

Киселев Максим Александрович

Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

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

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор **Игидов Назим Мусабекович**

Официальные оппоненты:

Шевурдов Владимир Петрович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедра органической и фармацевтической химии, профессор кафедры;

Глушков Владимир Александрович - доктор химических наук, доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория биологически активных соединений, старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа.

Защита состоится «25» декабря 2018 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, тел./факс (342)233-55-01).

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

Автореферат разослан «__»_____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Синтез новых биологически активных веществ (БАВ), разработка и создание новых лекарственных препаратов, имеющих преимущества по эффективности, безопасности, стоимости перед уже существующими лекарственными средствами, являются главнейшими задачами в области фармацевтической науки. Нужно также отметить, что существующие на данный момент *in silico* методы прогнозирования активности химических веществ, такие как QSAR и молекулярный докинг, не позволяют полностью уйти от классических методов поиска БАВ.

Известно, что соединения, имеющие в своем составе гидразидный фрагмент, обладают весьма широким спектром биологической активности, среди которых противовоспалительная, противосудорожная, противомикробная, противотуберкулезная, противовирусная, актикоагулянтная и многие другие. Также установлено, что производные ацилпировиноградных кислот (АПК) проявляют большое многообразие фармакологических свойств. Все это подтолкнуло нас к идее исследования производных АПК, имеющих в структуре гидразидный фрагмент, а именно фрагмент гидразида бензойной кислоты. Данный интерес обусловлен еще и тем, что производные АПК, имея в составе несколько реакционных центров, являются исходными структурами для получения различных классов органических молекул. Однако анализ литературы показал, что, не смотря на все многообразие потенциальных полезных свойств, производные АПК, несущие в положении 2 молекулы ацилгидразонный фрагмент крайне скудно освещены в научной литературе.

Поэтому, весьма актуальным является дальнейшее исследование их свойств и возможности применения в органическом синтезе, с целью создания новых структур и поиска среди них лекарственных средств.

Степень разработанности темы исследования. В последние годы 3-гидразано(имино)-3Н-фуран-2-оны получили широкое применение в органическом синтезе для получения разнообразных классов соединений – производных АПК, обладающих биологической активностью. Результаты исследований отражены в работах А.Е. Рубцова, Н.А. Пулиной, О.А. Майоровой, В.Ю. Кожухаря, С.А. Шипиловских и др. В литературе практически отсутствуют сведения о ацилгидразонах 2,3-дигидро-2,3-фурандионов. В настоящей работе проведены исследования, посвященные синтезу и изучению реакционной способности 3-бензоилгидразонов 2,3-фурандионов с ОН-, NH- и СН- нуклеофилами с целью поиска новых биологически активных соединений среди продуктов их химических превращений.

Цель работы. Целью данной работы является синтез новых биологически активных производных АПК, полученных на основе химических превращений гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ОН-, NH-, СН-нуклеофилами.

Задачи исследования. Для достижения данной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Получить 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые кислоты и 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновые кислоты на основе реакции ацилпировиноградных кислот с гидразидом бензойной кислоты.

2. Осуществить циклизацию 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот под действием ангидридов алифатических кислот в 3-бензоилгидразоны 5-замещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов и изучить их взаимодействие с ОН-, NH-, СН-нуклеофилами.

3. Подтвердить строение полученных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Проанализировать результаты фармакологического скрининга полученных соединений и на его основе предложить соединения-лидеры для более глубокого и детального изучения.

Научная новизна. Впервые предложены методы синтеза неизвестных ранее 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот и 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот. Получены, не описанные ранее, 5-замещенные 2,3-дигидро-2,3-фурандионы, содержащие в положении 3 цикла бензоилгидразонный фрагмент. Установлено, что первичные, вторичные спирты, первичные амины раскрывают цикл гидразонов 2,3-фурандионов с образованием продуктов дециклизации – гидразоноэфиров, гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот. Производные кислот в растворах находятся в виде смеси гидразоно- и циклических форм. Реакцией гидразонов 2,3-фурандионов с производными циануксусной кислоты впервые получены продукты рециклизации- этиловые эфиры/амиды 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот. На основании данных ИК-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C- спектроскопии и масс-спектрометрии установлена структура и выявлены особенности строения полученных соединений. Изучена противовоспалительная, анальгетическая, противомикробная, противогрибковая, цитотоксическая, антиоксидантная активности синтезированных соединений. Выявлены соединения-лидеры, обладающие цитотоксической активностью, определена их острая токсичность.

Научная новизна исследования подтверждена 1 патентом РФ на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны методики синтеза, 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензогидразидов, алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, N-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден) 4-оксобутановых кислот, этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот. Синтезировано 102 не описанных в литературе соединений, из них у 23 соединений была определена противомикробная активность, у 10 соединений – противогрибковая активность, у 7 соединений – противовоспалительная активность, у 24 соединений анальгетическая активность, у 7 соединений – радикалсвязывающая активность, у 7 соединений – антиоксидантная активность, у 4 соединений – цитотоксическая активность, у 7 соединений - острая токсичность. Выявлены перспективные соединения, проявляющие высокую цитотоксическую активность. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (Акт внедрения научных достижений в учебный процесс от 14.09.2018 г.) и в научно-исследовательскую и учебную работу научно-исследовательских лабораторий биологически активных соединений и «Бактерицид» химического факультета ПГНИУ (Акт о внедрении результатов диссертационной работы от 07.09.2018 г.)

Методология и методы исследования. В научном исследовании был использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов реакций. Методы установления структуры органических молекул, среди которых ИК-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C - спектроскопии, масс-спектрометрия. Метод компьютерного (*in silico*) прогнозирование биологического эффекта. Методы *in vitro* и *in vivo* для определения биологической активности и острой токсичности соединений. Методы математической статистики при обработке результатов эксперимента.

Степень достоверности. Достоверность исследования подтверждается воспроизводимостью данных, использованием современных приборов анализа. Биологические испытания проводились по стандартным методикам.

Апробация работы. Материалы исследований доложены в виде тезисов и обсуждены на Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Современные проблемы фармацевтической науки" (г. Пермь, 2012 г.), Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной фармацевтической науки» (г. Пермь, 2015 г.), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета. (г. Пермь, 2016 г.), научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (г. Пермь, 2017 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лекционный и практический курс учебной дисциплины «Органическая химия», в научно-исследовательскую работу студентов, аспирантов кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практический курс обучения студентов химического и биологического факультетов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ (из них 5 в журналах Перечня ВАК и входящих в базу цитирования SCOPUS, 4 тезиса), 1 патент.

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.

Исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Личный вклад автора. Автор лично принимал участие в поиске и анализе данных зарубежной и отечественной научной литературы по теме диссертации, в выполнении химической части эксперимента, интерпретации полученных результатов, написании статей и текста диссертации.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертационного исследования изложены на 149 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (гл.1), материалов и методов исследования (гл.2), обсуждения собственных исследований (гл.3), экспериментальной химической части (гл.4), анализа

результатов изучения биологической активности синтезированных соединений (гл.5), заключения, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 31 схему, 28 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 209 работ, из которых 112 - на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез, химические свойства и биологическая активность гидразидов карбоновых кислот.

В главе приводятся обобщенные литературные данные по способам синтеза и биологической активности гидразидов карбоновых кислот.

Глава 2. Объекты и методы исследования

В главе приводятся объекты исследования, в качестве которых выступали 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые кислоты, а также продукты их химических превращений: 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты, 5-R-3-(2-бензоилгидразинилиден)-2,3-дигидрофуран-2-оны, сложные эфиры и замещенные амиды 4-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых и 2-(2-бензоилгидразинилиден)-5,5-диметил-4-оксогексановых кислот, этиловые эфиры, нитрилы амиды 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот. Приведены приборы, на которых была осуществлена запись ИК-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C-, масс-спектров, температур плавления, а также методики определения противомикробной, противовоспалительной, анальгетической, антирадикальной, антиоксидантной, цитотоксической активностей и острой токсичности.

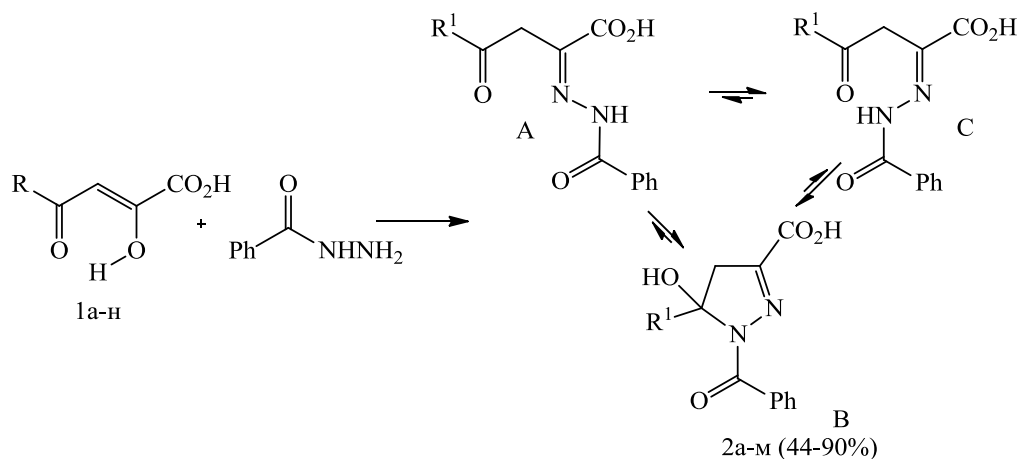
Глава 3. Обсуждение экспериментальных результатов

В главе представлены данные о синтезе новых структур на основе АПК, несущих при втором атоме углерода молекулы бензоилгидразинильный фрагмент: гидразонов фурандионов, эфиров, ароматических и гетероциклических амидов и АПК, продуктов их рециклизации под действием производных циануксусной кислоты и продуктов их восстановления. Обсуждаются строение и свойства синтезированных соединений.

3.1. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот с гидразидом бензойной кислоты

3.1.1. Синтез 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот

С целью расширения знаний о реакционной способности АПК, а также поиска новых БАВ было изучено их взаимодействие с гидразидом бензойной кислоты. При нагревании эквимольных количеств реагентов в среде ацетонитрила нами получен ряд 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот **2a-м** (схема 1). Для реакции характерна региоселективность по атому углерода C² молекулы АПК. Соединения **2a-м** представляют собой кристаллические вещества, имеющие желтую или желто-коричневую окраску, растворимые в ДМСО и ДМФА, нерастворимые в воде и алканах.

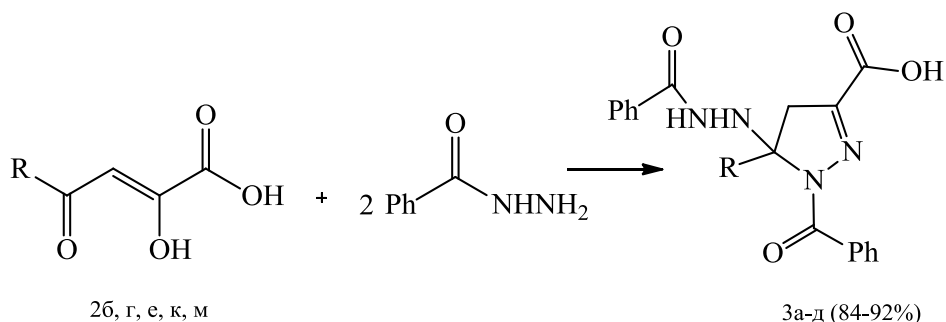


1,2: R= t-But(a), Ph(б), 1-Napht(в), 4-Tol(г), 4-EtC₆H₄(д), 4-MeOC₆H₄(е), 4-EtOC₆H₄(ж), 3,4-(MeO)₂C₆H₃(з), 4-NO₂C₆H₄(и), 4-BrC₆H₄(к), 4-FC₆H₄(л), 4-ClC₆H₄(м)

3.1.2. Синтез 5-арил/трет-бутил-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновых кислот

Для того, чтобы получить стабильную циклическую форму **B** соединений **2**, нами также была изучена реакция взаимодействия АПК с двумя эквивалентами гидразида бензойной кислоты. При их кипячении в среде ацетонитрила в течение 15-20 минут были получены 5-арил-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновые кислоты **3а-д** (схема 2).

Полученные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО и ДМФА, плохо растворимые в спирте и ацетонитриле и нерастворимые в гексане и воде.

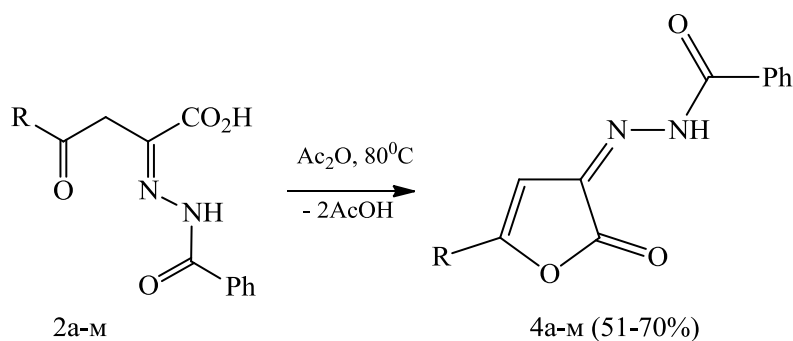


3: R=Ph(a), 4-MeC₆H₄(б), 4-MeOC₆H₄(в), 4-FC₆H₄(г), 4-ClC₆H₄(д)

3.2. Синтез N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов

До наших исследований отсутствовали данные о бензоилгидразонах 2,3-фурандионов. Для сравнительной оценки реакционной способности, а также для дальнейшего синтеза потенциально биологически активных соединений нами получены бензоилгидразоны-2,3-фурандионов **4а-м** нагреванием 4-R-замещенных-2-(бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот в ангидридах алифатических кислот при температуре 80°C в течение 5-10 минут (схема 3).

