

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

*На правах рукописи*

**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)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук,  
профессор Игидов Н.М.

Пермь – 2018

## Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Синтез и биологическая активность гидразидов карбоновых кислот (Обзор литературы).....	11
1.1. Методы получения гидразинпроизводных.....	11
1.1.1. Способы синтеза гидразидов карбоновых кислот.....	11
1.1.2. Получение гидразидов ацилпировиноградных кислот.....	14
1.1.3. Получение 2-енгидразиномещенных АПК.....	18
1.1.4. Получение энгидразиномидов ацилпировиноградных кислот.....	22
1.2. Биологическая активность гидразидов.....	26
1.2.1. Биологическая активность гидразидов органических кислот.....	27
1.2.1.2. Противовирусная активность.....	28
1.2.1.3. Анальгетическая и противовоспалительная активности.....	29
1.2.1.4. Антитромботическая активность.....	30
1.2.1.5. Противосудорожная активность.....	31
1.2.1.6. Антиоксидантная активность.....	32
1.2.1.7. Противомикробная активность.....	34
1.2.1.8. Противоопухолевая активность.....	36
1.2.2. Биологическая активность АПК, имеющих в молекуле гидразиновый фрагмент.....	38
Глава 2. Объекты и методы исследования.....	42
Глава 3. Обсуждение экспериментальных результатов.....	47
3.1. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот с гидразидом бензойной кислоты.....	47

3.1.1. Синтез 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот .....	47
3.1.2. Синтез 5-арил-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоновых кислот .....	53
3.2. Синтез N'-(5-арил/ <i>трет</i> -бутил-2-оксофуран-3(2Н)-илиден)бензогидразидов.....	56
3.3. Химические свойства N'-(5-арил/ <i>трет</i> -бутил-2-оксофуран-3(2Н)-илиден)бензогидразидов.....	59
3.3.1. Дециклизация N'-(5-арил/ <i>трет</i> -бутил-2-оксофуран-3(2Н)-илиден)бензогидразидов под действием первичных и вторичных спиртов .	59
3.3.2. Дециклизация N'-(5-арил/ <i>трет</i> -бутил-2-оксофуран-3(2Н)-илиден)бензогидразидов под действием первичных аминов .....	64
2.4. Рециклизация N'-(5-арил/ <i>трет</i> -бутил-2-оксофуран-3(2Н)-илиден)бензогидразидов под действием СН-кислот.....	82
2.5. Восстановление этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/ <i>трет</i> -бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пирро-3-карбоновых кислот ...	89
Глава 4. Биологическая активность.....	95
4.1. Противомикробная активность.....	96
4.2. Противовоспалительная активность .....	98
5.3. Анальгетическая активность.....	100
4.4. Радикалсвязывающая активность.....	103
4.5. Антиоксидантная активность.....	106
4.6. Цитотоксическая активность .....	108
4.7. Острая токсичность.....	115
Глава 5. Экспериментальная химическая часть.....	117
Заключение .....	120

Список литературы .....	122
Приложения .....	148

## Введение

**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 биологических активностей, среди которых противовоспалительная, противосудорожная, противомикробная, противотуберкулезная, противовирусная, антикоагулянтная и многие другие. Также установлено, что производные ацилпировинградных кислот (АПК) проявляют большое многообразие видов 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 удобными 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 использование 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-1Н-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-1H-пиразол-3-карбоновых кислот. Получены неописанные ранее 5-замещенные 2,3-дигидро-2,3-фурандионы, содержащих 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-1H-пиррол-3-карбоновых кислот. На основании данных ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  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 № 2607920

### **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-1H-пиразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2H)-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-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот. Синтезировано 102 неописанных 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.

### **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  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  - спектроскопии, масс-спектрометрия высокого разрешения. 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 в сборнике материалов Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Современные проблемы фармацевтической науки" (г. Пермь. 2012 г.), Российской научно-практической конференция 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 конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (г. Пермь. 2017 г).

#### **Публикации.**

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

#### **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 пунктам 2 и 3 паспорта 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.

## **Глава 1. Синтез и биологическая активность гидразидов карбоновых кислот (Обзор литературы).**

Гидразиды представляют собой обширную группу органических производных гидразина, содержащих функционально активную группу -  $C(=O)NHN(R)(R_1)$ , где R, R<sub>1</sub> могут являться как атомами водорода, так и любыми другими радикалами.

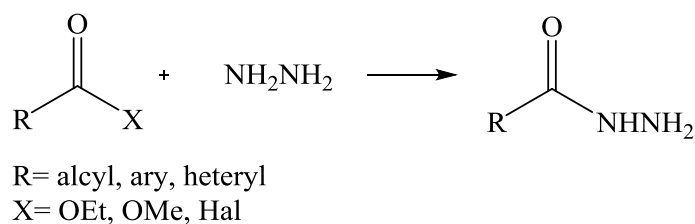
Первые литературные данные о них относятся к концу XIX в и связаны с именем Теодора Курциуса, синтезировавшего гидразин и различные его функциональные производные, в т.ч. и гидразиды карбоновых кислот (ГКК) [1]. С тех пор интерес к этим соединениям неуклонно растет. Данный интерес обусловлен возможностью использования ГКК в качестве соединений, обладающих огромным фармакологическим потенциалом. Среди этих молекул обнаружены вещества с антимикробной, анальгетической, противовоспалительной, цитостатической, антипротозойной, кардиопротективной, противовирусной, антиагрегантной и психотропной активностями [2-7].

Настоящий обзор посвящен способом получения, химическим свойствам и биологической активности ГКК.

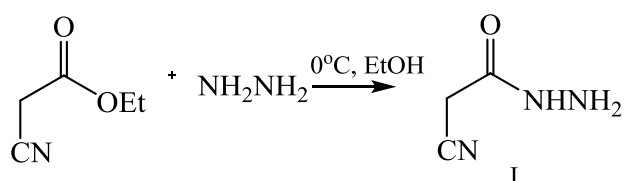
### **1.1. Методы получения гидразинпроизводных**

#### **1.1.1. Способы синтеза гидразидов карбоновых кислот**

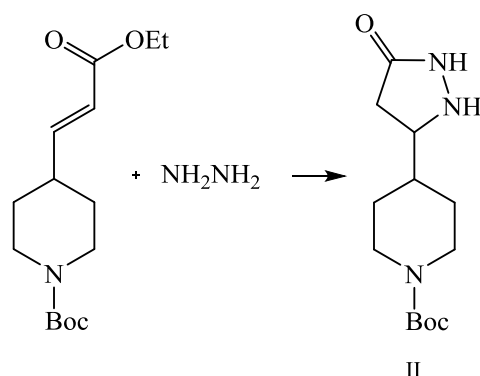
Классическим методом получения ГКК является взаимодействие замещенного или незамещенного гидразина с различными ацилпроизводными, к которым относятся галогенангидриды, ангидриды, сложные эфиры карбоновых кислот (схема 1) [8]



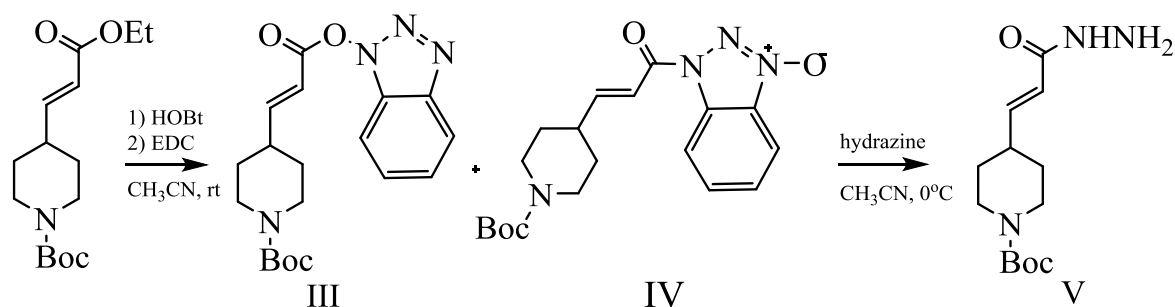
Так цианоацетогидразид **I** был получен с выходом 93% при осторожном добавлении гидразин гидрата к этилцианоацетату при температуре 0°C (схема 2)[9].



