

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КИЗИМОВА

Ирина Анатольевна

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(2-N-  
ФЕНИЛАМИНОБЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНОВ 2,3-ДИГИДРО-2,3-  
ФУРАНДИОНОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель – доктор  
фармацевтических наук, профессор  
ИГИДОВ Н.М.

Научный консультант –  
кандидат биологических наук,  
доцент  
ЧАЩИНА С. В.

Пермь – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность продуктов химических превращений 3-гидразино(имино)-3<i>H</i>-фуран-2-онов (Обзор литературы)</b>	11
1.1. Способы получения 3-гидразино(имино)-3 <i>H</i> -фуран-2-онов	11
1.2. Химические свойства 3-гидразино(имино)-3 <i>H</i> -фуран-2-онов	18
1.2.1. Взаимодействие 3-гидразино(имино)-3 <i>H</i> -фуран-2-онов с <i>OH</i> - и <i>SH</i> -нуклеофилами	18
1.2.2. Взаимодействие 3-гидразино(имино)-3 <i>H</i> -фуран-2-онов с <i>NH</i> -нуклеофилами	21
1.2.3. Взаимодействие 3-гидразино(имино)-3 <i>H</i> -фуран-2-онов с <i>CH</i> -нуклеофилами	25
1.3. Биологическая активность	27
<b>Глава 2. Объекты и методы исследования</b>	36
<b>Глава 3. Обсуждение экспериментальных результатов</b>	42
3.1. Синтез исходных <i>R</i> -4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразино-бутановых кислот	42
3.2. Синтез 5-замещенных 3-(2- <i>N</i> -фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон	50
3.3. Химические свойства 5-замещенных 3-(2- <i>N</i> -фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон	55
3.3.1. Дециклизация 5-замещенных 3-(2- <i>N</i> -фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон под действием первичных и вторичных спиртов	55
3.3.2. Дециклизация 5-замещенных 3-(2- <i>N</i> -фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон под действием первичных аминов	66
3.3.2.1. Взаимодействие с алифатическими аминами	66
3.3.2.2. Взаимодействие с ароматическими аминами	73

3.3.2.3. Взаимодействие с гетероциклическими аминами	82
3.3.3. Рециклизация 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием производных цианоуксусной кислоты	101
<b>Глава 4. Биологическая активность</b>	<b>108</b>
4.1. Противомикробная и противогрибковая активность	108
4.2. Противовоспалительная активность	112
4.3. Анальгетическая активность	124
4.4. Цитотоксическая активность ( <i>E</i> )-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4- оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> - пиррол-3-карбоксилата	132
4.5. Острая токсичность	138
<b>Глава 5. Экспериментальная химическая часть</b>	<b>140</b>
<b>Заключение</b>	<b>143</b>
<b>Библиографический список</b>	<b>144</b>
<b>Приложение</b>	<b>166</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АК	антраниловая кислота
АПК	ацилпировиноградные кислоты
ВВС	внутримолекулярные водородные связи
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформаид
ИМ	иматиниб
МВС	межмолекулярные водородные связи
МНН	международное непатентованное наименование
МПК	минимальная подавляющая концентрация
РСА	рентгеноструктурный анализ

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Одной из важнейших задач фармацевтической науки является поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза.

3-Гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-оны, имеющие в своем составе несколько реакционных центров, в настоящее время широко используются в качестве полифункциональных синтонов для синтеза различных ациклических и гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. В качестве фармакофорной группы нами выбран гидразид *N*-фенилантраниловой кислоты, который является структурным фрагментом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таких как мефенамовая, меклофенамовая, флуфенамовая кислоты.

Все это свидетельствует об актуальности данной работы, посвященной изучению взаимодействия 5-замещенных 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами.

### **Степень разработанности темы исследования**

За последние годы опубликован ряд работ, посвященных синтезу биологически активных соединений, на основе химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов с нуклеофильными реагентами. Однако отсутствуют данные о синтезе и реакционной способности ацилгидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, содержащих в своем составе фрагмент гидразида *N*-фенилантраниловой кислоты. В настоящей работе приведены результаты исследования, посвященного синтезу и изучению реакционной способности 5-замещенных 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с *OH*-, *NH*- и *SH*- нуклеофилами с целью поиска новых биологически активных соединений среди продуктов их химических превращений.

**Целью** настоящего исследования является синтез новых биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-*N*-

фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с *ОН*-, *NH*- и *СН*- нуклеофильными реагентами.

**Задачи исследования.** Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Осуществить синтез новых гидразонокислот на основе взаимодействия ацилпировиноградных кислот с гидразидом *N*-фенилантраниловой кислоты и изучить особенности их строения.
2. Провести циклизацию 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановых кислот в 5-замещенные 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием пропионового ангидрида.
3. Изучить химические свойства 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов в реакциях с *ОН*-, *NH*- и *СН*- нуклеофильными реагентами.
4. Установить структуру полученных соединений методами ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C- спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.
5. Провести фармакологический скрининг синтезированных соединений и выбрать наиболее перспективные из них для углубленных исследований.

### **Научная новизна**

Установлено, что реакция гидразида *N*-фенилантраниловой кислоты протекает региоселективно по второму атому углерода ацилпировиноградных кислот с образованием ранее неописанных 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановых кислот. Циклизацией гидразонокислот впервые получены 5-замещенные 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов.

Впервые показано, что 5-замещенные 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов вступают во взаимодействие с первичными и вторичными спиртами только в присутствии катализатора – триэтиламина.

Дециклизацией 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных аминов впервые получены

гидразоноамиды ацилпировиноградных кислот. Доказано, что они в кристаллическом состоянии находятся только в гидразонной форме, а в растворах наблюдается смесь гидразонных и циклической форм.

Впервые осуществлен синтез эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот рециклизацией 5-замещенных 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон под действием производных циануксусной кислоты.

На основании данных ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C- спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа установлена структура и выявлены особенности строения полученных соединений.

Исследована биологическая активность синтезированных соединений. Выявлены наиболее активные соединения, обладающие противовоспалительной, анальгетической, цитотоксической активностью, определена их острая токсичность.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Были разработаны методики синтеза 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановых кислот, 5-замещенных 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон, алкил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутаноатов, *N*-алкил/арил/гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот. В результате исследований было получено 102 ранее не описанных в литературе соединения. Определена противомикробная и противогрибковая активность у 22 соединений, противовоспалительная – у 48, анальгетическая – у 42, цитотоксическая – у 1 соединения, острая токсичность у 4 соединений. Выявлены перспективные соединения для дальнейшего исследования, проявившие высокую цитотоксическую, противовоспалительную и анальгетическую активность.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

В исследовании использовался широкий спектр методов классического органического синтеза и дальнейшего выделения продуктов реакций. Для идентификации структуры соединений были использованы методы ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C- спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА. Для определения биологической активности и оценки острой токсичности, полученных соединений применялись методы *in vivo* и *in vitro*. Результаты эксперимента подвергнуты статистической обработке с использованием методов математической статистики.

## **Степень достоверности**

Степень достоверности работы подтверждается возможностью полностью повторить предложенные методики и проверить данные с помощью современных методов анализа. Фармакологический скрининг был проведен с помощью общепринятых экспериментальных методов, рекомендованных Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, на достаточном количестве лабораторных животных, на которых имеются сертификаты и ветеринарные свидетельства. Использовались приборы и оборудование, прошедшие метрологический контроль в установленном порядке. Статистическая обработка полученных в эксперименте результатов выполнена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

## **Апробация работы**

Результаты исследований были изложены в виде тезисов на XXV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (г. Харьков, 2018 г.), V молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (г. Пермь, 2018 г.), Международной научно-практической конференции «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (г. Пермь, 2018 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова (г. Пермь, 2019).



## **Публикации**

Основное содержание материалов диссертации было изложено в 14 печатных работах, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных перечнем ВАК и базой данных SCOPUS, в 8 статьях и тезисах в электронных журналах, сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

## **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.

## **Личный вклад автора**

Автор участвовал во всех этапах исследовательской работы по анализу и обобщению отечественных и зарубежных литературных данных, синтезу новых соединений, анализу полученных экспериментальных данных, написанию научных статей, тезисов и глав диссертации.

## **Объем и структура диссертации**

Содержание диссертационной работы изложено на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, списка сокращений, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 44 схемы, 29 таблиц и 10 рисунков. Библиография включает 144 работы, из которых 32 – на иностранных языках.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты научных исследований используются в научно-исследовательской деятельности кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Синтез новых 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот и 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов.

2. Взаимодействие 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандиононов с *ОН*-, *NH*- и *СН*- нуклеофильными реагентами.

3. Установление структуры полученных соединений на основании данных ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C- спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА.

4. Результаты фармакологического скрининга синтезированных соединений.

### **Благодарность**

Автор выражает благодарность к.х.н. Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г. Пермь), к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь), к.ф.н. Новиковой В.В. (ПГФА, г. Пермь), к.ф.н. Махмудову Р.Р. (ПГНИУ, г. Пермь), старшему преподавателю Иванову Д.В. (ПГНИУ, г. Пермь), к.х.н., доценту Рубцову А.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за помощь и оказанную поддержку.

# ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 3-ГИДРАЗОНО(ИМИНО)-3*H*-ФУРАН-2-ОНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

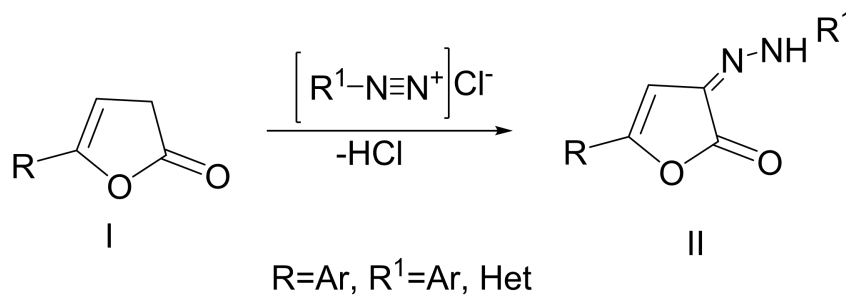
В настоящее время 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-оны привлекают интерес исследователей в связи с их доступностью и высокой реакционной способностью, что позволяет получать на их основе биологически активные соединения.

В данном обзоре рассматривается литературный материал по методам синтеза и реакционной способности 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов, а также приводятся краткие сведения о биологической активности продуктов их химических превращений.

## 1.1. Способы получения 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов

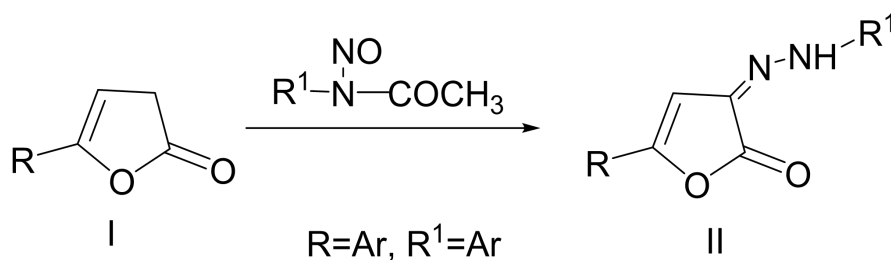
В работах [1–7] описан метод получения 3-арилгидразоно-5-фенил-3*H*-фуран-2-онов **II** в результате реакции азосочетания солей (гет)арилдiazония по активной метиленовой группе 5-арил-3*H*-фуран-2-онов **I** (схема 1).

Схема 1



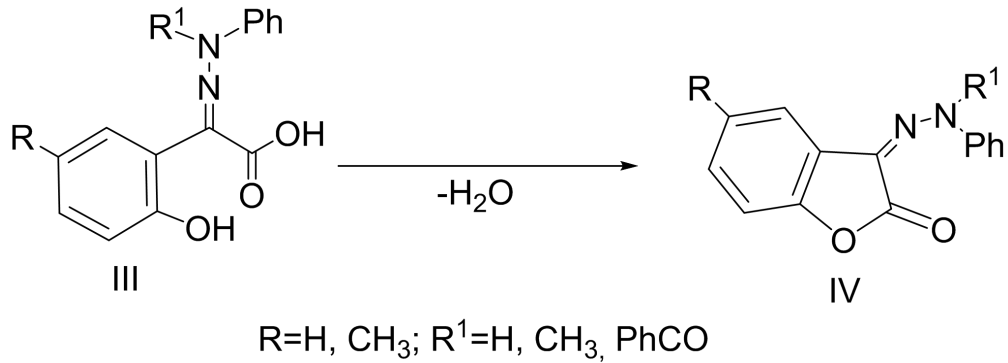
Другой путь к 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онам **II** базируется на конденсации нитрозоацетанилидов по метиленовой группе фуран-2(3*H*)-онов **I** (схема 2) [5, 6].

Схема 2



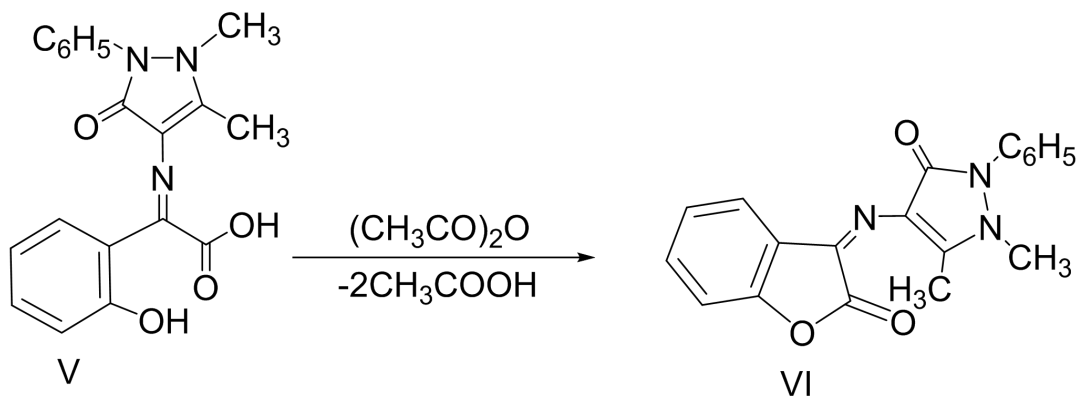
Внутримолекулярная циклизация 2-иминопроизводных *o*-гидроксибензилглиоксальной кислоты **III** приводит к образованию 5-*R*-3-(2-*R*-2-фенилгидразоно)бензофуран-2-(3*H*)-2-онов **IV** (схема 3) [8, 9].

Схема 3

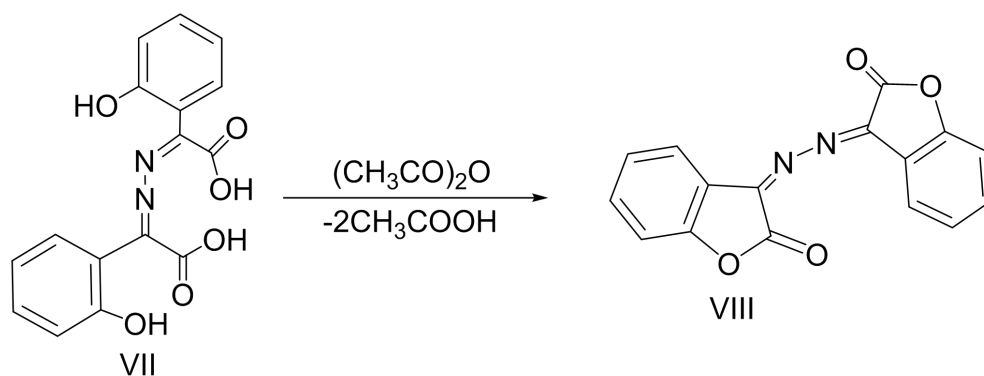


Под действием уксусного ангидрида происходит циклизация 2-(4-антипирилимино)производного *o*-гидроксибензилглиоксальной кислоты **V** с образованием 1,5-диметил-4-(2-оксобензофуран-3(2*H*)-илиденамино)-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **VI** (схема 4) [10].

Схема 4

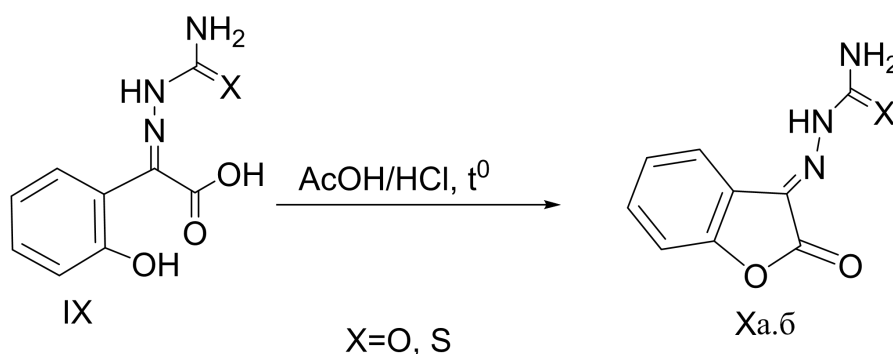


В работе [11] описано получение 3,3<sup>1</sup>-(гидразин-1,2-диилден)бис(бензофуран-2(3*H*)-она) **VIII** циклизацией азина *o*-гидроксиглиоксальной кислоты **VII** при нагревании в уксусном ангидриде (схема 5).



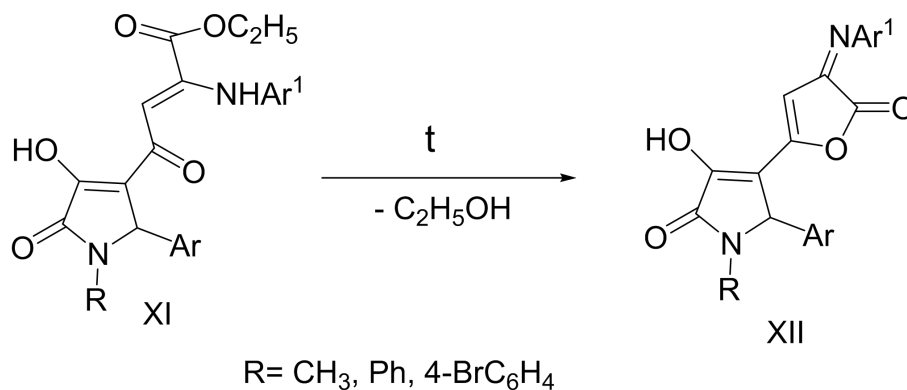
2-(2-Оксобензофуран-3-(2*H*)-илиден)гидразин-1-карбоксамид **Ха** и 2-(2-оксобензофуран-3-(2*H*)-илиден)гидразин-1-карботиоамид **Хб** получены при кипячении иминопроводных кислот **IX** в ледяной уксусной или соляной кислоте (схема 6) [12].

Схема 6



При нагревании енаминокетонов **XI** происходит их циклизация в 3-арилимино-5-(1-*R*-5-арил-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидропиррол-4-ил)-3*H*-фуран-2-оны **XII** (схема 7) [13].

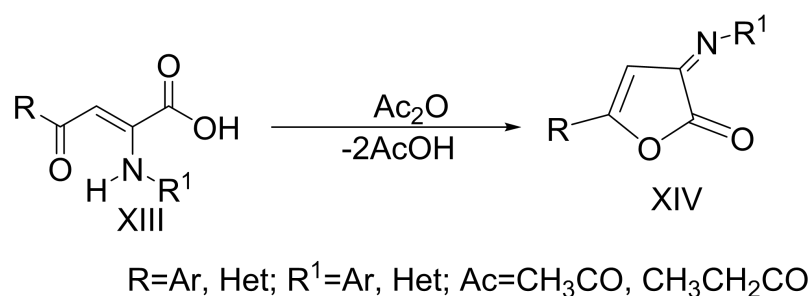
Схема 7



Удобным является метод синтеза 3-иминофуран-2(3*H*)-онов, основанный на циклизации енаминокислот в присутствии ангидридов алифатических кислот.

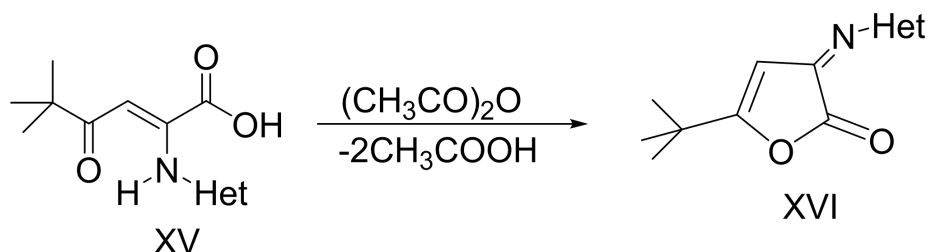
Циклизация 4-*R*-2-арил/гетариламино-4-оксобут-2-еновых кислот **XIII** при нагревании в уксусном или пропионовом ангидриде приводит к образованию соответствующих 5-арил-3-арил/гетарилимино-3*H*-фуран-2-онов **XIV** (схема 8) [14–29].

Схема 8

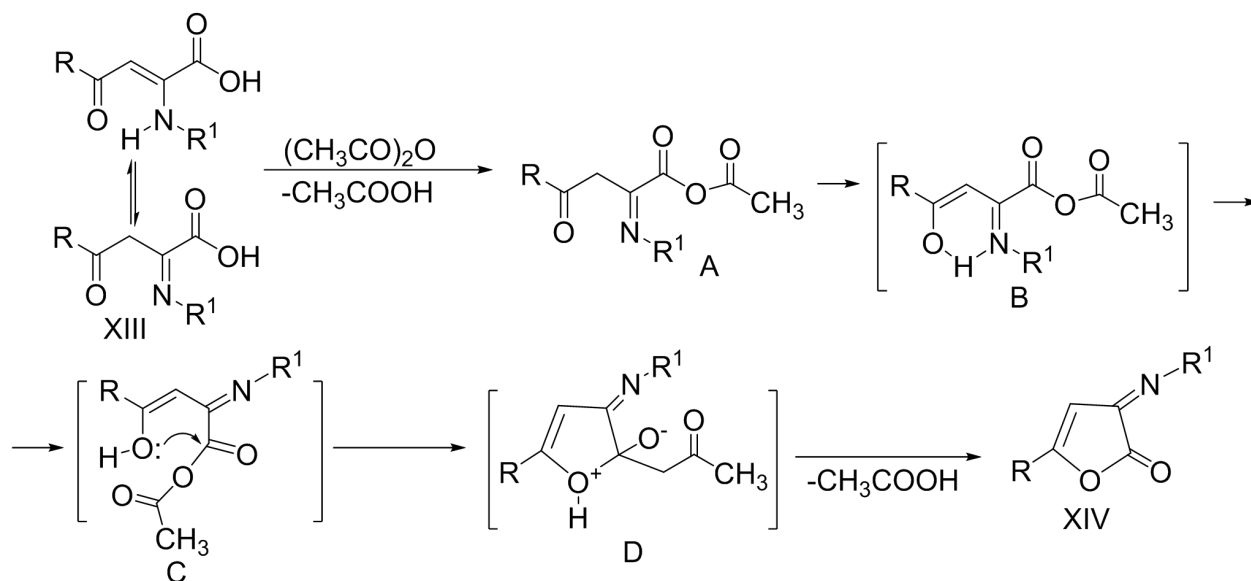


Также в результате циклизации 2-гетариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот **XV** в уксусном ангидриде были получены 5-трет-бутил-3-гетарилимино-3*H*-фуран-2-оны **XVI** (схема 9) [30–33].

Схема 9

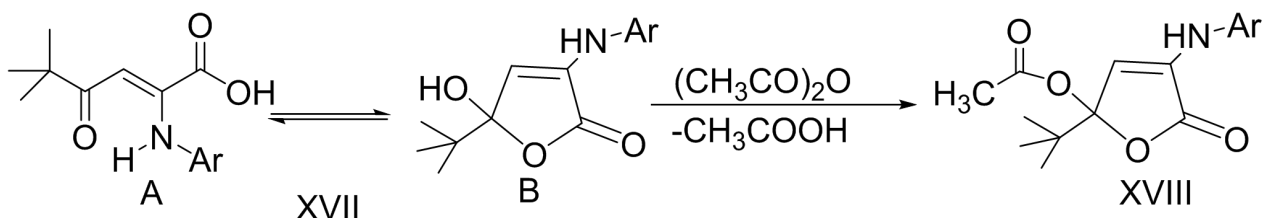


По-видимому, изначально происходит образование смешанного ангидрида **B** енаминокислоты **XIII** и уксусной кислоты. Далее, вероятно, происходит циклизация промежуточного соединения **C** между гидроксильной и карбонильной группами с образованием интермедиата **D**, который при дальнейшем отщеплении уксусной кислоты даёт ключевой иминофуранон **XIV** [23]. Это не противоречит литературным данным о циклизации 2,4-диоксобутановых кислот в 2,3-дигидрофуран-2,3-дионы под действием уксусного ангидрида (схема 10) [34].



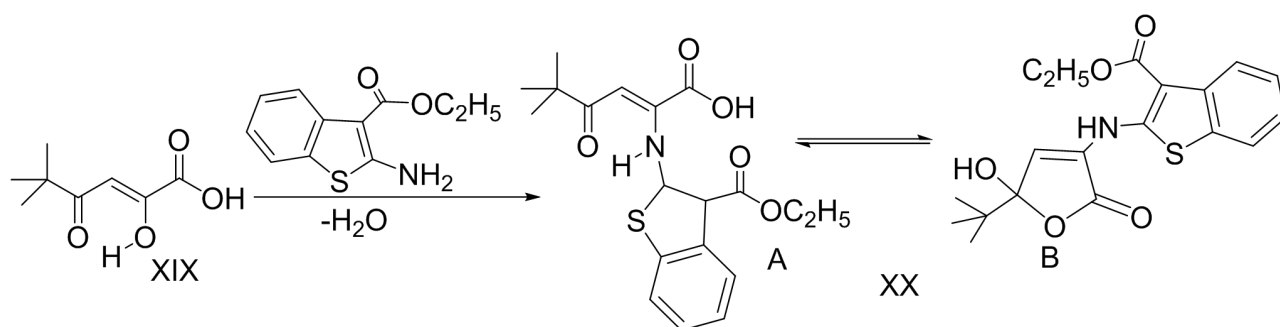
По-другому протекает циклизация 2-ариламино-5,5-диметил-4-оксгекс-2-еновых кислот **XVII** в уксусном ангидриде. В результате реакции образуются продукты ацилирования гидроксильной группы формы **B** 4-ариламино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетаты **XVIII**, которые по своей структуре являются аналогами 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов (схема 11) [25, 35, 36].

Схема 11



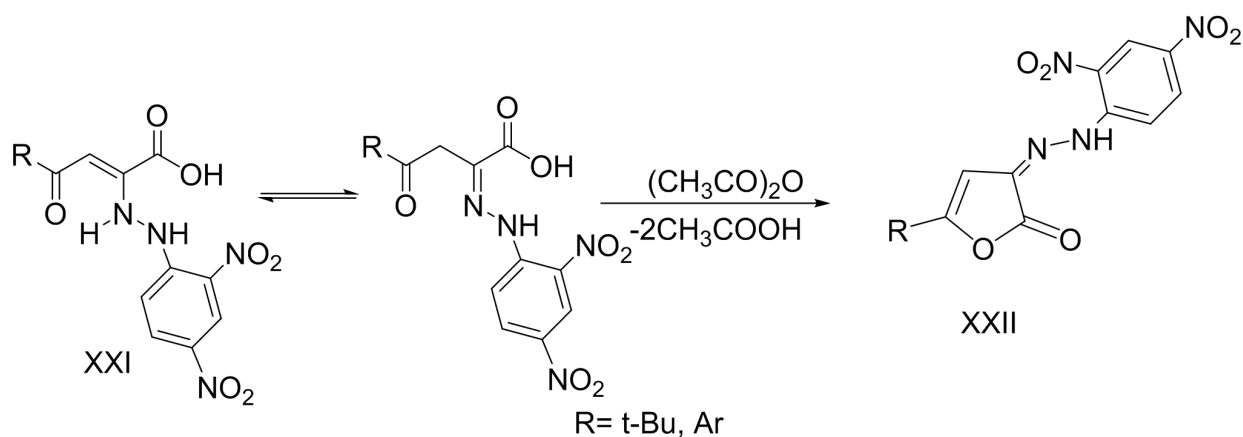
В работе [37] описано взаимодействие пивалоилпировиноградной кислоты **XIX** с аминотиофеном. По данным РСА и ИК-спектра, продукт реакции **XX** в кристаллическом состоянии существует в циклической форме **B** 3-амино-5-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-она, а в спектре ЯМР<sup>1</sup>H наблюдается наличие двух таутомерных форм **A** и **B** (схема 12).

Схема 12



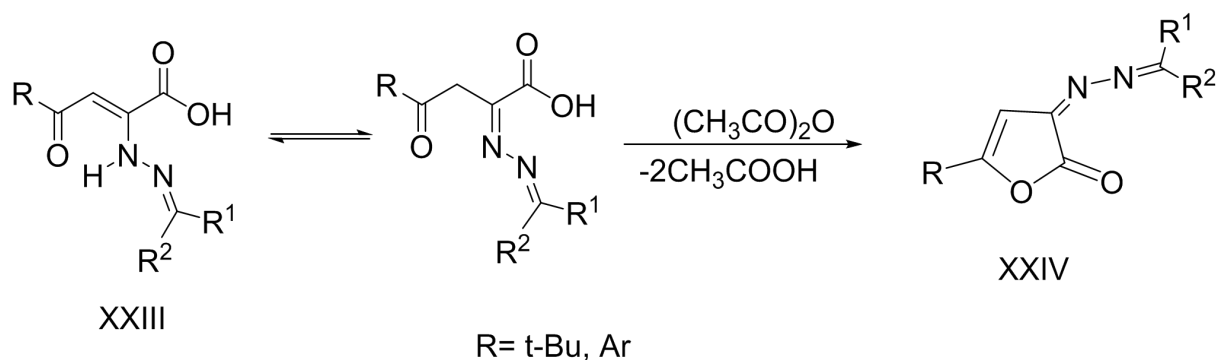
В работах [38–40] описан синтез 3-(2,4-динитрофенил)гидразонов 5-арилфуран-2,3-дионов **XXII** при нагревании 4-замещенных-2-[(2,4-динитрофенил)гидразоно]-4-оксобутановых кислот **XXI** в уксусном ангидриде (схема 13).

Схема 13



Циклизация гидразонопроизводных ацилпировиноградных кислот **XXIII** при нагревании в уксусном ангидриде протекает с образованием 5-замещенных-3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **XXIV** (схема 14) [25, 41–43].

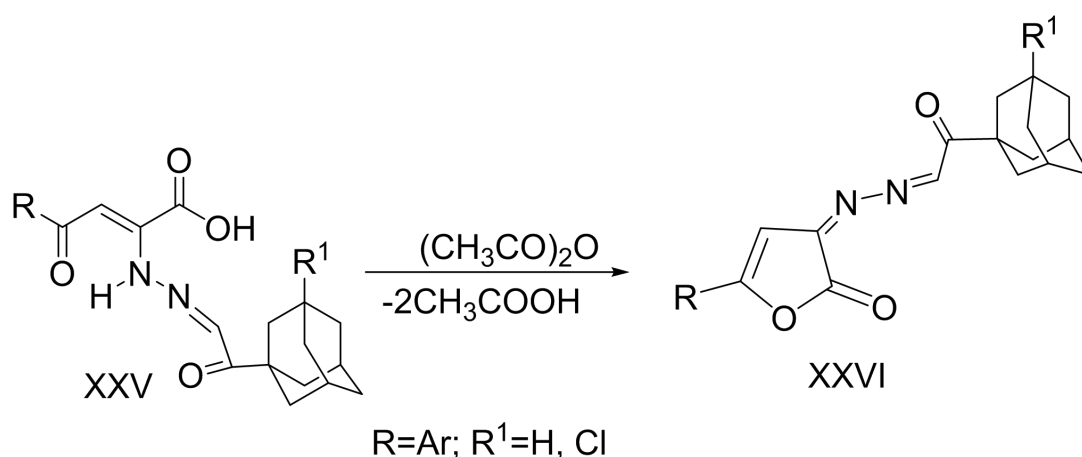
Схема 14





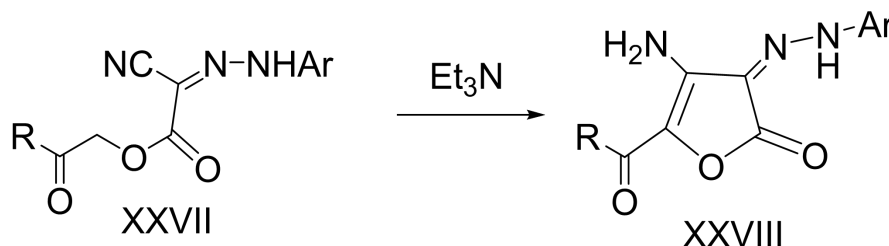
В работах [44–46] описано получение 3-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-2(3H)-онов **XXVI** с высоким выходом в результате циклизации 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот **XXV** под действием уксусного ангидрида при соотношении реагентов в среде безводного толуола 1:2 (схема 15).

Схема 15

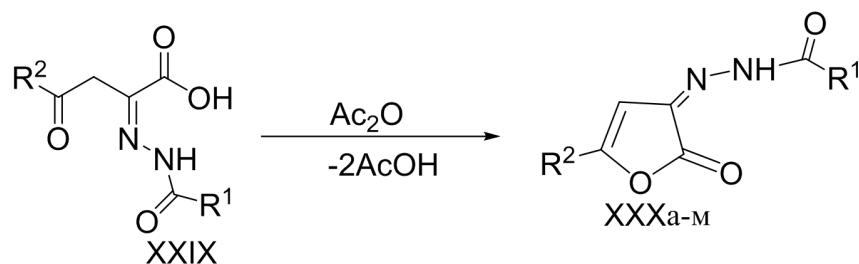


При нагревании ацилметиловых эфиров 2-арилгидразоно-2-цианоуксусных кислот **XXVII** в среде диметилформамида в присутствии триэтиламина происходит образование 4-амино-3-арилгидразоно-5-ацил-3H-фуран-2-онов **XXVIII** (схема 16) [47].

Схема 16



Подобным образом при циклизации 4-R-2-(2-арилгидразоно)-4-оксобутановых кислот **XXIX** образуются 3-арилгидразоны фуран-2,3-дионон **XXX (a-m)** (схема 17) [48].



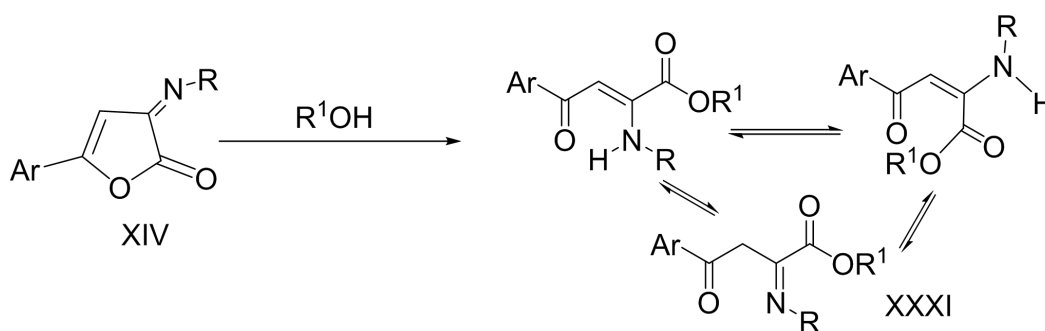
$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$  (**a**),  $\text{Ph}$  (**б**), 4-Tol (**в**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**д**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**);  $R^1 = 4\text{-Tol}$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$  (**ж**),  $\text{Ph}$  (**з**),  $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$  (**и**),  $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**к**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**л**);  $R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**м**).

## 1.2. Химические свойства 3-гидразоно(имино)-3H-фуран-2-онов

### 1.2.1. Взаимодействие 3-гидразоно(имино)-3H-фуран-2-онов с *OH*- и *SH*-нуклеофилами

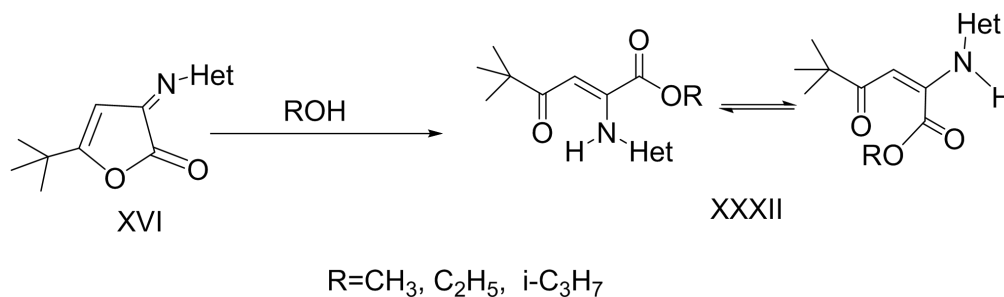
5-Арил-3-имино-3H-фуран-2-оны **XIV** взаимодействуют с первичными, вторичными и многоатомными спиртами, образуя продукты дециклизации – алкиловые эфиры N-замещенных 4-арил-2-амино-4-оксобут-2-еновых кислот **XXXI** (схема 18) [12, 27, 49–51].

