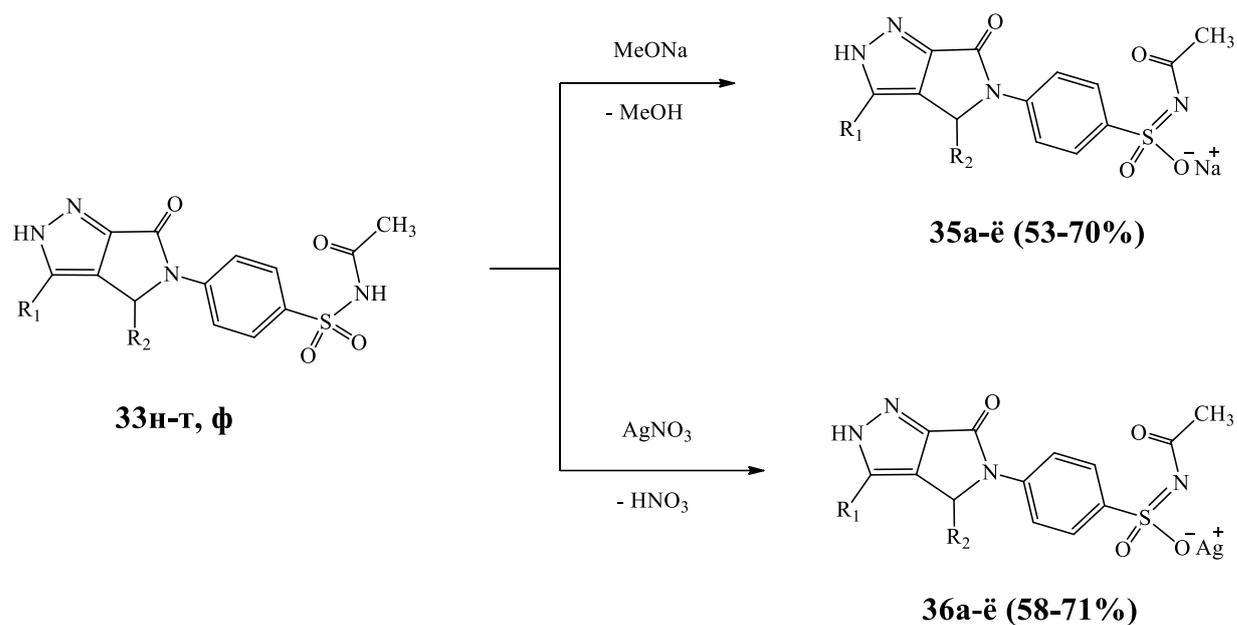
2.3.1.2.1. Синтез натриевых и серебряных солей пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов

Известно, что реакции соле- и комплексообразования приводят к получению соединений с высокой биологической активностью и являются

одними из эффективных путей повышения и изменения направленности фармакологических эффектов [74, 200, 201, 241, 242]. Следует отметить, что в литературе имеется описание солей (гидрохлоридов) пирроло[3,4-*c*]пиразолов [313], но отсутствуют сведения о солях с металлами пирроло[3,4-*c*]пиразолов. Поэтому представляло интерес исследовать реакции солеобразования синтезированных 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**33н-т, ф**) с ионами натрия и серебра.

Принимая во внимание, что химическая модификация пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов путем образования солей с металлами может привести к получению водорастворимых соединений, значительному усилению биологического действия и выходу на новые виды активности (антиагрегантная, местноанестезирующая, антигипертензивная, противовирусная и другие), несомненно, перспективными являются ранее неизученные реакции пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов с раствором натрия метоксида. Было обнаружено, что при добавлении к тёплому раствору 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**33н-т, ф**) в среде метанол–ДМФА (1:1) эквимолярного количества 0.2 М раствора натрия метоксида и дальнейшем удалении растворителя образуются натриевые соли 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**35а-ё**) (схема 2.29) [300, 322–324].

В связи с тем, что в медицинской практике широко применяются серебряные соли сульфаниламидных лекарственных средств, такие как Аргосульфан (сульфатиазол серебра) и Дермазин (сульфадиазин серебра) [2], представляло интерес изучить взаимодействие пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов, содержащих фрагмент сульфацетамида, с серебра нитратом. Выявлено, что при добавлении к горячему раствору 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**33н-т, ф**) в среде этанол–ДМФА (2:1) эквимолярного количества серебра нитрата (2%-ный раствор в этаноле) образуются серебряные соли 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**36а-ё**) (схема 2.29) [325–328].



35а-ë: $R_1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**а-в**), $4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (**г**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**д, ë**), C_6H_5 (**е**); $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**а**), $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**б**), $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**в, д**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**г**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**е, ë**).

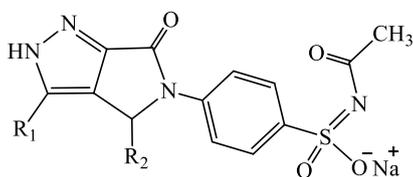
36а-ë: $R_1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**а, д, ë**), $4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (**б**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**в, г**), C_6H_5 (**е**); $R_2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**а**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**б**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**в, е**), $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**г, д**), C_6H_5 (**ë**).

Соединения (**35а-ë**) – белые или желтоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, ледяной уксусной кислоте и воде.

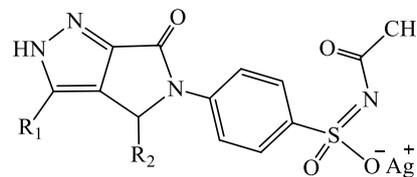
Соединения (**36а-ë**) – белые с желтоватым или сероватым оттенком или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде, этаноле, изопропанол.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**35а-ë**, **36а-ë**) приведены в таблице 2.38. Строение соединений (**35а-ë**, **36а-ë**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.39), спектроскопии ЯМР ^{13}C , масс-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения (**35е**).

Физико-химические характеристики натриевых и серебряных солей 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-онов
(35а–ё, 36а–ё)



35а–ё



36а–ё

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
35а	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59	248-250	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₄ NaO ₄ S
35б	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	60	251-253	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₄ NaO ₅ S
35в	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	65	233-235	C ₂₅ H ₁₇ BrN ₅ NaO ₆ S
35г	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	53	205-207	C ₂₇ H ₂₂ FN ₄ NaO ₅ S
35д	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	61	238-240	C ₂₆ H ₂₀ N ₅ NaO ₇ S
35е	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	69	242-244	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₄ NaO ₄ S
35ё	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	70	229-231	C ₂₆ H ₂₀ ClN ₄ NaO ₅ S
36а	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	68	287-289	C ₂₆ H ₂₀ AgBrN ₄ O ₅ S
36б	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	59	288-290	C ₂₇ H ₂₂ AgFN ₄ O ₅ S
36в	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	63	277-279	C ₂₆ H ₂₀ AgClN ₄ O ₅ S
36г	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	66	233-235	C ₂₆ H ₂₀ AgN ₅ O ₇ S
36д	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	71	268-270	C ₂₅ H ₁₇ AgBrN ₅ O ₆ S
36е	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	58	285-287	C ₂₅ H ₁₈ AgClN ₄ O ₄ S
36ё	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	63	291-293	C ₂₅ H ₁₈ AgBrN ₄ O ₄ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений (**35а–ё**, **36а–ё**) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH связи (3480–3200 см⁻¹), лактамной и амидной карбонильных групп (1736–1688 и 1664–1593 см⁻¹), SO₂-группы в двух интервалах (1372–1340 и 1161–1136 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**35а–ё**, **36а–ё**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет протонов метильной группы ацетильного остатка (1.62–1.92 м.д.), синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла (6.74–7.26 м.д.) и синглет протона при атоме азота пиразольного цикла N¹H (13.80–14.28 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений (**35**, **36**) является отсутствие сигнала протона SO₂NH группы (11.90–12.05 м.д.).

Таблица 2.39

Спектральные характеристики натриевых и серебряных солей 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-онов (**35а–ё**, **36а–ё**)

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м.д.
35а	3416 (NH), 1688 (CO _{лакт.}), 1648 (CO _{амид.}), 1372, 1144 (SO ₂)	1.62 с (3H, CH ₃ CO), 6.78 с (1H, C ⁵ H), 7.08–7.70 м (13H, CH _{Ar}), 14.06 с (1H, N ¹ H)
35б	3440 (NH), 1708 (CO _{лакт.}), 1656 (CO _{амид.}), 1352, 1140 (SO ₂)	1.64 с (3H, CH ₃ CO), 3.59 с (3H, MeO), 6.74 с (1H, C ⁵ H), 6.59–7.71 м (12H, CH _{Ar}), 14.10 с (1H, N ¹ H)
35в	3400 (NH), 1720 (CO _{лакт.}), 1656 (CO _{амид.}), 1348, 1140 (SO ₂)	1.62 с (3H, CH ₃ CO), 7.12 с (1H, C ⁵ H), 7.32–7.72 м (12H, CH _{Ar}), 14.00 с (1H, N ¹ H)
35г	3480 (NH), 1692 (CO _{лакт.}), 1640 (CO _{амид.}), 1352, 1156 (SO ₂)	1.28 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.45 Гц), 1.87 с (3H, CH ₃ CO), 3.94 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.45 Гц), 6.88 с (1H, C ⁵ H), 6.80–7.76 м (12H, CH _{Ar}), 13.89 с (1H, N ¹ H)

35д	3416 (NH), 1708 (CO _{лакт.}), 1644 (CO _{амид.}), 1356, 1136 (SO ₂)	1.64 с (3H, CH ₃ CO), 3.70 с (3H, MeO), 7.12 с (1H, C ⁵ H), 6.77–7.63 м (12H, CH _{Ar}), 13.86 с (1H, N ¹ H)
35е	3408 (NH), 1696 (CO _{лакт.}), 1652 (CO _{амид.}), 1352, 1140 (SO ₂)	1.63 с (3H, CH ₃ CO), 6.89 с (1H, C ⁵ H), 7.26–7.68 м (13H, CH _{Ar}), 14.20 с (1H, N ¹ H)
35ё	3416 (NH), 1708 (CO _{лакт.}), 1656 (CO _{амид.}), 1368, 1140 (SO ₂)	1.64 с (3H, CH ₃ CO), 3.76 с (3H, MeO), 6.80 с (1H, C ⁵ H), 6.89–7.68 м (12H, CH _{Ar}), 13.87 с (1H, N ¹ H)
36а	3416 (NH), 1724 (CO _{лакт.}), 1640 (CO _{амид.}), 1348, 1146 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 3.58 с (3H, MeO), 6.85 с (1H, C ⁵ H), 6.58–7.83 м (12H, CH _{Ar}), 14.00 с (1H, N ¹ H)
36б	3424 (NH), 1710 (CO _{лакт.}), 1632 (CO _{амид.}), 1344, 1160 (SO ₂)	1.26 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.5 Гц), 1.88 с (3H, CH ₃ CO), 3.91 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, <i>J</i> 6.5 Гц), 6.84 с (1H, C ⁵ H), 6.75–7.71 м (12H, CH _{Ar}), 13.80 с (1H, N ¹ H)
36в	3400 (NH), 1720 (CO _{лакт.}), 1664 (CO _{амид.}), 1344, 1160 (SO ₂)	1.92 с (3H, CH ₃ CO), 3.74 с (3H, MeO), 6.82 с (1H, C ⁵ H), 6.90–7.95 м (12H, CH _{Ar}), 13.91 с (1H, N ¹ H)
36г	3384 (NH), 1736 (CO _{лакт.}), 1636 (CO _{амид.}), 1340, 1160 (SO ₂)	1.89 с (3H, CH ₃ CO), 3.69 с (3H, MeO), 6.75 с (1H, C ⁵ H), 6.83–7.80 м (12H, CH _{Ar}), 13.98 с (1H, N ¹ H)
36д	3200 (NH), 1719 (CO _{лакт.}), 1593 (CO _{амид.}), 1346, 1161 (SO ₂)	1.91 с (3H, CH ₃ CO), 7.26 с (1H, C ⁵ H), 7.28–7.87 м (12H, CH _{Ar}), 14.28 с (1H, N ¹ H)
36е	3440 (NH), 1700 (CO _{лакт.}), 1620 (CO _{амид.}), 1340, 1140 (SO ₂)	1.90 с (3H, CH ₃ CO), 6.85 с (1H, C ⁵ H), 7.21–7.87 м (13H, CH _{Ar}), 13.90 с (1H, N ¹ H)
36ё	3304, 3256 (NH), 1720 (CO _{лакт.}), 1612 (CO _{амид.}), 1344, 1140 (SO ₂)	1.88 с (3H, CH ₃ CO), 6.76 с (1H, C ⁵ H), 7.08–7.88 м (13H, CH _{Ar}), 14.00 с (1H, N ¹ H)

В спектре ЯМР ¹³C соединения (**35е**) наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метильной группы ацетильного остатка (26.74 м.д.), амидной (142.80 м.д.) и лактамной (175.08 м.д.) карбонильных групп.

В масс-спектрах соединений ряда **35** и **36** наблюдаются пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

В масс-спектре соединения (**35е**) присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 526.55 и 528.67 [*M*]⁺, а также пики фрагментных ионов, что подтверждает его строение. В масс-спектре соединения (**36д**) присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 701.9215 и 703.9210 [*M*]⁺, подтверждающий указанную структуру (приложение 18). Вследствие присутствия в молекуле соединений (**35е**, **36д**) атомов брома и хлора молекулярный пик прописывается дублетом пиков ионов, различающихся по массе на две единицы [239].

Для установления пространственной структуры полученных соединений был выполнен рентгеноструктурный анализ кристалла соединения (**35e**), выращенного медленной кристаллизацией из этанола. Полученные результаты РСА находятся в полном согласии с предложенной структурой соединения (рис. 2.18).

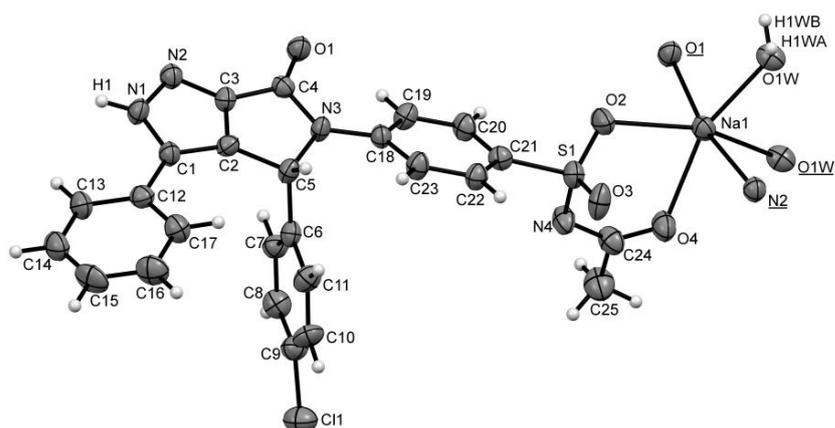


Рис. 2.18. Общий вид молекулы соединения (**35e**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности. Символы атомов, не входящих в независимую часть элементарной ячейки, подчеркнуты. Молекулы этанола не изображены.

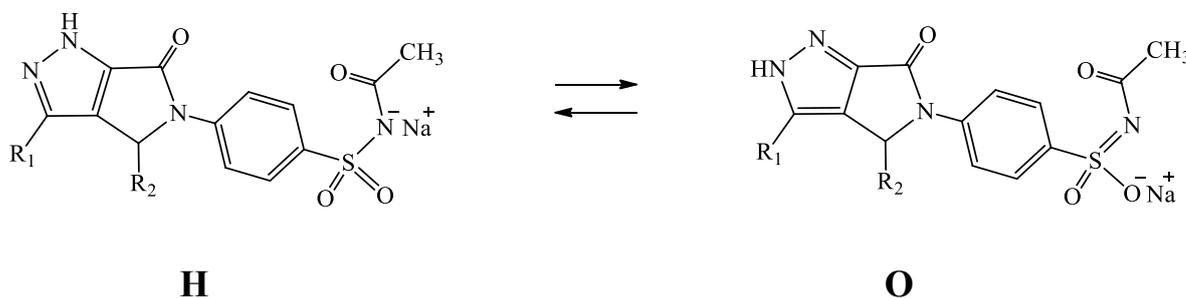
Соединение (**35e**) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с этанолом и водой в соотношении 1:2:1. Бициклическая система пирролопирозола плоская в пределах 0.05 Å. Распределение длин связей в пирроловом цикле свидетельствует о сильной делокализации π -электронной плотности (таблица 2.39). Катион натрия гексакоординирован атомом азота и пятью атомами кислорода, в том числе двумя атомами кислорода молекул воды. Длины связей S^1-N^4 и N^4-C^{24} уменьшены, а длина связи $C^{24}-O^4$ увеличена (таблица 2.40) по сравнению с аналогичными связями в *N*-ацетиларилсульфамидах, не являющихся солями [329, 330], что свидетельствует о делокализации отрицательного заряда между атомом азота и атомами кислорода ацетильной и сульфамидной групп. В целом такое распределение длин связей характерно для других солей *N*-ациларилсульфамидов [331, 332].

Избранные длины связей в соединении (35e)

Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å
N^2-C^3	1.335(7)	N^4-C^{24}	1.323(7)
C^2-C^3	1.361(6)	$C^{24}-O^4$	1.248(8)
C^2-C^1	1.392(6)	Na^1-N^2	2.585(5)
C^1-N^1	1.351(8)	Na^1-O^1	2.348(4)
N^1-N^2	1.355(5)	Na^1-O^{1W}	2.420(5)
S^1-O^2	1.440(4)	Na^1-O^4	2.408(4)
S^1-O^3	1.429(5)	Na^1-O^2	2.431(4)
S^1-N^4	1.585(5)	Na^1-O^{1W}	2.329(4)

Согласно данным литературы, соли пирроло[3,4-с]пиразолов, как и пирроло[3,4-с]пиразолы (схема 2.28) могут находиться в двух таутомерных формах **Н** и **О** (схема 2.30) [238, 313].

Схема 2.30



По результатам РСА наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии со структурой в форме **О**, что подтверждает локализацию протона у атома азота в пиразольном цикле, а также иона натрия в сульфамидной группе и находится в полном согласии с литературой [333].

В структуре 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов (**33н-т, ф**) имеются два NH-кислотных центра: менее активный кислотный центр – в положении 1 пиразольного цикла и более активный кислотный центр – сульфамидная группа, поэтому предполагалось образование как моносолей, так и дисолей натрия и серебра 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-

онов. В связи с этим, было проведено количественное определение натрия (%) методом пламенной фотометрии на фотометре PFP-7 «Jenway Limited» и количественное определение серебра (%) методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на атомно-эмиссионном ИСП-спектрометре Optima 7300 DV (Perkin Elmer). Исходя из данных исследования выявлено, что образуются моносоли натрия и серебра 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов (**35**, **36**), по-видимому, по более кислотному центру – сульфамидной группе, что также подтверждено результатами рентгеноструктурного анализа кристалла соединения (**35e**) (рис. 2.18). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.1.2.1) отражены в публикациях:

Синтез и биологическая активность 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]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.

Патент (РФ) 2698328. 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.

Патент (РФ) 2706357. 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.

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.

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

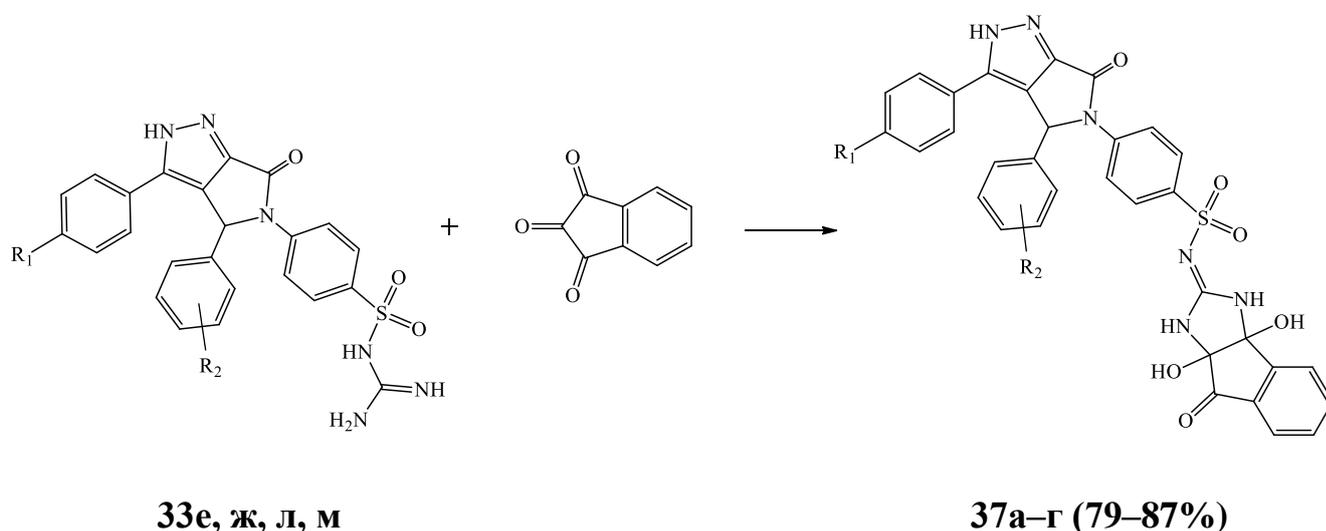
В продолжение работ по химической модификации синтезированных 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-

онов (**33е, ж, л, м**) представляло интерес исследовать возможность использования имеющегося в них гуанидинового фрагмента для синтеза гетероциклических соединений. Из литературы известно, что сульфагуанидин, реагируя с ацетилацетоном, образует сульфадимезин [43]. Однако реакции 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов с ацетилацетоном и рядом других α - и β -дикарбонильных соединений (эфир ацилпировиноградных кислот, α -кетоглутаровая кислота, аллоксан) в различных условиях не позволили нам получить каких-либо производных, во всех случаях были выделены исходные соединения.

По-видимому, это объясняется тем, что основность и нуклеофильность аминогруппы в остатке гуанидина понижена за счёт электроноакцепторного характера сульфогруппы и специфического влияния системы пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она, поэтому гуанидиновый фрагмент не вступает во взаимодействие с традиционными α - и β -дикарбонильными соединениями.

Вследствие этого нами в качестве поликарбонильного электрофильного реагента был выбран нингидрин. 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**) (схема 2.31) [334–336].

Схема 2.31



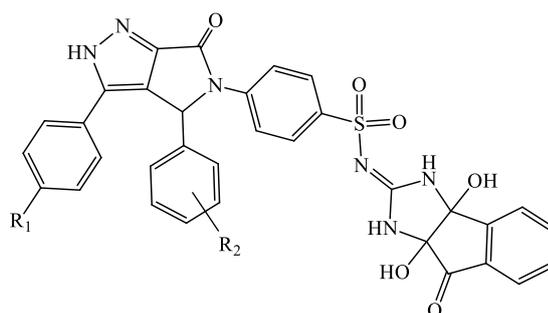
37а–г: R₁ = Н (**а**), Cl (**б**, **в**), MeO (**г**); R₂ = 4-Br (**а**, **г**), 4-Cl (**б**), 3-NO₂ (**в**).

Соединения (**37а–г**) – белые или светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО при нагревании – в этиловом спирте, ледяной уксусной кислоте, 1,4-диоксане и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**37а–г**) приведены в таблице 2.41. Строение соединений (**37а–г**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹Н (таблица 2.42).

Таблица 2.41

Физико-химические характеристики 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**)



Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
37а	H	4-Br	82	285-287	C ₃₃ H ₂₃ BrN ₆ O ₆ S
37б	Cl	4-Cl	79	285-287	C ₃₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₆ S
37в	Cl	3-NO ₂	87	272-274	C ₃₃ H ₂₂ ClN ₇ O ₈ S
37г	MeO	4-Br	85	280-282	C ₃₄ H ₂₅ BrN ₆ O ₇ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **37** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями гидроксильных групп (3450–3410 см⁻¹), NH-связей (3380–3200 см⁻¹), лактамной и кетонной карбонильных групп (1728–

1680 и 1696–1620 cm^{-1}), SO_2 -группы в двух интервалах (1356–1320 и 1176–1130 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**37а–г**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет метинового протона в положении 5 (6.86–7.14 м.д.), синглеты протонов двух OH групп (6.57–7.17 и 6.77–7.26 м.д.), синглеты протонов двух NH групп имидазолидинового цикла (8.53–8.80 и 8.91–9.10 м.д.), синглет протона при атоме азота пиразольного цикла (13.89–14.31 м.д.).

Таблица 2.42

Спектральные характеристики 5,6-диарил-4-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов (**37а–г**)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
37а	3440, 3410 (OH), 3360, 3260 (NH), 1728 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1660 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1352, 1132 (SO_2)	6.94 с (1H, C^5H), 7.08 с (1H, OH), 7.18 с (1H, OH), 7.31–8.06 м (17H, CH_{Ar}), 8.80 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 9.10 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 14.26 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиразол}}$)
37б	3440, 3420 (OH), 3380, 3272 (NH), 1720 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1696 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1352, 1176 (SO_2)	6.98 с (1H, C^5H), 7.17 с (1H, OH), 7.26 с (1H, OH), 7.38–8.04 м (16H, CH_{Ar}), 8.75 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 9.07 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 14.29 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиразол}}$)
37в	3440, 3410 (OH), 3330, 3200 (NH), 1720 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1656 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1356, 1130 (SO_2)	7.00 с (1H, OH), 7.11 с (1H, OH), 7.14 с (1H, C^5H), 7.48–8.33 м (16H, CH_{Ar}), 8.69 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 9.03 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 14.31 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиразол}}$)
37г	3450, 3424 (OH), 3360, 3280 (NH), 1680 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1620 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 1320, 1136 (SO_2)	3.81 с (3H, CH_3O), 6.57 с (1H, OH), 6.77 с (1H, OH), 6.86 с (1H, C^5H), 6.92–7.98 м (16H, CH_{Ar}), 8.53 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 8.91 с (1H, $\text{NH}_{\text{имидазол}}$), 13.89 с (1H, $\text{NH}_{\text{пиразол}}$)

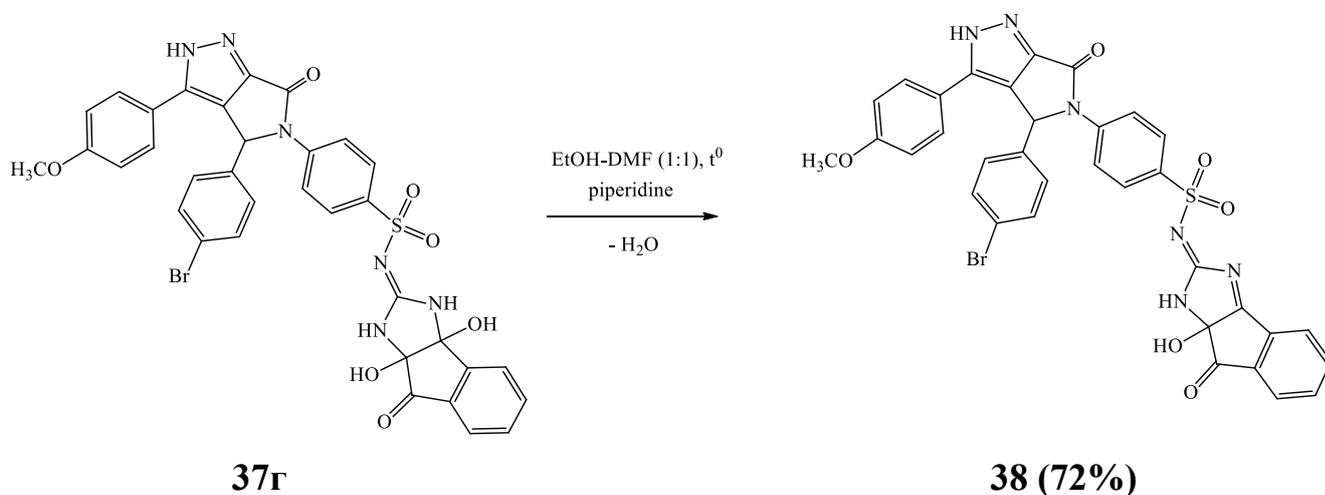
Продолжая исследования в этом направлении, мы осуществили дегидратацию соединения (**37г**) при нагревании на водяной бане в течение 1 часа в смеси этанол–ДМФА (1:1) в присутствии пиперидина, которая привела к образованию 4-[4-(4-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-6-оксопирроло[3,4-

c]пиразол-5(2*H*,4*H*,6*H*)-ил]-*N*-(8*a*-гидрокси-8-оксо-8,8*a*-дигидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)бензолсульфонамида (**38**) (схема 2.32).

Соединение (**38**) представляет собой светло-коричневое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и нерастворимое в воде.

Физико-химические и спектральные характеристики соединения (**38**) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Схема 2.32



Следует отметить, что более длительное нагревание исходного соединения (**37г**) в аналогичных условиях (EtOH–DMF, 1:1, piperidine), а также нагревание в течение 1.5 часов в ледяной уксусной кислоте в присутствии в качестве дегидратирующего агента серной кислоты концентрированной приводит к раскрытию имидазолидинового цикла с образованием соединения (**33м**), содержащего незамещённый гуанидиновый фрагмент.

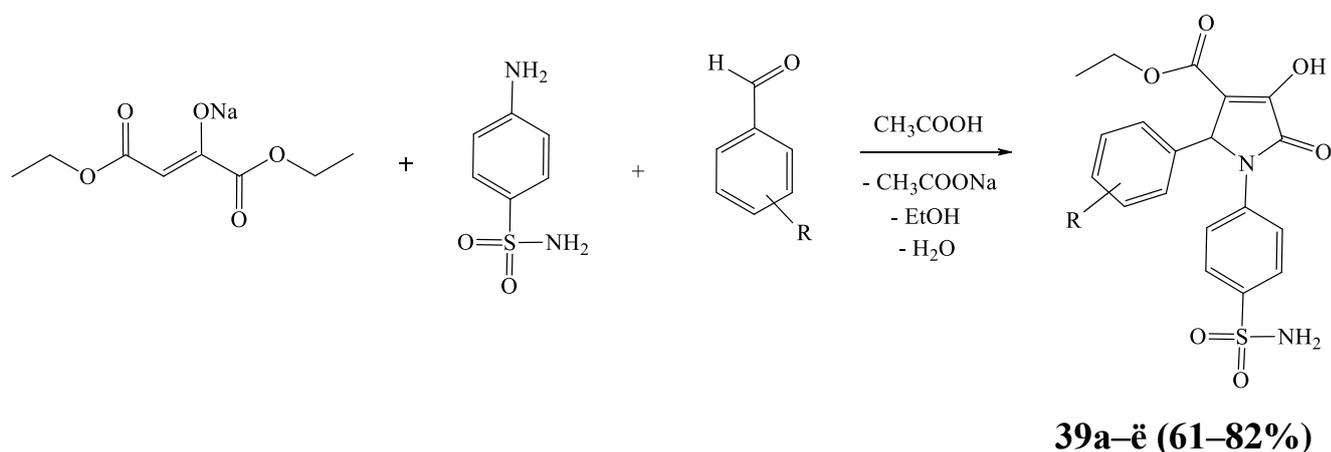
Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.1.2.2) отражены в публикации:

Синтез 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминсульфонилфенил]-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.

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

Известно, что наиболее часто применяемым способом синтеза замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов является трёхкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматических альдегидов и аминов. 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 новых способов получения 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 4 высокореакционную 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 диэтилоксалилацетата, ароматического альдегида и сульфаниламида (4-аминобензолсульфамида), которую проводили при кипячении эквимолярных количеств исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте в течение 5 мин. Установлено, что продуктами взаимодействия являются этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты (**39a–ё**) (схема 2.33) [337].



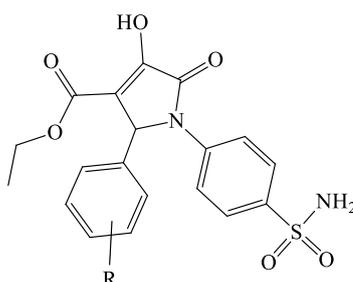
39а–ё: R = 4-Br (**а**), 4-MeO (**б**), 4-Cl (**в**), 3,4-(MeO)₂ (**г**), 3-NO₂ (**д**), 4-NO₂ (**е**), 4-F (**ё**).

Соединения (**39а–ё**) – белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, 1,4-диоксане, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**39а–ё**) приведены в таблице 2.43. Строение соединений (**39а–ё**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H (таблица 2.44), масс-спектрометрии.

Таблица 2.43

Физико-химические характеристики этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов (**39а–ё**)



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
39а	4-Br	77	155-157	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₆ S
39б	4-MeO	80	188-190	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₇ S
39в	4-Cl	79	165-167	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₆ S
39г	3,4-(MeO) ₂	68	138-140	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₈ S
39д	3-NO ₂	61	219-221	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₈ S
39е	4-NO ₂	71	209-211	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₈ S
39ё	4-F	82	198-200	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₆ S

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В ИК спектрах соединений ряда **39** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 связи ($3500\text{--}3280\text{ см}^{-1}$), енольной гидроксильной группы ($3280\text{--}3200\text{ см}^{-1}$), сложноэфирной карбонильной группы ($1724\text{--}1712\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы ($1690\text{--}1672\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1380\text{--}1352$ и $1164\text{--}1160\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**39а–ё**) присутствуют сигналы ароматических протонов и протонов сульфамидной группы в виде мультиплета ($6.66\text{--}8.26$ м.д.), синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла ($6.02\text{--}6.35$ м.д.), уширенный синглет протона гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла ($11.20\text{--}12.10$ м.д.), кроме того наблюдается триплет и квадруплет протонов $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ группы ($1.08\text{--}1.16$ м.д. и $3.96\text{--}4.09$ м.д., J $6.49\text{--}6.90$ Гц).

Таблица 2.44

Спектральные характеристики этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов (**39а–ё**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
39а	3500, 3340 (NH_2), 3248 (OH), 1720 (COO), 1680 (CON), 1376, 1160 (SO_2)	1.09 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 3.96 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 6.09 с (1H, C^5H), 7.19–7.77 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.60 уш. с (1H, OH)
39б	3360 (NH_2), 3272 (OH), 1724 (COO), 1685 (CON), 1376, 1164 (SO_2)	1.09 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 3.61 с (3H, MeO), 3.96 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 6.02 с (1H, C^5H), 6.66–7.77 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.20 уш. с (1H, OH)
39в	3480, 3330 (NH_2), 3240 (OH), 1720 (COO), 1680 (CON), 1376, 1160 (SO_2)	1.09 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.50 Гц), 3.96 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.50 Гц), 6.10 с (1H, C^5H), 6.99–7.77 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.40 уш. с (1H, OH)
39г	3336 (NH_2), 3280 (OH), 1712 (COO), 1672 (CON), 1376, 1160 (SO_2)	1.16 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.90 Гц), 3.69 с (3H, MeO), 3.72 с (3H, MeO), 4.09 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.90 Гц), 6.10 с (1H, C^5H), 6.83–7.87 м (9H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.20 уш. с (1H, OH)
39д	3360, 3320 (NH_2), 3220 (OH), 1712 (COO), 1690 (CON), 1352, 1164 (SO_2)	1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 3.96 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 6.49 Гц), 6.33 с (1H, C^5H), 7.20–8.26 м (10H, CH_{Ar} , SO_2NH_2), 11.80 уш. с (1H, OH)

39e	3336 (NH ₂), 3248 (OH), 1712 (COO), 1685 (CON), 1380, 1164 (SO ₂)	1.11 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.90 Гц), 4.03 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.90 Гц), 6.35 с (1H, C ⁵ H), 7.26–8.11 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 12.10 уш. с (1H, OH)
39ë	3420, 3280 (NH ₂), 3200 (OH), 1712 (COO), 1680 (CON), 1376, 1164 (SO ₂)	1.09 т (3H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.50 Гц), 3.97 к (2H, CH ₃ CH ₂ O, J 6.50 Гц), 6.10 с (1H, C ⁵ H), 6.89–7.78 м (10H, CH _{Ar} , SO ₂ NH ₂), 11.70 уш. с (1H, OH)

В масс-спектре соединения (**39e**) присутствует пик молекулярного иона $[M]^+$ с m/z 447 и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

Данные спектров и положительная реакция со спиртовым раствором железа(III) хлорида свидетельствуют о том, что синтезированные соединения (**39a–ë**) существуют в енольной форме.

Результаты проведённых исследований (раздел 2.3.2) отражены в публикации:

Синтез, антибактериальная и иммунобиологическая активность этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-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 // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 10. – С. 34-36.

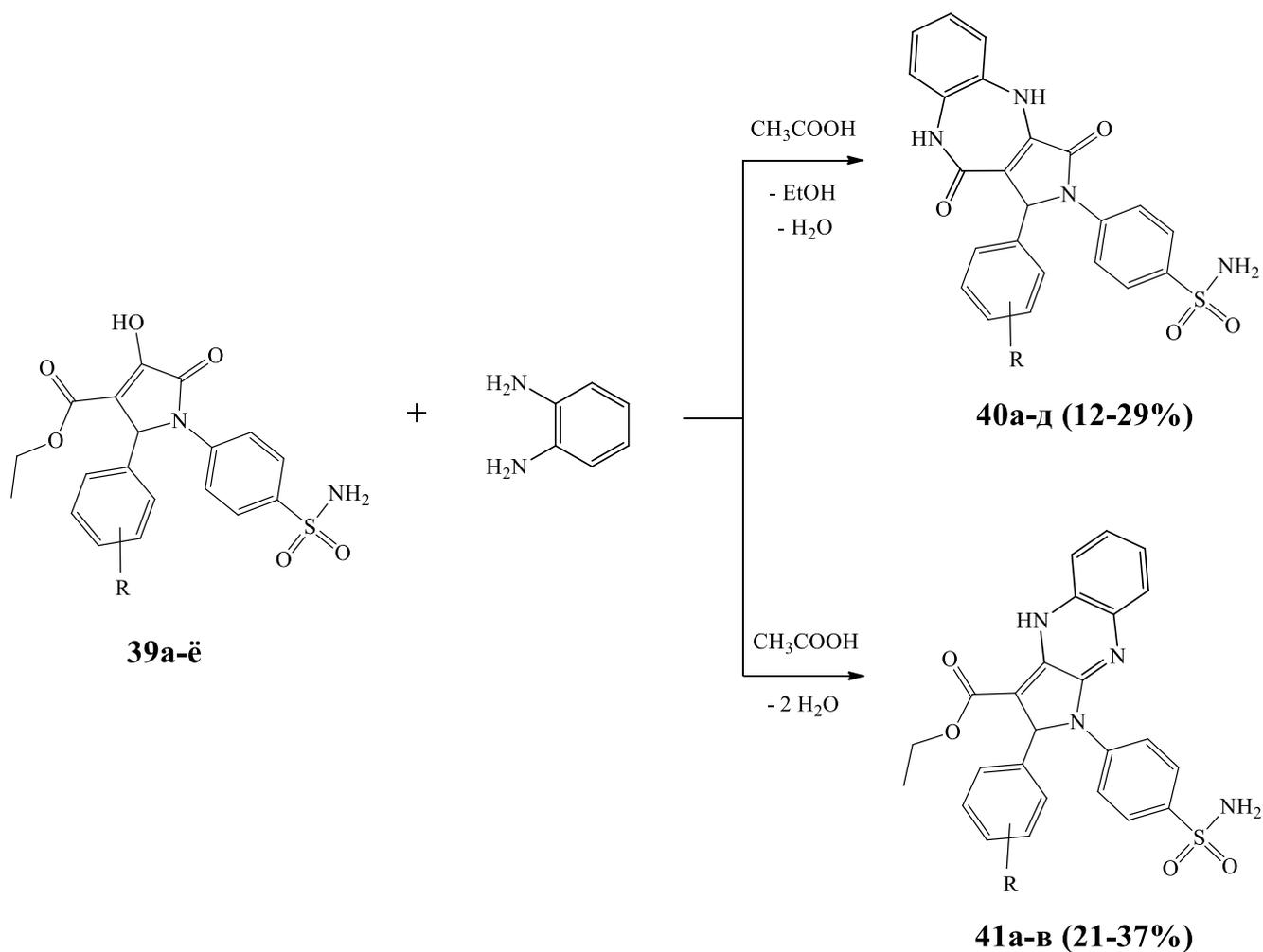
2.3.2.1. Взаимодействие этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов с *o*-фенилендиамином

Ранее было показано, что взаимодействием 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с *o*-фенилендиамином могут быть получены различные конденсированные гетероциклические системы, такие как 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны [338], пирроло[3,4-*f*]1*H*,7*H*-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепины [10], пирроло[2,3-*b*]хиноксалины [10, 339, 340]. Кроме того известно, что хиноксалин-1,4-диоксиды и конденсированные производные на их основе обладают различными видами биологической активности, а именно антибактериальной, гербицидной, фунгицидной и др. [341]. В частности, к производным хиноксалина относятся диоксидин и хиноксидин, которые нашли применение в медицинской практике как эффективные антибактериальные лекарственные средства [2], а в основе

большой группы современных транквилизаторов (нозепам, феназепам, лоразепам, мезапам и др.) лежит структура бензодиазепина [2].

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. 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 (**40a–д**), так и этил 2-арил-1-(4-сульфамоилфенил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилаты (**41a–в**) (схема 2.34). Умеренные выходы соединений (**40a–д**) и (**41a–в**) (12–29% и 21–37%) обусловлены, вероятно, потерями при перекристаллизации вследствие их высокой растворимости.

В процессе выполнения синтеза соединений ряда **40** и **41** выявлено, что на направление реакции оказывает существенное влияние время реакции, а также заместители в арильном фрагменте этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов (**39a–ë**). Так, при кипячении в течение 1–3 часов реакция с бинуклеофильным реагентом (*o*-фенилендиамином) протекает по наиболее активным электрофильным центрам – атому углерода карбонильной группы в положении 3 и высокореакционной этоксикарбонильной группе в положении 4 гетероцикла, в результате которой были получены бензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]дiazепины (**40a–д**). При более длительном кипячении исходных реагентов (4–6 часов) и наличии электроноакцепторных заместителей (3-NO₂, 4-NO₂, 4-F) в арильном фрагменте 3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов реакция протекает по карбонильным группам в положениях 2 и 3 гетероцикла с образованием пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилатов (**41a–в**) (схема 2.34).



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

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

Соединения (**40a-д**) – светло-красные или ярко-красные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Соединения (**41a-в**) – жёлто-оранжевые или светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**40a-д**, **41a-в**) приведены в таблице 2.45. Строение соединений (**40a-д**, **41a-в**)

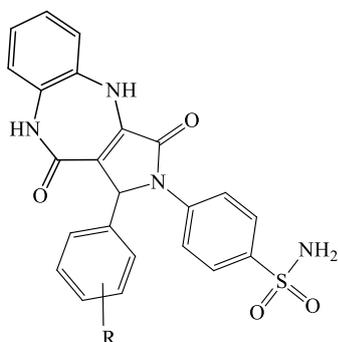
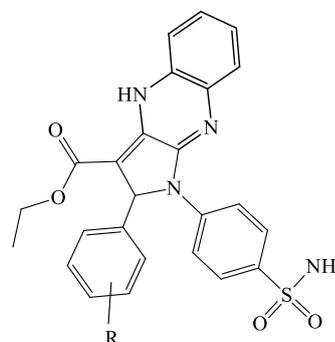
подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектроскопии (таблица 2.46).

В ИК спектрах соединений ряда **40** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 и NH связей ($3340\text{--}3230\text{ см}^{-1}$), лактамных карбонильных групп пиррольного и диазепинового циклов ($1694\text{--}1680$ и $1667\text{--}1616\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1384\text{--}1378$ и $1164\text{--}1160\text{ см}^{-1}$).

В ИК спектрах соединений ряда **41** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 и NH связей ($3353\text{--}3258\text{ см}^{-1}$), сложноэфирной карбонильной группы ($1710\text{--}1673\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1350\text{--}1335$ и $1164\text{--}1162\text{ см}^{-1}$).