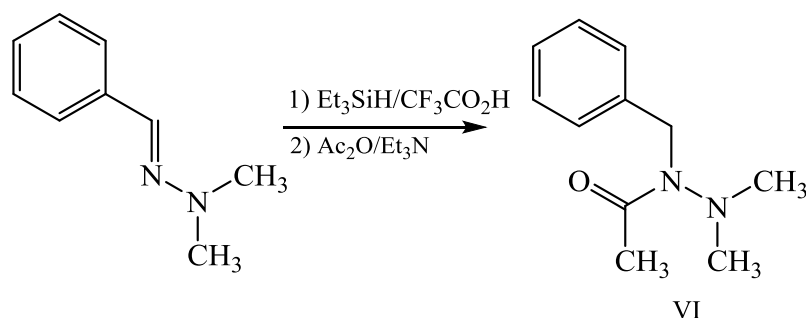
Однако метод гидразинолиза сложных эфиров не всегда применим. При использовании  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных эфиров основными продуктами реакции будет являться производные пиразолидин-3-она **II**, в результате нежелательной реакции циклизации типа Михаэля (схема 3).



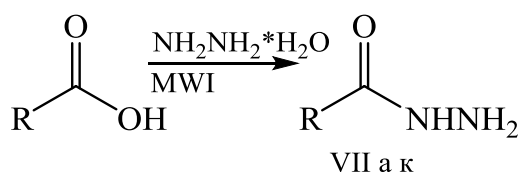
Для преодоления этой проблемы *Zhang at al.* разработали методику, включающую предварительное получение активированных сложных эфиров **III**, **IV** с последующей реакцией с гидразином для получения желаемых гидразидов **V** [10]. В качестве активатора применяли смесь 1-гидроксисбензотриазола (HOBT) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимида гидрохлорида (EDC) (схема 4).



Интересный способ получения ди- и тризамещенных гидразидов был описан группой итальянских исследователей. Ими был предложен метод восстановления гидразонов с одномоментной реакцией *in situ* с производным карбоновой кислоты, приводящей к получению гидразидов **VI** соответствующих кислот с хорошими выходами (схема 5) [11].



В литературе встречаются многочисленные публикации о применении микроволнового синтеза для получения гидразидов [12-15]. Несомненным плюсом подобных реакций является высокий E (environmental)-фактор, что позволяет говорить о принадлежности их к области green-химии [16]. Реакция проходит в одну стадию в отсутствие растворителя, давая в качестве продуктов гидразиды **VII** а-к с выходами 79- 90% (схема 6).

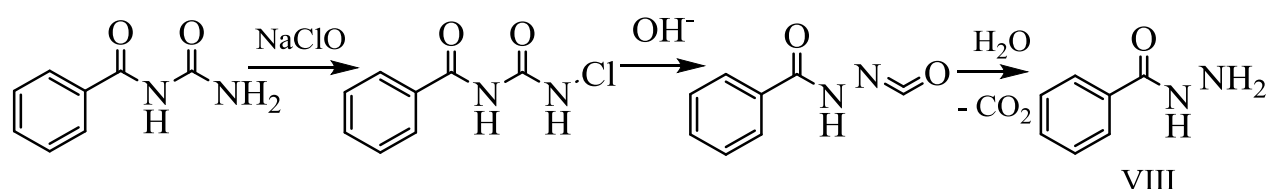


VII: R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 2,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(в), 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(з), 2-HO, 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(и), 4-t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(к)

Еще одним экологичным методом получения ацильных производных гидразина является ферментативный синтез. [17, 18]. Катализаторами процесса служат различные ферменты, такие как амидаза *Rhodococcus rhodochrous* или Amano PS липаза.

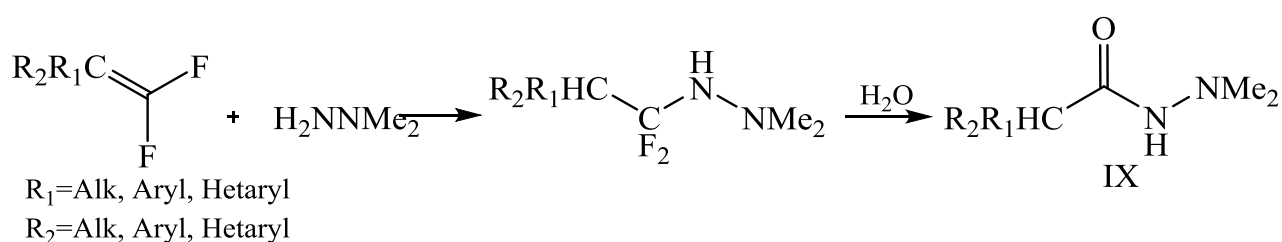
Кроме приведенных выше реакций существует еще несколько альтернативных способов получения гидразидов, имеющих скорее историческое значение. Сюда относится обработка ацилированных мочевиных солями хлорноватистой кислоты. Образование целевого продукта **XIII** проходит через стадию образования N-галогенокарбамида и изоцианата (схема 7). [19]

Схема 7



Следующий метод синтеза ацилгидразинов **IX** состоит присоединения замещенных гидразинов к 1,1-дифторалкенам, с последующей стадией гидролиза образующихся интермедиатов (схема 8). [20]

Схема 8

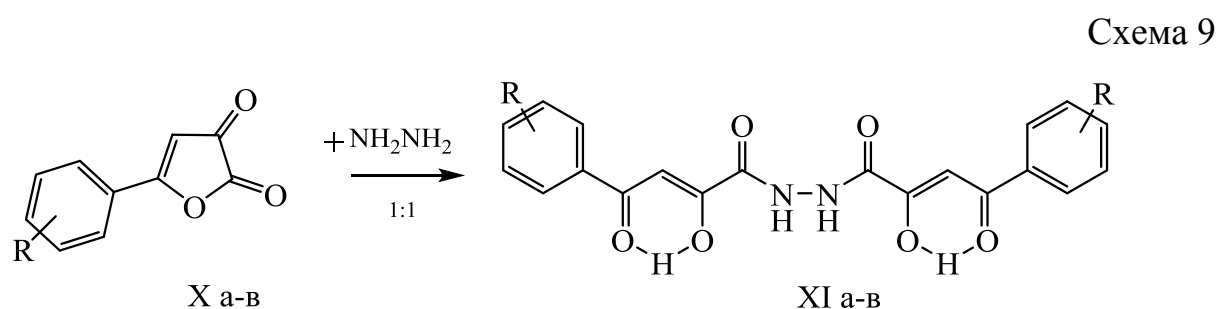


### 1.1.2. Получение гидразидов ацилпировиноградных кислот

Однако далеко не всегда возможно получить гидразиды кислот напрямую из кислот или их производных по карбоксильной группе (эфиров, амидов). Так для ацилпировиноградных кислот (АПК) продуктами взаимодействия их эфиров или амидов с аминами и производными гидразина будут 2-амино/гидразино производные АПК [21-25]. Это связано с тем, что в растворах преобладает

енольная форма АПК. Наиболее удобным лабораторным способом получения гидразидов АПК является реакция дециклизации 5-алкил/арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов (АФД) под действием гидразина или его производных.

В случае использования в качестве нуклеофила незамещенного гидразина строение продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов. При соотношении гидразингидрат: АФД 1:1 в качестве продуктов выделяется бис-гидразиды АПК XI(a-в) (Схема 9) [26, 27].

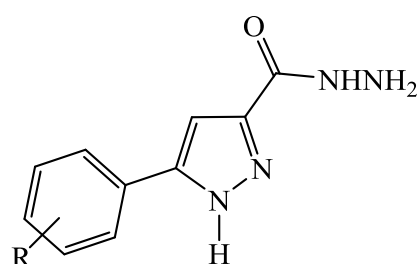


X, XI: R=H(a), 4-Me(б), 4-MeO(в)

Реакция идет, вероятно, через образование гидразида АПК, свободная аминогруппа которого вступает в реакцию со второй молекулой ФД с образованием бис-производного.