Схема 18



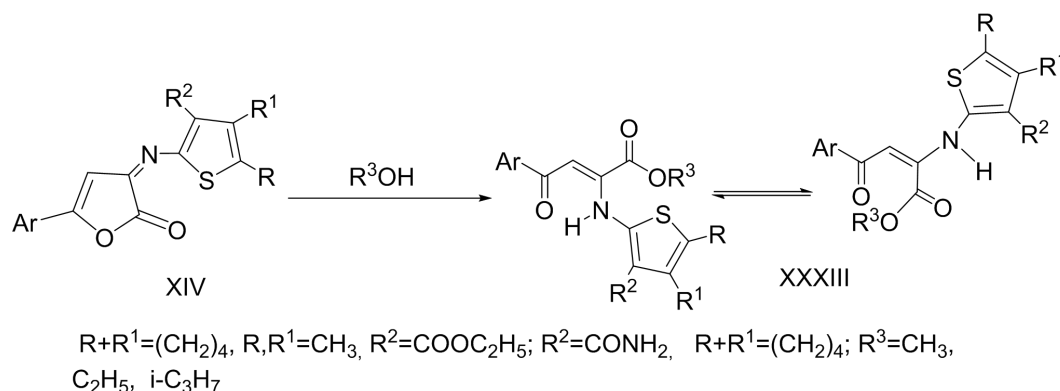
$R = \text{Ar}$ , 4-Ant;  $R^1 = \text{CH}_3$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Bu, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, HO-CH<sub>2</sub>, HO-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>

По аналогичной схеме реагируют 5-трет-бутил-3-гетариламино-3(H)-фуран-2-оны **XVI** с первичными и вторичными спиртами. В результате реакции были выделены алкиловые эфиры 2-гетариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот **XXXII** (схема 19) [32, 52, 53].



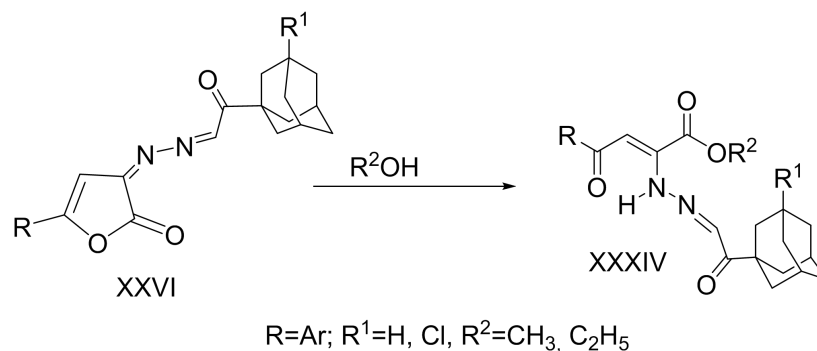
Взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **XIV** с первичными и вторичным спиртами протекает только в присутствии катализатора – триэтиламина в среде соответствующего спирта с образованием алкиловых эфиров 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **XXXIII** (схема 20) [27, 37].

Схема 20



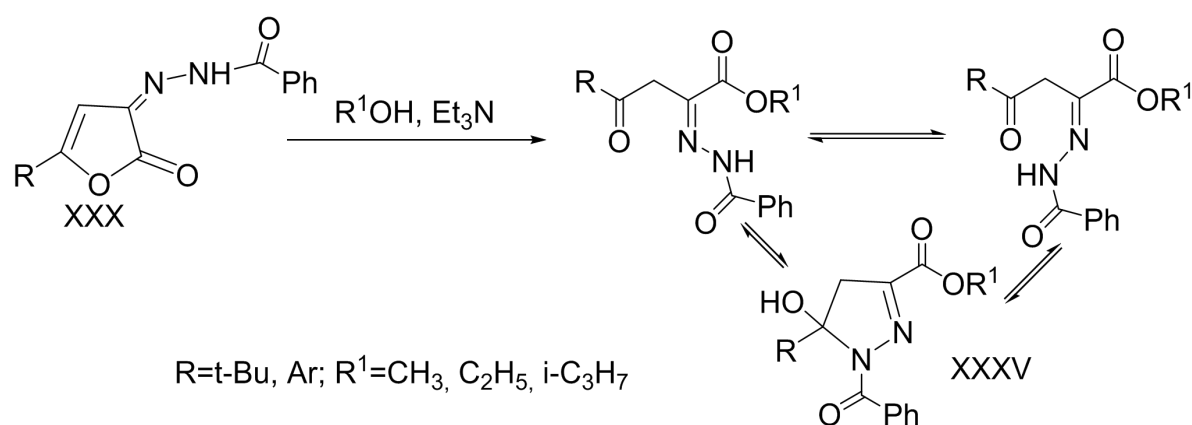
При кипячении 3-гидразонофуран-2(3*H*)-онов **XXVI** в метаноле или этаноле в течение 1 часа происходит образование продуктов дециклизации – алкил 2-{{2-(3-*R*-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден}гидразинил}-4-арил-4-оксобут-2-еноатов **XXXIV** (схема 21) [54, 55].

Схема 21



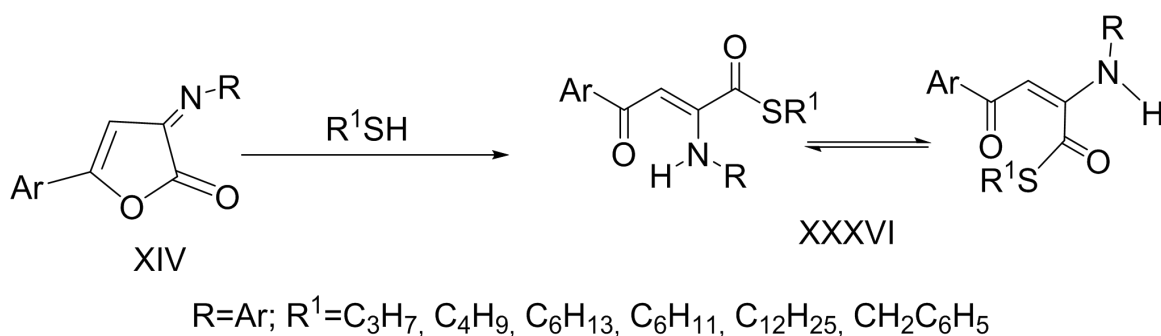
Дециклизация 5-R-замещенных-3-бензоилгидразонов-2,3-дигидро-2,3-фуран-дионов **XXX** под действием первичных и вторичных спиртов протекает только в присутствии каталитических количеств триэтиламина и приводит к образованию соответствующих алкиловых эфиров 4-R-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот **XXXV**, существующих в растворах в виде смеси таутомерных форм (схема 22) [56].

Схема 22



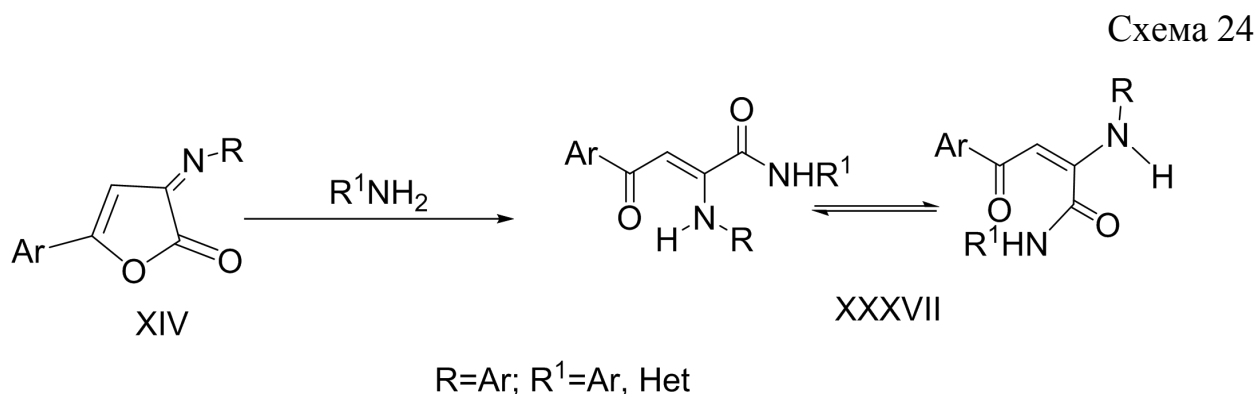
К настоящему времени из химических превращений 5-арил-3-имино-3H-фуран-2-онов **XXVI** с *SH*-нуклеофилами изучена реакция с тиолами. Установлено, что взаимодействие 5-арил-3-имино-3H-фуран-2-онов **XXVI** с пропан-1-тиолом, бутан-1-тиолом, гексан-1-тиолом, додекан-1-тиолом, циклогексантиолом и фенилметантиолом в присутствии эквимолекулярного количества триэтиламина в среде безводного диоксана приводит к образованию продуктов дециклизации – S-R-4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-ентиоатов (схема 23) [57–59].

Схема 23

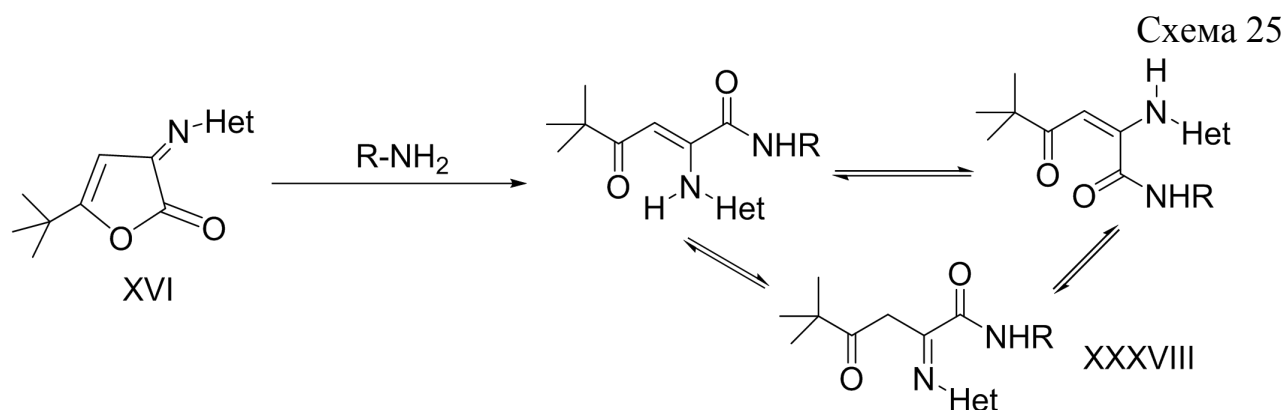


### 1.2.2. Взаимодействие 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов с *NH*-нуклеофилами

Дециклизация 3-имино-3*H*-фуран-2-онов XIV под действием аминов приводит к енаминоамидам АПК XXXVII (схема 24) [17, 18, 20, 23, 28, 49, 51, 60–72].

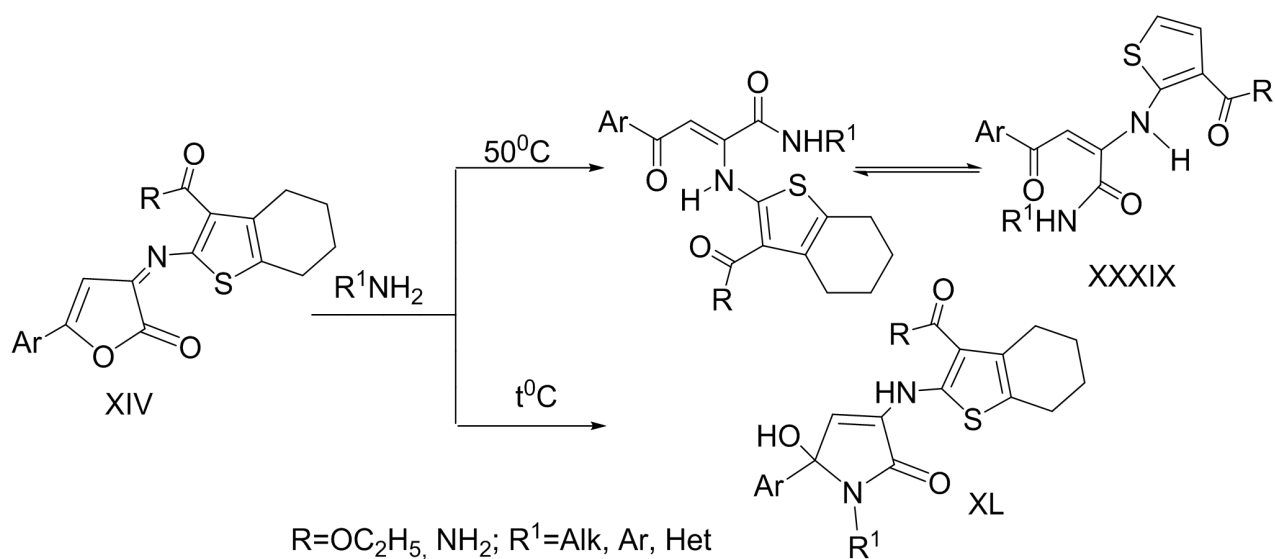


В результате реакции 5-трет-бутил-3-гетариламино-3(*H*)-фуран-2-онов XVI с алифатическими, циклоалифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами при нагревании в толуоле образуются *N*-замещенные амиды 2-гетариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот XXXVIII (схема 25) [30, 31–33, 73–75].



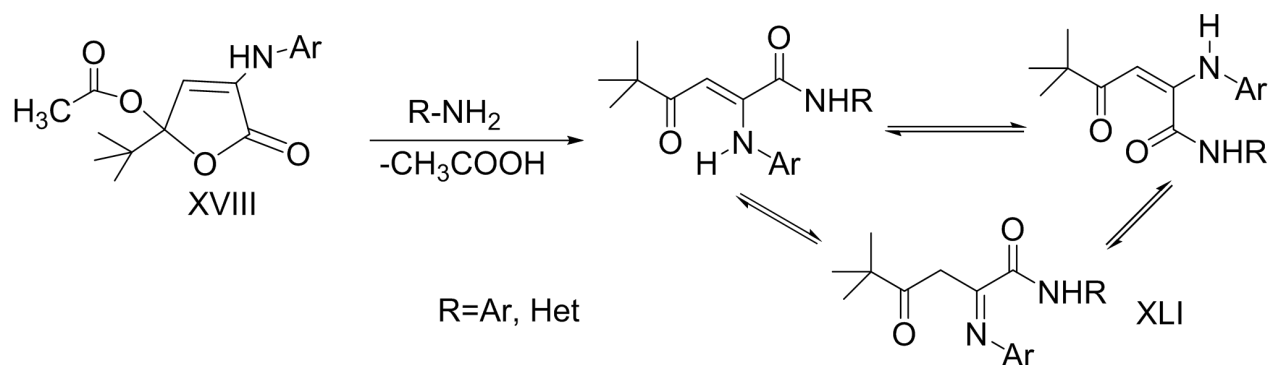
Строение продуктов реакции 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов V с бензиламином зависит от условий её проведения. При температуре 50 °С образуются енаминоамиды АПК XXXIX, а при кипячении реагентов в толуоле в течение 2 часов – гидроксипирролы XL (схема 26) [28].

Схема 26

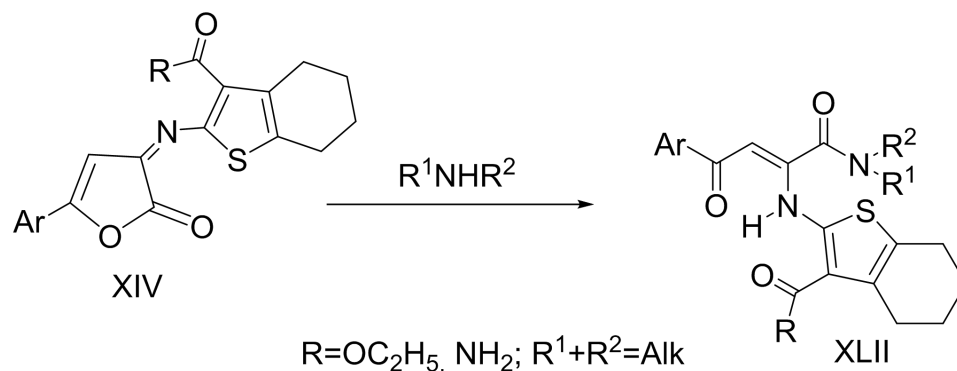


Взаимодействие 4-ариламино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов **XVIII** с первичными аминами в среде абсолютного толуола или бензола происходит как реакция дециклизации с образованием N-замещенных амидов 2-амино-5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот **XLI** (схема 27) [76–82].

Схема 27

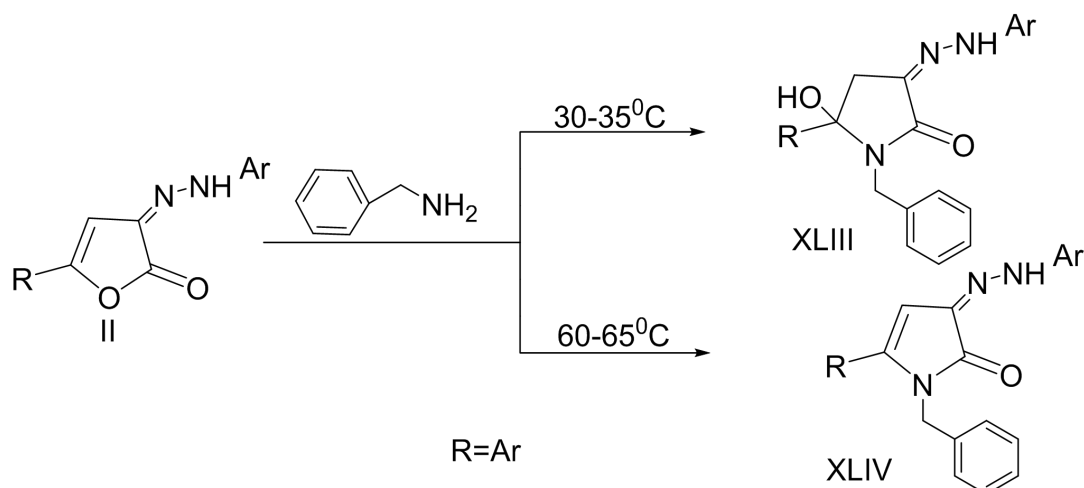


Аналогично реагируют 3-тиенилимино-3H-фуран-2-оны **XIV** с вторичными аминами с образованием соответствующих амидов 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **XLII** (схема 28) [37].

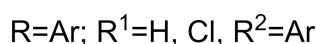
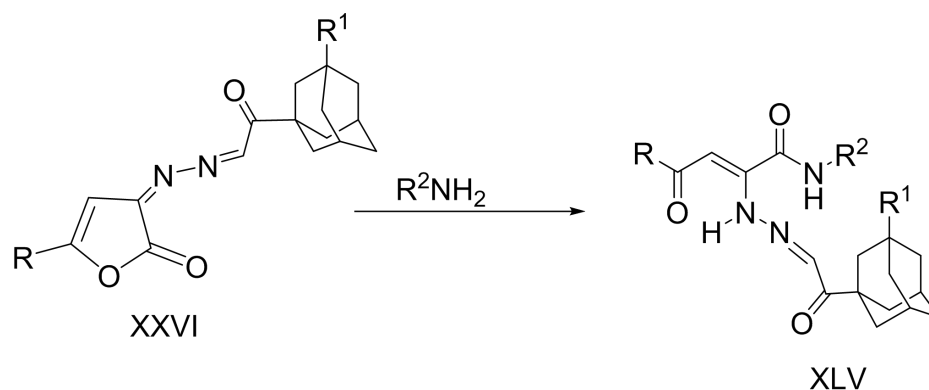


5-Арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны **II** рециклизуются при действии бензиламина в зависимости от температуры проведения реакции в *N*-бензил-5-гидрокси-5-арил-3-(2-фенилгидразоно) - пирролидин-2-оны **XLIII** и *N*-бензил-5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-пиррол-2-оны **XLIV** (схема 29) [83, 84].

Схема 29

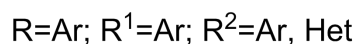
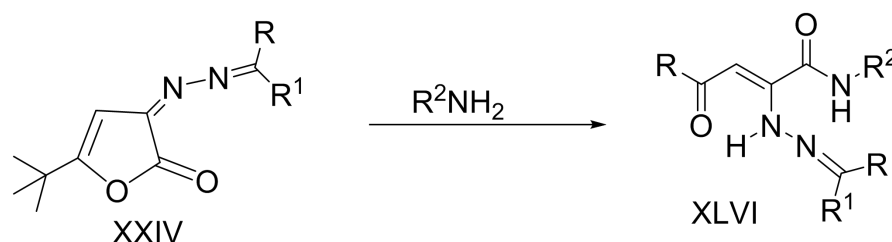


Раскрытие дигидрофуранового цикла 3-[2-(3-*R*-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразоно]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов **XXVI** ароматическими аминами происходит в среде абсолютного толуола в мягких условиях с образованием 2-{{2-(3-*R*-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден}гидразинил}-4-арил-4-оксо-*N*-арилбут-2-енамидов **XLV** (схема 30) [55, 65, 85].



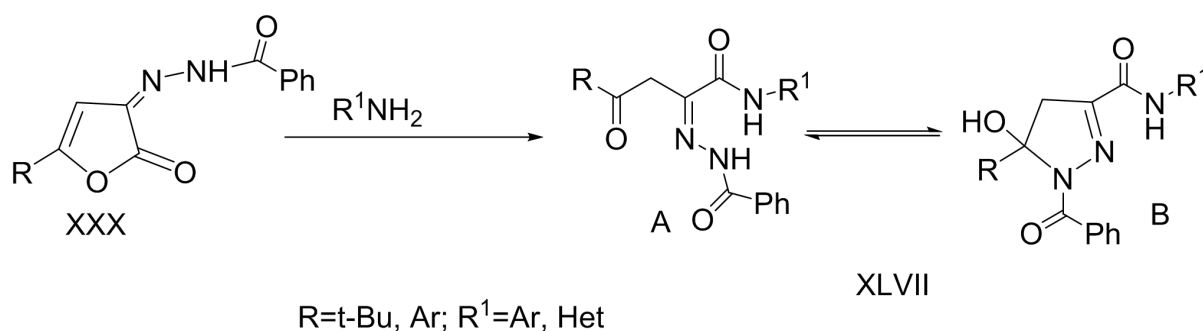
При кипячении 5-трет-бутил-3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **XXIV** с аминами в толуоле идет раскрытие цикла с образованием гидразоноамидов пивалоилпировиноградной кислоты **XLVI** (схема 31) [42, 43, 86–88].

Схема 31



Реакция гидразонов 2,3-фурандионов **XXX** с ароматическими и гетероциклическими аминами протекает в абсолютном толуоле при кипячении в течение 20–60 минут и приводит к образованию замещенных амидов 4-арил/трет-бутил-2-бензоилгидразинилиден-4-оксобутановых кислот **XLVII**. Производные кислот **XLVII** в растворах находятся в виде смеси гидразонной и циклической пиразолиновой форм (схема 32) [56].

Схема 32

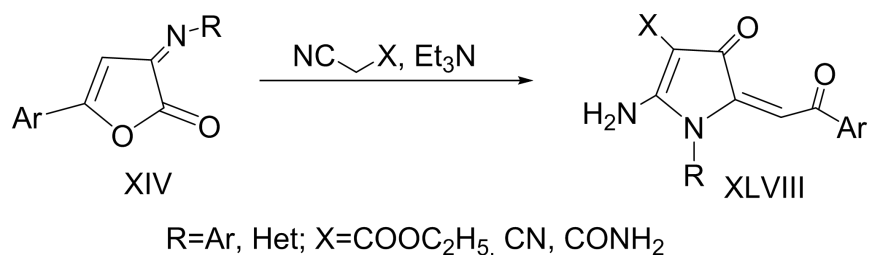




### 1.2.3. Взаимодействие 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов с *CN*-нуклеофилами

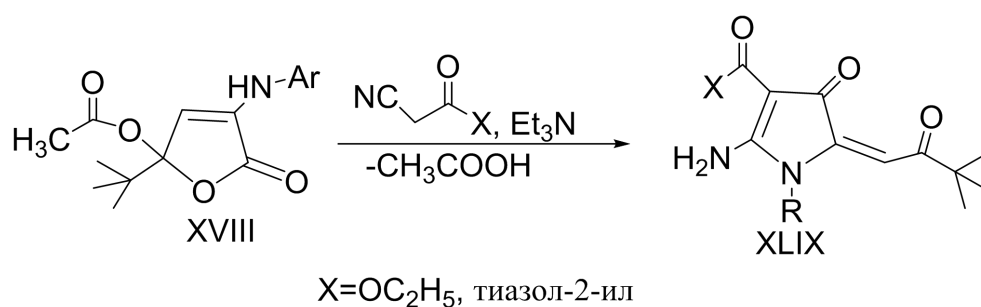
При кипячении 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов **XIV** с этиловым эфиром, нитрилом, амидом циануксусной кислоты в среде диоксана или толуола происходит образование продуктов рециклизации – соответствующих эфиров, нитрилов 2-амино-1-арил-4,5-дигидро-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **XLVIII** (схема 33) [26, 89, 90].

Схема 33

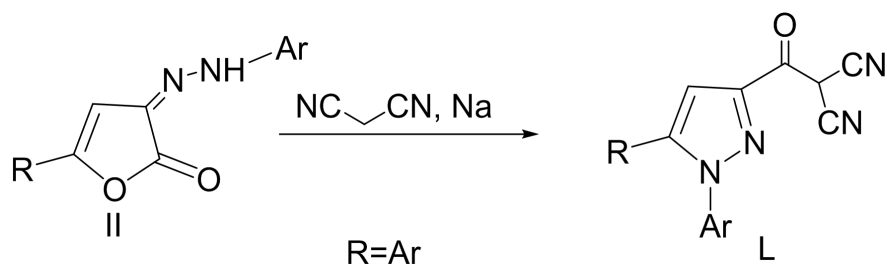


Рециклизация 4-ариламино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов **XVIII** под действием этилового эфира и тиазолиламида циануксусной кислоты в бензоле или толуоле приводит к производным 2-амино-1-арил-4,5-дигидро-4-оксо-5-(2-трет-бутил-2-оксоэтилиден)-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **XLIX** (схема 34) [36, 91].

Схема 34

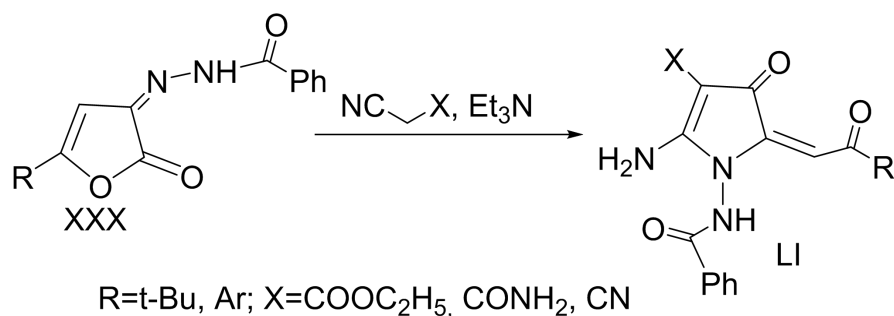


В результате реакции 5-арил-3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **II** с динитрилом малоновой кислоты в присутствии натрия получены иные продукты рециклизации – 3-арилгидразонопроизводные пиразолов **L** (схема 35) [7].



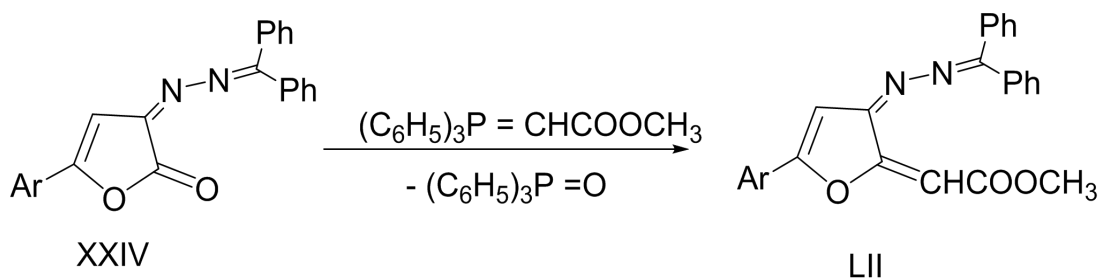
Этиловые эфиры, амиды и нитрилы 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **L** получены реакцией *N'*-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)-бензогидразидов **XXX** с производными циануксусной кислоты и малондинитрилом в присутствии каталитических количеств триэтиламина (схема 36) [92–95].

Схема 36



5-Арил-3-(дифенилметиленидгидразо)-3*H*-фуран-2-оны **XXIV** вступают в реакцию Виттига с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном, образуя метиловые эфиры 2-{5-арил-3-[2-(дифенилметиленидгидразо)-2-фуранилиден]}уксусной кислоты **LII** (схема 37) [23, 96].

Схема 37



### 1.3. Биологическая активность

В последние годы в литературе появились сведения о различных видах биологической активности продуктов химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов.

**Противомикробная активность.** Исследованию были подвергнуты енаминоэфиры [52, 97], енаминоамиды [32, 35, 76, 77, 79, 97], гидразоноэфиры [55, 56], гидразоноамиды ацилпировиноградных кислот [56], аминопирролы [56]. Противомикробная активность соединений была определена в отношении грамположительного штамма *S. aureus* и грамотрицательного штамма *E. coli* по методу двукратных серийных разведений [98]. В результате исследования установлено, что все испытанные соединения оказались либо малоактивными (МПК 125–1000 мкг/мл), либо неактивными (МПК больше 1000 мкг/мл). Самым активным оказался 2-(2,4-дихлорфенил)амино-5,5-диметил-*N*-(2-метил-5-нитрофенил)-4-оксогекс-2-енамид (рисунок 1) по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [52]. Величины минимальной подавляющей концентрации (далее МПК) составляли для *St. aureus* 15,6 мкг/мл и для *E. coli* 15,6 мкг/мл.

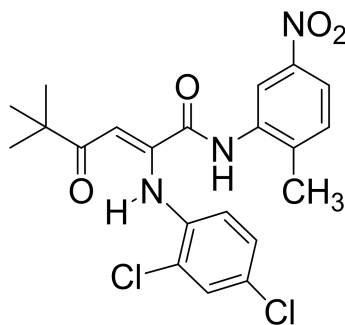


Рисунок 1.

**Анальгетическая активность.** Сравнительный анализ результатов фармакологического скрининга продуктов химических превращений гидразоно(имино)фуранонов показал, что все исследованные соединения проявляют в той или иной степени анальгетическое действие, превышающее эффект препарата сравнения метамизола натрия.

Так, в ряду енаминоэфиров АПК XXXIII наиболее выражено

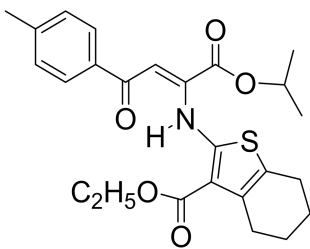
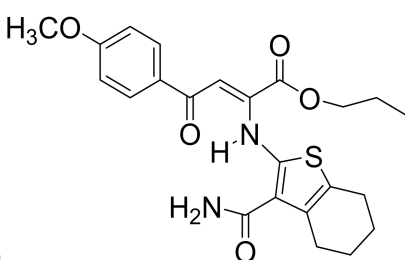
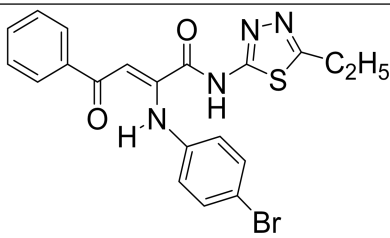
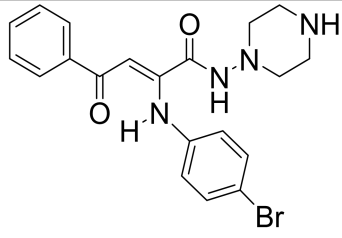
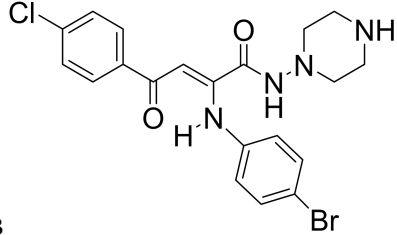
анальгетическое действие у этил 2-(1-изопрокси-1,4-диоксо-4-(*p*-толил)бут-2-ен-2-ил)амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата **XXXIIIa** и пропил 2-(3-карбамоил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еноата **XXXIIIб** (таблица 1) [27].

В работах [32, 60, 62, 65, 68, 74, 75, 77, 80, 99–101] опубликованы данные об анальгетической активности енаминоамидов АПК, среди которых обнаружены соединения с выраженным анальгетическим действием: 2-(4-бромфенил)амино-*N*-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид **XXXVIIa**, 2-(4-бромфенил)амино-4-оксо-4-фенил-*N*-(пиперазин-2-ил)бут-2-енамид **XXXVIIб**, 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил)-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксо-*N*-фенетилгекс-2-енамид **XXXVIII** (таблица 1).

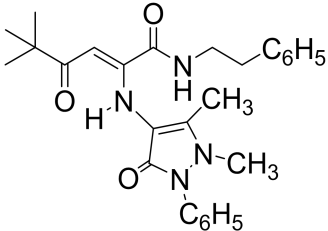
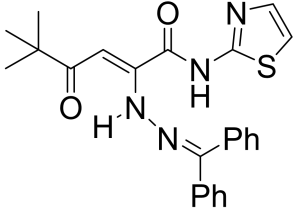
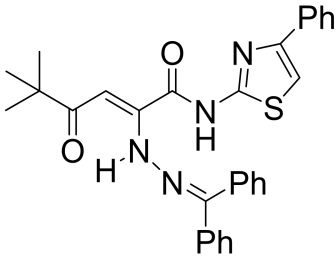
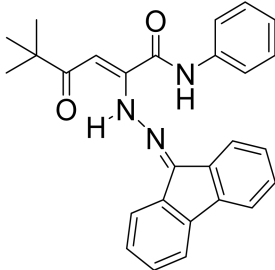
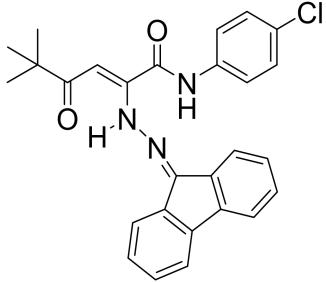
Для гидразоноамидов пивалоилпировиноградной кислоты **XLVI** характерна антиноцицептивная активность, выявляемая тестом «горячая пластина». У соединений **XLVIa**, **XLVIб** и **XLVIд** анальгетическое действие оказалось более выраженным, чем у препаратов сравнения метамизола натрия и ортофена. (таблица 1) [42, 43].

Среди производных 2-аминопиррола выраженную анальгетическую активность проявили этил 2-(5-амино-4-карбамоил)-2-[(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3 карбоксилат **XLVIIIa** и этил 2-амино-1-(3-этоксикарбонил)-4,5-диметилтиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат **XLVIIIб**, которые не уступают по эффективности ортофену (таблица 1) [37].

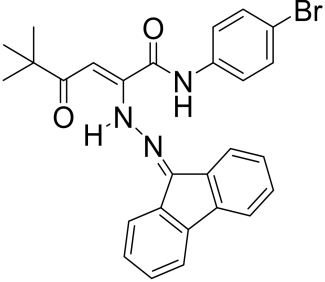
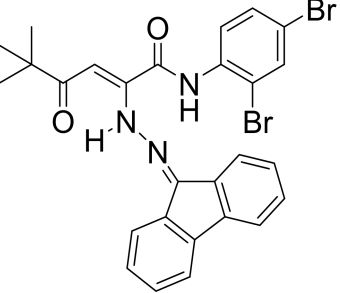
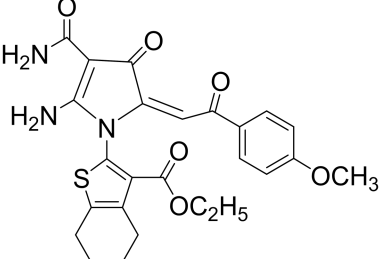
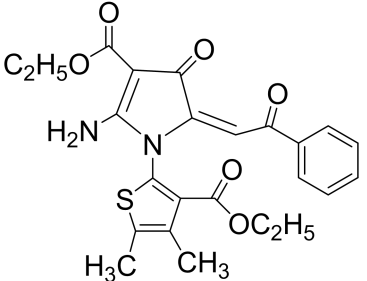
Анальгетическая активность продуктов химических превращений 3-  
гидразоно(имино)-3H-фуран-2-онов

Формула соединения	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с
 <b>XXXIIIa</b>	50	28,80±2,16
 <b>XXXIIIб</b>	50	28,20±1,56
 <b>XXXVIIa</b>	50	32,80±2,77
 <b>XXXVIIб</b>	50	31,80±2,78
 <b>XXXVIIв</b>	50	26,50±1,22

Продолжение таблицы 1. Анальгетическая активность продуктов химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов

Формула соединения	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с
 <p>XXXVIII</p>	50	30,20±3,50
 <p>XLVIa</p>	50	37,00±2,30
 <p>XLVIb</p>	50	36,20±5,18
 <p>XLVIв</p>	50	27,80±2,24
 <p>XLVIг</p>	50	26,40±3,76

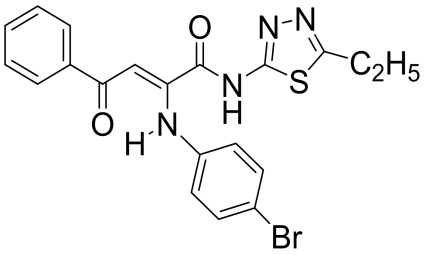
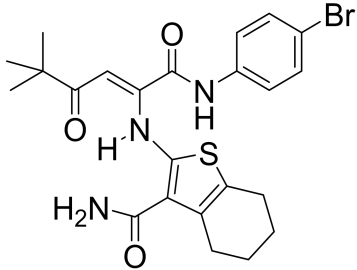
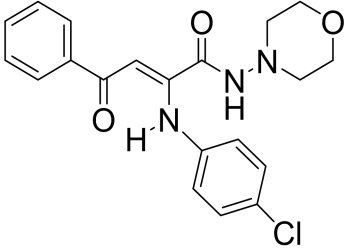
Продолжение таблицы 1. Анальгетическая активность продуктов химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов

Формула соединения	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с
 <p>XLVIд</p>	50	30,80±1,93
 <p>XLVIе</p>	50	27,00±1,26
 <p>XLVIIIа</p>	50	28,10±1,88
 <p>XLVIIIб</p>	50	28,00±1,36
Метамизол натрия	50	16,33±3,02
Диклофенак натрия	10	26,20 ± 0,96

**Противовоспалительная активность.** При исследовании антифлоггистического действия продуктов химических превращений гидразоно(имино)фуранонов на модели острого воспалительного отека в опытах на белых крысах обнаружены соединения, проявляющие высокую активность [32, 37, 52, 56, 74]. Наиболее выраженное действие оказывают енаминоамиды **XXXVIIa**, **XXXVIIг**, **XXXVIIд** (Таблица 2). Среди ацилгидразоноамидов АПК **XLVII** наиболее высокая противовоспалительная активность обнаружена у 2-(2-бензоилгидразилен)-*N*-бензил-4-(4-бромфенил)-4-оксобутанамида **XLVIIa**, который тормозит развитие воспалительного отека, вызванного каррагенином, на 68,76% (таблица 2).