Таблица 2.45

Физико-химические характеристики 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 (**40а–д**) и этил 2-арил-1-(4-сульфамойлфенил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилатов (**41а–в**)

**40а–д****41а–в**

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула*	Молекулярная масса, М.м.
40а	4-Br	17	193-195	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$	525.37
40б	4-MeO	20	245-247	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	476.50
40в	4-Cl	18	259-261	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	480.92

40г	3,4-(MeO) ₂	12	168-170	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	506.53
40д	4-F	29	265-267	C ₂₃ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S	464.47
41а	3-NO ₂	21	193-195	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₆ S	519.53
41б	4-NO ₂	37	243-245	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₆ S	519.53
41в	4-F	23	198-200	C ₂₅ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	492.52

Примечание: *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**40а–д**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствует синглет метинового протона С¹H (6.07–6.19 м.д.), синглет протонов SO₂NH₂ группы (7.16–7.30 м.д.), два синглета протонов N⁴H и N⁹H diazepинового цикла (8.59–8.81 и 8.71–8.89).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**41а–в**), кроме сигналов ароматических протонов, присутствует синглет метинового протона С²H (6.46–7.27 м.д.), синглет протонов SO₂NH₂ группы (7.13–7.46 м.д.), синглет протона N⁴H хиноксалинового цикла (10.48–11.87 м.д.), кроме того наблюдается триплет и квадруплет протонов СН₃СН₂О группы (1.08–1.14 м.д. и 3.97–4.25 м.д., *J* 7.0–7.2 Гц).

В масс-спектрах соединений ряда **40** и **41** наблюдаются пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру (таблица 2.46).

Синтезированные соединения (**40а–д**) и (**41а–в**) не дают характерного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Спектральные характеристики 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 (**40а–д**) и этил 2-арил-1-(4-сульфамоилфенил)-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилатов (**41а–в**)

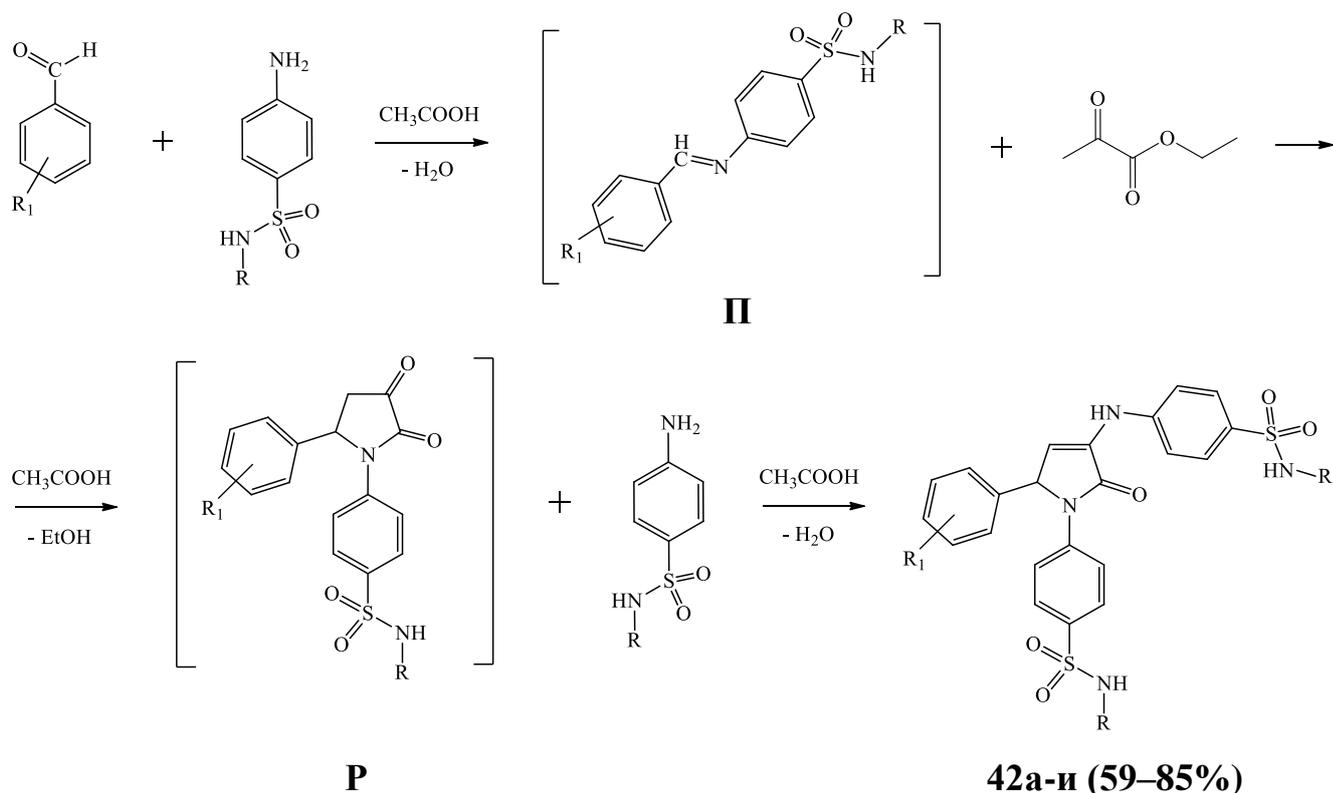
Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), m/z
40а	3312, 3250 (NH_2 , NH), 1680 (CON), 1616 (CON), 1384, 1164 (SO_2)	6.19 с (1H, C^1H), 7.30 с (2H, SO_2NH_2), 6.73–7.84 м (12H, CH_{Ar}), 8.81 с (1H, N^4H), 8.89 с (1H, N^9H)	525.0204, 527.0225 [M] ⁺ ; 547.0063, 549.0048 [$M+\text{Na}$] ⁺
40б	3250, 3230 (NH_2 , NH), 1682 (CON), 1667 (CON), 1381, 1164 (SO_2)	3.69 с (3H, MeO), 6.13 с (1H, C^1H), 7.28 с (2H, SO_2NH_2), 6.73–7.84 м (12H, CH_{Ar}), 8.73 с (1H, N^4H), 8.88 с (1H, N^9H)	–
40в	3300 (NH_2 , NH), 1680 (CON), 1650 (CON), 1380, 1160 (SO_2)	6.08 с (1H, C^1H), 7.16 с (2H, SO_2NH_2), 6.67–7.77 м (12H, CH_{Ar}), 8.64 с (1H, N^4H), 8.73 с (1H, N^9H)	–
40г	3319, 3255 (NH_2 , NH), 1694 (CON), 1650 (CON), 1378, 1161 (SO_2)	3.64 с (3H, MeO), 3.66 с (3H, MeO), 6.07 с (1H, C^1H), 7.20 с (2H, SO_2NH_2), 6.70–7.80 м (11H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, N^4H), 8.78 с (1H, N^9H)	–
40д	3340, 3293 (NH_2 , NH), 1682 (CON), 1639 (CON), 1378, 1161 (SO_2)	6.08 с (1H, C^1H), 7.16 с (2H, SO_2NH_2), 6.67–7.66 м (12H, CH_{Ar}), 8.62 с (1H, N^4H), 8.71 с (1H, N^9H)	465.1006 [$M+\text{H}$] ⁺ 487.0830 [$M+\text{Na}$] ⁺
41а	3329, 3258 (NH_2 , NH), 1710 (COO), 1350, 1162 (SO_2)	1.09 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.2 Гц), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.2 Гц), 7.23 с (1H, C^2H), 7.46 с (2H, SO_2NH_2), 7.23–8.32 м (12H, CH_{Ar}), 11.87 с (1H, N^4H)	518.1114 [$M-\text{H}$] ⁺
41б	3353, 3283 (NH_2 , NH), 1692 (COO), 1335, 1164 (SO_2)	1.14 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 4.25 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 7.27 с (1H, C^2H), 7.44 с (2H, SO_2NH_2), 7.67–8.31 м (12H, CH_{Ar}), 11.12 с (1H, N^4H)	–
41в	3261 (NH_2 , NH), 1673 (COO), 1340, 1163 (SO_2)	1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 3.97 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 6.46 с (1H, C^2H), 7.13 с (2H, SO_2NH_2), 6.88–8.02 м (12H, CH_{Ar}), 10.48 с (1H, N^4H)	–

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

Продолжая исследования в области синтеза биологически активных 3-пирролин-2-онов и с целью получения соединений, содержащих в своей структуре два фрагмента сульфаниламида и не имеющих заместителей в положении 4 гетероцикла, нами была изучена поликомпонентная реакция этилового эфира пировиноградной кислоты с различными ароматическими альдегидами и сульфаниламидами.

Реакция протекает при кипячении указанных реагентов в соотношении 1:1:2 в ледяной уксусной кислоте в течение 10–15 мин с образованием 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов (**42а–и**) (схема 2.35) [342].

Схема 2.35



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**).

По данным литературы [12, 13, 343, 344] возможный механизм реакции включает следующие стадии: на первой стадии из альдегида и одной молекулы сульфаниламида образуется основание Шиффа **П**, которое далее атакует этиловый эфир пировиноградной кислоты, при этом циклизуясь в 4-незамещённый тетрагидропиррол-2,3-дион **Р**. Последний вступает в реакцию со второй молекулой сульфаниламида с образованием 3-ариламинопроизводного (**42а-и**) (схема 2.35).

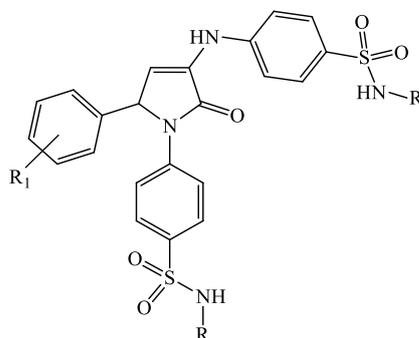
Соединения (**42а-и**) – белые, желтоватые или жёлто-коричневые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в 1,4-диоксане, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений (**42а-и**) приведены в таблице 2.47. Строение соединений (**42а-и**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H (таблица 2.48).

В ИК спектрах соединений ряда **42** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями NH_2 и NH связей ($3382\text{--}3240\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы ($1708\text{--}1680\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы в двух интервалах ($1384\text{--}1328\text{ см}^{-1}$ и $1168\text{--}1144\text{ см}^{-1}$).

Таблица 2.47

Физико-химические характеристики 5-арил-1-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов (**42а-и**)



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула*
42а	H	4-Br	78	245-247	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O ₅ S ₂

42б	H	4-Cl	73	234-236	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S ₂
42в	H	4-F	85	257-258	C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O ₅ S ₂
42г	H	2-F	69	257-259	C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O ₅ S ₂
42д	H	2-NO ₂	74	202-204	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₇ S ₂
42е	H	2,4-(MeO) ₂	64	256-257	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₇ S ₂
42ё	H	H	76	255-256	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂
42ж	H	2,4-Cl ₂	82	198-200	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂
42з	C ₃ H ₂ NS	4-Cl	63	193-195	C ₂₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₅ S ₄
42и	C ₃ H ₂ NS	3-NO ₂	59	264-266	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ O ₇ S ₄

Примечание: C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**42а–ж**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют два дублета взаимодействующих протонов в положениях 5 и 4 гетероцикла (6.11–6.59 м.д. и 6.37–6.67 м.д., $J_{5,4}$ 2.6–2.8 Гц), два синглета протонов SO₂NH₂ группы (7.04–7.09 и 7.13–7.21 м.д.), синглет протона NH группы в положении 3 гетероцикла (8.46–8.64 м.д.).

В спектре ЯМР ¹H соединений (**42з, и**) присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 7.28–8.24 м.д., два дублета взаимодействующих протонов в положениях 5 и 4 гетероцикла при 6.13–6.35 и 6.56–6.65 м.д. соответственно ($J_{5,4}$ 2.6 Гц), два дублета протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла в положении 3 пирролин-2-она при 6.76–6.77 и 6.79–6.80 м.д. ($J_{5,4}$ 4.4 Гц), два дублета протонов C⁵H и C⁴H тиазолового цикла в положении 1 пирролин-2-она при 7.17–7.19 и 7.19–7.21 м.д. ($J_{5,4}$ 4.4 Гц), синглет протона NH группы в положении 3 гетероцикла при 8.53–8.67 м.д., уширенный синглет

протонов сульфамидной группы в положениях 1 и 3 гетероцикла при 12.46–12.55 м.д.

Таблица 2.48

Спектральные характеристики 5-арил-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-онов (**42а–и**)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
42а	3312, 3280, 3240 (NH_2 , NH), 1680 (CON), 1336, 1164 (SO_2)	6.11 д (1H, C^5H , J 2.7 Гц), 6.56 д (1H, C^4H , J 2.7 Гц), 7.09 с (2H, SO_2NH_2), 7.13 с (2H, SO_2NH_2), 7.18–8.01 м (12H, CH_{Ar}), 8.60 с (1H, NH)
42б	3320, 3310, 3272 (NH_2 , NH), 1692 (CON), 1340, 1164 (SO_2)	6.12 д (1H, C^5H , J 2.6 Гц), 6.55 д (1H, C^4H , J 2.6 Гц), 7.09 с (2H, SO_2NH_2), 7.18 с (2H, SO_2NH_2), 7.26–7.79 м (12H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, NH)
42в	3320, 3304, 3280 (NH_2 , NH), 1680 (CON), 1328, 1168 (SO_2)	6.14 д (1H, C^5H , J 2.8 Гц), 6.57 д (1H, C^4H , J 2.8 Гц), 7.09 с (2H, SO_2NH_2), 7.19 с (2H, SO_2NH_2), 7.27–7.71 м (12H, CH_{Ar}), 8.58 с (1H, NH)
42г	3330, 3320, 3278 (NH_2 , NH), 1696 (CON), 1344, 1168 (SO_2)	6.31 д (1H, C^5H , J 2.6 Гц), 6.59 д (1H, C^4H , J 2.6 Гц), 7.08 с (2H, SO_2NH_2), 7.18 с (2H, SO_2NH_2), 7.13–7.88 м (12H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, NH)
42д	3375, 3370, 3275 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1336, 1168 (SO_2)	6.59 д (1H, C^5H , J 2.7 Гц), 6.67 д (1H, C^4H , J 2.7 Гц), 7.09 с (2H, SO_2NH_2), 7.18 с (2H, SO_2NH_2), 7.24–8.03 м (12H, CH_{Ar}), 8.64 с (1H, NH)
42е	3350, 3340, 3260 (NH_2 , NH), 1692 (CON), 1328, 1156 (SO_2)	3.65 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 6.19 д (1H, C^5H , J 2.6 Гц), 6.37 д (1H, C^4H , J 2.6 Гц), 7.05 с (2H, SO_2NH_2), 7.15 с (2H, SO_2NH_2), 6.45–7.66 м (11H, CH_{Ar}), 8.46 с (1H, NH)
42ё	3382, 3375, 3272 (NH_2 , NH), 1708 (CON), 1384, 1160 (SO_2)	6.12 д (1H, C^5H , J 2.8 Гц), 6.59 д (1H, C^4H , J 2.8 Гц), 7.09 с (2H, SO_2NH_2), 7.21 с (2H, SO_2NH_2), 6.82–7.81 м (13H, CH_{Ar}), 8.58 с (1H, NH)
42ж	3346, 3336, 3250 (NH_2 , NH), 1704 (CON), 1336, 1164 (SO_2)	6.45 д (1H, C^5H , J 2.8 Гц), 6.59 д (1H, C^4H , J 2.8 Гц), 7.04 с (2H, SO_2NH_2), 7.16 с (2H, SO_2NH_2), 7.27–7.85 м (11H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, NH)
42з	3327 (NH), 1697 (CON), 1376, 1144 (SO_2)	6.13 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 2.6 Гц), 6.56 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 2.6 Гц), 6.76 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 6.79 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.17 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.19 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.28–7.78 м (12H, CH_{Ar}), 8.53 с (1H, NH), 12.46 уш. с (2H, $2\text{SO}_2\text{NH}$)
42и	3292 (NH), 1696 (CON), 1352, 1145 (SO_2)	6.35 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 2.6 Гц), 6.65 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{пиррол}}$, J 2.6 Гц), 6.77 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 6.80 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.19 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиаз}}$, J 4.4 Гц), 7.38–8.24 м (12H, CH_{Ar}), 8.67 с (1H, NH), 12.55 уш. с (2H, $2\text{SO}_2\text{NH}$)

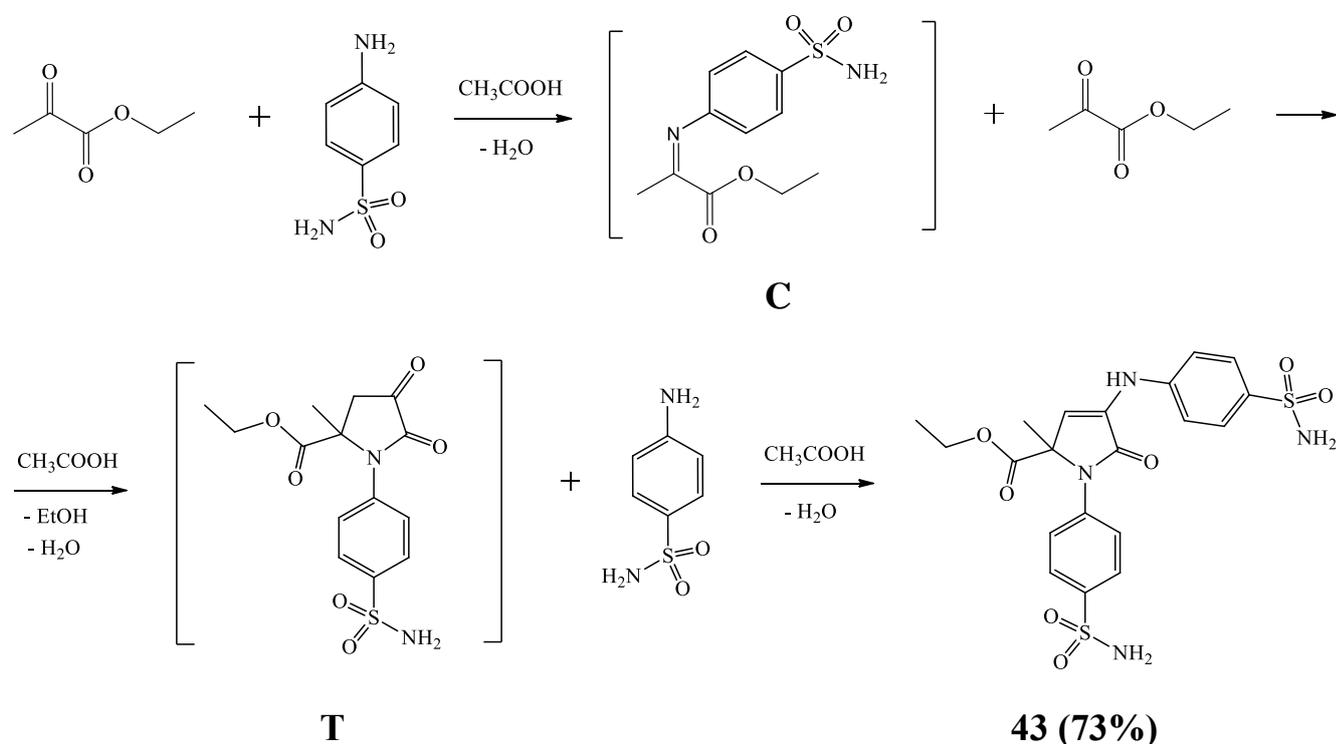
Данные спектров свидетельствуют о том, что синтезированные соединения ряда **42** существуют преимущественно в енаминной форме.

Соединения (**42a–и**) в реакции со спиртовым раствором железа(III) хлорида не дают вишнево-красного окрашивания, что также подтверждает их структуру.

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 мин образуется 5-метил-1-(4-сульфамоилфенил)-3-[(4-сульфамоилфенил)амино]-5-этоксикарбонил-3-пирролин-2-он (**43**) (схема 2.36).

Схема 2.36



Согласно литературы [12, 13, 344] образование соединения (**43**) протекает по схеме, аналогичной для взаимодействия этилового эфира пировиноградной кислоты с ариламинами: на первой стадии из одной молекулы стрептоцида и

этилового эфира пировиноградной кислоты образуется основание Шиффа С, которое далее вступает в реакцию с другой молекулой этилового эфира пировиноградной кислоты, при этом циклизуясь в 4-незамещённый тетрагидропиррол-2,3-дион Т. Последний вступает в реакцию со второй молекулой стрептоцида с образованием соединения (43) (схема 2.36).

Известно, что взаимодействие сложных эфиров с аминами относится к реакции амидирования, и скорость её прежде всего определяется электрофильностью эфира и нуклеофильностью амина. Поэтому, как было указано ранее в разделе 2.1, с целью изучения возможностей и границ разработанного нами нового способа синтеза *N*-замещённых амидов [231] была проведена реакция стрептоцида с этиловым эфиром пировиноградной кислоты при нагревании в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата (метод А). В результате исследований нам не удалось получить линейный амид пировиноградной кислоты, в обоих случаях был получен один и тот же циклический продукт (43) (схема 2.36).

Соединение (43) – белое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в 1,4-диоксане, этиловом спирте, ледяной уксусной кислоте и нерастворимое в воде.

Физико-химические и спектральные характеристики соединения (43) приведены в экспериментальной химической части (глава 3).

Соединение (43) в реакции со спиртовым раствором железа(III) хлорида не даёт характерного окрашивания, что также подтверждает его структуру.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu (Япония) в KBr, Фурье-спектрометре инфракрасном «ИнфраЛЮМ ФТ-08» в KBr, спектрофотометре Specord M-80 в KBr или пасте вазелинового масла.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборах Bruker DRX 500 (рабочая частота 500.13 МГц), Bruker Avance III HD (400 МГц и 100 МГц), Bruker AM-300 (рабочая частота 300 и 75 МГц), Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A (рабочая частота 100 МГц) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, $\text{Acetone-}d_6$, CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС.

Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Bruker micrOTOF, приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70эВ, а также приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class с детектором Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов ESI+.

Элементный анализ проведён на приборе Perkin Elmer 2400.

Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Определение массовой концентрации (%) натрия проведено методом пламенной фотометрии на фотометре PFP-7 «Jenway Limited», методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Thermo iCAP 6500 Duo. Определение массовой концентрации (%) серебра проведено методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Thermo iCAP 6500 Duo, на атомно-эмиссионном ИСП-спектрометре Optima 7300 DV (Perkin Elmer).

Рентгеноструктурный анализ для соединений **1б**, **1е**, **1з**, **1ы**, **5а**, **5г**, **6а**, **6б**, **6и**, **14л**, **14ы**, **20а**, **20ё**, **21б**, **21ж**, **33а**, **33у**, **35е** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°) [345].

(2Z)-4-Арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамойл)фенил]бут-2-енамиды (1а–аи) (общая методика) (табл. 2.1, 2.2)

К 0.01 моль соответствующего сульфаниламида, растворенного при нагревании в 10–15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты и 0.01 моль безводного ацетата натрия, растворенных в 10–15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 15–20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси AcOH–1,4-диоксан (1:1) (**1о–ц**, **1аа–аи**), ацетонитрил–EtOH (2:1) (**1и–н**), ацетонитрил (**1ё–з**), 1,4-диоксан (**1а–е**, **я–э**).

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-(4-сульфамойлфенил)-4-фенил-бут-2-енамид (1а)
(табл. 2.1, 2.2)

К 1.72 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфамида, растворенного при нагревании в 10 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.06 г (0.01 моль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия, растворенных в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 15 минут. Выпавший при охлаждении осадок обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана.

Соединения (**1б–е**) получали аналогично (табл. 2.1, 2.2).

Масс-спектр (**1а**), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 346 (17.42) $[M]^+$, 172 (19.32) $[H_2NC_6H_4SO_2NH_2]^+$, 156 (5.01) $[C_6H_4SO_2NH_2]^+$, 147 (100.00) $[C_6H_5COCH=C(OH)]^+$, 105 (18.52) $[PhCO]^+$, 77 (14.21) $[Ph]^+$. Масс-спектр (**1в**), m/z : 383.0681 $[M+Na]^+$. Масс-спектр (**1г**), m/z : 399.0614 $[M+Na]^+$.

Рентгеноструктурный анализ соединения (1б)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Сингония кристалла ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_5S$, M 415.24) моноклинная, пространственная группа $I2/a$, a 15.790(5), b 3.9440(10), c 55.410(11) Å, β 94.41(2)°,

V 3440.4(16) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.603 г/см³; μ 0.530 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атом водорода группы ОН уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0787, wR_2 0.1644 [для 2082 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1675, wR_2 0.2088 (для всех 4288 независимых отражений), S 1.038.

Рентгеноструктурный анализ соединения (1e)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Сингония кристалла (C₁₆H₁₃BrN₂O₅S, M 425.25) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 5.1895(16), b 9.051(2), c 18.479(4) Å, α 77.218(19), β 89.83(2), γ 78.18(3)°, V 827.7(4) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.706 г/см³; μ 2.640 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода групп ОН, NH и NH₂ уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Исследованный кристалл уточнен с использованием файла данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5 как двойник с двумя компонентами. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0548, wR_2 0.1476 [для 2368 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1172, wR_2 0.1715 (для всех 4622 независимых отражений), S 0.931, соотношение компонент двойникования 0.6791(16):0.3209(16).

(2Z)-4-(4-Бромфенил)-2-гидрокси-N-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фенил}-4-оксобут-2-енамид (1ё) (табл. 2.1, 2.2)

К 2.78 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли

раствор 2.85 г (0.01 моль) метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Соединения (**1ж–н**) получали аналогично (*табл. 2.1, 2.2*).

Рентгеноструктурный анализ соединения (**1з**)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура определена с помощью программы SHELXS-97 [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-2014 [347]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и OH, уточненных независимо в изотропном приближении). Исследованный кристалл соединения **1з** уточнен как мероздрический двойник с двумя компонентами. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с использованием программного пакета OLEX2 [348]. Для анализа соединения **1з** использован светло-желтый кристалл размером 0.58×0.45×0.11 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, a 5.5888(10), b 8.2536(13), c 27.343(4) Å, α 89.469(12), β 89.676(13), γ 86.886(15)°, V 1259.3(3) Å³, M 526.56, $d_{\text{выч}}$ 1.389 г/см³, C₂₃H₂₂N₄O₅S·C₂H₄O₂, Z 2. Окончательные параметры уточнения: $R1$ 0.0879, $wR2$ 0.2258 [для 3456 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R1$ 0.1344, $wR2$ 0.2805 (для всех 5940 независимых отражений), S 1.027, соотношение компонент двойникования 0.717(2):0.283(2).

Полный набор кристаллографических данных соединения **1з** депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1812240 и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

(2Z)-4-(4-Бромфенил)-2-гидрокси-N-[4-(N-карбамимидоилсульфамойл)фенил]-4-оксобут-2-енамид (1o) (табл. 2.1, 2.2)

К 0.01 моль гидрата 4-аминобензолсульфонилгуанидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.01 моль метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты и 0.01 моль безводного ацетата натрия, растворенных в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота–диоксан (1:1).

Соединения (**1п–ц**) получали аналогично (табл. 2.1, 2.2).

(2Z)-N-[4-(N-Ацетилсульфамойл)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бут-2-енамид (1я) (табл. 2.1, 2.2)

К 2.14 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфонилацетамида, растворенного при нагревании в 10 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.50 г (0.01 моль) метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия, растворенных в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 15–20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана.

Соединения (**1ч–ю**) получали аналогично (табл. 2.1, 2.2).

Масс-спектр (**1ш**), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 388 (0.90) $[M]^+$, 214 (9.71) $[H_2NC_6H_4SO_2NHCOCH_3]^+$, 147 (100.00) $[C_6H_5COCH=C(OH)]^+$, 105 (27.33) $[C_6H_5CO]^+$, 77 (7.11) $[Ph]^+$. Масс-спектр (**1ю**), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 466 (6.01) и 468 (6.21) $[M]^+$. Масс-спектр (**1я**), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 432 (6.61) $[M]^+$, 191 (100.00) $[EtOC_6H_4COCH=C(OH)]^+$, 149 (15.52) $[EtOC_6H_4CO]^+$, 121 (8.51) $[EtOC_6H_4]^+$, 43 (5.51) $[Ac]^+$.

Рентгеноструктурный анализ соединения (1ы)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [349] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех

неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и OH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристалл триклинной сингонии, пространственная группа $P-1$, $C_{19}H_{18}N_2O_7S$, M 418.41, a 6.9580(10), b 7.5138(12), c 18.661(3) Å, α 94.643(12), β 93.950(12), γ 96.086(13)°, V 964.0(2) Å³, Z 2, $d_{\text{выч.}}$ 1.442 г/см³. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0546 [для 2950 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1516 (для всех 4501 независимых отражений), S 1.049.

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-4-(4-хлорфенил)бут-2-енамид (1аа) (табл. 2.1, 2.2)

Метод А. К 2.55 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 2.40 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота–диоксан (1:1).

Метод В. К 3.85 г (0.01 моль) гексагидрата 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола натрия, растворённого при нагревании в 20 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 2.40 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота–диоксан (1:1).

Метод С. К 2.55 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 2.62 г (0.01 моль) натриевой соли метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты в 15 мл ледяной уксусной кислоты.

Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота–диоксан (1:1).

Соединение (**1ю**) получали аналогично методами **A, B, C**, соединения (**1аб–аи**) получали методом **A** (табл. 2.1, 2.2).

Масс-спектр (**1аз**), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 472 (1.00) $[M-H]^+$, 255 (38.54) $[H_2NC_6H_4SO_2NHC_3H_2NS]^+$, 218 (12.51) $[M-H_2NC_6H_4SO_2NHC_3H_2NS]^+$, 191 (100) $[EtOC_6H_4COCH=C(OH)]^+$, 156 (40.24) $[H_2NC_6H_4SO_2]^+$, 149 (98.30) $[EtOC_6H_4CO]^+$, 121 (59.76) $[EtOC_6H_4]^+$.

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-4-фенилбут-2-енамид
(**2**)

К 1.00 г (0.0057 моль) 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона в 20 мл безводного диоксана добавляли 1.14 г (0.0057 моль) 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида в 15 мл безводного диоксана. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре до полного растворения реагентов, охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этиловым спиртом. Выход 1.75 г (82%), т. пл. 165–167°C (C_2H_5OH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 2.86 м (2H, C^2H_2), 2.95 м (1H, C^1H_B), 3.51 м (1H, C^1H_A), 4.53 с (2H, $COCH_2CO$), 7.08 с (1H, $C^3H=$), 7.32 с (1H, SO_2NH_2), 7.38–8.05 м (9H, CH_{Ar}), 8.99 с (1H, $CONH$). Найдено, %: C 57.63; H 4.80; N 7.55; S 8.65. $C_{18}H_{18}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 57.74; H 4.85; N 7.48; S 8.56.

Натриевые соли 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (3а, б) (общая методика) (табл. 2.3, 2.4)

К теплому раствору 0.005 моль соответствующего 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида, полученному нагреванием в смеси метанол–ДМФА (1:1), приливали 0.005 моль 0.2 М раствора натрия метоксида, раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола (**3а**) или изопропанола (**3б**).

Серебряные соли 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамидов (4а–ё) (общая методика) (табл. 2.3, 2.4)

К горячему раствору 0.005 моль соответствующего 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида в 15–20 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.005 моль серебра нитрата в 42.5 мл этанола (2%-ный раствор). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили.

5-Арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-1*H*-пиразол-3-карбоксамиды (5а–ж)
(общая методика) (табл. 2.5, 2.6)

К суспензии 0.01 моль соответствующего 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида в 35 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.012 моль гидразингидрата (20%-ный избыток). Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана, этанола, смеси этанол–диоксан (1:1), диоксан–изопропанол (1:1).

Рентгеноструктурное исследование соединений (5а, 5г)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [346] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение (5а). Триклинная сингония, пространственная группа $P\bar{1}$, $C_{18}H_{15}FN_4O_4S \cdot 0.5(C_4H_8O_2)$, M 446.45, a 9.8466(17), b 10.491(2), c 10.9872(19) Å, α 70.189(17), β 75.706(15), γ 75.357(16)°, V 1016.9(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.458 г/см³, μ 0.210

мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0637 [для 3204 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1947 (для всех 4702 независимых отражений), S 1.039.

Соединение (**5г**). Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{18}H_{15}ClN_4O_4S$, M 418.85, a 11.1255(18), b 7.6368(15), c 21.937(3) Å, β 98.757(15)°, V 1842.1(6) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.510 г/см³, μ 0.355 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0506 [для 3207 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1458 (для всех 4416 независимых отражений), S 1.050.

5-Арил(алкил)-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды (ба–л) (общая методика) (табл. 2.7, 2.8)

К суспензии 0.01 моль соответствующего 4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида в 35 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.012 моль фенилгидразина (20%-ный избыток). Реакционную смесь кипятили в течение 2–2.5 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или диоксана.

Масс-спектр (**6ё**), m/z : 536.0614 [M]⁺, 558.0430 [$M+Na-H$]⁺, 574.0170 [$M+K-H$]⁺. Масс-спектр (**6ж**), m/z : 502.0989 [$M+H$]⁺, 524.0808 [$M+Na$]⁺. Масс-спектр (**6з**), m/z : 538.0955 [$M+Na$]⁺. Масс-спектр (**6и**), m/z : 546.1251 [$M+H$]⁺, 568.1074 [$M+Na$]⁺.

Рентгеноструктурный анализ соединения (ба)

Анализ проведён для призматического бесцветного кристалла 0.25x0.20x0.15 мм, введена эмпирическая поправка на поглощение. Кристалл триклинный, $a=11.7901(5)$, $b=14.5832(6)$, $c=17.3321(9)$ Å, $\alpha=113.562(5)$, $\beta=91.698(4)$, $\gamma=107.577(4)$ °, пр.гр. $P-1$, $V=2565.2(2)$ Å³, $Z=4$, $\mu=0.168$ мм⁻¹. На углах $1.84 < \theta < 30.77$ ° собрано 24431 отражений, из них 13879 независимых ($R_{\text{int}}=0.0320$), в том числе 6079 с $I > 2\sigma(I)$. Структура решалась прямым методом и уточнялась полноматричным МНК по F^2 с применением программного пакета SHELXTL [346]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении, атомы водорода включены в уточнение в изотропном приближении в модели «наездника». Окончательные результаты уточнения: $R_1=0.0592$, $wR_2=0.1376$ (по

отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1 = 0.1239$, $wR_2 = 0.1581$ (по всем отражениям) при факторе добротности $\text{Goof} = 0.999$. $\Delta\rho_{\text{e}} = 0.335/-0.342 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

Рентгеноструктурный анализ соединения (6б)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы моноклинной сингонии, пространственная группа $C2/c$, $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$, M 494.94, a 22.785(3), b 7.3373(12), c 28.677(6) Å, β 104.886(17)°, V 4633.3(14) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.419 г/см³, μ 0.295 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0659 [для 3576 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1883 (для всех 5505 независимых отражений), S 1.045.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1997381 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif [350].

Рентгеноструктурный анализ соединения (6и)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Сингония кристалла ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, M 545.62) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 8.1680(11), b 10.4424(13), c 15.6117(19) Å, α 84.769(10), β 77.099(11), γ 79.392(11)°, V 1274.0(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.422 г/см³; μ 0.254 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [349] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов

использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0623, wR_2 0.1377 [для 3834 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1008, wR_2 0.1688 (для всех 5893 независимых отражений), S 1.050.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1856231 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

***N*-{4-[(1,3-Тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}амид щавелевой кислоты (7)**

К суспензии 0.01 моль 2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-4-(4-фторфенил)бут-2-енамида в 35 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.012 моль фенилгидразина (20%-ный избыток). Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 1.67 г (51%), т. пл. 334°C (разл.) (C₂H₅OH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3326 (NH), 1689, 1645 (CO), 1314, 1142 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.63 д (1H, C⁵H_{тиазол}, J 4.0 Гц), 7.08 д (1H, C⁴H_{тиазол}, J 4.0 Гц), 7.68–7.85 м (4H, CH_{Ar}), 10.38 с (1H, CONH), 11.01 уш.с (1H, SO₂NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 107.54, 118.65, 126.86, 129.84, 138.36, 141.13, 162.02, 165.02, 165.15. Найдено, %: C 40.51; H 2.72; N 12.77; S 19.67. C₁₁H₉N₃O₅S₂. Вычислено, %: C 40.36; H 2.77; N 12.84; S 19.59.

Натриевая соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамид (8a) (табл. 2.9, 2.10)

К тёплому раствору 0.005 моль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамид, полученному нагреванием в смеси метанол–ДМФА (1:1), приливали эквимолярное количество 0.2 М раствора натрия метоксида, раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (8б–д) получали аналогично (табл. 2.9, 2.10).

Серебряная соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамида (9а) (табл. 2.9, 2.10)

К горячему раствору 0.005 моль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамида в 30–35 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.005 моль серебра нитрата в этаноле (2% раствор). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата этанолом и водой, высушивали, снова промывали этанолом и высушивали.

Соединения (9б–е) получали аналогично (табл. 2.9, 2.10).

5-Арил-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]изоксазол-3-карбоксамиды (10а–д)
(общая методика) (табл. 2.11, 2.12)

К раствору 0.005 моль гидроксилamina гидрохлорида в 10 мл этанола добавляли раствор 0.005 моль гидроксида калия в 5 мл этанола. Выделившийся осадок отфильтровывали. К этанольному раствору гидроксилamina добавляли раствор 0.0025 моль соответствующего 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

4-Арил-2,4-диоксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]-3-[2-(4-этилфенил)гидразино]бутанамида (11а–в) (общая методика) (табл. 2.13, 2.14)

К раствору 0.005 моль соответствующего 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]бут-2-енамида в 20–30 мл ДМСО (или диоксана) при перемешивании и охлаждении до 0°C по каплям добавляли раствор хлорида 4-этилфенилдиазония, полученного из 0.0055 моль 4-этиланилина, 0.0055 моль натрия нитрита, 1.3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 5 мл воды. В реакционную смесь при перемешивании добавляли 0.01 моль безводного натрия ацетата. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

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-карбоксамиды (13а–г)

(общая методика) (табл. 2.15, 2.16)

К раствору 0.01 моль соответствующего 4-арил(β -стирил)-2-гидрокси-4-оксо-N-(4-сульфамоилфенил)бут-2-енамида и 0.01 моль безводного ацетата натрия в 20–25 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.01 моль тиомочевины и 0.01 моль ароматического альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 40 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом или изопропанолом.

Метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино]бут-2-еноаты (14а–я) (общая методика) (табл. 2.17, 2.18)

К 0.01 моль соответствующего сульфаниламида, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.01 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или смеси уксусная кислота-этанол (1:1).

Метил (2Z)-4-оксо-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-фенилбут-2-еноат (14а)
(табл. 2.17, 2.18)

К 1.72 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфамида, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.06 г (0.01 моль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (14б–з) получали аналогично (табл. 2.17, 2.18).

Метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бут-2-еноат (14и) (табл. 2.17, 2.18)

К 2.78 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидина, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.50 г (0.01 моль) метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (14й–о) получали аналогично (табл. 2.17, 2.18).

Рентгеноструктурное исследование соединения (14л)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура определена с помощью программы Superflip [349] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-2014 [347]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и OH, уточнённых независимо в изотропном приближении). Все расчёты по определению и уточнению структуры выполнены с использованием программного пакета OLEX2 [348].

Для анализа соединения использован светло-жёлтый кристалл размером 0.28×0.15×0.06 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, a 7.3635(13), b 8.7668(11), c 19.389(2) Å, α 77.381(10), β 87.566(13), γ 71.408(14)°, V 1157.2(3) Å³, M 484.50, $d_{\text{выч.}}$ 1.391 г/см³, C₂₃H₂₁FN₄O₅S, Z 2. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0569, wR_2 0.1334 [для 3772 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0835, wR_2 0.1586 (для всех 5372 независимых отражений), S 1.046.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1812241 и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

Метил (2Z)-4-(4-бромфенил)-2-[[4-(карбамимидоилсульфамойл)фенил]амино]-4-оксобут-2-еноат (14п) (табл. 2.17, 2.18)

К 2.32 г (0.01 моль) гидрата 4-аминобензолсульфонилгуанидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.85 г (0.01 моль) метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты, растворенного в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси уксусная кислота-этанол (1:1).

Соединения (14р-ф) получали аналогично (табл. 2.17, 2.18).

Метил (2Z)-2-[[4-(N-ацетилсульфамойл)фенил]амино]-4-(4-бромфенил)-4-оксобут-2-еноат (14х) (табл. 2.17, 2.18)

К 2.14 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфонилацетамида, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.85 г (0.01 моль) метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола

Соединение (14ц) получали аналогично (табл. 2.17, 2.18).

Метил (2Z)-4-оксо-2-[[4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фениламино]-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноат (14ч) (табл. 2.17, 2.18)

К 2.55 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.40 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты, растворенного в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (14ш-я) получали аналогично (табл. 2.17, 2.18).

Рентгеноструктурный анализ соединения (14ы)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Сингония кристалла ($C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_5S_2$, M 512.37) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 5.6468(14), b 13.618(2), c 14.5550(19) Å, α 101.763(12), β 91.738(15), γ 94.608(17)°, V 1091.0(4) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.56 г/см³; μ 0.528 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0536, wR_2 0.1138 [для 3350 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0886, wR_2 0.1402 (для всех 5041 независимых отражений), S 1.039.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1843683 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Метил (2Z)-2-[[4-(N-ацетилсульфамойл)фенил]амино]-4-оксопент-2-еноат (15)

Метод А. К 2.14 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфонилацетамида, растворённого в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 1.44 г (0.01 моль) метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 5 мин. Раствор упаривали при комнатной температуре, остаток обрабатывали этанолом и водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.71 г (21%), т. пл. 222–224°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.94 с (3H, CH₃CO), 3.77 с (3H, CH₃O), 5.99 с (1H, C³H=), 7.46–7.95 м (4H, CH_{Ar}), 9.90 с (0.1H, NH_E), 12.09 с (0.9H, NH_Z), 12.79 уш. с (1H, SO₂NH). Найдено, %: C 49.55; H 4.65; N 8.34; S 9.35. C₁₄H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: C 49.40; H 4.74; N 8.23; S 9.42.

Метод В. К 2.54 г (0.01 моль) гидрата 4-аминобензолсульфониацетамида натрия, растворенного в 20 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 1.44 г (0.01 моль) метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты и оставляли при комнатной температуре. Раствор упаривали при комнатной температуре, остаток обрабатывали этанолом и водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали смесью этанол–диоксан (1:1). Выход 0.99 г (29%), т. пл. 224–226°C (EtOH–диоксан, 1:1). Найдено, %: С 49.27; Н 4.69; N 8.29; S 9.52. C₁₄H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 49.40; Н 4.74; N 8.23; S 9.42.

Натриевая соль метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата (16)

К тёплому раствору 0.005 моль метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата, полученному нагреванием в смеси метанол–ДМФА (1:1), приливали эквимолярное количество 0.2 М раствора натрия метоксида, раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 1.19 г (49%), т. пл. 168–170°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.26 с (6H, 2CH₃), 3.76 с (3H, COOCH₃), 6.64 с (1H, C⁵H_{пиримид.}), 6.74 с (1H, C³H=), 7.15–8.01 м (9H, CH_{Ar}), 11.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.45; Н 4.40; N 11.38; S 6.63. C₂₃H₂₁N₄NaO₅S. Вычислено, %: С 56.55; Н 4.33; N 11.47; S 6.56.

Серебряная соль метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (17a)

(табл. 2.19, 2.20)

К горячему раствору 2.50 г (0.005 моль) метил (2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата в 30–35 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.85 г (0.005 моль) серебра нитрата в 42.5 мл этанола (2%-ный раствор). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата

этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили. Соединения (**176-и**) получали аналогично (табл. 2.19, 2.20).

Кальциевая соль метил (2Z)-4-(4-нитрофенил)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-бут-2-еноата (18)

К горячему раствору 0.005 моль метил (2Z)-4-(4-нитрофенил)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-бут-2-еноата в 15–20 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.0025 моль кальция хлорида в 20 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили. Выход 0.89 г (35%), т. пл. 225–227°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3106 (NH), 1740 ($\text{CO}_{\text{сл.эф}}$), 1610 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1344, 1144 (SO_2). Масс-спектр HRMS (ESI), m/z : 975.0853 [$M - \text{Ca}$]⁺. Найдено, %: С 47.45; Н 2.92; N 11.15; S 12.56. $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{CaN}_8\text{O}_{14}\text{S}_4$. Вычислено, %: С 47.33; Н 2.98; N 11.04; S 12.64. M 1015.05.