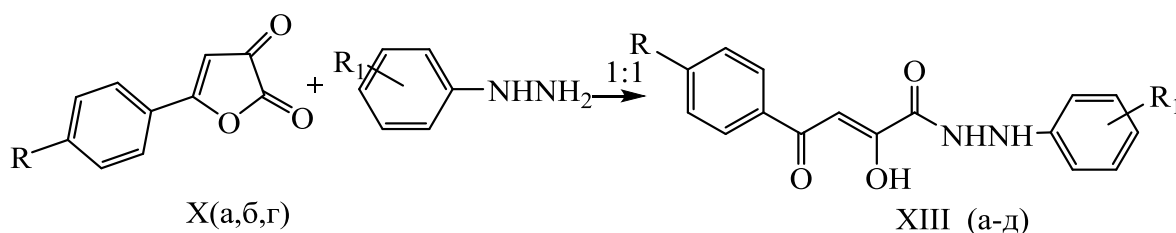
В случае избытка гидразина в качестве продуктов образуются производные соответствующих пиразол-3-карбоновых кислот XII (a-в) (Рисунок 1) [26, 27].

Рисунок 1



XII: R=Ph(a), 4-Me(б), 4-MeO(в)

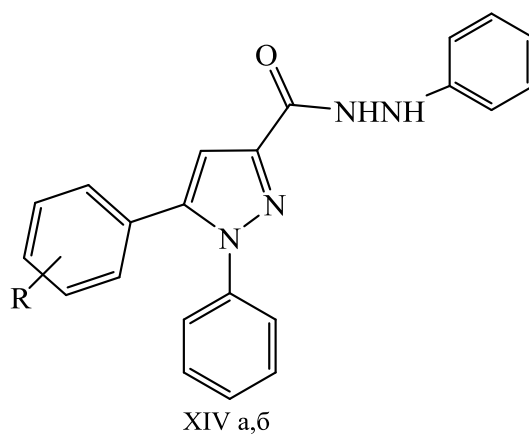
При использовании в качестве нуклеофильного реагента замещенных гидразинов реакция протекает аналогичным образом. При соотношении реагентов 1:1 образуются арилгидразиды АПК XIV (a-в) (Схема 10)[28].



X: R=Cl(г), XIII: R<sub>1</sub>=H, R=H(a), 4-Me(б), 4-Cl (в), R<sub>1</sub>=2,4-(NO<sub>2</sub>), R=Me(гд), Cl(д)

При избытке арилгидразина, так же, как и в случае незамещенного гидразина, образуются производные пиразол-3-карбоновых кислот XV(a,б) (Рисунок 2) [28].

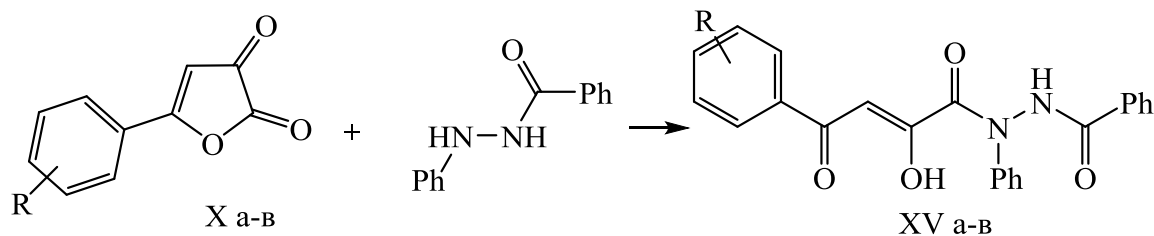
Рисунок 2



XIV: R=H(a), 4-Me(б)

В конце 70-х гг. XX века группа исследователей под руководством Андрейчикова Ю.С. предложили и запатентовали метод синтеза N-бензоил-N<sup>1</sup>-фенилгидразидов АПК XV (a-в) (Схема 11) [29].

Схема 11



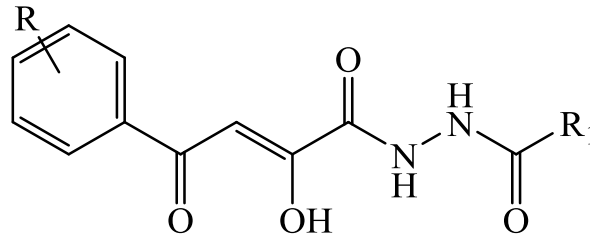
X, XV: R= H (a), 4-Me(б), 4-Cl(в)

Это положило начало серии исследований, посвященных синтезу и изучению биологической активности N<sup>2</sup>-ацилгидразидов АПК. В последующие



несколько десятилетий изучению этой группы соединений было посвящено значительное количество публикаций (Рисунок 3) [21-41].