Синтезированные соединения **4а-м** представляют собой кристаллические ярко окрашенные вещества желтого или коричневого цвета, растворимые в ДМСО, ДМФА, нерастворимые в гексане и воде.



4: R=t-But(a), Ph(б), 1-Napht(в), 4-Tol(г), 4-EtC₆H₄(д), 4-MeOC₆H₄(е), 4-EtOC₆H₄(ж), 3,4-(MeO)₂C₆H₃(з), 4-NO₂C₆H₄(и), 4-BrC₆H₄(к), 4-FC₆H₄(л), 4-ClC₆H₄(м),

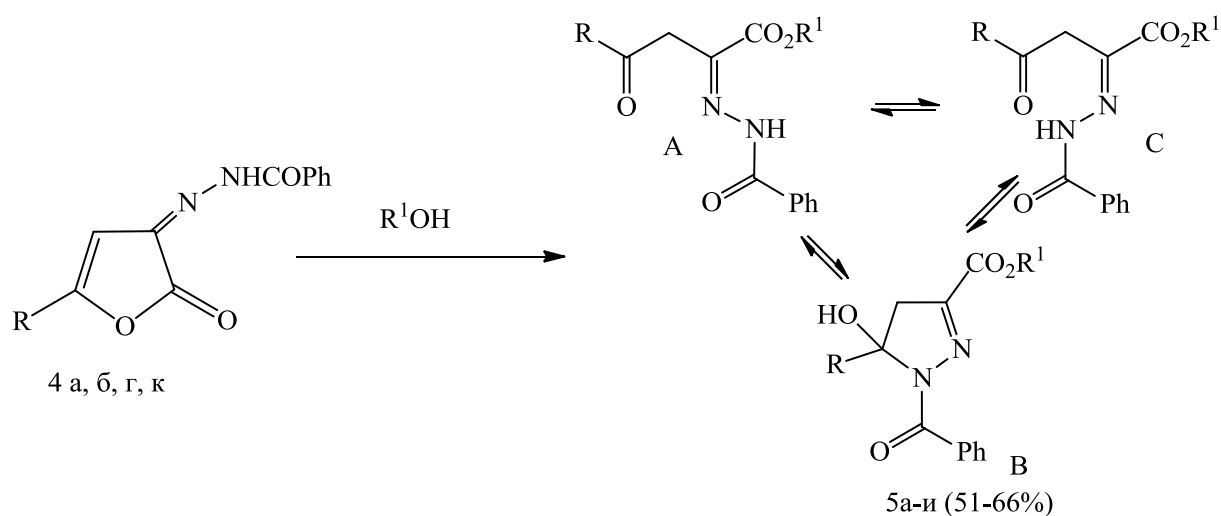
3.3. Химические свойства N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов

3.3.1. Дециклизация N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов под действием первичных и вторичных спиртов

С целью поиска новых биологически активных соединений, а также исследования реакционной способности 5-R-замещенных-3-бензоилгидразонов-2,3-дигидро-2,3-фурандионов нами изучено их взаимодействие с первичными и вторичными одноатомными спиртами. Реакция протекает при кипячении в среде соответствующего спирта в присутствии каталитических количеств триэтиламина с образованием алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот **5а-и** (схема 4).

Синтезированные соединения **5а-и** представляют собой бесцветные или желтые кристаллические вещества, растворимые в бензоле, нерастворимые в алканах и воде.

Схема 4



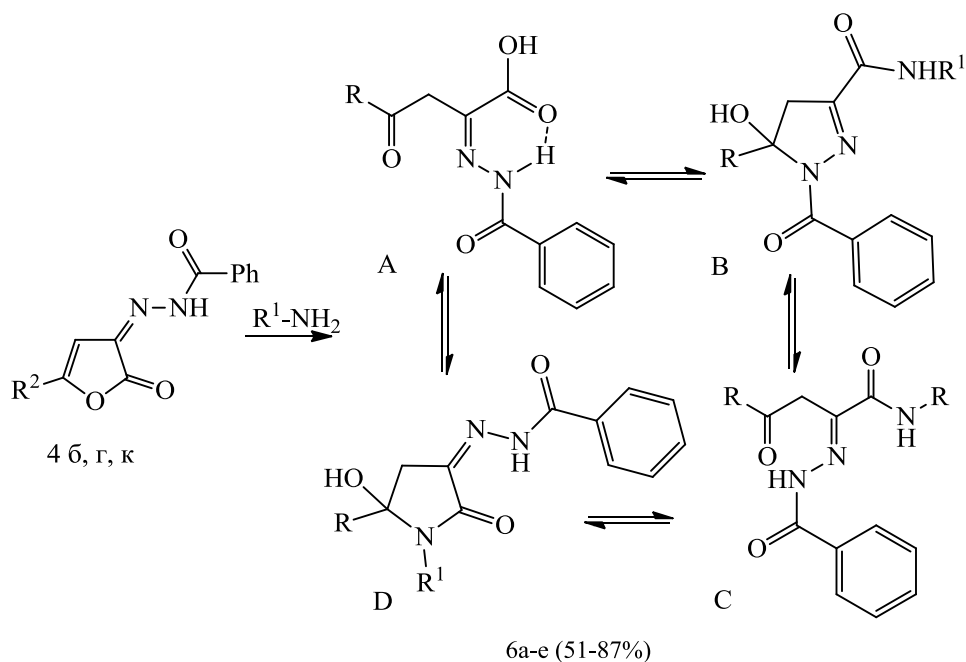
5: R₁=Me, R= t-but(a), Ph(б), 4-CH₃OC₆H₄(в), 4-BrC₆H₄(г), R₁= C₂H₅, R= Ph(д), 4-CH₃OC₆H₄(е), 4-BrC₆H₄(ж), R₁= i-C₃H₇, R= Ph(з), 4-BrC₆H₄(и)

3.3.2. Дециклизация N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов под действием первичных аминов

3.3.2.2. Взаимодействие с алифатическими аминами

В литературе отсутствуют сведения о химических превращениях гидразонов 2,3-фурандионов, имеющих в положении 3 цикла ацилгидразонный фрагмент. Нами при проведении реакции гидразонов 2,3-фурандионов с бензиламином и фенетиламином в среде абсолютного бензола были получены продукты дециклизации – N-алкиламиды 4-арил-2-бензоилгидразинилиден-4-оксобутановых кислот **6a-e** (схема 5).