Медная соль метил (2Z)-4-(3-нитрофенил)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-бут-2-еноата (19)

К горячему раствору 0.005 моль метил (2Z)-4-(3-нитрофенил)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-бут-2-еноата в 15–20 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.0025 моль гидрата меди(II) ацетата в 20 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили. Выход 1.04 г (40%), т. пл. 198–200°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3101 (NH), 1733 ($\text{CO}_{\text{сл.эф}}$), 1610 ($\text{CO}_{\text{кет.}}$), 1347, 1144 (SO_2). Масс-спектр HRMS (ESI), m/z : 1038.01 [M]⁺. Найдено, %: С 46.13; Н 2.83; N 10.84; S 12.46. $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{CuN}_8\text{O}_{14}\text{S}_4$. Вычислено, %: С 46.26; Н 2.91; N 10.79; S 12.35. M 1038.52.

4-Бензоил-3-[(4-сульфамоилфенил)амино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трион (20a) (табл. 2.21, 2.22)

К 1.80 г (0.005 моль) метил (2Z)-4-оксо-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-фенилбут-2-еноата, растворённого при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.89 г (0.005 моль) нингидрина, растворённого в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 15 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (**20б–к**) получали аналогично (табл. 2.21, 2.22).

Рентгеноструктурный анализ соединения (20a)

Для анализа использован жёлтый пластинчатый кристалл размером 0.57×0.21×0.04 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$, a 9.082(2), b 18.703(6), c 13.144(3) Å, β 95.079(19)°, V 2224.0(11) Å³, M 488.46, $d_{\text{выч.}}$ 1.459 г/см³, C₂₃H₂₃N₂O₇S, Z 4. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Всего измерено 12143 отражений, из них независимых 5166, 3486 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атомов водорода групп NH и NH₂, уточнённых независимо в изотропном приближении). Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены с использованием программ SHELXL [347] и OLEX2 [348]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0581, wR_2 0.1288 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0919, wR_2 0.1524 (для всех отражений), S 1.033.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC1532276) и доступен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

Рентгеноструктурное исследование соединения (20ё)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом WinGX [351]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы триклинной сингонии, пространственная группа $P-1$, $C_{27}H_{17}BrN_2O_8S$, M 609.40, a 12.4307(17), b 15.3254(17), c 15.4280(14) Å, α 110.989(10), β 91.533(10), γ 103.484(11)°, V 2648.7(5) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.528 г/см³, μ 1.684 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0682 [для 5450 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1558 (для всех 12428 независимых отражений), S 0.975.

4-[(4-Бензоил-2,6,8,10-тетраоксо-1-окса-7,9-дiazаспиро[4.5]дек-3-ен-3-ил)амино]бензол-1-сульфонамид (21а) (табл. 2.24, 2.25)

К 3.60 г (0.01 моль) метил (2Z)-4-оксо-2-[(4-сульфамоилфенил)амино]-4-фенилбут-2-еноата, растворённого при нагревании в 35 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 1.60 г (0.01 моль) гидрата аллоксана, растворенного в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (21б–з) получали аналогично (табл. 2.24, 2.25).

Спектр ЯМР ¹³C (21е), δ , м.д.: 188.66 (CO), 168.98 (C²O), 165.85 (C⁶O, C¹⁰O), 149.70 (C⁸O), 143.26, 142.37, 140.22, 135.97, 129.76, 127.37, 124.18, 121.76, 121.50, 117.73 (C-Ar, C³, C⁴), 79.17 (C⁵). Спектр ЯМР ¹³C (21ж), δ , м.д.: 189.83 (CO), 169.44 (C²O), 165.88 (C⁶O, C¹⁰O), 149.72 (C⁸O), 143.56, 137.44, 137.33, 133.94, 133.68, 128.76, 128.31, 127.32, 124.99, 124.96, 120.46, 119.67, 108.76 (C-Ar, C³, C⁴, C-тиазолил), 79.39 (C⁵).

Рентгеноструктурное исследование соединения (21б)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Сингония кристалла ($C_{21}H_{16}N_4O_8S \cdot 0.4H_2O$, M 491.64) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 9.7073(17), b 10.228(2), c 11.969(2) Å, α 72.955(18), β 71.025(17), γ 88.409(15)°, V 1071.5(4) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.524 г/см³; μ 0.212 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода групп NH и NH₂ уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0606, wR_2 0.1528 [для 3193 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0955, wR_2 0.1981 (для всех 4945 независимых отражений), S 0.984.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2004796 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

Рентгеноструктурное исследование соединения (21ж)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы SUPERFLIP [349] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{23}H_{15}N_5O_8S_2$, M 553.52, a 10.560(2) Å, b 10.655(2) Å, c 20.532(5) Å, β 103.34(2)°, V 2248.0(9) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.636 г/см³, μ 0.302 мм⁻¹. Окончательные параметры

уточнения: R_1 0.0775 [для 2171 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2304 (для всех 5627 независимых отражений), S 0.952.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2004797 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

4-[(3-Ароил-2',5-диоксо-5H-спиро[фуран-2,3'-индолин]-4-ил)амино]-N-(R)-бензол-1-сульфонамиды (22a–д) (общая методика) (табл. 2.26, 2.27)

К 0.005 моль соответствующего метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноата, растворённого при нагревании в 20–25 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.005 моль изатина, растворённого в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 15–25 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

5-Арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(N-R-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-оны (23a–y, 24a–p, 25a–n, 26a, б) и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-оны (27a–n)

(общая методика) (табл. 2.28, 2.29, 2.30, 2.31)

К 0.01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл ледяной уксусной кислоты (1,4-диоксана или ацетонитрила), добавляли 0.01 моль ароматического альдегида и 0.01 моль соответствующего сульфаниламида, растворённых в 15–20 мл ледяной уксусной кислоты (1,4-диоксана или ацетонитрила). Реакционную смесь кипятили в течение 3–5 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты, ацетонитрила, 1,4-диоксана, смеси этиловый спирт–диоксан (2:1).

4-Бензоил-5-(4-метилфенил)-3-гидрокси-1-(4-сульфамойлфенил)-3-пирролин-2-он (23а) (табл. 2.28, 2.30)

Метод А. К раствору 0.01 моль 4-аминобензолсульфонамида и 0.01 моль 4-метилбензальдегида в 15–20 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила добавляли раствор 0.01 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила. Реакционную смесь кипятили в течение 5 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила.

Метод В. К раствору 0.01 моль основания Шиффа в 20 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила, полученному реакцией 4-аминобензолсульфонамида с 4-метилбензальдегида, добавляли эквимолярное количество метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила. Реакционную смесь кипятили в течение 5 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила.

Соединения (23б–у) получали аналогично методом А, соединения (23б–к) получали также методом В (табл. 2.28, 2.30).

Масс-спектр (23п), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 452 (6.51) $[M]^+$, 105 (100.00) $[C_6H_5CO]^+$, 77 (77.78) $[Ph]^+$.

4-Бензоил-3-гидрокси-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-5-фенил-3-пирролин-2-он (24а) (табл. 2.28, 2.30)

К 0.01 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты, растворённого в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли эквимолярное количество бензальдегида и 4-аминобензолсульфонилгуанидина в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3–5 минут. Выпавший при охлаждении осадок обрабатывали этиловым спиртом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Соединения (24б–р) получали аналогично (табл. 2.28, 2.30).

Масс-спектр (24а), m/z : 477.1239 $[M+H]^+$, 499.1059 $[M+Na]^+$. Масс-спектр (24г), m/z : 551.0587, 553.0567 $[M+Na]^+$, 567.0326, 569.0311 $[M+K]^+$.

1-[4-(Ацетилсульфамоил)фенил]-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-фенил-3-пирролин-2-он (25л) (табл. 2.28, 2.30)

К раствору 0.01 моль 4-аминобензолсульфонацетамида и 0.01 моль бензальдегида в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.01 моль метилового эфира 4-бромбензоилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3–5 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана.

Соединения (25а–к, м–п) получали аналогично (табл. 2.28, 2.30).

Масс-спектр (25б), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 538 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (25в), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 538 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (25г), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 588 (18), 590 (25), 592 (6) $[M]^+$. Масс-спектр (25ж), m/z : 551.0448, 553.0425 $[M+Na]^+$, 567.0187, 569.0167 $[M+K]^+$.

3-Гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-1-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-он (26а) (табл. 2.28, 2.30)

К раствору 0.01 моль 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола и 0.01 моль 4-фторбензальдегида в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.01 моль метилового эфира 4-метоксибензоилпировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3–5 мин. Раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток обрабатывали этиловым спиртом и перекристаллизовывали из изопропанола.

Соединение (26б) получали аналогично (табл. 2.28, 2.30).

3-Гидрокси-5-(2,5-диметоксифенил)-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-4-(4-этоксibenзоил)-3-пирролин-2-он (27а) (табл. 2.29, 2.31)

К раствору 0.01 моль 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида и 0.01 моль 2,5-диметоксибензальдегида в 10–15 мл диоксана добавляли 0.01 моль метилового эфира 4-этоксibenзоилпировиноградной кислоты в 10–15 мл диоксана.

Реакционную смесь кипятили в течение 5 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана.

Соединения (**276–н**) получали аналогично (*табл. 2.29, 2.31*).

5-Арил-3-ариламино-4-ароил-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-оны (28а–ё), 1-(4-аминосульфониламино)метил-5-(4-нитрофенил)-4-[4-хлорфенил(4-этилфениламино)метил]тетрагидропиррол-2,3-дион (29д) и 5-арил-3-ариламино-4-ароил-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-оны (30а–е) (общая методика) (*табл. 2.32, 2.33*)

Смесь 0.01 моль соответствующего 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамойл)фенил]-3-пирролин-2-она или 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-3-пирролин-2-она и 0.012 моль ариламина (*n*-толуидина, *o*-толуидина, *o*-аминофенола, 4-этиланилина, *n*-фенетидина, 3-хлоранилина, *n*-анизидина) в 15–20 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 1–3 часов, затем охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

1-(4-Аминосульфониламино)метил-5-фенил-4-[фенил(4-метилфениламино)метил]тетрагидропиррол-2,3-дион (29а) (*табл. 2.32, 2.33*)

Смесь 0.005 моль 1-(4-аминосульфониламино)метил-5-фенил-4-бензоил-3-гидрокси-5-фенил-3-пирролин-2-она и 0.0055 моль *n*-толуидина выдерживали при 170–180°C в течение 5–10 минут в отсутствие растворителя до прекращения газовой выделению и затвердевания реакционной смеси. После охлаждения остаток обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Соединения (**296–г**) получали аналогично (*табл. 2.32, 2.33*).

5-Арил-4-ароил-3-гидроксиимино-1-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3-пирролин-2-оны (31а, б) и *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)
(общая методика) (табл. 2.34, 2.35)

К раствору 0.005 моль гидроксиламина гидрохлорида в 10 мл этилового спирта добавляли раствор 0.005 моль гидроксида калия в 5 мл этилового спирта. Выделившийся осадок отфильтровывали. К этанольному фильтрату добавляли раствор 0.0025 моль соответствующего 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-она в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3–4 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

5,6-Диарил-4-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-оны (33а–щ) и 5,6-диарил-4-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-оны (34а–г)
(общая методика) (табл. 2.36, 2.37)

К суспензии 0.015 моль соответствующего 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-пирролин-2-она или 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-3-пирролин-2-она в 25–30 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.018 моль (20%-ный избыток) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили в течение 1–2 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты, изопропанола, смеси этиловый спирт–уксусная кислота (2:1 или 1:1).

Масс-спектр (33а), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 430 (2.60) $[M]^+$. Масс-спектр (33г), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 413 (23.52) $[M]^+$, 333 (100.00) $[M-\text{SO}_2\text{NH}_2]^+$, 139 (7.61) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-\text{H}]^+$, 77 (5.61) $[\text{Ph}]^+$, 42 (20.42) $[\text{NC}=\text{O}]^+$. Масс-спектр (33т), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 506 (14.81) $[M]^+$, 385 (26.23) $[M-\text{Ph}-\text{Ac}-\text{H}]^+$, 384 (29.53) $[M-\text{CH}_3\text{CONHSO}_2]^+$, 139 (6.81) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-\text{H}]^+$, 77 (40.04) $[\text{Ph}]^+$, 43 (100.00) $[\text{Ac}]^+$. Масс-спектр (34а), m/z : 568 $[M+\text{H}]^+$. Масс-спектр (34б), m/z : 583 $[M+\text{H}]^+$. Масс-спектр (34в), m/z : 598 $[M+\text{H}]^+$.

Рентгеноструктурное исследование соединения (33а)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [352] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и NH₂, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы триклинной сингонии, пространственная группа $P-1$, C₂₃H₁₈N₄O₃S, M 430.47, a 8.4481(13), b 10.9925(16), c 11.4208(19) Å, α 75.908(13), β 88.471(13), γ 76.810(13)°, V 1001.1(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.428 г/см³, μ 0.197 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0540 [для 3412 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1717 (для всех 4658 независимых отражений), S 0.960.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1997380 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif [353].

Рентгеноструктурное исследование соединения (33у)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.4479(18), b 21.686(4), c 13.273(2) Å, β 109.20(2)°, V 2568.3(8) Å³, Z 4. Структура определена прямым методом по программе SHELXS [346] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программ SHELXL [347] и OLEX2 [348]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении, остальные включены в уточнение в модели *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0769, wR_2 0.2114 [для 4244 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1064, wR_2 0.2414 (для всех 6084 независимых отражений), S 1.024.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1559730 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Натриевая соль 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-фенил-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она (35а) (табл. 2.38, 2.39)

К теплomu раствору 0.01 моль 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-фенил-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, полученному нагреванием в смеси метанол–ДМФА (1:1), приливали эквимолярное количество 0.2 М раствора метилата натрия, раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола.

Соединения (35б–ё) получали аналогично (табл. 2.38, 2.39).

Рентгеноструктурное исследование соединения (35е)

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [345]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [352] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [347] с графическим интерфейсом OLEX2 [348]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и OH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Кристаллы триклинной сингонии, пространственная группа $P-1$, $C_{25}H_{18}ClN_4NaO_4S \cdot H_2O \cdot 2(C_2H_6O)$, M 639.08, a 9.739(3), b 10.787(2), c 15.187(3) Å, α 93.491 (17), β 104.24(2), γ 98.83(2)°, V 1519.9(6) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.396 г/см³, μ 0.261 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0789 [для 2215 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2693 (для всех 7217 независимых отражений), S 0.874.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1997166 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

**Серебряные соли 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-
дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов (36а–ё)**
(общая методика) (табл. 2.38, 2.39)

К горячему раствору 0.002 моль соответствующего 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она в 15–20 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) добавляли горячий раствор 0.002 моль серебра нитрата в 17 мл этанола (2%-ный раствор). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата этанолом и водой, высушивали, снова промывали этанолом и высушивали.

**5,6-Диарил-4-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-
b]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-
с]пиразол-3-оны (37а–г)** (общая методика) (табл. 2.41, 2.42)

К раствору 0.005 моль соответствующего 5,6-диарил-4-[4-(гуанидилсульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она в 20 мл этилового спирта добавляли раствор 0.005 моль нингидрина в 10 мл этилового спирта. Реакционную смесь кипятили на водяной бане в течение 2–2.5 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

**4-[4-(4-Бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-6-оксопирроло[3,4-с]пиразол-
5(2H,4H,6H)-ил]-N-(8а-гидрокси-8-оксо-8,8а-дигидроиндено[1,2-d]имидазол-
2(1H)-илиден)бензолсульфонамид (38)**

К раствору 0.002 моль 5-(4-бромфенил)-4-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-6-(4-метоксифенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она в 35 мл смеси этанол–ДМФА (1:1) добавляли эквимольное количество пиперидина. Реакционную смесь кипятили на водяной бане в течение 1 часа. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.04 г (72%), т. пл. 263–265°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (ОН), 3339, 3274 (NH), 1729

(CO_{лакт}), 1680 (CO_{кет}), 1349, 1156 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.76 с (3H, CH₃O), 6.66 с (1H, OH), 6.85 с (1H, C⁵H), 7.29–8.02 м (16H, CH_{аром}), 10.26 с (1H, NH_{имидазола}). Масс спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 763.0613 [M+K+H]⁺, 765.0605 [M+K+H]⁺. Найдено, %: C 56.30; H 3.15; N 11.70; S 4.35. C₃₄H₂₃BrN₆O₆S. Вычислено, %: C 56.44; H 3.20; N 11.61; S 4.43. *M* 723.55.

Этил 1-(4-аминосульфониленил)-3-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилат (39г) (табл. 2.43, 2.44)

К раствору 1.72 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфамида и 1.66 г (0.01 моль) 3,4-диметоксибензальдегида в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 2.10 г (0.01 моль) натриевой соли диэтилоксалилацетата в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 5 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Соединения (39а–в, д–ё) получали аналогично (табл. 2.43, 2.44).

4-[1-Арил-3,10-диоксо-9,10-дигидробензо[*b*]пирроло[3,4-*e*][1,4]дiazепин-2(1H,3H,4H)-ил]бензолсульфонамиды (40а–д)
(общая методика) (табл. 2.45, 2.46)

К раствору 0.005 моль соответствующего этил 1-(4-аминосульфониленил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилата в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0.005 моль *o*-фенилендиамина в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 1–3 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

Этил 2-арил-1-(4-сульфамоилфенил)-2,4-дигидро-1H-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбоксилаты (41а–в) (общая методика) (табл. 2.45, 2.46)

К раствору 0.005 моль соответствующего этил 1-(4-аминосульфониленил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилата в 25 мл ледяной уксусной

кислоты добавляли раствор 0.005 моль *o*-фенилендиамина в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 4–6 часов. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

5-Арил-1-[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]-3-[4-(*N-R*-сульфамоил)фениламино]-3-пирролин-2-оны (42а–и) (общая методика) (табл. 2.47, 2.48)

К раствору 0.02 моль соответствующего сульфаниламида и 0.01 моль ароматического альдегида в 20–25 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.01 моль этилового эфира пировиноградной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 10–15 мин, выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты или смеси уксусная кислота–этиловый спирт (1:1).

5-Метил-1-(4-сульфамоилфенил)-3-[(4-сульфамоилфенил)амино]-5-этоксикарбонил-3-пирролин-2-он (43)

К раствору 1.72 г (0.01 моль) 4-аминобензолсульфамида в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 1.11 мл (0.01 моль) этилового эфира пировиноградной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 15 мин, выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выход 3.61 г (73%), т. пл. 262–264°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3392, 3280 (NH₂, NH), 1704 (COO), 1656 (CON), 1360, 1152 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.15 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 6.50 Гц), 1.63 с (3H, CH₃), 4.12 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 6.50 Гц), 6.54 с (1H, C⁴H), 7.11–7.87 м (12H, CH_{Ar}, 2SO₂NH₂), 8.66 с (1H, NH). Найдено, %: С 48.72; Н 4.42; N 11.24; S 13.11. C₂₀H₂₂N₄O₇S₂. Вычислено, %: С 48.57; Н 4.48; N 11.33; S 12.97. *M* 494.54.

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.

Противомикробная активность изучалась на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством заведующего кафедрой, кандидата фармацевтических наук, доцента Новиковой В.В.

Гипогликемическая активность исследовалась на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России заведующим виварием Марковой Л.Н. и аспирантом Селиверстовым Г.В. под руководством заведующего кафедрой, доктора фармацевтических наук, профессора Яковлева И.Б.

Противовоспалительная активность исследовалась в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре физиологии под руководством кандидата биологических наук, доцента Чащиной С.В., в научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р.Р.

Изучение анальгетической активности проводилось в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре физиологии под руководством кандидата биологических наук, доцента Чащиной С.В., кафедре фармакологии под руководством кандидата биологических наук, доцента Гейн О.Н., а также в научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р.Р.

Изучение цитотоксической активности проводилось в ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет» под руководством директора Центра медицинской химии Бунева А.С.

Исследования на наличие иммунобиологической активности выполнены на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством кандидата биологических наук, доцента Гейн О.Н.

Исследования острой токсичности выполнены в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре физиологии под руководством кандидата биологических наук, доцента Чащиной С.В., кафедре фармакологии под руководством кандидата биологических наук, доцента Гейн О.Н., в научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р.Р.

Исследование ростостимулирующего действия на семена пшеницы проводилось на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством заведующего кафедрой, доктора фармацевтических наук, доцента Белоноговой В.Д.

Автор выражает глубокую благодарность за проведённые исследования.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, с соблюдением Правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований, действующих на территории РФ [354, 355].

Животные, использованные в экспериментах, содержались в типовом виварии с естественным 12-ти часовым светотеневым циклом, при температуре воздуха $20\pm 2^\circ\text{C}$. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 Общие требования к испытательным лабораториям; ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики, Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического

союза в сфере обращения лекарственных средств / Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.) и требований этических стандартов [355, 356].

Группы для исследования формировались методом случайной выборки с учётом массы тела в качестве определяющего показателя. В день эксперимента кормление животных осуществляли после окончания исследований.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ЭВМ в программе «STATISTICA 8,0». Результаты исследований обработаны статистически с определением *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего *M*, ошибки среднего *m* и достигнутого уровня значимости *p*. Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим $p < 0.05$.

В качестве эталонов сравнения при проведении биологических испытаний были использованы лекарственные средства соответствующих фармакологических групп [2].

4.1. Антибактериальная активность

Антибактериальную активность синтезированных соединений определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [354] в питательном бульоне (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Исследуемое соединение массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10^3 мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали типовые суточные культуры,

выращенные на питательном агаре (ГРМ-агар, ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Концентрация микробных клеток в опыте составила $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку роста бактерий в соответствии с [354] проводили визуально через 20–24 часа инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидина 1%-ный раствор, ОАО «Новосибхимфарм») [2] и сульфаниламидов [2].

Скрининг антибактериальной активности осуществляли в отношении типовых штаммов бактерий Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Антибактериальная активность была изучена у 202 синтезированных соединений [233, 237, 251, 261, 296, 299, 301, 309–312, 316, 317, 325, 337]. Результаты исследования представлены в таблице 4.1.

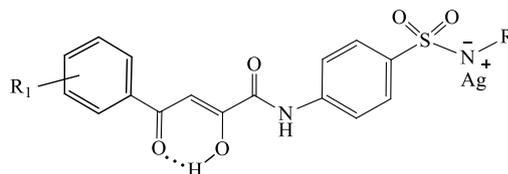
Таблица 4.1

Антибактериальная активность синтезированных соединений

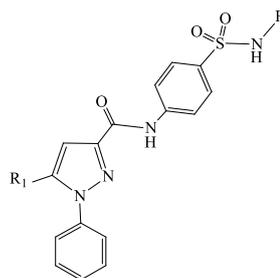
№ соед.	R	R ₁	R ₂	R ₃	МПК, мкг/мл	
					<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1a	H	C ₆ H ₅	–	–	125.0	250.0

1г	H	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	250.0	1000.0
1е	H	4-BrC ₆ H ₄	–	–	125.0	1000.0
1ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-BrC ₆ H ₄	–	–	1000.0	>1000.0
1ж	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	250.0	>1000.0
1з	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
1и	C ₆ H ₇ N ₂	C ₆ H ₅	–	–	500.0	1000.0
1й	C ₆ H ₇ N ₂	3-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
1к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
1л	C ₆ H ₇ N ₂	4-ClC ₆ H ₄	–	–	>1000.0	>1000.0
1о	C(=NH)NH ₂	4-BrC ₆ H ₄	–	–	500.0	500.0
1п	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	500.0	1000.0
1р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	–	–	250.0	500.0
1с	C(=NH)NH ₂	4-FC ₆ H ₄	–	–	500.0	1000.0
1т	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅ CH=CH	–	–	1000.0	1000.0
1у	C(=NH)NH ₂	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	250.0	1000.0
1ч	Ac	4-ClC ₆ H ₄	–	–	250.0	500.0
1ш	Ac	C ₆ H ₅	–	–	250.0	250.0
1щ	Ac	4-FC ₆ H ₄	–	–	500.0	500.0
1ы	Ac	3-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0	500.0
1э	Ac	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	–	–	125.0	250.0
1ю	Ac	4-BrC ₆ H ₄	–	–	250.0	500.0
1я	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	250.0	250.0
1аа	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	–	–	>1000.0	>1000.0

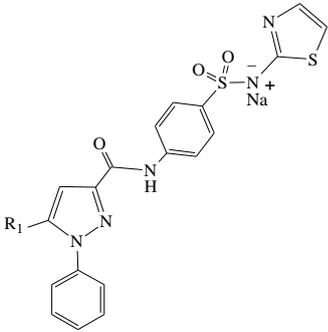
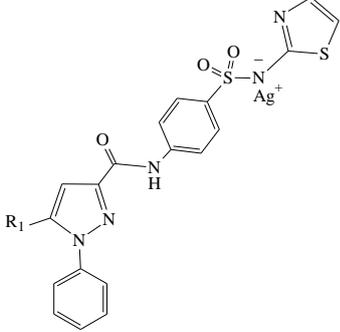
1аб	C ₃ H ₂ NS	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	—	—	1000.0	1000.0
1ав	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	—	—	>1000.0	>1000.0
1аг	C ₃ H ₂ NS	3-MeOC ₆ H ₄	—	—	>1000.0	>1000.0
1ад	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	—	—	500.0	500.0
1ае	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	—	—	1000.0	1000.0
1аё	C ₃ H ₂ NS	4-FC ₆ H ₄	—	—	>1000.0	1000.0
1аж	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	—	—	500.0	1000.0
1аз	C₃H₂NS	4-EtOC₆H₄	—	—	62.5	250.0



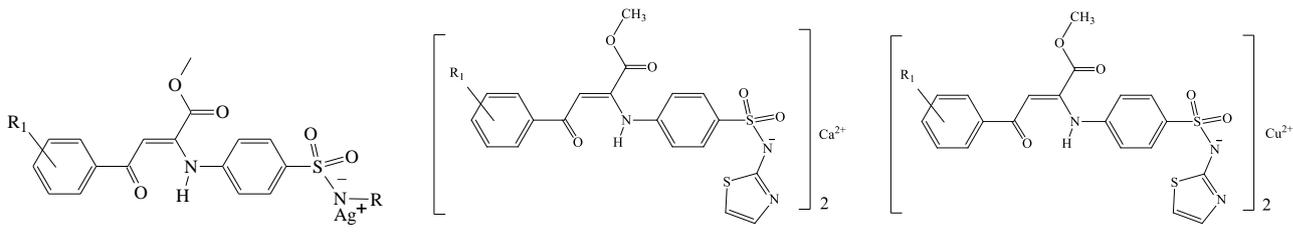
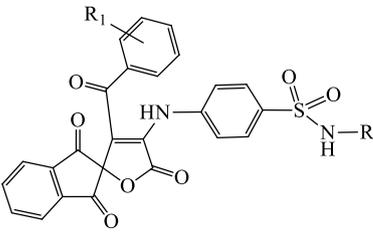
1	2	3	4	5	6	7
4а	C₃H₂NS	4-EtO	—	—	7.8	4.0
4б	Ac	4-F	—	—	31.2	2.0
4в	C₆H₇N₂	3-MeO	—	—	1.0	0.125
4г	C₆H₇N₂	4-MeO	—	—	2.0	0.125
4д	C₆H₇N₂	4-Br	—	—	125.0	7.8
4е	C₆H₇N₂	4-Cl	—	—	2.0	4.0
4ё	C₆H₇N₂	4-Me	—	—	0.25	0.125

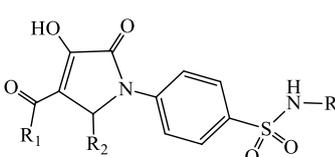
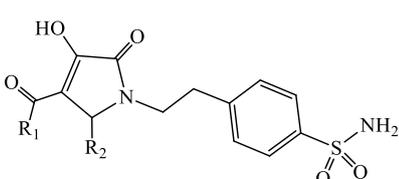


Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7
6ё	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	–	–	500.0	1000.0
6ж	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	–	–	>1000.0	1000.0
6з	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
6и	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
6й	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
6к	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	–	–	>1000.0	1000.0
6л	C ₃ H ₂ NS	<i>t</i> -Bu	–	–	1000.0	1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>8</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>9</p> </div> </div>						
1	2	3	4	5	6	7
8а	–	4-ClC ₆ H ₄	–	–	1000.0	1000.0
8б	–	C ₆ H ₅	–	–	>1000.0	1000.0
8в	–	4-MeC ₆ H ₄	–	–	500.0	1000.0
9а	–	4-ClC₆H₄	–	–	7.8	2.0
9б	–	C₆H₅	–	–	15.6	3.9
9в	–	4-MeC₆H₄	–	–	31.2	7.8
9г	–	4-C₂H₅OC₆H₄	–	–	7.8	7.8
9д	–	4-MeOC₆H₄	–	–	15.6	2.0
9е	–	<i>t</i>-Bu	–	–	3.9	1.0

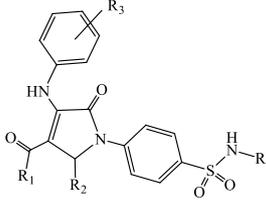
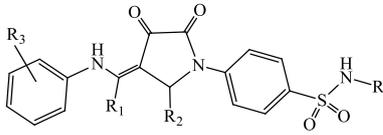
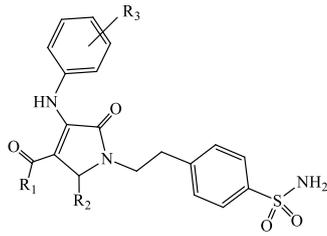
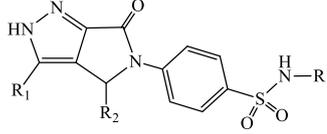
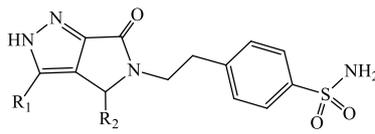
1	2	3	4	5	6	7
14а	H	H	–	–	62.5	250.0
14б	H	4-Me	–	–	1000.0	1000.0
14в	H	4-Br	–	–	>1000.0	1000.0
14г	H	4-MeO	–	–	>1000.0	>1000.0
14д	H	4-EtO	–	–	>1000.0	>1000.0
14е	H	4-F	–	–	1000.0	1000.0
14и	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtO	–	–	>1000.0	1000.0
14й	C ₆ H ₇ N ₂	H	–	–	1000.0	1000.0
14к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	–	–	>1000.0	>1000.0
14л	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	–	–	>1000.0	1000.0
14м	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	–	–	1000.0	1000.0
14н	C ₆ H ₇ N ₂	4-NO ₂	–	–	1000.0	500.0
14о	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	–	–	1000.0	1000.0
14п	C(=NH)NH ₂	4-Br	–	–	1000.0	1000.0
14э	C ₃ H ₂ NS	4-NO ₂	–	–	1000.0	1000.0
14ю	C ₃ H ₂ NS	3-NO ₂	–	–	1000.0	1000.0

						
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">17</div> <div style="text-align: center;">18</div> <div style="text-align: center;">19</div> </div>						
1	2	3	4	5	6	7
17a	C₆H₇N₂	4-Cl	—	—	0.75	1.5
17б	C₆H₇N₂	4-NO₂	—	—	5.9	2.5
17в	C₆H₇N₂	4-EtO	—	—	4.0	1.5
17г	C₆H₇N₂	4-MeO	—	—	5.9	1.25
17д	C₆H₇N₂	4-Br	—	—	1.0	2.0
17e	C₆H₇N₂	H	—	—	0.5	0.125
17ë	C₆H₇N₂	4-F	—	—	1.0	0.25
17ж	C₃H₂NS	4-Cl	—	—	0.5	0.25
17з	C₃H₂NS	H	—	—	0.5	0.5
17и	C₃H₂NS	2,4-Cl₂	—	—	1.0	1.0
18	—	4-NO ₂	—	—	500.0	1000.0
19	—	3-NO₂	—	—	62.5	62.5
						
1	2	3	4	5	6	7
20a	H	H	—	—	1000.0	1000.0
20б	H	4-Me	—	—	1000.0	>1000.0

20в	H	4-Br	—	—	>1000.0	>1000.0
20г	H	4-MeO	—	—	1000.0	1000.0
20д	H	4-EtO	—	—	>1000.0	>1000.0
20е	H	4-F	—	—	1000.0	1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>23, 24, 25</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>27</p> </div> </div>						
1	2	3	4	5	6	7
23а	H	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23б	H	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23в	H	C ₆ H ₅	4-(Me) ₃ CC ₆ H ₄	—	500.0	1000.0
23г	H	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23д	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	—	1000.0	1000.0
23е	H	C ₆ H ₅	3-NO ₂ C ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23ё	H	C ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23ж	H	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23з	H	Me	C ₆ H ₅	—	1000.0	1000.0
23и	H	Me	2-ClC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23й	H	Me	3-FC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23к	H	Me	2-FC ₆ H ₄	—	1000.0	1000.0
23л	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	—	500.0	500.0
23м	H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	—	500.0	1000.0
23н	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	—	250.0	500.0

23о	H	C ₆ H ₅	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	500.0	500.0
23п	H	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	–	500.0	250.0
23р	H	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	250.0	500.0
23с	H	4-BrC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	–	250.0	250.0
23т	H	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	–	250.0	250.0
23у	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	–	250.0	1000.0
24а	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	–	500.0	500.0
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
24в	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	>1000.0	1000.0
24г	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
24е	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	–	250.0	500.0
24ё	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
24ж	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	250.0	500.0
24з	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	250.0	500.0
24и	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	250.0	125.0
24к	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
24л	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
24н	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0	>1000.0
24о	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	250.0	500.0
24п	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-HO-3-EtOC ₆ H ₃	–	500.0	500.0
24р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
25а	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	500.0	250.0
25б	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	–	500.0	500.0
25в	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0

25г	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	>1000.0	>1000.0
25д	Ac	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
25е	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
25ё	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0	250.0
25ж	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	250.0	500.0
25з	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
25и	Ac	C ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
25к	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
25о	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
25п	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
27а	–	4-EtOC ₆ H ₄	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	1000.0	1000.0
27б	–	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	250.0	500.0
27в	–	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0	500.0
27г	–	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	500.0	500.0
27д	–	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
27е	–	4-BrC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	–	500.0	500.0
27ё	–	4-BrC ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	500.0	500.0
27ж	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0	500.0
27з	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
27и	–	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
27к	–	4-EtOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
27л	–	4-EtOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	1000.0	1000.0
27м	–	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	500.0	1000.0
27н	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	–	500.0	1000.0

						
						
						
1	2	3	4	5	6	7
28a	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-Et	500.0	500.0
28б	H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-Et	500.0	500.0
28в	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-EtO	1000.0	1000.0
29д	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Et	1000.0	1000.0
30a	–	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3-Cl	125.0	500.0
30г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-Me	>1000.0	1000.0
30д	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	4-Me	>1000.0	1000.0
30e	–	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	4-Me	1000.0	1000.0
						
						
1	2	3	4	5	6	7
33a	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	–	250.0	500.0
33e	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	125.0	1000.0
33ë	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	500.0	500.0
33ж	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	125.0	500.0
33з	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	250.0	500.0
33и	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	500.0	500.0

33к	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	–	>1000.0	1000.0
33о	Ac	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	–	1000.0	>1000.0
33р	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	250.0	1000.0
33т	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
33ц	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
33ч	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
33ш	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	1000.0	1000.0
33щ	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
34а	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	–	>1000.0	>1000.0
34б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0	>1000.0
34в	–	4-BrC ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	>1000.0	>1000.0
34г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0	>1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>35</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>36</p> </div> </div>						
1	2	3	4	5	6	7
35а	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	500.0	1000.0
35б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	–	125.0	1000.0
35в	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	125.0	1000.0
35д	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	500.0	1000.0
35е	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	250.0	1000.0
35ё	–	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	250.0	1000.0
36а	–	4-BrC₆H₄	3-MeOC₆H₄	–	7.8	7.8

36б	–	4-EtOC₆H₄	4-FC₆H₄	–	31.2	31.2
36в	–	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	–	31.2	31.2
36г	–	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	–	62.5	31.2
36д	–	4-BrC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	–	2.0	1.0
36е	–	C₆H₅	4-ClC₆H₄	–	2.0	1.0
36ё	–	4-BrC₆H₄	C₆H₅	–	7.8	15.6
1	2	3	4	5	6	7
39а	4-Br	–	–	–	500.0	500.0
39б	4-MeO	–	–	–	250.0	125.0
39в	4-Cl	–	–	–	>1000.0	>1000.0
39г	3,4-(MeO) ₂	–	–	–	250.0	250.0
39д	3-NO ₂	–	–	–	500.0	250.0
39е	4-NO ₂	–	–	–	250.0	125.0
39ё	4-F	–	–	–	250.0	500.0
1	2	3	4	5	6	7
42а	H	4-Br	–	–	>1000.0	1000.0

Продолжение таблицы 4.1

42б	Н	4-Cl	–	–	>1000.0	1000.0
42в	Н	4-F	–	–	>1000.0	1000.0
42г	Н	2-F	–	–	1000.0	1000.0
42д	Н	2-NO ₂	–	–	1000.0	1000.0
42е	Н	2,4-(MeO) ₂	–	–	>1000.0	1000.0
42ё	Н	Н	–	–	>1000.0	1000.0
Сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфадимидин, сульфагуанидин, сульфацетамид, сульфатиазол)					125.0- >1000.0	250.0- 1000.0
Диоксидин [357]					62.5-1000.0	3.9-62.5
Диоксидин					62.5	31.2

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил).

В результате эксперимента установлено, что исследуемые соединения обладают антибактериальной активностью с МПК от 0.125 до 1000.0 мкг/мл в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922 (таблица 4.1), сравнимой или значительно превосходящей эффект эталонов сравнения сульфаниламидов.

Необходимо отметить, что несолевые формы синтезированных соединений показали низкую антибактериальную активность с МПК от 125.0 до 1000.0 мкг/мл в отношении изучаемых культур, лишь в соединениях из ряда амидов (**1аз**) и енаминоэфиров (**14а**) ароилпировиноградных кислот происходит небольшое увеличение антибактериального эффекта (МПК 62.5 мкг/мл), при этом эффект сопоставим с действием эталона сравнения диоксидина в отношении *St. aureus*. В случае амида (**1аз**) усиление антибактериального действия, очевидно, связано с введением в структуру гетероциклического заместителя (тиазолового цикла) и одновременным удлинением цепи в ароилпирувоильном фрагменте (4-EtO), в

случае енаминоэфира (**14a**) – наоборот, с отсутствием заместителей в сульфамидной группе и в ароилпирувоильном фрагменте.

Наибольшее количество веществ с высоким антибактериальным действием обнаружено среди солевых форм синтезированных соединений, а именно в рядах **4, 9, 17, 19** и **36**. Установлено, что антибактериальный эффект в первую очередь зависит от природы металла. Так, среди натриевых солей пиразол-3-карбоксамидов и пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **8, 35**, а также кальциевых солей енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **18** не обнаружено веществ с высокой антибактериальной активностью. При переходе к медным солям енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **19** происходит небольшое усиление антибактериальной активности (МПК 62.5 мкг/мл), не уступающей действию эталона сравнения диоксидина в отношении *St. aureus*.

Выявлено, что введение в структуру амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, пиразол-3-карбоксамидов, пирроло[3,4-*c*]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. Так, в ряду серебряных солей амидов ароилпировиноградных кислот **4** значение МПК в отношении *St. aureus* составляет от 0.25 до 125.0 мкг/мл, в отношении *E. coli* от 0.125 до 7.8 мкг/мл. Среди соединений данного ряда наибольшую антибактериальную активность, превосходящую в несколько раз эффект эталона сравнения диоксидина в отношении обоих штаммов, проявляют (**4a, в, г, е, ё**), содержащие в сульфамидном фрагменте гетероциклический заместитель (тиазоловый и пиримидиновый цикл), в ароильном фрагменте электронодонорную группу (4-Me), алкоксигруппы (4-EtO, 3-MeO, 4-MeO) и галоген (4-Cl).

Соединения ряда серебряных солей пиразол-3-карбоксамидов **9** обладают антибактериальным действием с МПК в отношении *St. aureus* от 3.9 до 31.2 мкг/мл, в отношении *E. coli* от 1.0 до 7.8 мкг/мл. В ряду **9** наиболее высокий антибактериальный эффект, превосходящий в несколько раз активность эталона сравнения диоксидина в отношении обоих штаммов, оказывают соединения (**9a, г**,

е), имеющие в положении 5 гетероцикла 4-хлорфенильный и 4-этоксифенильный, а также алифатический (*t*-Bu) заместители.

Проведённые исследования показали, что все соединения ряда серебряных солей енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **17** показали высокую антибактериальную активность, значения МПК в отношении *St. aureus* варьировали от 0.5 до 5.9 мкг/мл, в отношении *E. coli* от 0.125 до 2.5 мкг/мл. Наиболее высокое антибактериальное действие, превосходящее в несколько раз активность эталона сравнения диоксидина в отношении обоих штаммов, наблюдается среди веществ данного ряда у соединений (**17а, е, ё, ж, з, и**), содержащих в сульфамидном фрагменте гетероциклический заместитель (пиримидиновый и тиазоловый цикл), в ароильном фрагменте галоген (4-Cl, 4-F) или не имеющих заместителей.

Соединения ряда серебряных солей пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **36** обладают антибактериальным действием с МПК в отношении *St. aureus* от 2.0 до 62.5 мкг/мл, в отношении *E. coli* от 1.0 до 31.2 мкг/мл. В ряду **36** наиболее значительный антибактериальный эффект, превосходящий в несколько раз активность эталона сравнения диоксидина в отношении обоих штаммов, оказывают соединения (**36а, д, е, ё**), имеющие в сульфамидной группе ацетильный остаток, в положении 5 конденсированной системы пирролопиразола электроноакцепторную группу (2-NO₂C₆H₄), галоген (4-ClC₆H₄), алкоксигруппу (3-MeOC₆H₄) или без заместителей (C₆H₅), а в положении 6 – галоген (4-BrC₆H₄) или без заместителей (C₆H₅).

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 исследования представлены в таблице 4.2.

Антибактериальная активность некоторых высокоактивных 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*

Примечание: *данные литературного источника [357].

Как видно из таблицы 4.2, соединение (**4ё**) оказывает высокое антибактериальное действие, превышающее активность эталона сравнения диоксидина, в отношении всех изученных штаммов.

Обнаружено, что соединение (**9а**) обладает высокой антибактериальной активностью, превышающей эффект эталона сравнения диоксидина, в отношении *Proteus vulgaris* №НХ 19/222, *Klebsiella pneumoniae* №5055 NCTC, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990; в отношении остальных изученных штаммов проявляет среднюю антибактериальную активность. Соединение (**9е**) проявляет высокую антибактериальную активность в отношении всех изученных штаммов, за исключением *Enterococcus faecalis* ATCC

29212, в отношении данного штамма оказывает среднее антибактериальное действие.

Выявлено, что соединение (**17a**) проявляет среднюю антибактериальную активность в отношении всех изученных штаммов.

Установлено, что соединение (**36a**) обладает средней антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов. Соединение (**36e**) проявляет высокую антибактериальную активность, превышающую активность эталона сравнения диоксидина в отношении *Proteus vulgaris* №НХ 19/222 и *Bacillus cereus* ATCC 10702 в 2 и 4 раза (МПК 7.8/3.9 и 31.2/7.8); соединение (**36ё**) обладает высоким антибактериальным эффектом, превышающим активность диоксидина в отношении *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 в 64 раза (МПК 500.0/7.8); в отношении остальных изученных штаммов (**36e**) и (**36ё**) проявляют среднюю антибактериальную активность.

При изучении и сравнении экспериментальных данных по антибактериальной активности, представленных в таблицах 4.1 и 4.2, 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 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 синтезированных соединений определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [354] в бульоне Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Исследуемое соединение массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10^3 мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на плотной питательной среде Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Концентрация микробных клеток в опыте $2-5 \times 10^4$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесённой исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку антимикотической активности проводили визуально через 40–48 ч и 70–72 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. Антимикотический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием флуконазола [2, 358].

Скрининг противогрибковой активности осуществляли в отношении типовых штаммов грибов Государственной коллекции патогенных

микроорганизмов *Candida albicans* ATCC 885-653, а также *Candida albicans* ATCC 10231 для соединений, проявивших высокую антимикотическую активность.