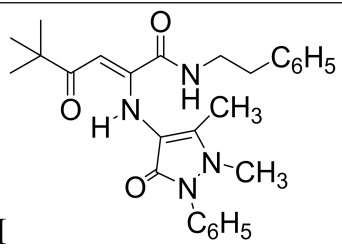
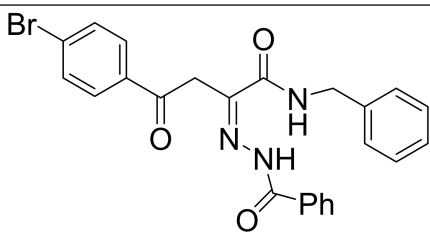
Таблица 2

Противовоспалительная активность продуктов химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов

Соединение	Доза, мг/кг	Торможение каррагенинового отека, %	
		через 3 час	через 5 час
 XXXVIIa	50	69,45	68,33
 XXXVIIг	50	65,6	55,8
 XXXVIIд	50	49,16	66,61



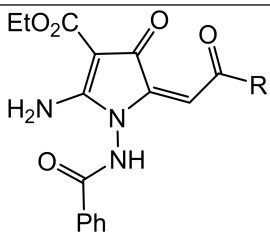
Продолжение таблицы 2. Противовоспалительная активность продуктов химических превращений 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов

Соединение	Доза, мг/кг	Торможение каррагенинового отека, %	
		через 3 час	через 5 час
 <p><b>XXXVIII</b></p>	50	81,1	69,0
 <p><b>XLVIIa</b></p>	50	68,76	—

**Другие виды активности.** Этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **LI** показали наличие антирадикальной активности. Наибольшую активность, превосходящую действие наиболее активных препаратов сравнения тролокса и ресвератрола или сопоставимую с ним, проявили соединения **LIг**, **LIж**. (таблица 3) [56, 102].

Таблица 3

Радикал-связывающая активность соединений **LIа–ж**

		
№	R	Убыль радикалов, %
LIa	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66,27 ± 2,45
LIб	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36,24 ± 0,96*

Продолжение таблицы 3. Радикал-связывающая активность соединений **ЛIа–ж**

№	R	Убыль радикалов, %
ЛIв	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52,67 ± 2,58*
ЛIг	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	84,97 ± 3,11 *
ЛIд	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15,43 ± 3,30
ЛIе	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48,17 ± 3,47*
ЛIж	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81,54 ± 2,67*
Ресвератрол		80,42 ± 0,73*
Мексиприм		36,9 ± 0,71*
Тролокс		82,56 ± 0,20*
* – различие достоверно в сравнении с тролоксом p < 0,05.		

В патенте [103] приведены сведения о радикал-связывающей активности 2-амино-1-(2,4-дихлорфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-N-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамида **XLIXa** и 2-амино-1-(4-бром)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-N-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамида **XLIXб** (рисунок 2), которые обладают более выраженным эффектом, чем препарат сравнения тролокс.

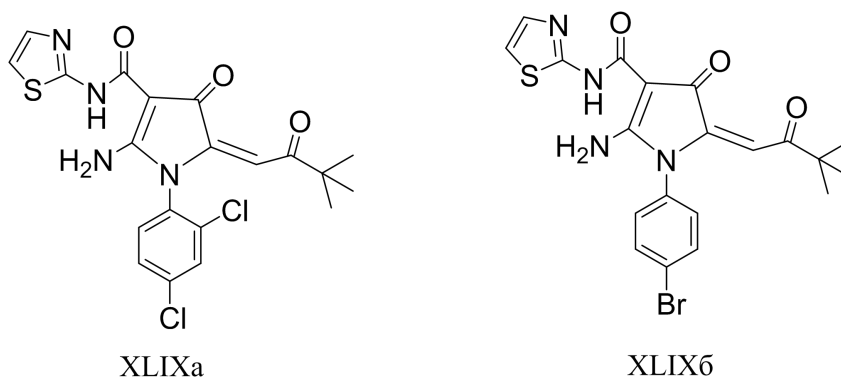
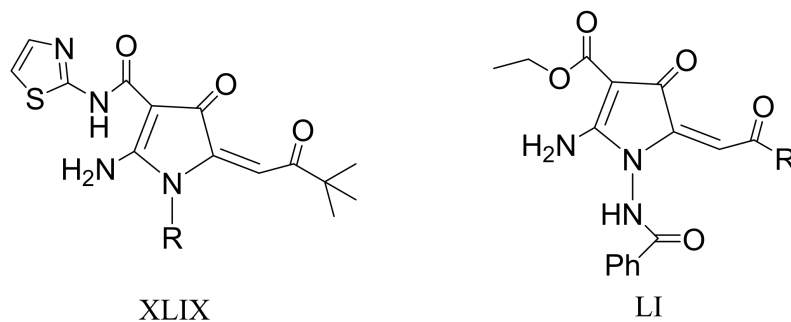


Рисунок 2.

При проведении биотехнологического теста с использованием штамма *E. coli* M17 [104] в ряду производных 2-аминопирролов **ЛI** обнаружена антиоксидантная активность. Наибольшую активность проявил этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден]-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты **ЛIж** [56, 102]. Однако показатель активности ниже,

чем у препарата сравнения ресвератрола. При фармакологическом скрининге у 2-аминопирролов **XLIX**, **LI** обнаружена цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток линии SK-LMS-1 [91, 93–95, 103, 105, 106].



**XLVIX** (R= 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); **LI** (R=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

Рисунок 3.

Анализ литературных данных показал, что из 3-имино(гидразоно)фуранонов менее изученными являются 3-ацилгидразоны фуран-2,3-дионон. Поэтому целесообразным считается дальнейшее исследование их химических свойств, что открывает путь к ранее недоступным ациклическим и гетероциклическим соединениям, обладающим биологической активностью.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования были 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутановые кислоты, 5-замещенные 3-(2-*N*-фениламинобензоил) гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов и продукты их химических превращений: алкил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутаноаты, *N*-алкил(арил)-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды, эфиры и амиды 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)-бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот.

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в виде пасты в вазелиновом масле.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц) внутренний стандарт - остаточный сигнал от дейтерорастворителя.

Температуры плавления определялись на приборе SMP40.

Химическая чистота соединений и степень протекания реакции определялась методом тонкослойной хроматографии на пластинках Сорбфил ПТСХ П-А-УФ-254 и Силуфол UV 254 в системе эфир–бензол–ацетон (10:9:1) и этилацетате, детектирование производилось парами йода.

Масс-спектры записывались на спектрометре Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ, температура камеры ионизации 200°C).

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK $\alpha$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [107]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [108] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [109] с графическим интерфейсом OLEX2 [110]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника.

Скрининговые исследования на наличие биологической активности проведены в опытах на лабораторных животных в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [98].

Животные, использованные в экспериментах, содержались в типовом виварии с естественным 12-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), Правилам 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 (Протокол комиссии по биоэтике ПГФА № 01/19-з от 05.07.2019).

Антибактериальную активность изучали с помощью метода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) синтезированных соединений в отношении фармакопейных штаммов *Staphylococcus aureus* 6538 ATCC и *Escherichia coli* 25922 ATCC. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) регистрировали на жидкой питательной среде – мясопептонном бульоне (МПБ) с последующим высевом на агаризованные среды [98]. Путем смыва образовавшейся культуры изотоническим раствором натрия хлорида готовили рабочую взвесь микробов и определяли у нее плотность по стандарту мутности пять единиц. Пробирки находились в инкубаторе при температуре  $37^\circ\text{C}$  24 часа. Результат фиксировали визуально. Отмечали наличие или отсутствие роста бактериальных культур под действием исследуемых соединений. По последней

пробирке ряда с задержкой роста (прозрачный бульон) определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) тестируемых веществ в мкг/мл в отношении данного штамма в 2–5 повторениях эксперимента. В качестве эталона сравнения использовали диоксидин (МНН: гидроксиметилхиноксалиндиоксид) (ОАО «Валента Фармацевтика», Россия) [111].

Для определения противогрибковой активности использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [98]. Для всех исследуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: *Candida albicans* ATCC 885-653. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с соответствующей концентрацией исследованных соединений. Соединения в количестве 50 мг растворяли в 5 мл ДМСО, к 1 мл полученного разведения 1:100 добавляли 4 мл жидкой среды Сабуро (1:500). Для определения противогрибковой активности использовалась 18-20-часовая культура. Для изготовления рабочей взвеси грибка проводили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Полученную взвесь разводили стерильной жидкой средой Сабуро в 100 раз. Рабочий раствор (концентрация – 5 млн. грибковых тел в 1 мл) в количестве 0,1 мл вносили в соответствующие пробирки с серийными разведениями исследуемых соединений. Таким образом, нагрузка при определении противогрибковой активности составила 150000 грибковых тел в 1 мл. Результаты отмечали визуально через 18-20 часов инкубирования контрольных и опытных пробирок при температуре 25°C. Идентифицировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-гриба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол (ООО «Озон», Россия) [112].

Противовоспалительная активность была исследована на белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г на модели асептического каррагенинового отека [98]. Экспериментальная группа для исследования каждого вещества включала в себя по 8 животных. Соединения в дозе 50 мг/кг вводили в виде взвеси в 1% крахмальном растворе внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд за 1 час до введения флогогенного агента. Контрольной группе животных вводили внутрижелудочно 1% крахмальный раствор в объеме, эквивалентном испытанной дозе соединения. Острая воспалительная реакция (отек) была воспроизведена субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Объем стопы измеряли онкометрически через 3 ч после индукции воспаления. Выраженность воспалительной реакции оценивали по увеличению объема в процентах по отношению к исходной величине. В качестве препарата сравнения использовали нимесулид («Unimark Remedies», Индия) в дозе 50 мг/кг, который вводили аналогично исследуемым веществам. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения отека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы. Соединение считали эффективным при торможении отека не менее 30%.

Анальгетическую активность соединений изучали двумя методами: «уксусные корчи» и «горячая пластина». Исследование методом «уксусные корчи» проводилось на нелинейных белых мышах обоего пола массой 18–24 г. Вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальном растворе. Спустя 30 минут внутрибрюшинно вводили 0,75% раствор уксусной кислоты, что вызывало характерные сокращения абдоминальных мышц животного. «Корчи» считали сразу после введения уксусной кислоты в течение 15 минут [98]. Экспериментальная группа для исследования каждого вещества состояла из 10 животных. Эффект оценивали в зависимости от уменьшения количества «корчей» в процентах в сравнении с контрольной группой животных, которым внутрибрюшинно вводили эквиобъемные количества 1% крахмального раствора. Эталоном сравнения являлись метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) и нимесулид

(«Unimark Remedies», Индия) в дозе 50 мг/кг, которые вводились аналогично исследуемым соединениям.

Анальгетическая активность по методу «горячая пластина» изучалась на нелинейных белых мышах обоего пола массой 18–22 г. Каждое соединение исследовали на группе из пяти животных. Вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в 1% крахмальном растворе, затем животных помещали на нагретую до 53,5<sup>0</sup>С металлическую пластину. Тестирование проводили через 0,5 часа после введения исследуемого соединения. В качестве показателя изменения болевой чувствительности использовалась длительность пребывания животных на «горячей пластине» с момента помещения на горячую поверхность до момента облизывания задних лапок [98]. Измеряли время возникновения данной реакции в секундах. Максимальная длительность латентного периода (период cut off) составляла 40 с, так как пребывание животного на пластинке более продолжительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. Достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества являлось критерием анальгетического эффекта. Данные, полученные при исследованиях в опытных группах, сравнивали с контролем. При этом контрольной группе животных внутривентриально вводили 1% крахмальным раствором. Препаратами сравнения являлись субстанция метамизола натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) в дозе 50 мг/кг и диклофенак натрия («Хемофарм», Сербия) в дозе 10 мг/кг, которые вводились аналогичным образом.

Количественные значения цитотоксичности определяли *in vitro* с помощью общепринятого колориметрического МТТ-теста, в основе которого лежит способность клеточных трансфераз к восстановлению бесцветного водорастворимого 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2H-тетразолиум бромида (МТТ) в формазан [106]. Чтобы достичь этого, вышеуказанные опухолевые клеточные линии культивировали в 96-луночных плоскодонных планшетах в культуральной среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone), антибиотиков (пенициллин-стрептомицин), L-глутамина (все реагенты Gibco, Invitrogen). Клетки инкубировали с



вышеуказанными соединениями а также препаратами сравнения (доксорубицин (ООО «Тева», Россия) – 0,25 мг/мл, этопозид («Эбеве Фарма», Австрия) – 40 мкМ, паклитаксел («Эбеве Фарма», Австрия) – 1 мкМ, гидроксимочевина («Хаупт Фарма Амарег», Германия)– 1 мМ и ИМ – 1мкМ) в течение 48 часов при 37°C во влажной камере с содержанием 5% CO<sub>2</sub>. Полученные значения анализировали при 492 нм на планшетном считывателе MultiScan FC (Thermo Fisher Scientific).

Острую токсичность изучали экспресс-методом В.Б. Прозоровского [113] при внутрибрюшинном введении исследуемых соединений белым нелинейным мышам обоего пола массой 18–24 г. Изучаемое соединение вводили однократно в виде взвеси в 1% крахмальном растворе в возрастающих дозах. Каждую дозу вводили двум животным. За животными наблюдали в течение 14 дней. Постоянно фиксировали их общее состояние, поведение, состояние шерстного покрова, определяли массу тела. В каждой группе учитывали число смертельных исходов за весь срок наблюдения. Результаты были обработаны статистически с вычислением средней смертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) при  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 8,0». Результаты исследований обработаны статистически с определением критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего  $M$ , ошибки среднего  $m$  и достигнутого уровня значимости  $p$ . Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим  $p < 0,05$  [98].

### ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

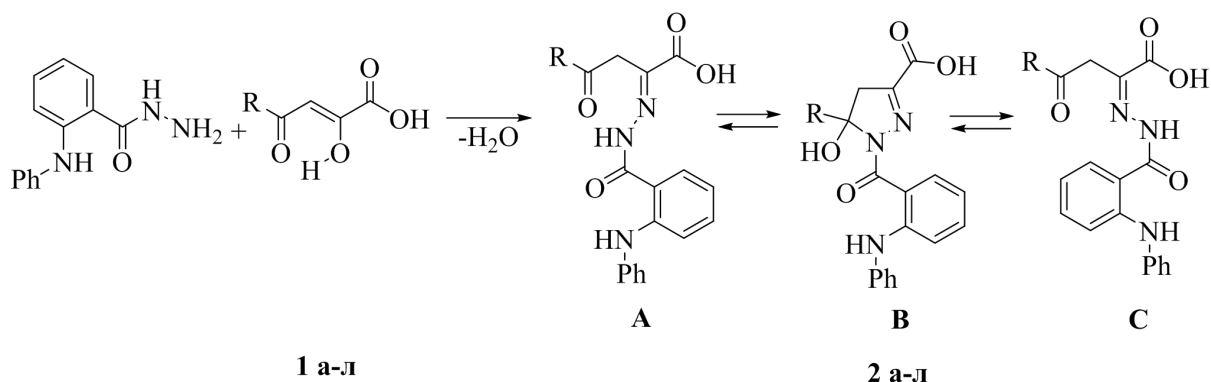
В настоящей главе представлены данные о синтезе новых производных АПК: гидразонокислот, гидразонов 2,3-фурандионов, гидразоноэфиров, гидразоноамидов, 2-аминопирролов. Обсуждается строение, свойства синтезированных соединений.

#### 3.1. Синтез исходных R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразоно-бутановых кислот

Ранее было показано [19, 24, 25, 41, 48, 114, 115], что удобным методом синтеза 2-имино(гидразоно)производных 4-оксобут-2-еновых кислот является взаимодействие соединения, содержащего первичную аминогруппу, с 2,4-диоксобутановыми кислотами. Реакция протекает региоселективно по второму атому углерода диоксокислот, что дает возможность вводить в структуру молекулы практически любые фармакофорные группы.

Выбор гидразида N-фенилантраниловой кислоты продиктован не только химическими целями, но и возможностью получения на основе ацилпировиноградных кислот соединений, обладающих биологической активностью. Для этого были введены во взаимодействие кислоты (**1a-l**) с гидразидом N-фенилантраниловой кислоты в среде ацетонитрила.

В результате реакции были выделены R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановые кислоты **2a-l** (схема 38) [116–119].



R= t-Bu(1а,2а), Ph(1б,2б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1в,2в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1г,2г), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1д,2д),  
 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(1е,2е), 1-нафтил(1ж,2ж), 2-нафтил(1з,2з), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1и,2и), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1к,2к),  
 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1л,2л)

Гидразонокислоты **2а-л** представляют собой желтые и светло-желтые кристаллические соединения, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле и нерастворимые в воде и гексане.

Температуры плавления, выходы, а также спектральные характеристики полученных соединений представлены в таблицах 4, 5.

В ИК спектрах соединений **2а-л**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы валентных колебаний NH-группы при 3144–3375, карбонила карбоксильной группы при 1685–1703 см<sup>-1</sup>, C(O)NH группы при 1638–1668 см<sup>-1</sup>, и карбонильной группы C<sup>4</sup>=O при 1582–1594 см<sup>-1</sup>.

По данным спектров ЯМР<sup>1</sup>H, соединения **2а-л** в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> существуют в трёх формах А–С. **Форма А** для гидразонокислот **2б-л** характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.42–4.74 м.д., и при 4.05 м.д. для кислоты **2а** с трет-бутильным заместителем в положении 4, а также наличием сигнала группы NH при 11.24–12.40 м.д, включенной во внутримолекулярную водородную связь с группой C<sup>4</sup>=O, и сигналом группы NH при 8.31–9.51 м.д, характерным для дифениламиногруппы заместителя. **Форма В** характеризуется наличием в спектре двух несимметричных дублетных сигналов, которые образуют типичную АВ-систему ( $J= 19.1–19.4$  Гц) при 3.22–3.38 и 3.31–3.58 для кислот **2б-л** с ароматическим заместителем в положении 4 и при 2.91 и

3.41 м.д. для кислоты **2a**. Они указывают на циклическую 5-гидрокси-3-пиразолиновую систему, в которой имеется хиральный атом углерода в положении 5 цикла, а также присутствует синглет гидроксильной группы при 6.42–7.79 м.д. **Форма С** характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.22–4.46 м.д. для кислот **2б–л** и при 3.78 м.д. для кислоты **3a**; сигналом группы NH при 9.00–9.45 м.д., характерным для дифениламиногруппы заместителя, и сигналом группы NH при 13.49–13.75 м.д., входящей в состав внутримолекулярной водородной связи с карбоксильной группой. В спектрах ЯМР<sup>13</sup>C соединений **2б–л** форма А характеризуется сигналом углерода метиленовой группы в интервале 35.8–37.2 м.д.; а также углерода карбоксильной группы при 160.3–163.7 м.д.; углерода группы C<sup>4</sup>=O при 192.6–194.2 м.д. **Форма В** характеризуется сигналом углерода метиленовой группы при 50.8–51.0 м.д.; углерода группы C<sup>5</sup>–ОН при 93.6–94.2 м.д.; углерода C<sup>3</sup> при 146.3–146.5; углерода амидной группы при 162.0–162.5 м.д.; углерода карбоксильной группы при 167.2–167.9 м.д. **Форма С** характеризуется сигналом углерода метиленовой группы при 43.4–45.8 м.д.; углерода карбоксильной группы при 163.7–164.0 м.д.; углерода группы C<sup>4</sup>=O при 194.9–196.3 м.д.

В масс-спектре соединения **2в** обнаружены пики со следующими значениями m/z: 415 (14.6) [M]<sup>+</sup>., 397 (41.6) [M–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 371 (15.2) [M–CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 196 (75.9) [M–2-PhNHPPhCO]<sup>+</sup>, 195 (100/0) [M–2-PhNHPPhCO–H]<sup>+</sup>, 168 (8.9) [M–2-PhNHPPh]<sup>+</sup>, 119 (13.4) [4-MePhCO]<sup>+</sup>, 91 (10.5) [4-MePh]<sup>+</sup>, 77 (5.4) [Ph]<sup>+</sup>, что также подтверждает предложенную структуру.

Таблица 4

Выходы и температуры плавления соединений **2a–л**

Соединение	R	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
2a	t-Bu	130-132	84	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2б	Ph	88-90	86	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	108-110	79	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>

Продолжение таблицы 4. Выходы и температуры плавления соединений **2а-л**

Соединение	R	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
2г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	103-105	92	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
2д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	130-132	84	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
2е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	110-112	93	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
2ж	1-нафтил	135-137	89	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2з	2-нафтил	118-120	97	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2и	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93-95	76	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2к	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	103-105	80	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
2л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100-102	89	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>

\*данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 5

Спектральные характеристики соединений **2а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
2а	3375, 3205 уш., 1697, 1638, 1582	<b>форма А (54 %):</b> 1.14 с (9H, 3Me), 4.05 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 (9H, H <sub>аром</sub> ), 8.50 уш. с (1H, NH), 11.24 с (1H, NH); <b>форма В (14 %):</b> 1.02 с (9H, 3Me), 2.91 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3), 6.42 (1H, OH), 7.2 (10H, H <sub>аром</sub> +NH); <b>форма С (32 %):</b> 1.11 с (9H, 3Me), 3.78 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 (9H, H <sub>аром</sub> ), 9.0 уш. с (1H, NH), 13.49 с (1H, NH)	<b>форма А:</b> 25.9, 35.7, 43.9, 116.8, 117.9, 118.9, 119.1, 119.5, 119.6, 121.5, 129.2, 132.2, 141.8, 142.0, 142.7, 163.5, 165.4, 209.9

Продолжение таблицы 5. Спектральные характеристики соединений **2а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
2б	3357, 3158 уш., 1686, 1641, 1592	<b>форма А (20 %):</b> 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> ), 8.55 уш. с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH); <b>форма В (70 %):</b> 3.24 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1), 7.2 м (15H, H <sub>аром</sub> +NH), 7.78 (1H, OH); <b>форма С (10 %):</b> 4.29 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> ), 9.02 уш. с (1H, NH), 13.58 с (1H, NH)	<b>форма В:</b> 51.0, 94.2, 117.6, 118.3, 119.3, 120.9, 123.5, 124.6, 127.3, 127.9, 128.6, 129.1, 130.6, 131.3, 142.4, 142.5, 142.6, 146.4, 162.4, 167.3
2в	3366, 3144 уш., 1676, 1640, 1594	<b>форма А (36 %):</b> 2.41 с (3H, Me), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.55 уш. с (1H, NH), 11.37 с (1H, NH); <b>форма В (45 %):</b> 2.29 с (3H, Me), 3.22 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1 Гц), 3.31 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1), 7.2 (15H, H <sub>аром</sub> +NH), 7.78 (1H, OH); <b>форма С (19 %):</b> 2.40 с (3H, Me), 4.25 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> ), 9.01 уш. с (1H, NH), 13.54 с (1H, NH)	<b>форма В:</b> 20.5, 51.0, 94.2, 117.6, 118.3, 119.3, 120.9, 123.5, 124.6, 127.3, 127.9, 128.6, 129.1, 130.6, 131.3, 113.6, 117.5, 118.3, 123.5, 124.6, 128.3, 128.4, 129.1, 129.2, 136.4, 139.8, 142.5, 143.8, 146.4, 162.5, 167.3

Продолжение таблицы 5. Спектральные характеристики соединений **2а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
2г		<b>форма А (50 %):</b> 3.87 с (3H, Me), 4.51 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.57 уш. с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH); <b>форма В (28 %):</b> 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 3.31 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2), 3.75 с (3H, Me), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 7.79 (1H, OH); <b>форма С (22 %):</b> 3.87 с (3H, Me), 4.22 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.05 уш. с (1H, NH), 13.65 с (1H, NH)	<b>форма А:</b> 36.9, 55.5, 113.8, 116.5, 118.3, 118.9, 121.5, 125.9, 129.0, 129.1, 129.2, 130.4, 130.5, 141.9, 143.7, 146.4, 163.5, 165.6, 192.7
2д		<b>форма А (48 %):</b> 1.37 м (3H, Me), 4.15 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.50 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.55 уш. с (1H, NH), 11.39 с (1H, NH); <b>форма В (35 %):</b> 1.32 м (3H, Me), 3.23 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1 Гц), 3.33 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.1), 4.02 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 7.79 (1H, OH); <b>форма С (17 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 4.15 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.01 уш. с (1H, NH), 13.51 с (1H, NH)	<b>форма А:</b> 14.3, 36.9, 63.5, 114.2, 114.3, 118.3, 118.9, 121.5, 125.9, 128.9, 129.1, 129.2, 130.2, 130.5, 141.9, 143.7, 146.3, 162.6, 165.6, 192.6

Продолжение таблицы 5. Спектральные характеристики соединений **2а-л**

2е	3357, 3208 уш., 1703, 1668, 1639, 1594	<b>форма А (75 %):</b> 3.97 с (3H, Me), 3.98 с (3H, Me), 4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.50 уш.с (1H, NH), 12.4 с (1H, NH); <b>форма С (25 %):</b> 3.97 с (3H, Me), 3.98 с (3H, Me), 4.37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.45 уш. с (1H, NH), 13.51 с (1H, NH)	<b>форма А:</b> 35.8, 55.6, 55.7, 110.1, 110.9, 112.9, 114.9, 117.4, 121.7, 123.1, 125.1, 127.6, 127.8, 128.7, 128.8, 133.7, 140.0, 147.5, 148.8, 154.7, 163.1, 166.1, 194.0
2ж	3361, 3206 уш., 1701, 1666, 1640, 1597	<b>форма А (71 %):</b> 4.43 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (16H, H <sub>аром</sub> ), 9.51 уш. с (1H, NH), 12.14 с (1H, NH); <b>форма В (8 %):</b> 3.29 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 3.58 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2), 7.45 м (18H, H <sub>аром</sub> +NH+OH), <b>форма С (21 %):</b> 4.38 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (17H, H <sub>аром</sub> +NH), 13.51 уш. с (1H, NH)	
2з	3359, 3169 уш., 1685, 1640, 1591	<b>форма А (37 %):</b> 4.74 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.55 (16H, H <sub>аром</sub> ), 8.76 уш. с (1H, NH), 11.46 с (1H, NH); <b>форма В (49 %):</b> 3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.47 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4), 7.55 (17H, H <sub>аром</sub> +OH), 8.79 уш. с (1H, NH), <b>форма С (14 %):</b> 4.46 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.55 (16H, H <sub>аром</sub> ), 9.05 уш. с (1H, NH), 13.65 уш. с (1H, NH)	36.59, 50.86, 94.16, 117.66, 118.20, 118.89, 119.44, 120.84, 123.01, 123.52, 123.61, 126.00, 126.15, 127.31, 127.65, 128.05, 128.22, 129.10, 129.21, 130.28, 130.63, 131.31, 132.22, 132.35, 134.83, 139.97, 142.36, 142.53, 146.56, 162.54, 165.52, 167.28, 194.13



Продолжение таблицы 5. Спектральные характеристики соединений **2а-л**

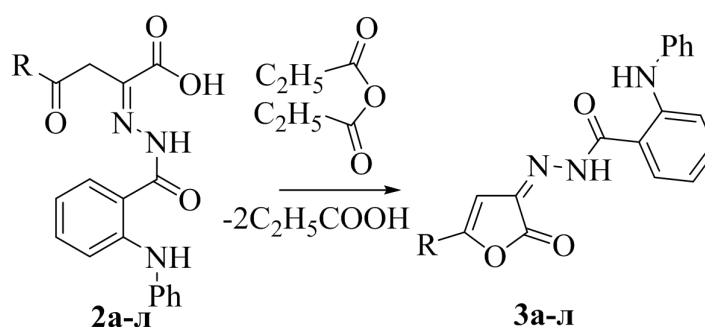
№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
2и	3369, 3175 уш., 1685, 1640, 1595	<b>форма А (60 %):</b> 4.45 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.31 уш. с. (1H, NH), 11.98 с (1H, NH); <b>форма В (5 %):</b> 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4), 7.45 (15H, H <sub>аром</sub> +NH+OH); <b>форма С (35 %):</b> 4.37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.01 уш. с (1H, NH), 13.51 с (1H, NH)	<b>форма А:</b> 35.9, 115.2, 115.9, 117.6, 121.7, 123.3, 127.8, 128.8, 128.9, 132.2, 132.3, 133.9, 136.3, 139.9, 147.5, 163.2, 166.3, 194.3 Спектр ЯМР <sup>19</sup> F (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , м. д: форма А:-100.8; форма В:-113.5; форма С:-104.0
2к	3365, 3167 уш., 1689, 1640, 1591	<b>форма А (10 %):</b> 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.52 уш. с. (1H, NH), 11.35 с (1H, NH); <b>форма В (85 %):</b> 3.27 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4), 7.45 (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 7.73 (1H, OH); <b>форма С (5 %):</b> 4.24 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.01 уш. с (1H, NH), 13.64 с (1H, NH)	<b>форма В:</b> 50.8, 93.6, 117.9, 118.2, 119.5, 120.8, 123.8, 126.8, 127.8, 129.1, 130.5, 131.3, 131.9, 141.6, 142.3, 142.7, 146.5, 162.4, 167.2
2л	3351, 3166 уш., 1686, 1643, 1593	<b>форма А (7 %):</b> 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.53 уш. с (1H, NH), 11.36 с (1H, NH); <b>форма В (90 %):</b> 3.25 д (1H,	<b>форма В:</b> 50.8, 93.6, 118.0, 118.2, 119.5, 120.5, 120.8, 123.8, 127.1, 129.1, 130.5,

	$C^4H_2$ , $J$ 19.4 Гц), 3.32 д (1H, $C^4H_2$ , $J$ 19.4), 7.45 (14H, $H_{аром}+NH$ ), 7.72 (1H, OH); <b>форма С (3 %):</b> 4.26 с (2H, $CH_2$ ), 7.45 (13H, $H_{аром}$ ), 9.08 уш. с (1H, NH), 13.75 с (1H, NH)	130.7, 131.3, 142.0, 142.3, 142.7, 146.5, 162.4, 167.2
--	---	--

### 3.2. Синтез 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов

В настоящее время 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-оны, имеющие в своем составе несколько реакционных центров, широко используются в качестве полифункциональных синтонов при синтезе ациклических и гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологического действия [26, 29, 36, 44, 47, 48, 120–123]. До наших исследований в литературе отсутствовали сведения о синтезе и реакционной способности гидразонов 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов, имеющих в положении 3 цикла 2-фениламинобензоилгидразонный фрагмент. С этой целью нами осуществлён синтез 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3а-л** при нагревании 4-*R*-замещенных-2-(2-аминобензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот **2а-л** в пропионовом ангидриде при температуре 70°C в течение 20 минут [124] (схема 39).

Схема 39



R= t-Bu(3а), Ph(3б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3г), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3д), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(3е), 1-нафтил(3ж), 2-нафтил(3з), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3и), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3к), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3л)

Соединения **3а-л** представляют собой кристаллические соединения от оранжевого до красного цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, нерастворимые в этаноле, изопропиловом спирте, ацетонитриле и гексане. Температуры плавления и выходы полученных соединений **3а-л** приведены в таблице 6, спектральные характеристики – в таблице 7.

В ИК спектрах соединений **3а-л**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний группы NH в области 3274–3315 см<sup>-1</sup>, полоса валентных колебаний лактонного карбонила в области 1748–1804 см<sup>-1</sup> и полоса поглощения карбонильной группы гидразидного фрагмента в области 1659–1671 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений **3а-л** присутствуют характеристические синглеты протонов группы NH при 12.72–12.91 и 8.83–9.68 м.д., синглет винильного протона фуранового цикла при 6.56–7.24 м.д. В спектрах ЯМР<sup>13</sup>C соединений **3а-л** присутствуют характеристические сигналы углерода C<sup>4</sup>H при 98.3–102.6 м.д., сигналы углерода C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>2</sup> фуранового цикла при 136.3–137.4, 157.2–159.1 и 159.1–161.9 м.д. соответственно, а также сигнал амидного карбонила при 161.9–165.2 м.д.

В масс-спектре соединения **3е** обнаружены пики со следующими значениями m/z: 443 (66.87) [M]<sup>+</sup>, 196 (100.00) [2-PhNHPhCO]<sup>+</sup>, 195 (12.01) [2-PhNHPhCO-N]<sup>+</sup>, 168 (5.61) [2-PhNHPh]<sup>+</sup>, 167 (22.82) [2-PhNHPh-CO]<sup>+</sup>, 248 (19.22) [M-2PhNHPhCO+H]<sup>+</sup>, что также подтверждает предложенную структуру.

Для установления пространственной структуры соединений **3а-л** в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из толуола был получен монокристалл соединения **3в** и проведен рентгеноструктурный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии данных РСА предложенной структуре (Рисунок 4). Для анализа использовался желтый призматический кристалл (0.5×0.4×0.4 мм). Соединение **3в** кристаллизуется в центрометрической пространственной группе P2<sub>1</sub>/n, a12.965(3)b6.8792(19)c22.655(6) Å, β100.57(3)°, V1986.3(10) Å<sup>3</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Z 4. Всего измерено 13914 отражения, из них независимых 9999, 4704 отражение с  $I > 2\sigma(I)$ . Полнота сбора данных для  $\theta < 26.00^\circ$  99.9%. Структура расшифрована 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. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [108]. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0597,  $wR_2$  0.1434 [для отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.0597,  $wR_2$  0.1666 (для всех отражений),  $Goof$  1.037.