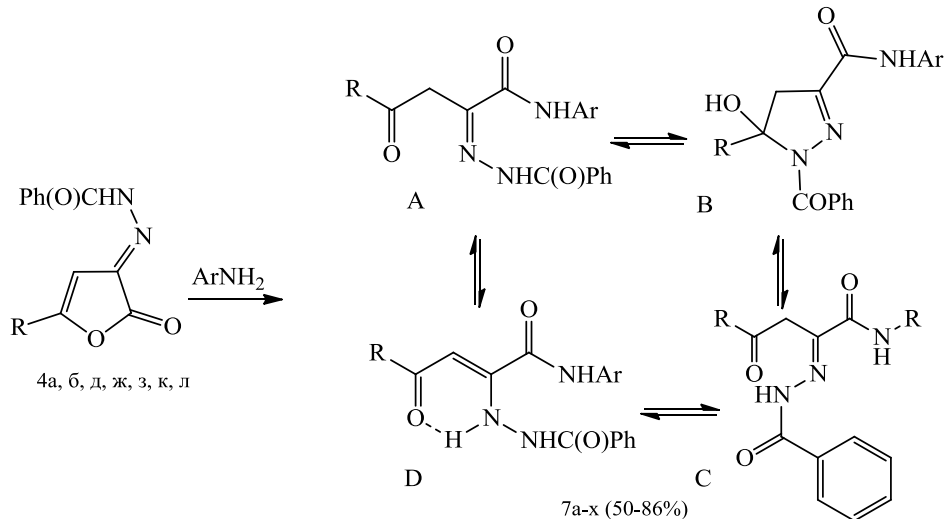
Схема 5



6: R₁ = BzI NH, R = Ph(a), 4-CH₃OC₆H₄(б), 4-BrC₆H₄(в), R₁ = C₆H₅(CH₂)₂NH,
R = Ph(г), 4-CH₃OC₆H₄(д), 4-BrC₆H₄(е)

3.3.2.1 Взаимодействие с ароматическими аминами

В продолжение исследования реакционной способности бензоилгидразонов 2,3-фурандионов нами изучено их взаимодействие с первичными ароматическими аминами. Было установлено, что при кипячении эквимольных количеств реагентов в абсолютном толуоле образуются 4-замещенные 2-бензоилгидразинилиден-4-оксо-N-арилбутанамиды **7a-x** (схема 6).



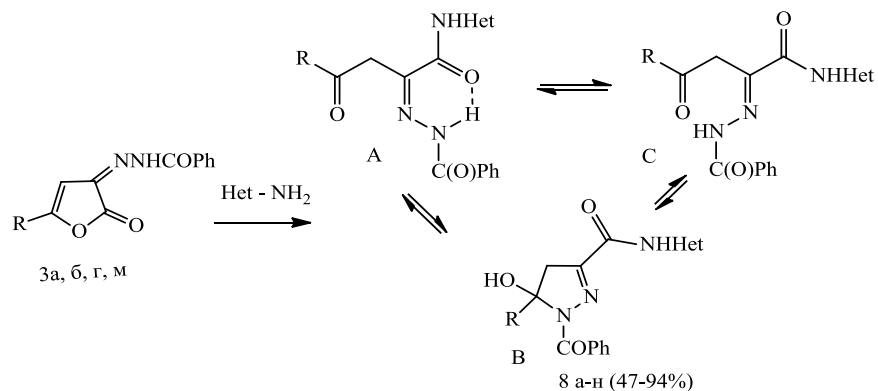
7: R=t-but, Ar=Ph(a), 4-CH₃C₆H₄(б), 2-CH₃-5-NO₂C₆H₃(в), 4-BrC₆H₄(г), 4-ClC₆H₄(д), R= Ph, Ar=Ph(е), 4-CH₃C₆H₄(ж), 4-MeOC₆H₄(з), AcNHC₆H₄(и), 4-BrC₆H₄(к), 4-ClC₆H₄(л), 2-CH₃-5-NO₂C₆H₃(м), R=4-EtC₆H₄, Ar=3-FC₆H₄(н), R=4-EtOC₆H₄, Ar=4-MeOC₆H₄(о), R=3,4-(MeO)₂C₆H₄, Ar=4-MeOC₆H₄(п), R=4-BrC₆H₄, Ar=4-MeOC₆H₄(р), 4-BrC₆H₄(с), 3-FC₆H₄(т), R=4-FC₆H₄, Ar=4-MeOC₆H₄(у), 4-IC₆H₄(ф), R=4-ClC₆H₄, Ar=4-MeOC₆H₄(х)

Синтезированные соединения **7a-x** этой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, трудно растворимые в бензоле, этаноле, пропан-2-оле, тетрахлорметане, нерастворимые в воде и алканах.

3.3.2.3 Взаимодействие с гетероциклическими аминами

С целью биологического тестирования нами был расширен ряд гидразиноамидов АПК. Для этого были введены в реакцию бензоилгидразоны-2,3-фурандионов с гетариламинами в среде абсолютного толуола при кипячении в течение 20-30 минут. В результате реакции выделены 4-замещенные 2-бензоилгидразинилиден-4-оксо-N-гетарилбутанамиды **8a-n** (схема 7).

Схема 7



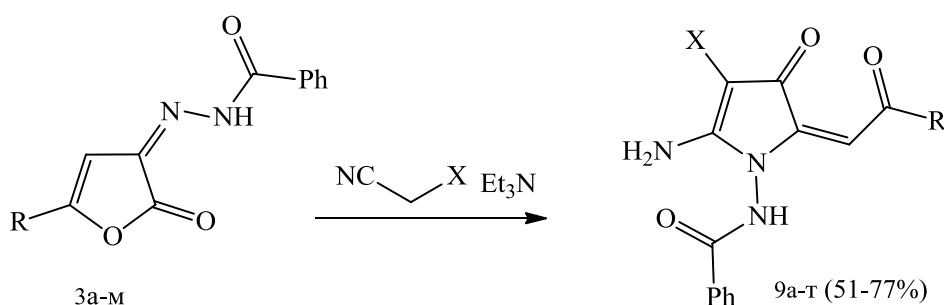
8: R=t-but, Het=2-C₂H₂NS(a), 2-C₁₁H₁₃O₂S(б), R= Ph, Het=2-C₃H₂NS(в), 2-C₉H₇NS(г), 2-C₂H₂N₂S(д), 2-C₄H₅N₂S(е), 2-C₇H₅NS(ж), R=4-MeC₆H₄, Het= 2-C₆H₆N(з), R=4-ClC₆H₄, Het=2-C₃H₃NS(и), 4-C₁₁H₁₂N₂O(к), 2-C₆H₅N(л), 2-C₂H₂N₂S(м), 2-C₄H₅N₂S(н)

Полученные соединения **8a-n** являются бесцветными или светло-желтыми кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в этиловом спирте, ДМСО, ДМФА, трудно растворимыми в бензоле, толуоле и нерастворимыми в алканах и воде.