Противогрибковая активность была изучена у 156 синтезированных соединений [251, 253, 261, 309–312, 317, 325–328]. Результаты исследования представлены в таблице 4.3.

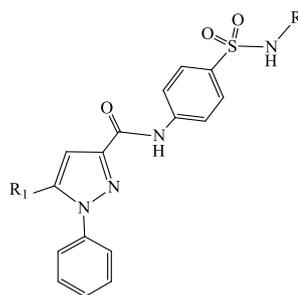
Таблица 4.3

Противогрибковая активность синтезированных соединений

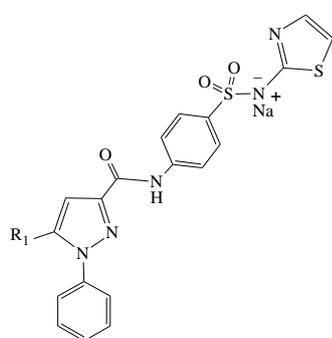
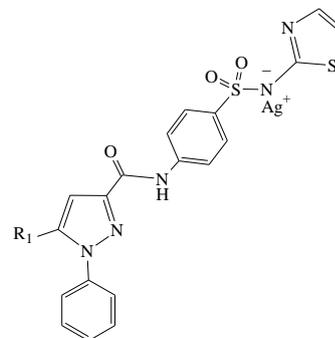
№ соед.	R	R ₁	R ₂	R ₃	МПК, мкг/мл
					<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6
1ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-BrC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1ж	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1з	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1и	C ₆ H ₇ N ₂	C ₆ H ₅	–	–	500.0
1й	C ₆ H ₇ N ₂	3-MeOC ₆ H ₄	–	–	500.0
1к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1л	C ₆ H ₇ N ₂	4-ClC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1о	C(=NH)NH ₂	4-BrC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1п	C(=NH)NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	–	–	500.0
1с	C(=NH)NH ₂	4-FC ₆ H ₄	–	–	500.0
1т	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅ CH=CH	–	–	1000.0
1у	C(=NH)NH ₂	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	500.0

Продолжение таблицы 4.3

1ю	Ac	4-BrC ₆ H ₄	–	–	250.0
1я	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1аа	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1аб	C ₃ H ₂ NS	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	–	1000.0
1ав	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	–	–	1000.0
1аг	C ₃ H ₂ NS	3-MeOC ₆ H ₄	–	–	>1000.0
1ад	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	500.0
1ае	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	–	–	500.0
1аё	C ₃ H ₂ NS	4-FC ₆ H ₄	–	–	500.0
1аж	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	–	–	500.0
1аз	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	500.0
1	2	3	4	5	6
4а	C₃H₂NS	4-EtO	–	–	1.0
4б	Ac	4-F	–	–	62.5
4д	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	–	–	250.0
4е	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	–	–	250.0
4ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-Me	–	–	15.6

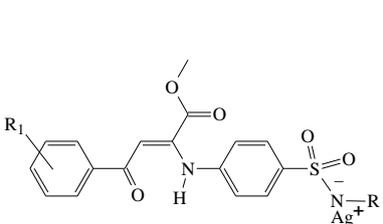
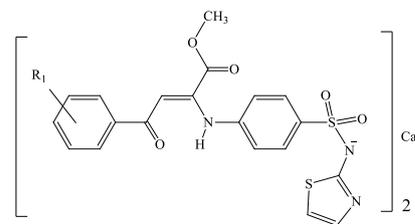
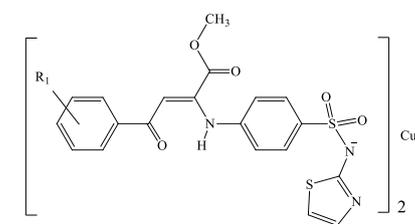
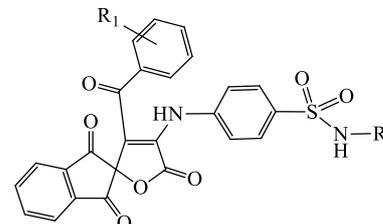


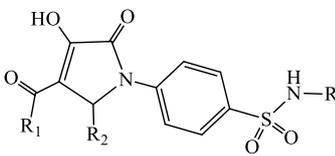
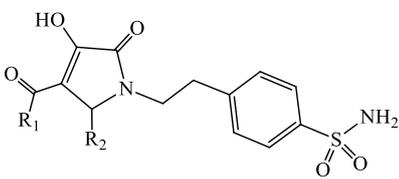
1	2	3	4	5	6
6ё	C ₃ H ₂ NS	4-ClC ₆ H ₄	—	—	1000.0
6ж	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	—	—	1000.0
6з	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	—	—	>1000.0
6и	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	—	—	1000.0
6й	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	—	—	>1000.0
6к	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	—	—	500.0
6л	C ₃ H ₂ NS	<i>t</i> -Bu	—	—	1000.0

**8****9**

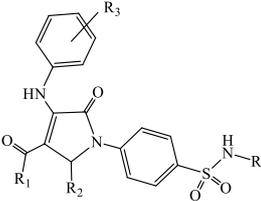
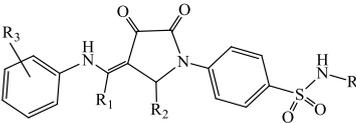
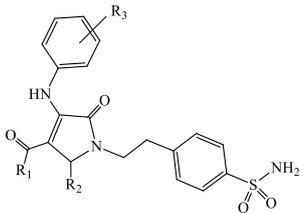
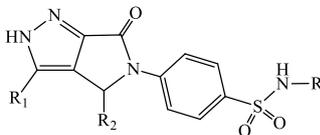
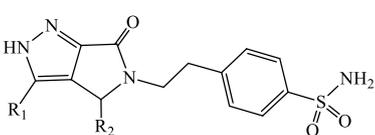
1	2	3	4	5	6
8а	—	4-ClC ₆ H ₄	—	—	1000.0
8б	—	C ₆ H ₅	—	—	1000.0
8в	—	4-MeC ₆ H ₄	—	—	1000.0
8г	—	4-EtOC ₆ H ₄	—	—	1000.0

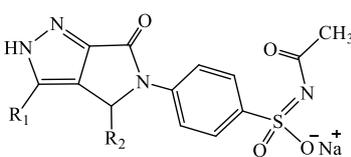
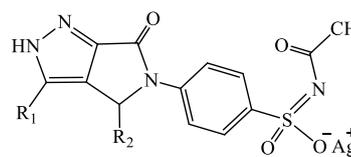
9a	–	4-ClC₆H₄	–	–	1.0
9б	–	C₆H₅	–	–	1.0
9в	–	4-MeC₆H₄	–	–	2.0
9г	–	4-EtOC₆H₄	–	–	1.0
9д	–	4-MeOC₆H₄	–	–	1.0
9е	–	<i>t</i>-Bu	–	–	2.0
1	2	3	4	5	6
14a	H	H	–	–	500.0
14б	H	4-Me	–	–	500.0
14в	H	4-Br	–	–	1000.0
14г	H	4-MeO	–	–	>1000.0
14д	H	4-EtO	–	–	1000.0
14е	H	4-F	–	–	500.0
14и	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtO	–	–	>1000.0
14й	C ₆ H ₇ N ₂	H	–	–	500.0
14к	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeO	–	–	500.0
14л	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	–	–	500.0
14м	C ₆ H ₇ N ₂	4-Cl	–	–	1000.0
14н	C ₆ H ₇ N ₂	4-NO ₂	–	–	1000.0
14о	C ₆ H ₇ N ₂	4-Br	–	–	1000.0

14п	$C(=NH)NH_2$	4-Br	—	—	1000.0
14э	C_3H_2NS	4-NO ₂	—	—	1000.0
14ю	C_3H_2NS	3-NO ₂	—	—	1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>17</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>18</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>19</p> </div> </div>					
1	2	3	4	5	6
17a	$C_6H_7N_2$	4-Cl	—	—	31.2
17б	$C_6H_7N_2$	4-NO ₂	—	—	31.2
17в	$C_6H_7N_2$	4-EtO	—	—	62.5
17г	$C_6H_7N_2$	4-MeO	—	—	31.2
17д	$C_6H_7N_2$	4-Br	—	—	31.2
17е	$C_6H_7N_2$	H	—	—	31.2
17ё	$C_6H_7N_2$	4-F	—	—	31.2
17ж	C_3H_2NS	4-Cl	—	—	31.2
17з	C_3H_2NS	H	—	—	15.6
17и	C_3H_2NS	2,4-Cl ₂	—	—	15.6
18	—	4-NO ₂	—	—	500.0
19	—	3-NO ₂	—	—	125.0
					

1	2	3	4	5	6
20а	H	H	–	–	250.0
20б	H	4-Me	–	–	1000.0
20в	H	4-Br	–	–	1000.0
20г	H	4-MeO	–	–	1000.0
20д	H	4-EtO	–	–	>1000.0
20е	H	4-F	–	–	1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>23, 24, 25</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>27</p> </div> </div>					
1	2	3	4	5	6
23й	H	Me	3-FC ₆ H ₄	–	500.0
23к	H	Me	2-FC ₆ H ₄	–	1000.0
23л	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	250.0
23м	H	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0
23н	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0
23о	H	C ₆ H ₅	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	500.0
23п	H	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	–	500.0
23р	H	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0
23с	H	4-BrC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	–	500.0
23т	H	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	–	500.0
23у	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	–	250.0
24а	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	–	1000.0
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	–	250.0

24в	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0
24г	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	250.0
24е	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	–	500.0
24ё	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0
24ж	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	250.0
24з	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	250.0
24и	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	1000.0
24н	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	–	>1000.0
24о	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0
24п	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-HO-3-EtOC ₆ H ₃	–	1000.0
24р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0
25а	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0
25г	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	1000.0
25е	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	1000.0
25ё	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	1000.0
25к	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0
25о	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0
25п	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0
27м	–	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	250.0
27н	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	–	500.0

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>28</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>29</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>30</p> </div> </div>					
1	2	3	4	5	6
28a	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-Et	>1000.0
28в	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-EtO	1000.0
29д	H	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Et	500.0
30г	—	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-Me	1000.0
30д	—	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	4-Me	1000.0
30е	—	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	4-Me	1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>33</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>34</p> </div> </div>					
1	2	3	4	5	6
33a	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	—	>1000.0
33б	H	C ₆ H ₅	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	—	>1000.0
33в	H	C ₆ H ₅	3-FC ₆ H ₄	—	>1000.0
33г	H	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	—	>1000.0
33д	H	Me	3-FC ₆ H ₄	—	500.0
33к	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	—	500.0
33о	Ac	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	—	1000.0

33p	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	–	1000.0
33r	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	500.0
33ц	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	–	1000.0
33ч	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	250.0
33ш	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	–	250.0
33щ	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	–	1000.0
34a	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	–	>1000.0
34б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0
34в	–	4-BrC ₆ H ₄	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	–	>1000.0
34г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	>1000.0
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>35</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>36</p> </div> </div>					
1	2	3	4	5	6
35a	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	1000.0
35б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	–	1000.0
35в	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	500.0
35д	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000.0
35e	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	1000.0
35ë	–	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	–	1000.0
36a	–	4-BrC₆H₄	3-MeOC₆H₄	–	7.8
36б	–	4-EtOC₆H₄	4-FC₆H₄	–	3.9
36в	–	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	–	3.9

36г	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	3.9
36д	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–	7.8
36е	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	2.0
36ё	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	–	2.0
1	2	3	4	5	6
42а	H	4-Br	–	–	500.0
42б	H	4-Cl	–	–	500.0
42в	H	4-F	–	–	500.0
42г	H	2-F	–	–	250.0
42д	H	2-NO ₂	–	–	1000.0
42е	H	2,4-(MeO) ₂	–	–	500.0
42ё	H	H	–	–	500.0
Флуконазол [358]					2.0 – >64.0

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил).

Проведённые исследования 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 (таблица 4.3).

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**. Данные результаты были вполне ожидаемы, так как ранее при изучении антибактериальной активности нами было установлено, что введение в структуру соединений ионов серебра приводит к резкому усилению биологического действия в отношении изучаемых культур микроорганизмов. Однако, все соединения ряда **17** (серебряные соли енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот), показавшие ранее высокую антибактериальную активность в отношении *St. aureus* и *E. coli*, в случае противогрибковой активности показали средний антифунгальный эффект с МПК 15.6–62.5 мкг/мл в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653.

Соединение (**4a**) из ряда серебряных солей амидов ароилпировиноградных кислот **4** проявляет наибольшую антимикотическую активность, превосходящую эффект эталона сравнения флуконазола в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653 в 2–64 раза (МПК 2.0/1.0 и 64.0/1.0); остальные соединения ряда **4** обладают средней или низкой противогрибковой активностью с МПК 15.6–250 мкг/мл. При оценке влияния природы заместителей на фармакологический эффект мы предположили, что усиление активности у соединения (**4a**), вероятно, связано с введением в сульфамидную группу тиазолового цикла и удлинением цепи в ароилпирувоильном фрагменте (4-EtO).

Все соединения ряда серебряных солей пиррол-3-карбоксамидов **9** обладают высоким противогрибковым действием с МПК от 1.0 до 2.0 мкг/мл в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653, превосходя активность эталона сравнения флуконазола или действуя на его уровне.

В результате проведённых исследований установлено, что в ряду серебряных солей пирроло[3,4-с]пиррол-3-онов **36** все соединения оказывают значительный антифунгальный эффект с МПК от 2.0 до 7.8 мкг/мл в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653, сравнимый с действием современного антимикотика флуконазола.

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 исследования представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Противогрибковая активность некоторых высокоактивных соединений

Соединение	МПК, мкг/мл
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
36в	3.9
36г	7.8
36д	2.0
Флуконазол [358]	2 – >64

Как видно из таблицы 4.4, соединения (**36в**, г, д) ряда серебряных солей пирроло[3,4-с]пирозол-3-онов проявляют высокую антимикотическую активность в отношении *Candida albicans* ATCC 10231. Соединением-лидером, как и при изучении антибактериальной активности (глава 4, раздел 4.1), является серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-она (**36д**), обладающая низкой токсичностью (глава 4, раздел 4.8) и высоким противогрибковым эффектом, сравнимым с действием современного антимикотика флуконазола.

Данные результаты подтверждают перспективность дальнейших исследований фармакологических свойств соединения (**36д**), а также необходимость разработки критериев стандартизации, которые могут быть использованы при составлении проекта фармакопейной статьи (глава 5).

4.3. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность изучена у соединений рядов **24**, **30** и **33**. Исследования проведены на интактных белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–250 г.

Содержание глюкозы в крови определяли пероральным глюкозотолерантным методом [354]. За 12–14 часов до начала эксперимента лабораторных животных лишали пищи без ограничения питьевого режима. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в скрининговой дозе 25 мг/кг в виде суспензии в 1%-ном растворе крахмала. Контрольной группе вводили эквивалентное количество 1%-ного раствора крахмала. В качестве эталона сравнения использовали гипогликемический препарат глибенкламид в дозе 3.5 мг/кг.

Уровень глюкозы в крови лабораторных животных измеряли до введения вещества (–40 мин), через 40 минут после инъекции вещества и до введения глюкозы (0 мин), затем перорально вводили 40%-ный раствор глюкозы из расчёта 2 г/кг. Уровень глюкозы измеряли через 15, 30, 45, 60 и 120 мин после углеводной нагрузки с помощью глюкометра OneTouch Select. Образцы крови получали из хвостовой вены при свободном истечении.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$ [359].

Результаты исследования гипогликемической активности представлены в таблице 4.5.

Установлено, что на фоне введения препарата сравнения глибенкламида уровень глюкозы у крыс повышался на 44.3% по отношению к исходному уровню, после введения синтезированных соединений эти показатели составили от 54.6% до 83.8%, в то время как в контрольной группе максимальный уровень гипергликемии был 104.4%.

Гипогликемическая активность соединений

№ соед.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л						
					-40 мин	0	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	–	3.90±0.47	5.28±0.37**	6.03±0.58	7.17±0.92	7.55±1.13	6.94±0.46*	4.86±0.23**
24в	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	4.57±0.21**	5.83±0.35***	6.85±0.56	8.58±0.56	7.30±0.43	6.97±0.45*	5.84±0.43**
30г	–	4-BrC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-Me	4.32±0.13**	4.42±0.12*	6.14±0.31*	6.80±0.77	6.84±0.71	6.46±0.52	4.98±0.31
30д	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S	4-Me	4.10±0.19*	4.74±0.29*	7.78±0.81***	7.56±0.33	7.38±0.46	7.32±0.38	5.22±0.21
30е	–	4-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	4-Me	4.50±0.44*	4.88±0.38*	7.78±0.83**	7.92±0.60	7.64±0.42	7.62±0.56	5.16±0.31

№ соед.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л						
					-40 мин	0	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
33к	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	–	4.95±0.27*	4.55±0.13***	9.10±0.34***	7.37±0.39	7.72±0.68	5.97±0.39	4.60±0.18**
33г	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	–	4.22±0.18	5.28±0.27	7.38±0.27	6.98±0.38	6.98±0.35	7.80±0.56	6.23±0.29***
Контроль					3.67±0.11	3.73±0.06	6.10±0.18	7.50±0.35	6.75±0.26	5.67±0.26	3.70±0.18
Глибенкламид					2.62±0.29	1.98±0.25	3.78±0.35	3.28±0.33	3.34±0.29	3.28±0.33	1.90±0.38

Примечание: *достигнутый уровень значимости по сравнению с контролем *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

В результате проведённых исследований выявлено, что изученные соединения обладают низкой гипогликемической активностью. Соединение **33т** обладает гипергликемическим действием на 120 минуте эксперимента.

4.4. Противовоспалительная активность

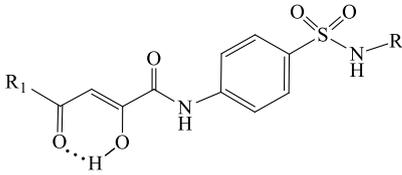
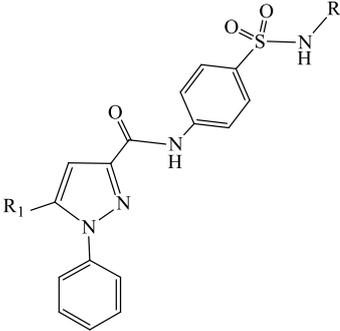
Противовоспалительную активность изучали на модели острого экссудативного асептического воспаления, вызванного субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением в заднюю лапу крысы 0.1 мл 1%-ного водного раствора каррагинина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха). Исследования проводили на белых нелинейных крысах обоего пола массой 170–230 г (в контрольные и опытные группы было включено по 6 или 10 животных). Измерение объёма стопы проводили онкометрически до введения и через 3 часа после введения флогогенного агента. Определяли увеличение объёма стопы, свидетельствующее о развитии отёка, в процентах к исходной величине [354].

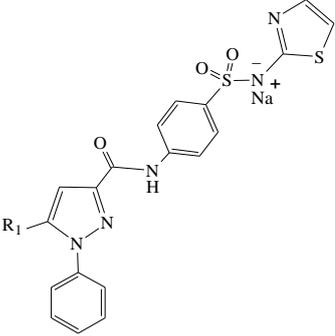
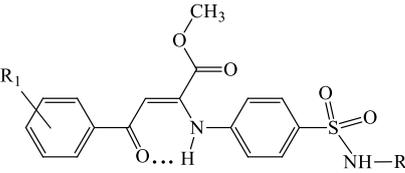
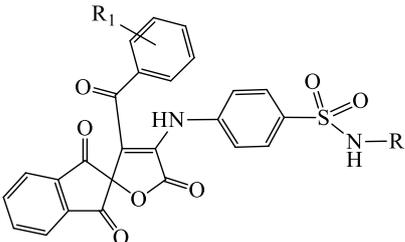
Исследуемые соединения в дозе 50 мг/кг вводили в виде взвеси в 1%-ном растворе крахмала внутрибрюшинно за 30 мин до введения флогогенного агента или внутрижелудочно (перорально) через атравматичный металлический зонд за 1 час до моделирования воспаления. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 1%-ного раствора крахмала: контрольной группе (I) – внутрибрюшинно, контрольной группе (II) – внутрижелудочно. Эталонном сравнения служил нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А., Испания) в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично изучаемым соединениям. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$ [359]. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения отёка, который выражали в процентах к показателям контрольной группы. Соединение считали эффективным при торможении отёка не менее 30%.

Фармакологическому скринингу на наличие противовоспалительной активности было подвергнуто 28 соединений [235, 251, 300]. Результаты исследования представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6

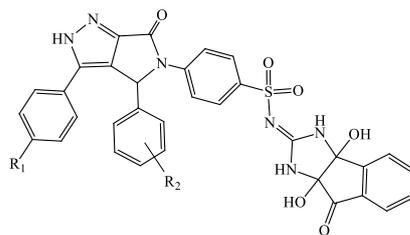
Противовоспалительная активность синтезированных соединений

№ соед.	R	R ₁	R ₂	Путь введения (n)	Прирост объёма стопы через 3 часа, %	Торможение отёка через 3 часа, %
1	2	3	4	5	6	7
						
1	2	3	4	5	6	7
1г	C(=NH)NH₂	C₆H₅CH=CH	—	В/б (n = 6)	48.85±5.70^{a***}	31.52
1я	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	—	В/б (n = 6)	55.10±5.92	22.76
1аз	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	—	В/б (n = 6)	51.50±4.86 ^{a***}	27.81
						
1	2	3	4	5	6	7
6ё	C ₃ H ₂ NS	4-ClC₆H₄	—	В/ж (n = 10)	6.80±1.80^{a****, b***}	89.70
6ж	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	—	В/ж (n = 10)	19.60±8.20 ^{a***}	70.52
6з	C ₃ H ₂ NS	4-MeC₆H₄	—	В/ж (n = 10)	25.80±9.20^{a**}	61.20

1	2	3	4	5	6	7
						
8a	–	4-ClC₆H₄	–	В/Ж (n = 10)	17.80±7.10^{a***}	73.23
8б	–	C₆H₅	–	В/Ж (n = 10)	39.30±2.20^{a*}	40.90
8в	–	4-MeC₆H₄	–	В/Ж (n = 10)	24.50±7.60^{a**}	63.16
						
1	2	3	4	5	6	7
14a	H	H	–	В/Ж (n = 10)	24.70±4.40^{a***}	63.63
14б	H	4-Me	–	В/Ж (n = 10)	17.00±5.70^{a***}	74.43
14д	H	4-EtO	–	В/Ж (n = 10)	20.40±8.40^{a***}	69.32
14и	C₆H₇N₂	4-EtO	–	В/б (n = 6)	55.48±5.17^{a*}	23.60
14й	C₆H₇N₂	H	–	В/б (n = 6)	45.18±5.15^{a***}	37.79
14к	C₆H₇N₂	4-MeO	–	В/б (n = 6)	50.90±7.14^{a*}	29.90
14л	C₆H₇N₂	4-F	–	В/б (n = 6)	52.28±4.37^{a***}	28.00
						

1	2	3	4	5	6	7
20a	H	H	—	В/Ж (n = 10)	10.02±3.80^{a****} , b**	84.66
20б	H	4-Me	—	В/Ж (n = 10)	8.80±2.20^{a****} , b***	86.77
20д	H	4-EtO	—	В/Ж (n = 10)	30.70±5.90^{a**}	53.83
1	2	3	4	5	6	7
25e	Ac	4-BrC₆H₄	4-BrC₆H₄	В/б (n = 6)	52.08±7.40^{a*}	27.00
1	2	3	4	5	6	7
33д	H	Me	3-FC₆H₄	В/б (n = 6)	60.30±10.05	15.47
33ë	C(=NH)NH₂	4-ClC₆H₄	4-NO₂C₆H₄	В/б (n = 6)	51.73±2.82^{a****}	27.48
33c	Ac	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	В/Ж (n = 10)	43.06±1.08	35.22
33ф	Ac	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	В/Ж (n = 10)	30.14±11.23^{a*}	54.66
33x	Ac	4-EtOC₆H₄	2-FC₆H₄	В/б (n = 6)	49.70±6.64^{a**}	30.33
1	2	3	4	5	6	7
35д	—	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	В/Ж (n = 10)	40.22±4.39^{a*}	39.49
35ë		4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	В/Ж (n = 10)	57.25±12.37	13.87

1	2	3	4	5	6	7
376	–	Cl	4-Cl	в/б (n = 6)	59.40±5.60	16.73
Контроль (I)				в/б (n = 10)	72.62±3.97	–
Контроль (II)				в/ж (n = 10)	66.47±10.19	–
Нимесулид				в/б (n = 10)	33.90±6.80 ^{a*}	48.70
Нимесулид				в/ж (n = 10)	33.90±6.78 ^{a*}	48.99



Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиридин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил),

^a – значимое отличие показателей от контроля,

^b – значимое отличие показателей от нимесулида,

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

**** $p < 0.001$,

n – количество животных, входящих в опытную и контрольную группу.

Проведенные исследования показали, что из 12 соединений, вводимых внутрибрюшинно, противовоспалительным действием на модели асептического каррагенинового воспаления обладают соединения (1т) и (14й), которые вызывают статистически значимое торможение отёка.

Изучение противовоспалительной активности при внутрижелудочном (пероральном) пути введения было проведено у 16 соединений. Обнаружено, что 14 веществ проявляют противовоспалительное действие различной степени выраженности. В результате сравнительной оценки противовоспалительной активности установлено, что несолевые формы синтезированных соединений

проявляют более выраженный противовоспалительный эффект. Так, в ряду пиразол-3-карбоксамидов **6** наблюдается торможение отёка от 89.70 до 61.20%, в то время как в ряду натриевых солей пиразол-3-карбоксамидов **8** торможение отёка составляет от 73.23 до 40.90%. Аналогично наблюдается уменьшение торможения отёка при внутривенном введении в ряду натриевых солей пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов **35** (39.49–13.87%) по сравнению с рядом пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов **33** (54.66–35.22%). В продолжение сравнительной оценки противовоспалительной активности рядов соединений, нами установлено, что циклические формы синтезированных соединений оказывают более выраженное противовоспалительное действие по сравнению с линейными формами. Так, в ряду спиросоединений **20** торможение отёка достигает 86.77%, в то время как в ряду линейных енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **14** максимальное значение показателя находится на уровне 74.43%.

В результате проведённых исследований выявлено, что противовоспалительная активность веществ (**6ё**, **20а**, **20б**), под действием которых показатель торможения воспалительной реакции составил 84.66–89.70%, достоверно превосходит антиэкссудативный эффект нимесулида, под действием которого уровень торможения отёка стопы у крыс составил 48.99%.

В ряду пиразол-3-карбоксамидов **6** наиболее эффективно уменьшает развитие воспалительного отёка (89.70%) соединение (**6ё**), достоверно (при $p < 0.01$) превышая соответствующие показатели нимесулида. Наибольшую активность в ряду натриевых солей пиразол-3-карбоксамидов **8** проявляет соединение (**8а**), 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 (**14б**) и (**20б**), содержащие в ароильном фрагменте электронодонорный заместитель (4-Me), которые эффективно подавляют развитие

воспалительного отёка (торможение отека 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) массой 25–30 г методом термического раздражения «горячая пластина» [354]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр). Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластину. Показателем оценки болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластине с момента помещения на горячую поверхность до появления характерных поведенческих реакций на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, подергивания, прыжков), измеряемая в секундах. Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения соединения. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор в эквивалентных количествах. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) в дозе 50 мг/кг, который

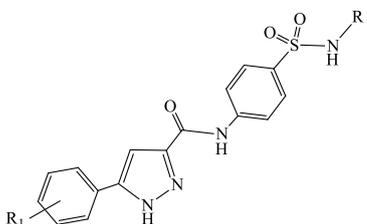
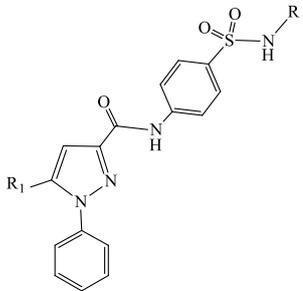
вводили аналогично исследуемым соединениям [2, 360]. В контрольную группу было включено 10 мышей. Результаты статистически обработаны с вычислением *t*-критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$ [359].

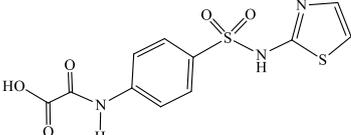
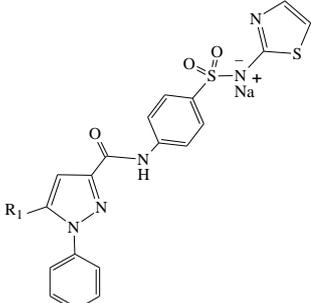
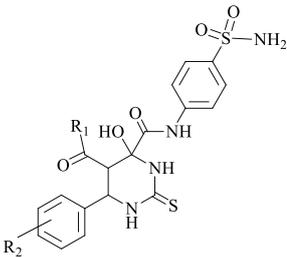
Анальгетическая активность по методу «горячая пластина» была изучена у 79 соединений [235, 251, 299]. Результаты испытаний представлены в таблице 4.7.

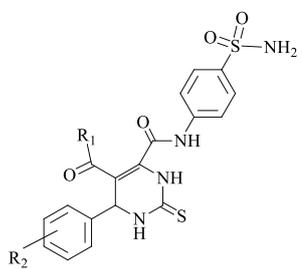
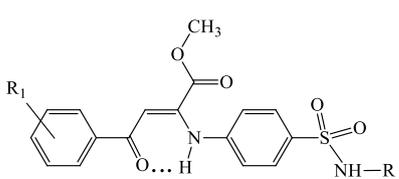
Таблица 4.7

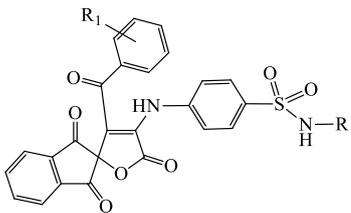
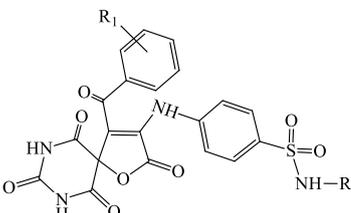
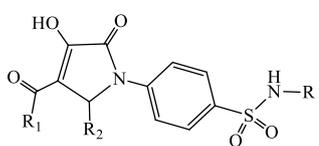
Анальгетическая активность синтезированных соединений
по методу «горячая пластина»

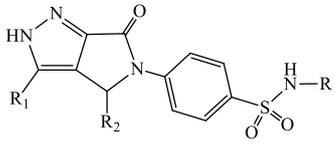
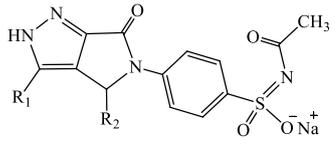
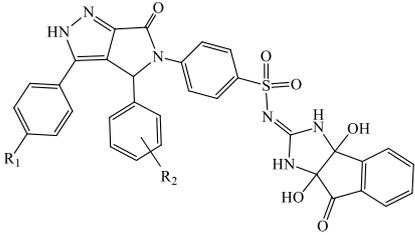
№ соед.	R	R ₁	R ₂	Время оборонительного рефлекса, с (n)
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1a	H	C ₆ H ₅	–	21.50±1.49 ^{a*****} (n = 8)
1б	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	–	19.40±2.00 ^{a*****} (n = 8)
1в	H	4-MeC ₆ H ₄	–	21.08±0.97 ^{a*****} (n = 8)
1г	H	4-MeOC ₆ H ₄	–	20.33±1.40 ^{a*****} (n = 8)
1д	H	C ₆ H ₅ CH=CH	–	16.20±0.99 ^{a*****} (n = 8)
1е	H	4-BrC ₆ H ₄	–	18.60±1.76 ^{a*****} (n = 8)
1ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-BrC ₆ H ₄	–	21.10±0.64 ^{a*****} (n = 6)
1ж	C ₆ H ₇ N ₂	4-EtOC ₆ H ₄	–	19.70±0.37 ^{a*****} (n = 6)
1з	C ₆ H ₇ N ₂	4-MeC ₆ H ₄	–	20.80±0.85 ^{a*****} (n = 6)
1и	C ₆ H ₇ N ₂	C ₆ H ₅	–	19.10±0.64 ^{a*****} (n = 6)

1й	$C_6H_7N_2$	3-MeOC ₆ H ₄	—	$19.20 \pm 0.49^{a*****}$ (n = 6)
1к	$C_6H_7N_2$	4-MeOC ₆ H ₄	—	$20.20 \pm 0.58^{a*****}$ (n = 6)
1л	$C_6H_7N_2$	4-ClC ₆ H ₄	—	$21.40 \pm 0.40^{a*****}$ (n = 6)
1о	$C(=NH)NH_2$	4-BrC ₆ H ₄	—	$19.28 \pm 0.48^{a*****}$ (n = 6)
1п	$C(=NH)NH_2$	4-MeOC ₆ H ₄	—	$20.78 \pm 0.91^{a*****}$ (n = 6)
1р	$C(=NH)NH_2$	4-MeC ₆ H ₄	—	$21.40 \pm 0.76^{a*****}$ (n = 6)
1с	$C(=NH)NH_2$	4-FC ₆ H ₄	—	$19.92 \pm 0.46^{a*****}$ (n = 6)
1т	$C(=NH)NH_2$	C ₆ H ₅ CH=CH	—	$22.30 \pm 2.00^{a*****}$ (n = 6)
1я	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	—	$20.60 \pm 0.93^{a*****}$ (n = 5)
1ае	C_3H_2NS	C ₆ H ₅	—	$18.60 \pm 0.24^{a*****}$ (n = 6)
1аë	C_3H_2NS	4-FC ₆ H ₄	—	$20.80 \pm 0.71^{a*****}$ (n = 6)
1аз	C_3H_2NS	4-EtOC ₆ H ₄	—	$20.00 \pm 0.71^{a*****}$ (n = 5)
				
1	2	3	4	5
5ë	$C(=NH)NH_2$	4-MeO	—	$22.10 \pm 1.22^{a*****}$ (n = 5)
				
1	2	3	4	5
6ë	C_3H_2NS	4-ClC ₆ H ₄	—	$16.36 \pm 1.80^{a****}$ (n = 10)

бж	C ₃ H ₂ NS	C ₆ H ₅	—	16.02±2.44 ^{a*} (n = 10)
бз	C ₃ H ₂ NS	4-MeC ₆ H ₄	—	18.73±4.36 (n = 10)
би	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	—	19.20±0.73 ^{a*****} (n = 6)
бй	C ₃ H ₂ NS	4-MeOC ₆ H ₄	—	19.10±0.51 ^{a*****} (n = 6)
бк	C ₃ H ₂ NS	4-BrC ₆ H ₄	—	19.00±1.12 ^{a*****} (n = 6)
				
1	2	3	4	5
7	—	—	—	20.50±1.18 ^{a*****} (n = 6)
				
1	2	3	4	5
8а	—	4-ClC ₆ H ₄	—	14.42±3.11 (n = 10)
8б	—	C ₆ H ₅	—	18.41±3.02 ^{a*} (n = 10)
8в	—	4-MeC₆H₄	—	23.58±1.49^{a*****}, b*** (n = 10)
8г	—	4-EtOC ₆ H ₄	—	17.03±1.64 ^{***} (n = 9)
8д	—	4-MeOC ₆ H ₄	—	16.84±1.58 ^{a***} (n = 9)
				

1	2	3	4	5
12	–	C_6H_5	4-Cl	12.10 ± 1.57 ($n = 8$)
				
1	2	3	4	5
136	–	4- $CH_3C_6H_4$	2-Cl	$14.75 \pm 0.09^{a*****}$ ($n = 8$)
13в	–	4- $CH_3OC_6H_4$	H	$17.00 \pm 1.22^{a*****}$ ($n = 8$)
13г	–	$C_6H_5CH=CH$	H	$14.52 \pm 1.09^{a***}$ ($n = 8$)
				
1	2	3	4	5
14а	H	H	–	17.50 ± 3.33 ($n = 8$)
14б	H	4-Me	–	18.06 ± 4.34 ($n = 8$)
14в	H	4-Br	–	11.64 ± 0.68 ($n = 8$)
14д	H	4-EtO	–	16.96 ± 3.71 ($n = 8$)
14е	H	4-Cl	–	$17.91 \pm 2.32^{a**}$ ($n = 8$)
14и	$C_6H_7N_2$	4-EtO	–	$20.90 \pm 0.58^{a*****}$ ($n = 6$)
14й	$C_6H_7N_2$	H	–	$24.20 \pm 0.51^{a*****,b****}$ ($n = 6$)
14к	$C_6H_7N_2$	4-MeO	–	$25.60 \pm 0.75^{a*****,b****}$ ($n = 6$)
14л	$C_6H_7N_2$	4-F	–	$22.80 \pm 1.39^{a*****,b***}$ ($n = 6$)

				
1	2	3	4	5
20a	H	H	—	17.57±3.03 ^{a*} (n = 10)
20б	H	4-Me	—	15.54±4.34 (n = 10)
20д	H	4-EtO	—	14.21±3.76 (n = 10)
				
1	2	3	4	5
21a	H	H	—	22.50±1.95 ^{a*****} (n = 8)
21б	H	4-Me	—	18.61±1.98 ^{a***} (n = 8)
21в	H	4-EtO	—	24.91±1.15 ^{a*****,b*****} (n = 8)
21г	H	4-Cl	—	19.35±0.96 ^{a*****} (n = 8)
21д	H	4-Br	—	17.90±1.00 ^{a*****} (n = 8)
				
1	2	3	4	5
25a	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	19.30±0.20 ^{a*****} (n = 6)
25г	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	20.60±0.93 ^{a*****} (n = 6)
25д	Ac	4-BrC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	23.50±0.84 ^{a*****,b*****} (n = 6)
25e	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	22.80±1.02 ^{a*****,b***} (n = 6)

25ж	Ac	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	20.10±1.00 ^{a*****} (n = 6)
25к	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	21.70±2.13 ^{a*****} (n = 6)
				
1	2	3	4	5
33д	H	Me	3-FC ₆ H ₄	19.20±0.58 ^{a*****} (n = 5)
33ё	C(=NH)NH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	21.00±2.80 ^{a***} (n = 6)
33к	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	20.10±0.68 ^{a*****} (n = 6)
33т	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	20.50±0.59 ^{a*****} (n = 6)
33у	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	19.80±0.66 ^{a*****} (n = 6)
33х	Ac	4-EtOC₆H₄	2-FC₆H₄	24.50±0.89^{a*****,b*****} (n = 6)
33ч	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	19.50±0.89 ^{a*****} (n = 6)
33ш	Ac	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	21.90±0.78 ^{a*****} (n = 6)
33щ	Ac	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	20.50±0.71 ^{a*****} (n = 6)
				
1	2	3	4	5
35б	–	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	14.23±1.46 ^{a*} (n = 9)
35в	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	15.68±1.49 ^{a***} (n = 8)
				

1	2	3	4	5
376	–	Cl	4-Cl	18.50±1.30 ^{a*****} (n = 6)
1	2	3	4	5
42а	H	4-Br	–	19.40±0.51 ^{a*****} (n = 6)
42б	H	4-Cl	–	19.80±0.73 ^{a*****} (n = 6)
42в	H	4-F	–	23.40±0.87 ^{a*****,b*****} (n = 6)
42г	H	2-F	–	19.20±1.16 ^{a*****} (n = 6)
42д	H	2-NO ₂	–	20.60±0.68 ^{a*****} (n = 6)
Контроль				10.10±0.40 (n = 10)
Метамизол натрия				16.60±1.00 ^{a*****} (n = 10)

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил),

^a – значимое отличие показателей от контроля,

^b – значимое отличие показателей от метамизола натрия,

*достигнутый уровень значимости **p*<0.05, ***p*<0.02, ****p*<0.01, *****p*<0.002, ******p*<0.001,

n – количество животных, входящих в опытную и контрольную группу.

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 (таблица 4.7).

Большинство изученных соединений рядов **1**, **5**, **6**, **7**, **13**, **20**, **35** и **37** проявляют обезболивающее действие примерно на одном уровне, поэтому сложно выявить влияние природы заместителей на проявление анальгетической активности.

В ряду натриевых солей пиразол-3-карбоксамидов **8** наиболее выраженная анальгетическая активность, превышающая действие эталона сравнения метамизола натрия, обнаружена у соединения (**8в**), имеющего в положении 5 гетероцикла электронодонорный заместитель (4- MeC_6H_4). В ряду енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот **14** выраженное анальгетическое действие, превышающее эффект метамизола натрия, показали соединения (**14й**, **14к**, **14л**), содержащие в сульфамидном фрагменте гетероциклический заместитель (пиримидиновый цикл), в ароильном фрагменте алкоксигруппу (4- MeO), атом фтора или не имеющие заместителей. Выявлено, что в ряду спиросоединений **21**, проявляющих значительное обезболивающее действие, введение в соединении (**21в**) в ароильную часть молекулы алкоксигруппы (4- EtO), оказывающей одновременно отрицательный индуктивный эффект и положительный мезомерный эффект, привело к значительному усилению анальгетической активности, превосходящей действие метамизола натрия. Среди замещённых 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **25** лидирующие позиции по степени выраженности анальгетического эффекта заняли соединения (**25д**) и (**25е**), содержащие в положении 4 гетероцикла 4-бромбензоильный остаток, а в положении 5 – 2-хлор или 4-бромфенильный радикал. В ряду пирролопиразолов **33**, проявляющих выраженное анальгетическое действие, наибольшей активностью, превышающей эффект метамизола натрия, обладает соединение (**33х**), имеющее в ароматическом кольце в положении 5 и 6 гетероцикла атом фтора и этоксигруппу, которые оказывают одинаковые эффекты – одновременно отрицательный индуктивный эффект и положительный мезомерный эффект. Среди 4-незамещённых 3-пирролин-2-онов **42** наибольшая активность, превосходящая действие метамизола натрия, отмечается у соединения (**42в**), содержащего в *n*-положении ароматического кольца в положении 5 гетероцикла атом фтора.

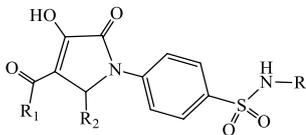
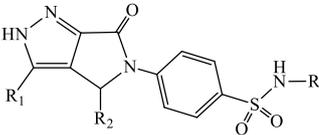
Таким образом, результаты проведённых исследований на наличие анальгетической активности по методу «горячая пластина» свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в изученных рядах соединений **8, 14, 21, 25, 33, 42**.

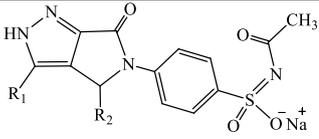
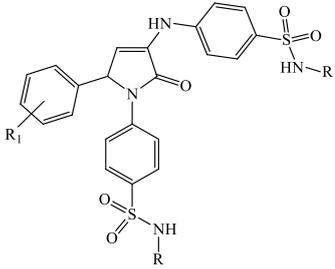
4.5.2. Метод «уксусных корчей»

Анальгетическую активность синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18–23 г по методике «уксусные корчи» [354]. Болевое раздражение рецепторов брюшины производили внутрибрюшинным введением 0.75%-ного раствора уксусной кислоты в объёме 0.1 мл на 10 г массы животного. Подсчёт «корчей» начинали сразу после введения и производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной кислоты. Анальгетический эффект оценивали по статистически значимому уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными, которым внутрибрюшинно вводился 2%-ный 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. В контрольные группы было включено по 10 мышей. Результаты статистически обработаны с вычислением *t*-критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$ [359].

Анальгетическая активность по методу «уксусные корчи» была изучена у 17 соединений [298, 300, 323, 324]. Результаты испытаний представлены в таблице 4.8.