Рисунок 3

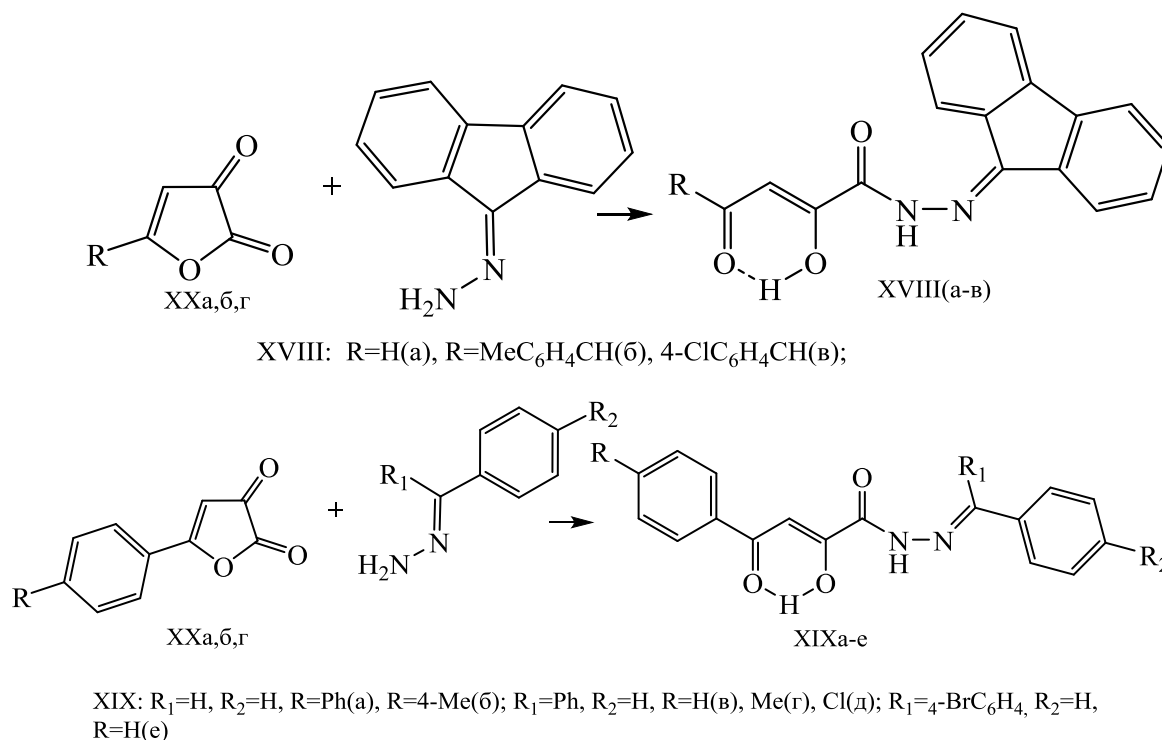


XVI-XVII

XVI: R=Br, R<sub>1</sub>=Ph (а), R=Cl, R<sub>1</sub>=2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), R=H, R<sub>1</sub>=3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), R=4-Me R<sub>1</sub>=3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), R=4-Cl, R<sub>1</sub>=3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-Br, R<sub>1</sub>=3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), R=H, R<sub>1</sub>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), R=4-Me, R<sub>1</sub>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и), 4-EtO, R<sub>1</sub>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к), R=4-Cl, R<sub>1</sub>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (л), R=4-Br R<sub>1</sub>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (м); R<sub>1</sub>=2-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H(н), R<sub>1</sub>=2-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=Me(о), R<sub>1</sub>=2-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2,4-Me<sub>2</sub>(п), R=2-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=EtO(р), R=3-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H(с), R=3-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=Me(т), R<sub>1</sub>=3-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=2,4-Me<sub>2</sub>(у), R<sub>1</sub>=3-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-EtO(ф), R<sub>1</sub>=3-HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Cl(х), R<sub>1</sub>=3-BrC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H(ц), R<sub>1</sub>=3-BrC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Me(ч), R<sub>1</sub>=3-BrC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Cl(ш), R<sub>1</sub>=2-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H(щ), R<sub>1</sub>=2-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Me(ы), R<sub>1</sub>=2-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Cl(э), R<sub>1</sub>=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H(ю), R<sub>1</sub>=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-MeO(я), R<sub>1</sub>=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-EtO(аа), R<sub>1</sub>=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-Cl(аб), R<sub>1</sub>=2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R=H(ав); R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=H(ар), R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=4-Me(ад), R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=4-Cl(ае), R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=4-EtO(аж), R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R=2,4-Me<sub>2</sub>(аз), R<sub>1</sub>=CF<sub>3</sub>, R=H(аи), R<sub>1</sub>=CF<sub>3</sub>, R=4-Br(ак), R<sub>1</sub>=CF<sub>3</sub>, R=4-O<sub>2</sub>N(ал);

XVII: R=H, R<sub>1</sub>=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(а), R=4-Me, R<sub>1</sub>=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), R=4-MeO, R<sub>1</sub>=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), R=4-EtO, R<sub>1</sub>=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), R=4-Cl, R<sub>1</sub>=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(д), R=H, R<sub>1</sub>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(е), R=4-Me, R<sub>1</sub>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), R=2,4-Me<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), R=4-MeO, R<sub>1</sub>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), R=4-EtO, R<sub>1</sub>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(к), R=4-Cl, R<sub>1</sub>=C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO(л), R<sub>1</sub>=C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO, R=4-Me(м), R<sub>1</sub>=C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO, R=4-EtO(н), R<sub>1</sub>=C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO, R=4-Cl(о), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=H(п), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-Me(р), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-MeO(с), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=2,4-Me<sub>2</sub>(т), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-MeO(у), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-EtO(ф), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-Br(х), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-Cl(ц), R<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N, R=4-O<sub>2</sub>N(ч), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=H(ш), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=4-Me(щ), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=2,4-Me<sub>2</sub>(ы), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=4-MeO(э), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=4-EtO(ю), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N, R=4-Cl(я), R<sub>1</sub>=C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, R=4-Me(аа);

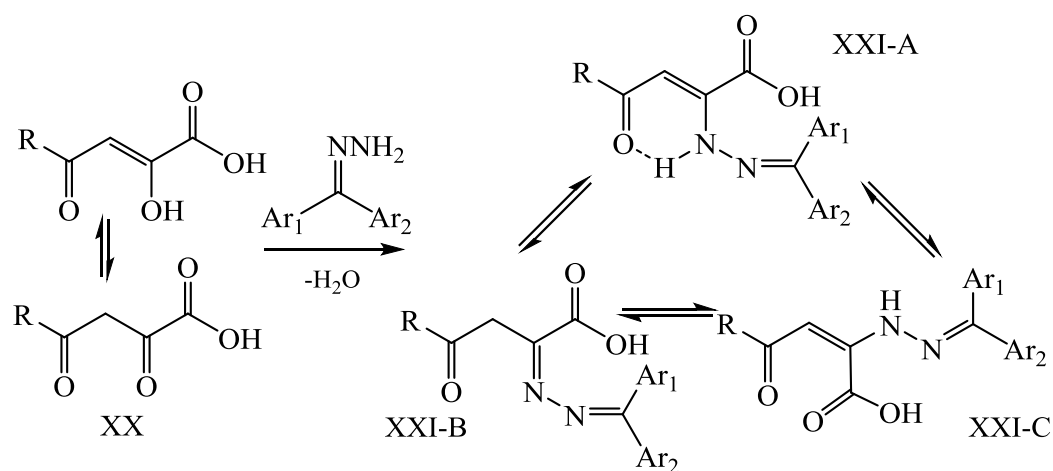
Синтезированные соединения продемонстрировали наличие широкого спектра биологической активности, что сделало эти вещества перспективными объектами для поиска новых фармакологических препаратов. С целью расширения пула подобных соединений в качестве гидразинового компонента были использованы гидразоны карбонильных соединений. Данные реакции протекали в мягких условиях давая в качестве продуктов ацилгидразиды XVIII-XIX (а-з) (схема 12) [42-45].



Из вышеизложенного материала можно сделать вывод, что взаимодействие АФД (X) с гидразинами проходит по классическому механизму нуклеофильного присоединения и приводит к образованию продуктов дециклизации.

### 1.1.3. Получение 2-енгидразиномещенных АПК

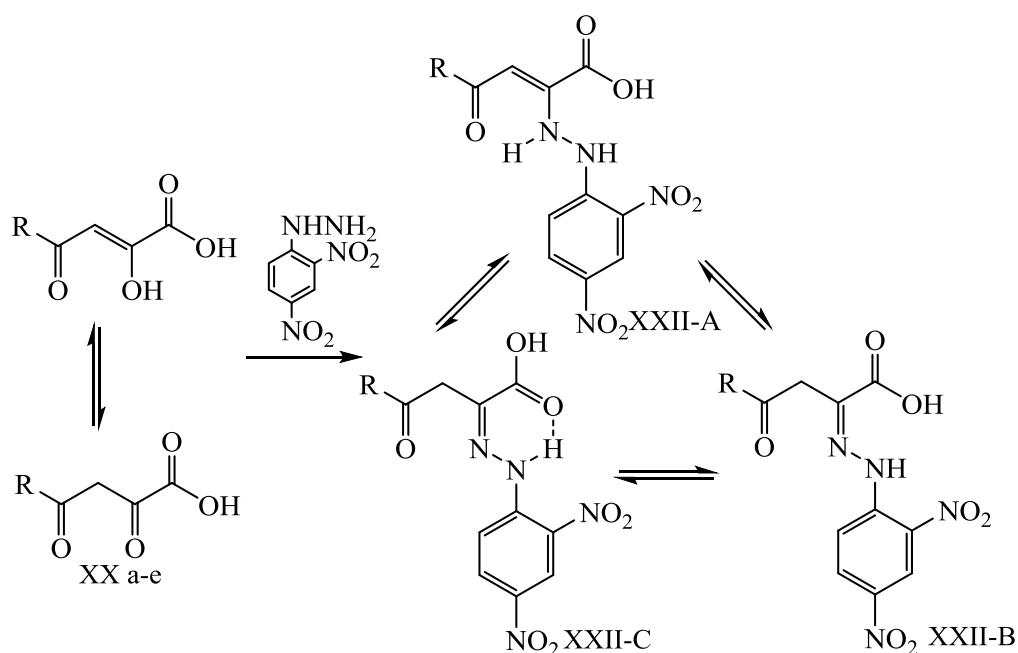
Известно, что АПК взаимодействуют с гидразонами различных кетонов при нагревании в среде спирта, ацетонитрила, уксусной кислоты или толуола (схема 13) [46-51]. Это согласуется с данными кванто-механической модели, которая говорит о том, что именно второй атом С должен подвергаться нуклеофильной атаке.



XX: R=Ph(a), R=(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C(б); XXI: Ar<sub>1</sub>=Ar<sub>2</sub>=Ph, R=Ph(a), Ar<sub>1</sub>=Ph, Ar<sub>2</sub>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=Ph(б), Ar<sub>1</sub>=Ph, Ar<sub>2</sub>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C(в)

В результате данной реакции образуются 2-енгидразинозамещенный АПК, которые в растворенном состоянии подвержены гидразин-гидразонной тавтомерии (формы XXI-A – XXI-C). В кристаллическом состоянии соединения находятся в виде формы XXI-A, что можно объяснить стабилизирующим действием внутримолекулярной водородной связи [49, 50, 52, 53].