2.4. Рециклизация N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов под действием СН-кислот

В литературе практически не представлены данные о реакциях рециклизации гидразонов 2,3-фурандионов. В продолжение исследования реакционной способности N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов нами изучено их взаимодействие с производными циануксусной кислоты и малондинитрилом. Установлено, что при нагревании эквимольных количеств реагентов в абсолютном толуоле в присутствии основного катализатора триэтиламина в течение 30-40 минут образуются этиловые эфиры, амиды или нитрилы 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот **9а-г** (схема 8).

Схема 8

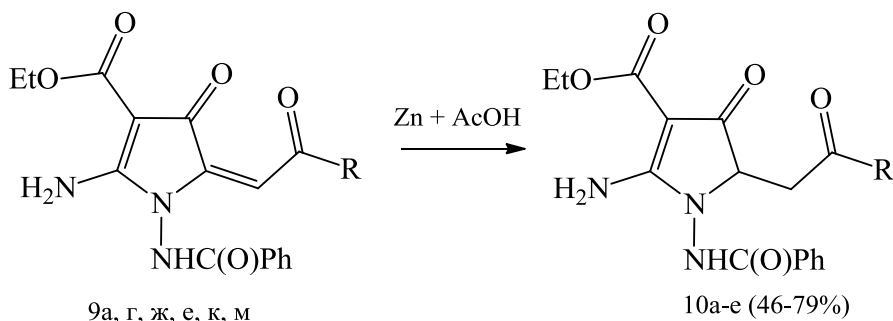


9: X= COOEt, R=t-But(a), Ph(б), a-napht(в), 4-MeC₆H₄(г), 4-EtC₆H₄(д), 4-MeOC₆H₄(е), 4-EtOC₆H₄(ж), 3,4-(MeO)₂C₆H₃(з), 4-NO₂C₆H₄(и), 4-BrC₆H₄(к), 4-FC₆H₄(л), 4-ClC₆H₄(м), X= C(O)NH₂, R=t-But(н), Ph(о), 1-Napht(п), X= C(O)NHC₆H₄Me-4, R= t-But(р), X= CN, R=Ph(с) 4-MeC₆H₄(т)

2.5. Восстановление этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот

Соединения **9а-г** имеют в положении 5 молекулы экзо-двойную связь, что делает их удобным объектом для реакции восстановления. Нами установлено, что кипячение этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот **9а,г,ж,е,к,м** в течение 5-6 часов в среде концентрированной уксусной кислоты в присутствии избыточного количества цинковой пыли приводит к образованию этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот **10а-е** (Схема 9).

Схема 9



10: R= t-but(a) 4-MeC₆H₄(б), 4-MeOC₆H₄(в), 4-EtOC₆H₄(г), 4-BrC₆H₄(д), 4-ClC₆H₄(е)

Полученные соединения **10а-е** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления, растворимые в ДМСО, плохо растворимые в

уксусной кислоте, ацетонитриле и этиловом спирте, нерастворимые в гексане, бензоле и воде.

Глава 4. Биологическая активность

Синтезированные соединения были исследованы на наличие противомикробной, анальгетической, противовоспалительной, радикалсвязывающей, антиоксидантной, цитотоксической активности и острой токсичности.

4.1. Противомикробная активность

Противомикробная активность соединений была определена в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli* по методу двукратных серийных разведений на кафедре микробиологии ПГФА к.ф.н., доц. Новиковой В.В. Противомикробная активность изучена у 23 соединений, из них у 11 также была исследована противогрибковая активность в отношении *C. albicans*.


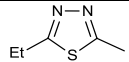
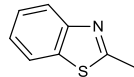
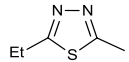
Все исследованные соединения являются либо малоактивными (250-500 мкг/мл), либо неактивными (1000 мкг/мл). Ни одно из исследованных соединений не превзошло по активности препараты сравнения. Исходя из этих данных поиск веществ с противомикробной активностью среди производных 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых можно считать нецелесообразным.

4.2. Противовоспалительная активность

Исследование противовоспалительной активности осуществлялось на модели каррагенинового отека (таблица 1).

Таблица 1

Противовоспалительная активность синтезированных соединений

№	R	R ¹	Доза, мг/кг	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 часа, %
6а	H	BzI _N H	50	1,29±0,01	1,65±0,02	28,62±1,84****	56,94
6в	4-Br	BzI _N H	50	1,24±0,07	1,50±0,09	20,76±1,88****	68,76
7р	4-Br	4-MeOC ₆ H ₄	50	1,35±0,04	1,94±0,03	44,42±4,44****	33,17
8д	H		50	1,39±0,06	1,90±0,12	37,32±4,92****	43,85
8е	H		50	1,43±0,06	1,95±0,07	36,02±2,79****	45,81
8ж	H		50	1,44±0,06	1,86±0,06	28,98±2,23****	56,40
8н	4-Cl		50	1,25±0,04	1,57±0,06	25,32±1,97****	61,91
Нимесулид			50	1,34±0,06	1,53±0,07	12,10±2,38****	81,70
Метамизол натрия			50	0,94±0,07	1,60±0,08	71,60±9,84	7,72
Контроль				0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	—
* – различие достоверно по сравнению с контролем при p<0,05							
** – различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при p<0,05							

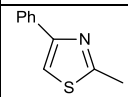
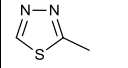
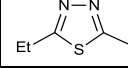
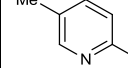
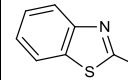
Всего испытаниям на противовоспалительную активность было подвергнуто 7 веществ, все они проявили флоголитический эффект разной степени выраженности. Ни одно из изученных соединений не превзошло по активности нимесулид, но все достоверно оказали более выраженный противовоспалительный эффект, чем метамизол натрия.

5.3. Анальгетическая активность

Определение анальгетической активности проводилось по методике термического раздражения «горячая пластинка» на кафедре физиологии ПГФА к.б.н., доц. Чащиной С.В. и в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ при ПГНИУ к. ф.н., доц. Махмудовым Р.Р. Контрольной группе вводилась 2% крахмальная слизь, в качестве препарата сравнения выступал метамизол натрия (таблица 2).