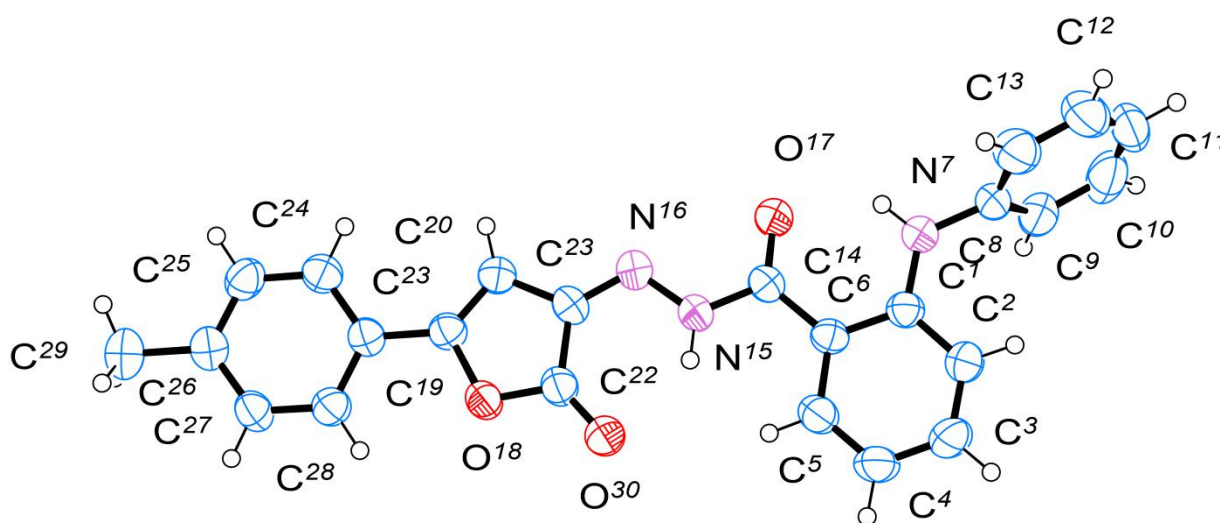


Рисунок 4. Общий вид молекулы соединения **3в** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Таблица 6

Выходы и температуры плавления соединений **3а–л**

Соединение	R	Т.пл., $^{\circ}\text{C}$	Выход, %	Брутто-формула*
3а	t-Bu	190-192	73	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$
3б	Ph	155-157	78	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$
3в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	210-212	69	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$
3г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200-202	66	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$
3д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	197-199	73	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$
3е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	170-172	61	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$

Продолжение таблицы 6. Выходы и температуры плавления соединений **3а–л**

Соединение	R	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
3ж	1-нафтил	165-167	64	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
3з	2-нафтил	228-230	76	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
3и	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200-202	71	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
3к	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	240-241	79	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
3л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	235-237	82	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>

\* данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 7

Спектральные характеристики соединений **3а–л**

№	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.
3а	3274, 1765, 1683, 1594	1.30 с (9H, <i>t</i> -Bu), 6.05 с (1H, CH), 7.20 м (9H <sub>аром</sub> ), 9.62 с (1H, NH), 12.82 с (1H, NH)	26.4, 32.9, 99.5, 113.4, 114.9, 117.3, 121.5, 122.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7 140.2, 147.3, 160.4, 165.2, 172.1
3б	3298 уш., 1804, 1760, 1671, 1579 уш.	6.71 с (1H, CH), 7.25 м (14H <sub>аром</sub> ), 9.68 с (1H, NH), 12.92 с (1H, NH)	100.5, 113.2, 114.9, 117.4, 121.5, 123.0, 125.0, 126.6, 127.2, 128.6 128.9, 131.0 133.6, 136.2 1401, 147.4, 158.9, 160.1, 165.1
3в	3274 уш., 1799, 1751, 1661, 1604	2.37 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.45 м (13H <sub>аром</sub> +1H, CH), 8.92 с (1H, NH), 12.80 с (1H, NH)	
3г	3313, 1799, 1753, 1666, 1608	3.90 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.56 с (1H, CH), 7.28 м (13H <sub>аром</sub> ), 9.65 с (1H, NH), 12.85 с (1H, NH)	55.9, 98.5, 114.1, 114.9, 117.4, 119.2, 121.5, 122.9, 126.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7, 140.2, 147.3, 159.1, 160.3, 161.9, 165.1

Продолжение таблицы 7. Спектральные характеристики соединений **3а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
3д		1.46 т (3H, CH <sub>3</sub> , $J$ 7.0 Гц), 4.11 к (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.0 Гц), 6.55 с (1H, CH), 7.19 м (13H <sub>аром</sub> ), 9.68 с (1H, NH), 12.85 с (1H, NH)	14.1, 63.3, 98.3, 113.5, 114.6, 114.9, 117.4, 118.9, 121.5, 122.9, 126.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7, 140.2, 147.2, 159.1, 160.4, 161.3, 165.1
3е	3286, 1752, 1671, 1573	3.96 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.97 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.56 с (1H, CH), 7.16 м (12H <sub>аром</sub> ), 9.64 с (1H, NH), 12.84 с (1H, NH)	55.5, 55.6, 98.7, 107.6, 110.9, 113.5, 114.9, 117.4, 119.2, 119.4, 121.5, 122.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.6, 140.2, 147.3, 149.0, 151.8, 158.9, 160.3, 165.1
3ж	3293, 3088, 1748, 1668, 1596	7.53 м (16H <sub>аром</sub> +1H, CH), 8.93 с (1H, NH), 12.91 с (1H, NH)	106.28, 118.33, 119.50, 120.41, 122.0, 124.87, 125.32, 127.75, 129.30, 129.38, 131.92, 133.45, 133.68, 137.23, 143.97, 158.58, 159.26, 164.73
3з		6.83 с (1H, CH), 7.65 м (16H <sub>аром</sub> ), 9.69 с (1H, NH), 12.95 с (1H, NH)	
3и		7.39 м (13H <sub>аром</sub> +1H, CH), 8.83 с (1H, NH), 12.72 с (1H, NH)	
3к	3315, 1801, 1748, 1659 уш., 1601	6.72 с (1H, CH), 7.31 м (13H <sub>аром</sub> ), 8.91 с (1H, NH), 12.82 с (1H, NH)	102.6, 118.2, 119.4, 120.3, 121.9, 126.0, 127.0, 129.20, 129.24, 129.28, 129.31, 133.6, 135.9, 137.2, 142.2, 144.5, 157.2, 159.1, 164.6

Продолжение таблицы 7. Спектральные характеристики соединений **3а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
3л	3303, 1753, 1661, 1608	6.73 с (1H, CH), 7.25 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 9.64 с (1H, NH), 12.91 с (1H, NH)	101.0, 115.0, 121.5, 121.7, 123.1, 125.5, 126.3, 127.2, 128.9, 131.9, 133.6, 135.9, 137.4, 140.1, 143.6, 147.5, 157.7, 159.8, 161.9

### 3.3. Химические свойства 5-замещенных 3-(2-N-

#### фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов

Гидразоно(имино)-3H-фуран-2-оны проявляют высокую реакционную способность, что позволяет на их основе получать разнообразные ациклические и гетероциклические структуры, многие из которых обладают биологической активностью [125–128]. Ранее было показано, что реакции гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов приводят к дециклизации с образованием биологически активных гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот [129]. Сведения о взаимодействии ацилгидразонов 2,3-фурандионов, имеющих в положении 3 фуранового цикла фармакофорный 2-фениламинобензоильный фрагмент, с *ОН*- и *NH*-нуклеофилами в литературе отсутствуют. Введение данного радикала является обоснованным, так как он представляет собой остаток гидразида N-фенилантраниловой кислоты, чьи производные обладают широким спектром биологической активности [130–132].

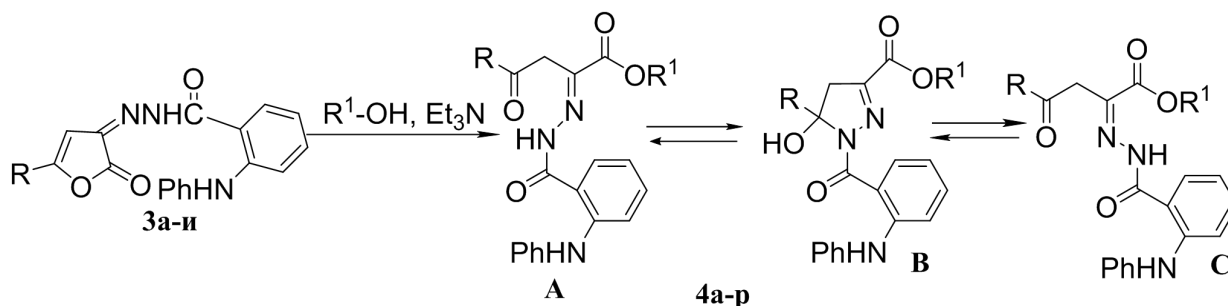
#### 3.3.1. Дециклизация 5-замещенных 3-(2-N-

#### фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных и вторичных спиртов

С целью исследования реакционной способности 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3** и поиска новых биологически активных соединений нами изучено их взаимодействие с первичными и вторичными спиртами. Дециклизация 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов протекает при

кипячении в среде соответствующего спирта в присутствии каталитических количеств триэтиламина с образованием алкил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламино-бензоил)гидразонобутаноатов **4а-р** [133–135] (схема 40).

Схема 40



R = t-Bu(4а,4к,4п), Ph(4б,4л), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4в,4м,4р), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4г,4н), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4д),  
 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(4е), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4ж), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4з,4о), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4и)  
 R<sup>1</sup> = Me(4а-и), Et(4к-о), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH (4п-р)

Полученные соединения **4а-р** представляют собой бесцветные или окрашенные в желтый или светло-желтый цвет кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, трудно растворимые в изопропиловом спирте и нерастворимые в воде и гексане.

Температуры и выходы полученных соединений **4а-р** приведены в таблице 8, спектральные характеристики – в таблице 9.

В ИК спектрах соединений **4а-ж**, **4и-о** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3145–3380 см<sup>-1</sup>, сложноэфирного карбонила в области 1666–1745 см<sup>-1</sup> и валентных колебаний связи C=N в области 1574–1642 см<sup>-1</sup>.

Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4а-р** свидетельствуют об их существовании в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> в виде двух гидразонных форм **A** (6–86%) и **C** (2–69%) и циклической формы **B** (6–92%). Гидразонная форма **A** характеризуется присутствием в спектре сигнала протонов метиленовой группы при 4.07-4.65 м.д. и сигнала протона NH-группы при 11.07–11.45 м.д. Сигнал протонов метиленовой группы гидразонной формы **C** присутствует при 3.86–4.42 м.д, протона аминогруппы при 12.77–13.05 м.д. Циклическая форма **B** характеризуется наличием двух несимметричных дублетных сигналов протонов



метиленовой группы при 2.91–3.32 и 3.31–3.46 м.д., а также сигнала протона полуацетального гидроксила в интервале 5.73–7.33 м.д. в виде синглета или в области ароматических протонов.

В масс-спектре соединения **4a** имеются пики молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями массовых чисел  $m$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 395 (9,0)  $[M]^+$ , 336 (4,0)  $[M-\text{COOCH}_3]^+$ , 196 (100,0)  $[2\text{-PhNHPhCO}]^+$ , 168 (7,0)  $[M-\text{COOCH}_3\text{-PhNHPh}]^+$ . Такой характер фрагментации хорошо согласуется со структурой гидразоэфиров АПК **4**.

Таблица 8

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений **4a-p**

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто- формула*
4a	t-Bu	Me	152-154	81	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4б	Ph	Me	100-102	52	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	135-136	64	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	100-102	51	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
4д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	130-132	71	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
4е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	103-105	55	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
4ж	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	123-125	51	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4з	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	132-134	62	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4и	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	133-135	51	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4к	t-Bu	Et	129-130	86	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4л	Ph	Et	142-144	87	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4м	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	155-157	84	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4н	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	140-142	52	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
4о	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	112-114	74	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
4п	t-Bu	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	105-107	54	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
4р	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	123-125	52	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>

\* данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4a	3380, 3202, 1722, 1640, 1584	<b>форма А (86%):</b> 1.15 с (9H, t- Bu), 3.73 с (3H, MeO), 4.08 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (9H, H <sub>аром.</sub> ), 8.50 уш. с (1H, NH), 11.32 с (1H, NH); <b>форма В (14%):</b> 2.91 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.43 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.72 с (3H, MeO), 6.46 уш. с (1H, OH), 7.24 м (10H, H <sub>аром.</sub> + NH).	25.41, 25.87, 35.92, 43.96, 52.13, 116.72, 117.7, 118.95, 119.07, 121.47, 129.07, 130.26, 132.33, 141.96, 143.73, 146.25, 161.22, 164.39, 209.79
4б	3341, 1720, 1646, 1594	<b>форма А (24%):</b> 3.76 с (3H, MeO), 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 м (14H, H <sub>аром.</sub> ), 8.56 уш. с (1H, NH), 11.46 с (1H, NH); <b>форма</b> <b>В (76%):</b> 3.29 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.79 с (3H, MeO), 7.31 м (16H, H <sub>аром.</sub> + NH + OH).	50.92, 52.34, 94.26, 117.89, 118.31, 119.04, 119.55, 120.94, 121.57, 124.75, 127.39, 127.94, 128.72, 129.15, 129.20, 130.59, 131.46, 132.42, 133.54, 135.98, 141.94, 142.52, 142.85, 143.84, 145.18, 161.48, 164.73, 167.38, 194.11

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4в	3351, 1719, 1678, 1642, 1594	<b>форма А (19 %):</b> 2.41 с (3H, Me), 3.78 с (3H, MeO), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.56 с (NH), 11.45 с (NH); <b>форма В (48 %):</b> 2.38 с (3H, Me), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.34 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.78 с (3H, MeO), 7.24 м (15H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (3 %):</b> 2.30 с (3H, Me), 3.72 с (3H, MeO), 4.32 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (14H, H <sub>аром</sub> +NH)	20.58, 21.16, 37.46, 50.88, 52.31, 94.3, 116.56, 117.83, 118.33, 118.95, 119.05, 119.52, 120.94, 121.58, 123.65, 124.7, 128.36, 128.49, 129.14, 129.26, 130.3, 130.57, 131.42, 133.42, 133.56, 136.58, 139.60, 141.94, 142.53, 142.63, 143.84, 144.02, 145.12, 161.51, 164.73, 167.38, 193.69
4г	3356, 1725, 1684, 1673, 1645, 1595	<b>форма А (58 %):</b> 3.79с (3H, MeO), 3.87 с (3H, MeO), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.57уш. с (NH), 11.45 с (NH); <b>форма В (37 %):</b> 3.28 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.34 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.75 с (3H, MeO), 3.85 с (3H, MeO), 7.24 м (15H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (5 %):</b> 3.72 с (3H, MeO), 3.79 с (3H, MeO), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 12.99 уш. с (NH)	37.22, 50.67, 52.29, 55.08, 55.61, 94.25, 113.27, 113.94, 116.58, 117.86, 118.30, 118.97, 119.05, 119.53, 120.91, 121.59, 123.74, 126.10, 128.96, 129.14, 129.26, 130.29, 130.62, 132.42, 141.94, 142.65, 143.85, 145.13, 158.57, 161.53, 163.53, 163.47, 164.74, 167.46, 192.58

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4д	3354 уш., 3205, 1722, 1667,1598	<b>форма А (39 %):</b> 1.32т (3H, Me, $J$ 7.0), 3.79с (3H, MeO), 4.02 кв. (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7.0), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.57 с (NH), 11.45 с (NH); <b>форма В (57 %):</b> 1.37т (3H, Me, $J$ 7.0), 3.28 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.33 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.75 с (3H, MeO), 4.16 кв. (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7.0), 7.24 м (15H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (4 %):</b> 1.32т (3H, Me, $J$ 7.0), 3.72 с (3H, MeO), 4.29 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 13.02 уш. с (NH)	14.41, 14.62, 37.19, 50.79, 52.28, 63.00, 63.63, 94.28, 113.74, 114.33, 116.57, 117.86, 118.29, 118.96, 119.05, 119.53, 120.91, 121.59, 123.66, 126.08, 128.80, 129.14, 129.26, 130.29, 130.62, 131.41, 132.42, 134.42, 140.99, 141.94, 142.50, 142.64, 143.85, 145.04, 157.82, 161.45, 162.76, 164.75, 167.37, 192.54.
4е	3279, 1714, 1668, 1589	<b>форма А (47 %):</b> 3.70 с (3H, MeO), 3.70 с (3H, MeO), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.26 м (12H, H <sub>аром</sub> ), 8.57 уш. с (NH), 11.44 с (NH); <b>форма В (51 %):</b> 3.27 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.70 с (3H, MeO), 3.70 с (3H, MeO), 7.26 м (14H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (2 %):</b> 3.70с (3H, MeO), 3.70с (3H, MeO), 4.32 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.26 м (13H, H <sub>аром</sub> +NH)	37.19, 52.30, 55.47, 55.55, 55.65, 55.86, 94.19, 109.06, 110.62, 111.02, 111.35, 116.59, 117.18, 117.55, 118.45, 118.99, 119.02, 119.37, 121.02, 121.59, 123.23, 123.57, 128.89, 129.15, 129.25, 130.26, 130.54, 131.36, 132.40, 141.93, 142.49, 143.8, 145.22, 148.64, 153.52, 164.7, 167.4, 192.64.

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4ж	3345 уш., 3169 уш., 1717, 1692, 1640, 1595	<b>форма А (68 %):</b> 3.75с (3H, MeO), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (12H, H <sub>аром</sub> ), 8.56 уш. с (NH), 11.44 с (NH); <b>форма В (24 %):</b> 3.21 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.37 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.79 с (3H, MeO), 7.36 м (14H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (8 %):</b> 3.82с (3H, MeO), 4.32 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (13H, H <sub>аром</sub> +NH)	37.50, 50.71, 52.27, 93.73, 114.40, 114.62, 115.58, 115.80, 116.56, 118.14, 118.95, 119.59, 120.80, 121.51, 123.82, 126.92, 127.00, 129.07, 129.19, 130.24, 130.46, 131.14, 131.23, 131.38, 132.38, 132.67, 138.50, 141.87, 142.35, 142.68, 143.76, 145.15, 161.39, 164.63, 167.29, 192.69
4з		<b>форма А (5 %):</b> 3.79 с (3H, MeO), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.54 уш. с (NH), 11.44 с (NH); <b>форма В (95 %):</b> 3.13 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.75 с (3H, MeO), 7.36 м (14H, H <sub>аром</sub> +OH), 8.92 уш. с (NH)	50.70, 52.35, 93.66, 118.19, 119.03, 119.36, 119.71, 120.83, 123.95, 126.88, 127.84, 128.85, 129.12, 130.10, 130.49, 131.46, 132.09, 141.48, 142.40, 142.81, 145.26, 161.42, 167.29

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4и	3257, 1707, 1656,1574	<b>форма А (12 %):</b> 3.76 с (3H, MeO), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.26 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.55 уш. с (NH), 11.45 с (NH); <b>форма В (86 %):</b> 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 20.0 Гц), 3.79 с (3H, MeO), 7.26 м (14H, H <sub>аром</sub> + OH); <b>форма С (2 %):</b> 3.73 с (3H, MeO), 4.35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.26 м (14H, H <sub>аром</sub> + NH), 13.02 уш. с (NH)	50.67, 52.35, 61.30, 93.71, 118.21, 118.39, 119.05, 119.70, 120.67, 120.84, 123.92, 127.23, 129.13, 129.25, 130.20, 130.50, 130.78, 131.47, 131.82, 141.94, 142.43, 142.81, 145.27, 161.42,167.30, 193.34.
4к	3378, 1709, 1639, 1589	<b>форма А (85 %):</b> 1.15 с (9H, t-Bu), 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.07 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.18 к (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 7.25 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.48 уш. с (NH), 11.31 с (NH); <b>форма В (15 %):</b> 1.03 с (9H, t-Bu), 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.91 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.43д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 4.18 к (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 6.45 уш. с (OH), 7.25 м (10H, H <sub>аром</sub> + NH)	13.97, 25.54, 25.97, 35.98, 43.99, 61.01, 116.78, 119.00, 119.16, 121.50, 129.04, 129.24, 130.36, 132.34, 142.07, 143.75, 163.85, 209.85

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4л	3380, 3276, 1714, 1684, 1640, 1595	<b>форма А (25 %):</b> 1.23 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 4.23 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (14H, H <sub>аром</sub> ), 8.56 уш. с (NH), 11.44 с (NH); <b>форма В (49 %):</b> 1.25 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.33 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 4.23 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7.27 м (15H, H <sub>аром</sub> +OH), 9.01 уш. с (NH); <b>форма С (6 %):</b> 1.12 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 4.23 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (15H, H <sub>аром</sub> +NH), 13.05 уш. с (NH)	13.52, 13.98, 20.58, 21.15, 37.44, 43.74, 50.93, 61.11, 61.28, 61.72, 94.28, 116.53, 117.31, 117.63, 118.45, 118.94, 119.04, 119.42, 119.53, 119.66, 120.99, 121.58, 121.98, 123.55, 124.69, 128.23, 128.35, 128.49, 128.82, 129.14, 129.25, 129.29, 129.33, 130.31, 130.62, 131.43, 132.37, 133.53, 133.60, 136.53, 139.69, 141.95, 142.57, 142.62, 144.00, 144.14, 161.01, 161.40, 164.18, 167.39, 193.76, 196.31

Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4м	3351, 1712, 1685, 1577	<b>форма А (23 %):</b> 1.23 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 2.30 с (3H, Me), 4.26 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.56 уш. с (NH), 11.44 с (NH); <b>форма В (73 %):</b> 1.26 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 2.41 с (3H, Me), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.33 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 4.21 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7.25 м (15H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (4 %):</b> 1.12 т (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.1 Гц), 2.38 с (3H, Me), 4.28 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (14H, H <sub>аром</sub> +NH), 13.04 уш. с (NH)	13.98, 20.58, 21.15, 37.45, 50.93, 61.12, 61.26, 94.28, 116.54, 117.63, 118.45, 119.04, 121.00, 123.55, 124.69, 128.35, 128.49, 129.14, 129.25, 129.34, 131.43, 133.60, 136.53, 139.69, 141.95, 142.57, 142.62, 144.00, 145.40, 161.01, 164.18, 167.39, 193.77
4н	3352, 3164, 1706, 1681, 1595	<b>форма А (86 %):</b> 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.87 с (3H, MeO), 4.22 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.53 уш. с (NH), 11.43 с (NH); <b>форма С (14 %):</b> 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.75 с (3H, MeO), 4.22 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.26 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (14H, H <sub>аром</sub> +NH)	13.91, 37.13, 55.53, 61.05, 94.15, 113.20, 113.87, 116.50, 118.34, 118.90, 118.96, 121.50, 126.02, 128.91, 129.07, 129.19, 130.21, 130.54, 131.35, 132.32, 134.53, 141.88, 143.74, 163.40, 164.13, 192.60



Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4о	3329 уш., 3257, 1705, 1666, 1589	<b>форма А (6 %):</b> 1.23 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7.1 Гц), 4.26 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.28 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.53 уш. с (NH), 11.40 с (NH); <b>форма В (92 %):</b> 1.26 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7.1 Гц), 3.17 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 4.26 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7.28 м (15H, H <sub>аром</sub> +NH+OH); <b>форма С (2 %):</b> 1.12 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7.1 Гц), 4.26 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.34 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.28 м (15H, H <sub>аром</sub> +NH), 13.03 уш. с (NH)	13.98, 50.76, 61.30, 93.63, 118.03, 118.32, 120.90, 123.85, 126.69, 127.84, 129.13, 130.53, 131.47, 132.06, 141.50, 142.49, 142.75, 145.54, 160.92, 167.30, 193.21.
4п		<b>форма А (40 %):</b> 1.24 д (6H, 2Me, $J$ 6.3 Гц), 2.43 с (3H, Me), 4.52 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.08 м (1H, CH), 7.26 м (9H, H <sub>аром</sub> ), 8.47 уш. с (1H, NH), 11.27 с (1H, NH); <b>форма В (48 %):</b> 1.29 м (6H, 2Me), 2.32 с (3H, Me), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 5.02 м (1H, CH), 7.26 м (11H, H <sub>аром</sub> + NH+OH); <b>форма С (32 %):</b> 1.17 д (6H, 2Me, $J$ 6.3 Гц), 2.43 с (3H, Me), 4.26 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.08 м (1H, CH), 7.26 м (9H, H <sub>аром</sub> ), 8.91 уш. с (1H, NH); 12.97 с (1H, NH)	

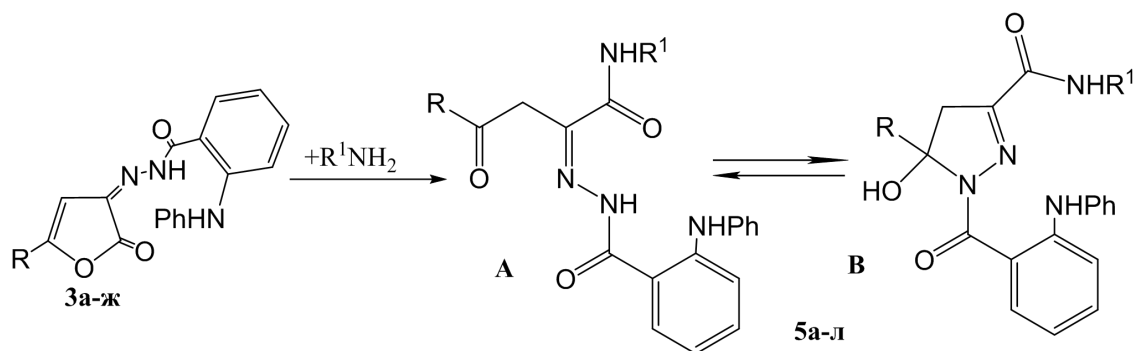
Продолжение таблицы 9. Спектральные характеристики соединений **4a-p**

№	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
4p		<p><b>форма А (40%):</b> 1.24 д (6H, 2Me, <math>J</math> 6.3 Гц), 2.43 с (3H, Me), 4.52 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.08 м (1H, CH), 7.26 м (9H, H<sub>аром</sub>), 8.47 уш. с (1H, NH), 11.27 с (1H, NH);</p> <p><b>форма В (48 %):</b> 1.29 м (6H, 2Me), 2.32 с (3H, Me), 3.26 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <math>J</math> 19.4 Гц), 3.36 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <math>J</math> 19.4 Гц), 5.02 м (1H, CH), 7.26 м (11H, H<sub>аром</sub>+NH+OH);</p> <p><b>форма С (32 %):</b> 1.17 д (6H, 2Me, <math>J</math> 6.3 Гц), 2.43 с (3H, Me), 4.26 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.08 м (1H, CH), 7.26 м (9H, H<sub>аром</sub>), 8.91 уш. с (1H, NH), 12.97 с (1H, NH)</p>	

### 3.3.2. Дециклизация 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон под действием первичных аминов

#### 3.3.2.1. Взаимодействие с алифатическими аминами

Нами установлено, что гидразоны 2,3-фурандионон взаимодействуют с алифатическими аминами в среде абсолютного толуола или диоксана при комнатной температуре при перемешивании на магнитной мешалке в течение 20-30 минут с образованием продуктов дециклизации - N-алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов **5a-l** [136–137] (схема 41).



R = t-Bu(5a), Ph(5б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(5в,ж), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(5г,з), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(5д,5и), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(5е,к),  
4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(5л)  
R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph(5а-е), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph(5ж-л)

Соединения **5а-л** представляют собой кристаллические вещества, которые имеют желтую или светло-желтую окраску. Вещества нерастворимы в воде и гексане, растворимы в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и ацетоне, малорастворимы в изопропиловом спирте, ацетонитриле. Температуры и выходы полученных соединений приведены в таблице 10, спектральные характеристики – в таблице 11.

В ИК спектрах соединений **5а-ж**, **5и-л**, записанных в вазелиновом масле, кроме полос валентных колебаний NH групп в области 3233–3399 см<sup>-1</sup> и карбонила в области 1653–1668 см<sup>-1</sup> амидного фрагмента, присутствует полоса валентных колебаний кетонного карбонила, вовлеченного в ВМВС, при 1593–1599 см<sup>-1</sup>.

По данным спектров ЯМР<sup>1</sup>H, соединения **5а-л** в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> существуют в двух формах: **A** и **B**. Форма **A** характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.09–4.56 м.д. и сигналом группы NH при 8.16–9.59 и 11.36–13.87 м.д. Форма **B** характеризуется наличием в спектре двух несимметричных дублетов протонов метиленовой группы при 2.97–3.36 и 3.35–3.62 м.д. и сигнала протона полуацетального гидроксила в области ароматических протонов. Наличие в масс-спектре соединения **5в** пиков молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями массовых чисел m (I<sub>отн.</sub>, %): 504 (55,7) [M]<sup>+</sup>, 486 (1,5) [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 370 (49,8) [M – PhCH<sub>2</sub>NHCO]<sup>+</sup>, 196 (100,0) [2-

$\text{PhNHPhCO}]^+$ , 168 (10,3)  $[2\text{-PhNHPh}]^+$ , 119 (9,6)  $[4\text{-MePhCO}]^+$ , 91 (10,8)  $[4\text{-MePh}]^+$ , также подтверждает предложенную структуру.

Таблица 10. Выходы и температуры плавления соединений **5а-л**

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
5а	t-Bu	CH <sub>2</sub> Ph	43-44	54	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
5б	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	35-36	53	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
5в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	45-47	78	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
5г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	60-61	51	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
5д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	97-99	54	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
5е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	75-77	76	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
5ж	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	45-47	78	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
5з	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	50-52	58	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
5и	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	59-60	52	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
5к	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	110-112	58	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
5л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	109-110	53	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

\*данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 11. Спектральные характеристики соединений **5а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5а	3396, 3233, 1658, 1593	<b>форма А (93 %):</b> 1.16 с (9H, 3Me), 4.09 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 4.38 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.25 м (14H, H <sub>аром</sub> ), 8.29 уш. с (1H, NH), 8.60 уш. с (1H, NH), 11.28 с (1H, NH); <b>форма В (7 %):</b> 1.02 с (9H, 3Me), 2.97 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.48 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3), 4.38 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.25 м (16H, H <sub>аром</sub> +NH+OH), 8.29 уш. с (1H, NH)	25.35, 26.0, 34.76, 42.34, 44.01, 116.55, 119.02, 119.06, 121.55, 126.7, 127.16, 128.15, 129.22, 129.99, 132.3, 139.15, 141.85, 143.71, 163.38, 209.71

Продолжение таблицы 11. Спектральные характеристики соединений **5a-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5б	3394, 3255, 1655, 1597	<b>форма А (72 %):</b> 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.58 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.35 м (19H, H <sub>аром</sub> ), 8.16 уш. с (1H, NH), 8.16 уш. с (1H, NH), 9.45 с (1H, NH), 11.77 с (1H, NH); <b>форма В (8 %):</b> 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.62 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6), 4.58 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.35 м (20H, H <sub>аром</sub> +OH), 8.35 уш. с (1H, NH), 8.38 уш. с (1H, NH)	21.24, 35.73, 43.26, 114.24, 114.93, 117.47, 120.26, 121.22, 122.66, 123.44, 126.87, 127.16, 128.07, 128.77, 129.58, 132.57, 133.06, 137.33, 140.05, 140.41, 145.56, 146.88, 162.27, 166.08, 206.27
5в	3398, 3298, 1664, 1595	<b>форма А (94 %):</b> 2.46 с (3H, Me), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 4.58 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.35 м (19H, H <sub>аром</sub> +NH), 9.51 уш. с (1H, NH), 11.85 с (1H, NH); <b>форма В (6 %):</b> 2.37 с (3H, Me), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.61 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6), 4.58 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.1 Гц), 7.35 м (21H, H <sub>аром</sub> +2NH+OH)	30.24, 35.83, 43.03, 48.61, 94.45, 114.18, 115.01, 117.53, 120.27, 121.29, 122.75, 123.51, 126.84, 127.17, 128.79, 129.40, 131.64, 132.43, 133.15, 134.24, 135.01, 137.40, 139.97, 140.37, 142.06, 145.71, 146.00, 148.79, 162.28, 166.18, 196.78

Продолжение таблицы 11. Спектральные характеристики соединений **5a-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5г	3252, 1659 уш., 1599	<b>форма А (78 %):</b> 3.87 с (3H, MeO), 4.40 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.2 Гц), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.26 м (18H, H <sub>аром</sub> ), 8.36 уш. с (1H, NH), 8.63 уш. с (1H, NH), 11.39 с (1H, NH); <b>форма В (22%):</b> 3.75 с (3H, MeO), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6), 4.40 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.2 Гц), 7.35 м (21H, H <sub>аром</sub> +2NH+OH)	36.09, 42.48, 55.05, 55.59, 93.83, 113.14, 113.90, 116.41, 118.99, 121.63, 126.78, 127.30, 128.23, 129.13, 129.29, 130.03, 130.65, 132.37, 139.26, 141.84, 143.72, 162.40, 163.55, 192.68
5д	3296, 1668, 1594	<b>форма А (75 %):</b> 1.37 т (3H, CH <sub>2</sub> Me, <i>J</i> 7.0), 4.15 кв (2H, CH <sub>2</sub> Me, <i>J</i> 7.0), 4.40 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.4 Гц), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (18H, H <sub>аром</sub> ), 8.37 уш. с (1H, NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 11.40 с (1H, NH); <b>форма В (25%):</b> 1.33т (3H, CH <sub>2</sub> Me, <i>J</i> 7.0), 3.27 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3), 4.02 кв (2H, CH <sub>2</sub> Me, <i>J</i> 7.0), 7.25 м (21H, H <sub>аром</sub> +2NH+OH)	25.45, 36.06, 42.45, 114.29, 116.39, 119.04, 121.64, 126.77, 127.27, 128.22, 129.29, 130.66, 132.66, 139.25, 141.89, 143.83, 162.68, 163.60, 192.64

Продолжение таблицы 11. Спектральные характеристики соединений **5а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5е	3399, 3280, 1660, 1594	<b>форма А (87 %):</b> 3.82 с (3H, MeO), 3.88 с (3H, MeO), 4.40 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.2 Гц), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.23 м (18H, H <sub>аром</sub> ), 8.36 уш. с (1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.40 с (1H, NH), <b>форма В (22%):</b> 3.70 с (3H, MeO), 3.74 с (3H, MeO), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6), 4.40 д (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.2 Гц), 7.23 м (21H, H <sub>аром</sub> +2NH+OH)	36.11, 42.49, 55.63, 55.79, 93.81, 110.71, 110.99, 116.42, 118.31, 118.97, 119.06, 121.66, 123.24, 126.78, 127.33, 128.22, 129.06, 129.25, 130.01, 132.34, 139.26, 141.82, 143.94, 148.61, 153.43, 160.60, 163.57, 192.75
5ж **	3398, 3321, 1660, 1599	<b>форма А (77 %):</b> 2.46 с (3H, Me), 2.91 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.66 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.50 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.34 м (19H, аром. +NH), 9.51 с (1H, NH), 11.85 с (1H, NH); <b>форма В (23 %):</b> 2.37 с (3H, Me), 2.91 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.33 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.58 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.66 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.34 м (18H, аром+2NH+OH)	20.46, 21.23, 35.27, 35.62, 40.82, 95.57, 114.22, 114.94, 116.98, 117.50, 120.20, 121.27, 122.17, 122.70, 123.70, 125.84, 127.74, 127.97, 128.16, 128.80, 129.17, 129.58, 132.27, 132.56, 133.08, 138.27, 140.26, 140.43, 145.54, 146.88, 162.26, 166.23, 196.31

Продолжение таблицы 11. Спектральные характеристики соединений **5a-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5з		<b>форма А (79 %):</b> 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.42 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.51 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.24 м (19H, аром. +NH), 8.66 с (1H, NH), 11.36 с (1H, NH); <b>форма В (21 %):</b> 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.22 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.38 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.42 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (18H, аром.+2NH+OH)	35.11, 35.94, 40.54, 55.10, 55.59, 93.75, 113.90, 116.46, 118.15, 126.08, 128.34, 128.54, 128.57, 129.31, 130.04, 130.65, 132.29, 139.24, 141.87, 143.64, 158.44, 160.43, 163.41, 192.65
5и	3262, 1653, 1595	<b>форма А (84 %):</b> 1.37 т (3H, Me, <i>J</i> 7.0 Гц), 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.42 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.16 к (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.0 Гц), 4.51 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.27 м (19H, аром. +NH), 8.66 с (1H, NH), 11.36 с (1H, NH); <b>форма В (16 %):</b> 1.3 т (3H, Me, <i>J</i> 7.1 Гц), 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.21 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.31 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.42 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (18H, аром.+2NH+OH)	14.42, 14.69, 35.51, 35.91, 40.54, 62.86, 63.86, 93.56, 114.29, 116.46, 118.15, 119.01, 121.63, 126.08, 128.24, 128.34, 128.53, 129.31, 130.03, 130.66, 132.39, 139.24, 141.81, 162.68, 163.41, 192.61



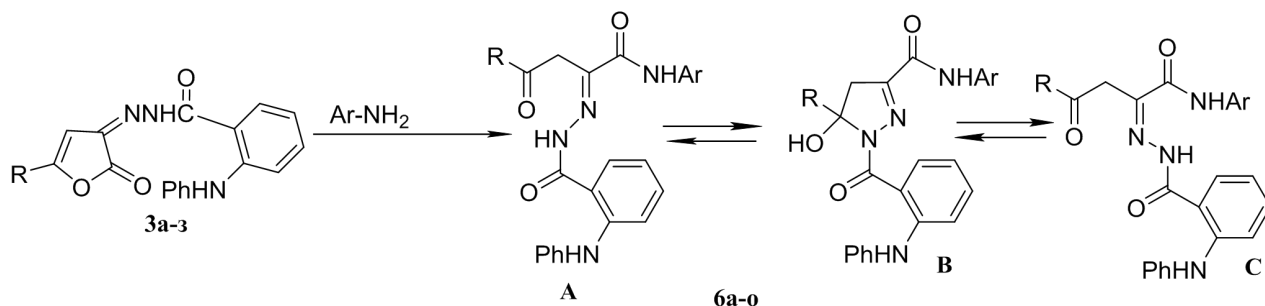
Продолжение таблицы 11. Спектральные характеристики соединений **5а-л**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
5к	3235, 1664 уш., 1593	<b>форма А (84 %):</b> 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.43 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.25 м (19H, аром. +NH), 8.69 уш. с (1H, NH), 11.37 с (1H, NH); <b>форма В (16 %):</b> 2.79 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 3.27 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.33 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.43 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (18H, аром.+2NH+OH)	35.12, 35.95, 40.55, 55.64, 55.84, 93.78, 110.73, 111.00, 116.47, 118.32, 118.97, 119.04, 121.66, 123.25, 126.09, 128.34, 128.53, 129.08, 129.31, 130.01, 132.43, 139.24, 141.84, 143.76, 148.61, 153.44, 160.41, 163.39, 192.74
5л	3328, 3249, 1681, 1650, 1593	<b>форма А (22 %):</b> 2.81 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 3.44 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ) 7.32 м (19H, аром.), 8.07т (1H, NH, <i>J</i> 5.9 Гц), 8.65 с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH); <b>форма В (78 %):</b> 2.81 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 3.26 д (1H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.44 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.25 м (18H, аром.+NH+OH), 8.07т (1H, NH, <i>J</i> 5.9 Гц)	

\*\* спектр снят в CDCl<sub>3</sub>

### 3.3.2.2. Взаимодействие с ароматическими аминами

В целях расширения ряда нами синтезированы N-арил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды **ба-о** дециклизацией 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **За-з** под действием ароматических аминов в среде абсолютного толуола или диоксана [137] (схема 42).