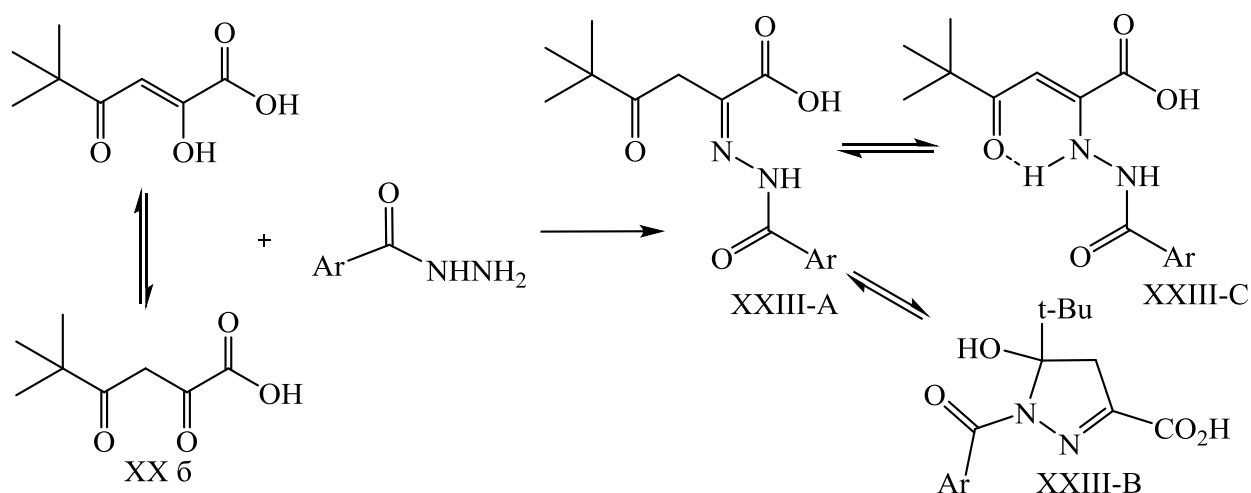
В подобную реакцию кроме гидразонов кетонов может быть вовлечен 2,4-динитрофенилгидразин. Реакция проходит в среде этилового спирта или толуола при непродолжительном нагревании (схема 14). В результате реакции образуются производные АПК, несущие при втором атоме углерода 2,4-динитрофенилгидразинильный радикал. Выходы реакции варьируются от 37 до 94% [28; 47, 49, 50, 53].



XX, XXII: R=Ph(a), C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(б), CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(в), 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(г), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(д), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е)

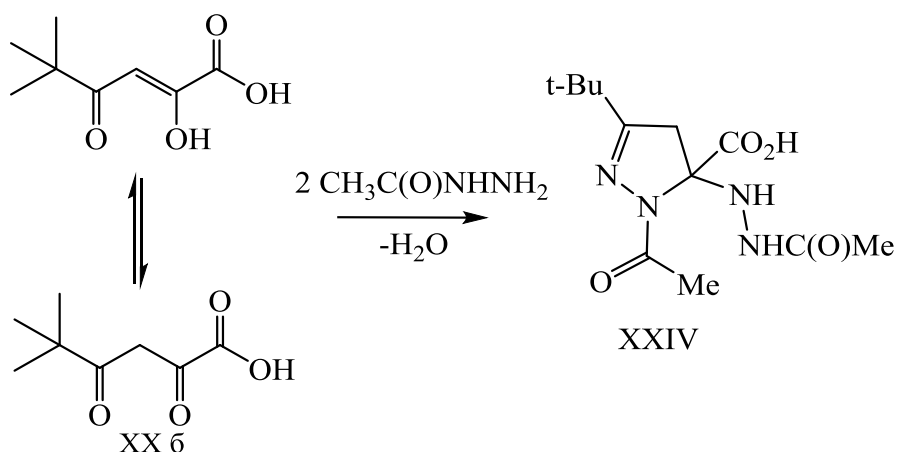
Реакции пивалоилпировиноградной кислоты с гидразидами кислот могут давать продукты различного строения (схема 15). При использовании гидразидов ароматических кислот в качестве продуктов реакции выделяют 2-ароилгидразонопроизводные пивалоилпировиноградной кислоты (XXIII-A), в растворах которых присутствует как 2-енацилгидразиновая (XXIII-C), так и кольчатая пиразолиновая (XXIII-B) таутомерные формы. В кристаллическом состоянии данное вещество существует исключительно в форме XXIII-C, что объясняется стабилизацией образующейся внутримолекулярной водородной связи.

Схема 15



В случае проведения реакции с участием гидразида уксусной кислоты образуется продукт взаимодействия АПК с двумя молекулами гидразида – пиразолин-4-карбоновая кислота (XXIV) [54].

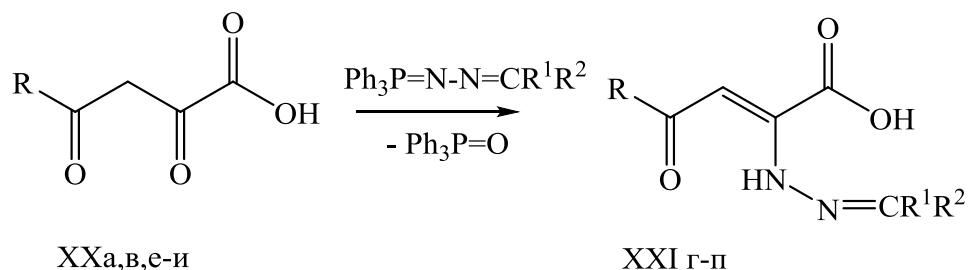
Схема 16



Еще одним способом получения соединений типа XXI является реакция Штаудингера, заключающаяся во взаимодействии АПК с трифенилфосфазинами. Этот метод подробно изучен пермскими учеными Пулиной Н.А и Катаевым С.С [52,60]. Реакция протекает в среде апротонного растворителя при эквимольном соотношении реагентов в отсутствие катализатора. Замещение проходит по α-кетонной группе 2,4-диоксо формы АПК (Схема 16). Несомненным преимуществом реакции является возможность проведения ее при комнатной

температуре. Полученные соединения XXI г-п представляют собой желтые кристаллические вещества растворимые в толуоле, нерастворимые в гексане и воде.

Схема 17

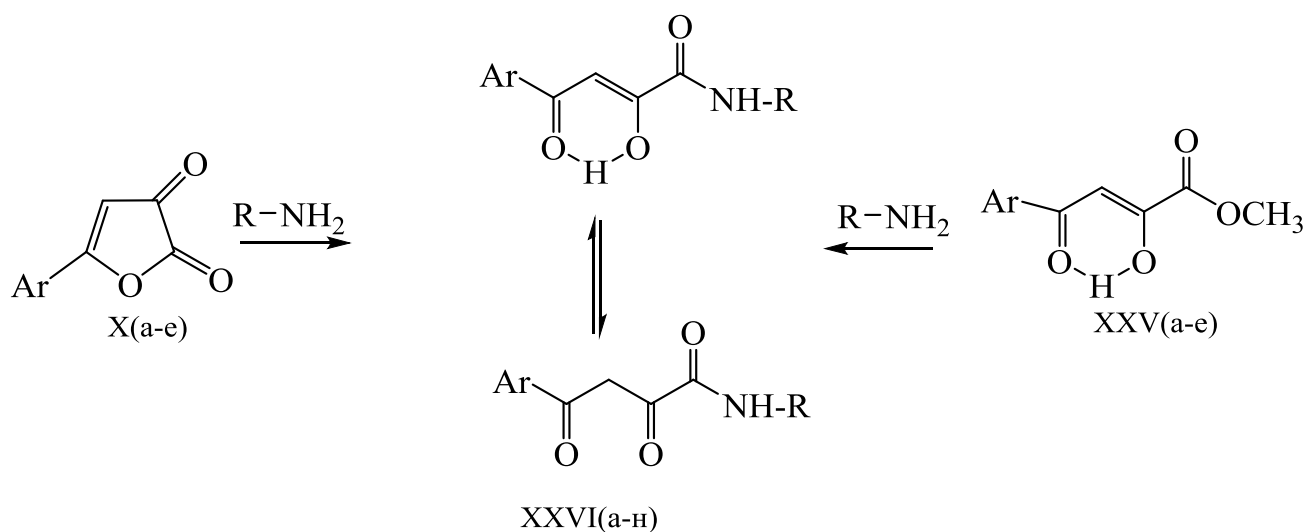


XX: R=H(а), Me(в), Br(е), MeO(ж), Cl(з), EtO(и); XXI: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Ph, R=H(г), Me(д), MeO(е), Br(ж), Cl(з); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O), R= Me(и), MeO(к); R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O), R=H(л), Me(м), MeO(н), EtO(о), Cl(п).