Таблица 2

Анальгетическая активность изученных соединений

№	R	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном	
2з	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄	50	14,9±1,3	<0,05	<0,05	
2л	4-FC ₆ H ₄	50	17,7±1,9	<0,05	<0,05	
2к	4-BrC ₆ H ₄	50	22,6±1,2	<0,05	<0,05	
6а	Ph	BzlNH	50	21,8±1,9	<0,05	<0,05
6в	4-BrC ₆ H ₄	BzlNH	50	18,8±1,8	<0,05	<0,05
6е	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH	50	21,5±1,2	<0,05	<0,05
7а	C(CH ₃) ₃	Ph	50	19,80±1,48	<0,05	<0,05
7б	C(CH ₃) ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	50	21,42±0,75	<0,05	<0,05
7в	C(CH ₃) ₃	2-CH ₃ -5-NO ₂ C ₆ H ₃	50	19,80±0,38	<0,05	>0,05
7г	C(CH ₃) ₃	4-BrC ₆ H ₄	50	20,60±0,74	<0,05	<0,05
7д	C(CH ₃) ₃	4-ClC ₆ H ₄	50	19,38±0,88	<0,05	<0,05
7е	Ph	Ph	50	20,68±0,62	<0,05	<0,05
7ж	Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	50	24,00±0,63	<0,05	<0,05
7к	Ph	4-BrC ₆ H ₄	50	22,20±0,62	<0,05	<0,05
7л	Ph	4-ClC ₆ H ₄	50	20,10±1,27	<0,05	<0,05
7м	Ph	2-CH ₃ -5-NO ₂ C ₆ H ₃	50	22,18±0,60	<0,05	>0,05
8а	Ph		50	20,12±1,46	<0,05	<0,05
8д	Ph		50	26,24±1,18	<0,05	<0,05
8е	Ph		50	19,80±0,52	<0,05	>0,05
8л	4-ClC ₆ H ₄		50	19,00±0,26	<0,05	<0,05
8ж	Ph		50	23,60±0,32	<0,05	<0,05
9е	4-MeOC ₆ H ₄		50	18,4±1,6	<0,05	<0,05

9ж	4-EtOC ₆ H ₄	50	14,2±0,6	<0,05	>0,05
9л	4-FC ₆ H ₄	50	15,8±1,3	<0,05	>0,05
9м	4-ClC ₆ H ₄	50	22,3±1,0	<0,05	<0,05
Метамизол натрия		50	12,6±1,2	<0,05	-
Контроль			11,3±0,9	-	-

Из данных, приведенных в таблице видно, что все испытанные соединения проявляют анальгетическую активность, при этом достоверно превышая значения эталонного препарата – метамизола натрия. Наибольшую активность проявили соединения **7ж, 8д**.

4.4. Радикалсвязывающая активность

Для оценки данного вида активности нами был выбран один из наиболее популярных *in vitro* методов, основанный на способности исследуемых соединений уменьшать количество свободного стабильного свободного радикала ДФПГ (2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил) (таблица 3).

Таблица 3

Радикалсвязывающая активность синтезированных соединений

№	R	Концентрация, М/мл	Убыль радикалов, %	PASS-анализ, P _a
9г	4-MeC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	66,27 ± 2,45	0,112
9е	4-MeOC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	36,24 ± 0,96*	0,136
9ж	4-EtOC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	52,67 ± 2,58*	0,148
9з	3,4(MeO) ₂ C ₆ H ₃	2x10 ⁻⁵	84,97 ± 3,11 *	0,130
9и	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	15,43 ± 3,30	0,125
9к	4-BrC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	48,17 ± 3,47*	0,144
9м	4-ClC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	81,54 ± 2,67*	0,138
Ресвератрол		2x10 ⁻⁵	80,42 ± 0,73*	
Мексиприм		2x10 ⁻⁵	36,9 ± 0,71*	
Тролокс		2x10 ⁻⁵	82,56 ± 0,20*	

* – различие достоверно в сравнении с тролоксом p < 0,05.

Все соединения, подвергнутые скринингу, продемонстрировали наличие антирадикальной активности. Наибольшую активность, сопоставимую или превосходящую наиболее активный препарат сравнения тролокс, проявили соединения **9з, м**.

4.5. Антиоксидантная активность

С целью выявления антиоксидантной активности у синтезированных соединений нами был проведен тест с использованием штамма *E. coli* M17. в лаборатории изучения физиологии микроорганизмов в Институте экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермский филиал) (таблица 4).

Таблица 4

Антиоксидантная активность синтезированных соединений

№	R	Концентрация, М/мл	Удельная скорость роста бактерий за 1 час (μ), час ⁻¹		
			Контроль	H ₂ O ₂	%
9г	4-MeC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,412 ± 0,0014	0,185 ± 0,0011 ^{*,**}	-55,1
9е	4-MeOC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,374 ± 0,0032	0,167 ± 0,0013 ^{*,**}	-55,3
9ж	4-EtOC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,427 ± 0,0012	0,205 ± 0,0011 ^{*,**}	-52,0
9з	3,4- (MeO) ₂ C ₆ H ₃	2x10 ⁻⁵	0,338 ± 0,0027	0,191 ± 0,0027 ^{*,**}	-43,5
9и	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,377 ± 0,0022	0,225 ± 0,0011 ^{*,**}	-41,0
9к	4-BrC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,411 ± 0,0032	0,217 ± 0,0022 ^{*,**}	-47,2
9м	4-ClC ₆ H ₄	2x10 ⁻⁵	0,378 ± 0,0022	0,233 ± 0,0011 ^{*,**}	-41,0
	ДМСО	-	0,426 ± 0,0022	0,194 ± 0,0017 ^{*,**}	-54,4
Ресвератрол		2x10 ⁻⁵	0,401 ± 0,0014	0,285 ± 0,0012 ^{*,**}	-28,9

*Различие достоверно в сравнение с ресвератролом при p < 0,05.
**Различие достоверно в сравнение с ДМСО при p < 0,05.

Анализ приведенных данных позволяет говорить о том, что различные этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот проявляют как антиоксидантное, так и прооксидантное действие. Так, наибольшую антиоксидантную активность проявили соединения **9и**, **м**. Однако этот показатель ниже, чем у препарата сравнения. Соединения **9г**, **е**, **з**, напротив, проявили прооксидантное действие, вызвав уменьшение удельной скорости роста микроорганизмов.

4.6. Цитотоксическая активность

Исследование проводилось на базе кафедры обще и частной патологии Казанского государственного медицинского университета под руководством д.м.н., проф. Бойчука С.В. при участии д.б.н., доц. Зыковой С.С. Оценка цитотоксической активности проводилось по способности соединений ингибировать рост опухолевых клеточных линий SK-LMS-1 (лейомиосаркома), U2 Os (остеосаркома), HeLa S3 (рак шейки матки), GIST – T1 (мезенхимальная опухоль ЖКТ). Для оценки жизнеспособности клеток использовали МТТ-тест (таблицы 5, 6, 7, 8).