R= t-Bu (6а,6д), Ph(6б,6м), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6в,6е,6н), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6ж), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6з), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6и),  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6г,6к, 6о), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(6л)

Ar= Ph(6а-г), 4-MePh(6д-л), 4-BrPh(6н-о)

Соединения **6а-о** представляют собой светло-желтые или желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и ацетоне, труднорастворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, нерастворимые в воде и гексане. Температуры и выходы полученных соединений приведены в таблице 12, спектральные характеристики – в таблице 13.

В ИК спектрах соединений **6б-о** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями аминогрупп в области 3186–3443 см<sup>-1</sup>, карбонила амидного фрагмента в области 1654–1685 см<sup>-1</sup>), а также полоса, характерная для валентных колебаний связей C=C и C=O при 1589–1636 см<sup>-1</sup>.

В спектрах соединений **6а-о**, снятых в растворе ДМСО d<sub>6</sub>, отмечено присутствие нескольких таутомерных форм. Соединения **6б, 6г, 6к и 6о** находятся в трех таутомерных формах **А, В, С**. В спектрах соединений **6в, 6е, 6з, 6и, 6л, 6м, 6н** наблюдаются гидразонная **А** и циклическая **В** формы, а в случае соединений **6а, 6д, 6ж** только гидразонная форма **А**.

В масс-спектре соединения **6е** обнаружены пики со следующими значениями m/z: 504 (28.9) [M]<sup>+</sup>, 370 (50.0) [M-4-MePhNHCO]<sup>+</sup>, 196 (100.0) [2-PhNHPhCO]<sup>+</sup>, 168 (11.3) [2-PhNHPh]<sup>+</sup>, 119 (82.9) [M-4-MePhCO]<sup>+</sup>, 91 (34.0) [4-MePh]<sup>+</sup>, 77 (16.3) [Ph]<sup>+</sup>. Такой характер фрагментации хорошо согласуется со структурой гидразоноамидов АПК **6**.

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений **ба-о**

Соединение	R	Ar	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
ба	t-Bu	Ph	128-130	50	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бб	Ph	Ph	81-83	81	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бв	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	79-81	83	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бг	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	88-90	54	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бд	t-Bu	4-MePh	198-200	65	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бе	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	98-100	65	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бж	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	194-195	63	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
бз	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	168-170	54	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
би	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	97-98	55	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бк	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	88-90	51	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бл	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	190-192	84	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бм	Ph	4-BrPh	103-105	60	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бн	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrPh	88-90	52	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
бо	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrPh	100-102	72	C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

\* данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 13

Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
ба		<b>форма А (100 %):</b> 1.18 с (9H, 3Me), 4.14 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.24 м (14H, H <sub>аром</sub> ), 8.52 уш. с (1H, NH), 9.72 уш. с (1H, NH), 11.43 с (1H, NH);	25.75, 34.72, 44.08, 116.64, 119.67, 121.62, 123.73, 128.73, 129.28, 130.12, 132.27, 138.01, 141.72, 143.60, 161.99, 209.79

Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
6б	3284, 1668 уш., 1591	<p><b>форма А (43 %):</b> 4.66 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 м (19H, H<sub>аром</sub>), 8.65 уш. с (1H, NH), 9.81 уш. с (1H, NH), 11.57 с (1H, NH);</p> <p><b>форма В (50 %):</b> 3.40 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <i>J</i> 19.2 Гц), 3.49 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <i>J</i> 19.2 Гц), 7.35 м (21H, H<sub>аром</sub>+NH+OH), 9.98 уш. с (1H, NH);</p> <p><b>форма С (7 %):</b> 4.29 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.35 м (20H, H<sub>аром</sub>+NH), 10.58 уш. с (1H, NH), 13.85 уш. с (1H, NH)</p>	
6в	3443 уш., 1656, 1601	<p><b>форма А (55 %):</b> 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.62 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 м (18H, H<sub>аром</sub>), 8.60 уш. с (1H, NH), 9.85 уш. с (1H, NH), 11.56 с (1H, NH);</p> <p><b>форма В (45 %):</b> 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.36 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <i>J</i> 19.2 Гц), 3.46 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <i>J</i> 19.2 Гц), 7.29 м (20H, H<sub>аром</sub>+NH+OH), 9.97 уш. с (1H, NH)</p>	

Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
бг	3379 уш., 1656, 1601	<b>форма А (20 %):</b> 4.63 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.33 м (18H, H <sub>аром</sub> ), 8.63 уш. с (1H, NH), 9.74 уш. с (1H, NH), 11.54 с (1H, NH); <b>форма В (60 %):</b> 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 3.48 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 7.33 м (20H, H <sub>аром</sub> +NH+OH), 9.97 уш. с (1H, NH) <b>форма С (20 %):</b> 4.29 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.33 м (20H, H <sub>аром</sub> +2NH), 9.97 уш. с (1H, NH)	36.31, 50.54, 93.54, 116.57, 117.24, 118.29, 118.95, 119.66, 120.51, 120.96, 121.56, 122.50, 123.73, 124.15, 126.73, 127.83, 128.58, 129.15, 129.21, 130.07, 131.28, 131.63, 131.97, 132.34, 134.73, 137.81, 138.38, 141.80, 142.32, 142.89, 149.33, 159.21, 162.06, 167.14, 193.13
бд	3308, 3255, 1677, 1599	<b>форма А (100 %):</b> 1.17 с (9H, 3Me), 2.27 с (3H, Me), 4.13 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.28 м (13H, H <sub>аром</sub> ), 8.54 уш. с (1H, NH), 9.53 уш. с (1H, NH), 11.42 с (1H, NH);	
бе	3367, 3320, 1658, 1597	<b>форма А (88 %):</b> 2.36 с (3H, Me), 2.45 с (3H, Me), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.35 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 9.48 с (1H, NH), 9.56 с (1H, NH), 11.96 с (1H, NH); <b>форма В (12 %):</b> 3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.65 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 5.26 с (1H, OH), 7.35 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 8.35 с (1H, NH), 8.50 с (1H, NH)	20.29, 35.17, 55.02, 113.75, 114.92, 117.46, 119.84, 121.40, 122.77, 127.81, 128.79, 128.89, 132.09, 133.14, 134.34, 140.39, 147.03, 160.07, 164.51, 194.89

Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
бж **	3370, 1676, 1654, 1594	<b>форма А (100 %):</b> 2.37 с (3H, Me), 3.91 с (3H, MeO), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.33 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 9.43 с (1H, NH), 9.56 с (1H, NH), 12.09 с (1H, NH)	20.29, 33.73, 53.04, 113.75, 114.92, 117.46, 119.84, 121.40, 122.81, 127.79, 128.79, 128.89, 132.09, 133.14, 134.34, 140.39, 147.03, 160.07, 164.54, 194.89
бз	3344, 1657 уш., 1594	<b>форма А (85 %):</b> 1.37 т (3H, Me, <i>J</i> 7.0), 2.28 с (3H, Me), 4.16 к (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 7.0), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 8.65 с (1H, NH), 9.67 с (1H, NH), 11.53 с (1H, NH); <b>форма В (15 %):</b> 1.33 т (3H, Me, <i>J</i> 7.0), 2.28 с (3H, Me), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.44 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 7.31 м (19H, H <sub>аром</sub> +NH+OH), 9.87 с (1H, NH)	14.41, 20.40, 25.45, 35.91, 62.01, 63.63, 114.33, 116.58, 118.99, 119.05, 119.68, 121.65, 128.92, 129.13, 129.29, 130.66, 132.78, 135.54, 141.90, 161.96, 162.73, 192.59

Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
би**	3404, 3308, 3241, 3186, 1654, 1593	<b>форма А (82 %):</b> 2.35 с (3H, Me), 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.48 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 9.45 с (1H, NH), 9.51 с (1H, NH), 11.84 с (1H, NH); <b>форма В (18 %):</b> 2.19 с (3H, Me), 3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 3.66 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.6 Гц), 5.28 с (1H, OH), 7.48 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 8.32 уш. с (1H, NH), 8.48 с (1H, NH)	20.29, 24.77, 35.37, 95.02, 114.00, 115.03, 115.62, 115.83, 117.49, 119.41, 119.91, 120.49, 121.39, 122.85, 125.51, 127.70, 131.42, 131.68, 132.48, 133.27, 133.78, 134.21, 139.65, 140.32, 147.05, 159.98, 166.11, 167.65, 195.09
бк	3381, 3314, 1656, 1591	<b>форма А (28 %):</b> 2.28 с (3H, Me), 4.62 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.34 м (17H, H <sub>аром</sub> ), 8.63 уш. с (1H, NH), 9.65 уш. с (1H, NH), 11.52 с (1H, NH); <b>форма В (55 %):</b> 2.28 с (3H, Me), 3.40 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.47 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 7.41 м (18H, H <sub>аром</sub> +OH), 9.88 с (1H, NH); <b>форма С (17 %):</b> 2.23 с (3H, Me), 4.28 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (18H, H <sub>аром</sub> +NH), 9.27 уш. с (1H, NH), 13.85 уш. с (1H, NH)	36.27, 50.57, 93.50, 117.27, 118.27, 118.95, 119.27, 119.64, 120.51, 120.94, 121.56, 122.58, 126.73, 127.82, 128.78, 128.98, 129.15, 129.22, 130.07, 131.25, 131.95, 132.76, 133.22, 134.75, 135.28, 135.41, 141.81, 142.34, 142.85, 149.41, 159.00, 167.13, 193.13

Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
бл* *	3288, 1679, 1636, 1591	<b>форма А (66 %):</b> 2.35 с (3H, Me), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (17H, H <sub>аром.</sub> ), 9.30 с (1H, NH), 9.47 уш. с (1H, NH), 11.74 с (1H, NH); <b>форма В (34 %):</b> 2.36 с (3H, Me), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.65 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 5.38 с (1H, OH), 7.29 м (17H, H <sub>аром.</sub> ), 8.30 с (1H, NH), 8.48 с (1H, NH)	20.31, 35.24, 94.99, 114.08, 115.05, 115.27, 115.97, 116.93, 117.50, 119.41, 119.83, 120.49, 121.39, 122.48, 122.86, 125.40, 127.72, 128.83, 128.96, 129.07, 130.05, 130.83, 131.49, 131.87, 132.81, 133.26, 133.71, 133.83, 134.10, 139.46, 140.32, 140.41, 141.12, 146.09, 147.01, 149.12, 157.48, 159.90, 164.17, 165.99, 195.69
бм	3370, 1685, 1654, 1591	<b>форма А (52 %):</b> 4.65 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.37 м (18H, H <sub>аром.</sub> ) 8.64 уш. с (1H, NH), 10.13 с (1H, NH), 11.55 с (1H, NH); <b>форма В (48 %):</b> 3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.46 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 7.37 м (18H, H <sub>аром.</sub> +OH+NH), 10.15 с (1H, NH)	35.77, 49.71, 61.99, 94.21, 115.36, 115.91, 116.51, 116.93, 118.48, 119.01, 119.16, 121.16, 121.63, 121.85, 122.16, 122.49, 124.68, 127.13, 127.98, 128.20, 128.72, 129.26, 129.98, 131.49, 132.39, 133.51, 135.88, 137.32, 137.49, 141.75, 142.22, 142.77, 143.17, 143.83, 149.00, 159.33, 162.33, 167.22, 194.15



Продолжение таблицы 13. Спектральные характеристики синтезированных соединений **ба-о**

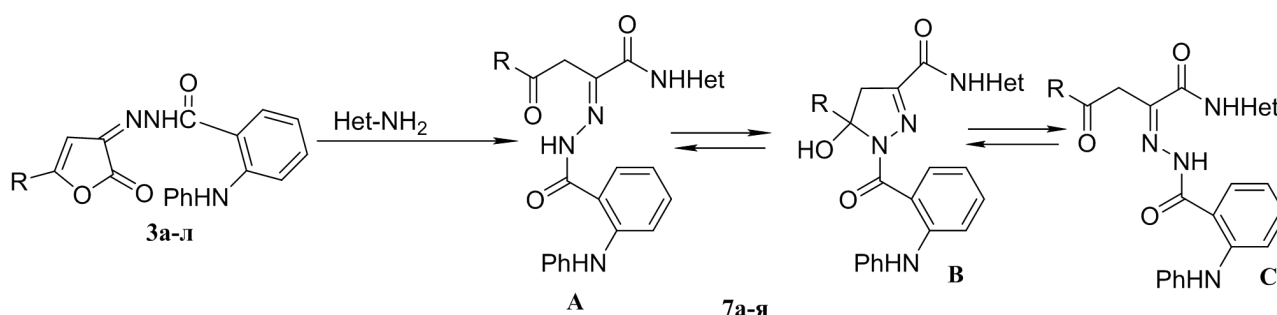
№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.д.
бн	3300, 1654, 1589	<b>форма А (66 %):</b> 2.41 с (3H, Me), 4.62 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.35 м (17H, H <sub>аром.</sub> ) 8.66 уш. с (1H, NH), 9.99 уш. с (1H, NH), 11.55 с (1H, NH); <b>форма В (34 %):</b> 2.30 с (3H, Me), 3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.42 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 7.35 м (18H, H <sub>аром.</sub> +OH), 8.04 уш. с (1H, NH), 10.14 уш. с (1H, NH)	25.45, 36.29, 94.25, 115.45, 115.92, 116.55, 116.89, 118.50, 119.01, 121.08, 121.68, 121.75, 122.47, 124.63, 128.39, 128.46, 129.25, 129.31, 130.12, 131.49, 132.47, 133.66, 136.43, 137.33, 137.54, 139.87, 141.86, 142.12, 143.05, 143.77, 143.97, 149.04, 159.34, 162.49, 167.23, 193.72
бо	3322 уш., 1662, 1593	<b>форма А (22 %):</b> 4.66 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (17H, H <sub>аром.</sub> ) 8.68 уш. с (1H, NH), 10.02 уш. с (1H, NH), 11.57 с (1H, NH); <b>форма В (46 %):</b> 3.43 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.49 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 7.41 м (18H, H <sub>аром.</sub> +OH), 8.05 с (1H, NH); <b>форма С (32 %):</b> 4.32 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (18H, H <sub>аром.</sub> +NH), 8.07 с (1H, NH), 10.19 уш. с (1H, NH)	

\*\* Спектр снят в CDCl<sub>3</sub>

### 3.3.2.3. Взаимодействие с гетероциклическими аминами

С целью получения соединений для биологического тестирования нами был расширен ряд гидразоноамидов АПК. Для этого были введены в реакцию 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3а-л** с гетероциклическими аминами в среде абсолютного толуола. В результате реакции выделены 4-R-4-оксо-2-[2-(2-фениламино)бензоил]гидразинилиден-N-гетарилбутанамиды **7а-я** [138–140] (схема 43).

Схема 43



R=t-Bu (7а,7з,7и,7м,7у), Ph (7б,7ж,7й,7н,7ф), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7в,7к,7о,7х), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7г,7п,7ч), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (7ш), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7ц), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7д,7р,7ш), 1-нафтил (7е,7с,7ы), 2-нафтил (7э), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7ё,7л,7т,7ю), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7я);

Het =тиазол-2-ил (2а-ё), 4-фенилтиазол-2-ил (2ж), 4-(4-метилфенил)тиазол-2-ил (2з), 1,3,4-тиадиазол-2-ил (7и-л), 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (7м-т), бензотиазол-2-ил (7у-я)

Синтезированные соединения **7а-я** – желтые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и ацетоне, труднорастворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, нерастворимые в воде и гексане. Температуры и выходы полученных соединений приведены в таблице 15, спектральные характеристики – в таблице 16.

В ИК спектрах гидразоноамидов **7а-д**, **7ё-ф**, **7ч,ш,ю** имеются характеристические полосы валентных колебаний NH групп в области 3168–3545 см<sup>-1</sup> и карбонильных групп в области 1662–1715 см<sup>-1</sup>, а также полоса, характерная для валентных колебаний связей C=C и C=N при 1573–1640 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7а,з,и,м,с,щ,ы**, снятых в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>, отмечено содержание только одной гидразонной формы **A**. Это подтверждается

наличием только синглета протонов метиленовой группы в области 4.16–4.17 м. д. По данным ЯМР<sup>1</sup>H, соединения **7в,г,е,л,т** существуют в ДМСО-*d*<sub>6</sub> как смесь гидразонной **A** (от 27 до 65%) и циклической **B** (от 34 до 78%) таутомерных форм.

Вместе с тем, присутствие в спектрах соединений **7в,г,е,л,т** синглета протонов метиленовой группы при 4.16–4.17 м.д. и двух несимметричных дублетов протонов метиленовой группы при 2.97–3.36 и 3.35–3.62 м.д. соответственно обусловлено содержанием гидразонной **A** (от 27 до 65%) и циклической **B** (от 34 до 78%) таутомерных форм.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений **7б,д,ё,ж, 7й-к, 7н-р, 7ф-ш, 7э-я**, кроме сигналов гидразонной **A** и циклической **B** таутомерных форм, наблюдается синглет протонов метиленовой группы третьей таутомерной формы **C** при 4.40–4.49 м. д. (от 2 до 5%).

Для установления пространственной структуры соединений (**7а-я**) в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из ацетонитрила был получен монокристалл соединения **7т** и проведен рентгеноструктурный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии данных РСА предложенной структуре **A** (рисунок 5). Соединение **7т** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде моногидрата (Рисунок 5). Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Сингония кристалла (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S·H<sub>2</sub>O, *M* 565.04) триклинная, пространственная группа *P*-1, *a* 7.6621(11), *b* 12.5752(18), *c* 15.593(2) Å, α 104.417(12), β 98.081(12), γ 106.735(13)°, *V* 1356.5(3) Å<sup>3</sup>, *Z* 2, *d*<sub>выч</sub> 1.383 г/см<sup>3</sup>; μ 0.263 мм<sup>-1</sup>. Этильный заместитель разупорядочен по двум позициям с соотношением заселенностей 0.777(8):0.223(8) (атомы минорной компоненты развернуты на 180° и на рисунке не изображены). В кристаллическом состоянии молекула существует только в одной гидразонной таутомерной форме с образованием семичленного хелатного цикла за счет внутримолекулярных водородных связей (ВВС) между группой NH гидразонного фрагмента и карбонильной группой ароильного заместителя (таблица 14). Конформация 2-фениламинобензоильного фрагмента зафиксирована за счет

образования шестичленного хелатного цикла (ВВС  $N^4-H^4 \cdots O^3$ , таблица 14). В кристалле две молекулы **7т** и две молекулы воды связаны в centrosymmetric димерные ассоциаты посредством МВС трёх видов (таблица 14).

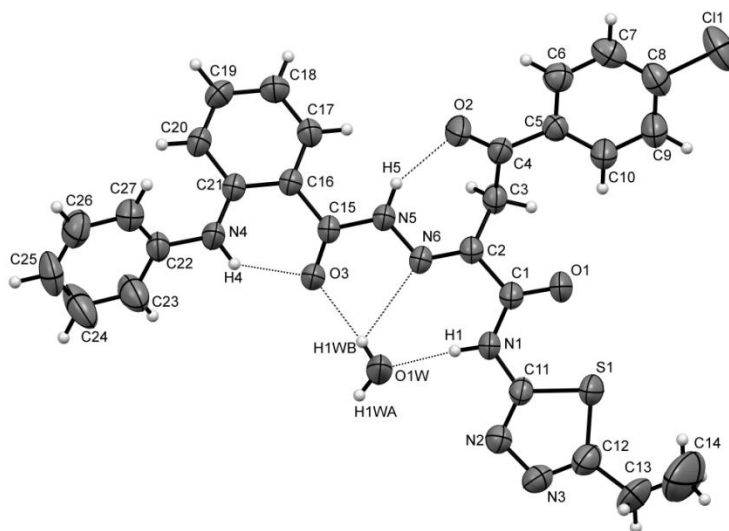


Рисунок 5. Общий вид молекулы соединения **7т** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности

Таблица 14

Геометрия водородных связей соединения **7т**

$D-H \cdots A$	$D-H$ , Å	$H \cdots A$ , Å	$D \cdots A$ , Å	Угол $D-H \cdots A$ , °
$N^1-H^1 \cdots O^{1W}$ [x+1, y, z]	0.85(2)	1.94(2)	2.766(3)	165(2)
$N^4-H^4 \cdots O^3$	0.85(3)	1.97(3)	2.641(3)	136(2)
$N^5-H^5 \cdots O^2$	0.88(2)	2.11(2)	2.868(3)	144(2)
$O^{1W}-H^{1WA} \cdots N^3$ [-x+2, -y+2, -z+1]	0.78(4)	2.10(4)	2.878(3)	174(3)
$O^{1W}-H^{1WB} \cdots O^3$ [x-1, y, z]	0.82(4)	2.05(4)	2.860(3)	174(4)

В масс-спектре соединения **7к** обнаружены пики со следующими значениями  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 498 (4.0)  $[M]^+$ , 398 (27.0)  $[M - \text{HN} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}]^+$ , 397 (100.0)  $[M - \text{HN} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} - H]^+$ , 370 (23.0)  $[M - \text{OC} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}]^+$ , 196 (100.0)  $[2\text{-PhNH-PhCO}]^+$ , 168 (5.0)  $[2\text{-PhNHPh}]^+$ , 119 (5.0)  $[2\text{-MePhCO}]^+$ . Такой характер фрагментации не противоречит предложенной структуре.

Таблица 15. Выходы и температуры плавления соединений **7а–я**

Соединение	R	Het	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
7а	t-Bu	тиазол-2-ил	183-185	84	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7б	Ph	тиазол-2-ил	143-145	80	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	тиазол-2-ил	120-122	67	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	тиазол-2-ил	118-120	76	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
7д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	тиазол-2-ил	115-117	71	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
7е	1-нафтил	тиазол-2-ил	98-100	59	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7ё	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	тиазол-2-ил	143-145	81	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7ж	Ph	4-фенил- тиазол-2-ил	150-151	61	C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7з	t-Bu	4-(4-метил- фенил)-тиазол- 2-ил	188-189	75	C <sub>33</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7и	t-Bu	1,3,4- тиадиазол-2-ил	140-141	80	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7й	Ph	1,3,4- тиадиазол-2-ил	145-146	68	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7к	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,3,4- тиадиазол-2-ил	120-122	54	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7л	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,3,4- тиадиазол-2-ил	205-207	53	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7м	t-Bu	5-этил-1,3,4- тиадиазол-2-ил	104-105	77	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7н	Ph	5-этил-1,3,4- тиадиазол-2-ил	100-102	62	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7о	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4- тиадиазол-2-ил	134-136	62	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S

Продолжение таблицы 15. Выходы и температуры плавления соединений 7а–я

Соединение	R	Het	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
7п	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	175-177	79	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S
7р	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	137-138	62	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S
7с	1-нафтил	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	200-202	51	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7т	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	140-142	79	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S
7у	t-Bu	бензотиазол-2-ил	103-105	59	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7ф	Ph	бензотиазол-2-ил	135-137	52	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7х	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	208-210	83	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7ц	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	162-164	50	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7ч	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	225-227	61	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
7ш	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	170-172	65	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
7щ	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	бензотиазол-2-ил	185-187	53	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S
7ы	1-нафтил	бензотиазол-2-ил	170-172	85	C <sub>34</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7э	2-нафтил	бензотиазол-2-ил	162-164	95	C <sub>34</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S

Продолжение таблицы 15. Выходы и температуры плавления соединений **7а-я**

Соединение	R	Нет	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
7ю	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	185-187	63	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
7я	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	бензотиазол-2-ил	200-202	70	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S

\* данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.:	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (101 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.:
7а	3217, 1686, 1678, 1608	<b>форма А (100%):</b> 1.19 с (t-Bu), 4.16 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.28 м (11H, аром + тиазолил), 8.66 уш. с (NH), 10.99 уш. с (NH), 11.59 с (NH)	
7б	3357 уш., 3191, 1673 уш., 1597	<b>форма А (46 %):</b> 4.70 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.35 м (17H, H <sub>аром</sub> +NH+тиазолил), 8.65 уш. с (NH), 11.72 с (NH); <b>форма В (49 %):</b> 3.42 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J 19.2 Гц), 3.53 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J 19.2), 7.35 м (17H, H <sub>аром</sub> +OH+ тиазолил), 8.67 уш. с (NH), 11.22 уш. с (NH); <b>форма С (5 %):</b> 4.65 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.35 м (17H, H <sub>аром</sub> +NH+тиазолил), 8.67 уш. с (NH), 12.36 с (NH)	36.25, 50.47, 94.33, 114.06, 116.44, 117.96, 118.86, 119.05, 119.68, 120.70, 121.60, 123.48, 124.63, 127.30, 128.21, 128.69, 129.11, 129.20, 130.17, 131.07, 131.49, 132.53, 133.55, 135.86, 141.76, 142.55, 142.67, 162.06, 167.20, 193.79

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7в	3345 уш., 3172, 1706, 1667, 1573	<b>форма А (65 %):</b> 2.42 с (3H, Me), 4.66 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.29 м (16H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}^+$ тиазолил), 8.64 уш. с (NH), 11.10 с (NH), 11.70 с (NH); <b>форма В (34 %):</b> 2.30 с (3H, Me), 3.39 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.50 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.29 м (16H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{OH}^+$ тиазолил), 8.64 уш. с (NH), 12.20 уш. с (NH)	20.51, 21.11, 36.16, 63.54, 94.39, 114.05, 116.47, 118.02, 118.87, 119.08, 119.62, 120.72, 121.61, 124.57, 128.34, 129.20, 130.15, 131.04, 132.51, 133.47, 136.45, 137.85, 139.85, 141.77, 142.60, 144.02, 157.10, 161.94, 167.15, 193.35
7г	3346, 3160, 1724, 1667, 1573	<b>форма А (85 %):</b> 3.88 с (3H, MeO), 4.65 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.28 м (15H, $\text{H}_{\text{аром}} +$ тиазолил), 8.65 уш. с (NH), 11.13 уш. с (NH), 11.70 с (NH); <b>форма В (15 %):</b> 3.40 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.2 Гц), 3.48 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.2), 7.28 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{OH}^+ \text{NH}$ ), 8.65 уш. с (NH)	35.94, 55.55, 94.25, 113.22, 114.04, 116.45, 117.97, 118.87, 119.10, 121.63, 128.66, 129.20, 130.15, 130.60, 132.53, 137.92, 141.77, 143.86, 157.06, 162.06, 163.45, 192.25



Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7д	3459 уш., 3338 уш., 1653, 1593, 1576	<b>форма А (82 %):</b> 1.37 т (3H, Me, $J$ 7.1 Гц), 4.16 к (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.1), 4.64 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (15H, H <sub>аром</sub> +тиазол), 8.65 уш. с (NH) 11.17 с (NH, 11.70 с (NH); <b>форма В (15 %):</b> 1.35 т (3H, Me, $J$ 7.1), 3.02 к (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.1), 3.40 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.2 Гц), 3.50 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.2), 7.27 м (17H, H <sub>аром</sub> +OH+2NH); <b>форма С (3 %):</b> 1.37 м (3H, Me, $J$ 7.1), 4.16 кв (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.1), 4.45 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.27 м (16H, H <sub>аром</sub> +NH+тиазолил), 9.99 уш. с (NH), 12.76 уш. с (NH)	14.41, 35.98, 63.66, 114.10, 114.36, 116.53, 118.94, 119.17, 121.69, 128.77, 129.27, 130.21, 132.59, 138.01, 141.84, 143.91, 157.05, 162.12, 162.81, 192.26.
7е		<b>форма А (44 %):</b> 4.88 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.54 м (16H, H <sub>аром</sub> +NH+тиазолил), 8.69 уш. с (NH), 11.17 с (NH), 12.36 с (NH); <b>форма В (56 %):</b> 3.56 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1 Гц), 3.62 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1), 7.54 м (16H, H <sub>аром</sub> +OH+тиазолил), 8.80 с (NH), 11.78 уш. с (NH)	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7ё	3342, 3175, 1666, 1589, 1572	<b>форма А (47 %):</b> 4.67 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.32 м (16H, H <sub>аром</sub> , тиазолил+NH), 8.62 уш. с (NH), 11.68 с (NH); <b>форма В (46 %):</b> 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4 Гц), 3.50 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.4), 6.59 уш. с (1H, OH), 7.32 м (17H, H <sub>аром</sub> , тиазолил +2NH); <b>форма С (7 %):</b> 4.52 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.32 м (16H, H <sub>аром</sub> , тиазолил + NH), 8.52 уш. с (NH), 11.35 с (NH)	
7ж	3335, 3273, 1665 уш., 1595, 1573	<b>форма А (47%):</b> 4.72 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (21H, H <sub>аром</sub> +NH+ тиазолил), 8.70 уш. с (NH), 11.74 с (NH); <b>форма В (48 %):</b> 3.44 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 3.56 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2), 7.41 м (21H, аром. + OH+ тиазолил+NH), 11.23 уш. с (NH); <b>форма С (5%):</b> 4.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (21H, аром.+NH+ тиазолил), 9.99 уш. с (NH), 12.66 уш. с (NH)	36.32, 50.38, 94.32, 108.51, 109.16, 116.39, 117.98, 118.84, 119.13, 119.73, 120.70, 121.67, 123.49, 124.64, 125.79, 127.32, 127.91, 128.23, 128.62, 129.12, 129.21, 130.17, 131.11, 131.53, 132.57, 133.55, 134.00, 135.88, 141.72, 142.59, 142.71, 149.22, 156.80, 162.25, 167.22, 193.77

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7з	3294 уш., 3175 уш., 1662, 1599	<b>форма А (100%):</b> 1.20 с (t- Bu), 2.35 с (3H, Me), 4.17 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (14H, H <sub>аром</sub> + тиазолил), 8.77 уш. с (NH), 11.00 уш. с (NH), 11.63 с (NH)	
7и	3545, 3412, 3296, 1715, 1669, 1635, 1599	<b>форма А (100%):</b> 1.18 с (t- Bu), 4.17 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.32 м (10H, H <sub>аром</sub> + тиадиазолил), 8.69 уш. с (NH), 9.15 с (NH), 11.61 с (NH)	
7й	3356, 3165 уш., 1706, 1673, 1596	<b>форма А (44%):</b> 4.71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.39 м (16H, H <sub>аром</sub> +NH+ тиадиазолил), 8.61 уш. с (NH), 11.73 с (NH); <b>форма В (51 %):</b> 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2 Гц), 3.53 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.2), 7.39 м (16H, H <sub>аром</sub> + OH+ тиадиазолил), 9.23 уш. с (2H, 2NH); <b>форма С (5%):</b> 4.68 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.39 м (16H, H <sub>аром</sub> +NH+ тиадиазолил), 8.66 уш. с (NH), 12.83 уш. с (NH)	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7к	3355 уш., 1752, 1665, 1645, 1593, 1576	<b>форма А (65 %):</b> 2.40 с (3H, Me), 4.66 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 м (14H, H <sub>аром</sub> + тиадиазолил), 8.66 уш. с (NH), 9.21 уш. с (NH), 11.71 с (NH); <b>форма В (33 %):</b> 2.37 с (3H, Me), 3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.49 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3), 7.31 м (15H, H <sub>аром</sub> +OH+ тиадиазолил), 8.92 уш. с (NH), 11.82 уш. с (NH), 12.81 с (NH); <b>форма С (2 %):</b> 2.28 с (3H, Me), 4.48 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 м (14H, H <sub>аром</sub> + тиадиазолил), 9.91 уш. с (NH), 12.64 уш. с (NH), 13.09 уш. с (NH)	
7л	3338, 3168 уш., 1752, 1683, 1658, 1588, 1573	<b>форма А (32 %):</b> 4.68 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.34 м (14H, H <sub>аром</sub> ), 8.64 уш. с (NH), 11.69 с (NH), 11.83 уш. с (NH); <b>форма В (68 %):</b> 3.42 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3 Гц), 3.50 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , <i>J</i> 19.3), 7.34 м (14H, H <sub>аром</sub> + OH), 9.22 уш. с (NH) 12.84 уш. с (NH)	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7м	3458, 3383, 3299, 1688, 1667, 1640, 1576	<b>форма А (100%):</b> 1.18 с (t-Bu), 1.33 т (3H, Me, $J$ 7.5), 3.02 кв (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.5), 4.16 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.14 м (9H, H <sub>аром</sub> ), 8.71 уш. с (NH), 11.49 уш. с (NH), 11.59 с (NH)	
7н	3285, 1654, 1593, 1573	<b>форма А (48 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 3.02 кв (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.4 Гц), 4.70 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (15H, H <sub>аром</sub> +NH), 8.66 уш. с (NH), 11.71 с (NH); <b>форма В (51 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 3.02 кв (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.4 Гц), 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3 Гц), 3.51 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.3), 7.36 м (17H, H <sub>аром</sub> +2NH+OH); <b>форма С (3 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 3.02 кв (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 7.4 Гц), 4.48 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (14H, H <sub>аром</sub> ), 9.87 уш. с (NH), 11.21 уш. с (NH), 12.95 уш. с (NH)	13.51, 13.65, 22.62, 36.57, 50.44, 94.39, 116.46, 118.86, 119.07, 119.70, 120.71, 121.64, 123.47, 124.63, 127.32, 127.89, 128.20, 128.68, 129.10, 129.21, 130.20, 131.07, 131.52, 132.58, 133.55, 135.85, 141.73, 142.63, 165.90, 167.25, 193.79

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7о	3334, 3162, 1712, 1665, 1576	<b>форма А (59 %):</b> 1.31 т д (3H, Me, $J$ 7.5, 3.8), 2.42 с (3H, Me), 3.01 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5), 4.66 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.24 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 8.66 уш. с (NH), 11.71 с (NH); <b>форма В (39 %):</b> 1.31 т д (3H, Me, $J$ 7.5, 3.8), 2.30 с (3H, Me), 3.38 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.49 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.24 м (16H, $\text{H}_{\text{аром}} + 2\text{NH} + \text{OH}$ ); <b>форма С (2 %):</b> 1.31 т д (3H, Me, $J$ 7.5, 3.8), 2.39 с (3H, Me), 3.01 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5), 4.47 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.24 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 9.93 уш. с (NH), 11.22 уш. с (NH), 12.94 уш. с (NH)	13.47, 13.65, 20.51, 21.10, 22.61, 36.43, 94.44, 116.45, 118.04, 118.85, 119.09, 119.64, 120.73, 121.64, 124.58, 128.33, 128.44, 129.09, 129.20, 130.18, 131.06, 131.45, 132.57, 133.44, 136.47, 139.77, 141.73, 142.63, 144.03, 162.49, 165.89, 167.26, 193.35
7п	3358 уш., 1705, 1666, 1579	<b>форма А (78 %):</b> 1.32 м (3H, Me), 3.02 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.6), 3.88 с (3H, MeO), 4.64 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.24 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 8.67 уш. с (NH), 11.71 с (NH); <b>форма В (19 %):</b> 3.40 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.2 Гц), 3.49 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.2), 7.24 м (15H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH} + \text{OH}$ ), 11.61 уш. с (NH); <b>форма С (3 %):</b> 3.82 с (3H, MeO), 4.44 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.24 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 9.96 уш. с (NH), 12.93 уш. с (NH);	13.72, 22.68, 36.25, 55.62, 94.25, 113.97, 116.52, 118.93, 119.16, 121.72, 128.90, 129.28, 130.24, 130.66, 132.65, 141.80, 143.96, 157.44, 162.53, 163.53, 165.96, 192.32

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7p	3193, 1670, 1653, 1595, 1573	<b>форма А (82 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 1.37 т (3H, Me, $J$ 6.9 Гц), 3.01 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5 Гц), 4.16 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.9 Гц), 4.64 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.26 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 8.67 уш. с (NH), 11.71 с (NH); <b>форма В (16 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 3.01 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5 Гц), 3.40 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.3 Гц), 3.48 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.3), 7.26 м (15H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH} + \text{OH}$ ), 11.67 уш. с (NH); <b>форма С (2 %):</b> 1.31 м (3H, Me), 1.37 т (3H, Me, $J$ 6.9 Гц), 3.01 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5 Гц), 4.16 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.9 Гц), 4.46 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.26 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 9.96 уш. С (NH), 12.63 уш. С (NH)	13.65, 14.33, 22.61, 36.16, 63.58, 113.99, 116.45, 117.98, 119.11, 121.67, 128.67, 129.21, 130.18, 130.60, 132.60, 141.72, 143.94, 162.63, 165.88, 192.21
7с	3323 уш., 3166 уш., 1662, 1593	<b>форма А (100 %):</b> 1.40 м (3H, Me), 3.08 к (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.61 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.26 м (16H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.53 уш. с (NH), 8.84 уш. с (NH), 12.03 с (NH);	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7т	3466, 3268, 1667, 1588, 1575.	<b>форма А (42 %):</b> 1.30 м (3H, Me), 3.02 кд (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5, 2.4), 4.68 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.32 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH}$ ), 8.67 уш. с (NH), 11.72 с (NH); <b>форма В (58 %):</b> 1.30 м (3H, Me), 3.02 кд (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5, 2.4), 3.42 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.50 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.32 м (15H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{NH} + \text{OH}$ ), 12.64 уш. С (NH)	13.65, 13.69, 22.61, 36.35, 50.37, 93.73, 117.75, 118.48, 119.00, 119.92, 120.54, 121.59, 123.83, 126.76, 127.80, 128.83, 129.10, 129.23, 130.11, 130.99, 131.57, 131.97, 132.63, 134.49, 138.49, 141.59, 141.68, 142.37, 142.85, 162.47, 165.84, 167.15, 192.88
7у	3232 уш., 3182 уш., 1670, 1595	<b>форма А (95 %):</b> 1.21 с (9H, t-Bu), 4.22 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.42 м (13H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.63 уш. С (1H, NH), 11.35 уш. С (1H, NH), 11.63 уш. С (1H, NH); <b>форма С (5 %):</b> 1.04 с (9H, t-Bu), 3.11 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.3 Гц), 3.65 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.3), 6.48 уш. С (1H, OH), 7.42 м (14H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , 2NH)	25.39, 26.04, 34.85, 44.01, 98.69, 116.68, 119.09, 119.20, 119.89, 120.71, 121.73, 123.79, 126.23, 129.16, 130.29, 131.54, 132.69, 141.37, 144.02, 148.52, 157.09, 162.84, 167.02, 209.64



Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д:
7ф	3357, 1660, 1595, 1576	<b>форма А (64 %):</b> 4.73 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (18H <sub>аром</sub> ), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.50 уш. с (1H, NH), 11.76 уш. с (1H, NH); <b>форма В (35 %):</b> 3.44 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1 Гц), 3.55 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1), 7.41 м (20H <sub>аром</sub> +OH+NH), 12.40 уш. с (1H, NH); <b>форма С (1 %):</b> 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.41 м (18H <sub>аром</sub> ), 9.97 уш. с (1H, NH), 11.26 уш. с (1H, NH), 13.00 уш. с (1H, NH)	36.46, 50.42, 94.54, 116.01, 118.00, 118.22, 119.17, 119.86, 120.74, 121.79, 123.66, 123.84, 123.94, 124.73, 126.27, 129.16, 127.39, 127.97, 128.32, 128.77, 129.18, 129.29, 130.30, 131.16, 131.61, 133.65, 135.65, 141.77, 142.61, 142.81, 143.95, 148.45, 156.97, 162.96. 167.32, 193.85
7х		<b>форма А (62 %):</b> 2.42 с (3H, Me), 4.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.30 м (17H <sub>аром</sub> ), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.44 уш. с (1H, NH), 11.75 с (1H, NH); <b>форма В (37%):</b> 2.30 с (3H, Me), 3.42 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1 Гц), 3.53 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J$ 19.1), 7.30 м (18H <sub>аром</sub> +NH+OH), 11.85 уш. с (1H, NH); <b>форма С (1%):</b> 2.39 с (3H, Me), 4.49 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.30 м (18H <sub>аром</sub> +NH), 8.94 уш. с (1H, NH), 12.82 уш. с (1H, NH)	20.59, 21.18, 36.16, 50.34, 94.52, 116.42, 117.72, 118.07, 118.89, 119.30, 119.78, 120.71, 120.77, 121.77, 123.83, 124.68, 125.35, 125.59, 126.26, 128.43, 128.52, 129.17, 129.28, 130.00, 130.28, 131.11, 132.64, 133.48, 136.50, 139.81, 141.79, 142.78, 144.13, 148.44, 152.73, 159.56, 162.96, 166.37, 167.30, 193.41

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7ц		<b>форма А (62 %):</b> 1.21м (3H, Me), 2.72 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5 Гц), 4.70 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.38 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.71 уш. с (1H, NH), 11.44 уш. с (1H, NH), 11.75 с (1H, NH); <b>форма В (35%):</b> 3.43 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.54 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.38 м (18H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}+\text{OH}$ ), 12.49 уш. с (1H, NH); <b>форма С (3%):</b> 1.21м (3H, Me), 2.72 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.5 Гц), 4.54 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.38 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}$ ), 9.93 уш. с (1H, NH), 12.98 уш. с (1H, NH)	15.22, 15.39, 27.73, 28.23, 36.33, 50.31, 94.63, 116.42, 118.06, 118.88, 119.17, 119.76, 120.77, 121.72, 121.79, 123.48, 123.83, 123.94, 124.74, 126.27, 127.33, 128.13, 128.56, 129.18, 130.28, 131.20, 131.54, 132.67, 133.75, 140.02, 141.77, 142.71, 144.01, 150.23, 163.01, 167.37, 193.42
7ч	3362, 1673, 1650, 1595	<b>форма А (77 %):</b> 3.88 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.67 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.33 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.33 уш. с (1H, NH), 11.75 с (1H, NH); <b>форма В (21 %):</b> 3.43 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.53 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 3.76 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 7.33 м (19H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}+\text{OH}$ ), 11.79 уш. с (1H, NH); <b>форма С (2 %):</b> 3.86 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.48 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.33 м (18H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}$ ), 8.93 уш. с (1H, NH), 12.76 уш. с (1H, NH)	36.33, 49.63, 54.81, 55.63, 94.18, 113.20, 113.98, 115.05, 116.33, 117.72, 118.89, 119.22, 120.74, 121.76, 123.82, 125.35, 126.26, 127.62, 128.92, 129.28, 130.26, 130.69, 131.55, 132.68, 141.78, 143.90, 148.34, 157.03, 163.04, 163.55, 166.12, 193.29

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7ш	3339, 1748, 1678, 1647, 1599	<b>форма А (80 %):</b> 1.38 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 4.17 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0), 4.67 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.33 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.43 уш. с (1H, NH), 11.76 уш. с (1H, NH); <b>форма В (17 %):</b> 1.33т (3H, Me, $J$ 6.9 Гц), 3.43 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1Гц), 3.52 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1Гц), 4.02 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.9 Гц), 7.33 м (19H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}+\text{OH}$ ), 11.78 уш. с (1H, NH); <b>форма С (3 %):</b> 1.38 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 4.17 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0), 4.50 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.33 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 9.89 уш. с (1H, NH), 12.98 уш. с (1H, NH)	
7щ		3.86 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.88 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.70 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.33 м (16H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.72 уш. с (1H, NH), 11.42 уш. с (1H, NH), 11.78 уш. с (1H, NH)	
7ы		<b>форма А (100 %):</b> 4.84 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.59 м (20H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.72 уш. с (1H, NH), 11.51 уш. с (1H, NH), 11.84 с (1H, NH)	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7э		<b>форма А (40 %):</b> 4.89 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.47 м (20H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.80 с (1H, NH), 11.54 уш. с (1H, NH), 11.81 с (1H, NH); <b>форма В (59 %):</b> 3.57 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.63 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 7.47 м (22H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}+\text{OH}$ ), 12.54 уш. с (1H, NH); <b>форма С (1 %):</b> 4.68 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.47 м (20H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.97 уш. С (1H, NH), 9.98 уш. С (1H, NH), 12.89 уш. С (1H, NH)	36.42, 50.24, 94.50, 116.32, 118.03, 118.26, 118.90, 119.19, 119.90, 120.74, 121.79, 123.06, 123.62, 123.78, 123.95, 126.25, 127.10, 127.39, 127.77, 128.13, 128.37, 128.89, 129.18, 129.64, 130.47, 131.57, 132.14, 132.32, 132.43, 135.10, 140.00, 141.63, 142.60, 142.85, 163.01, 167.37, 193.72
7ю	3293 уш., 3182, 1664, 1589	<b>форма А (31 %):</b> 4.71 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.39 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.68 уш. с (1H, NH), 11.49 уш. с (1H, NH), 11.74 с (1H, NH); <b>форма В (65 %):</b> 3.46 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.55 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.39 м (18H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}+\text{OH}$ ), 12.55 уш. с (1H, NH); <b>форма С (4%):</b> 4.54 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.39 м (18H, $\text{H}_{\text{аром}}+\text{NH}$ ), 11.28 уш. с (1H, NH), 12.61 уш. с (1H, NH)	

Продолжение таблицы 16. Спектральные характеристики соединений **7а-7я**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:
7я		<b>форма А (23 %):</b> 4.67 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.39 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.61 уш. с (1H, NH), 11.63 уш. с (1H, NH), 11.79 с (1H, NH); <b>форма В (61 %):</b> 3.44 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1 Гц), 3.54 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J$ 19.1), 7.39 м (20H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , +2NH+OH); <b>форма С (2 %):</b> 4.47 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.39 м (17H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.83 уш. с (1H, NH), 11.12 уш. с (1H, NH), 11.75 уш. с (1H, NH)	

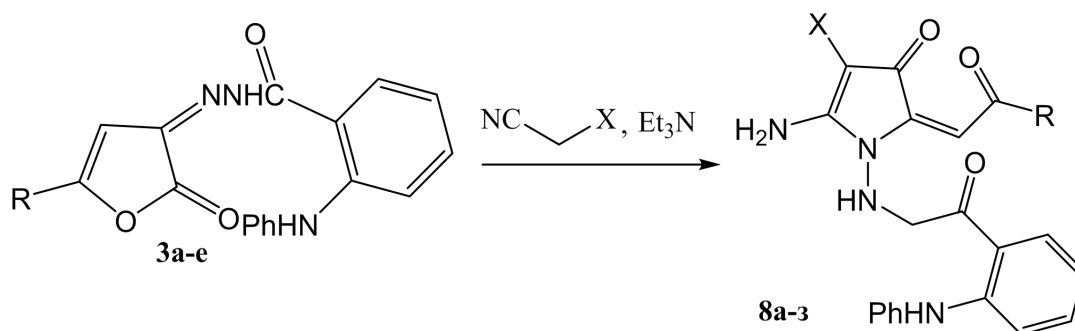
### 3.3.3. Рециклизация 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием производных циануксусной кислоты

Ранее проведенные исследования показали, что 5-арил-3-имино-3*H*-фуран-2-оны и 4-ариламино-2-*трет*-бутил-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-илацетаты вступают в реакции с производными циануксусной кислоты с образованием продуктов рециклизации – 2-амино-1-арил-4-оксо-5-(2-оксоэтилиден)-1*H*-4,5-дигидропиррол-3-карбоновых кислот [26, 36, 90, 91, 103]. Взаимодействие 5-*R*-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с малондинитрилом приводит к иным продуктам рециклизации – производным пиразола [36, 103]. Имеющиеся сведения об участии 3-ацилгидразонов 2,3-фурандионов в реакциях с *СН*-нуклеофилами ограничиваются несколькими примерами [93–94]. Результаты исследований последних лет показали, что производные 2-аминопирролов проявляют

антирадикальную, антигипоксическую и противовоспалительную активность [94, 103], а также обладают цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток сарком мягких тканей, в том числе гастроинтестинальной стромальной опухоли [91, 103, 105].

С целью исследования химического поведения 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3a-e** в реакции с СН–нуклеофилами, а также для поиска новых биологически активных соединений нами изучено их взаимодействие с этилцианоацетатом, амидами циануксусной кислоты, динитрилом малоновой кислоты. При нагревании эквимолярных количеств реагентов в абсолютном толуоле в присутствии каталитических количеств триэтиламина образуются этиловые эфиры, амиды 2-амино-1-(2-фениламинобензамидо)-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутил-этилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **8a-з** (схема 44) [141].

Схема 44



R= *t*-Bu(8a,8ж,8и), Ph(8б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(8в,8з), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(5г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(8д), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(8е)  
X= COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(5a-e), CONH<sub>2</sub>(5ж-з)

Полученные соединения **8a-з** представляют собой бесцветные или окрашенные в желтый и оранжевый цвет кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, труднорастворимые в этаноле и нерастворимые в бензоле, воде и гексане. Температуры и выходы полученных соединений приведены в таблице 18, спектральные характеристики – в таблице 19.

ИК спектры синтезированных соединений **8a,в,д,е,ж** характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний NH–групп в области 3204-3479 см<sup>-1</sup>, карбонильных групп в области 1699–1711 и 1658–1679 см<sup>-1</sup>, а также

валентными колебаниями двойной связи C=C в области 1590–1628 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, помимо сигналов заместителей в ароматическом кольце и сложноэфирной группы, регистрируются синглеты протонов NH-группы амидного фрагмента при 10.65–11.11 м.д., сигналы протонов аминогруппы при 9.07–9.39 м.д., вторичной аминогруппы при 8.40–8.80 м.д., мультиплетные сигналы ароматических протонов при 7,18–7,48 м.д. и синглет винильного протона при 6,42–6,66 м.д.

Для установления пространственной структуры соединений **8a-з** в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из ацетонитрила был получен монокристалл соединения **8ж** и проведен рентгеноструктурный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о полном соответствии данных РСА предложенной структуре **A** (Рисунок 6). Соединение **8ж** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Сингония кристалла (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, *M* 447.49) моноклинная, пространственная группа *I2/a*, *a* 24.782(5), *b* 10.4247(16), *c* 38.542(10) Å, β 107.98(2)°, *V* 9471(4) Å<sup>3</sup>, *Z* 16, *d*<sub>выч</sub> 1.255 г/см<sup>3</sup>; μ 0.088 мм<sup>-1</sup>. Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки состоит из двух молекул с близкой геометрией, на рисунке изображена одна из них (нумерация атомов второй молекулы имеет дополнительный индекс A). Пиррольные циклы в обеих независимых молекулах плоские в пределах 0.03–0.04 Å. Первичные аминогруппы и карбамоильные заместители участвуют в образовании ВВС (Схема 44 и таблица 17), и, как следствие, лежат практически в плоскостях гетероциклов, торсионные углы N<sup>1</sup>C<sup>5</sup>C<sup>2</sup>C<sup>3</sup> 5.5(3)°, N<sup>1A</sup>C<sup>5A</sup>C<sup>2A</sup>C<sup>3A</sup> 0.8(3)°. Остальные заместители развернуты на значительные углы относительно пиррольных циклов. В кристалле наблюдается развитая система ВВС и МВС: каждая из групп NH и NH<sub>2</sub> участвует в их образовании (таблица 17). За счет МВС молекулы в кристалле связаны в параллельную плоскости (001) двумерную сеть, состоящую из двух слоёв молекул.

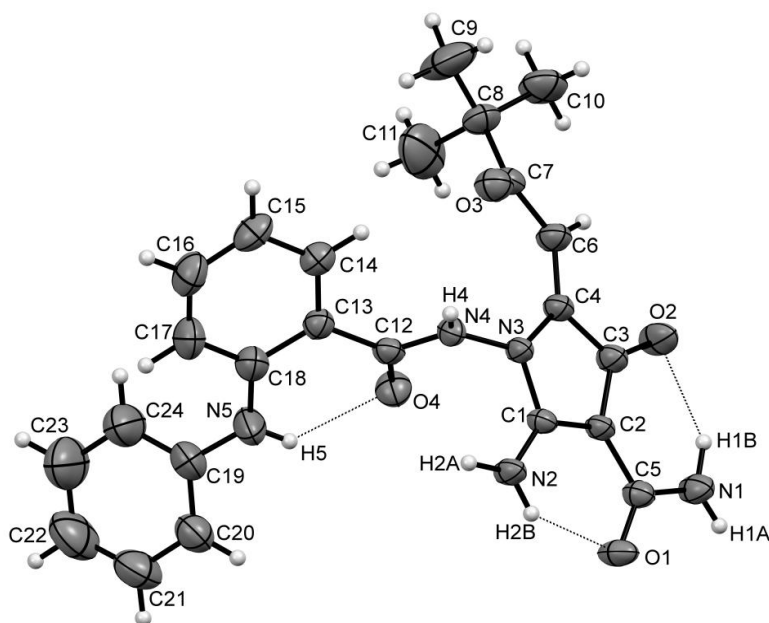


Рисунок 6. Общий вид молекулы соединения **8ж** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности

Таблица 18. Геометрия водородных связей соединения **8ж**

$D-H \cdots A$	$D-H$ , Å	$H \cdots A$ , Å	$D \cdots A$ , Å	Угол $D-H \cdots A$ , °
$N^1-H^{1A} \cdots O^{1A}$	0.83(3)	2.24(3)	3.059(3)	169(2)
$N^1-H^{1B} \cdots O^2$	0.96(3)	2.08(3)	2.872(3)	138(2)
$N^2-H^{2A} \cdots O^1 [-x, y-1/2, -z+1/2]$	0.98(3)	1.88(3)	2.846(3)	168(2)
$N^2-H^{2B} \cdots O^1$	0.86(2)	2.20(2)	2.852(3)	131(19)
$N^4-H^4 \cdots O^{1A} [x, y-1, z]$	0.84(2)	2.08(2)	2.895(3)	163(2)
$N^5-H^5 \cdots O^4$	0.82(3)	2.15(3)	2.768(3)	132(3)
$N^{1A}-H^{1AA} \cdots O^{2A}$	0.91(3)	2.11(3)	2.839(3)	137(2)
$N^{1A}-H^{1AB} \cdots O^4 [-x, y+1/2, -z+1/2]$	0.84(3)	2.36(3)	2.972(3)	130(2)
$N^{2A}-H^{2AA} \cdots O^3 [x, y+1, z]$	0.90(3)	2.10(3)	2.852(3)	141(2)
$N^{2A}-H^{2AA} \cdots O^{1A}$	0.90(3)	2.29(3)	2.899(3)	125(2)
$N^{2A}-H^{2AB} \cdots O^2 [-x+1/2, -y+3/2, -z+1/2]$	0.88(3)	2.02(3)	2.836(3)	153(2)
$N^{4A}-H^{4A} \cdots O^{3A}$	0.85(3)	2.11(3)	2.748(3)	132(3)
$N^{5A}-H^{5A} \cdots O^{4A}$	0.86(3)	1.96(3)	2.654(3)	138(3)



При изучении масс-спектра продукта **8ж** наблюдаются пик молекулярного иона  $m/z$  447 (100.0)  $[M]^+$ , а также пики фрагментных ионов с  $m/z$  196 (74.0)  $[2PhNHPhCO]^+$ , 168 (5.5)  $[2PhNHPh]^+$ . При исследовании масс-спектра продукта **8г** наблюдается пик молекулярного иона с  $m/z$  540 (100.0)  $[M]^+$ , кроме того пики фрагментных ионов с  $m/z$  495 (5.6)  $[M-OC_2H_5]^+$ , 391 (21.5)  $[M-4-EtOPhCO]^+$ , 196 (30.0)  $[2PhNHPhCO]^+$ . Анализ масс-спектра продукта **8а** показал наличие пика молекулярного иона  $m/z$  356 (74.7)  $[M]^+$ , а также пиков фрагментных ионов с  $m/z$  300 (19.2)  $[M-2CO]^+$ , 299 (38.9)  $[M-t-BuCO]^+$ , 282 (23.7)  $[M-2CO-H_2O]^+$ , 271 (12.0)  $[M-t-BuCO]^+$ , 105 (100.0)  $[PhCO]^+$ , 77 (20.9)  $[Ph]^+$ , 271 (14.3)  $[t-Bu]^+$ , доказывающих предложенную структуру.

Таблица 18

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений **8а-з**

Соединение	R	X	Т.пл., С°	Выход, %	Брутто-формула*
8а	t-Bu	COOEt	235-240	63	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
8б	Ph	COOEt	220-222	73	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
8в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	260-262	58	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
8г	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	238-240	51	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>
8д	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	235-237	58	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
8е	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	265-267	52	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
8ж	t-Bu	CONH <sub>2</sub>	220-222	53	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
8з	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CONH <sub>2</sub>	238-240	50	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>

\* данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений **8a-8з**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.:
8a	3408, 3318, 3204, 1679, 1648, 1591	0.95 с (9H, 3Me), 1.25 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 4.19 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0 Гц), 6.35 с (1H, CH), 7.19 м (9H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.40 уш. с (1H, NH), 9.12 уш. с (1H, NH), 9.34 с (1H, NH), 10.81 с (1H, NH)	14.08, 25.21, 43.68, 58.49, 84.86, 100.97, 114.17, 114.49, 117.40, 120.14, 122.34, 129.28, 130.13, 133.13, 140.78, 141.10, 145.46, 163.59, 167.55, 174.35, 204.76
8б		1.27 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 4.21 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.8 Гц), 6.66 с (1H, CH), 7.25 м (14H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.44 уш. с (1H, NH), 9.11 с (1H, NH), 9.18 уш. с (1H, NH), 10.94 уш. с (1H, NH)	
8в	3354, 3274, 1750, 1689, 1612	1.27 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 2.28 с (3H, Me), 4.21 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0 Гц), 6.66 с (1H, CH), 7.22 м (13H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.44 уш. с (1H, NH), 9.12 с (1H, NH), 9.18 уш. с (1H, NH), 10.94 уш. с (1H, NH)	14.47, 21.07, 58.48, 84.89, 102.52, 114.02, 117.1, 120.22, 122.21, 128.22, 129.03, 129.18, 129.93, 132.91, 134.68, 140.66, 140.99, 143.67, 145.35, 163.66, 167.21, 167.48, 174.11, 189.72

Продолжение таблицы 19. Спектральные характеристики соединений **8a-8з**

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (101 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м.д.:
8г		1.25 т (3H, Me, $J$ 6.3 Гц), 1.29 т (3H, Me, $J$ 6.1 Гц), 3.99 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.9 Гц), 4.19 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0 Гц), 6.61 с (1H, CH), 7.18 м (13H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.35 уш. с (1H, NH), 9.1 уш. с (2H, 2NH), 10.65 уш. с (1H, NH)	
8д	3238, 1753, 1656, 1594	1.25 т (3H, Me, $J$ 7.0 Гц), 4.19 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.9 Гц), 6.62 с (1H, CH), 7.29 м (13H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.47 уш. с (1H, NH), 9.11 с (1H, NH), 9.23 уш. с (1H, NH), 10.98 уш. с (1H, NH)	
8е	3227 уш., 1774, 1659, 1657	1.27 т (3H, Me, $J$ 7.1 Гц), 4.21 кв (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 7.0 Гц), 6.63 с (1H, CH), 7.29 м (9H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.49 уш. с (1H, NH), 9.12 с (H, NH), 9.23 уш. с (1H, NH), 10.98 уш. с (1H, NH)	14.54, 58.57, 84.92, 101.99, 113.95, 114.15, 117.18, 120.32, 122.38, 127.46, 129.25, 130.06, 131.61, 133.05, 136.05, 140.66, 141.39, 145.48, 163.68, 167.29, 167.67, 174.03, 189.44
8 ж	3450, 3310, 1685, 1647, 1598	0.96 с (9H, 3Me), 6.44 с (1H, CH), 7.26 м (9H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ + NH), 7.96 дд (1H, NH, $J$ 8.0, 1.8 Гц), 8.76 с (1H, NH), 9.25 с (1H, NH), 9.38 с (1H, NH), 10.87 с (1H, NH)	
8з		2.14 с (3H, Me), 6.39 с (1H, CH), 6.70 с (1H, CH), 7.20 м (15H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ +2NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 9.04 уш. с (2H, 2NH), 10.72 уш. с (1H, NH)	

## ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В обзоре литературы нами были рассмотрены данные по биологической активности структурно схожих соединений. Производные АПК и производные 5-замещенных 3-(2-N-фениламино-бензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов являются перспективными в плане поиска новых биологически активных соединений, поэтому синтезированные нами соединения были изучены на наличие различных видов биологической активности.

Оценка противомикробной активности синтезированных соединений была проведена на кафедре микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством доцента, к.ф.н., Новиковой В. В.

Анальгетическая активность полученных соединений была изучена в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений при Пермском государственном национальном исследовательском университете зав. лаб. к.ф.н. Махмудовым Р.Р. и на кафедре физиологии ПГФА под руководством доцента, к.м.н. Рудаковой И.П.

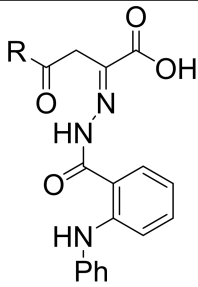
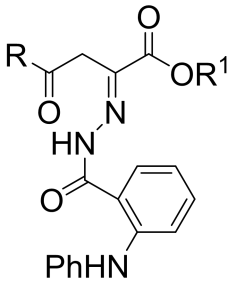
Изучение противовоспалительного действия и острой токсичности проведено на базе кафедры физиологии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством доцента, к.м.н. Рудаковой И.П.

Определение цитотоксических свойств синтезированного соединения проводилось на кафедре общей патологии Казанского государственного медицинского университета под руководством заведующего кафедрой, д.м.н, профессора Бойчука С. В. и при участии д.б.н., профессора кафедры зоотехнии Пермского института Федеральной службы исполнения наказаний России Зыковой С.С.

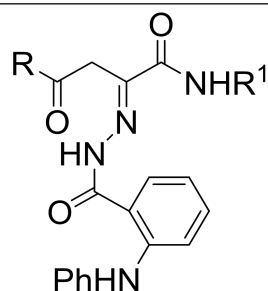
### 4.1. Противомикробная и противогрибковая активность

Противомикробная активность 22 синтезированных соединений была определена в отношении грамположительного штамма *S. aureus* 6538 ATCC и грамотрицательного штамма *E. coli* 25922 ATCC, противогрибковая у *C. albicans* 885-653 ATCC по методу двукратных серийных разведений [98]. Результаты представлены в таблице 20.

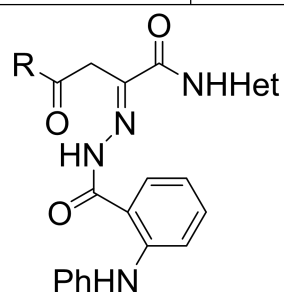
Противомикробная и противогрибковая активность исследуемых соединений

					
Шифр	R	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл	
2а	t-Bu	500	500	1000	
2б	Ph	500	500	>1000	
2д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	500	
2л	4-BrPh	500	500	>1000	
					
Шифр	R	R <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
4е	3,4- (MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	500	500	500
4к	t-Bu	Et	>1000	500	>1000
4м	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	500	500	500
4н	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	1000	500	500

Продолжение таблицы 20. Противомикробная и противогрибковая активность исследуемых соединений



Шифр	R	R <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
5в	4- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	1000	1000	1000
6г	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	250	1000	1000
6д	t-Bu	4-MePh	>1000	>1000	>1000
6з	4- EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	1000	>1000	1000
6м	Ph	4-BrPh	1000	1000	>1000



Шифр	R	Het	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
7к	4- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,3,4- тидиа- зол-2-ил	500	500	500

Продолжение таблицы 20. Противомикробная и противогрибковая активность исследуемых соединений

Шифр	R	Het	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
7л	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,3,4- тидиа- зол-2-ил	500	500	500
7о	4- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тидиа- зол-2-ил	500	500	>1000
7т	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тидиа- зол-2-ил	250	250	>1000
Шифр	R	X	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
8а	t-Bu	COOEt	1000	500	1000
8б	Ph	COOEt	1000	500	500
8д	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	>1000	1000	500
<b>8ж</b>	<b>t-Bu</b>	<b>CONH<sub>2</sub></b>	<b>15,6</b>	1000	1000

Продолжение таблицы 20. Противомикробная и противогрибковая активность исследуемых соединений

Шифр	R	X	<i>S. aureus</i> 6538 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>E. coli</i> 25922 ATCC, МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 885-653 ATCC, МПК, мкг/мл
8з	4- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CONH <sub>2</sub>	500	500	1000
Гидроксиметилхиноксалинд иоксид (диоксидин)			62,5-1000	3,9-62,5	-
Флуконазол			-	-	8-32

Как видно из данных таблицы, все вещества обладают низкой противомикробной и противогрибковой активностью по отношению к штаммам *S. aureus* 6538 ATCC, *E. coli* 25922 ATCC и *C. albicans* 885-653 ATCC. Ни одно из соединений не превзошло по активности препараты сравнения. Исключение составляет соединение **8ж**, активность которого по отношению к штамму *S. aureus* 6538 ATCC превышает противомикробный эффект препарата сравнения диоксидина.

Таким образом, проведенные исследования показали, что поиск веществ с противомикробной и противогрибковой активностью среди производных 4-R-4оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот, алкил-4-R-4оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов, N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот не является целесообразным.

#### 4.2. Противовоспалительная активность

Исследование противовоспалительной активности осуществлялось в опытах на крысах на модели острой индуцированной отечной реакции, флогогенным агентом служил раствор каррагинена. Объем стопы животных измеряли онкометрически [98]. Критерием оценки противовоспалительного эффекта

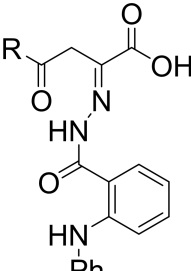


служил показателем торможения отека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы. В качестве препарата сравнения использовали нимесулид.

Результаты исследования противовоспалительной активности гидразонобутановых кислот и производных гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов представлены в таблицах 21 – 24.

Таблица 21

Противовоспалительная активность 4-ацил-4оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутановых кислот

					
Шифр	R	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
2а	t-Bu	0,94±0,06	1,06±0,08	13,72±3,96* <sup>***</sup>	79,35
2б	Ph	1,49±0,01	1,77±0,04	19,12±3,05* <sup>***</sup>	71,24
<b>2в</b>	<b>4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>0,96±0,04</b>	<b>1,11±0,10</b>	<b>7,87±2,86*<sup>***</sup></b>	<b>88,11</b>
2г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,04±0,07	1,27±0,05	24,72±8,67*	62,81
2д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,81±0,03	1,18±0,08	47,26±7,40**	28,90
<b>2е</b>	<b>3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub></b>	<b>0,94±0,03</b>	<b>1,02±0,03</b>	<b>9,18±4,72*<sup>***</sup></b>	<b>86,19</b>
2ж	1-нафтил	0,93±0,05	1,21±0,11	31,54±9,98*	52,55
2з	2-нафтил	1,09±0,06	1,29±0,09	14,66±5,94* <sup>***</sup>	77,94

Продолжение таблицы 21. Противовоспалительная активность 4-ацил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутановых кислот

Шифр	R	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
2и	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,89±0,03	1,23±0,03	37,52±4,30*	43,55
2к	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,85±0,04	1,09±0,06	29,33±6,30*	55,87
2л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,92±0,03	1,31±0,17	41,10±13,10*	38,16
Нимесулид		1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль		0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—

\* – значимое отличие показателей от контроля при  $p < 0,05$

\*\* – значимое отличие показателей от нимесулида при  $p < 0,05$

В результате исследования было установлено, что все производные 4-ацил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутановых кислот, за исключением **2д**, проявляют эффект на модели асептического каррагенинового воспаления (торможение отека более 30%). При этом соединения **2а**, **2б**, **2в**, **2г**, **2е**, **2ж**, **2з** и **2к** по активности превосходят нимесулид. Наибольший интерес представляют соединения **2в** и **2е**, которые уменьшают прирост объема стопы крыс в сравнении с нимесулидом в 4,3 и 3,7 раза соответственно. Остальные изученные вещества проявляют активность на уровне нимесулида.

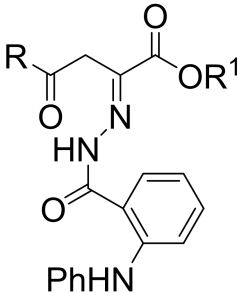
Все исследованные соединения являются структурными аналогами и отличаются видом заместителя в арильной части молекулы. Был проведен предварительный анализ влияния структуры заместителя на противовоспалительную активность соединений. Установлено, что введение галогенов, являющихся электроноакцепторными заместителями, в пара-положение ароматического кольца мало влияет на противовоспалительный эффект.

Электронодонорные заместители в ароматическом кольце, напротив, усиливают противовоспалительное действие соединений. Это видно по соединению **2в**, которое имеет в своем составе метильный фрагмент (CH<sub>3</sub>-) в положении 4 фенильного радикала, соединению **2г**, которое имеет в составе метокси- фрагмент (OCH<sub>3</sub>-) в положении 4 ароматического кольца, а также соединению **2е**, содержащему в положениях 3 и 4 ароматического кольца метоксигруппу (OCH<sub>3</sub>-).

Соединение **2а**, содержащее в своем составе трет-бутильный фрагмент, оказывает достаточно выраженную противовоспалительную активность.

Таблица 22

Противовоспалительная активность алкил-4-*R*-4оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутаноатов

						
Шифр	R	R <sup>1</sup>	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
4б	Ph	Me	1,08±0,04	1,47±0,02	36,48±5,06*	45,12
4е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	1,10±0,03	1,52±0,05	38,62±3,95*	41,89
4к	t-Bu	Et	1,12±0,02	1,68±0,03	50,68±2,27**	23,75
4м	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	1,12±0,05	1,58±0,05	42,89±7,99**	35,47

Продолжение таблицы 22. Противовоспалительная активность алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов

Шифр	R	R <sup>1</sup>	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
4н	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	1,03±0,03	1,53±0,01	40,03±4,19*	39,78
4о	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	1,12±0,05	1,63±0,08	47,11±8,80**	29,13
Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль			0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	–

\* – значимое отличие показателей от контроля при  $p < 0,05$

\*\* – значимое отличие показателей от нимесулида при  $p < 0,05$

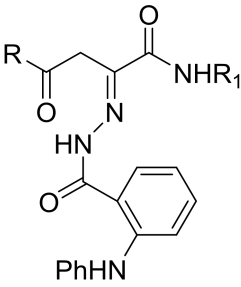
Исследования противовоспалительной активности алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов показали наличие эффекта, сопоставимого с действием нимесулида, у соединений **4б**, **4е** и **4н**. Остальные производные этого ряда тормозят развитие воспалительного отека в значительно меньшей степени, чем препарат сравнения.

Нами был проведен предварительный анализ влияния структуры заместителей в арильной части молекулы на противовоспалительную активность соединений. Установлено, что введение электронодонорных заместителей в ароматическое кольцо молекулы усиливает противовоспалительное действие соединений. Это видно из данных таблицы 22, например, по соединению **4н**, которое имеет метокси- фрагмент (CH<sub>3</sub>O–) в положении 4 ароматического кольца, и соединению **4е**, содержащему в положениях 3 и 4 ароматического кольца метоксигруппы (CH<sub>3</sub>O–). Соединение **4б**, не содержащее заместителя в ароматическом кольце, является самым активным из группы гидразоноэфиров.

Введение электроакцепторных заместителей, таких как галогены, в пара-положение ароматического кольца не влияет на выраженность противовоспалительного эффекта.

Таблица 23

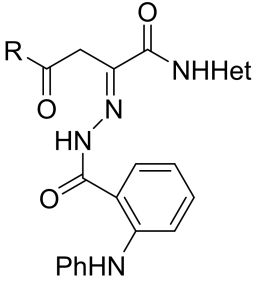
Противовоспалительная активность N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

						
Шифр	R	R <sup>1</sup>	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
5а	t-Bu	CH <sub>2</sub> Ph	1,21±0,06	1,67±0,08	38,32±0,81*	42,35
5б	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	1,19±0,08	1,62±0,11	36,30±2,52*	45,39
5в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	1,08±0,02	1,85±0,06	71,24±5,35**	-7,17
5ж	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	1,29±0,06	1,93±0,07	49,90±5,70	24,93
5к	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	1,21±0,08	1,64±0,06	37,00±4,42*	43,88
Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль			0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—

Продолжение таблицы 23. Противовоспалительная активность N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

Шифр	R	Ar	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
бв	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	1,11±0,04	1,44±0,09	29,39±3,55*	55,78
бд	t-Bu	4-MePh	1,10±0,04	1,60±0,03	59,42±10,81**	10,60
бе	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	1,08±0,08	1,73±0,11	66,48±4,31**	0,00
бз	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	1,17±0,03	1,40±0,03	19,33±3,75*,**	70,92
би	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	1,05±0,04	1,58±0,08	49,85±3,93	25,00
бл	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	1,10±0,04	1,46±0,07	32,45±1,86*	51,18
бм	Ph	4-BrPh	1,12±0,03	1,63±0,07	46,48±9,31*	30,07
Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль			0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—

Продолжение таблицы 23. Противовоспалительная активность N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

						
Шифр	R	Het	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
7в	4-Ме C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол -2-ил	1,43±0,07	1,62±0,06	14,59±7,50*, **	78,05
7г	4-Ме OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол -2-ил	1,36±0,06	1,79±0,04	33,09±8,70*	50,22
7д	4-EtO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол -2-ил	1,22±0,06	1,57±0,09	29,38±2,80*	55,79
7е	1- нафтил	Тиазол -2-ил	1,18±0,02	1,71±0,02	45,27±3,18*	31,89
7ё	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол -2-ил	1,50±0,05	1,78±0,05	18,74±3,41*, **	71,81
7к	4- MeC <sub>6</sub> H 4	1,3,4- тиадиа зол-2- ил	1,16±0,05	1,63±0,06	41,70±4,78*	37,26

Продолжение таблицы 23. Противовоспалительная активность N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

Шифр	R	Нет	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
7л	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,08±0,06	1,35±0, 10	24,70±3,33*	62,34
7н	Ph	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,44±0,11	1,65±0, 11	15,45±5,43*,* *	76,75
7о	4-Me C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,34±0,12	1,49±0, 11	12,83±6,40*,* *	80,69
7п	4- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,33±0,03	2,02±0, 07	57,50±5,30**	13,49
7р	4-EtO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,25±0,04	1,47±0, 08	17,50±4,60*,* *	73,67
7с	1- нафтил	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,17±0,03	1,64±0, 03	39,72±2,83*	40,24



Продолжение таблицы 23. Противовоспалительная активность N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

Шифр	R	Нет	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
7т	4- C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил- 1,3,4- тиадиаз ол-2-ил	1,07±0,02	1,58±0,05	48,36±6,06	27,24
Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль			0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—

\* – значимое отличие показателей от контроля при  $p < 0,05$

\*\* – значимое отличие показателей от нимесулида при  $p < 0,05$

Проведенный фармакологический скрининг производных N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов на наличие противовоспалительной активности позволил обнаружить большое количество активных субстанций.