Анальгетическая активность синтезированных соединений
по методу «укусные корчи»

№ соед.	R	R ₁	R ₂	Количество корчей, (n)	% уменьшения количества корчей по сравнению с контролем
1	2	3	4	5	6
					
1	2	3	4	5	6
24a	C(=NH)NH₂	C₆H₅	C₆H₅	7.40±2.25^{a****} (n = 10)	73.19
24б	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	10.20±2.58 ^{a****} (n = 10)	63.04
24в	C(=NH)NH₂	C₆H₅	4-ClC₆H₄	4.60±3.08^{a****, b*} (n = 10)	83.33
24е	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	8.20±3.65 ^{a****} (n = 10)	70.29
24н	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	18.00±3.85 ^{a*} (n = 10)	34.78
24о	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	17.00±5.96 (n = 10)	38.41
24п	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-HO-3-EtOC ₆ H ₃	15.00±4.42 ^{a**, b**} (n = 10)	45.65
24р	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	8.00±2.69 ^{a****} (n = 10)	71.01
					
1	2	3	4	5	6
33с	Ac	4-MeOC₆H₄	2-NO₂C₆H₄	7.70±2.23^{a****} (n = 10)	74.80
33т	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	24.20±4.71 (n = 10)	20.90
33ф	Ac	4-MeOC₆H₄	4-ClC₆H₄	7.00±2.18^{a****} (n = 10)	77.10
33х	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	10.10±1.86 ^{a****} (n = 6)	66.99

					
1	2	3	4	5	6
35д	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	3.00±0.75 ^{a****, b***} (n = 10)	90.20
35е	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	4.00±1.66 ^{a****, b**} (n = 10)	86.90
35ё	–	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	1.40±0.81 ^{a****, b***, c*} (n = 10)	95.42
					
1	2	3	4	5	6
42е	H	2,4-(MeO) ₂	–	15.70±1.66 ^{a****} (n = 6)	48.69
42ж	H	2,4-Cl ₂	–	10.20±2.01 ^{a****} (n = 6)	66.67
Контроль				30.60±2.20 (n = 10)	–
Метамизол натрия				16.00±3.55 ^{a***} (n = 10)	47.71
Нимесулид				7.50±2.23 ^{a****} (n = 10)	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 * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$,

**** $p < 0.001$,

n – количество животных, входящих в опытную и контрольную группу.

Как видно из таблицы 4.8, результаты исследования анальгетической активности показали, что все вещества за исключением соединений (24о) и (33т)

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, кроме (**24н**, **24о**, **24п**, **33т**) в дозе 50 мг/кг.

Наиболее выраженное анальгетическое действие, превосходящее эффект метамизола натрия, проявляет соединение (**24в**) из ряда 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (уменьшение количества корчей составляет 83.33%), которое содержит в положении 5 гетероцикла 4-хлорфенильный заместитель, в положении 4 бензоильный фрагмент.

Выявлено, что все соединения ряда натриевых солей пирролопиразолов **35** оказывают высокое обезболивающее действие, значительно превышающее активность метамизола натрия, при этом процент уменьшения количества «корчей» под действием которых составляет 86.90–95.42%. Следует отметить, что при сравнении степени выраженности анальгетического эффекта в рядах соединений пирролопиразолов (**33с**, **33т**, **33ф**) и их натриевых солей (**35д**, **35е**, **35ё**), имеющих одни и те же заместители, обнаружена более высокая анальгетическая активность натриевых солей пирролопиразолов **35** по сравнению с их несолевыми формами **33**. Вероятно, это связано с повышением биологической доступности натриевых солей пирролопиразолов **35** в связи с их большей растворимостью в воде.

Наибольший интерес в плане дальнейших биологических исследований вызывает соединение (**35ё**), 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-*c*]пиразол-3-она (**35ё**) была определена анальгетическая активность и острая токсичность (глава 4, раздел 4.8) как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении. Результаты фармакологических испытаний соединения (**35ё**) представлены в таблице 4.9.

Анальгетическая активность соединения (**35ë**) по методу «уксусные корчи»

Соединение	Количество корчей		% уменьшения количества корчей по сравнению с контролем		<i>p</i> по сравнению с контролем	
	в/б	п/о	в/б	п/о	в/б	п/о
35ë	1.40±0.81	5.00±0.85	95.42	85.29	<0.001	<0.001
Метамизол натрия	16.00±3.55	–	47.71	–	<0.01	–
Нимесулид	7.50±2.23	–	75.50	–	<0.001	–
Контроль	30.60±2.20	34.00±1.00	–	–	–	–

Эксперименты показали, что исследуемое соединение (**35ë**) обладает низкой токсичностью (глава 4, раздел 4.8) и высокой анальгетической активностью, достоверно превышающей активность эталонов сравнения как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении.

Обобщая результаты проведенных испытаний анальгетической активности, которые позволили выявить соединения, оказывающие высокое обезболивающее действие, наиболее перспективными для дальнейших исследований являются ряды соединений **24**, **33**, **35**.

4.6. Цитотоксическая активность

В медицинской практике применяются полусинтетические лекарственные средства этопозид и тенипозид, содержащие фураноновый цикл и обладающие цитотоксическим (противоопухолевым) действием [2, 37]. К оксопроизводным пиримидина (урацила) относятся фторурацил и тегафур, которые нашли применение в медицинской практике как эффективные цитостатические (противоопухолевые) лекарственные средства [2, 37]. Поэтому представляло интерес исследовать спирогетероциклические соединения ряда **21**, содержащие

как фураноновый цикл, так и фрагмент пиримидинтриона, на наличие противоопухолевой активности.

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 [354, 361]. Для получения более значимого сравнения относительной активности в качестве эталона сравнения и положительного контроля использовали этопозид [2].

В основе МТТ-теста лежит способность живых метаболически активных клеток восстанавливать жёлтую соль тетразолия (МТТ, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) в голубые кристаллы формазана, растворимые в ДМСО. Тетразоловый краситель (МТТ) под воздействием ферментов митохондрий приобретает голубую или синюю окраску, при этом только клетки с живыми митохондриями могут осуществлять эту реакцию. Таким образом, по интенсивности накопления кристаллов формазана в цитоплазме судили об уровне митохондриального дыхания клетки, что является показателем её жизнеспособности. Количество образующегося формазана в клеточном монослое пропорционально соотносится с количеством живых клеток в исследуемом образце. Регистрировали на микропланшет-ридере GloMax Multi+ (Promega, США) оптическую плотность, по изменению которой оценивали цитотоксичность исследуемых соединений. Противоопухолевое действие соединений, указанное в процентах жизнеспособности клеток (% живых клеток, концентрация испытуемых веществ 50 μM (мкмоль/л), время экспозиции 72 часа), вычисляли из нанесённых на график данных поглощения. Жизнеспособность клеток выражали как среднее значение трёх независимых экспериментов.

Культуры клеток. Клетки аденокарциномы яичников (SK-OV-3), фибросаркомы (HT-1080), альвеолярной аденокарциномы (лёгкого) (A549), злокачественной меланомы (A375) получены из Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC). Клетки HT-1080

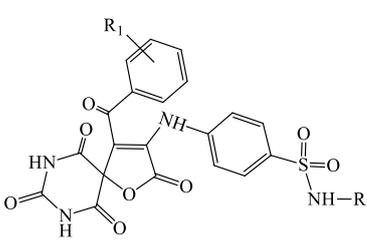
культивировали в среде EMEM (Gibco, Великобритания) с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Великобритания), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл), амфотерицина В (2.5 мкг/мл) и *L*-глутамина (2 мМ). Клетки A375 культивировали в среде DMEM (Gibco, Великобритания) с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Великобритания), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл), амфотерицина В (2.5 мкг/мл), *L*-глутамина (4 мМ). Клетки SK-OV-3 культивировали в среде McCoy's 5A (Gibco, Великобритания) с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Великобритания), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл), амфотерицина В (2.5 мкг/мл) и *L*-глутамина (1.5 мМ). Клетки A549 культивировали в среде F12 (Gibco, Великобритания) с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Великобритания), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл), амфотерицина В (2.5 мкг/мл) и *L*-глутамина (1 мМ). Культивирование всех линий клеток проводили в условиях увлажнённой атмосферы (95% воздуха / 5% CO₂) при 37°C. Субконфлюэнтные монослои в логарифмической фазе роста собирали путём кратковременной обработки раствором TrypLE Express (Gibco) в фосфатно-солевом буфере (PBS, Capricorn Scientific, Германия) и трижды промывали бессывороточным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). Число жизнеспособных клеток определяли с помощью красителя трипанового синего (трипановый синий окрашивает только поврежденные, мёртвые клетки).

Цитотоксическая активность (МТТ-тест). Влияние синтезированных соединений и эталона сравнения этопозида на жизнеспособность клеток определяли с помощью колориметрического МТТ-теста. Исследуемые клетки разводили питательной (культуральной) средой до 6×10^4 клеток на мл, далее аликвоту (6×10^3 клеток на 100 мкл) помещали в отдельные лунки 96-луночного планшета (Eppendorf, Германия) и инкубировали в течение 24 часов. На следующий день клетки обрабатывали отдельно этопозидом и исследуемыми соединениями в концентрации 50 μ М (мкмоль/л) и инкубировали в течение 72 ч при 37°C. После инкубации в каждую лунку вносили по 40 мкл раствора МТТ (3-

(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, 5 мг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS)) и инкубировали 4 часа. После дополнительной 4-х часовой инкубации среду с МТТ удаляли и добавляли ДМСО (200 мкл) для растворения кристаллов формазана. Отрицательным контролем служил 0.1%-ный раствор ДМСО. Планшеты встряхивали 10 мин. Оптическую плотность каждой лунки определяли при 560 нм с помощью микропланшет-ридера GloMax Multi+ (Promega, США). Каждое соединение оценивали на цитотоксичность по трём независимым экспериментам. Результаты испытаний представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Противоопухолевая активность соединений (**21а, в–д, ж**)

Соединение	R	R ₁	Жизнеспособность клеток, % ^a			
			A375	A549	SK-OV-3	HT-1080
1	2	3	4	5	6	7
						
1	2	3	4	5	6	7
21а	H	H	87.79±3.31	92.56±9.02	86.53±5.69	81.44±4.69
21в	H	4-EtO	89.69±4.33	80.64±9.63	89.93±2.22	87.21±3.45
21г	H	4-Cl	86.70±3.24	79.66±2.56	84.98±2.01	88.99±2.33
21д	H	4-Br	89.86±1.49	89.66±3.7	98.53±6.83	92.34±2.73
21ж	C ₃ H ₂ NS	H	83.05±3.38	93.11±2.41	86.02±6.37	95.34±1.73
Этопозид ^b			3.15±1.21	7.74±3.55	8.38±1.02	11.33±4.05

Примечание:

^a – среднее значение трёх независимых опытов,

^b – этопозид – эталон сравнения и положительный контроль.

Согласно данным, представленным в таблице 4.10, исследуемые спирогетероциклические соединения (**21a, в–д, ж**) обладают умеренным и низким ингибирующим действием на рост всех тестируемых клеточных линий.

4.7. Иммунобиологическая активность

В последние годы большое внимание уделяется изучению и разработке специфических средств, стимулирующих (модулирующих) иммунные реакции организма. В медицинской практике широко применяются лекарственные средства, содержащие оксопирролидиновый цикл (Пидотимод, Имунорикс) [37], пиразольный цикл (Йодофеназон, Йодантипирин) [37], а также цикл бензопиррола (индола) и этоксикарбонильную группу (Умифеновир, Арбидол) [2, 37], обладающие иммуностимулирующим (иммуномодулирующим) действием. С этой точки зрения целесообразно было провести исследование иммунобиологической активности синтезированных производных пиразола, конденсированных систем пирролопиразола и замещённых пиррола, имеющих в своей структуре этоксикарбонильную группу. Для исследования иммунобиологической активности нами были выбраны следующие ряды соединений, включающие вышеуказанные фрагменты: этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты **39**, натриевые соли 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **8** и 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **35**. Фармакологическому скринингу было подвергнуто 11 соединений [337].

Этил **1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилаты 39**. Оценка иммунобиологической активности синтезированных соединений (**39a–ё**) выполнена на 130 беспородных белых мышах-самцах средней массой 20 г. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозах 10 и 100 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном растворе

крахмала за 1 час до иммунизации. В качестве контроля вводили 2%-ный раствор крахмала. Через 1 час животных всех групп иммунизировали внутривенно эритроцитами барана в разовой дозе 10^8 клеток / 0.2 мл 0.9%-го раствора натрия хлорида. Оценку активности проводили определением количества ядросодержащих клеток селезенки (ЯСК) и антителообразующих клеток (АОК) на пятые сутки эксперимента методом локального гемолиза в геле агарозы [362]. Результаты, учитывая \log -нормальное распределение данных, выражали в виде \log_{10} АОК на 1 млн ядросодержащих клеток и на весь орган. Статистическую обработку проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и LSD-критерия Фишера.

Результаты испытаний представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11

Влияние этил 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-4-карбоксилатов (**39a–ё**) на изменение количества антителообразующих клеток (АОК) и клеточности селезенки

Соединение	R	Доза, мг/кг, в/б	Число ЯСК на орган (10^6)	\log_{10} АОК на млн	\log_{10} АОК на орган
1	2		3	4	5
1	2		3	4	5
39a	4-Br	100	242.10±40.70	1.83±0.16	4.15±0.12
		10	301.80±41.90	2.06±0.11*	4.51±0.09*
39б	4-MeO	100	225.30±47.22	2.02±0.18	4.31±0.18
		10	288.00±72.36	1.70±0.28	4.09±0.29
39в	4-Cl	100	296.00±95.47	1.51±0.31	3.89±0.44

		10	211.68±66.49	1.95±0.34	4.20±0.39
39г	3,4-(MeO) ₂	100	262.93±35.52	1.86±0.32	4.27±0.35
		10	248.16±48.47	2.23±0.26	4.59±0.25
39д	3-NO ₂	100	207.73±26.62	1.68±0.11	3.97±0.17
		10	217.49±58.85	1.63±0.16	3.90±0.24
39е	4-NO ₂	100	130.00±34.79*	1.74±0.09	3.82±0.22
		10	299.20±77.02	1.93±0.34	4.36±0.39
39ё	4-F	100	208.73±23.89	1.85±0.13	4.13±0.15
		10	253.20±36.16	1.87±0.12	4.19±0.13
Контроль			314.40±46.20	1.68±0.14	4.13±0.15

Примечание: * – $p < 0.05$ по LSD–критерию Фишера в сравнении с контролем.

Установлено, что исследуемые соединения проявили низкую иммунобиологическую активность. Статистически достоверный эффект был обнаружен у соединения (**39а**), которое при внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг приводило к увеличению абсолютного и относительного количества антителообразующих клеток в селезенке мышей, остальные соединения не вызывали статистически значимого изменения количества антителообразующих клеток в селезенке. Кроме того, в результате экспериментов выявлено отсутствие влияния изученных соединений на изменение количества ядродержащих клеток селезенки мышей, за исключением соединения (**39е**), которое в дозе 100 мг/кг приводило к снижению общего количества ядродержащих клеток в селезенке.

Натриевые соли 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов 8 и 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов 35. Для определения фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в

системе *in vivo* за основу брали метод Каплина В.Н. в модификации [363]. Исследования проводили на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180–220 г.

Синтезированные соединения вводили животным внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг в 2%-ном растворе крахмала. Образцы крови забирали из сосудов хвоста крыс до введения исследуемых веществ (контроль), а также через 1 час после введения.

В пробирки Eppendorf к 25 мкл крови добавляли 12.5 мкл полной питательной среды (ППС) и формализированных эритроцитов барана (ФЭБ), которые служили объектами фагоцитоза, пробу инкубировали 20 минут при 37⁰С, затем делали мазок. Мазки фиксировали этанолом, затем окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Результаты учитывали микроскопически. Рассчитывали комплекс показателей фагоцитарной активности лейкоцитов дифференцированно для нейтрофильного, моноцитарного и общего лейкоцитарного фагоцитоза (таблица 4.12).

Таблица 4.12

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов, используемые в микроскопическом варианте метода [363]

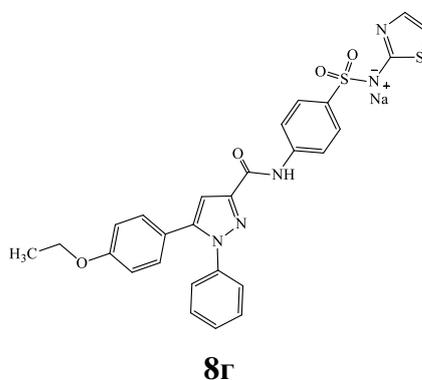
№ п/п	Показатель	Характеристика и расчёт показателя
1.	Фагоцитарное число	Количество объектов фагоцитоза, которое в среднем приходится на 1 из 100 подсчитанных фагоцитов
2.	Фагоцитарный индекс	Количество объектов фагоцитоза, которое приходится на один «истинный» фагоцит (клетки, захватившие объекты фагоцитоза)
3.	Процент фагоцитоза	Количество «истинных» фагоцитов из 100 подсчитанных фагоцитов
4.	Процент активных фагоцитов	Количество «истинных» фагоцитов, захвативших два и более объектов фагоцитоза, из расчёта на 100 подсчитанных фагоцитов

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ по сравнению с контролем [364].

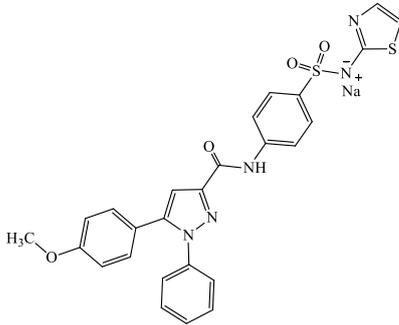
Результаты влияния исследуемых соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс представлены в таблицах 4.13, 4.14.

Таблица 4.13

Влияние натриевых солей 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**8г**, д) на показатели общего лейкоцитарного фагоцитоза, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови крыс



Показатель	Контроль (<i>n</i> = 7)	Соединение (8г) (<i>n</i> = 7)
1	2	3
<i>Фагоцитарная активность нейтрофилов</i>		
Фагоцитарное число	0.29±0.03	0.23±0.05
Фагоцитарный индекс	1.34±0.04	1.24±0.06
Процент фагоцитоза	21.42±1.89	17.87±3.40
Процент активных фагоцитов	5.61±1.12	4.02±1.09
<i>Фагоцитарная активность моноцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.39±0.06	0.45±0.10
Фагоцитарный индекс	1.31±0.12	1.32±0.09
Процент фагоцитоза	29.05±2.96	32.46±6.76
Процент активных фагоцитов	7.31±2.48	10.91±2.99

<i>Фагоцитарная активность общей популяции лейкоцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.30±0.04	0.25±0.05
Фагоцитарный индекс	1.33±0.05	1.26±0.06
Процент фагоцитоза	22.32±2.48	19.22±3.73
Процент активных фагоцитов	5.69±1.16	4.72±1.26
 <p>8д</p>		
Показатель	Контроль (n = 9)	Соединение (8д) (n = 9)
1	2	3
<i>Фагоцитарная активность нейтрофилов</i>		
Фагоцитарное число	0.29±0.03	0.52±0.05*
Фагоцитарный индекс	1.26±0.03	1.38±0.04*
Процент фагоцитоза	22.67±1.98	37.09±3.04*
Процент активных фагоцитов	4.94±0.72	11.54±2.07*
<i>Фагоцитарная активность моноцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.29±0.05	0.38±0.04
Фагоцитарный индекс	1.14±0.06	1.29±0.09
Процент фагоцитоза	24.68±3.05	29.99±3.53
Процент активных фагоцитов	3.79±1.66	6.97±2.19
<i>Фагоцитарная активность общей популяции лейкоцитов</i>		

Фагоцитарное число	0.29±0.03	0.51±0.05*
Фагоцитарный индекс	1.24±0.03	1.37±0.04*
Процент фагоцитоза	22.82±1.84	36.47±2.75*
Процент активных фагоцитов	4.72±0.69	11.10±1.93*

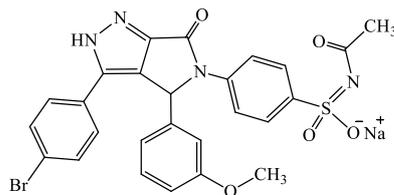
Примечание: результаты ($M \pm m$) представлены в виде выборочного среднего M , ошибки среднего m ; достигнутого уровня значимости * – $p < 0.05$ по отношению к контролю; n – количество животных.

Как видно из таблицы 4.13, соединение (8г) не вызывало изменения фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и общей популяции лейкоцитов по изучаемым показателям в сравнении с контролем.

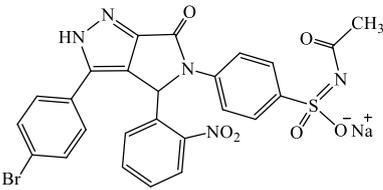
Эксперименты показали, что под влиянием соединения (8д) в периферической крови крыс увеличивалось количество нейтрофильных гранулоцитов, способных к фагоцитозу (процент фагоцитоза), увеличивалось количество нейтрофилов, захвативших два и более объектов фагоцитоза (процент активных фагоцитов). Помимо увеличения количества способных к фагоцитозу нейтрофилов, повышалась и их поглотительная активность (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс). Фагоцитарная активность общего пула лейкоцитов также повышалась по всем изучаемым показателям (таблица 4.13).

Таким образом, соединение (8д) оказывает стимулирующее влияние на поглотительную активность лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, периферической крови крыс в системе *in vivo*.

Влияние натриевых солей 5,6-диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-онов (**356**, **в**) на показатели общего лейкоцитарного фагоцитоза, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови крыс

**356**

Показатель	Контроль (n = 8)	Соединение (356) (n = 8)
1	2	3
<i>Фагоцитарная активность нейтрофилов</i>		
Фагоцитарное число	0.31±0.02	0.53±0.04*
Фагоцитарный индекс	1.28±0.01	1.39±0.04*
Процент фагоцитоза	23.72±1.75	38.66±3.04*
Процент активных фагоцитов	6.89±0.96	11.15±1.23*
<i>Фагоцитарная активность моноцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.52±0.09	0.77±0.66*
Фагоцитарный индекс	1.38±0.09	1.27±0.07
Процент фагоцитоза	37.85±6.15	61.39±5.96*
Процент активных фагоцитов	12.36±2.92	11.21±2.52
<i>Фагоцитарная активность общей популяции лейкоцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.37±0.03	0.56±0.03*
Фагоцитарный индекс	1.33±0.03	1.38±0.03
Процент фагоцитоза	27.21±1.92	40.97±2.71*

Процент активных фагоцитов	7.43±0.95	11.22±1.06*
 <p>35в</p>		
Показатель	Контроль (n = 9)	Соединение (35в) (n = 9)
1	2	3
<i>Фагоцитарная активность нейтрофилов</i>		
Фагоцитарное число	0.26±0.04	0.55±0.06*
Фагоцитарный индекс	1.15±0.03	1.41±0.06*
Процент фагоцитоза	22.64±2.85	38.57±2.85*
Процент активных фагоцитов	2.59±0.68	11.33±2.12*
<i>Фагоцитарная активность моноцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.33±0.04	0.49±0.07
Фагоцитарный индекс	1.18±0.06	1.43±0.15
Процент фагоцитоза	27.61±2.93	33.13±2.33
Процент активных фагоцитов	5.08±1.51	10.33±2.43
<i>Фагоцитарная активность общей популяции лейкоцитов</i>		
Фагоцитарное число	0.23±0.03	0.55±0.06*
Фагоцитарный индекс	1.16±0.03	1.41±0.07*
Процент фагоцитоза	19.68±2.21	38.00±2.88*
Процент активных фагоцитов	2.77±0.69	11.16±2.65*

Примечание: результаты ($M \pm m$) представлены в виде выборочного среднего M , ошибки среднего m ; достигнутого уровня значимости * – $p < 0.05$ по отношению к контролю; n – количество животных.

В результате проведенных исследований установлено стимулирующее влияние соединения (356) на общий лейкоцитарный фагоцитоз по таким показателям, как фагоцитарное число, процент фагоцитоза, процент активных фагоцитов (таблица 4.14). При изучении влияния вещества (356) на отдельные популяции лейкоцитов отмечено наибольшее изменение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Соединение (356) стимулировало поглотительную активность нейтрофилов по всем изучаемым показателям. Увеличивалось примерно в 1.5 раза и количество моноцитов, способных захватывать объекты фагоцитоза (процент фагоцитоза). Количество захваченных моноцитами объектов также повышалось (фагоцитарное число). Фагоцитарная активность общего пула лейкоцитов под влиянием соединения (356) также повышалась по изучаемым показателям, кроме фагоцитарного индекса (таблица 4.14).

При изучении влияния соединения (35в) на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс в системе *in vivo* отмечена сходная направленность его действия с веществом (356) на поглотительную активность нейтрофилов и общего пула лейкоцитов по всем изучаемым показателям. Однако фагоцитарную активность моноцитов соединение (35в) не изменяло (таблица 4.14).

Таким образом, синтезированные соединения (356) и (35в) оказывают стимулирующее влияние на поглотительную активность фагоцитирующих клеток периферической крови крыс, преимущественно нейтрофилов, в системе *in vivo*.

Обобщая результаты проведённых испытаний иммунобиологической активности можно сделать вывод, что наиболее целесообразно продолжить поиск биологически активных соединений в рядах натриевых солей 5-арил- N -{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **8** и 5,6-

диарил-4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **35**. Вероятно, стимулирующее влияние на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс натриевых солей **8** и **35** связано с их большей растворимостью и, соответственно, более высокой биологической доступностью.

4.8. Острая токсичность

Острую токсичность синтезированных соединений определяли при внутрибрюшинном или пероральном введении белым нелинейным мышам обоего пола массой 18–24 г, используя экспресс-метод В.Б. Прозоровского [365]. Исследуемые соединения вводили однократно в виде водного раствора или взвеси в 2%-ном растворе крахмала из расчёта 0.1 мл на 10 г массы животного в возрастающих дозах. Каждую дозу вводили двум животным. Контрольной группе животных аналогичным образом вводили эквивалентное количество 2%-ного раствора крахмала [366, 367]. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней, причём в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировали их общее состояние и поведение, состояние шерстного покрова, определяли массу тела. В каждой группе животных учитывали число смертельных исходов за весь срок наблюдения. Результаты обрабатывали статистически с вычислением средней смертельной дозы (LD_{50}) при $p \leq 0.05$ [354, 368].

Полученные результаты острой токсичности синтезированных соединений [298, 300, 325, 326] сравнивали с данными LD_{50} соответствующих эталонов сравнения [2, 369–372].

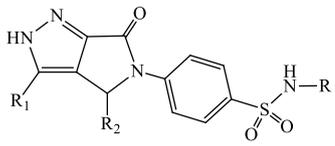
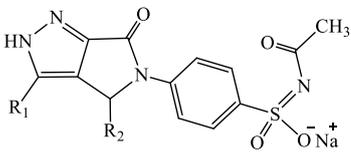
Результаты испытаний острой токсичности представлены в таблице 4.15.

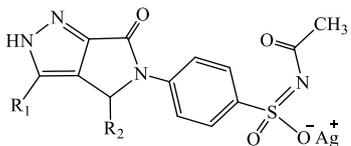
Острая токсичность синтезированных соединений

Соединение	R	R ₁	R ₂	ЛД ₅₀ , мг/кг, в/б (n)	Класс токсичности (термин) по классификации Сидорова К.К.
1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6
1аз	C ₃ H ₂ NS	4-EtOC ₆ H ₄	—	>1200 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
1	2	3	4	5	6
4ë	C ₆ H ₇ N ₂	4-Me	—	>1300 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
1	2	3	4	5	6
8г	—	4-EtOC ₆ H ₄	—	>1300 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
8д	—	4-MeOC ₆ H ₄	—	>2000 (n = 10)	5 класс (практически нетоксично)

1	2	3	4	5	6
9г	–	4-EtOC ₆ H ₄	–	>1000 (<i>n</i> = 6)	5 класс (практически нетоксично)
9е	–	<i>t</i> -Bu	–	1160 (840÷1600) (<i>n</i> = 6)	5 класс (практически нетоксично)
				1360* (920÷2020) (<i>n</i> = 6)	4 класс**
1	2	3	4	5	6
17е	C ₆ H ₇ N ₂	H	–	>1000 (<i>n</i> = 6)	5 класс (практически нетоксично)
17ё	C ₆ H ₇ N ₂	4-F	–	>1100 (<i>n</i> = 6)	5 класс (практически нетоксично)
17ж	C ₃ H ₂ NS	4-Cl	–	>1200 (<i>n</i> = 6)	5 класс (практически нетоксично)
1	2	3	4	5	6
24а	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1710 (1200÷2500) (<i>n</i> = 8)	5 класс (практически нетоксично)
24в	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	1200 (1000÷1500) (<i>n</i> = 8)	5 класс (практически нетоксично)

Продолжение таблицы 4.15

24e	C(=NH)NH ₂	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	1370 (1000÷1900) (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
24p	C(=NH)NH ₂	4-MeC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	708 (590÷840) (n = 8)	4 класс (малотоксично)
					
1	2	3	4	5	6
33c	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	2160 (1500÷3200) (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
33г	Ac	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	>4000 (n = 8)	6 класс (относительно безвредно)
33ф	Ac	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	>2500 (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
33x	Ac	4-EtOC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	>1200 (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
					
1	2	3	4	5	6
35б	—	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	>2000 (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
35в	—	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>2000 (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
35д	—	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>1000 (n = 8)	5 класс (практически нетоксично)
35e	—	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	708 (590÷840) (n = 8)	4 класс (малотоксично)
35ë	—	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	590 (410÷850) (n = 8)	4 класс (малотоксично)
				5150* (4500÷6900) (n = 8)	5 класс**

					
1	2	3	4	5	6
36а	–	4-BrC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	>1200 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
36в	–	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	1350 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
36г	–	4-MeOC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>1200 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
36д	–	4-BrC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	1290 (1100÷1500) (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
36е	–	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	>1300 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
36ё	–	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	>1600 (n = 6)	5 класс (практически нетоксично)
Диоксидин [369]				750	4 класс (малотоксично)
Флуконазол [370]				1273	5 класс (практически нетоксично)
Нимесулид [371]				216	4 класс (малотоксично)
				392*	4 класс**
Метамизол натрия (анальгин) [372]				2900 (2160÷3340)	5 класс (практически нетоксично)
				3300* (2357÷4620)	5 класс**

Примечание: C₆H₇N₂ (4,6-диметилпиримидин-2-ил), C₃H₂NS (1,3-тиазол-2-ил), *ЛД₅₀, мг/кг, п/о (путь введения – пероральный), **данные литературного источника [373], n – количество животных.

Согласно общепринятой классификации токсичности веществ при парентеральных способах введения (по Сидорову К.К.) [374, 375], исследуемые

соединения **1аз**, **4ё**, **8г**, **8д**, **9г**, **9е** (путь введения в/б), **17е–ж**, **24а**, **24в**, **24е**, **33с**, **33ф**, **33х**, **35б**, **35в**, **35д**, **36а**, **36в–ё** относятся к 5 классу токсичности (практически нетоксичные), соединения **24р**, **35е**, **35ё** (путь введения в/б) – к 4 классу токсичности (малотоксичные), соединение **33г** – к 6 классу токсичности (относительно безвредные). В соответствии с ГОСТ 32419-2013, соединение **9е** (путь введения п/о) относится к 4 классу опасности, что соответствует 4 классу малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner [375], соединение **35ё** (путь введения п/о) – к 5 классу опасности, по классификации Hodge и Sterner к 5 классу практически нетоксичных веществ [375].

Следует отметить, что введение иона натрия или серебра в структуру соединений **4ё**, **8г**, **8д**, **9г**, **9е**, **17е–ж**, **35б**, **35в**, **35д–ё**, **36а**, **36в–ё** не привело к значительному увеличению токсичности. Наиболее наглядно можно рассмотреть влияние металлов на острую токсичность на примере соединений ряда пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **33**, натриевых солей пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **35** и их серебряных солей **36**. В ряду пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **33** значения ЛД₅₀ (в/б) варьируют от >4000 мг/кг до >1200 мг/кг (6 и 5 класс токсичности). В ряду натриевых солей пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов **35** значения ЛД₅₀ (в/б) составляют от >2000 мг/кг до >1000 мг/кг (5 класс токсичности), за исключением соединений **35е** и **35ё** (ЛД₅₀ 708 и 590 мг/кг, соответственно, 4 класс токсичности), что вероятно, связано с радикалом в положении 5 гетероцикла, в обоих соединениях в данном положении – 4-хлорфенильный заместитель. Введение ионов серебра в структуру пирроло[3,4-*c*]пиразол-3-онов в ряду **36** не привело к увеличению токсичности соединений, значения ЛД₅₀ (в/б) которых варьируют от >1600 мг/кг до >1200 мг/кг (5 класс токсичности).

Таким образом, из полученных результатов следует, что большинство изученных соединений относятся к 5 классу токсичности (практически нетоксичные) 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.

Следовательно, относительная безопасность синтезированных соединений делает их перспективными для дальнейших биологических исследований.

4.9. Ростостимулирующее действие на семена пшеницы

Известно, что азот- и серосодержащие соединения как активные метаболиты участвуют в процессах биосинтеза различных веществ в растениях. В литературе имеются многочисленные факты, подтверждающие наличие связи между азот- и серосодержащими соединениями и биологией растений [376–380], что позволяет предположить наличие ростостимулирующей активности у соединений ряда метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов **14** и их спирогетероциклических производных – 4-арил-3-{{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов **20**, имеющих в своем составе сульфамидный фрагмент, в котором присутствуют как атомы серы, так и азота.

Роль азотсодержащих веществ заключается не только в том, что они участвуют в процессах биосинтеза различных соединений, но и, кроме того, могут выступать в роли сенсбилизаторов, то есть веществ, усиливающих чувствительность клеток и тканей растений к отдельным частям солнечного спектра, что ускоряет протекание фазы образования и развития органов плодоношения. Установлено, что азотсодержащие соединения являются внутренними буферами в растительной клетке при азотистом питании. Имеются данные о положительном влиянии азотсодержащих биологически активных веществ на увеличение морфометрических показателей, фотосинтетической деятельности, урожайности и повышение качества зерновой продукции [376–379].

Из литературы известно, что сера, так же как и азот, имеет важное значение для развития растительных и животных организмов. Существует большое количество серосодержащих удобрений, которые при оптимальных дозах, сроках и способах внесения способны удовлетворить потребности растений в сере [376, 380].

Кроме того, в настоящее время широко применяются в сельском хозяйстве регуляторы роста растений, которые являются синтетическими органическими соединениями и имитируют природные растительные гормоны, одним из которых является гиббереллин [381]. Регуляторы роста растений, имея органическое происхождение, являются препаратами на основе гуминовых кислот, фульвокислот, аминокислот и т.д., как органические вещества природного или синтетического происхождения способны не только стимулировать рост, развитие растений, но также тормозить и замедлять эти процессы [382–386]. Следовательно, синтезированные нами новые азот- и серосодержащие биологически активные соединения являются перспективными в плане изучения их ростостимулирующей активности, а также в качестве регуляторов роста растений органической природы.

Ростостимулирующая активность была изучена у 11 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 – 4-арил-3-[[4-(*N-R*-сульфамоил)фенил]амино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов **20** [260, 387].

Ростостимулирующее действие синтезированных веществ определяли по их влиянию на лабораторную всхожесть семян пшеницы. Исследование лабораторной всхожести проводили на трёх образцах семян пшеницы, реализуемых через сеть садовых магазинов: образец №1 (Пермский район Пермского края, поле, урожай 2015 г.), образец №2 (местной репродукции, Пермский район Пермского края, урожай 2015 г.), образец №3 (Нытвенский район Пермского края, пшеница яровая, сорт Ирень, урожай 2015 г.). Лабораторную всхожесть определяли по общепринятой методике, предусмотренной ГОСТом [388].

Пробы отбирали в пятикратной повторности по 50 семян в каждой. Семена проращивали в комнатных условиях при температуре 24–27°C при естественном освещении в чашках Петри, в качестве ложа применяли увлажнённую

фильтровальную бумагу. Всхожесть семян определяли в течение 10 дней. Срок определения энергии прорастания определяли экспериментальным путем.

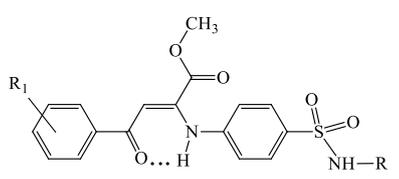
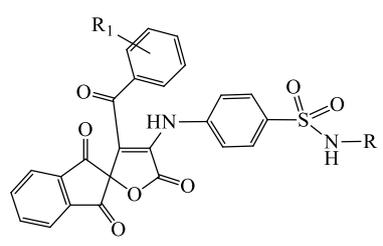
В качестве контроля использовали дистиллированную воду, а также 20%-ный водный раствор диметилформаида (ДМФА). Для обработки семян использовали 0.05% и 0.005%-ные растворы испытуемых соединений в 20%-ном растворе ДМФА. Семена перед посевом выдерживали в данных растворах 2 часа. Полив и анализ проб семян осуществляли ежедневно [389]. На третьи сутки определяли длину побега, число корешков и длину наибольшего корешка. Количество измерений – 50 для каждого типа проб семян. Все полученные данные обрабатывали с применением вариационной статистики.

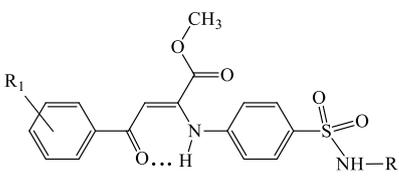
Всхожесть семян, по данным литературы, является наименее чувствительным показателем при оценке влияния действия веществ [390]. Для выявления влияния испытуемых соединений на семена применялось несколько параметров: всхожесть и энергия прорастания, морфометрические характеристики проростков пшеницы на третьи сутки после посева семян (длина побега, длина наибольшего корешка и количество корешков) [260, 387].

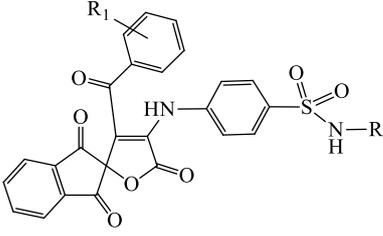
Результаты определения ростостимулирующей активности соединений представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16

Ростостимулирующая активность синтезированных соединений

№ соед.	R	R ₁	Концентрация, %	Всхожесть, %	Энергия прорастания, % (срок, сутки)	Длина побега, мм	Длина корешка, мм	Число корешков
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Образец №1								
								
	14				20			

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14б	H	4-Me	0.05	87.6±5.9	72.4±13.1 (1 сут.)	22.1±1.5	26.4±1.3	3.7±0.2
			0.005	86.8±5.1	84.8±4.1 (1 сут.)	24.8±1.4	31.7±2.1	4.3±0.2
14в	H	4-Br	0.05	88.4±4.8	86.8±2.8 (1 сут.)	27.5±1.2	28.4±1.5	4.3±0.2
			0.005	86.4±5.4	86.4±5.4 (1 сут.)	32.6±1.4	31.0±2.3	4.4±0.2
14г	H	4-MeO	0.05	88.4±6.2	86.8±7.2 (1 сут.)	29.4±1.5	36.9±2.0	4.3±0.2
			0.005	90.8±3.8	90.0±4.6 (1 сут.)	35.1±1.1	36.5±1.9	4.6±0.2
14д	H	4-EtO	0.05	89.2±2.8	87.2±2.8 (1 сут.)	31.3±1.4	36.6±1.2	4.4±0.2
			0.005	91.2±4.8	90.8±4.5 (1 сут.)	29.9±2.0	33.1±2.9	4.0±0.2
14е	H	4-F	0.05	86.0±13.5	74.5±13.8 (1 сут.)	24.6±1.2	28.9±1.4	3.4±0.2
			0.005	90.0±7.8	82.5±14.6 (1 сут.)	27.9±1.5	32.6±2.3	4.1±0.2
20б	H	4-Me	0.05	88.0±8.6	85.0±10.9 (1 сут.)	29.1±1.0	37.9±1.9	4.4±0.2
			0.005	88.7±7.6	78.7±18.8 (1 сут.)	21.6±1.7	25.7±1.8	4.5±0.2
Вода (контроль)				93.3±7.6	92.0±9.9 (1 сут.)	36.0±1.1	46.2±1.7	4.4±0.2
ДМФА раствор 20% (контроль)				86.5±12.3	84.5±12.0 (1 сут.)	20.3±1.3	18.4±1.4	3.7±0.2
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Образец №2								
								
14								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
14п	C(=NH)NH ₂	4-EtO	0.05	86.0±2.5	73.2±4.7 (1 сут.)	36.3±1.7	37.7±2.0	4.7±1.1
			0.005	91.6±1.1	78.4±3.6 (1 сут.)	28.7±2.6	25.1±3.3	4.4±0.3
14с	C(=NH)NH ₂	H	0.05	89.2±1.1	78.4±1.8 (1 сут.)	38.5±2.5	46.0±3.3	4.9±0.04
			0.005	91.2±1.9	69.2±3.7 (1 сут.)	32.8±1.6	38.7±2.4	4.7±0.2

14г	C(=NH)NH ₂	4-F	0.05	92.8±1.1	88.0±1.4 (1 сут.)	40.4±1.5	43.7±1.9	4.8±0.1
			0.005	86.8±1.7	75.2±4.5 (1 сут.)	29.4±2.1	34.4±2.9	4.5±0.3
Вода (контроль)				88.8±3.8	88.0±3.7 (1 сут.)	40.3±1.5	44.6±2.1	4.9±0.04
ДМФА раствор 20% (контроль)				88.0±5.8	62.0±16.1 (2 сут.)	8.4±1.2	13.1±1.3	3.0±0.1
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Образец №3								
								
20								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
20в	H	4-Br	0.05	38.0±10.2	26.4±5.4 (1 сут.)	25.4±1.6	32.9±2.2	3.8±0.2
			0.005	29.2±14.0	22.4±8.3 (1 сут.)	20.8±2.3	25.9±2.8	3.6±0.2
20е	H	4-F	0.05	19.6±3.2	12.8±2.2 (1 сут.)	18.0±2.9	24.7±3.0	3.5±0.3
			0.005	32.4±12.8	22.0±4.6 (1 сут.)	25.3±2.6	34.1±3.0	3.9±0.3
Вода (контроль)				47.0±13.1	37.0±10.4 (1 сут.)	34.9±2.4	52.9±3.6	4.8±0.2
ДМФА раствор 20% (контроль)				27.3±12.5	19.0±3.2 (1 сут.)	25.9±3.1	34.2±3.8	4.2±0.3

В качестве растворителя для испытуемых соединений применяли ДМФА. В литературных источниках имеются сведения как о ростостимулирующих свойствах ДМФА [391], так и об угнетающем действии этого растворителя на всхожесть семян [392]. По нашим экспериментальным данным, ДМФА действует на семена пшеницы угнетающе: снижает энергию прорастания, замедляет рост корней и побега (таблица 4.16).

Сравнение результатов исследования проб семян, обработанных 20%-ным раствором ДМФА с результатами проб семян, обработанных растворами исследуемых веществ, показало наличие некоторого положительного влияния

испытуемых соединений ряда метил (2Z)-4-арил-4-оксо-2-[[4-(N-R-сульфамоил)фенил]амино}бут-2-еноатов **14**.

Ростостимулирующие свойства мы предположили у тех соединений, пробы семян которых показали посевные качества, сходные с контрольными образцами (замоченными в воде), или превысили их. У большинства испытуемых веществ существует некоторый положительный эффект в сравнении с 20%-ым раствором ДМФА.

Наиболее высокие показатели отмечаются у соединения **14д** в обеих концентрациях и соединения **14г** в концентрации 0.005%, имеющих, соответственно, 4-этоксифенильный заместитель и 4-метоксифенильный заместитель. В связи с этим можно предположить, что данные соединения могут компенсировать угнетающее действие раствора ДМФА и проявляют ростостимулирующие свойства. Образцы семян, обработанные растворами вещества **14д** обеих концентраций, продемонстрировали достаточно высокую всхожесть, однако морфологические показатели оказались ниже, чем у контрольных проб.

У образцов, обработанных раствором соединения **14р** в обеих исследуемых концентрациях, всхожесть высокая, однако остальные показатели ниже таковых у контрольных проб.

Растворы соединений **14с** и **14т** в концентрации 0.005% не проявляют явных ростостимулирующих свойств, поскольку по совокупности анализируемых параметров результаты не превышают показатели контрольных образцов. Всхожесть и энергия прорастания, а также длина побегов и корешков семян, обработанных 0.05% растворами соединений **14с** и **14т**, сходны с результатами контрольных проб.

Растворы соединений **20б** и **20в** в обеих концентрациях, соединения **20е** в концентрации 0.005% не проявляют ростостимулирующих свойств, так как параметры образцов семян, обработанных данными веществами, не отличаются от соответствующих показателей контрольных образцов.

У образцов, обработанных раствором соединения **20e** в концентрации 0.05%, также отсутствуют признаки проявления ростостимулирующих свойств, их показатели уступают параметрам не только контрольных образцов, но и образцов, обработанных 20%-ным раствором ДМФА.