Таблица 5

Цитотоксическая активность соединений **9е**, **ж**, **к**, **м** в отношении опухолевых клеток линии SK-LMS-1 (лейомиосаркома)

Соединение	Концентрация, μМ/мл	Количество живых клеток, x10 ⁻⁵ /мл	Ингибирование роста, %
9е	5,0	4,78±0,09*	21,5
	10,0	2,49±0,05*	59,1
	20,0	1,60±0,12*	73,8
	40,0	1,14±0,30*	81,3
9ж	5,0	5,31±0,05*	12,7

	10,0	2,84±0,12*	53,4
	20,0	0,79±0,06*	87,1
	40,0	0,95±0,28*	84,4
9к	5,0	4,25±0,12*	30,1
	10,0	0,59±0,09*	90,3
	20,0	0,42±0,15*	93,1
	40,0	0,21±0,13*	96,6
9м	5,0	2,73±0,35*	55,2
	10,0	0,61±0,12*	90,1
	20,0	0,92±0,09*	84,9
	40,0	0,27±0,03*	95,6
Контроль		6,08 ±0,08	0
Доксорубин	5	3,4±0,15*	44,1
Этопозид	40	2,5±0,13*	58,9
Цис-платин	40	1,72±0,09*	71,8
Паклитаксел	1	1,84±0,08*	69,8

Представленные данные позволяют сделать вывод, что все испытанные соединения проявляют ингибирующее влияние на рост клеток линии SK-LMS-1. Для соединений **9е**, **к** цитотоксический эффект является дозозависимым, соединение **9м** в дозе 10 $\mu\text{M}/\text{мл}$ проявляет больший эффект, чем в концентрации 20 $\mu\text{M}/\text{мл}$ (90,1 и 84,9% соответственно), а соединение **9ж** более активно в концентрации 20 $\mu\text{M}/\text{мл}$, чем 40 $\mu\text{M}/\text{мл}$ (87,1 и 84,4% соответственно). Соединение **9к** в концентрациях 10, 20 и 40 $\mu\text{M}/\text{мл}$ превосходит все препараты сравнения и является наиболее активным в отношении линии SK-LMS-1 среди испытанных веществ.

Таблица 6

Цитотоксическая активность соединений **9е**, **ж**, **к**, **м** в отношении опухолевых клеток линии U2 Os (остеосаркома)

Соединение	Концентрация, $\mu\text{M}/\text{мл}$	Количество живых клеток, $\times 10^{-5}/\text{мл}$	Ингибирование роста, %
9е	2,5	3,55±0,29*	11,9
	5,0	2,63±0,18*	30,0
	10,0	1,10±0,05*	69,9
9ж	2,5	3,87±0,10*	3,9
	5,0	2,46±0,22*	39,1
	10,0	2,29±0,08*	43,2
9к	2,5	3,55±0,13*	11,8
	5,0	2,64±0,19*	34,6
	10,0	2,12±0,18*	47,5
9м	2,5	3,83±0,09*	5,1
	5,0	2,63±0,15*	34,9
	10,0	2,14±0,12*	46,2
Контроль		4,03±0,08	0

Доксорубицин	5,0	2,62±0,12*	35,1
Этопозид	40,0	2,91±0,14*	27,8
Гидроксимочевина	40,0	3,72±0,13*	7,9
Паклитаксел	1,0	3,22±0,32*	20,3
Иматиниб	1,0	0,82±0,09*	79,9

*- различие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Все соединения, испытанные в эксперименте, проявили дозозависимый эффект в отношении линии U2 Os, причем соединения **9 е, к, м** даже в минимальной концентрации 2,5 $\mu\text{M}/\text{мл}$ оказались более активными, чем гидроксимочевина. Эффект всех соединений в средних концентрациях сопоставим с доксорубицином и превышает ингибирующее действие этопозиды и паклитаксела. Наиболее эффективным оказалось соединение **9е**, причем его эффект сопоставим с наиболее активным таргетным препаратом сравнения иматинибом, являющимся препаратом выбора при данной нозологии.

Таблица 7

Цитотоксическая активность соединений **9е, ж, к, м** в отношении опухолевых клеток линии GIST – T1 (мезенхимальная опухоль ЖКТ)

Соединение	Концентрация, $\mu\text{M}/\text{мл}$	Количество живых клеток, $\times 10^{-5}/\text{мл}$	Ингибирование роста, %
9е	2,5	4,24±0,12*	27,4
	5,0	4,06±0,19*	30,6
	10,0	3,56±0,14*	39,1
9ж	2,5	4,23±0,12*	27,7
	5	4,12±0,13*	29,6
	10	3,21±0,06*	45,1
9к	2,5	3,62±0,17*	38,1
	5,0	3,25±0,22*	44,5
	10,0	2,97±0,09*	49,2
9м	2,5	3,28±0,08*	44,0
	5,0	3,21±0,10*	45,1
	10,0	1,83±0,34*	68,8
Контроль		5,84±0,06	0
Доксорубицин	5,0	3,78±0,16*	35,4
Этопозид	40,0	3,31±0,22*	43,4
Гидроксимочевина	40,0	4,7±0,15*	19,6
Паклитаксел	1,0	4,61±0,36*	21,2
Иматиниб	1,0	1,23±0,10*	79,1

*- различие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Было установлено, что все соединения в испытанной концентрации проявляют подавляющее действие на рост клеток линии GIST-T1, причем проявляющийся эффект оказался дозозависимым. В концентрации 2,5 $\mu\text{M}/\text{мл}$ все соединения вызвали больший подавляющий эффект, чем гидроксимочевина и паклитаксел. В концентрации 5 $\mu\text{M}/\text{мл}$ соединения **9к, м** оказались сопоставимы с этопозидом. Самый выраженный

цитотоксический эффект на исследуемую опухолевую культуру клеток оказало соединение **9м**, подавив рост клеток на 68,8%, что сопоставимо с иматинибом (79,1%).