#### 1.1.4. Получение энгидразиномидов ацилпировиноградных кислот

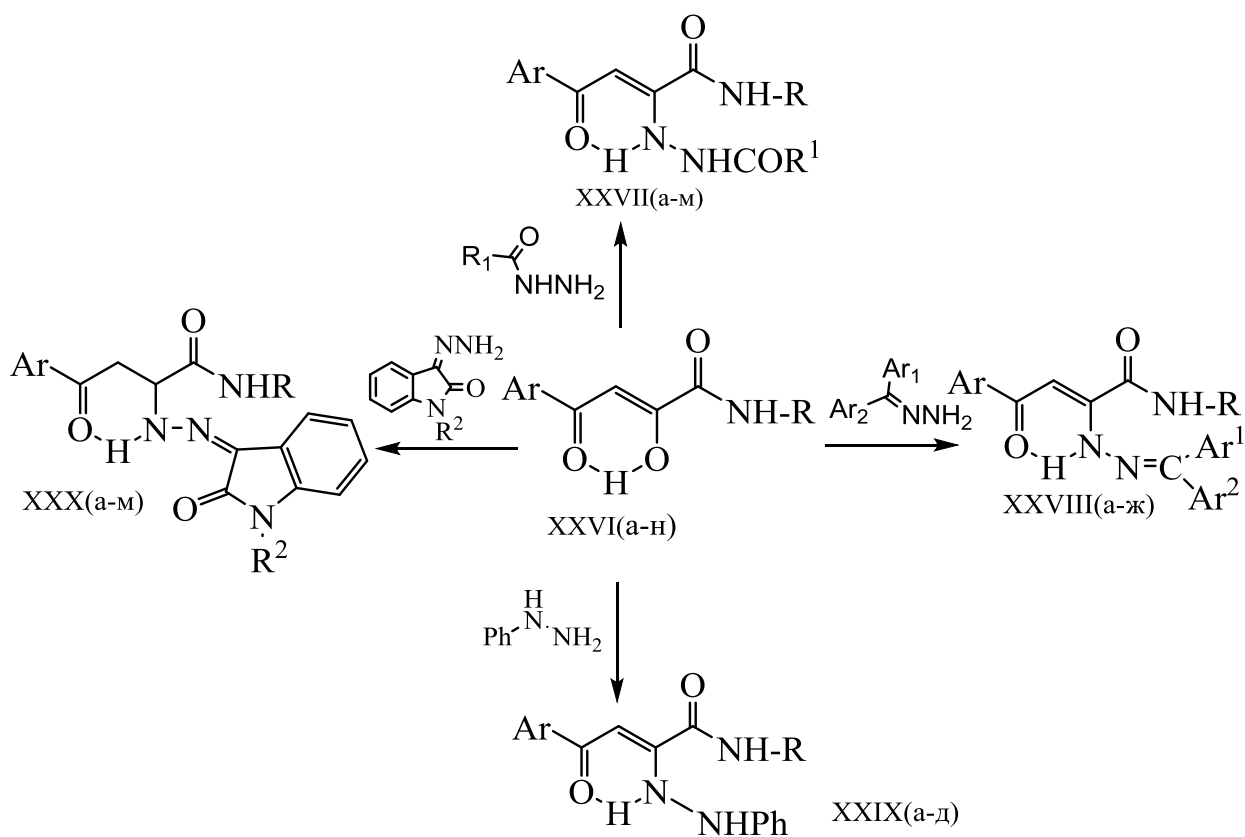
В литературе встречается несколько подходов к синтезу энгидразиномидов АПК.

Первый метод получения энгидразиномидов АПК заключается и взаимодействии амидов АПК с замещенными гидразинами. Изначально амиды АПК(XXVI) получают дециклизацией 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов (X) под действием различных аминов [55-64]. Исходные амиды АПК (XXVI) могут быть получены в результате аминолиза сложных эфиров АПК (XXV) первичными аминами (схема 16) [58-60, 65, 66].



X, XXV; Ar = Ph(a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 2,4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(в), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е); XXVI: Ar=Ph, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(a), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(д), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(е), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(к), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(л), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(м), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(н).

На следующем этапе полученные амиды АПК подвергают действию замещенных производных гидразина, что приводит к получению 2-енгидразиномидов АПК XXVII - XXX (схема 17). Реакция проходит в среде толуола при нагревании с обратным холодильником в течение 10-15 минут [63, 68-75].



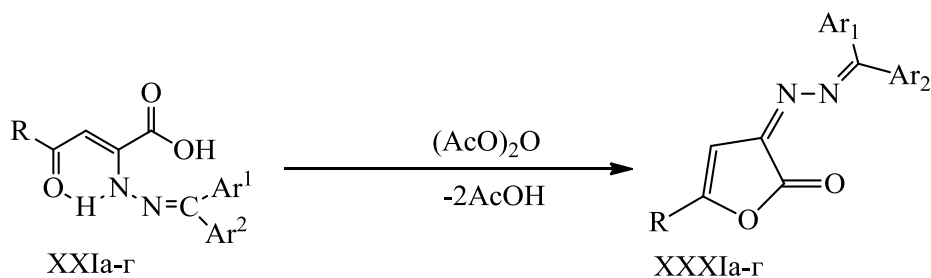
XXVI: Ar=Ph, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(a), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(д), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(е), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(к), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(л), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(м), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(н). XXVII: Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(а), Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в); Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(д), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(е), Ar=Ph, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), Ar=Ph, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(к), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(л), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(м). XXVIII: Ar=Ph, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(а), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ph, Ar<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(г), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(д), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(ж). XXIX: Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(а), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS(г), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS(д), XXX: Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=H(а), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=H(б), Ar=H, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=H(в), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=H(г), Ar=Ph, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(д), Ar=4-Cl, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(е), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(е), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(ж), Ar=Ph, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(з), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(и), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(к), Ar=H, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(л), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(м).

По второму методу энгидразианоамиды АПК XXVI получают дециклизацией гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных аминов.



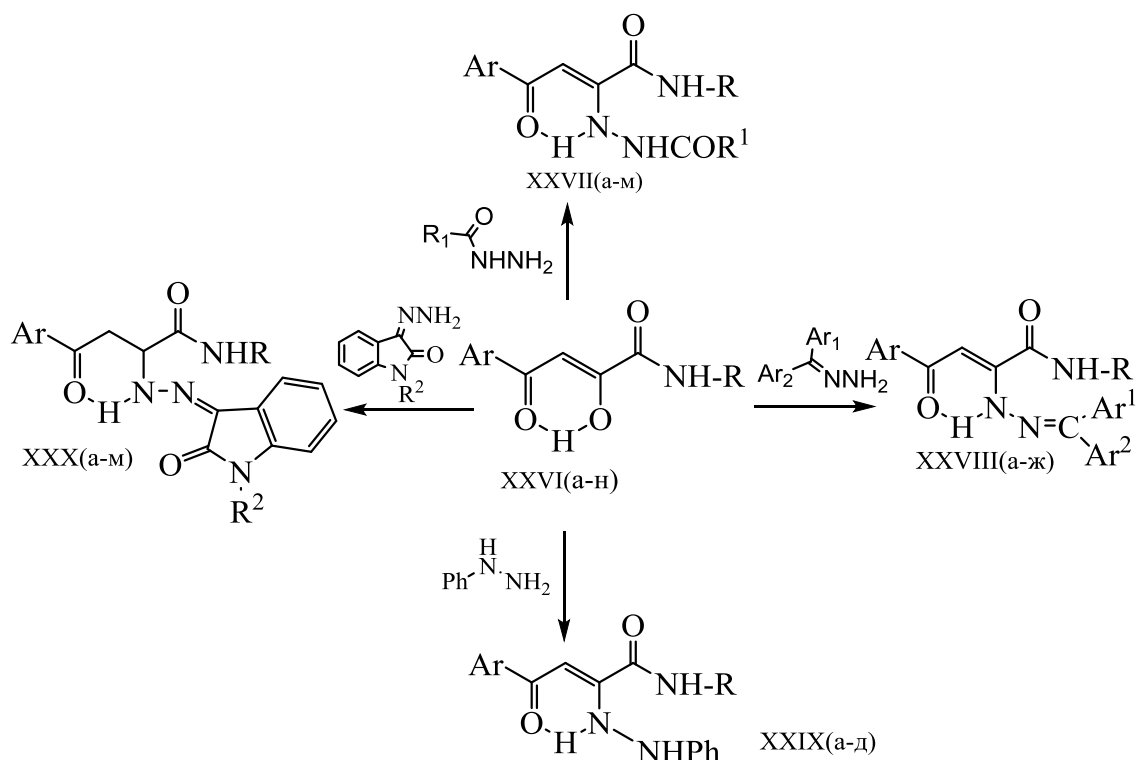
Первоначально синтезируют замещенные-3-гидразоны-2,3-дигидро-2,3-фурандионов (XXXIa-г) (схема 18).