В результате экспериментов было установлено, что соединения **6з**, **7в**, **7ё**, **7н**, **7о** и **7р** по степени торможения отека достоверно превосходят нимесулид. Эти вещества представляют интерес для дальнейшего изучения. Остальные соединения оказывают эффект на уровне референтного препарата. Соединения **5в** **5ж** **6д** **6е** и **7т** не проявили противовоспалительной активности на модели карагенинового отека.

На основании предварительного анализа влияния структуры заместителей на противовоспалительную активность соединений можно сделать вывод, что введение в молекулу соединения гетероциклического фрагмента (тиазол-2ил, 5-

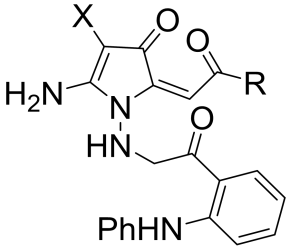
этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) увеличивает его противовоспалительную активность, что подтверждают соединения-лидеры группы гидразоноамидов **7в**, **7ё**, **7н**, **7о** и **7р**. Показатели торможения отека этих соединений составляли 71% и выше, что в 1,5–1,7 раза превышает показатели препарата сравнения.

По данным таблицы 23 можно сделать вывод о том, что электронодонорные заместители в ароматическом кольце молекулы увеличивают противовоспалительное действие соединений. Это видно по соединениям **6в**, **7в**, **7о**, которые имеют в своем составе метильный фрагмент ( $\text{CH}_3-$ ) в положении 4 ароматического кольца, соединениям **6з**, **7д**, **7р**, которые имеют в составе этокси-фрагмент ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$ ) в положении 4 ароматического кольца.

Кроме того, было установлено, что введение электроноакцепторных заместителей (брома и хлора) в положение 4 ароматического кольца молекулы повышает противовоспалительную активность соединений.

Таблица 24

Противовоспалительная активность эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот

						
Шифр	R	X	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
8a	t-Bu	COOEt	1,23±0,06	1,49±0,09	22,50±3,01*, **	66,15

Продолжение таблицы 24. Противовоспалительная активность эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот

Шифр	R	X	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
8б	Ph	COOEt	1,01±0,02	1,44±0,03	52,36±5,54	21,22
8в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	1,02±0,02	1,48±0,03	44,92±1,52*	32,42
8д	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	1,01±0,04	1,35±0,06	34,82±3,31*	47,62
8ж	t-Bu	CONH <sub>2</sub>	0,98±0,05	1,47±0,04	51,07±5,89	23,17
8з	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CONH <sub>2</sub>	1,14±0,04	1,76±0,03	55,48±4,19	16,53
Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль			0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—

\* – значимое отличие показателей от контроля при  $p < 0,05$

\*\* – значимое отличие показателей от нимесулида при  $p < 0,05$

По данным эксперимента установлено, что среди производных эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот имеются вещества с противовоспалительным действием. Так, соединение **8д** проявляет эффект, сопоставимый с действием нимесулида, **8а** уменьшает выраженность воспалительной реакции в значительно большей степени, чем препарат сравнения, остальные вещества уступают ему по фармакологической активности.

По анализу влияния структуры заместителей на противовоспалительную активность соединений можно предположить, что наличие в молекуле соединения **8a** трет-бутильного заместителя повышает вероятность увеличения противовоспалительного действия. Установлено, что введение в пара-положение ароматического кольца галогенов (например, хлора у соединения **8д**), являющихся электроноакцепторными заместителями, также влияет на выраженность противовоспалительного эффекта.

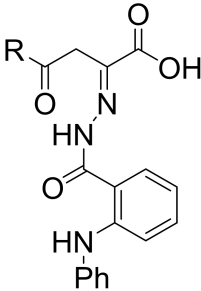
Таким образом поиск веществ, обладающих противовоспалительной активностью, целесообразен среди производных 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот и *N*-арил/гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразобу)бутанамидов.

### 4.3. Анальгетическая активность

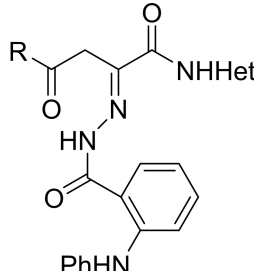
Оценка анальгетической активности была проведена с использованием методик «уксусные корчи» и «горячая пластина».

Для исследования антиноцицептивной активности 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот, *N*-гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразобу)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот применялся метод «уксусные корчи». Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. Препаратами сравнения служили нимесулид и метамизол натрия. Результаты представлены в таблице 25.

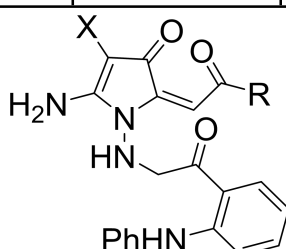
## Анальгетическая активность соединений по методике «уксусные корчи»

				
Шифр	R <sup>1</sup>	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	P по сравнению с контролем
2а	t-Bu	20,5±7,4	33,0	<0,05
2б	Ph	35,5±7,0	-16,0	>0,05
<b>2в</b>	<b>4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>7,8±4,8*</b>	<b>74,5</b>	<b>&lt;0,01</b>
2г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30,8±4,8	-0,01	>0,05
2д	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24,5±6,6	19,9	<0,05
2е	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	23,7±7,8	22,5	<0,05
<b>2ж</b>	<b>1-нафтил</b>	<b>6,3±3,1*</b>	<b>79,4</b>	<b>&lt;0,01</b>
2з	2-нафтил	38,5±7,3	-25,8	<0,05
<b>2и</b>	<b>4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	<b>0,7±0,6* **</b>	<b>97,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
2к	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16,5±5,3	46,0	<0,05
2л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14,2±5,8	53,6	<0,01
Нимесулид		7,5±2,2*	75,4	<0,05
Метамизол натрия		14,0±0,5	54,2	<0,05
Контроль		30,6±5,5	—	—

Продолжение таблицы 25. Анальгетическая активность соединений по методике «уксусные корчи»

					
Шифр	R	Het	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	P по сравнению с контролем
7а	t-Bu	Тиазол-2-ил	18,2 ± 1,22	72,22	<0,05
7в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол-2-ил	8,9±5,0*	70,9	<0,05
7г	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>Тиазол-2-ил</b>	<b>5,3±2,6*</b>	<b>82,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
7ё	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Тиазол-2-ил	20,2±5,0	33,9	<0,05
7з	t-Bu	4-(4-метил-фенил)-тиазол-2-ил	13,6 ± 1,32	53,97	<0,05
7и	t-Bu	1,3,4-тиадиазол-2-ил	16,6 ± 1,52	65,87	<0,05
7н	Ph	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	36,8±5,9	-0,2	>0,05
7о	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	19,9±4,0	34,9	<0,05

Продолжение таблицы 25. Анальгетическая активность соединений по методике «уксусные корчи»

Шифр	R	Нет	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	P по сравнению с контролем
7p	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	10,7±3,4	65,0	<0,05
7т	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил	18,8±4,2	38,6	<0,05
					
Шифр	R	X	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	P по сравнению с контролем
<b>8a</b>	<b>t-Bu</b>	<b>-COOEt</b>	<b>2,6±1,3***</b>	<b>91,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
8в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-COOEt	19,7±6,0	35,6	<0,05
8ж	t-Bu	-CONH <sub>2</sub>	12,5±1,1	59,2	<0,05
Нимесулид			7,5±2,2*	75,4	<0,05
Метамизол натрия			14,0±0,5	54,2	<0,05
Контроль			30,6±5,5	—	—

\* – значимое отличие показателей от метамизола натрия при p<0,05;

\*\* – значимое отличие показателей от нимесулида при p<0,05

Среди производных 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразоно-бутановых кислот, *N*-гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил-гидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот обнаружено значительное количество соединений, обладающих анальгетическим действием.

По данным исследования, соединения **2б**, **2г**, **2з**, **7н** не проявили анальгетической активности, причем соединение **2з** статистически значимо увеличивает количество «корчей» у экспериментальных животных, что, вероятно, можно объяснить его раздражающим действием на рецепторы брюшины. Соединения **2ж**, **2и**, **7г**, **8а** превосходят по анальгетической активности оба препарата сравнения. Эффект веществ **2в**, **7а**, **7в** находится на том же уровне, что и нимесулида. Соединения **7и**, **7р** и **8ж** оказывают более выраженное действие, чем метамизол натрия, **2л** и **7з** проявляют активность на уровне метамизола натрия. Остальные вещества достоверно уменьшают количество «корчей» по сравнению с контролем, однако уступают по своему эффекту обоим препаратам сравнения.

Нами также был проведен предварительный анализ влияния структуры заместителя на анальгетическую активность соединений. Установлено, что введение галогенов, являющихся электроноакцепторными заместителями, в пароположение ароматического кольца позволяет получить соединения, оказывающие выраженный анальгетический эффект. Так, соединение **2и**, имеющее атом фтора в положении 4 ароматического кольца, проявляет анальгетическую активность на уровне нимесулида.

Из соединений, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом кольце, выраженное анальгетическое действие, сопоставимое с активностью нимесулида, обнаружено у соединения **2в**, имеющего метильный фрагмент (CH<sub>3</sub>-) в положении 4 ароматического кольца, и соединения **7г**, в составе которого в положении 4 ароматического кольца имеется метоксигруппа (CH<sub>3</sub>O-).



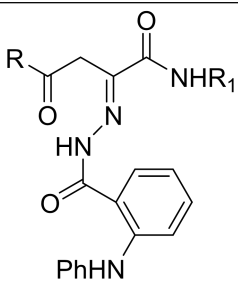
У соединения **8a**, имеющего в своем составе трет-бутильный заместитель, существенно увеличивается аналгетическую активность.

Производные N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил-гидразоно)бутанамидов были подвергнуты фармакологическому скринингу на наличие аналгетической активности по методу «горячая пластина».

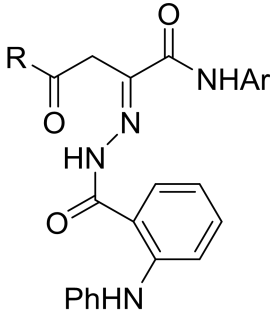
В качестве показателя изменения болевой чувствительности использовалась длительность пребывания животных на «горячей пластине» с момента помещения на горячую поверхность до момента возникновения реакции на болевое раздражение. О наличии аналгетического эффекта судили по увеличению времени латентного периода оборонительного рефлекса по сравнению с контролем.

Результаты исследования гидразоноамидов на наличие аналгетической активности представлены в таблице 26.

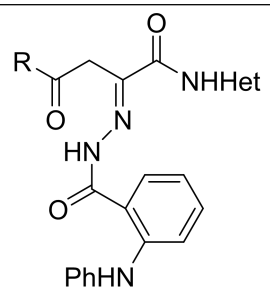
Таблица 26. Аналгетическая активность по методике «горячая пластина»

					
Шифр	R	R <sup>1</sup>	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с	P по сравнению с контролем
5a	t-Bu	PhCH <sub>2</sub>	50	24,68±0,22*	<0,05
5б	Ph	PhCH <sub>2</sub>	50	28,74±0,24* **	<0,05
5в	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	PhCH <sub>2</sub>	50	26,32±1,10*	<0,05
5ж	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	50	26,68±0,48*	<0,05
5л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	50	24,44±0,72*	<0,05

Продолжение таблицы 26. Анальгетическая активность по методике «горячая пластина»

					
Шифр	R	Ar	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с	P по сравнению с контролем
бв	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	50	26,52±0,70*	<0,05
бг	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	50	19,40±0,62**	<0,05
бд	t-Bu	4-MePh	50	26,80±1,36*	<0,05
бе	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	24,78±1,28*	<0,05
бж	4- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	22,66±0,68	<0,05
бз	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	21,54±0,42	<0,05
би	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	19,34±0,88**	<0,05
бк	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	20,30±0,54**	<0,05
бл	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MePh	50	22,10±0,78**	<0,05
бо	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrPh	50	20,38±0,56**	<0,05

Продолжение таблицы 26. Анальгетическая активность по методике «горячая пластина»

					
Шифр	R	Het	Доза, мг/кг	Время защитного рефлекса, с	P по сравнению с контролем
7б	Ph	Тиазол-2-ил	50	22,10±0,10*	<0,05
7ж	Ph	4-фенил-тиазол-2-ил	50	23,30±1,06*	<0,05
7й	Ph	1,3,4-тиадиазол-2-ил	50	19,60±0,62**	<0,05
Метамизол натрия			50	16,33±3,02	<0,05
Диклофенак натрия			10	26,20±0,96*	<0,05
Контроль			50	10,10±0,48	

\* – значимое отличие показателей от метамизола натрия при  $p < 0,05$ ;

\*\* – значимое отличие показателей от диклофенака натрия при  $p < 0,05$

Установлено, что все исследованные соединения достоверно увеличивают время пребывания животных на горячей пластине по сравнению с контрольной группой.

По данным эксперимента, все производные N-алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов **5** проявляют анальгетическую активность, значительно превосходящую эффект метамизола натрия и сопоставимую с действием диклофенака натрия. Следует отметить, что одно соединение данного ряда (**5б**) превышает по эффективности диклофенак.

В ряду N-арил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов **6** соединения **6г**, **6и**, **6к** и **6о** проявляют активность на уровне метамизола натрия,

достоверно уступая при этом диклофенаку. Вещества **6в**, **6д** и **6е** обладают анальгетической активностью, сравнимой с действием диклофенака натрия.

Среди N-гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-бутанамидов **7** соединения **7б** и **7ж** сравнимы по эффективности с диклофенаком натрия, **7й** уступает по активности диклофенаку и сопоставимо с метамизолом натрия.

Был проведен предварительный анализ влияния структуры заместителя на анальгетическую активность соединений. Можно предположить, что введение электронодонорного заместителя в пара-положение ароматического кольца способствует повышению анальгетической активности. Так, соединения **5в**, **5ж**, **6в**, которые имеют в составе метильный фрагмент (СН<sub>3</sub>-) в положении 4 ароматического кольца, являются соединениями-лидерами в своей группе и проявляют эффект, сопоставимый с активностью нимесулида.

Введение трет-бутильного заместителя в молекулу гидразоноамидов увеличивает анальгетическую активность соединений, электроноакцепторные заместители также повышают анальгетический эффект.

Таким образом, поиск веществ с анальгетической активностью целесообразен среди производных 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразонобутановых кислот, N-алкил/арил/гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот.

#### **4.4. Цитотоксическая активность (*E*)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилата**

На наличие цитотоксического действия было изучено соединение **8а**. Исследование проводили в отношении опухолевой клеточной линии ГИСТ Т-1, обладающей, как известно, чувствительностью к таргетному препарату иматинибу (далее – ИМ), а также дочернего клона линии ГИСТ Т-1, полученного в лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский

университет» и обладающего выраженными фенотипическими признаками резистентности к ИМ [142].

В результате эксперимента было установлено, что инкубация клеток ГИСТ с соединением **8a** приводит к время- и дозо- зависимому уменьшению количества жизнеспособных клеток ГИСТ, которые также резистентны к таргетному препарату ИМ (рисунок 7). Кроме того, было замечено, что на ранних сроках культивирования опухолевых клеток ГИСТ с вышеуказанным соединением (24 часа) наблюдаются выраженные морфологические изменения, проявляющиеся в виде накопления клеток округлой формы, что могло свидетельствовать о накоплении клеток в М-фазе клеточного цикла. На поздних сроках культивирования (48 часов) опухолевых клеток ГИСТ с данным соединением наблюдалось значительное снижение количества жизнеспособных клеток, что свидетельствовало об их гибели.

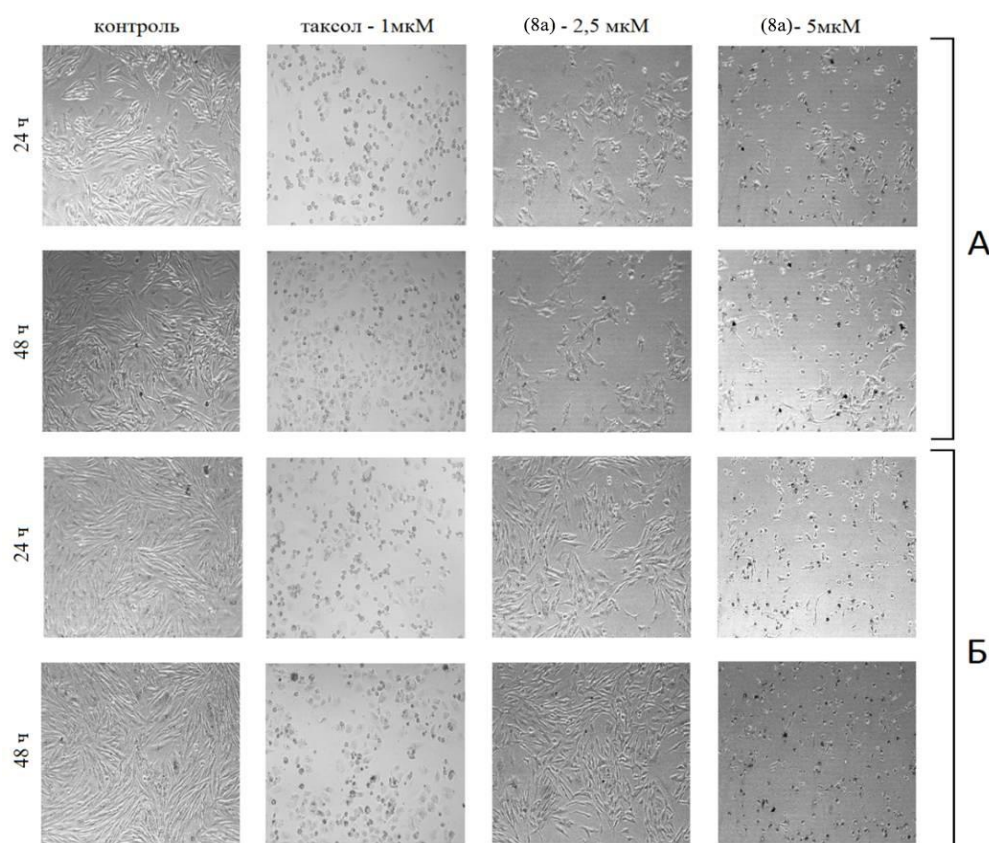


Рисунок 7. Культивирование опухолевых клеток линии ГИСТ Т-1 (А) и ГИСТ Т-1Res (Б) с соединением **8a**

Для установления количественных значений цитотоксичности соединения **8a** *in vitro* был использован колориметрический МТТ-тест, который базируется на способности клеточных трансфераз к восстановлению бесцветного водорастворимого 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромида (МТТ) в формазан. Вышеуказанные опухолевые клеточные линии культивировали в 96-луночных плоскодонных планшетах в культуральной среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone), антибиотиков (пенициллин-стрептомицин), L-глутамина (все реагенты Gibco, Invitrogen; США). Инкубацию клеток с данными соединениями и препаратами сравнения (доксорубин – 0,25 мг/мл, этопозид – 40 мкМ, паклитаксел – 1 мкМ, гидроксимочевина – 1 мкМ и ИМ – 1 мкМ) проводили в течение 48 часов при 37°C во влажной камере с содержанием 5% CO<sub>2</sub>.

Данные результатов колориметрического МТТ-теста показали, что соединение **8a** обладает выраженной цитотоксичностью в отношении опухолевой клеточной линии ГИСТ Т-1 (рисунок 8). Цитотоксический эффект данного соединения в концентрации 6,3 мкМ превышал эффект всех исследованных химиопрепаратов.

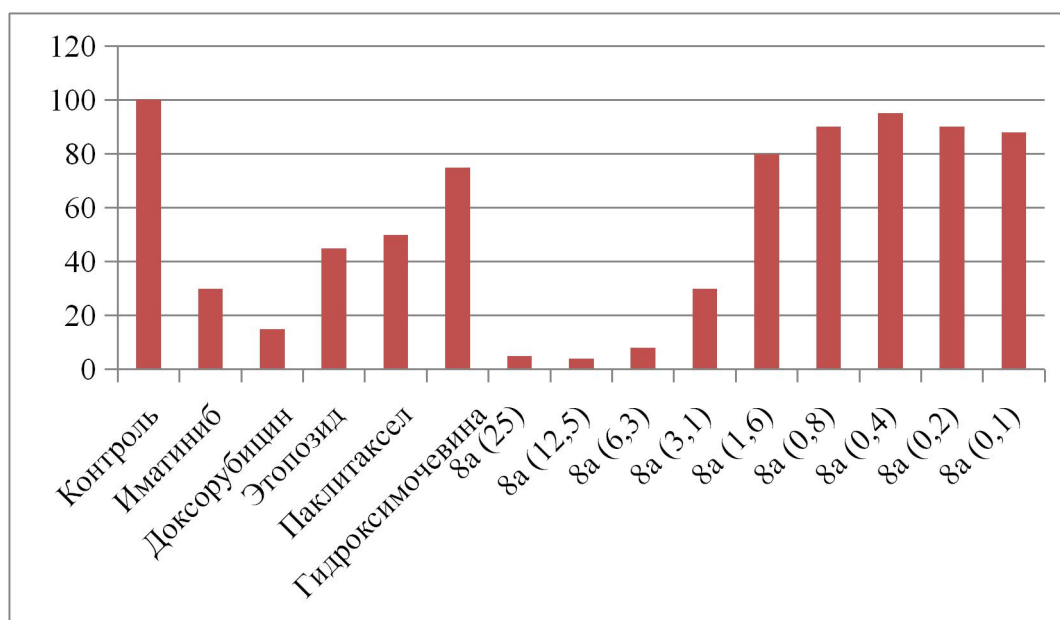


Рисунок 8. Ингибирование роста опухолевых клеток ГИСТ-Т1 (в %) после их инкубации с ИМ, химиопрепаратами и соединением **8a** (0,1-25 мкМ) в течение 48 часов

Кроме того, было установлено, что соединение **8a** обладает цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам ГИСТ Т-1, которые обладали резистентностью к таргетному препарату ИМ (рисунок 9).

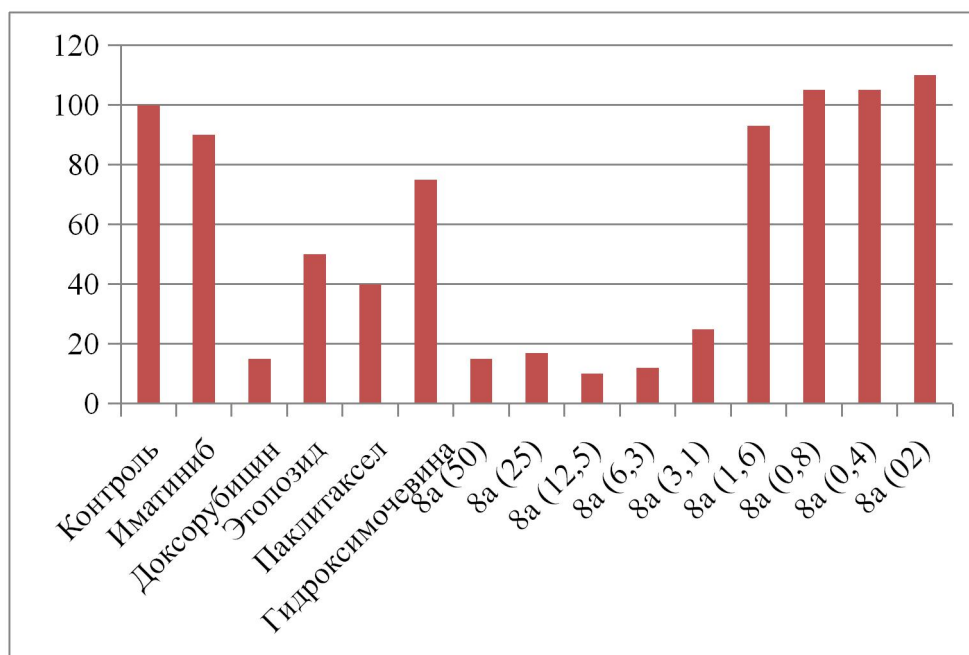


Рисунок 9. Ингибирование роста опухолевых клеток ГИСТ-T1Res (в %) после их инкубации с ИМ, химиопрепаратами и соединением **8a** (0,1-25 мкМ) в течение 48 часов

Данные исследования показали, что соединение **8a** имеет выраженную цитотоксическую активность в отношении обеих опухолевых клеточных линий ГИСТ *in vitro*. Результаты по анализу сравнительной цитотоксичности этого соединения и исследованных препаратов были рассчитаны в виде значений 50% ингибирования ( $IC_{50}$ ) (таблица 27).

Таблица 27

Цитотоксическая активность (*E*)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилен)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (**8a**)

Опухолевая клеточная линия	$IC_{50}$ соединения <b>8a</b> , мкМ
ГИСТ T1	2,55±0.11
ГИСТ T-1 Res	2,51±0.08

Был проведен анализ фаз клеточного цикла с одновременным подсчетом гиподиплоидных (т.е. апоптозных) клеток, так как ранее были обнаружены морфологические изменения в опухолевых клетках ГИСТ, инкубированных с соединением **8a**. На гистограммах (рисунок 10) видно, что инкубация клеток ГИСТ с соединением **8a** приводит к значительному увеличению количеств клеток, в фазе G2/M клеточного цикла. Было так же отмечено значительное увеличение количеств гиподиплоидных клеток, что свидетельствовало об их гибели по механизму апоптоза.

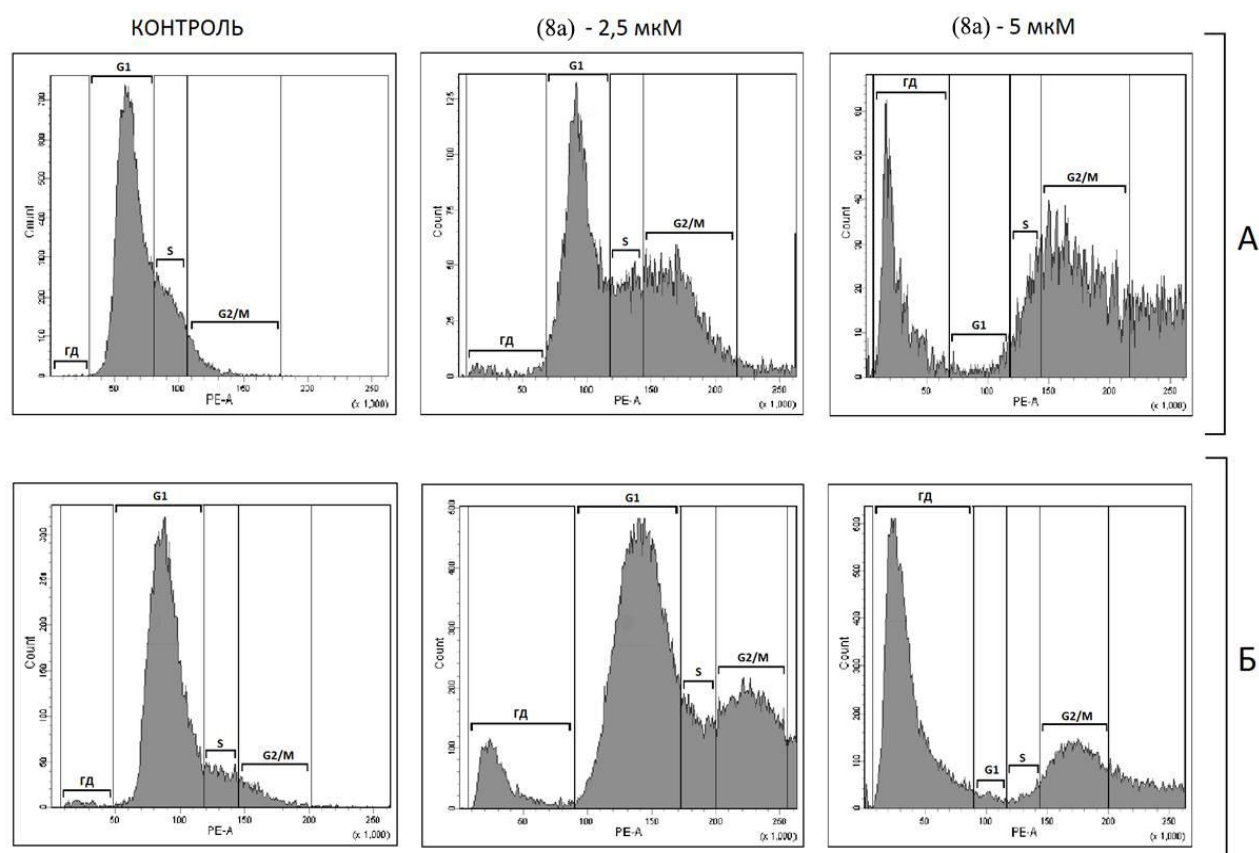


Рисунок 10. Изучение влияния соединения **8a** на фазы клеточного цикла опухолевых клеток линии ГИСТ T-1 (А) и ГИСТ T-1Res (Б)

Эффект, вызванный **8a**, был дозозависимым и проявлялся как в отношении ИМ-чувствительных, так и резистентных к ИМ опухолевых клеток ГИСТ (таблица 28).



Изучение влияния соединения **8a** на фазы клеточного цикла опухолевых клеток  
линии ГИСТ Т-1 и ГИСТ Т-1Res

		Фазы клеточного цикла			Гиподиплоидные, (%)
		G1, (%)	S, (%)	G2/M, (%)	
ГИСТ Т-1	Контроль	71,5±1,0	0,3±0,5	6,4±1,2	8,2±1,8
	8a – 2,5 мкмоль	44,4±1,1*	2,3±1,0*	32,6±2,3*	14,5±0,7*
	8a – 5 мкмоль	2,2±0,5*	16,3±2,5*	30,9±2,1*	21,6±1,2*
ГИСТ Т-1 Res	Контроль	81,4±1,9	10,0±1,9	6,4±1,5	1,5±2,5
	8a – 2,5 мкмоль	50,7±1,5*	9,3±1,8	21,5±1,9*	6,4±0,9*
	8a – 5 мкмоль	2,1±0,4*	2,3±1,1*	18,4±0,8*	48,8±2,8*

\* – различия относительно контроля статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Известно, что у больных с ГИСТ достаточно быстро развивается вторичная резистентность к таргетным препаратам, поэтому способность соединения **8a** проявлять выраженные дозозависимые цитотоксические свойства в отношении опухолевых клеток ГИСТ, в том числе, обладающих резистентностью к ИМ, представляет безусловный научно-практический интерес при разработке эффективных лекарственных средств для терапии больных с неоперабельными, рецидивирующими и метастатическими формами ГИСТ.

#### 4.5. Острая токсичность

Острая токсичность при внутрибрюшинном пути введения исследована у четырех соединений из групп 2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот **2в**, **2и**, гетариламидов 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот **7о** и эфиров 2-амино-1-арил-4-оксо-5-(2-оксоэтилиден)-1*H*-4,5-дигидропиррол-3-карбоновых кислот **8а**, так как они проявили высокую антиноцицептивную, противовоспалительную и цитотоксическую активность.

Результаты обрабатывали статистически с вычислением средней смертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) при  $p \leq 0,05$ . Значения среднесмертельных доз (LD<sub>50</sub>) представлены в таблице 29.

Таблица 29.

Острая токсичность соединений 2в, 2и, 7о, 8а при внутрибрюшинном введении.

Шифр	Острая токсичность (LD <sub>50</sub> ), мг/кг	Класс опасности по ГОСТ 32419-2013
2в	2580,0 (2100,0 ÷ 3200,0)	5
2и	2930,0 (2200,0 ÷ 3000,0)	5
7о	>3000	6
8а	2240,0 (1800,0 ÷ 2700,0)	5

Как видно из данных таблицы 29, соединения **2в**, **2и** и **8а** являются практически нетоксичными, соединение **7о** относится к относительно безвредным [143, 144]. Исследования показали, что при остром внутрибрюшинном введении всех соединений развивается практически идентичная клиническая картина острого отравления: через 5-15 минут после инъекции наблюдается некоторое угнетение двигательной активности животных, боковое положение, уменьшение частоты дыхательных движений. В течение последующих 2-3 часов развиваются судороги, паралич дыхательных мышц и остановка дыхания. Гибель животных регистрируется в течение первых двух суток. В последующие дни наблюдения у выживших животных поведенческие реакции, двигательная активность,

потребление корма и воды нормализуются. В дальнейшем их состояние не отличается от состояния животных контрольных групп.

Соединения **2в**, **2и**, **7о** и **8а** не только проявили высокую антиноцицептивную, противовоспалительную и в случае соединения **8а** цитотоксическую активность, но и являются безопасными при остром введении, поэтому, несомненно, представляют научный интерес для дальнейших исследований и перспективны как потенциальные лекарственные субстанции.

## ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### 5,5-Диметил-4-оксо-2-гексеновая кислота 1а

**Общая методика.** К 100 мл предварительно перегнанного над натрием метанола прибавляли порциями 9,2 г (0,4 моль) натрия, затем метанол отгоняли и к сухому метилату натрия добавляли 150 мл абсолютного диоксана. При охлаждении и перемешивании к суспензии прибавляли по каплям смесь 29,2 г (0,2 моль) диэтилоксалата и 40,0 г (0,4 моля) пинаколина. На следующий день к осадку натриевого енолята добавляли при перемешивании 80 мл горячей воды и порциями концентрированную соляную кислоту до кислой реакции среды (рН 2–3). Растворитель упаривали, сухой остаток перекристаллизовали из тетрахлорметана или смеси бензол–гексан (1:1). Получили бесцветные игольчатые кристаллы кислоты **1е**. Выход 24,60 г (71%), Т. пл. 55–56 °С.

### 4-Арил-4-оксо-2-бутеновые кислоты 1б-л

**Общая методика.** К 50–70 мл предварительно высушенного и перегнанного над натрием этанола или метанола прибавляли осторожно кусочками 4,6 г (0,2 моля) натрия. К полученному раствору алкоголята добавляли при перемешивании смесь 14,6 г (0,1 моля) диэтилоксалата и 0,1 моля соответствующего арилметилкетона. Реакционную смесь оставляли на 10–12 часов при комнатной температуре. К полученному натриевому еноляту добавляли при перемешивании 100 мл горячей воды, раствор отфильтровывали и подкисляли концентрированной соляной кислотой до кислой реакции среды (рН 1–2). Охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и 50 мл эфира. Перекристаллизовывали из этилацетата, хлороформа, смеси уксусная кислота – толуол (1:1) или этанола, получили бесцветные или желтоватые целевые соединения (**1**).

### 2-(2-Фениламинобензоилгидразоно)4-оксобутановые кислоты 2а-л

**Общая методика.** К раствору 0,01 моль гидразида N-фенилантраниловой кислоты (**1**) в 20 мл изопропилового спирта добавляли 0,01 моль соответствующей кислоты (**1а-л**), смесь нагревали в течение 2–3 мин. Раствор охлаждали до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали

из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений **2** представлены в таблице 4, спектральные характеристики – в таблице 5.

### **3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов 3а-л**

*Общая методика.* Соответствующую кислоту **2а-л** (0,01 моль) нагревали при 70°C в течение 3–4 мин в пропионовом ангидриде (3–4 мл). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали безводным эфиром и перекристаллизовывали из безводного толуола. Температуры и выходы соединений **3** представлены в таблице 6, спектральные данные – в таблице 7.

### **Алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноаты 4а-о**

*Общая методика.* К суспензии 0,01 моль соответствующего 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразона 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3** добавляли 20 мл соответствующего спирта и 0,001 моль катализатора – триэтиламина, смесь нагревали в течение 10–30 минут. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Температуры и выходы соединений **4** представлены в таблице 8, спектральные данные – в таблице 9.

### **Алкиламиды 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот 5а-л**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль соответствующего 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразона 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3** в 15 мл безводного толуола прибавляли 0,001 моль соответствующего алифатического амина, полученную смесь перемешивали в колбе на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 10–15 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Температуры и выходы соединений **5** представлены в таблице 10, спектральные данные – в таблице 11.

### **Ариламиды 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот 6а-о**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль соответствующего 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразона 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **3** в 15 мл безводного толуола прибавляли 0,001 моль соответствующего ароматического амина и

нагревали с обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Температуры и выходы соединений **6** представлены в таблице 12, спектральные данные – в таблице 13.

**Гетариламиды 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот 7а-я**

*Общая методика.* К 0,001 моль соответствующего 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразона 2,3-дигидро-2,3-фурандионов и 0,001 моль гетероциклического амина добавляли 20 мл абсолютного толуола, смесь нагревали в течение 5–10 мин. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Температуры и выходы соединений **7** представлены в таблице 15, спектральные данные – в таблице 16.