Таблица 8

Цитотоксическая активность соединений **9е, ж, к, м** в отношении опухолевых клеток линии HeLa S3

Соединение	Концентрация, $\mu\text{M}/\text{мл}$	Количество живых клеток, $\times 10^{-5}/\text{мл}$	Ингибирование роста, %
9е	2,5	6,59 \pm 0,19*	10,4
	5,0	5,98 \pm 0,24*	18,6
	10,0	4,55 \pm 0,12*	38,1
9ж	2,5	6,85 \pm 0,23*	6,7
	5	6,42 \pm 0,13*	12,6
	10	5,43 \pm 0,14*	26,1
9к	2,5	6,31 \pm 0,25*	14,1
	5,0	5,84 \pm 0,13*	20,5
	10,0	5,13 \pm 0,17*	30,2
9м	2,5	6,46 \pm 0,17*	12,0
	5,0	5,58 \pm 0,20*	24,1
	10,0	3,81 \pm 0,34*	41,8
Контроль		7,34 \pm 0,19	0
Доксорубицин	5,0	4,78 \pm 0,29*	35,4
Этопозид	40,0	4,16 \pm 0,33*	43,4
Паклитаксел	1,0	5,79 \pm 0,14*	21,2

Согласно приведенным данным ни одно из подвергнутых скринингу соединений не превзошло этопозид по цитотоксическому эффекту. Наибольшую активность проявило соединение **9м** в концентрации 10 $\mu\text{M}/\text{мл}$, подавив рост клеток линии HeLa S3 на 41,8% в сравнении с контролем. Все соединения в средних концентрациях оказались на уровне паклитаксела, причем соединение **9е** превзошло его по эффективности в дозе 5 $\mu\text{M}/\text{мл}$.

4.7. Острая токсичность

Острая токсичность была определена у 7 этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот **9г, е, ж, з, и, к, м** (таблица 9).

Таблица 9

Острая токсичность исследованных веществ

№	R	Острая токсичность (LD ₅₀), мг/кг
9г	4-MeC ₆ H ₄	1740,0
9е	4-MeOC ₆ H ₄	1830,0
9ж	4-EtOC ₆ H ₄	1710,0
9з	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1690,0
9и	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1810,0
9к	4-BrC ₆ H ₄	1780,0
9м	4-ClC ₆ H ₄	1940,0
Таксол		24

Установлено, что при в/б введении испытуемых соединений развивается практически идентичная клиническая картина острого отравления: через 5-15 минут после инъекции наблюдается некоторое угнетение животных, боковое положение, уменьшение частоты дыхательных движений. В течение последующих 2 часов развивается сон. Гибель животных регистрируется в течение первых двух суток. В последующие дни наблюдения поведенческое состояние и активность животных нормализуется. Все испытанные соединения по классификации Ходжа и Стеренера относятся к 5 классу токсичности (практически нетоксичны)

Из приведенных в таблице данных видно, что все испытуемые соединения являются малотоксичными. Наименьшая токсичность была зарегистрирована у соединений **9e**, **м**.

Заключение

В результате проведенного диссертационного исследования разработаны методики синтеза новых производных ацилпировиноградных кислот на основе реакций 3-бензоилгидразонов-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ОН-, NH-, СН-нуклеофилами. Показано, что среди полученных соединений обнаружены вещества с высокой цитотоксической активностью при низкой острой токсичности.

Выводы

1. Установлено, что при взаимодействии ацилпировиноградных кислот с гидразидом бензойной кислоты в зависимости от соотношения реагентов образуются 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые кислоты и 5-*R*-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновые кислоты.

2. Показано, что циклизация 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислоты под действием ангидридов алифатических кислот приводит к образованию 3-бензоилгидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов.

3. При взаимодействии 3-бензоилгидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с первичными, вторичными спиртами, первичными аминами образуются продукты дециклизации – гидразоноэфиры, гидразоноамиды ацилпировиноградных кислот, которые находятся в растворах в виде смеси гидразоно- и циклических форм.

4. Реакцией гидразонов 2,3-фурандионов с производными циануксусной кислоты впервые получены продукты рециклизации - этиловые эфиры/амиды 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот.

5. При фармакологическом скрининге синтезированных соединений, выявлены вещества, обладающие противовоспалительной, анальгетической, антиоксидантной, цитотоксической активностью.

6. Для дальнейшего углубленного исследования рекомендованы этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-метоксифенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты **9e** и этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты **9м** проявляющие высокую цитостатическую активность.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Киселев М. А. 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.

2. 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.
3. 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.
4. Киселев М. А. Синтез и биологическая активность гетариламидов 4-арил-2-(ароилгидразинил)-4-оксобутен-2-овых кислот / М. А. Киселев, В. В. Новикова, Н. М. Игидов // Вестник ПГФА. – 2015. – С. 53 – 55.
5. Игидов Н. М. Химия иминофуранов. XI. Синтез, строение и циклизация 4-*R*-2-(ароилгидразилиден)-4-оксобутановых кислот / Н. М. Игидов, М. А. Киселев, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 540 - 546.
6. Экспериментальное обоснование создания противоопухолевых средств на основе пирролсодержащих гетероциклов / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 121 – 127.
7. Дециклизация 3-бензоилгидразонов 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов под действием первичных аминов / М. А. Киселев, Н. М. Игидов, И. Н. Чернов [и др.] // Материалы Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета. - 2016. - С. 118.
8. Химия иминофуранов XIV. Дециклизация 3-бензоилгидразонов 5-замещенных 2, 3-фурандиононов 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.
9. Поиск новых биологически активных соединений среди *N*-замещенных амидов 4-арил-/трет-бутил-2-(2-бензоилгидразино)-4-оксобутановых кислот / М. А. Киселев, Н. М. Игидов, Р. Р. Махмудов [и др.] // Вестник ПГФА. 2017. - № 20. - С. 99 - 101.
10. Пат. 2607920 Рос. 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.

Киселев Максим Александрович (Россия)

Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот

Осуществлен синтез 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/*tert*-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензогидразидов, алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, N-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден) 4-оксобутановых кислот, этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*tert*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот. Проведено исследование противомикробной, анальгетической, противовоспалительной, антирадикальной, антиоксидантной, цитотоксической активности, острой токсичности.

Kiselev Maksim Aleksandrovich (Russia)

Synthesis, properties and biological activity of compounds obtained by the chemical transformations of 4-acyl-2-(2-benzoylhydrazinylidene)-4-oxobutanoic acids

The synthesis of 4-acyl-2-(2-benzoylhydrazinylidene)-4-oxobutanoic acids, 5-R-1-benzoyl-5-(2-benzoylhydrazinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acids, N-(5-aryl/*tert*-butyl-2-oxofuran-3(2*H*)-ylidene)benzhydrazides, alkyl esters of 4-acyl-2-(2-benzoylhydrazinylidene)-4-oxobutanoic acids, N-substituted amides 4-acyl-2-(2-benzoylhydrazinylidene)-4-oxobutanoic acids, 2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-oxo-2-aryl/*tert*-butyl ethylidene)-4,5-dihydro ethyl esters/amides -1*H*-pyrrole-3-carboxylic acids, ethyl esters of 2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-aryl-2-oxoethyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acids was carried out. The study of antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, anti-radical, antioxidant, cytotoxic activity, acute toxicity was made.