Схема 20



XXI, XXXI: R=Ph, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(a), R=Ph, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), R=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(в),  
Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г);

На заключительном этапе ранее полученные гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов вводят в реакцию с первичными аминами. Это приводит к раскрытию цикла с образованием 2-енгидразиномидов АПК XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV [60] (схема 19).



XXVI: Ar=Ph, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(a), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(д), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(е), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(к), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N(л), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(м), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S(н). XXVII: Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(а), Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в); Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(г), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(д), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(е), Ar=Ph, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(ж), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(з), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(и), Ar=Ph, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(к), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(л), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, R<sup>1</sup>=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(м). XXVIII: Ar=Ph, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(а), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ph, Ar<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(г), Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(д), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph(ж). XXIX: Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(а), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(б), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N(в), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS(г), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS(д), XXX: Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=H(а), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=H(б), Ar=H, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=H(в), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=H(г), Ar=Ph, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(д), Ar=4-Cl, R=C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(е), Ar=Ph, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(е), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(ж), Ar=Ph, R=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, R<sup>2</sup>=H(з), Ar=Ph, R=2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(и), Ar=Ph, R=3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(к), Ar=H, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(л), Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>(м)

## 1.2. Биологическая активность гидразидов

Гидразиды кислот в зависимости от их структуры могут демонстрировать самые разнообразные биологические свойства. Многие исследователи

синтезировали эти соединения в качестве целевых структур и оценивали их на предмет влияния на живые организмы. Так было показано, что среди них есть вещества с антимикробной, анальгетической, противовоспалительной, цитостатической, антипротозойной, кардиопротективной, противовирусной, антиагрегантной и психотропной активностями [2-7].

## 1.2.1. Биологическая активность гидразидов органических кислот

### 1.2.1.1. Противотуберкулезная активность

*Kucukguzel et al.* синтезировали две серии 4-тиазолидинонов и тиосемикарбазидов, полученных из гидразида дифлуналиса, и подвергли скринингу на их антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis*. Было установлено, что XXXII (рисунок 4) обеспечивает 25%-ное ингибирование микобактериального роста *M. tuberculosis* при концентрации 6,25 мкг/мл [76].

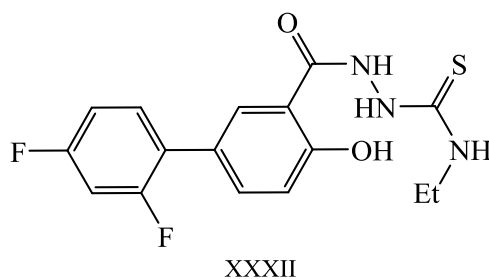
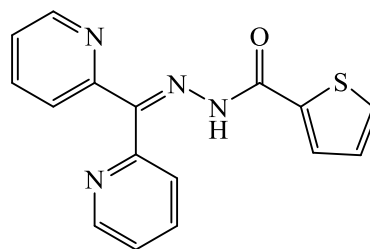


Рисунок 4

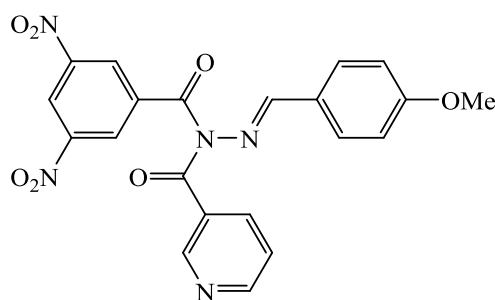
С целью поиска новых веществ с противотуберкулезной активностью *Pavan et al.* синтезировали соединений на основе тиосемикарбазонов, семикарбазонов, дитиокарбазатов и гидразидов / гидразонов и оценивали их против *M. tuberculosis*. Было обнаружено, что соединение XXXIII (рисунок 5) является наиболее активным (МИК = 1,56 мкг/мл) среди синтезированных производных гидразидов/гидразонов тиофен-2-карбоновой кислоты. Это показатель превосходит даже препараты первой и второй линии, которые обычно используются для лечения туберкулеза [77].



XXXIII

Рисунок 5

*Kumar et al.* синтезировали серию гидразидов бензойной и никотиновой кислот и оценивали их противотуберкулезную активность в отношении штамма *M. tuberculosis*. Минимальная ингибирующая концентрация соединения XXXIV (рисунок 6) была равна  $3,5 \cdot 10^{-3}$  мкМ/мл, что превышает МИК распространенного противотуберкулезного препарата ларусана (МИК  $6,2 \cdot 10^{-3}$ ) [78-81]



XXXIV

Рисунок 6

### 1.2.1.2. Противовирусная активность

Исследование противовирусной активности соединений, имеющих в своем строении гидразидный фрагмент проводилось на различных вирусных объектах. Было установлено, что данные соединения оказывают влияние на вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус [82-85], вирус гепатита А [86-88], ВИЧ [89-94].

Так, *Jin et al.* синтезировали серию соединений ацилгидразонов, несущих естественные боковые цепи аминокислот, в качестве ингибиторов внедрения ВИЧ. Соединения, несущие в боковой цепи фрагмент L-гистидина, имели хорошую противовирусную активность. Наиболее выдающиеся результаты

продемонстрировали соединения XXXVa,б (рисунок 7) со значениями  $EC_{50}$  0,56  $\mu$ M и 0,41  $\mu$ M и значениями терапевтического индекса выше 179 и 244 соответственно [90].

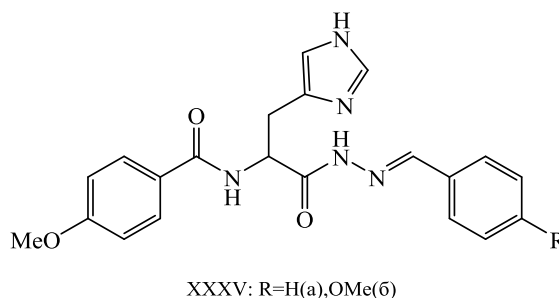


Рисунок 7

### 1.2.1.3. Анальгетическая и противовоспалительная активности

Почти все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, диклофенак и фенопрофен при клиническом применении проявляют токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта из-за прямого контакта свободных карбоксильных групп активного вещества со слизистой оболочкой и неселективного ингибирования фермента циклооксигеназы [95]. Поэтому поиск безопасных и малотоксичных препаратов является весьма актуальным. Обширную базу структур для исследований в этой области представляют молекулы, включающие гидразидный фрагмент.