**Эфиры и амиды 2-амино-1-арил-4-оксо-5-(2-оксоэтилиден)-1H-4,5-дигидропиррол-3-карбоновых кислот 8а-з**

*Общая методика.* К раствору 0,001 моль соответствующего 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразона 2,3-дигидро-2,3-фурандионов в 20 мл безводного толуола добавляли эквивалентное количество этилового эфира или амида циануксусной кислоты, динитрила малоновой кислоты и эквивалентное количество триэтиламина. Полученную смесь нагревали в течение 30–40 мин, затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Температуры и выходы соединений **7** представлены в таблице 18, спектральные данные – в таблице 19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что при взаимодействии ацилпировиноградных кислот с гидразидом N-фенилантрапиловой кислоты образуются 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразинобутановые кислоты.
2. Циклизацией 4-R-4оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразинобутановых кислот получены 5-замещенные 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов.
3. Показано, что дециклизация 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных и вторичных спиртов, первичных алифатических, ароматических и гетероциклических аминов приводит к образованию алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразинобутаноатов и N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразино)бутанамидов.
4. В результате реакции 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с производными циануксусной кислоты получены продукты рециклизации – эфиры и амиды 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот.
5. При фармакологическом скрининге 59 синтезированных соединений были выявлены вещества, обладающие противовоспалительной, анальгетической и цитотоксической активностью.
6. Для углубленных фармакологических исследований были рекомендованы соединения:
  - а) (*E*)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат – **8a**, обладающий цитотоксической, анальгетической и противовоспалительной активностью.
  - б) (*Z*)-4-оксо-2-(2-(2-(фениламино)бензоил)гидразинилиден)-4-(*p*-толил)бутановая кислота – **2в**, обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Mayorova, O. A.  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR study of azo coupling products from diazonium salts and furan-2-(3*H*)-ones / O. A. Mayorova, A. Y. Yegorova // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 2015. – Vol. 53, № 10. – P. 853-856.
2. Maiorova, O. A. Crystal structure of 3-(2-(2-nitrophenyl)hydrazono)-5-phenyl-3*H*-furan-2-one / O. A. Maiorova, V. S. Grinev, A. Y. Yegorova // *Journal of Structural Chemistry*. – 2015. – Vol. 56, № 4. – P. 803-805.
3. Azo coupling of 5-substituted furan-2(3*H*)-ones and 1*H*-pyrrol-2(3*H*)-ones with arene(hetarene)diazonium salts / D. N. Gavkus, O. A. Maiorova, M. Y. Borisov, A. Y. Egorova // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 48, № 9. – P. 1229-1232.
4. Conversion of 3-arylazo-5-phenyl-2(3*H*)-furanones into other heterocycles of anticipated biological activity / H. H. Sayed, A. I. Hashem, N. M. Yousif, W. A. El-Sayed // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 340, № 6. – P. 315-319.
5. Elkholy, Y. M. Studies with pyrazol-3-carboxylic acid hydrazide: the synthesis of new pyrazolyloxadiazole and pyrazolyltriazole derivatives / Y. M. Elkholy, K. A. Ali, A. M. Farag // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2006. – Vol. 181, № 9. – P. 2037-2049.
6. Elkholy, Y. M. Convenient synthesis of some new substituted pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles and pyrazolyl-1,2,4-triazoles / Y. M. Elkholy, K. A. Ali, A. M. Farag // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2006. – Vol. 43, № 5. – P. 1183-1188.
7. Reactions of some (arylhydrazono)furanones with amino acids and malononitrile / S. M. El-Kousy, A. I. Hashem, A. M. El-Torgoman, G. M. Salama // *Afinidad: Revista de química teórica y aplicada*. – 2003. – Vol. 60, № 503. – P. 61-64.
8. Auwers, K. Untersuchungen über Oxyazokörper und Ketohydrazone / K. Auwers // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1911. – Vol. 378, № 2. – P. 210-260.



9. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XIII. Реакция кумарандиона с анилинами и гидразинами / А. Б. Томчин, И. С. Иоффе, Е. А. Русаков // Журнал органической химии. – 1974. – Т. 10, № 3. – С. 604.
10. Рубцов, А. Е. Синтез и биологическая активность соединений продуктов превращений 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-она / А. Е. Рубцов, В. В. Залесов // Башкирский Химический Журнал. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 49-51.
11. Пулина, Н. А. Синтез 3-(2, 3-дигидро-2-оксо-3-бензо[*b*]-фуранилиден)гидразоно-2,3-дигидро-2-оксобензо[*b*]-фурана / Н. А. Пулина, В. В. Залесов, С. С. Катаев // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43, № 6. – С. 863-865.
12. Залесов, В. В. Синтез, строение и химические свойства N-замещенных 2(3)-имино-2, 3-дигидрофуран-3(2)-онов (обзор) / В. В. Залесов, А. Е. Рубцов // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – № 2. – С. 163.
13. Гейн, В. Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XXX. Циклизация 1,5-диарил- и 1-метил-5-фенил-4-этоксалилацетилтетрагидропиррол-2,3-дионон и их ариламино-производных / В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. – 1992. – Т. 28, № 10. – С. 2134-2140.
14. Рубцов, А. Е. Синтез 4-(5-арил-2-оксо-2,3-дигидро-3-фуранилиден)амино-2, 3-диметил-5-оксо-1-фенилпиразолинов / А. Е. Рубцов, В. В. Залесов // Химия гетероциклических соединений. – 2001. – Т. 8, №. 410. – С. 1130-1131.
15. Рубцов, А. Е. Синтез и биологическая активность соединений полученных дециклизацией и рециклизацией производных фуран-2-онов / А. Е. Рубцов, Н. В. Ковыляева, В. В. Залесов // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. – Москва, 2001. – Т. 2. – С. 257.
16. Синтез биологически активных производных 4-аминоантипирина / А. Е. Рубцов, Р. Р. Махмудов, Н. В. Ковыляева [и др.] // Перспективы развития

естественных наук в высшей школе. Естественно-научный институт при Пермском государственном университете: сборник научных трудов. – Пермь, 2001. – С. 171-175.

17. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность производных 4-аминоантипирина / А. Е. Рубцов, Р. Р. Махмудов, Н. В. Ковыляева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 11. – С. 31-36.
18. Рубцов, А. Е. Синтез и химические превращения N-замещенных 3-имино-5-арил-3*H*-фуран-2-онов / А. Е. Рубцов, Н. В. Ковыляева, В. В. Залесов // Молодежная научная школа по органической химии УрО РАН: тезисы докладов. – Екатеринбург, 2002. – С. 374.
19. Рубцов, А. Е. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот / А. Е. Рубцов, В. В. Залесов // Журнал органической химии. – 2003. – Т. 39, № 6. – С. 918-923.
20. Рубцов, А. Е. Синтез и химические превращения N-замещенных 5-арил-3-имино-3*H*-фуран-2-онов / А. Е. Рубцов, В. В. Залесов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сборник научных трудов. – Саратов, 2004. – С. 247-249.
21. Рубцов, А. Е. Синтез и химические превращения 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов / А. Е. Рубцов, И. Г. Шардт, В. В. Залесов // Modern trends in organic synthesis and problems of chemical education. – St. Petersburg, 2005. – P. 71-73.
22. Synthesis of new biologically active compounds on basis of aroylpyruvic acids and drug substance / A. E. Roubtsov, A. V. Tjuneva, E. Yu. Filimonova [et. al.] // Russian-China international scientific conference on pharmacology «Fundamental pharmacology and pharmacy-clinical practice». – Perm, 2006. – P. 141-142.
23. Рубцов, А. Е. Синтез и химические превращения N-замещенных 3-имино-3*H*-фуран-2-онов: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03 / А. Е. Рубцов. – Пермь, 2007. – С. 150.

24. Shipilovskikh, S. A. Chemistry of iminofurans 3. Synthesis and intramolecular cyclization of (Z)-4-aryl-2-[3-(ethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-ylamino]-4-oxobuten-2-oic acids / S. A. Shipilovskikh, A. E. Rubtsov, V. V. Zalesov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45, № 6. – P. 658-661.
25. Химия иминофуранов VII. Внутримолекулярная циклизация 2-N-арилзамещенных производных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых и 2-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот / А. В. Тюнева, Н. М. Игидов, Н. Н. Корягина [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 266-272.
26. Химия иминофуранов VIII. Рециклизация 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов под действием производных циануксусной кислоты / С. С. Харитоновна, Н. М. Игидов, А. В. Захматов, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 2. – С. 252-261.
27. Shipilovskikh, S. A. Decyclization of 2-[5-(4-chlorophenyl)-2-oxofuran-3(2*H*)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-*[b]*thiophene-3-carboxamide upon treatment with aliphatic alcohols / S. A. Shipilovskikh, A. E. Rubtsov // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Vol. 63, № 9. – P. 2205-2207.
28. Shipilovskikh, S. A. Iminofurans chemistry. Decyclization of ethyl 2-[2-oxo-5-phenylfuran-3(2*H*)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene-3-carboxylate under the action of aliphatic amines / S. A. Shipilovskikh, A. E. Rubtsov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 298-300.
29. Панченко, А. О. Химия иминофуранов. X. Синтез 5-(гет)арил-2-[(4,5,6,7-тетрагидробензо [*b*]тиофен-2-ил)имино]-2*H*-фуран-3-онов и их гидролиз / А. О. Панченко, С. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 364-369.
30. Синтез, свойства и биологическая активность N-гетериламинов 2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-5,5-диметил-4-

- оксогексен-2-овых кислот / М. А. Киселёв, А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов [и др.] // Вестник ПГФА. – 2011. – № 8 – С. 82-84.
31. Синтез, нуклеофильные превращения 3-(4-антипирилимино)-5-трет-бутил-3*H*-фуран-2-она / А. Ю. Кириков, М. А. Киселёв, Н. М. Игидов [и др.] // Синтез знаний в естественных науках рудник будущего: проекты, технологии, оборудование. Материалы международной конференции. Пермь, 2011. – Т. 2. – С. 427-430.
32. Синтез и биологическая активность амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты / А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов, А. Г. Гольдштейн [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – Белгород, 2012. – Т. 19. – № 16(135). – С. 119-122.
33. Синтез и нуклеофильные превращения 2-((5-(трет-бутил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино-4,5,6,7-тетрагидробезотиофена-3-карбоксамид) / А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов, И. Н. Чернов, Н. Е. Тихонова // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 18-21.
34. Шуров, С. Н. Исследование взаимодействия 5-замещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с соединениями, содержащими активированные связи C=X: диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук: 02.00.03 / Шуров С. Н. – Пермь, 2003. – С. 306.
35. Бородин А.Ю. Синтез, свойства и биологическая активность енаминоамидов ацилпировиноградных кислот : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук : 14.04.02. / Бородин А. Ю. – Пермь, 2011. – С. 24.
36. Игидов, Н. М. Химия иминофуранов. XIII. Рециклизация 4-ариламино-2-трет-бутил-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-илацетатов под действием цианоуксусного эфира / Н. М. Игидов, А. В. Захматов, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 7. – С. 981-984.
37. Шипиловских, С. А. Синтез и химические превращения замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов: автореферат диссертации на

- соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03 / Шипиловских С. А. – Москва, 2016. – С. 19.
38. Внутримолекулярная циклодегидратация 2-[(2,4-динитрофенил) гидразоно]-4-оксобутановых кислот / А. О. Беляев, Е. Н. Козьминых, Е. В. Буканова, В. О. Козьминых // Актуальные проблемы органической химии. Молодежная научная школа-конференция : тезисы докладов. – Новосибирск, 2003. – С. 24.
39. Козьминых, В. О. Синтез 3-(2,4-динитрофенил) гидразонов 5-арилфуран-2,3-диононов / В. О. Козьминых, А. О. Беляев, Е. Н. Козьминых // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 8. – С. 1263-1264.
40. Беляев, А. О. Аминопроизводные 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот: синтез, строение, свойства и биологическая активность: диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Беляев, А. О. – Курск : [Курский государственный медицинский университет МЗ РФ], 2004. – С. 20.
41. Chemistry of iminofurans: V. Synthesis, structure, and cyclization of 4-R-4-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)hydrazino]but-2-enoic acids / O. A. Komarova, N. M. Igidov, A. E. Rubtsov [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 236-240.
42. N-(1,3-тиазол-2-ил)амиды 2-дифенилметиленигидразоно-5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты, проявляющие против-воспалительную и анальгетическую активность, и способ получения : патент 2345072 Российская Федерация. – № 2007128279/04; заявл. 23.07.07; опубл. 27.01.09, Бюл. № 3. 5 р.
43. Синтез и биологическая активность N-арил(алкил)-2-(2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно)-5,5-диметил-4-оксогексанамидов / А. И. Сюткина, Н. М. Игидов, М. В. Дмитриев [и др.] // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, № 7. – С. 1026-1032.
44. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е. Химия иминофуранов IX. Синтез и циклизация (2Z)-2-{(2Z)-2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксо-

- этилиденгидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот / Н. А. Пулина, А. С. Кузнецов, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 7. – С. 986-990.
45. Kuznetsov, A. S. Synthesis 2- and 3-adamantanoylmethylenhydrazones 5-arylfuran-2,3-diones / A. S. Kuznetsov, A. E. Rubtsov, N. A. Pulina // International Symposium «Advanced science in organic chemistry»: book of Abstracts. – Miskhor, 2010. – P. 114.
46. Synthesis, structure and chemical properties of N-substituted 2(3)-imino-2,3-dihydrofuran-3(2)-ones / A. E. Rubtsov, S. N. Shurov, E. R. Nasibullina [et al.] // International Congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: book of abstracts. – Kazan, 2011. – P. 180.
47. Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами / Д. Д. Некрасов, А. Н. Масливец, Н. Ю. Лисовенко [и др.]. – Пермь: Издательство Пермского Университета, 2004. – С. 183.
48. Игидов, Н. М. Химия иминофуранов. XI.\* Синтез, строение и циклизация 4-R-2-(ароилгидразилен)-4-оксобутановых кислот / Н. М. Игидов, М. А. Киселев, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 540-546.
49. 5-Арил-3-имино-3*H*-фуран-2-оны как синтоны для синтеза биологически активных соединений / А. Е. Рубцов, О. А. Быстрицкая, Н. В. Кутковая [и др.] // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сборник научных трудов / под редакцией проф. А.П. Кривенько. – Саратов, 2008. – С. 237-238.
50. Синтез биологически активных соединений на основе 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, А. В. Тюнева [и др.] // Техническая химия. От теории к практике: сборник статей II международной конференции. – Пермь, 2010. – С. 237-238.
51. Рубцов, А. Е. Химия иминофуранов. I. Дециклизация N-замещенных 5-арил-3-имино-3*H*-фуран-2-онов под действием ОН- и NH-нуклеофилов / А.

- Е. Рубцов, В. В. Залесов // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43, №. 5. – С. 739-744.
52. Кириков, А. Ю. Синтез, свойства и биологическая активность 2-гетарил-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот и их амидов: автореферат диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02.: защищена 17.12.2013. / Кириков А. Ю. – Пермь, 2013. – С. 20.
53. Кириков, А. Ю. Синтез и свойства алкиловых эфиров 2-(гетериламино)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот / А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов // Вестник ПГФА. – 2012. – № 9. – С. 89-90.
54. Kuznetsov, A. Synthesis and studying of biological activity of 2-[2-(3-R-adamantane-1-yl)-2-oxoethylidenhydrazino]-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids / A. Kuznetsov, N. Pulina, A. Krasnova // 2nd Russian conference on medicinal chemistry MedChem. 2015: Book of Abstracts. – Novosibirsk, 2015. – P. 257.
55. Кузнецов, А. С. Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов-5-(гет)арилфуран-2,3-дионон : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02 / Кузнецов А. С. – Самара, 2017. – С. 24.
56. Киселев, М. А. Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02 / Киселев М. А. – Пермь, 2018. – С. 149.
57. Кожухарь, В. Ю. Изучение анальгетической активности продуктов взаимодействия 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с тиолами / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, А. Е. Рубцов // Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы: материалы научно-

- практическая конференция с международным участием. – Пермь, ПГФА. – 2015. – № 16. – С. 60-62.
58. Кожухарь, В. Ю. Изучение взаимодействия 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с тиоспиртами / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, А. Е. Рубцов // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2015. – № 15. – С. 140-141.
59. Пулина, Н. А. Взаимодействие 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с тиоспиртами / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь, А. Е. Рубцов // Развитие науки в XXI веке: сборник тезисов и статей III международной конференции. – Харьков: Знание, 2015. – С. 107-108.
60. Синтез и анальгетическая активность гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, В. Ю. Кожухарь [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, №. 1. – С. 14-17.
61. Шипиловских, С. А. Синтез и химические превращения 3-гетерилимино-3*H*-фуран-2-онов / С. А. Шипиловских, Р. Р. Махмудов, А. Е. Рубцов // Материалы всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75- летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. – Москва, 2009. – С. 459.
62. Анальгетическая активность производных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь, Р. Р. Махмудов [и др.] // Фармация. – 2014. – № 5. – С. 45-47.
63. Изучение взаимодействия *N*-замещенных 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с гетероциклическими аминами и гидразидами бензойных кислот / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, С. А. Шипиловских [и др.] // XVI Молодежная Всероссийская школа-конференция по органической химии: материалы молодой школы-конференции по органической химии. – Пятигорск, 2013. – С. 120.
64. Изучение реакции *N*-замещенных 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с гетероциклическими аминами / Ю. Е. Ахремчик, В. Ю. Кожухарь, Н. А.



- Пулина [и др.] // Актуальные вопросы медицинской науки : сборник научных трудов молодых ученых Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. – Ярославль: Индиго, 2013. – С. 65, 232.
65. Исследование анальгетической активности новых соединений, содержащих фрагменты морфолина, пиперазина и адамантана [Электронный ресурс] / В. Ю. Кожухарь, А. С. Кузнецов, Н. А. Пулина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – URL : [www.science-education.ru/123-17523](http://www.science-education.ru/123-17523).
66. Кожухарь, В. Ю. Изучение реакции 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов с ароматическими и гетероциклическими аминами / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, А. Е. Рубцов // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2010. – № 6. – С. 90–92.
67. Пулина, Н. А. Синтез новых производных в ряду 2-(5-*R*-1,3,4-тидазолил)амидов 4-арил-2-арилимино-4-оксобут-2-еновых кислот / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы всероссийская научная конференция. – Курск : КГМУ, 2013. – С. 120-122.
68. Синтез и анальгетическая активность гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, В. Ю. Кожухарь [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 14-17.
69. Синтез и антимикробная активность продуктов взаимодействия *N*-замещенных 5-арил-3-ариламино-3*H*-фуран-2-онов с гетероциклическими аминами / Ю. Е. Ахремчик, В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина [и др.] // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2013. – № 10. – С. 42-43.
70. Пулина, Н. А. Синтез и биологическая активность соединений на основе химических превращений *N*-замещенных 5-арил-3-имино-3*H*-фуран-2-онов / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь, С. С. Дубровина // Фармация и

- общественное здоровье: материалы V международной конференции / Под редакцией А.С. Гаврилова. – Екатеринбург, УГМА. – 2012. – С. 107-109.
71. Research of antinociceptive activity among a series of amides of N-substituted 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids / N. A. Pulina, V. Y. Kozhukhar, R. R. Makhmudov [et al.] // The 2<sup>nd</sup> International theoretical and practical conference materials «Topical areas of fundamental and applied research II»: North Charleston, SC, USA. – 2013. – P. 149-152.
72. Kozhukhar, V. J. Synthesis and properties of compounds on the basis of 5-aryl-3-arylimino-3*H*-furan-2-ones / V. J. Kozhukhar, N. A. Pulina, A. E. Rubtsov // International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds. Book of abstracts. – Kazan, 2011. – P. 151.
73. Синтез и гипогликемическая активность амидов и солей 2-гетариламинопроизводных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот [Электронный ресурс] / А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов, И. П. Булатов, В. П. Котегов // Современные проблемы науки и образования: электронный журнал. – 2013. – № 2. – С. 431. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8759>.
74. Синтез и биологическая активность N-замещённых амидов 2-(4-антипириламино)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты / А. Ю. Кириков, М. А. Киселев, Н. М. Игидов [и др.] // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2011. – С. 90-92.
75. Биологическая активность N-ариламидов 2-(4-антипириламино)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты / А. Ю. Кириков, Н. М. Игидов, А. Г. Гольдштейн [и др.] // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития : Материалы IV международной научно-практической конференции «Естественные и технические науки». – Москва, 2012. – С. 42-44.

76. Биологическая активность N-замещенных амидов 2-(2-бромфениламино) и 2-(4-бромфениламино)-5,5-диметилгексеновых кислот / А. Ю. Бородин, Н. М. Игидов, Т. В. Бородина [и др.] // Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения: материалы Российской научно-практической конференции ПГФА, проводимой в рамках международной выставки «Медицина и здоровье». – Пермь, 2008. – С. 188-190.
77. Бородин, А. Ю. Биологическая активность енаминопроизводных гетериламидов пивалоилпировиноградной кислоты / А. Ю. Бородин, Р. Р. Махмудов, Н. М. Игидов [и др.] // Химия поликарбонильных соединений: материалы научно-практической школы-конференции, посвященной 75-летию со дня рождения Ю. С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. – С. 10-11.
78. Изучение взаимосвязи «структура – активность 2-метил-5-нитрофениламино-производных ацилпировиноградных кислот / А. Ю. Бородин, Р. Р. Махмудов, А. Н. Федорцева [и др.] // Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ПГФА. – Пермь, 2007. – С. 7-9.
79. Противомикробная активность енаминоамидов пивалоилпировиноградной кислоты / А. Ю. Бородин, Н. М. Игидов, Т. Ф. Одегова [и др.] // Химия поликарбонильных соединений: материалы научно-практической школы-конференции, посвященной 75-летию со дня рождения Ю. С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. – С. 12-13.
80. Синтез и биологическая активность енаминопроизводных ацилпировиноградных кислот / А. Ю. Бородин, А. Н. Федоровцева, Н. М. Игидов [и др.] // Инновационный потенциал естественных наук: материалы труды международной научной конференции. – Пермь, 2006. – Т. I. – С. 276-282.
81. Синтез, свойства замещенных амидов 5,5-диметил-2(2,4-дибромфениламино) и 2-(2,4-дихлорфениламино)-4-оксо-2-гексеновых кислот / А. Ю. Бородин, Н. М. Игидов, М. С. Носова [и др.] //

Современное состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения: материалы Российской научно-практической конференции ПГФА, проводимой в рамках международной выставки «Медицина и здоровье». – Пермь, 2008. – С. 191-193.

82. Куваркина, Д. Б. Синтез, свойства енаминоамидов пивалоилпировиноградной кислоты / Д. Б. Куваркина, Т. В. Бородин, А. Ю. Бородин // Вестник ПГФА. – 2008. – № 4. – С. 141-145.
83. Взаимодействие 3-арил (гетарил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов с бензиламином / Е. А. Максимов, О. А. Майорова, А. Ю. Егорова // Химия биологически активных веществ: Межвузовский сборник научных трудов VIII Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. – Саратов: КУБиК, 2012. – С. 94-95.
84. Майорова, О. А. 5-Арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-оны. Синтез, строение и реакции с нуклеофильными реагентами: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук : 02.00.03 / Майорова О. А. – Саратов, 2014. – С.19.
85. Kuznetsov, A. Synthesis and studying of biological activity of 2-[2-(3-R-adamantane-1-yl)-2-oxoethylidenhydrazino]-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids / A. Kuznetsov, N. Pulina, A. Krasnova // 2nd Russian conference on medicinal chemistry MedChem 2015: Book of Abstracts. – Novosibirsk, 2015. – P. 257.
86. Анальгетическая активность продуктов нуклеофильных превращений дифенилметиленидгидразона 5-трет-бутил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона / А. С. Макаров, Н. М. Игидов, Р. Р. Махмудов [и др.] // Химия поликарбонильных соединений: материалы региональной научной практической школы-конференции. – Пермь: ПГУ, 2009. – С. 48-49.
87. Анальгетическая активность *N*-гетериламинов 2-диарилиденметиленидгидразоно-5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот / А. С. Макаров, М. А.

- Анипко, П. С. Масленников, Е. В. Мусорина // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2010. – № 6. – С. 102-104.
88. Синтез и некоторые химические превращения енамино- и енгидразинопроводных пивалоилпировиноградной кислоты / А. С. Макаров, Н. М. Игидов, А. Ю. Кириков [и др.] // Молодежная научная школа по органической химии: материалы XIV Молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 168-169.
89. 5-Арил-3-имино-3*H*-фуран-2-оны в реакциях с производными циануксусной кислоты / С. С. Дубовик, А. В. Тюнева, С. А. Шипиловских [и др.] // Химия поликарбонильных соединений: материалы научно-практической школы- конференции, посвященной 75-летию со дня рождения Ю. С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. – С. 33.
90. Chemistry of iminofurans. Unusual reaction of 3-(4-bromophenylimino)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2-one with malononitrile and ethyl cyanoacetate / A. E. Rubtsov, Z. G. Aliev, O. A. Maiorova // Russian journal of organic chemistry. – 2010. – Vol. 46, №. 6. – С. 933-935.
91. Синтез и биологическая активность 2-амино-1-арил-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-N-(тиазол-5-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамидов / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, А. В. Захматов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, №. 3. – С. 10-16.
92. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-амино-1-ациламино-5-(2-трет-бутил-2-оксо-этилиден)-4,5-дигидропиррол-4-оксо-3-карбоновых кислот / М. А. Киселев, Р. Р. Махмудов, Н. М. Игидов // Вестник ПГФА. – Пермь, 2012. – № 9. – С. 91-92.
93. Цитотоксическая активность этиловых эфиров 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, №. 12. – С. 19-23.
94. Синтез и фармакологические свойства этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов / С. С.

- Зыкова, А. А. Даровских, М. А. Киселев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, №. 10. – С. 15-18.
95. Патент 2607920 Российская Федерация. Этиловые эфиры 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил-этилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пирролидин-3-карбоновых кислот, проявляющие противоопухолевую активность, и способ их получения / Н. М. Игидов, С. С. Зыкова, М. А. Киселев [и др.] // заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. – № 2015120527, заявл. 29.05.2015; опубл. 11.01.2017 Бюл. № 2.
96. Залесов, В. В. Химия иминофуранов. Замещенные 3-метиленидразоно-5-арил-3*H*-фуран-2-оны в реакции Виттига / В. В. Залесов, А. Е. Рубцов, О. А. Быстрицкая // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43, №. 9. – С. 1418-1419.
97. 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: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Кожухарь Вячеслав Юрьевич. – Пермь, 2016. – С. 20-24.
98. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: монография / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.]. – Москва: Гриф и К, 2012. – С. 944.
99. Поиск новых соединений с анальгетической активностью в ряду гетариламидов *N*-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, Р. Р. Махмудов [и др.] // Инновации молодых ученых: сборник статей международной научно-практической конференции. – Ставрополь, 2012. – С. 31-34.
100. Синтез и анальгетическая активность соединений на основе 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов / В. Ю. Кожухарь, Н. А. Пулина, А. Е. Рубцов [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой

- фармацевтической продукции: Сборник научных трудов под редакцией Гаврилина М.В. – Пятигорск: ПятГФА, 2011. – С. 524-525.
101. Патент РФ № 2549572. 2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)амид-2-(4-бромфениламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты, обладающий анальгетической активностью / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь, А. И. Краснова, Т. А. Юшкова. – № 2013134779/04; заявл. 23.07.2013; опубл. 27.04.2015, Бюл. №12. – С. 6.
102. Зыкова, С. С. Фармако-токсикологические свойства антиоксидантов, антигипоксантов и цитостатиков на основе гетероциклических соединений и обоснование их применения в служебном собаководстве: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук: 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией / Зыкова С. С. – Пермь. 2017. – С. 48.
103. Патент № 2605091 Российская Федерация. 2-Амино-1-арил-5-(3,3-диметил-2-оксо-бутилиден)-4-оксо-N-(тиазол-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамиды, проявляющие противоопухолевую и антирадикальную активность, способ их получения и фармацевтическая композиция на их основе / С. С. Зыкова, С. В. Бойчук, А. Р. Галембикова [и др.]. – заяв. 2015117808 от 12.05.2015. – № 027640; заявл. 12.05.2015.
104. Оценка антиоксидантной активности экстрактов *Allium schoenoprasum* L. и *Rubus chamaemorus* L., произрастающих в Республике Коми / К. В. Безматерных, Т. И. Ширшова, И. В. Бешлей [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, №. 2. – С. 36-40.
105. Экспериментальное обоснование создания противоопухолевых средств на основе пирролсодержащих гетероциклов / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 121–127.
106. Ethyl-2-amino-pyrrole-3-carboxylates are novel potent anticancer agents that affect tubulin polymerization, induce G2/M cell-cycle arrest, and effectively

- inhibit soft tissue cancer cell growth in vitro / S. Boichuk, A. Galembikova, S. Zykova [et. al.] // *Anti-Cancer Drugs*. – 2016. – Vol. 27, №. 7. – С. 620-634.
107. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
108. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*. – 2008. – Vol. 64, № 1. – P. 112.
109. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 3.
110. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et. al.] // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – Vol. 42. – P. 339.
111. 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.
112. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol / R. A. Cordeiro, C. E. Teixeira, R. S. Brilhante [et. al.] // *Medical mycology*. – 2013. – Vol. 51, №. 1. – P. 53-59.
113. Прозоровский, В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // *Фармакология и токсикология*. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 497.
114. Chemistry of iminofurans: VI.\* Synthesis and structure of 2-(2-ylidenehydrazino)-substituted 4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids / O. A. Komarova, N. M. Igidov, N. N. Koryagina [et. al.] // *Russian journal of organic chemistry*. – 2011. – Vol. 47, №. 1. – P. 109-114.
115. Iminofurans chemistry: IV. Synthesis and structure of 2-N-aryl-substituted derivatives of 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 2-amino-5, 5-dimethyl-4-



- oxohex-2-enoic acids / N. M. Igidov, A. E. Rubtsov, A. V. Tyuneva [et. al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 45, №. 5. – P. 698-704.
116. Химия иминофуранов: XVI. Синтез, строение, биологическая активность и циклизация 2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чащина [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, №. 11. – С. 1737-1745.
117. Research of anti-inflammatory activity 4-acyl-4-oxo-2-(2- phenylaminobenzoyl) hydrazonobutanoic acids / I. A. Kizimova, M. A. Demidova, A. S. Degtyareva, A. A. Drobysch // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific and practical conference of young scientists and student. – Kharkiv, 2018. – P. 17–18.
118. Кизимова, И. А. Изучение биологической активности новых производных 4-ацил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановых кислот [Электронный ресурс] / И. А. Кизимова, С. В. Чащина // Электронный научный журнал «Дневник науки». – 2019. – № 7. – С. 1-12. – URL : [http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2019/7/medicine/Chaschina\\_Kizimova.pdf](http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2019/7/medicine/Chaschina_Kizimova.pdf)
119. Кизимова, И. А. Поиск новых соединений с биологической активностью среди производных 4-ацил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутановых кислот / И. А. Кизимова, С. В. Чащина // Инновации в науке: научный журнал. – Новосибирск, Издательство АНС «СибАК», 2018. – № 8(84). – С. 18-21.
120. Андрейчиков, Ю. С. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю. С. Андрейчиков. – Пермь: Изд-во ПГУ, 1994. – С. 211.
121. Шипиловских, С. А. Дециклизация амида 2-[2-оксо-5-(4-хлорфенил)-фуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием алифатических спиртов / С. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 9. – С. 2205.
122. Шипиловских, С. А. Химия иминофуранов. Дециклизация этилового эфира 2-[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-

- тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием алифатических аминов / С. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50, № 2. – С. 305-307.
123. Шипиловских, С. А. Химия иминофуранов. Рециклизация этилового эфира 2-[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием гидразинов / С. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50, № 12. – С. 1869-1871.
124. Химия иминофуранов: XVI 1. Синтез, строение, биологическая активность и циклизация 2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чащина [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, №. 11. – С. 1737-1745.
125. Синтез и биологическая активность замещенных 4-арил-2-метилгидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных / Н. А. Пулина, В. В. Залесов, О. А. Быстрицкая [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, №. 8. – С. 17-20.
126. Синтез и биологическая активность амидов 4-арил-2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден) гидразинил]-4-оксобут-2-еновых кислот / Р. А. Быков, Н. Н. Трапезникова, С. Ю. Баландина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, №. 5. – С. 33-36.
127. Синтез и анальгетическая активность замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот / С. А. Шипиловских, Р. Р. Махмудов, Д. Ю. Лупач [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, №. 7. – С. 26-30.
128. Синтез и поиск соединений с гемостатической активностью в ряду производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот / Н. А. Пулина, В. Ю. Кожухарь, А. С. Кузнецов [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – №. 8. – С. 1497-1502.
129. Химия иминофуранов XIV.\* Дециклизация 3-бензоилгидразонов 5-замещенных 2,3-фурандионов под действием ароматических и

- гетероциклических аминов / М. А. Киселев, Н. М. Игидов, И. Н Чернов [и др.] // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, №. 6. – С. 903-908.
130. Anti-Inflammatory, analgesic evaluation and molecular docking studies of N-phenyl anthranilic acid-based 1, 3, 4-oxadiazole analogues / S. Bala, S. Kamboj, V. Saini, D. N. Prasad // Journal of Chemistry. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-6.
131. The synthesis and structure–activity relationship of substituted N-phenyl anthranilic acid analogs as amyloid aggregation inhibitors / L. J. Simons, B. W. Caprathe, M. Callahan [et. al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – Vol. 19, №. 3. – P. 654-657.
132. Harteneck, C. N-(p-amylicinnamoyl)anthranilic acid (ACA): a phospholipase A2 inhibitor and TRP channel blocker / C. Harteneck, H. Frenzel, R. Kraft // Cardiovascular drug reviews. – 2007. – Vol. 25, №. 1. – P. 61-75.
133. Исследование биологической активности алкил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутаноатов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чашина, В. В. Новикова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки. – 2019. – № 24. – С. 75-77.
134. Кизимова И. А. Синтез и противовоспалительная активность алкил-4-арил-4-оксо-2-(2-фенил-аминобензоил)гидразонобутаноатов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чашина // Поликарбонильные соединения: материалы всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова. – Пермь, 2019. – С. 41.
135. Взаимодействие N'-[2-оксо-5-*R*-фуран-3(2*H*)-илиден]ацилгидразидов с первичными и вторичными спиртами / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, М. А. Киселева [и др.] // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, № 5. – С. 715-722.
136. Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия N-(5-*R*-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден-2-фениламинобензогидразидов с

- бензиламином / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чащина, Р. Р. Махмудов // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки. – 2019. – № 22. – С. 42-46.
137. Синтез и биологическая активность N-алкил(арил)-4-R-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразино)бутанамидов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, Р. Р. Махмудов, С. В. Чащина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – №. 3.
138. Синтез, особенности строения и биологическая активность 4-R-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил] гидразинилиден-N-гетарилбутанамидов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, М. В. Дмитриев [и др.] // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, №. 12. – С. 1820-1828.
139. Кизимова, И. А. Синтез и исследование анальгетической активности 5,5-диметил-4-оксо-2-(2- фениламинобензоилгидразинил)-N-гетарилгекс-2-енамидов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, Р. Р. Махмудов, И. Н. Чернов // Современные аспекты химии: материалы V молодежной школы-конференции. – Пермь, 2018 – С. 208-209.
140. Синтез 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразин- илиденбутанамидов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, Е. И. Носкова // Поликарбонильные соединения: материалы всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова. – Пермь, 2019. – С. 40.
141. Синтез новых производных 2-аминопирролов реакцией 3-ацилгидразонов 2,3-фурандионов с СН-нуклеофилами / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, №. 2. – С. 192-198.
142. Синтез и цитостатическая активность (E)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата / С. С. Зыкова, И. А. Кизимова, А. И. Сюткина [и

- др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №. 10. – С. 15-18.
143. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, №. 3. – С. 32-34.
144. ГОСТ 32419-2013. Классификация опасности химической продукции. Общие требования (с поправкой). – Введ. 2014-08-01; введен впервые. – Москва, 2013. – 28 с.

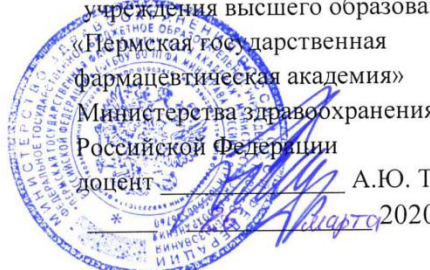
## ПРИЛОЖЕНИЕ

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доцент \_\_\_\_\_ А.Ю. Турышев

\_\_\_\_\_ 2020



АКТ

**о внедрении результатов кандидатской диссертации Кизимовой Ирины Анатольевны на тему: «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандиононов с нуклеофильными реагентами» по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия в учебный процесс и научную работу кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Комиссия в составе сотрудников кафедры общей и органической химии: профессора, д.ф.н. А.Г. Михайловского, доцента, к.х.н. Н.В. Носовой подтверждает использование материалов диссертационного исследования Кизимовой И.А. в лекционном и практическом курсе учебной дисциплины «органическая химия», а также в научно-исследовательской работе студентов, аспирантов, соискателей кафедры общей и органической химии в области синтеза новых биологически активных производных ацилпировиноградных кислот.

Члены комиссии:

Профессор кафедры общей и органической химии  
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, д.ф.н.

А.Г. Михайловский

Доцент кафедры общей и органической химии  
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, к.х.н.

Н.В. Носова

Подпись  
заверяю: Михайловский А.Г. и Носовой Н.В.  
(нач. отдела кадров) Турышев А.Ю.