В результате исследований ростостимулирующей активности выявлено, что метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N-R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноаты **14**, имеющие линейную структуру, в отличие от их спирогетероциклических производных – 4-арил-3-{{4-(*N-R*-сульфамоил)фенил}амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов **20**, обладают несколько большими ростостимулирующими свойствами. Очевидно, это связано с меньшей молекулярной массой метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N-R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов **14**, а также лучшей растворимостью в большинстве растворителей, что соответственно повышает их биологическую доступность.

Таким образом, растворы соединений **14г** в концентрации 0.005% и **14д** в концентрации 0.05 и 0.005%, а также растворы соединений **14с** и **14т** в концентрации 0.05% компенсируют угнетающее действие 20%-ного раствора ДМФА. По результатам исследования, данные соединения ряда метил (2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-{{4-(*N-R*-сульфамоил)фенил}амино}бут-2-еноатов **14** оказывают ростостимулирующее действие на семена пшеницы.

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 и низкой острой токсичностью (глава 4, раздел 4.1, 4.2, 4.8) – серебряную соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пирозол-3-она* (36д), которая является перспективной для дальнейших фармакологических испытаний и разработки проекта фармакопейной статьи (приложение).

*Далее в тексте будет дано сокращённое название соединения – серебряная соль пирролопиразола (36д).

Экспериментальные данные исследования противомикробной активности соединения (36д) представлены на рисунке 5.1.

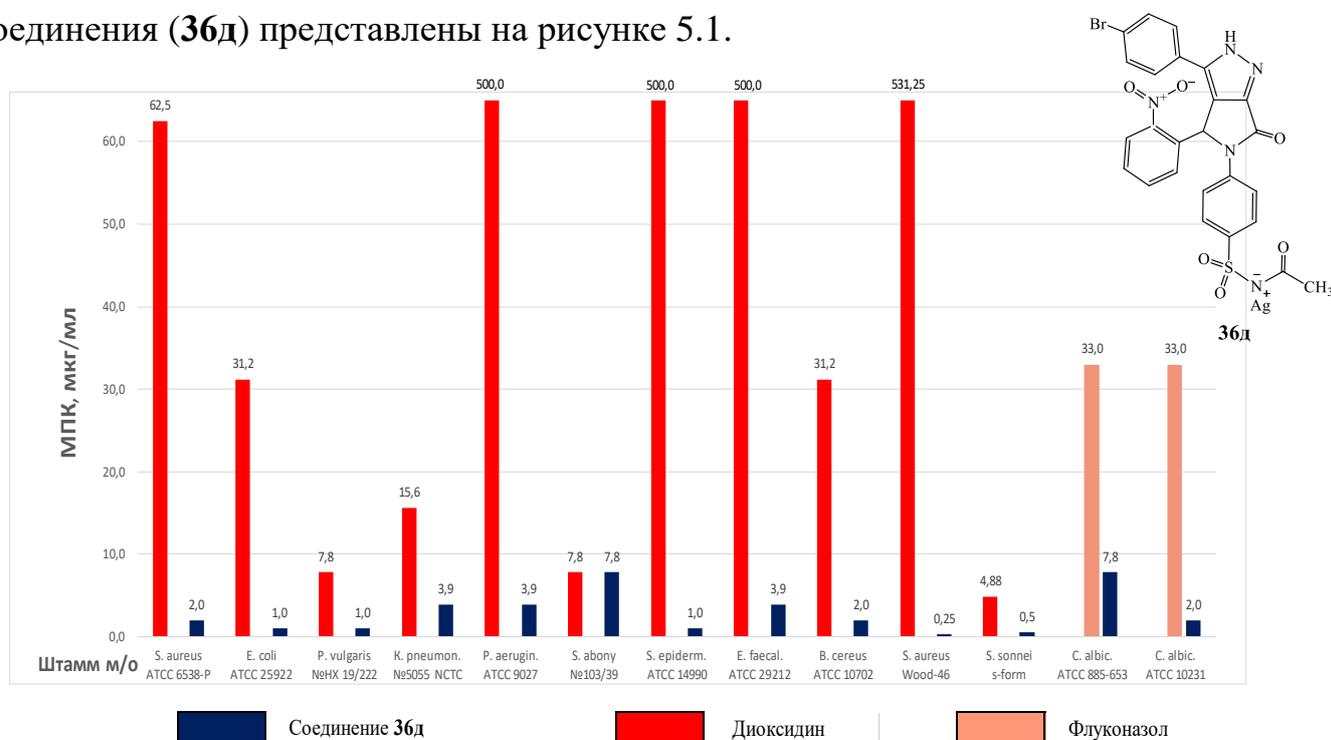


Рис. 5.1. Противомикробная активность серебряной соли пирролопиразола (36д).

Примечание к рис. 5.1: МПК диоксидина 62.5–1000.0 (*S. aureus* Wood-46) [357], на рис. 5.1 дано среднее значение МПК – 531.25; МПК диоксидина 1.95–7.8 (*S. sonnei* s-form) [357], на рис. 5.1 дано среднее значение МПК – 4.88; МПК флуконазола 2.0 – >64.0 (*C. albicans* ATCC 885-653 и *C. albicans* ATCC 10231) [358], на рис. 5.1 дано среднее значение МПК – 33.0.

Как видно из рисунка 5.1, серебряная соль пирролопиразола (36д) по противогрибковой активности сравнима с современным антимикотиком флуконазолом и превосходит по антибактериальной активности эталон сравнения диоксидин в отношении большинства изученных штаммов микроорганизмов.

Установлено, что ЛД₅₀ серебряной соли пирролопиразола (36д) составляет 1290 (1100÷1500) мг/кг. Таким образом, соединение (36д) менее токсично, чем эталон сравнения диоксидин, ЛД₅₀ которого 750 мг/кг [369] в 1,7 раза, а также менее токсично, чем эталон сравнения флуконазол, ЛД₅₀ которого 1273 мг/кг [370].

Серебряная соль пирролопиразола (36д) защищена патентом РФ на изобретение как биологически активное вещество [326].

Разработка методик оценки качества серебряной соли пирролопиразола

Проведенные исследования соединения (36д) показали высокую противомикробную активность и низкую острую токсичность. Таким образом, данное соединение можно рекомендовать для проведения дальнейших биологических исследований. Для более детального и углублённого изучения требуется разработка методов стандартизации субстанции (36д) фармакопейного качества [393]. При разработке методов стандартизации следует учитывать, что серебряная соль пирролопиразола (36д) синтезирована впервые, поэтому отсутствует стандартный образец, на основании которого можно было бы интерпретировать результаты анализа субстанции. Следовательно, нашей задачей была разработка стандартного образца.

Исследования по разработке методик оценки качества проводили на базе кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и РИЦ

«Фарматест» под руководством заведующего кафедрой, доктора фармацевтических наук, профессора Малковой Т.Л. и кандидата фармацевтических наук, доцента Люст Е.Н.

Микробиологическую чистоту изучали на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством заведующего кафедрой, кандидата фармацевтических наук, доцента Новиковой В.В.

Получение стандартизированных образцов субстанции серебряной соли пирролопиразола

Рабочий стандартный образец был получен трёхкратной очисткой серебряной соли пирролопиразола (**36д**) путём промывания этиловым спиртом и водой. Структура и подлинность стандартного образца определяется по характерным спектрам ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектрам (таблица 5.1). Температура плавления соединения (**36д**) составляет от 268 до 270 $^{\circ}\text{C}$ (ГФ XIV, т. 1, ОФС.1.2.1.0011.18 «Температура плавления»). Молекулярная масса соединения (**36д**) M 703.27.

Таблица 5.1

Спектральные характеристики серебряной соли пирролопиразола (**36д**)

Соединение	ИК-спектр, ν , cm^{-1} , КВт	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр HRMS (ESI), m/z
36д	3200 (NH), 1719 ($\text{CO}_{\text{лакт.}}$), 1593 ($\text{CO}_{\text{амид.}}$), 1346, 1161 (SO_2)	1.91 с (3H, CH_3CO), 7.26 с (1H, C^5H), 7.28–7.87 м (12H, CH_{Ar}), 14.28 уш. с (1H, $\text{N}^1\text{H}_{\text{пирраз.}}$)	703.9210 [M] ⁺ 701.9215 [M] ⁺

5.1. Установление подлинности субстанции серебряной соли пирролопиразола

Подлинность соединения можно устанавливать с применением современных инструментальных методов, таких как, спектрометрия в ИК-области, спектрофотометрии в УФ-области, спектроскопия ЯМР ^1H и масс-спектрометрия.

Для установления подлинности серебряной соли пирролопиразола (**36д**) предложены следующие методы – спектрометрия в ИК-области (прибор – ИК-Фурье спектрометр IRAffinity-1 «Shimadzu») и спектрофотометрия в УФ-области (прибор – спектрофотометр UV-1800 «Shimadzu»).

Идентификация соединения (**36д**) может быть проведена путём сопоставления ИК-спектра испытуемого вещества со спектром стандартного образца или с использованием эталонного спектра. Сопоставление ИК-спектров следует начинать с анализа характеристических полос поглощения. В ИК-спектрах серебряной соли пирролопиразола (**36д**) наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями аминогруппы в области 3200 см^{-1} , лактамной карбонильной группы при 1719 см^{-1} , амидной карбонильной группы при 1593 см^{-1} , сульфонильной группы (SO_2) в двух интервалах в области 1346 см^{-1} и 1161 см^{-1} . Полное совпадение полос поглощения в ИК-спектре испытуемого образца и в ИК-спектре стандартного образца свидетельствует об идентичности веществ (рис. 5.2).

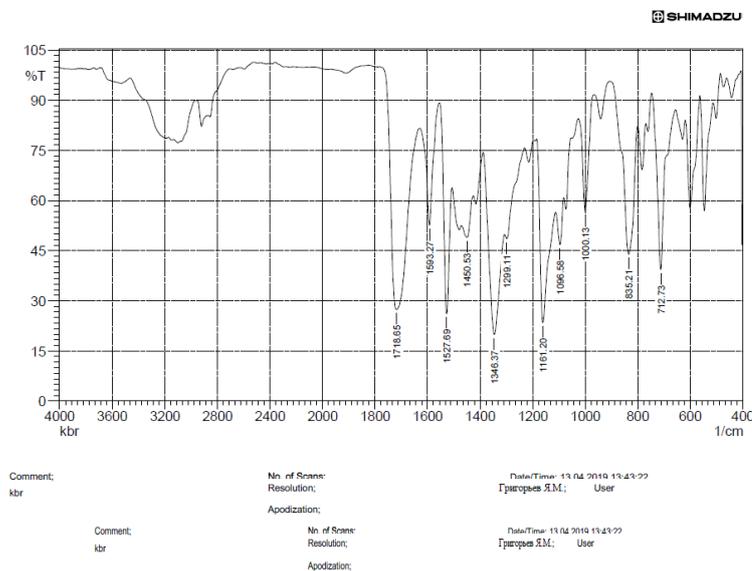


Рис. 5.2. ИК спектр серебряной соли пирролопиразола (**36д**).

Исследования по разработке методики идентификации и количественного определения серебряной соли пирролопиразола (**36д**) проводили методом спектрофотометрии в УФ-области. В качестве растворителя выбран ДМФА, вследствие лучшей растворяющей способности вещества в данном растворителе.

Измерение оптической абсорбции осуществляли в диапазоне длин волн 220–400 нм с шагом сканирования 1 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали ДМФА.

1. Для разработки методики анализа по показателю «Подлинность» необходимо было получить спектр поглощения соединения в УФ-области, установить области и длины волн, при которых у вещества наблюдается максимальная и минимальная абсорбция.

Методика приготовления испытуемого раствора приведена в пункте «Установление удельного показателя поглощения» соединения, разработка методики анализа по показателю «Количественное определение».

Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора образца в ДМФА в области 260–400 нм имеет максимум поглощения (λ_{\max}) при длине волны 275 ± 2 нм (рис. 5.3).

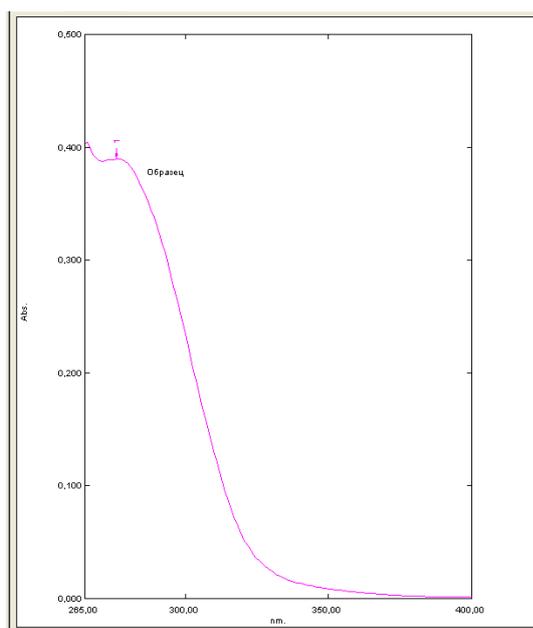


Рис. 5.3. Спектр поглощения в УФ-области субстанции серебряной соли пирролопиразола (36d) (растворитель – ДМФА).

2. Установление удельного показателя поглощения соединения.

Для установления удельного показателя поглощения готовили растворы образца в диапазоне концентраций от 0,0010 до 0,0005 % (навески образцов брали точно). В качестве растворителя использовали ДМФА, оптическую плотность

снимали при длине волны 275 ± 2 нм. Установлено, что удельный показатель поглощения ($A^{1\%}_{1\text{см}}$) образца в ДМФА при $\lambda_{\text{max}} = 275 \pm 2$ нм равен 511 (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Результаты определения удельного показателя поглощения субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д)

Концентрация образца в растворе, %	Величина оптической плотности (A)	Удельный показатель поглощения ($A^{1\%}_{1\text{см}}$)	Метрологические характеристики удельного показателя поглощения
1	2	3	4
0,000970	0,488	503	$x_{\text{cp}}=511$ $n=12$
0,001010	0,513	508	
0,000873	0,445	510	$f=11$ $S=4,24$ $S^2=18,00$ $S_{\sigma} = 1,22$ $S_{\sigma,\%} = 0,83$ $\Delta x_{\text{cp}}=2,69$ $\varepsilon_{\text{cp}} = 0,53$ $t(P 95\%, f=11)=2,20$ $P=95 \%$
0,000911	0,471	517	
0,000776	0,396	510	
0,000809	0,417	516	
0,000679	0,348	513	
0,000707	0,358	507	
0,000582	0,296	509	
0,000614	0,376	517	
0,000485	0,248	512	
0,000502	0,256	510	

5.2. Разработка методики хроматографического определения остаточных органических растворителей в субстанции серебряной соли пирролопиразола

Остаточные органические растворители – летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса [394].

Для субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д) из остаточных органических растворителей характерно содержание уксусной кислоты, которую согласно [394] относят к растворителям 3 класса токсичности. Чаще всего для определения остаточного содержания органических растворителей применяют

хроматографические методы исследования, такие как газожидкостная хроматография.

1. Разработка методики газохроматографического определения остаточного содержания уксусной кислоты в субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д) (прибор – газожидкостный хроматограф Хроматэк-Кристалл 5000).

1.1. Выбор оптимальных условий хроматографирования.

Исследования по установлению оптимальных условий газохроматографического определения уксусной кислоты сводились к выбору типа колонки (неподвижная жидкая фаза) и режима программирования температуры анализа, выбора растворителя.

В эксперименте использована колонка полярная HP-FFAP, чаще всего применяемая для хроматографирования летучих органических веществ. В качестве растворителя были применены ДМФА и ДМСО.

Для исследования готовили рабочий стандартный раствор уксусной кислоты с концентрацией 1%. Хроматографирование проводили в следующих температурных режимах (таблица 5.3).

Таблица 5.3

Выбор температурного и временного режима ГЖХ-хроматографирования уксусной кислоты ($n = 6$)

№ п/п	Режим	Время удерживания, мин.	Время удерживания растворителя, мин.	
			ДМФА	ДМСО
1.	Температура термостата колонки начальная – 120°C, скорость нагрева до температуры 220°C – 20°C/мин, температура детектора – 230°C, температура испарителя – 180°C; без деления потока; время анализа 10 мин	8,9	8,5	*
2.	Температура термостата колонки начальная – 120°C, скорость нагрева до температуры 220°C – 20°C/мин, температура детектора – 230°C, температура испарителя – 180°C; деление потока – 1:12; время анализа 15 мин	8,4	8,6	*

Продолжение таблицы 5.3

3.	Температура термостата колонки начальная – 120°C, скорость нагрева до температуры 220°C – 20°C/мин, температура детектора – 230°C, температура испарителя – 180°C; деление потока – 1:20; время анализа 18 мин	9,7	9,5	16,8
4.	Температура термостата колонки начальная – 120°C, скорость нагрева до температуры 220°C – 15°C/мин, температура детектора – 230°C, температура испарителя – 180°C; деление потока – 1:20; время анализа 20 мин.	9,9	8,8	11,6

Примечание: * – не исследовали.

Как видно из таблицы 5.3, в программированных временных и температурных режимах № 1–4 разделение уксусной кислоты и растворителя ДМФА не представляется возможным, поэтому в дальнейших экспериментах был использован в качестве растворителя ДМСО, что позволило достигнуть удовлетворительного разделения компонентов. Таким образом, в ходе эксперимента были предложены следующие условия хроматографирования уксусной кислоты: колонка капиллярная HP-FFAP, скорость потока газа-носителя (азот) – 17,7 мл/мин, температура термостата колонки начальная – 120°C, скорость нагрева до температуры 220°C – 15°C/мин, температура детектора – 230°C, температура испарителя – 180°C, ввод пробы с делением потока 1/10, объем вводимой пробы – 1 мкл.

В данных условиях время анализа составило 20 минут. Время выхода уксусной кислоты составило 9,90 мин., ДМСО – 11,60 мин.

2. Определение специфичности методики.

Под специфичностью понимают способность методики однозначно оценивать анализируемое вещество на фоне растворителя и других компонентов раствора. Для оценки специфичности сравнивали результаты анализа модельной смеси с концентрацией уксусной кислоты 1% в ДМСО и непосредственно растворителя ДМСО. Полученные результаты проиллюстрированы на рис. 5.4, 5.5, 5.6.

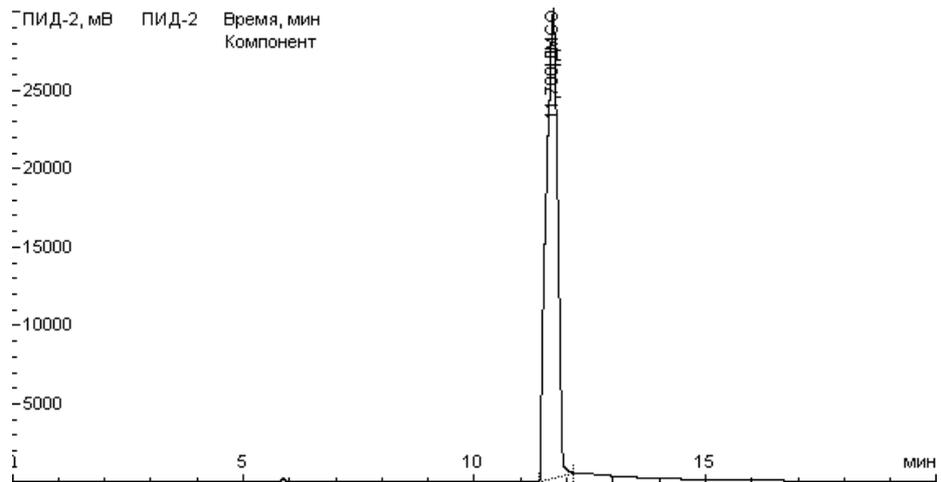


Рис. 5.4. Хроматограмма растворителя ДМСО.

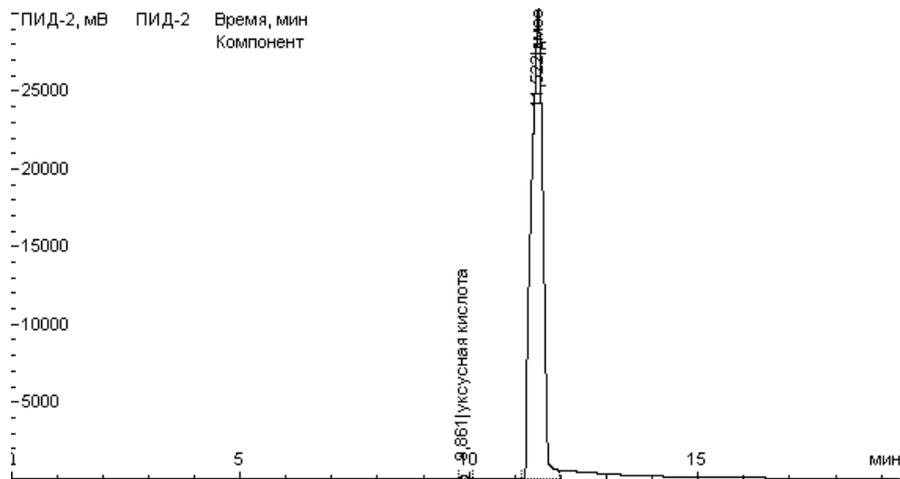


Рис. 5.5. Хроматограмма рабочего стандартного раствора уксусной кислоты в ДМСО.

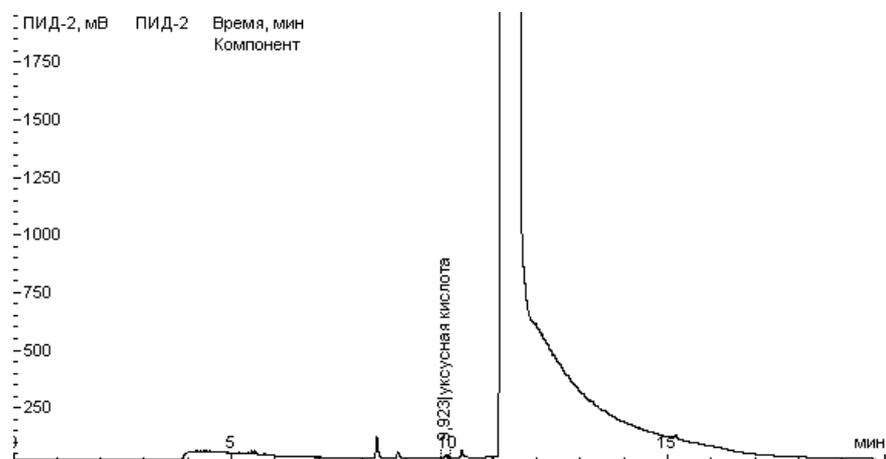


Рис. 5.6. Хроматограмма субстанции серебряной соли пирролопиразола (36d) в ДМСО.

Анализ полученных хроматограмм показал, что уксусная кислота и ДМСО имеют отличные времена удерживания, а посторонние примеси субстанции не мешают достоверному определению уксусной кислоты.

3. Установление линейности методики.

Под линейностью методики понимается наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества в анализируемой пробе. Линейность разработанной методики проверяли для 7 уровней концентрации определяемого вещества в диапазоне 0,04–0,6% уксусной кислоты в пробе (13–130%). У полученных хроматограмм оценивали площадь хроматографического пика аналита, данные обрабатывали методом наименьших квадратов в программе обработки данных «Хроматэк-Аналитик» (таблица 5.4). Полученная зависимость в анализируемом диапазоне линейна и описывается уравнением: $S = 3,110 \times 10^4 \times C$, коэффициент корреляции $\geq 0,99$ ($R^2 = 0,999$), относительное СКО (коэффициент вариации метода), % = 3,18 (рис. 5.7).

Таблица 5.4

Данные, полученные для установления линейности методики ГЖХ-определения уксусной кислоты

Содержание уксусной кислоты, % в пробе	Уровень концентрации уксусной кислоты, %	Площадь хроматографического пика уксусной кислоты
0,04	13,3	103,23; 86,17
0,1	80	306,34; 321,53
0,2	90	604,96; 649,71
0,3	100	952,98; 929,92
0,4	110	1276,92; 1268,11
0,5	120	1593,13; 1687,28
0,6	130	1926,69; 1930,24

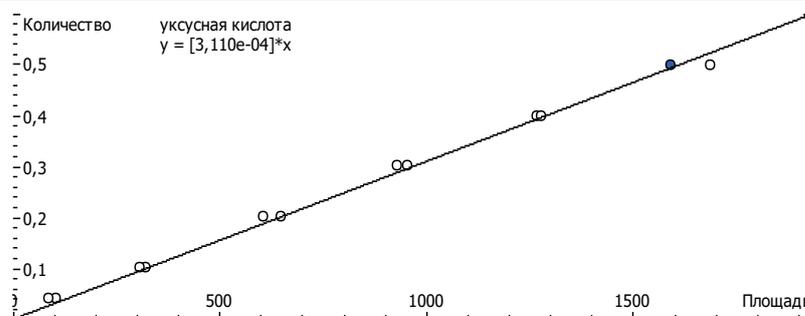


Рис. 5.7. Градуировочный график зависимости площади хроматографического пика от содержания уксусной кислоты в растворе (растворитель ДМСО).

4. Определение правильности и прецизионности (в условиях повторяемости) методики.

Определение правильности методики оценивали на модельных растворах с известным содержанием уксусной кислоты: на уровнях 80, 100 и 120 % в трёх повторностях. Полученные результаты представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Результаты определения правильности методики ГЖХ-определения уксусной кислоты

Уровень концентрации уксусной кислоты, %	«Истинное» содержание уксусной кислоты в пробе, %	Площадь пика уксусной кислоты	Найденное содержание уксусной кислоты в пробе, %	Открываемость, %
80	0,1	321,11	0,100	100,00
		318,02	0,099	99,00
		324,71	0,101	101,00
100	0,3	972,48	0,302	100,67
		975,43	0,303	101,00
		972,75	0,303	101,00
120	0,5	1637,45	0,509	101,80
		1570,85	0,489	97,80
		1593,35	0,496	99,20
Статистическая обработка результатов				
\bar{X} открываемости, %	SD (S_{σ})	$\Delta \bar{X}$ (P=0,95; n=9)	ϵ_{cp} , %	t-критерий Стьюдента, расчетное
100,16	1,27	1,10	1,09	0,65
t-критерий Стьюдента (P=95% и f=8), табличное – 2,31				

Значения (содержание уксусной кислоты в пробе), принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов, полученных экспериментально по данной методике, что свидетельствуют о правильности методики.

Предел количественного определения – это наименьшее количество вещества в образце, которое может быть количественно оценено с использованием валидируемой методики. Данная характеристика является необходимой для методик оценки малых количеств веществ в образце, в том числе для оценки содержания примесей. Предел количественного определения

(ПКО) вычисляли по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту градуировочного графика, где $ПКО = 10 \times S/b$, где S – стандартное отклонение аналитического сигнала; b – угловой коэффициент градуировочного графика. В результате вычислений ПКО равен 0,004 % ($10 \times 1,2713/3,110 \times 10^4$).

Определение прецизионности (в условиях повторяемости) допускается проводить по результатам не менее шести определений для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к номинальному, в нашем случае, по шести определениям на уровне содержания образца X 100 %.

Повторяемость оценивалась по результатам анализа одного аналитика, полученных в одной лаборатории. Внутрилабораторная прецизионность исследовалась по результатам двух аналитиков, полученных в одной лаборатории в разные дни. Результаты представлены в таблице 5.6, 5.7.

Таблица 5.6

Статистическая обработка результатов ГЖХ-определения уксусной кислоты при оценке повторяемости

Площадь пика уксусной кислоты	Содержание уксусной кислоты, %	\bar{x}	SD (S_{σ})	RSD, % ($S_{\sigma, \%}$)
980,02	0,305	0,3010	0,0033	1,11
973,20	0,303			
972,84	0,302			
958,70	0,298			
971,89	0,302			
953,09	0,296			

Таблица 5.7

Оценка внутрилабораторной прецизионности методики ГЖХ-определения уксусной кислоты

№	Найденное содержание образца, %	
	Результаты 1-го аналитика	Результаты 2-го аналитика
1	0,305	0,295
2	0,303	0,298
3	0,302	0,302
4	0,298	0,302
5	0,302	0,300

\bar{x}	0,296	0,304
$\overline{\bar{x}}$	0,3010	0,3002
SD (S_{σ})	0,0033	0,0033
RSD , % ($S_{\sigma, \%}$)	1,11	1,08

Различия между результатами определений, проведённых двумя аналитиками, статистически незначимы, так как величина расчётного значения критерия Фишера (1,03) меньше табличного значения, которое составляет 5,05 для $P = 0,95$, f_1 и $f_2 = 5$.

Таким образом, методика определения уксусной кислоты методом газожидкостной хроматографии линейна в аналитической области, специфична и валидирована по показателям правильность и прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная прецизионность).

Содержание примеси уксусной кислоты в субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д), определенное по разработанной методике, составило от 0,13% до 0,34%. Для исследований около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяли в 5 мл ДМСО, полученный раствор (надосадочную жидкость) непосредственно подвергали хроматографированию.

5.3. Количественное определение субстанции серебряной соли пирролопиразола

Для количественного определения субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д) нами был предложен метод спектрофотометрии в УФ-области.

Количественное определение соединения (36д) проводили по величине удельного показателя поглощения (раздел 5.1.1) и оптической плотности раствора (прибор – спектрофотометр UV-1800 «Shimadzu»).

Приготовление испытуемого раствора. Около 0,05 г (точная навеска) соединения (36д) переносили в мерную колбу на 100 мл, прибавляли 50 мл ДМФА, перемешивали до полного растворения соединения (5–10 мин), доводили до метки ДМФА, перемешивали (раствор А). Далее 1 мл раствора А переносили в

мерную колбу на 50 мл, доводили до метки ДМФА, перемешивали (раствор Б). Спектрофотометрические испытания проводили непосредственно после приготовления анализируемых растворов. Содержание возможно вычислить с учётом удельного показателя поглощения образца ($A^{1\%}_{1\text{см}} = 511$, растворитель ДМФА).

1. Установление специфичности методики.

Для методики количественного определения должна быть оценена её специфичность в отношении определяемого вещества, т.е. должно быть экспериментально подтверждено, что присутствие сопутствующих компонентов не влияет непредусмотренным образом на результат анализа.

Для оценки специфичности СФМ-определения серебряной соли пирролопиразола (36d) снимали спектры поглощения образцов и холостой пробы (растворителя – ДМФА) в диапазоне длин волн 260–400 нм. В исследуемом оптическом диапазоне не должно наблюдаться интенсивного светопоглощения растворителем (рис. 5.8).

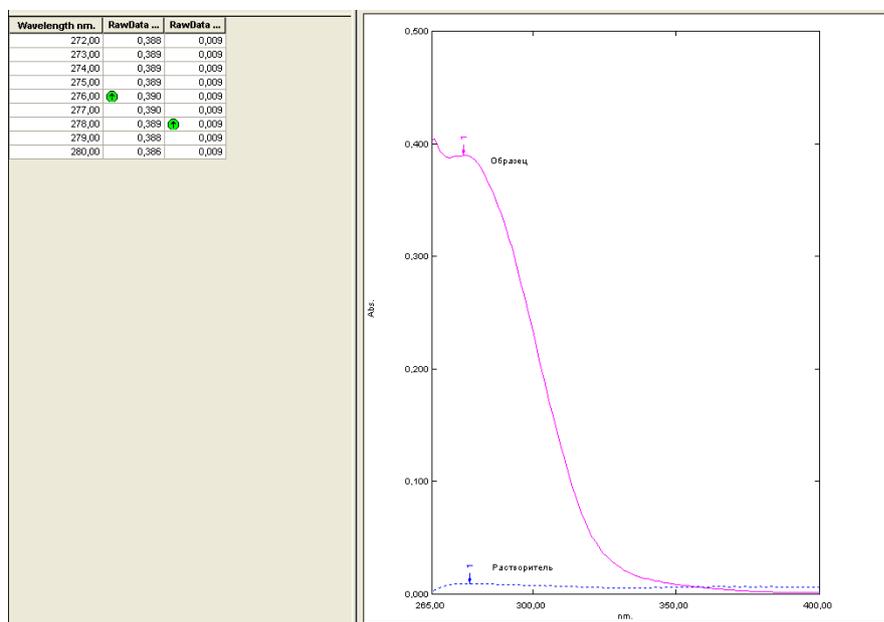


Рис. 5.8. Спектр поглощения серебряной соли пирролопиразола (36d) и растворителя ДМФА.

Установлено, что в спектре поглощения растворителя отсутствует интенсивное поглощение в спектральном диапазоне 260–400 нм, таким образом СФМ-метод позволяет надежно определять серебряную соль пирролопиразола (36д).

2. Установление линейности методики.

Линейность разработанной методики проверяли для 5 уровней концентрации определяемого вещества – 80, 90, 100, 110, 120%, что согласуется с требованиями ОФС.1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитических методик» для методик количественного определения. Полученные данные обрабатывали методом наименьших квадратов (таблица 5.8). Полученная линейная зависимость описывается уравнением: $A = 0,0051 \times C$, коэффициент корреляции $\geq 0,99$ ($R^2 = 0,9979$) (рис. 5.9).

Таблица 5.8

Данные, полученные для установления линейности методики СФМ-определения субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д)

Уровень концентрации субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д), %	Величина оптической плотности (среднее)
80	0,411
90	0,466
100	0,511
110	0,560
120	0,611

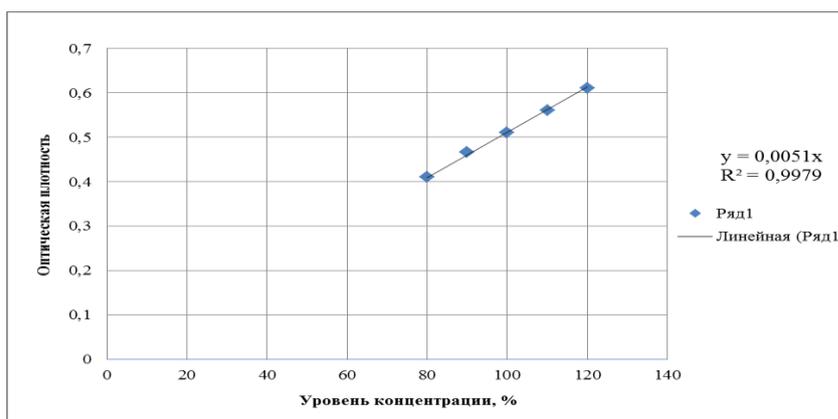


Рис. 5.9. Градуировочный график зависимости величины оптической плотности от содержания серебряной соли пирролопиразола (36д) в растворе (растворитель ДМФА).

3. Определение правильности и прецизионности (в условиях повторяемости) методики.

Определение правильности методики оценивали на модельных растворах с известным содержанием определяемого вещества: на уровнях 80, 100 и 120% в трёх повторностях. Результаты представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9

Результаты определения правильности методики СФМ-определения субстанции серебряной соли пирролопиразола (36д)

Уровень концентрации образца X, %	«Истинное» содержание образца X в модельной смеси, г/100 мл	Навеска образца X, г/100 мл	Оптическая плотность	Найденное содержание образца X, г/100 мл	Открываемость, %
80	0,0400	0,0398	0,411	0,0403	100,75
		0,0402	0,412	0,0404	101,00
		0,0401	0,408	0,0400	100,00
100	0,0500	0,0505	0,514	0,0504	100,80
		0,0497	0,509	0,0499	99,80
		0,0498	0,507	0,0497	99,40
120	0,0600	0,0601	0,611	0,0599	99,83
		0,0602	0,615	0,0603	100,50
		0,0597	0,608	0,0596	99,33
Статистическая обработка результатов					
\bar{X} открываемости, %	SD (S_{σ})	$\Delta \bar{X}$ (P=0,95; n=9)	$\varepsilon_{\text{ср}}$, %	t -критерий Стьюдента, расчётное	
100,16	0,62	0,53	0,53	0,63	
t -критерий Стьюдента (P=95% и f=8), табличное – 2,31					

Значения (содержание серебряной соли пирролопиразола 36д), принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов, полученных экспериментально по данной методике, что свидетельствуют о правильности методики.

Кроме того, возможно представление полученных данных в виде уравнения линейной зависимости между экспериментально найденными и истинными значениями (рис. 5.10).

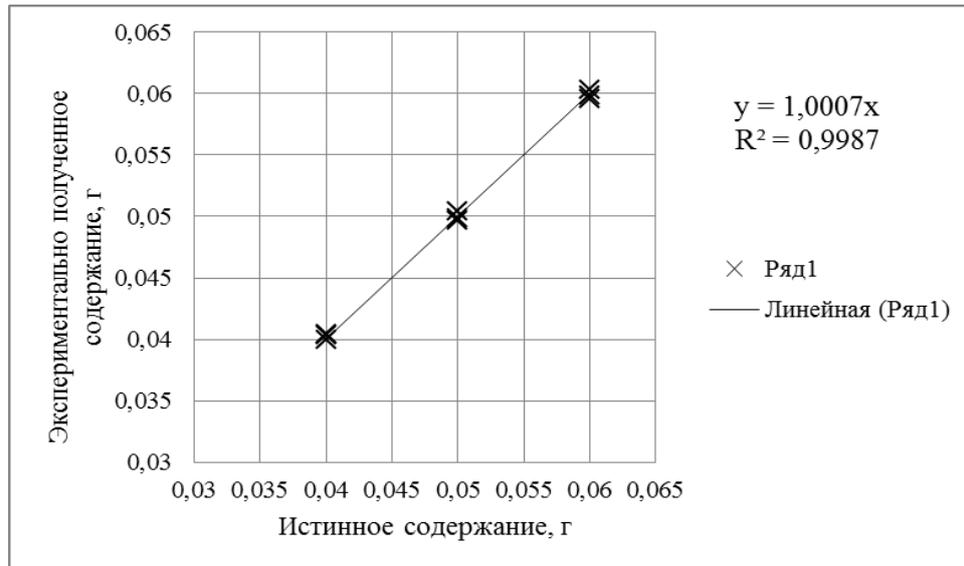


Рис. 5.10. График зависимости между экспериментально найденными и истинными значениями содержания серебряной соли пирролопиразола (36d).

Для полученного уравнения ($y=b \times x+a$) проверяют гипотезы о равенстве единице тангенса угла наклона b и о равенстве нулю свободного члена a . Для уравнения $y = 1,0007 \times x$ тангенс угла наклона равен единице и отсутствует свободный член уравнения, таким образом, использование валидируемой методики даёт правильные результаты (свободные от систематической ошибки).

Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с её использованием, относительно величины среднего результата. Мерой такого рассеяния является величина стандартного отклонения результата отдельного определения.

Определение прецизионности (в условиях повторяемости) допускается проводить по результатам не менее шести определений для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к номинальному, в нашем случае, по шести определениям на уровне содержания серебряной соли пирролопиразола 100%.

Повторяемость оценивалась по результатам анализа одного аналитика, полученных в одной лаборатории. Внутрилабораторная прецизионность исследовалась по результатам двух аналитиков, полученных в одной лаборатории в разные дни. Результаты представлены в таблице 5.10, 5.11.

Таблица 5.10

Статистическая обработка результатов СФМ-определения серебряной соли пирролопиразола (36д) при оценке повторяемости

Оптическая плотность	Найденное содержание серебряной соли пирролопиразола (36д), г/100 мл	\bar{x}	SD (S_{σ})	RSD, % ($S_{\sigma, \%}$)
0,508	0,0498	0,0500	0,0003	0,62
0,510	0,0500			
0,505	0,0495			
0,513	0,0503			
0,513	0,0503			
0,509	0,0499			

Таблица 5.11

Оценка внутрилабораторной прецизионности методики СФМ-определения серебряной соли пирролопиразола (36д)

№	Найденное содержание серебряной соли пирролопиразола (36д), г/100 мл	
	Результаты 1-го аналитика	Результаты 2-го аналитика
1	0,0498	0,0501
2	0,0500	0,0506
3	0,0495	0,0496
4	0,0503	0,0492
5	0,0503	0,0505
6	0,0499	0,0498
\bar{x}	0,0500	0,0500
SD (S_{σ})	0,0003	0,0005
RSD , % ($S_{\sigma, \%}$)	0,62	1,08

Различия между результатами определений, проведённых двумя аналитиками, статистически незначимы, так как величина расчётного значения критерия Фишера (0,57) меньше табличного значения, которое составляет 5,05 для $P = 0,95$, f_1 и $f_2 = 5$.

Таким образом, методика спектрофотометрического определения серебряной соли пирролопиразола (36д) линейна в аналитической области, специфична и валидирована по показателям правильность и прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная прецизионность).

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 5.11.

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 тетрагидропириимидины, изоксазол-3-карбоксамиды;

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

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

на основе 3-пирролин-4-карбоксилатов получены: бензопирролодиазепины, 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-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она с высокой противомикробной активностью и низкой токсичностью.

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

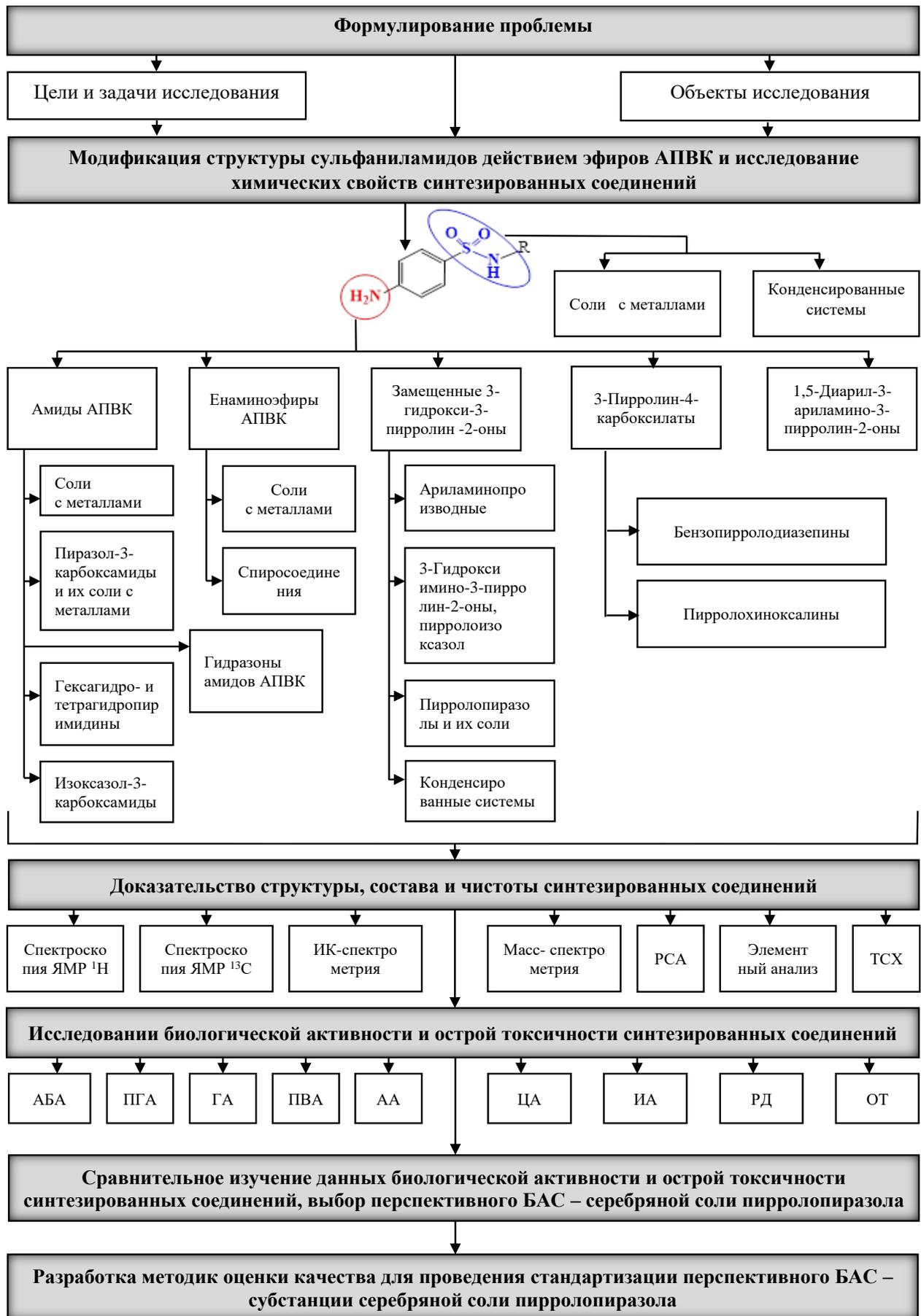


Рис. 5.11. Обобщённая схема этапов разработки перспективного БАС.

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 гидросиламином, 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)гидразоно]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)метил]тетрагидропиррол-2,3-дионон, 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-аминосульфонилфенил)-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]дiazепинам 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 сульфаниамиды 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-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубиньи, Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств / Г. Кубиньи // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. L, № 2. – С. 5-17.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
3. Beyer, C. Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone / C. Beyer, L. Claisen // Berichte. – 1887. – Bd. 20. – S. 2078-2081.
4. Claisen, L. Ueber die Einwirkung von Oxaläther auf Aceton / L. Claisen, N. Stylos // Berichte. – 1887. – Bd. 20. – S. 2188-2189.
5. Brömme, E. Ueber die Einwirkung des Oxaläthers auf Acetophenon / E. Brömme, L. Claisen /// Berichte. – 1888. – Bd. 21. – S. 1131-1135.
6. Freri, M. Abweichungen dei der Claisenschen Kondensation / M. Freri // Gazz. Chim. Ital. – 1938. – Bd. 68. – S. 612-614.
7. 5-Арил-2,3-фурандионы / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, Г.Д. Плахина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1975. – № 11. – С. 1468-1470.
8. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, В.В. Залесов [и др.] – Пермь: изд-во Пермс. гос. ун-та, 1994. – 211 с.
9. Милютин, А.В. Синтез, свойства и биологическая активность амидов и β -N-ацилгидразидов ацилпировиноградных кислот: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.02 / Милютин Александр Владимирович. – Пермь, 1998. – 256 с.
10. Гейн, Л.Ф. Синтез, химические свойства и биологическая активность 1,4-дизамещенных 5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02 / Гейн Людмила Федоровна. – Пермь, 2009. – 51 с.
11. Пулина, Н.А. Синтез соединений на основе химических превращений производных α -оксокарбоновых кислот и их биологическая активность: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Пулина Наталья Алексеевна. – Пермь, 2009. – 328 с.

12. Марьясов, М.А. Тетрагидропиррол-2,3-дионы: монография / М.А. Марьясов, В.Л. Гейн. – Пермь: Перм. гос. фармац. акад., 2013. – 155 с.
13. Гейн, В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы: монография / В.Л. Гейн. – Пермь: Перм. гос. фармац. акад., 2004. – 130 с.
14. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 11. – С. 1039-1058.
15. Салоутин, В.И. Фторсодержащие 2,4-диоксокислоты в синтезе гетероциклических соединений / В.И. Салоутин, Я.В. Бургарт, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 1999. – Т. 68, № 3. – С. 227–239.
16. Козьминых, В.О. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) / В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 10-20.
17. Противомикробные сульфаниламиды (Информационный анализ номенклатуры) / Т.Д. Скалабан, С.Л. Скачилова, Л.И. Волкова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1985. – Т. 19, № 10. – С. 1263-1268.
18. Анализ и стандартизация сульфаниламидных препаратов (Обзор) / Н.В. Триус, В.Е. Чичиро, Т.Н. Боковикова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 72-75.
19. Wang, X.-L. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities / X.-L. Wang, K. Wan, C.-H. Zhou // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, Iss. 10. – P. 4631-4639.
20. Абдурахманов, А.Х. Получение комплексов серебра с сульфаниламидами и белковыми веществами: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.01 / Абдурахманов Абдулвосид Холикович. – Душанбе, 1997. – 23 с.

21. Design and Antiproliferative Evaluation of Novel Sulfanilamide Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors / D.-J. Fu, J.-F. Liu, R.-H. Zhao [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, Iss. 9. – P. 1470-1483.
22. Synthesis and antiviral evaluation of acyclic azanucleosides developed from sulfanilamide as a lead structure / R. Gawin, E.D. Clercq, L. Naesens [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, Iss. 18 – P. 8379-8389.
23. Дизайн, синтез и фармакологическая активность нового ингибитора матриксной металлопротеиназы-9 / О.С. Григоркевич, Г.В. Мокров, А.С. Дябина [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2018. – Т. 52, №1. – С. 8-14.
24. Синтез и противомикробная активность сульфаниламидсодержащих салицилидентиосемикарбазидатов меди и никеля / А.П. Гуля, В.И. Присакарь, В.И. Цапков [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2007. – Т. 41, № 11. – С. 29-32.
25. Майофис, Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов / Л.С. Майофис. – Л.: Медгиз, 1958 – С. 230-276.
26. Падейская, Е.Н. Некоторые аспекты истории антимикробной терапии / Е.Н. Падейская // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 353-360.
27. Зулкарнеев, Р.Х. Сульфидиотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. / Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З., Н.А. Власова // *Пульмонология*. – 2017. – № 3. – С. 427-430.
28. Запарий, В.В. Участие уральских учёных в разработке антибиотиков в 80-90 годах / В.В. Запарий, А.В. Дерябина // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2017. – 11–12. – С. 43-49.
29. Альберт, А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / А. Альберт; под ред. В.А. Филова; пер. с англ. М.А. Думпис, М.Б. Ганиной. – В 2-х томах. – Т. 1. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
30. Ягудина, Р.И. Сульфаниламиды: столь схожие и разные / Р.И. Ягудина, Л.К. Овчинникова // *Российские аптеки*. – 2008. – № 5. – С. 26-29.

31. Овчинникова, Е.А. Школа фармаколога: сульфаниламиды / Е.А. Овчинникова, Л.К. Овчинникова // Российские аптеки. – 2009. – № 3. – С. 26-28.
32. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
33. Граник, В.Г. Основы медицинской химии / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
34. Жунгиету, Г.И. Основные принципы конструирования лекарств: монография / Г.И. Жунгиету, В.Г. Граник. – Кишинев: Издательско-полиграфический комплекс Государственного Университета Молдовы, 2000. – 352 с.
35. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс]: Интернет-версия Госреестра лекарственных средств РФ. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
36. Государственная Фармакопея Российской Федерации: в 4 томах [Электронный ресурс]. – 14-е изд. – Москва, 2018. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
37. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]: Интернет-версия Регистра лекарственных средств России. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>.
38. ФС.2.1.0038.15. Сульфаниламид [Электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 3. – Москва, 2018. – С. 4836-4839. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
39. ФС.2.1.0179.18. Сульфагуанидин [Электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 3. – Москва, 2018. – С. 4823-4826. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
40. ФС.2.1.0182.18. Сульфацетамид натрия [Электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 3. –

- Москва, 2018. – С. 4840-4844. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
41. ФС.2.1.0181.18. Сульфадимидин [Электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 3. – Москва, 2018. – С. 4831-4835. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
42. ФС.2.1.0180.18. Сульфадиметоксин [Электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 3. – Москва, 2018. – С. 4827-4830. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/.
43. Рубцов, М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков. – М.: «Медицина», 1971. – 328 с.
44. Shallcross, L.J. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance / L.J. Shallcross, S.C. Davies // J. Antimicrob. Chemother. – 2014. – Vol. 69, № 11. – P. 2883-2885.
45. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич, И.А. Эйдельштейн, А.Д. Нарезкина [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2002. – № 4. – С. 325-336.
46. Andersson, Dan I. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations / Dan I. Andersson, D. Hughes // Microbiology Reviews. – 2011. – Vol. 35, Iss. 5. – P. 901-911.
47. Сидоренко, С.В. Антибиотикорезистентность в клинической практике / С.В. Сидоренко // Человек и лекарство: тез. докл. II Рос. науч. конф. – М., 1995. – С. 183.
48. Patent (Israel) 25465. Isoxazolyl sulfanilamides and process for the manufacture thereof / F. Hoffmann-la roche & Co. Aktiengesellschaft. – №25465; заявл. 27.03.1966; опубл. 29.01.1970.
49. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра / А.Б. Щербаков, Г.И. Корчак, Е.В. Сурмашева [и др.] // Фармацевтический журнал. – 2006. – № 5. – С.45-57.

50. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра / Ю.В. Поляченко, А.Б. Щербаков, А.В. Усатенко [и др.] – Киев: МАУП, 2007.– 66 с.
51. Возможности применения сульфатиазола серебра в хирургии / Ю.С. Винник, Е.В. Серова, В.А. Куконков [и др.] // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2017. – № 8. – С. 529-532. Интернет-версия РМЖ (Русский медицинский журнал). – Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/>.
52. Родин, А.В. Топическое применение сульфатиазола серебра в лечении хронических ран / А.В. Родин, А.В. Голуб, В.В. Привольнев // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – № 12. – С. 19-23. Интернет-версия РМЖ (Русский медицинский журнал). – Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/>.
53. Применение сульфатиазола серебра в комплексном лечении гнойных ран / С.Е. Каторкин, С.А. Быстров, А.И. Безбородов [и др.] // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2017. – № 28. – С. 2039-2042. Интернет-версия РМЖ (Русский медицинский журнал). – Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/>.
54. Родин, А.В. Возможности применения сульфатиазола серебра для местного лечения раневой инфекции / А.В. Родин, В.В. Привольнев, А.Н. Барсуков Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2018. – № 1-2, С. 42-51. Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-42-51>.
55. Fox, C.L. Silver Sulfadiazine – A New Topical Therapy for *Pseudomonas* Infection in burns / C.L. Fox // Archives of Surgery. – 1968. – Vol. 96, № 2. – P. 184-188.
56. Patent (USA) 3761590. Silver Sulfadiazine used in the treatment of burns / C.L. Fox. – 1973.
57. Silver complexes with sulfathiazole and sulfamethoxazole: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antibacterial assays / J.H. Bormio Nunes, R.E.F. de Paiva, A. Cuin [et al.] // Polyhedron. – 2015. – Vol. 85. – P. 437-444.

58. Grier, N. Silver and Its compounds in Disinfection, Sterilization and Preservation. Third Edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – P. 375-389.
59. Fox, C.L. Mechanism of Silver Sulfadiazine action on burn wound infections / C.L. Fox, S.M. Modak // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1974. – Vol. 5, Iss. 6. – P. 582-588.
60. Букина, Ю.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю.А. Букина, Е.А. Сергеева // *Вестник Казанского технологического университета*. – Казань, 2012. – Т. 5, № 14 – С. 170-172.
61. Кульский, П.А. Серебряная вода / П.А. Кульский – Киев: Наук. думка, 9-е изд., перераб. и доп., 1987. – 134 с.
62. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag⁺ in *Vibrio cholera* / P. Dibrov, J. Dzioba, K.K. Gosink [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. Vol. 46. – P. 2668-2670.
63. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu [et al.] // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 95-101.
64. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J.R. Morones, J.L. Elechiguerra, A. Camacho [et al.] // *Nanotechnology*. – 2005. – Vol. 16, Iss. 10 – P. 2346-2353.
65. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of silver ions and mechanism of antibacterial action / A. Nagy, A. Harrison, S. Sabbani [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1833-1852.
66. Lansdown, A.B.G. Silver I: its antibacterial properties and mechanism of action / A.B.G. Lansdown // *Journal of Wound Care*. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 125-130.
67. Савадян, Э.Ш. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков / Э.Ш. Савадян, В.М. Мельникова, Г.П. Беликова // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1989. – Т. 34, № 11. – С. 874-878.
68. Hoffmann, S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns / S. Hoffmann // *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. – 1984. – Vol. 18, № 1. – P. 119-126.

69. Брызгунов, В.С. Сравнительная оценка бактерицидных свойств серебряной воды и антибиотиков на чистых культурах микробов и их ассоциациях / В.С. Брызгунов, В.Н. Липин, В.Р. Матросова // Научн. тр. Казанского мед. ин-та. – 1964. – Т. 14. – С. 121-122.
70. Скосырева, Н.С. Структура серебряных солей сульфаниламидных препаратов / Н.С. Скосырева, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 4. – С. 26-31.
71. New gold(I) and silver(I) complexes of sulfamethoxazole: Synthesis, X-ray structural characterization and microbiological activities of triphenylphosphine(sulfamethoxazolato-*N*2)gold(I) and (sulfamethoxazolato)silver(I) / L.L. Marques, G. Manzoni de Oliveira, E.S. Lang [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2007. – Vol. 10. – P. 1083–1087.
72. Хьюз, М. Неорганическая химия биологических процессов / М. Хьюз; пер. с англ. Г.Н. Новодаровой. – М.: Мир, 1983. – 414 с.
73. Синтез и антимикробная активность комплексов серебра (I) и меди (II) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой / А.А. Чернявская, Н.В. Логинова, Г.И. Полозов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т. 40, № 8. – С. 7-9.
74. Альберт, А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / А. Альберт; под ред. В.А. Филова; пер. с англ. М.А. Думпис, М.Б. Ганиной. – В 2 томах. — М.: Медицина, 1989. – Т. 2. – 432 с.
75. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, Spectroscopic and Biological Studies on Sulfamethazine and Sulfaquinoxaline Ternary Complexes with 2,2'-Biquinoline / C. Villa-Pérez, J.F. Cadavid-Vargas, A.L. Di Virgilio [et al.] // New Journal of Chemistry. – 2018. – Vol. 42, Iss. 2. – P. 891–901.
76. Prajapat, G. Thermal, Spectroscopic and Antimicrobial Properties of Novel Nickel(II) Complexes with Sulfanilamide and Sulfamerazine Drugs / G. Prajapat, R. Gupta, N. Bhojak // Chemical Science International Journal. – 2018. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 1-13.

77. Nazang, K.K. Copper(II) Acetate and Picrate Complexes of Sulfa Drugs / K.K. Nazang, J.K. Gupta // *Transition Metal Chemistry*. – 1977. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 83-86.
78. Синтез и противомикробная активность сульфаниламидсодержащих нафталидентиосемикарбазидатов меди(II) / А.П. Гуля, В.И. Присакарь, В.И. Цапков [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2008. – Т. 42, № 6. – С. 19-21.
79. Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / E. Kremer, G. Facchin, E. Estévez [et al.] // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2006. – Vol. 100, Iss. 7. – P. 1167-1175.
80. Al-Khodir, F.A. Synthesis, Spectroscopic and Biologically Assessments of Calcium(II), Zinc(II), Palladium(II) and Gold(III) Sulfacetamide Sodium Complexes: Gold(III) Nano Medical Complex as an Anticancer Agent / F.A. Al-Khodir // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. – 2015. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 326-332.
81. El-Megharbel, S.M. Ag(I), Cu(II), and Cd(II) Sulfacetamide Complexes: Synthesis, Spectral, Thermal Study, and Antimicrobial Activity Assessment / S.M. El-Megharbel // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2016. – Vol. 86, No. 4. – P. 975-982.
82. Study of a series of cobalt(II) sulfonamide complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, and microbiological evaluation against *M. tuberculosis*. Crystal structure of $[\text{Co}(\text{sulfamethoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ / M. Mondelli, F. Pavan, P.C. de Souza [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2013. – Vol. 1036. – P. 180-187.
83. Synthesis, characterization and biological studies of a cobalt(III) complex of sulfathiazole / A. Pontoriero, N. Mosconi, L. Monti [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2017. – Vol. 278. – P. 152-161.
84. Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of $[\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{M}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$ [M = Co and Ni] and $\{\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{dmf})_2\}$ / E. Borrás, G. Alzuet, J. Borrás [et al.] // *Polyhedron*. – 2000. – Vol. 19. – P. 1859-1866.

85. Multi-biofunctional complexes combining antiseptic copper(II) with antibiotic sulfonamide ligands: Structural, redox and antibacterial study / J.-B. Tommasino, F.N.R. Renaud, D. Luneau [et al.] // *Polyhedron*. – 2011. – Vol. 30, Iss. 10. – P. 1663-1670.
86. Mansour, A.M. Experimental and quantum chemical studies of sulfamethazine complexes with Ni(II) and Cu(II) ions / A.M. Mansour // *Journal of Coordination Chemistry*. – 2013. – Vol. 66, No. 7. – P. 1118-1128.
87. Tailor, S.M. Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial activity and crystal structure of silver and copper complexes of sulfamethazine / S.M. Tailor, U.H. Patel // *Journal of Coordination Chemistry*. – 2015. – Vol. 68, No. 13. – P. 2192-2207.
88. Design and synthesis of a highly efficient labelling reagent for incorporation of tetrafluorinated aromatic azide into proteins / D. Ma, X. Kang, Y. Gao [et al.] // *Tetrahedron*. – 2019. – Vol. 75, Iss. 7. – P. 888-893.
89. Effect of Photodynamic Antibacterial Chemotherapy Combined with Antibiotics on Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria / Y. Ilizirov, A. Formanovsky, I. Mikhura [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, Iss. 12. – P. 3152-3170.
90. Краун-эфирь, связанные с сульфаниламидными препаратами / А.В. Богатский, Э.В. Ганин, В.Ф. Макаров [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1986. – № 5. – С. 670-671.
91. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.
92. Synthesis, Characterization, Thermal and Antimicrobial studies of *N*-substituted Sulfanilamide derivatives / M. Lahtinen, J. Kudva, P. Hegde [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2014 – Vol. 1060. – P. 280–290.
93. Mastrolorenzo, A. Antifungal Activity of Ag(I) and Zn(II) Complexes of Sulfacetamide Derivatives / A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran // *Metal-Based Drugs*. – 2000. – Vol. 7, No. 1.– P. 49-54.
94. Carbonic anhydrase inhibitors. Novel sulfanilamide/acetazolamide derivatives obtained by the tail approach and their interaction with the cytosolic isozymes I

- and II, and the tumor-associated isozyme IX / H. Turkmen, M. Durgun, S. Yilmaztekin [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 367-372.
95. Badr, E.E. Novel Sulfanilamide as Potent Surfactants and Antibacterial Agents / E.E. Badr // *Journal of Dispersion Science and Technology.* – 2008. – Vol. 29, Iss. 8. – P. 1143-1149.
96. Патент (РФ) 2199526. Арил- и гетериламиды карбоалкокисусульфаниловых кислот / Р.И. Ашкинази, В.И. Крутиков (РФ). – № 2001114503; заявл. 04.12.1998; опубл. 27.02.2003.
97. Патент (Европейское патентное ведомство (ЕПВ)) 0021229. Arylazo compounds, their preparation and their use / Agback, K. Hubert. – № 80103217; заявл. 10.06.1980; опубл. 07.01.1981.
98. Патент (Республика Корея) 1020040104856. Antibacterial azo dye comprising sulfanilamides as diazo-component, to make antibacterial fabrics / Lee, Yong Taek, Shin, Jeon Cheol. – № 1020030036115; заявл. 04.06.2003; опубл. 13.12.2004.
99. Mohsein, H.F. Synthesis and Characterization of some new Heterocyclic compounds containing a Sulfonamide Moiety / H.F. Mohsein, N.S. Majeed, T.A. Al-Ameerhelal // *Research J. Pharm. and Tech.* – 2019. – Vol. 12, Iss. 7. – P. 3282-3288.
100. Кожухарь, В.Ю. Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3*H*-фуран-2-онов и их биологическая активность: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Кожухарь Вячеслав Юрьевич. – Самара, 2017. – 199 с.
101. Патент (Германия) 2357591. Sulfamoylphenyl-imidazolidinone / R.W. Pfirrmann, Luzern (Schweiz). – № 000002357591; заявл. 19.11.1973; опубл. 22.05.1974.
102. Ganz, A.J. Development of new antiepileptics. V. Pharmacological activity of some sulfanilamide derivatives / A.J. Ganz, P.G. Waser, R.W. Pfirrmann // *Arzneimittelforschung.* – 1978. – Bd. 28, H. 8. – S. 1331-1334.

103. El-Sebai, A.I., Preparation of N⁴-isonitrosoacetylsulfanilamides / A.I El-Sebai, S. Rida, R. Soliman // Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1972. – Vol. 13, No. 2. – S. 225-229.
104. The role of iron in neurotoxicity: a study of novel antimalarial drugs / S.L. Smith, J.L. Maggs, G. Edwards [et al.] // Neurotoxicology. – 1998. – Vol. 19, № 4. – P. 557-559.
105. Vroman, J.A. Current progress in the chemistry, medicinal chemistry and drug design of artemisinin based antimalarials / J.A. Vroman, M. Alvim-Gaston, M.A. Avery // Current Pharmaceutical Design. – 1999. – Vol. 5, № 2. – P. 101-138.
106. Martin, D. Synthetische Senfölbildner, IV. Darstellung substituierter Thiohydantoinensäuren, Thiohydantoine und verwandter Verbindungen als mögliche antimikrobiell wirksame Substanzen / D. Martin, A. Rieche, R.N. Iyer // Archiv Der Pharmazie. – 1963. – Bd. 296, H. 10. – S. 641–650.
107. Патент (USA) 3922251. Novel sulfanilamide-aldehyde copolymer / S.H. Roth. – № 05480893; заявл. 19.06.1974; опубл. 25.11.1975.
108. Cytotoxicity of Novel Sulfanilamides Towards Sensitive and Multidrugresistant Leukemia Cells / T. Al Salim, M.E.M. Saeed, J.S. Hadi [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 21, Iss. 23. – P. 2715-2725.
109. Lehtinen, M. Investigation of Schiff bases of medicinal sulfonamides. Part. 1. Preparation, analysis and polarographic properties of the derivatives / M. Lehtinen, J. Halmekoski // Farm. Aikak. – 1975. – Vol. 84, No. 3. – P. 107-114; C. A. – 1976. – Vol. 84, 135208.
110. Antimicrobial activity of sulfonamides containing 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde and 5-chloro-2-hydroxybenzoic acid scaffold / M. Kratky, J. Vinsova, M. Volkova [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 50. – P. 433-440.
111. Chohan, Z.H. Metal-based sulfonamides: Their preparation, characterization and *in-vitro* antibacterial, antifungal & cytotoxic properties. X-ray structure of 4-[(2-hydroxybenzylidene)amino]benzenesulfonamide / Z.H. Chohan // Journal of

- Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2008.– Vol. 23, Iss. 1. – P. 120-130.
112. Mansour, A.M. Selective coordination ability of sulfamethazine Schiff-base ligand towards copper(II): Molecular structures, spectral and SAR study / A.M. Mansour // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. – Vol. 123. – P. 257-266.
113. Synthesis of Canthardin Sulfanilamides and Their Acid Anhydride Analogues via a Ring-Opening Reaction of Activated Aziridines and Their Associated Pharmacological Effects / L.L. Chiang, I.J. Tseng, P.Y. Lin [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 100-111.
114. Synthesis and antimycobacterial activity of some phthalimide derivatives / H. Akgün, I. Karamelekoglu, B. Berk [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20, Iss. 13. – P. 4149-4154.
115. Патент (Германия) 2701632. Verfahren zur Herstellung von reinem 3-Methoxy-4-(4-aminobenzolsulfonamido)-1,2,5-thiadiazol / K. Menzl, R. Franzmair. – № 000002701632; заявл. 17.01.1977; опубл. 27.07.1978.
116. Kutlu, H. Condensation products of saccharin with some amines / H. Kutlu // *Istanbul Univ. Eczacilik Fac. Mecm; C. A.* – 1976. – Vol. 84, 30945.
117. Реакции нуклеофильного замещения 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана сульфаниламидами / И.В. Галкина, Е.В. Тудрий, Р.З. Мусин [и др.] // *Уч. Зап. Казан. ун-та, Сер. Естеств. науки.* – 2008. – Т. 150, кн. 3. – С. 65-75.
118. Галкина, И.В. Направленный синтез физиологически активных веществ в ряду функционализированных четвертичных фосфониевых солей и их металлокомплексов: автореф. дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03, 14.04.02 / Галкина Ирина Васильевна. – Казань, 2010. – 48 с.
119. Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of novel *N*-substituted sulfonamides from 4-hydroxycoumarin / Z.H. Chohan, A.U. Shaikh, A. Rauf [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 21, Iss. 6. – P. 741-748.

120. Курбатов, Е.Р. Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(*H*)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3*H*)-онов: дис. ... докт. фарм. наук: 14.04.02 / Курбатов Евгений Раисович. – Пермь, 2014. – 250 с.
121. Бобровская, О.В. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений, полученных на основе *N*-замещённых антраниловых кислот и их производных: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Бобровская Ольга Васильевна. – Уфа, 1993. – 212 с.
122. Synthesis and Antitumor activity of some novel quinazoline derivatives / M.M. Ghorab, S.E. Barakat, H.M. Saker [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2006. – Vol. 56, Iss. 9. – P. 665-670.
123. Novel quinazoline derivatives as possible antitumor agents / S.E. Barakat, M.M. Ghorab, H.M. Saker [et al.] // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2007. – Vol. 182. – P. 65-77.
124. Ghorab, M.M. Synthesis and biological activities of some novel triazoloquinazolines and triazinoquinazolines containing benzenesulfonamide moieties / M.M. Ghorab, Z.H. Ismail, M. Abdalla // *Arzneimittelforschung*. – 2010. – Vol. 60, Iss. 2. – P. 87-95.
125. Synthesis and Anticancer, Antiinflammatory, and Analgesic Activity Evaluation of Some Sulfa Drug and Acridine Derivatives / S.M. Sondhi, M. Johar, N. Singhal [et al.] // *Monatshefte für Chemie*. – 2000. – Vol. 131, Iss. 5. – P. 511-520.
126. Synthesis and characterization of novel dioxoacridine sulfonamide derivatives as new carbonic anhydrase inhibitors / M. Kaya, E. Basar, E. Çakir [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 27, Iss. 4. – P. 509-514.
127. Grove, W.R. Review of amsacrine, an investigational antineoplastic agent / W.R. Grove, C.I. Fortner, P.H. Wiernik // *Clin. Pharm.* – 1982. – Vol. 1. – P. 320–326.
128. Facile, highly efficient and clean one-pot synthesis of acridine sulfonamide derivatives at room temperature and their inhibition of human carbonic anhydrase

- isoenzymes / İ. Yeşildağ, R. Ulus, E. Başar [et al.] // Monatshefte für Chemie. – 2014. – Vol. 145, Iss. 6. – P. 1027-1034..
129. Synthesis of novel acridine bissulfonamides with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII / İ. Esirden, R. Ulus, B. Aday [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 23, Iss. 20. – P. 6573-6580.
130. Kaya, M. Synthesis, Characterization, and In Vitro Antimicrobial and Antifungal Activity of Novel Acridines / M. Kaya, Y. Yildirir, G.Y. Çelik // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – Vol. 48, Iss. 11. – P. 722-726.
131. Three-component synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel octahydroacridines incorporating sulfaguanidine scaffold / R. Ulus, M. Kaya, D. Demir [et al.] // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 63-69.
132. Струев, И.В. Селен, его влияние на организм и использование в медицине / И.В. Струев, Р.В. Симахов, под ред. проф., д.б.н. Н. Н. Ильинских // Сб. научн. трудов «Естественнознание и гуманизм». – 2006. – 3(2). – С. 127-136.
133. Hatfield D.L. How Selenium Has Altered Our Understanding of the Genetic Code / D.L. Hatfield, V.N. Gladyshev // Molecular and Cellular Biology. – 2002. – Vol. 22, No. 11. – P. 3565-3576.
134. Бурбелло, А.Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров, П.П. Денисенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2006. – С. 448.
135. Abdel-Hafez, S.H. Selenium containing heterocycles: Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and anti-microbial activities of some new 4-cyanopyridazine-3(2H)selenone derivatives / S.H. Abdel-Hafez // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 43, Iss. 9. – P. 1971-1977.
136. Abdel-Hafez, S.H. Selenium-Containing Heterocycles: Synthetic Investigation of 3-Amino-2-Ethylselenopyridine Carboxylate Using Sodium Borohydride / S.H.

- Abdel-Hafez, S.A. Abdel-Mohsen, Y.A. El-Ossaily // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. – Vol. 181, Iss. 10. – P. 2297-2305.
137. Abdel-Hafez, S.H. Synthesis of Novel Selenium Containing Sulfa Drugs and Their Antibacterial Activities / S.H. Abdel-Hafez // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2010. – Vol. 36, No. 3. – P. 370-376.
138. Structure–activity relationship analysis of antioxidant ability and neuroprotective effect of gallic acid derivatives / Z. Lu, G. Nie, P.S. Belton [et al.] // Neurochemistry International. – 2006. – Vol. 48, Iss. 4. – P. 263-274.
139. Singh, R. Epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits interleukin-1 beta-induced activation of mitogen activated protein kinase subgroup c-Jun *N*-terminal kinase in human osteoarthritis chondrocytes / R. Singh, S. Ahmed // Journal of Orthopaedic Research. – 2003. – Vol. 21. – P. 102-109.
140. *Toona sinensis* and its major bioactive compound gallic acid inhibit LPS-induced inflammation in nuclear factor- κ B transgenic mice as evaluated by *in vivo* bioluminescence imaging / C.Y. Hsiang, Y.C. Hseu, Y.C. Chang [et al.] // Food Chemistry. – 2013. – Vol. 136, Iss. 2. – P. 426-434.
141. Effect of a novel synthesized sulfonamido-based gallate-SZNTC on chondrocytes metabolism *in vitro* / Q. Liu, M.-Y. Li, X. Lin [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2014. – Vol. 221. – P. 127-138.
142. *In vitro* effect of a synthesized sulfonamido-based gallate on articular chondrocyte metabolism / X. Lin, L. Zheng, Q. Liu [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, Iss. 11. – P. 2497-2503.
143. Design and synthesis of thiourea compounds that inhibit transmembrane anchored carbonic anhydrases / J. Moeker, K. Teruya, S. Rossit [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 20, Iss. 7. – P. 2392-2404.
144. Stein, A. Adjuvant Therapy for Early Colon Cancer Current Status / A. Stein, S. Hiemer, H.J. Schmoll // Drugs. – 2011. – Vol. 71. – P. 2257-2275.
145. Validation of the 12-Gene Colon Cancer Recurrence Score in NSABP C-07 As a Predictor of Recurrence in Patients With Stage II and III Colon Cancer Treated With Fluorouracil and Leucovorin (FU/LV) and FU/LV Plus Oxaliplatin / G.

- Yothers, M.J. O'Connell, M. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, Iss. 36. – P. 4512-4519.
146. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer / M. Ychou, W. Hohenberger, S. Thezenas [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20, Iss. 12. – P. 1964-1970.
147. Infusional 5-fluorouracil in the treatment of gastrointestinal cancers: The Royal Marsden Hospital experience / P.J. Ross, A. Webb, D. Cunningham [et al.] // *Annals of Oncology*. – 1997. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 111-115.
148. Formulation of functionalized PLGA-PEG nanoparticles for *in vivo* targeted drug delivery / J. Cheng, B.A. Teply, I. Sherifi [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – P. 869-876.
149. Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody / P. Kocbek, N. Obermajer, M. Cegnar [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2007. – Vol. 120, Iss. 1–2. – P. 18-26.
150. Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery / D. Sutton, N. Nasongkla, E. Blanco [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 2007. – Vol. 24, Iss. 6. – P. 1029-1046.
151. Development of Sulfadiazine-Decorated PLGA Nanoparticles Loaded with 5-Fluorouracil and Cell Viability / P.P.G. Guimaraes, S.R. Oliveira, G.C. Rodrigues [et al.] // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 879-899.
152. Синченко, С.А. Фармацевтические сокристаллы. Особенности оценки патентоспособности / С.А. Синченко // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – Т. 1. – № 18. – С. 216-221.
153. Stahly, G.P. Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals / G.P. Stahly // *Crystal Growth & Design*. – 2007. – Vol. 7, Iss. 6. – P. 1007-1026.
154. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines / N.K. Duggirala, M.L. Perry, O. Almarsson [et al.] // *Chemical Communications*. – 2016. – Vol. 52, Iss. 4. – P. 640-655.

155. Pharmaceutical cocrystals: An overview / N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 419, Iss. 1-2. – P. 1-11.
156. Bolla, G. Pharmaceutical cocrystals: walking the talk / G. Bolla, A. Nangia // *Chemical Communications*. – 2016. – Vol. 52, Iss. 54. – P. 8342-8360.
157. Shan, N. The role of cocrystals in pharmaceutical science / N. Shan, M.J. Zaworotko // *Drug Discovery Today*. – 2008. – Vol. 13, Iss. 9. – P. 440-446.
158. Schultheiss, N. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties / N. Schultheiss, A. Newman. // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – Vol. 9, Iss. 6. – P. 2950-2967.
159. Sulfaguanidine cocrystals: Synthesis, structural characterization and their antibacterial and hemolytic analysis / S.S.A. Abidi, Y. Azim, S.N. Khan [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2018. – Vol. 149. – P. 351-357.
160. Манин, А.Н. Физико-химические свойства кристаллов и растворов производных бензамида и ацетанилида: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Манин Алексей Николаевич. – Иваново, 2011. – 172 с.
161. Балыклова, К.С. Новые методы в оценке качества сульфаниламидов (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, нарушенное полное внутреннее отражение, ближняя инфракрасная спектроскопия): автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Балыклова Ксения Сергеевна. – Москва, 2011. – 25 с.
162. Триус, Н.В. Использование ИК-спектроскопии для идентификации сульфаниламидных препаратов / Н.В. Триус // *Хим.-фарм. журн.* – 1979. – Т. 13, № 11. – С. 103-107.
163. Химия органических соединений серы. Общие вопросы / Л.И. Беленький, В.М. Бжезовский, Н.Н. Власова [и др.], под ред. Л.И. Беленького – М.: Химия, 1988. – 320 с.
164. Topaçli, A. Investigation on sulfanilamide and its interaction with some metals and lincomycin by infrared spectroscopy / A. Topaçli, B. Kesimli // *Spectroscopy Letters*. – 2001. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 513-526.

165. Topaçlı, C. Semi-empirical infrared spectra simulations of metal complexes of sulfanilamide / C. Topaçlı, A. Topaçlı // *Journal of Molecular Structure*. – 2003. – Vol. 654, Iss. 1–3. – P. 153-159.
166. Методы идентификации лекарственных препаратов / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Ф.А. Митченко [и др.] – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
167. Методы анализа лекарств / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко [и др.] – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
168. Complexation of sulfamethazine with Cd(II) and Pb(II): implication for co-adsorption of SMT and Cd(II) on goethite / T. Tang, C. Yang, L. Wang [et al.] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2018. – Vol. 25, Iss. 12. – P. 11576-11583.
169. Титова, А.В. Оценка качества субстанций и таблеток фталазола методами дифференциальной сканирующей калориметрии и ИК-спектроскопии / А.В. Титова, Н.П. Садчикова, К.С. Балыклова // *Вестник Росздравнадзора*. – 2012. – № 5. – С. 60-65.
170. Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective / Н.-Н. Tung, E.L. Paul, M. Midler [et al.] – USA: John Wiley & Sons, 2009. – 304 p.
171. Использование метода ближней инфракрасной спектроскопии в анализе субстанций и таблеток сульфалена / К.С. Балыклова, А.В. Титова, Н.П. Садчикова [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация*. – 2009. – № 1. – С. 97-100.
172. Использование нарушенного полного внутреннего отражения в анализе сульфаниламидных препаратов / А.В. Титова, Н.П. Садчикова, А.П. Арзамасцев [и др.] // *Человек и лекарство: сб. материалов XV Росс. национального конгресса*. – М., 2008. – С. 565-566.
173. Использование метода НПВО в анализе стрептоцида и его лекарственных форм / Н.П. Садчикова, А.В. Титова, А.П. Арзамасцев [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация*. – 2008. – № 2. – С. 150-152.

174. Экспресс методика идентификации сульфацил-натрия в глазных каплях / Н.П. Садчикова, А.П. Арзамасцев, А.В. Титова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 3. – С. 19-20.
175. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
176. 3-Aminophenol as a novel coupling agent for the spectrophotometric determination of sulfonamide derivatives / P. Nagaraja, H.S. Yathirajan, C.R. Raju [et al.] // *Farmaco*. – 2003. – Vol. 58, Iss. 12. – P. 1295-1300.
177. Iminodibenzyl as a novel coupling agent for the spectrophotometric determination of sulfonamide derivatives / P. Nagaraja, K.R. Sunitha, R.A. Vasantha [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* – 2002. – Vol. 53, Iss. 2. – P. 187-192.
178. Amin, A.S. Acetylacetone-formaldehyde reagent for the spectrophotometric determination of some sulfa drugs in pure and dosage forms / A.S. Amin, M.M. Zareh // *Microchimica Acta*. – 1996. – Vol. 124, Iss. 3. – P. 227-233.
179. A sensitive spectrophotometric method for the determination of sulfonamides in pharmaceutical preparations / P. Nagaraja, S.D. Naik, A.K. Shrestha [et al.] // *Acta Pharmaceutica*. – 2007. – Vol. 57, Iss. 3. – P. 333-342.
180. Клокова, Е.В. Спектрофотометрическое определение сульфаниламидов по реакции конденсации с *n*-диметиламинокоричным альдегидом / Е.В. Клокова, С.Г. Дмитриенко // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия*. – 2008. – Т. 49. – № 5. – С. 339-343.
181. Agarwal, S.P. Visualization of sulphonamide drugs on thin-layer plates using π -acceptors as spray reagents / S.P. Agarwal // *Journal of Chromatography A*. – 1986. – Vol. 362. – P. 303-307.
182. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2-х ч. Пер. со словац. / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец; под ред. В.Г. Березкина, С.Д. Соколова. – М.: Мир, 1980. – Часть 1. – 295 с.

183. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2-х ч. Пер. со словац. / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец; под ред. В.Г. Березкина, С.Д. Соколова. – М.: Мир, 1980. – Часть 2. – 320 с.
184. Springolo, V. HPLC determination of tetroxoprim and sulphadiazine in pharmaceutical dosage forms and biological fluids / V. Springolo, G. Coppi // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1989. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 57-65.
185. Анализ сульфаниламидных препаратов ПМР-спектроскопией / В.В. Трохимчук, Л.Д. Рябых, В.В. Алексеев [и др.] // *Фармация*. – 1988. – Т. 37, № 2. – С. 36-39.
186. Карташов, В.С. Идентификация сульфаниламидных лекарственных средств методом спектроскопии ЯМР / В.С. Карташов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2006. – № 1. – С. 23-24.
187. Масс-спектрометрическое исследование молекулярного комплексообразования растительных гликозидов со стрептоцидом (сульфаниламидом) / А.В. Лекарь, Е.В. Ветрова, Н.И. Борисенко [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2011. – № 2. – С. 103-106.
188. Kapoor, V.K. Sulfathiazole / V.K. Kapoor // *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. – 1993. – Vol. 22. – P. 389-430.
189. Verma, K.K. Determination of mixtures of sulphonamides by titration with chloramine-T / K.K. Verma, P. Tyagi, A.K. Gulati // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1987. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 51-58.
190. Antibiotic and Chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. Sulfonamides / R.G. Finch, D. Greenwood, S.R. Norrby [et al.]. – 9-th Edition. – Edinburgh, New York: Saunders Elsevier, 2010. – P. 337-343.
191. An Efficient Method for Sulfonylation of Amines, Alcohols and Phenols with *N*-Fluorobenzenesulfonimide Under Mild Conditions / L. Jing, X. Yu, M. Guan [et al.] // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2018. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 191-196.
192. Identification of antibacterial and antifungal pharmacophore sites for potent bacteria and fungi inhibition: Indolenyl sulfonamide derivatives / Z.H. Chohan,

- М.Н. Youssoufi, A. Jarrahpour [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 1189-1199.
193. Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of some sulfonamide-derived chromones / Z.H. Chohan, A. Rauf, M.M. Naseer [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 21, Iss. 2. – P. 173-177.
194. Лукьянов, А.В. Перспективы развития сырьевой базы для производства сульфаниламидных препаратов / А.В. Лукьянов // *Хим.-фарм. журн.* – 1982. – Т. 16, № 8. – С. 904-910.
195. Неугодова, Н.П. Основные направления изучения связывания сульфаниламидов в крови (Обзор) / Н.П. Неугодова, И.Я. Гейтман, Г.Я. Кивман // *Хим.-фарм. журн.* – 1979. – Т. 13, № 6. – С. 13-18.
196. Фармакокинетика салазосульфаниламидов в эксперименте / Г.Т. Белецкая, В.И. Бобров, В.В. Дорохов [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1988. – Т. 22, № 7. – С. 783-786.
197. Салазодиметоксин – средство для лечения неспецифического язвенного колита // *Фармация*. – 1975. – Т. 24, № 5. – С. 91-92.
198. Получение и изучение состава координационных соединений серебра и триптофана / Г.М. Бобиев, Т. Суфиев, А.Н. Шахматов [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2008. – Т. 42, № 12. – С. 36-39.
199. Патент (РФ) 2532328. Средство, обладающее антибактериальной активностью / В.Н. Сильников, Е.А. Буракова, Л.С. Королева [и др.] (РФ). – № 2013147358/15; заявл. 23.10.2013; опубл. 10.11.2014.
200. Николаев, Л.А. Металлы в живых организмах / Л.А. Николаев. – М.: Просвещение, 1986. – 127 с.
201. Серебро – польза и вред / Э.Г. Аكوпова, А.Х. Каде, Е.Ф. Курносенкова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2007. – С. 8-11.
202. Лопатина, И.А. Аргироз. Обзор литературы и описание случая / И.А. Лопатина, В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 85-95.

203. Генерализованная аргирия / А.Б. Кривошеев, Л.А. Хван, Д.Н. Бобохидзе [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – № 2.– С. 101-105.
204. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Ф.Т. Бингам, М. Коста, Э. Эйхенбергер [и др.]; под ред. Х. Зигель, А. Зигель; пер. с англ. С.Л. Давыдовой. – М.: Мир, 1993 – 368 с.
205. Silver Enhances Antibiotic Activity Against Gram-Negative Bacteria / J.R. Morones-Ramirez, J.A. Winkler, C.S. Spina [et al.] // Science Translational Medicine. – 2013. – Vol. 5, Iss. 190. – P. 181-190.
206. Суфиев, Т.Д. Биологические свойства координационных соединений серебра и триптофана: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25 / Суфиев Туй Давлатович. – Душанбе, 2009. – 24 с.
207. Swain, S.S. Antibacterial activity, computational analysis and host toxicity study of thymol-sulfonamide conjugates / S.S. Swain, S.K. Paidesetty, R.N. Padhy // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 88. – P. 181-193.
208. Biological evaluation of some new *N*-(2,6-dimethoxy-pyrimidinyl)thioureido benzenesulfonamide derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents / M.M. Ghorab, M.S. Alsaied, M.S.A. El-Gaby [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 124. – P. 299-310.
209. Synthesis, antimicrobial, anticancer, antiviral evaluation and QSAR studies of 4-(1-aryl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-*N*-substituted benzenesulfonamides / M. Kumar, K. Ramasamy, V. Mani [et al.] // Arabian Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 396-408.
210. Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzenesulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents / S. Bano, K. Javed, S. Ahmad [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46, Iss. 12. – P. 5763-5768.
211. Synthesis of Some Azoles Incorporating a Sulfonamide Moiety as Anticonvulsant Agents / A.A. Farag, S.N. Abd-Alrahman, G.F. Ahmed [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2012. – Vol. 345, Iss. 9. – P. 703-712.

212. Sulfonamide derivatives of thiazolidin-4-ones with anticonvulsant activity against two seizure models: synthesis and pharmacological evaluation / N. Siddiqui, M.F. Arshad, S.A. Khan [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 25, Iss. 4. – P. 485-491.
213. HIV-1 Integrase Pharmacophore: Discovery of Inhibitors through Three-Dimensional Database Searching / M.C. Nicklaus, N. Neamati, H. Hong [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – Vol. 40, № 6. – P. 920-929.
214. Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)amino]-*N*-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide and its derivatives / P. Selvam, M. Chandramohan, E. De Clercq [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2001. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 313-316.
215. Prophylactic effect of sulfasalazine against *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: A nested case-control study / T. Nunokawa, N. Yokogawa, K. Shimada [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. – Vol. 48, Iss. 4. – P. 573-578.
216. Синтез и гипогликемическая активность сульфонамидо-1,3,4-тиадиазолов / А.Х. Аветисян, Т.Р. Овсепян, Н.О. Степанян [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1981. – Т. 15, № 6. – С. 69-72.
217. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противои инфекционный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский. – М.: Практическая медицина, 2008. – 255 с.
218. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство / под ред. Р.Т. Скила; пер. с англ. В.С. Покровского; под ред. С.В. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032 с.
219. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями на 05.06.2017).
220. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.

221. The Diabetic Pancreas / Editors B.W. Volk, K.F. Wellmann. – Boston: Springer, 1977. – P. 489-515.
222. Сараева, Р.Ф. Взаимодействие эфиров α,γ -дикетокислот с аминосоединениями: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Сараева Римма Федоровна. – Пермь, 1973. – 24 с.
223. Химия оксалильных производных метилкетонов. IX. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с аммиаком и ароматическими аминами / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, С.П. Тендрякова [и др.] // Журнал органической химии. – 1978. – Т. 14, № 1. – С. 160-163.
224. Залесов, В.В. Дециклизация 5-арил-4-метил-2,3-дигидро-2,3-фурандионон под действием нуклеофильных реагентов / В.В. Залесов, А.П. Козлов // Журнал органической химии. – 2002. – Т. 38, № 10. – С. 1544-1547.
225. Собин, Ф.В. Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений *N*-гетериламидонов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Собин Федор Владимирович. – Пермь, 2011. – 19 с.
226. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XLII. Бифункциональный катализ фосфиновыми кислотами дециклизации 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон под действием ариламинон / А.П. Козлов, С.С. Сажнев, Г.А. Козлова [и др.] // Журнал органической химии. – 1996. – Т. 32, вып. 10. – С. 1573-1578.
227. Синтез и биологическая активность гетериламидонов ароилпировиноградных кислот и 5-арилпиразол-3-карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24. – № 7. – С. 33-35.
228. Тендрякова, С.П. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот с аминосоединениями: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Тендрякова С.П. – Пермь, 1981. – 175 с.
229. Козлов, А.П. Исследование механизмонов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. I. Особенности механизма и катализа присоединения ароматических аминон к енолизованной

- карбонильной группе эфиров ароилпировиноградных кислот / А.П. Козлов, Л.И. Варкентин, Ю.С. Андрейчиков // Журнал органической химии. – 1984. – Т. 20, вып. 10. – С. 2198-2204.
230. Козлов, А.П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. IX. Влияние характера растворителя на особенности механизма катализируемой уксусной кислотой реакции эфиров ароилпировиноградных кислот с анилином / А.П. Козлов, Л.И. Варкентин, Ю.С. Андрейчиков // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 25, вып. 9. – С. 1991-1995.
231. Патент (РФ) 2624226. Способ получения *N*-ариламидов ароилпировиноградных кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, Т.Ф. Одегова (РФ). – № 2014148352; заявл. 01.12.2014; опубл. 03.07.2017, Бюл. № 19.
232. 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.
233. Синтез и антибактериальная активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)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.
234. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]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.
235. 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.
236. Гейн, В.Л. Синтез *N*-(4-ацетиламиносульфонилфенил)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.
237. 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.
238. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Синтез 4-ароил-1,5-дифенилтетрагидропиррол-2,3-дионов и их взаимодействие с аминами и гидразингидратом / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина // Журнал органической химии. – 1986. – Т. 22, вып. 8. – С. 1749-1756.
239. Терентьев, П.Б. Масс-спектрометрия в органической химии / П.Б. Терентьев М.: Высшая школа, 1979. – 223 с.
240. 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.
241. Синтез и антимикробная активность комплексных соединений серебра с гистидином и триптофаном / А.С. Казаченко, Е.В. Леглер, О.В. Перьянова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2000. – Т. 34, № 5. – С. 34-35.
242. Хабаров, А.А. Комплексные соединения. Применение в медицине и фармации / А.А. Хабаров, Л.П. Лазурина, Д.А. Новиков. – Курск: Флеш, 1999. – 171 с.
243. Различные типы металлокомплексов на основе хелатообразующих β -дикетонатов и их структурных аналогов / В.В. Скопенко, В.М. Амирханов, Т.Ю. Слива [и др.] // Успехи химии. – 2004. – Т. 73, № 8. – С. 797-813.
244. Комплексные соединения на основе *N*-гетериламидов α -оксокислот как перспективные биологически активные субстанции / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, Ф.В. Собин [и др.] // Результаты фундаментальных и прикладных

- исследований для создания новых лекарственных средств: тез. докл. Всеросс. науч. симпозиума. – М., 2008. – С. 164-165.
245. Патент (РФ) 2342364. Бис{3-фенил-1-[N-(3-пиридил)карбоксамидо]-1,3-пропандионато}кадмий, обладающий противовоспалительной активностью / Н.А. Пулина, В.В. Юшков, П.А. Мокин, В.В. Залесов, К.В. Яценко (РФ). – № 2007128301; заявл. 23.07.2007; опубл. 27.12.2008, Бюл. №36.
246. Пулина, Н.А. Взаимодействие гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с хлоридами двухвалентных металлов / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин // Баш. хим. журн. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 52-56.
247. Синтез и антимикробная активность комплексных соединений на основе N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Юшков, В.В. Залесов, Т.Ф. Одегова, М.В. Томилов, К.В. Яценко // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42. – № 7. – С. 14-16.
248. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 7. Взаимодействие амидов ароилпировиноградных с гидразином и фенилгидразином / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых // Известия АН. Серия химическая. – 1999. – № 7. – С.1396-1398.
249. 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.
250. *Mercury CSD 2.0* – new features for the visualization and investigation of crystal structures / C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood / *Journal of Applied Crystallography*. – 2008. – Vol. 41. – P. 466-470.
251. Синтез и биологическая активность 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]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.

252. Kruger, G.J. The crystal structure of sulphathiazole II / G.J. Kruger, G. Gafner // Acta Crystallogr. – 1971. – В. 27. – Р. 326-333.
253. 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.
254. Синтез и антимикробная активность замещённых амидов 4-арил-3-фенилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот / Е.В. Пименова, Р.А. Хаматгалеев, Э.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т. 33. – № 8. – С. 22-23.
255. Горгопина Е.В. Синтез этил 4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов / Е.В. Горгопина, Т.М. Замараева, В.Л. Гейн // Научно-практический журнал. Вест. Перм. гос. фарм. акад. – Пермь, 2017. – № 19. – С. 110-111.
256. Синтез и антибактериальная активность N,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидов / Е.В. Горгопина, К.А. Сметанина, М.А. Шепер, Т.М. Замараева, А.А. Бобылева, В.Л. Гейн, Р.В. Кириллова // Научно-практический журнал. Вест. Перм. гос. фарм. акад. – Пермь, 2018. – № 21. – С. 138-139.
257. Гейн, В.Л. Синтез метил 4-арил-2-[(4-сульфамойлфенил)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.
258. Синтез метил 4-арил-2-{[4-(карбамимидоилсульфамойл)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.
259. 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.

260. 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.
261. Синтез и противомикробная активность метил 4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]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.
262. Химия оксалильных производных метилкетонов. V. Кинетика взаимодействия метиловых эфиров бензоилпировиноградных кислот с анилином / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, С.П. Тендрякова, Ю.А. Налимова // Журнал органической химии. – 1977. – Т. 13, вып. 12. – С. 2559-2564.
263. Химия оксалильных производных метилкетонов. X. Кинетика взаимодействия метиловых эфиров бензоилпировиноградных кислот с анилином в присутствии карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, Т.Н. Токмакова, С.П. Тендрякова // Журнал органической химии. – 1978. – Т. 14, вып. 1. – С. 163-169.
264. Spiro-bis-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием енаминоэфиров. Кристаллическая и молекулярная структура 1,7-диазаспиро[4.4]нонана / А.Ю. Дубовцев, Е.С. Денисламова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 718-722.
265. Дубовцев, А.Ю. Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Дубовцев Алексей Юрьевич. – Пермь, 2017. – 20 с.

266. Денисламова, Е.С. Spiro-bis-geterocyclization 5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrol-2,3-diones under the action of acyclic enaminoethers / Е.С. Денисламова, А.Ю. Дубовцев, А.Н. Масливец // Успехи синтеза и комплексообразования: тез. докл. II Всеросс. науч. конф. с междунар. участием. – Москва, 2012. – С. 19.
267. *Pityriarubins*, novel highly selective inhibitors of respiratory burst from cultures of the yeast *Malassezia furfur*: comparison with the bisindolylmaleimide arcyriarubin A / H.J. Kramer, D. Kessler, U.C. Hipler, B. Irlinger, W. Hort, R.H. Bödeker, W. Steglich, P. Mayser // *Chembiochem.* – 2005. – Vol. 6, Iss. 12. – P. 2290-2297.
268. *Malassezia* and the Skin: Science and Clinical Practice / T. Boekhout, E. Guého-Kellermann, P. Mayser, A. Velegraki. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. – 319 p.
269. 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.
270. 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, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан (21–24 ноября 2017 г.). – Уфа: изд-во «Реактив», 2017. – С. 96-97.
271. 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. исслед. ун-т. – Пермь: ООО «АСТЕР ДИДЖИТАЛ», 2018.– С. 178-179.
272. 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.
273. Простой трёхкомпонентный синтез 4-ацил-5-фенил-1-(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / Т.А. Силина, Н.А. Пулина, Л.Ф. Гейн, В.Л. Гейн // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 6. – С. 844-845.
274. Синтез, геометрическое и электронное строение 5-арил-4-ароил-3-гидрокси--1*H*-3-пирролин-2-онов и их взаимодействие с ариламинами / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Э.Н. Безматерных, С.Н. Шуров // Журнал общей химии. – 2000. – Т.70, вып. 10. – С. 1737-1742.
275. Кылосова, И.А. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(3-метоксикарбонил-2-фенилпропил)-3-пирролин-2-онов / И.А. Кылосова, Л.Ф. Гейн, В.Л. Гейн // 35 лет синтеза фурандионов: материалы регион. науч. конф. – Пермь, 2008. – С. 20.
276. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В.Г. Карцева. – Т. 1. – М.: IBS PRESS, 2003. – 620 с.
277. Патент (РФ) 2067575. 4-Ацетил-5-*n*-йодфенил-1-карбоксифенил-3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-он, проявляющий анальгетическую активность / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, Л.Г. Марданова, Н.Ю. Порсева (РФ). – опубл. 10.10. 1996, Бюл. №24.
278. Патент (РФ) 2429229. 5-(4-Гидроксифенил)-4-(4-метоксибензоил)-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-он, проявляющий анальгетическое и жаропонижающее действия / Е.Б. Левандовская, В.Л. Гейн, Б.Я. Сыропятов, В.Н. Вычегжанина [и др.] (РФ). – № 2009149128/04, заявл. 28.12.2009; опубл. 20.09.2011.

279. Синтез и анальгетическая активность 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов и их производных / В.Л. Гейн, М.А. Марьясов, Т.А. Силина, Р.Р. Махмудов // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 35-39.
280. Жаропонижающая активность 1-алкоксиарилзамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их аминопроизводных / Е.Б. Левандовская, Н.Л. Федорова, В.Л. Гейн, Б.Я. Сыропятов, М.Ю. Ковалева // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. – 2011. – № 8. – С. 12–15.
281. Противовоспалительная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-1-гетерил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.В. Юшков, Т.А. Силина, Л.Ф. Гейн, К.В. Яценко, С.Г. Шевцова // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 24-26.
282. Патент (РФ) 2259369. 5-Арил-1-фенил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, проявляющие противомикробную активность / В.Л. Гейн, Л.Ф. Гейн, В.С. Платонов, Э.В. Воронина (РФ). – опубл. 27.08.2005, Бюл. №28.
283. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Т.Ф. Одегова, А. Н. Король, Л.И. Варкентин, А.А. Бобылева, Л.Ф. Гейн, М.И. Вахрин // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 30-32.
284. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Т.Ф. Одегова, С.Н. Рогачёв, А.А. Бобылева, Л.Ф. Гейн // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 3. – С. 42-44.
285. Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, А.А. Бобылева, Е.Б. Левандовская, Т.Ф. Одегова, М.И. Вахрин // Хим.-фарм. журн. – 2012. – Т. 46, № 1. – С. 41-43.
286. Король, А.Н. Синтез и антигипоксическая активность 1-гидроксиалкил-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / А.Н. Король, Н.А. Аликина, 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. 65-67.
287. Синтез и антигипоксическая активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, С.Н. Рогачёв, А.А. Бобылева, Д.Ю. Апушкин, Г.А. Вейхман, О.Е. Насакин // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, № 11. – С. 1826-1829.
288. Бобылева, А.А. Синтез, свойства и биологическая активность 1-(3-алкоксипропил)-4-ацил(2-тиеноил)-5-арил(3-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Бобылева Александра Александровна. – Пермь, 2012. – 23 с.
289. Король, А.Н. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Король Андрей Николаевич. – Пермь, 2015. – 182 с.
290. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-морфолиноалкил-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.В. Юшков, Н.Н. Касимова, Э.В. Воронина, Н.С. Ракшина, М.Ю. Васильева // Хим.-фарм. журн. – 2007. – Т. 41, № 5. – С. 25-31.
291. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтиламиноэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, Н.Н. Касимова, А.Л. Моисеев, М.А. Шептуха, Б.Я. Сыропятов, Н.Г. Исмаилова, Э.В. Воронина, О.И. Иваненко // Хим.-фарм. журн. – 2007. – Т. 41, № 9. – С. 22-25.
292. Взаимодействие эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 1,3-диаминопропана и фармакологическая активность полученных соединений / В.Л. Гейн, В.В. Юшков, Н.Н. Касимова, М.А. Панина, Н.С. Ракшина, Л.В. Стрелкова, Э.В. Воронина // Хим.-фарм. журн. – 2007. – Т. 41, № 7. – С. 25-29.
293. Дозморова, Н.В. Синтез, свойства и биологическая активность 1-гетерилалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ...

- канд. фарм. наук: 15.00.02 / Дозморova Наталья Викторовна. – Пермь, 2009. – 17 с.
294. Кылосова, И.А. Синтез, свойства и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксилкил-3-пирролин-2-онов и их функциональных производных: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Кылосова Инна Александровна. – Пермь, 2007. – 19 с.
295. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-пиперазин-1-ил-этил)-2,5-дигидропиррол-2-онов и их производных / В.Л. Гейн, Б.Я. Сыропятов, Н.Н. Касимова, Н.В. Дозморova, Э.В. Воронина, М.И. Вахрин // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 9. – С. 87-91.
296. Синтез и антибактериальная активность 1-(4-аминосульфонилфенил)-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 // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т.47, № 7. – С. 31-33.
297. Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-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.
298. Патент (РФ) 2644161. 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.
299. 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 // Хим.-фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 25-28.
300. Синтез и биологическая активность 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]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.

301. Синтез и антибактериальная активность 1-[2-(4-аминосульфонилфенил)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 // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 32-34.
302. 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.
303. Синтез 1-(4-аминосульфонилфенил)-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.
304. 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.
305. Трёхкомпонентная реакция в синтезе 1-(4-аминосульфонилфенил)-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.
306. Введение 4-аминосульфонилфенилэтильной 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.
307. Гейн, В.Л. Синтез 5-арил-4-ароил-1-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-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.
308. Взаимодействие 1-(4-аминосульфониленил)-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.
309. Гейн, В.Л. Поиск соединений с антимикробной и противогрибковой активностью среди продуктов взаимодействия 1-(4-аминосульфониленил)-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.
310. Синтез и противомикробная активность 1-(4-аминосульфониленил)-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.
311. 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.
312. 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.
313. Трёхкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и 1,2-диаминопропаном. Химические свойства полученных соединений / В.Л. Гейн, Н.Н. Касимова, З.Г. Алиев, М.И. Вахрин // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46, вып.6. – С. 879-887.
314. Synthesis and biological screening of some pyridine and pyrrole derivatives of pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles / R.R. Mallikarjuna, J. Sreeramulu, L.K. Ravindranath, R.G. Nagaraja, K. Hanumantharayudu, R.G. Nageswara, A. Jayaraju, P. Madhusudhan // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2012.– Vol. 4, №1. – P. 272-278.
315. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel pyrazole ring contain mannich derivatives / E.V. Sureshkumar, R.R. Mallikarjuna, P. Phebe, Y.N. Spoorthy, L.K. Ravindranath // Der Pharma Chemica. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 707-713.
316. 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 // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 17-18.
317. Синтез и противомикробная активность 5-[2-(4-аминосульфони́лфенил)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.
318. 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 Молодёжная школа-

- конференция по органической химии: сб. науч. статей, г. Пятигорск, 14-16 сентября 2013 г. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. – С. 97.
319. 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.
320. Бобровская, О.В. Синтез 3,4-диарил-5-(4-ацетиламиносульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-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.
321. Валиев, Р.Т. Взаимодействие 1-[2-(4-аминосульфонилфенил)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.
322. Селиверстов, Г.В. Синтез 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]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.
323. Сиропы: состав, технология, разработка сиропа анальгетического действия на основе натриевых солей 3,4-диарил-5-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов / Е.А. Хволис, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн, С.В. Чашина, 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.
324. Изучение анальгетической активности натриевых солей 5,6-диарил-4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-3,5-дигидропирроло[3,4-с]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.
325. Патент (РФ) 2698328. 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.
326. Патент (РФ) 2706357. 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.
327. 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.
328. 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.

329. *N*-[4-(*p*-Toluenesulfonamido)phenylsulfonyl]acetamide / M. Ashfaq, I.U. Khan, M.N. Arshad, H. Ahmad, M.N. Asghar // *Acta Crystallographica (E)*. Section E: Crystallographic Communications. – 2010. – Vol. 66. – P. o299.
330. Syntheses of Thioethers and Selenide Ethers from Anilines / Y.C. Shieh, K. Du, R.S. Basha, Y.J. Xue, B.H. Shih, L. Li, C.F. Lee // *Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84, Iss. 10. – P. 6223-6231.
331. Triethylammonium 4-(3,5-dinitrobenzamido)-*N*-(3,5-dinitrobenzoyl)benzenesulfonamidate / G. Waris, H.M. Siddiqi, U. Flörke, R. Hussain, M.S. Butt // *Acta Crystallographica (E)*. Section E: Crystallographic Communications. – 2013. – Vol. 69. – P. o97.
332. Synthesis, structure and coordination properties of three cyclam-based ligands bearing one scorpionate arm / R. Kannappan, Y. Rousselin, R.Z. Jabri, C. Goze, S. Brandès, R. Guillard, A. Zrineh, F. Denat // *Inorganica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 373, Iss. 1. – P. 150-158.
333. Ghosh, M. Crystal and molecular structure of *p*-aminobenzenesulfacetamide sodium [sulfacetamide sodium] monohydrate / M. Ghosh, A.K. Basak, S.K. Mazumdar // *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research*. – 1987. – Vol. 17, № 6. – P. 739-749.
334. Синтез 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфонилфенил]-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.
335. Ковтоногова, И.В. Реакция 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-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.

336. Ковтоногова, И.В. Синтез 5-[N-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфониленфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-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: ПГФА, 2014. – № 14. – С. 61-62.
337. Синтез, антибактериальная и иммунобиологическая активность этил 1-(4-аминосульфониленфенил)-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 // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 10. – С. 34-36.
338. Марьясов, М.А. Синтез, изучение свойств и биологической активности 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Марьясов Максим Андреевич. – Пермь, 2013. – 26 с.
339. Гейн, В.Л. Взаимодействие 1,5-диарил-3-гидрокси-4-метилсульфонил-3-пирролин-2-онов с мочевиной, гидразином, этилендиамином и орто-фенилендиамином / В.Л. Гейн, А.В. Катаева, Л.Ф. Гейн // Химия гетероциклических соединений. – 2007. – №11. – С. 1631-1636.
340. A novel and easy two-step, microwave-assisted method for the synthesis of halophenyl pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines via their pyrrolo precursors. Evaluation of their bioactivity / S. Manta, D.-N. Gkaragkouni, E. Kaffesaki, P. Gkizis, D. Nadjipavlou-Litina, E. Pontiki, J. Balzarini, W. Dehaen, D. Komiotis // Tetrahedron Letters. – 2014. – Vol. 55, Iss. 11. – P. 1873-1876.
341. Синтез новых производных фторсодержащих хиноксалин-1,4-диоксидов и конденсированных систем на их основе / О.Н. Чупахин, С.К. Котовская, Н.М. Перова, З.М. Баскакова, В.Н. Чарушин // Химия гетероциклических соединений. – 1999. – №4. – С. 520-531.

342. 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.
343. Иваненко, О.И. Синтезы на основе 1,5-диарилтетрагидро-2,3-пирролдионов и их 3-иминопроизводных: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Иваненко Ольга Ивановна – Свердловск, 1989. – 155 с.
344. Чиркова, М.В. Синтез, свойства и биологическая активность 5-замещённых 1-арилпирролидин-2,3-диононов и их производных: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Чиркова Мария Владимировна. – Пермь, 2004. – 155 с.
345. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
346. Sheldrick, G.M. A short history of *SHELX* / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica (A). Section A: Foundations and Advances. – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
347. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL* / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica (C). Section C: Structural Chemistry. – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
348. *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // Journal of Applied Crystallography. – 2009. – Vol. 42. – P. 339-341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
349. Palatinus, L. *SUPERFLIP* – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions / L. Palatinus, G. Chapuis // Journal of Applied Crystallography. – 2007. – Vol. 40. – P. 786-790. <https://doi.org/10.1107/S0021889807029238>.
350. Maksim V. Dmitriev, Vladimir L. Gein, Olga V. Bobrovskaya, CCDC 1997381: *CSD Communication*, 2020, DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc251fmb.

351. Farrugia, L.J. *WinGX and ORTEP for Windows: an update* / L.J. Farrugia // *Journal of Applied Crystallography*. – 2012. – Vol. 45. – P. 849-854.
352. Sheldrick, G.M. *SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination* / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallographica (A). Section A: Foundations and Advances*. – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
353. Maksim V. Dmitriev, Vladimir L. Gein, Olga V. Bobrovskaya, CCDC 1997380: *CSD Communication*, 2020, DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc251fm9.
354. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
355. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15 августа 2016 г. N 43232).
356. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. Утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 544-ст.
357. Падейская, Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е.Н. Падейская // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150-155.
358. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol / R.A. Cordeiro, C.E.C. Teixeira, R.S.N. Brilhante, D.S. Castelo-Branco, M.A. Paiva, J.J. Giffoni Leite, D.T. Lima, A.J. Monteiro, J.J. Sidrim, M.F. Rocha // *Medical Mycology*. – 2013. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 53-59.
359. Прозоровский, В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2007. – Т. 7, № 3-4. – С. 2090-2120.

360. Лекарственная терапия воспалительного процесса: (Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов) / А.Я. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
361. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *Journal of Immunological Methods*. – 1983. – Vol. 65, Iss. 1-2. – P. 55-63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
362. Jerne, N.K. Plaque Formation in Agar by Single Antibody-Producing Cells / N.K. Jerne, A.A. Nordin // *Science*. – 1963.– Vol. 140, Iss. 3565. – P. 405. DOI: 10.1126/science.140.3565.405.
363. Шилов, Ю.И. Некоторые методические подходы к оценке показателей общего и дифференцированного фагоцитоза лейкоцитов периферической крови. Характеристика различий у здоровых людей / Ю.И. Шилов, В.П. Владыкина, А.Т. Атнагузина // *Пермский медицинский журнал*. – 1998. – Т. 15 – № 2. – С. 3-9.
364. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
365. Прозоровский, В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и её ошибки / В.Б. Прозоровский, М.Н. Прозоровская, В.М. Демченко // *Фармакология и токсикология*. – 1978. – Т. 41. – № 4. – С. 497-502.
366. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
367. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г.Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – С. 100-117.
368. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-е изд. – Ленинград: Медгиз, 1963. – С. 81-106.

369. U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/dioxydine>.
370. U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/fluconazole>.
371. U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/nimesulide>.
372. Колла, В.Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В.Э. Колла, Б.Я. Сыропятов – М.: Медицина, 1998. – 263 с.
373. ГОСТ 32419-2013. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. Утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 833-ст.
374. Сидоров, К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
375. Березовская, И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32-34.
376. Суслов, В.И. Синтез новых, экологически безопасных, гербицидных антидотов и ростстимуляторов на основе азот- и серосодержащих производных 1,3,5-триамина: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 03.00.16 / Суслов Владимир Ильич. – Краснодар, 2002. – 24 с.
377. Андриянова, Ю.М. Агроэкологическая оценка влияния азотсодержащих биологически активных веществ на качество и урожайность овса в степной зоне Поволжья: автореф. дис. ... канд. сельскохозяйственных наук: 03.00.16, 03.01.11 / Андриянова Юлия Михайловна. – Саратов, 2009. – 22 с.
378. Тимофеева, З.Ю. Ростостимулирующая активность арилиденпроизводных пиридазин-3-онов и 3*H*-пиррол-2-онов / З.Ю. Тимофеева, В.В. Чадина, А.Ю. Егорова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 4. – С. 13-15.

379. Патент (РФ) 2168494. *N*-Ариламиды-3*N*-ариламино-4-амино-(4-нитрофенил)бутановой кислоты, обладающие способностью активировать прорастание семян пшеницы, и способ их получения / Г.Ф. Музыченко, М.А. Сибирякова, Н.И. Ненько, С.А. Чертова (РФ). – № 2000118203/04; заявл. 10.07.2000; опубл. 10.06.2001.
380. Миккельсен, Р. Сера в почвах и серосодержащие удобрения / Р. Миккельсен, Р. Нортон // Питание растений. – 2014. – № 3. – С. 6-9.
381. Алешин, Е.П. О механизме действия гиббереллина на растения риса / Е.П. Алешин, Н.Е. Алешин // Физиология растений. – 1982. – Т. 25, № 2. – С. 492-502.
382. Мельников, Н.Н. Синтетические регуляторы роста / Н.Н. Мельников, Н.Н. Татурина // Химия в сельском хозяйстве. – 1975. – Т. 13, № 11. – С. 41-48.
383. Прусакова, Л.Д. Регуляторы роста растений с антистрессовыми и иммунопротекторными свойствами / Л.Д. Прусакова // Агрохимия. – 2005. – № 11. – С. 76-86.
384. Шаповал, О.А. Перспективы использования регуляторов роста растений / О.А. Шаповал, В.В. Вакуленко, И.П. Можарова // Плодородие. – 2006. – № 6 (33). – С. 13-16.
385. Регуляторы роста растений / под ред. академика ВАСХНИЛ В.С. Шевелухи. – М.: Агропромиздат, 1990. – 192 с.
386. Безуглова, О.С. Новый справочник по удобрениям и стимуляторам роста / О.С. Безуглова. – Ростов н/Д: Феникс, 2003. – 384 с.
387. 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.
388. ГОСТ 12038-84. Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести. – М.: Стандартинформ, 2011. – 30 с.

389. Николаева, М.Г. Справочник по проращиванию покоящихся семян / М.Г. Николаева, М.В. Разумнова, В.Н. Гладкова. – Л.: Наука, 1985. – 348 с.
390. Воронина, Л.П. Оценка биологической активности промышленных гуминовых препаратов / Л.П. Воронина, О.С. Якименко, В.А. Терехова // *Агрохимия*. – 2012. – № 6. – С. 50-57.
391. А.с. 383440 (СССР), М. Кл. А 01n 5/00. Регулятор роста растений / Н.И. Маслаков. – № 1740469/30-15; заявл. 24.01.1972; опубл. 16.10.1973 // *Открытия и изобретения*. – 1973. – Бюл. № 24.
392. Ягонцева, Т.А. ДМФА как ростостимулятор / Т.А. Ягонцева, А.Г. Анисимова // *Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящённой 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 г.)*. – Пермь, 2016. – № 18. – С. 169-172.
393. ОФС.1.1.0006.15. Фармацевтические субстанции // Государственная Фармакопея РФ. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Т. 1. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/176/index.html#zoom=z (дата обращения: 08.04.2020). – Текст: электронный.
394. ОФС.1.1.0008.15. Остаточные органические растворители // Государственная Фармакопея РФ. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Т. 1. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/203/index.html#zoom=z (дата обращения: 08.04.2020). – Текст: электронный.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Акты внедрения и апробации

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Минобрнауки России

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Чувашский государственный университет имени

И.Н. Ульянова» Минобрнауки России

А.Ю. Александров



17 » сентябрь 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в научно-исследовательскую работу кафедры органической и фармацевтической химии результатов диссертационной работы Бобровской Ольги Васильевны на тему «Методология формирования новых биологически активных соединений на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Наименование разработки: новый способ синтеза спирогетероциклических соединений ряда 4-ароил-3-{[4-(*N*-*R*-сульфамоил)фенил]амино}спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов, содержащих фрагменты сульфаниламидов, реакцией енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот с электрофильным реагентом нингидрином.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Бобровская Ольга Васильевна; заведующий кафедрой общей и органической химии, профессор, д.х.н. Гейн Владимир Леонидович.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, кафедра органической и фармацевтической химии.

Форма и эффективность внедрения: методика синтеза применяется в научно-исследовательской работе студентов, аспирантов, соискателей для получения новых биологически активных соединений.

Заведующий кафедрой органической и фармацевтической химии,
профессор, доктор химических наук

О.Е. Наскин

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермская
государственная фармацевтическая академия»



А.Ю. Турышев

2017 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

Наименование разработки: разработаны методики качественного анализа 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она, обладающего анальгетической активностью, из ряда 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Место разработки: ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

Авторы разработки: аспирант кафедры общей и органической химии Сычева И.В., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО Бобровская О.В., профессор кафедры общей и органической химии, д.х.н. Гейн В.Л.

Место внедрения: ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

Форма и эффективность внедрения: методики качественного анализа соединений ряда 5-арил-4-ароил-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов апробированы и внедрены в учебный процесс дисциплины по выбору «Современные научные проблемы фармацевтической химии».

Зав. каф. фармацевтической химии ФОО,

д.ф.н., профессор

Доцент кафедры фармацевтической химии ФОО,

кандидат фармацевтических наук

Л.М. Коркодинова

Р.В. Кириллова

Подпись
заверяю:

Коркодиновой Л.М.
Кирилловой Р.В.
(нач. отдела кадров)



«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе
и инновациям ФГБОУ ВО
«Пермский государственный
национальный исследовательский
университет»

д. г. н., профессор  С. В. Пьянков

«10» ноября 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Бобровской Ольги Васильевны на тему «Методология формирования новых биологически активных соединений на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Наименование разработки: серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, проявляющая противомикробную активность.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии, кафедра фармацевтической химии ФОО.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Бобровская Ольга Васильевна; заведующий кафедрой общей и органической химии, профессор, д.х.н. Гейн Владимир Леонидович.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», научно-исследовательская лаборатория «Бактерицид».

Форма и эффективность внедрения для углубленных микробиологических исследований рекомендуется в качестве противомикробного средства серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, обладающая антибактериальной и противогрибковой активностью, острая токсичность (ЛД₅₀) составляет 1290 (1100÷1500) мг/кг.

Декан химического факультета,
доктор химических наук, профессор



И.В. Машевская

Заведующая научно-исследовательской
лабораторией «Бактерицид»



С.Ю. Баландина

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

УТВЕРЖДАЮ



Врио ректора федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
Минобрнауки России

Д.Г. Красильников

» октября 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в научно-исследовательскую работу кафедры фармакологии и фармации результатов диссертационной работы Бобровской Ольги Васильевны на тему «Методология формирования новых биологически активных соединений на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Наименование разработки: натриевая соль 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, проявляющая анальгетическую активность.

Место разработки: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Бобровская Ольга Васильевна; заведующий кафедрой общей и органической химии, профессор, д.х.н. Гейн Владимир Леонидович.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и фармации.

Форма и эффективность внедрения для углубленных фармакологических исследований рекомендуется в качестве анальгетического средства натриевая соль 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она, анальгетическое действие которой по методике «уксусные корчи» составляет 95,42% (% уменьшения корчей при внутривенном введении) и 85,29% (% уменьшения корчей при пероральном введении), острая токсичность – 590 (410÷850) мг/кг (при внутривенном введении), 5150 (4500÷6900) мг/кг (при пероральном введении), соответственно.

И.о. заведующего кафедрой фармакологии и фармации,
кандидат фармацевтических наук

П.С. Машченко

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

«УТВЕРЖДАЮ»



Ректор ФГБОУ ВО «Пермская государственная
 фармацевтическая академия»
 Минздрава России

А.Ю. Турышев

2020 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры общей и органической химии результатов диссертационной работы Бобровской Ольги Васильевны на тему «Методология формирования новых биологически активных соединений на основе взаимодействия сульфаниламидов с эфирами ацилпировиноградных кислот», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников кафедры общей и органической химии: профессора, доктора фармацевтических наук Игидова Н.М., доцента, кандидата химических наук Замаараевой Т.М., доцента, кандидата химических наук Рюминой Т.Е. подтверждает использование материалов диссертационного исследования Бобровской О.В. в лекционном и практическом курсе учебной дисциплины «Органическая химия», а также в научно-исследовательской работе студентов, бакалавров, аспирантов, соискателей кафедры общей и органической химии для синтеза новых биологически активных соединений производных ацилпировиноградных кислот. Разработанный новый способ синтеза (2Z)-4-арил(алкил)-2-гидрокси-4-оксо-N-[4-(N-R-сульфамойл)фенил]бут-2-енамидов позволяет получать N-ариламидамы 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот одностадийно с высоким выходом.

Профессор кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО
 ПГФА Минздрава России, доктор фармацевтических наук

Н.М. Игидов

Доцент кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО
 ПГФА Минздрава России, кандидат химических наук

Т.М. Замаараева

Доцент кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО
 ПГФА Минздрава России, кандидат химических наук

Т.Е. Рюмина



АКТ АПРОБАЦИИ

Наименование разработки. Разработка методики газохроматографического определения остаточного содержания уксусной кислоты в субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она.

Место разработки методик. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, кафедра токсикологической химии.

Цель апробации. Воспроизведение предлагаемой методики в условиях лаборатории с целью включения её в проект фармакопейной статьи на субстанцию серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она по показателю «Остаточные органические растворители».

Разработчики методик. Доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к.ф.н. Бобровская Ольга Васильевна, доцент кафедры токсикологической химии, к.ф.н. Люст Елена Николаевна, заведующий кафедрой токсикологической химии, профессор, д.ф.н. Малкова Тамара Леонидовна.

Результаты апробации методик. Установлено, что методика определения уксусной кислоты методом газожидкостной хроматографии линейна в аналитической области, специфична и валидирована по показателям правильность и прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная прецизионность).

Заключение. Методика газохроматографического определения остаточного содержания уксусной кислоты в субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она имеет практическую значимость и может быть рекомендована для включения в нормативную документацию.

Состав комиссии:

Начальник лаборатории ФХМА
ООО «Парма Клиникал»



Д.Р. Сабирзянов

Ведущий инженер-химик
по фармацевтической разработке
ООО «Парма Клиникал»



Е.Б. Полякова



АКТ АПРОБАЦИИ

методик контроля качества субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она согласно проекту фармакопейной статьи

Наименование разработки. Проект фармакопейной статьи (ФС) на субстанцию серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она.

Место разработки методик. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, кафедра токсикологической химии.

Разработчики методик. Доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к.ф.н. Бобровская Ольга Васильевна, доцент кафедры токсикологической химии, к.ф.н. Люст Елена Николаевна, заведующий кафедрой токсикологической химии, профессор, д.ф.н. Малкова Тамара Леонидовна.

Результаты апробации методик. Апробация методик проведена в лаборатории физико-химических методов анализа ООО «Парма Клиникал». на трёх сериях субстанции серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она. Проект ФС составлен в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Результаты, полученные при испытаниях, соответствуют показателям и требованиям проекта ФС.

Заключение. Предложенные методики контроля качества позволяют получить точные результаты, обладают достаточной чувствительностью и специфичностью.

Состав комиссии:

Начальник лаборатории ФХМА
 ООО «Парма Клиникал»

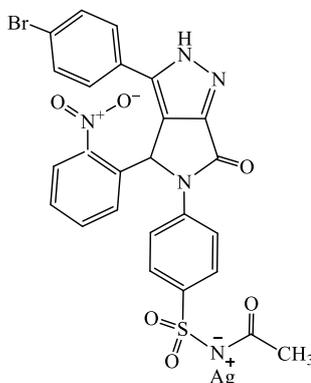
Д.Р. Сабирзянов

Ведущий инженер-химик
 по фармацевтической разработке
 ООО «Парма Клиникал»

Е.Б. Полякова

Проект ФС

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



$C_{25}H_{17}AgBrN_5O_6S$

М.м. 703,27

Содержит не менее 99,0% $C_{25}H_{17}AgBrN_5O_6S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Светло-коричневый мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. *ИК-спектроскопия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, 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).

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в диметилформамиде («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. От 268 до 270⁰С (ОФС «Температура плавления»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Исследуют технологические примеси (исходные и промежуточные продукты синтеза): сульфацетамид, 1-[(4-ацетиламиносульфонил)фенил]-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-он и 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-он.

Пластика. ТСХ пластинка Silufol UV-254

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ–метанол 80:15.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 2 мл смеси диметилформамид–метанол (1:1).

Раствор сульфацетамида. 20 мг сульфацетамида растворяют при нагревании на водяной бане в 2 мл смеси диметилформамид–метанол (1:1).

Раствор 1-[(4-ацетиламиносульфонил)фенил]-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-она. 20 мг 1-[(4-ацетиламиносульфонил)фенил]-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-она растворяют при нагревании на водяной бане в 2 мл смеси диметилформамид–метанол (1:1).

*Раствор 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она.* 20 мг 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она растворяют при нагревании на водяной бане в 2 мл смеси диметилформамид–метанол (1:1).

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл каждого из приготовленных растворов. Пластинку с нанесёнными пробами выдерживают в сушильном шкафу при 120⁰С в течение 10 минут, охлаждают до комнатной температуры, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90% длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете

при длине волны 254 нм. Для всех анализируемых веществ наблюдаются отличные друг от друга величины R_f : серебряная соль 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-она – 0 (на линии старта); сульфацетамид – 0,375; 1-[(4-ацетиламиносульфонил)фенил]-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-он – 0,063; 4-[4-(ацетиламиносульфонил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-3-он – 0,320.

На хроматограмме испытуемого раствора не должно наблюдаться зон адсорбции примесей.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^3 КОЕ аэробных микроорганизмов, не более 10^2 КОЕ дрожжевых и плесневых грибов. Отсутствие *Escherichia coli* (категория 2.2).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 50 мг (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы при температуре 105°C , помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл диметилформамида, перемешивают до полного растворения в течение 5–10 минут и доводят объём раствора диметилформамидом до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора А и доводят диметилформамидом до метки (раствор Б).

Измеряют оптическую плотность полученного раствора Б на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют диметилформаид.

Содержание субстанции $C_{25}H_{17}AgBrN_5O_6S$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1000}{a \cdot 511 \cdot 1 \cdot 1}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

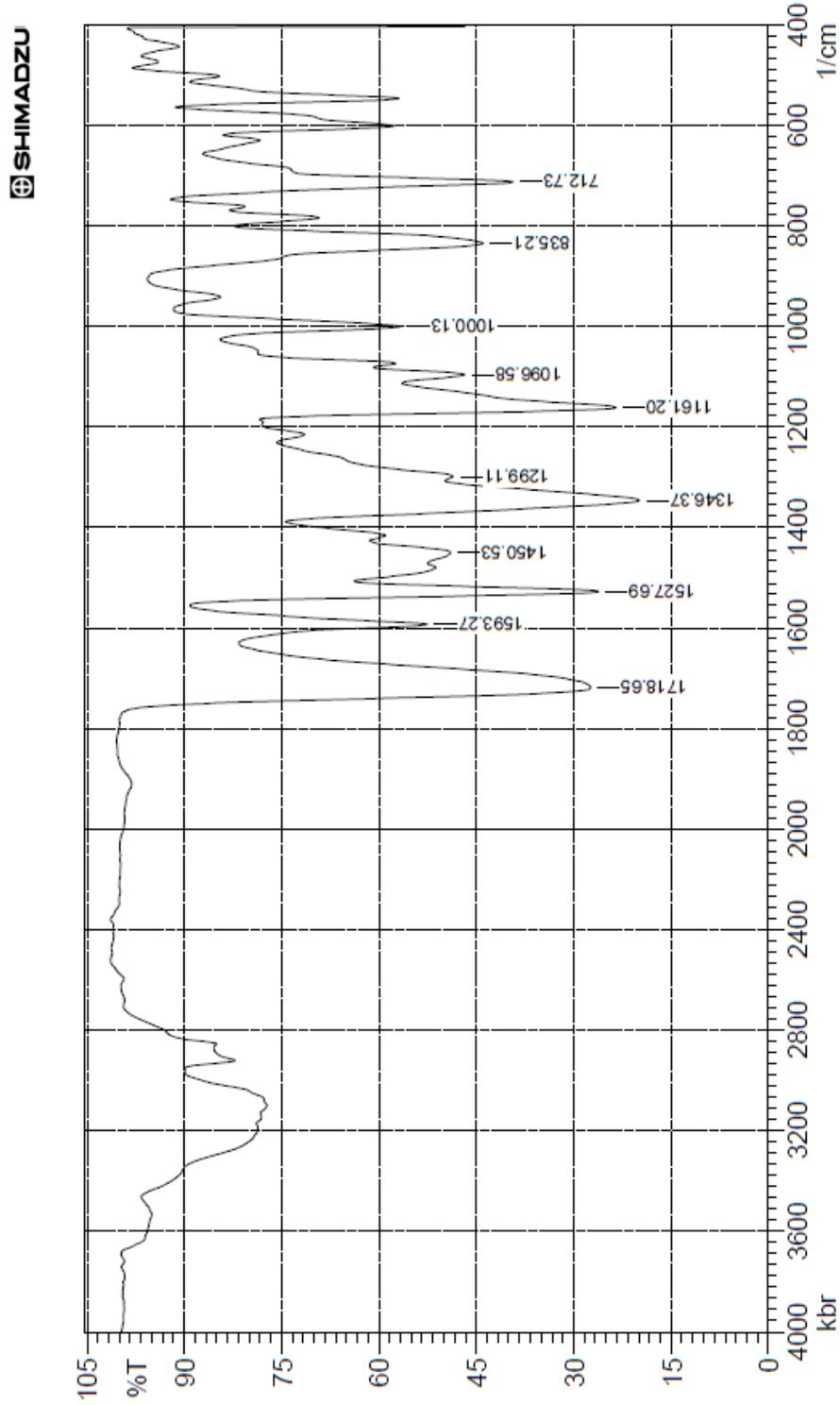
a – навеска субстанции, мг;

511 – удельный показатель поглощения при длине волны 275 нм;

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

Приложение к проекту ФС

Рис. ИК спектр серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамоил)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она.



Date/Time: 13.04.2019 13:43:22
 Групповое Я.М.; User

No. of Scans:
 Resolution:
 Apodization:

Comment:
 kBr

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 диметилформамиде, диметилсульфоксиде, 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 калия бромидом, 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).
	Спектрофотометрия в УФ-области (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0003.15)	УФ-спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в диметилформамиде («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.

**Экспериментальные данные исследования по стандартизации субстанции
серебряной соли 4-[4-(ацетилсульфамойл)фенил]-6-(4-бромфенил)-5-(2-
нитрофенил)-3,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-3-она**

№ п/п	Показатели	Серия			
		1	2	3	4
1.	Описание	Светло-коричневый мелкокристаллический порошок	Светло-коричневый мелкокристаллический порошок	Светло-коричневый мелкокристаллический порошок	Светло-коричневый мелкокристаллический порошок
2.	Растворимость	Растворим в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде	Растворим в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде	Растворим в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде	Растворим в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде
3.	Подлинность ИК-спектрометрия	Соответствует рисунку спектра по положению полос поглощения			
	Спектрофотометрия в УФ-области	Максимум при 275±2 нм с удельным показателем поглощения 511	Максимум при 275±2 нм с удельным показателем поглощения 511	Максимум при 275±2 нм с удельным показателем поглощения 511	Максимум при 275±2 нм с удельным показателем поглощения 511
4.	Температура плавления, °С	268–270	269–270	268–269	268–270
5.	Потеря в массе при высушивании, %	0,98	0,99	1,00	0,99
6.	Родственные примеси	Не наблюдается зон адсорбции примесей			
7.	Остаточные органические растворители (уксусная кислота), %	0,130	0,156	0,157	0,340
8.	Микробиологическая чистота	Соответствует категории 2.2	Соответствует категории 2.2	Соответствует категории 2.2	Соответствует категории 2.2
9.	Количественное определение, %	99,81	99,75	99,80	99,60