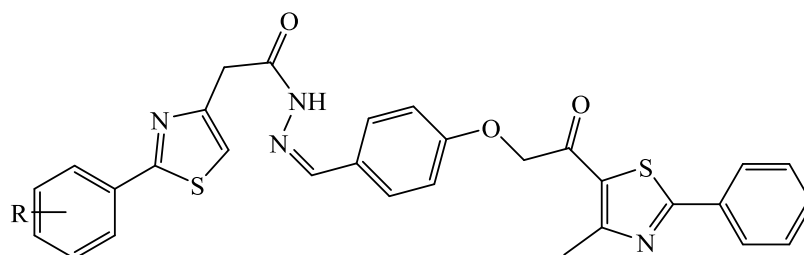
Группа пермских ученых установила, что среди замещенных гидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот встречаются соединения с противовоспалительной активностью, значительно превышающей активность препаратов сравнения – амидопирин и мекенамовой кислоты. [96-99]

В зарубежной научной литературе, опубликованной за последнее десятилетие интерес к поиску эффективных и безопасных НПВП все больше возрастает. Такой вывод можно сделать по числу встречающихся публикаций. [100 - 113]

Данный вид активности так же был выявлен у гидразидов 4-(N-г-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминовых кислот [114], 4-гидрокси-4-

метил-2-оксо-6- фенилциклогексан-1-карбоновых кислот [115] , 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновой кислоты [116], N',N'-диалкилгидразидов алифатических карбоновых кислот [117] , N-замещенной антралиновой кислоты [118,119]

В 2010 году группа румынских исследователей синтезировала ряд новых ацилгидразонов, несущих 2-арилтиазольный фрагмент, реакцией конденсации между производными 4-[2-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)-2-оксо-этокси] бензальдегида и 2, 3 или 4-(2-арилтиазол-4-метокси)бензальдегида и различными гидразидами карбоновых кислот. Эти соединения тестировали *in vivo* на наличие противовоспалительной активности при остром экспериментальном воспалении. Была оценена реакция ответа острой фазы, активность фагоцитов и синтез эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Соединения XXXVI а, б (рисунок 8) оказали наибольшее ингибирующее влияние на синтез эндотелиального релаксирующего фактора, чем мелоксикам - контрольный препарат, являющийся селективным ингибитором ЦОГ-1 [100].



XXXVI: R=4-Me(a), 3-CF<sub>3</sub>(б)

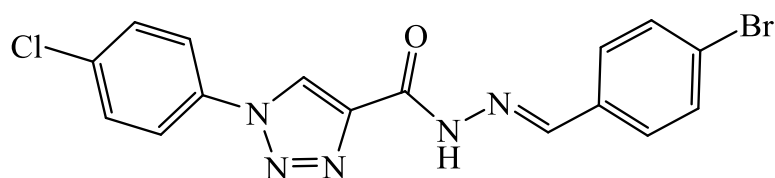
Рисунок 8

#### 1.2.1.4. Антитромботическая активность

Определение антитромботической активности проводилось по различным методикам. Искомая активность оценивалась по способности соединений тормозить агрегацию тромбоцитов (кровь белых новозеландских кроликов весом 2,5-3,0 кг, мышей альбиносов 18-25 г, человеческая кровь, взятая у здоровых добровольцев). Активацию тромбообразования проводили тромбином, АДФ, суспензией коллагена или арахидоновой кислотой. В качестве объектов исследовались различные соединения, имеющие в структуре гидразидный

фрагмент: 10Н-фенотиазин-1-ацилгидразонов [120], фенилуксусной кислоты [121], N-замещенные фенил-1,2,4-триазол-4-ацилгидразоны [122], N-замещенные фениламино-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-4-карбогидразиды [123], тиенилацилгидразоны [124], гидразиды арилсульфоновых кислот [125].

Так, синтезированный *Cunha et al.* 4-бромбензилиденгидразид 1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты XXXVII (рисунок 9) проявлял наибольшее ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном ( $IC_{50} = 21,6 \pm 0,4$  мкМ) и арахидоновой кислотой ( $IC_{50} = 2,2 \pm 0,06$  мкМ) на 80 и 100% соответственно. Что интересно, АДФ-индуцированную агрегацию данное соединение снизило только на 2%.



XXXVII

Рисунок 9

### 1.2.1.5. Противосудорожная активность

Оценку противосудорожной активности проводили тестом максимального электрошока (50 мА, 0,2 с, 50 Гц) и коразолиндуцированных судорог (150 мг/кг) [126- 129]. В качестве исследуемых соединений выступали гидразиды, имеющие в структуре имидазольный фрагмент [126], гидразидные производные ГАМК [127], гидразиды замещенных никотиновой и изоникотиновой кислот [128-131], моногидразиды дикарбоновых кислот [132], гидразиды бензоксазолилкарбоновых кислот [133]. Все соединения показали эффект, значительно превосходящий препараты сравнения. Так, в работах *Kulandasamy et al.* [134, 135], опубликованных в 2009 году, освещается синтез гидразидов 3,4-бисалкокси-N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-бис-(бензилиден)тиофен-2,5-дикарбоновых кислот из этилтиодигликолята с помощью многоступенчатых реакций.

Противосудорожная активность синтезированных веществ определялась после внутрибрюшинного введения на трех моделях судорог, которые включают в себя максимальный электрошок, подкожное введение коразола и 6 Гц-индуцированные судороги. Кроме того оценивалась их нейротоксичность. Соединение XXXVIII (рисунок 10), представляющее 4-нитрофенилзамещенный-3,4-дигептилокситиофен, стало наиболее активным противосудорожным соединением без признаков нейротоксичности среди всех синтезированных производных.

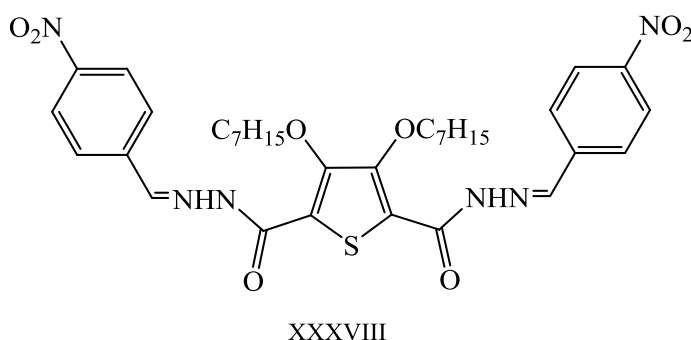


Рисунок 10

SAR-анализ показал, что для появления противосудорожного эффекта необходимо наличие длинной цепочки атомов углерод (4-6) и гетероциклического компонента, содержащего атом серы или азота при гидразидном фрагменте [136].

#### 1.2.1.6. Антиоксидантная активность

В литературе последних десятилетий масса работ посвящена поиску антиоксидантных веществ среди гидразидов органических кислот. Существует множество методик оценки антиоксидантной активности [137], но наиболее распространенным является реакция свободных радикалов (ДФПГ, 2,2'-азинобис-3-этилбензтиазолин-6-сульфоная кислота) с исследуемым веществом с последующей фотометрической оценкой результата. Препаратами сравнения выступают тролокс - водорастворимый аналог витамина Е (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), манитол, аскорбиновая кислота. В экспериментах изучались гидразидсодержащие аналоги мелатонина [138, 139],



гидразиды галловой кислоты [140], гидразиды производных бензойной кислоты [141], гидразид пиразоло[3,4-*b*]пиридинуксусной кислоты [142], бензилиденгидразид 4-хиназолилмеркаптоуксусной кислоты [143], замещенные и незамещенные гидразиды 1,3-тиазол-2-карбоновых кислот [144].

В работе [145] изучались антиоксидантные свойства ацилгидразонов сиреневого альдегида (3,5-диметокси-4-гидроксibenзальдегид). Оценивалась способность уменьшать концентрацию ДФПГ, устранение радикальной активности катион-радикала 2,20-азинобиса (3-этилбенттиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS<sup>•+</sup>), ингибировать образование супероксид аниона, а также влияние на окисление липопропротеидов низкой плотности (ЛПНП). Достаточно простым и информативным является метод изучения уменьшения концентрации свободных радикалов. Он основан на измерении непрерывного снижения абсорбции УФ-излучения этанольного раствора стабильного свободного радикала ДФПГ при 517 нм в присутствии тестируемых соединений. Антирадикальную активную активность выражали в виде количества антиоксиданта, необходимого для снижения начальной концентрации DPPH на 50% (эффективная концентрация) EC<sub>50</sub>. Наилучший антирадикальный эффект (EC<sub>50</sub>=17 мкМ) был обнаружен у соединения XXXIX (рис. 11). Данное значение в 16 раз выше, чем у препарата сравнения – тролокса.

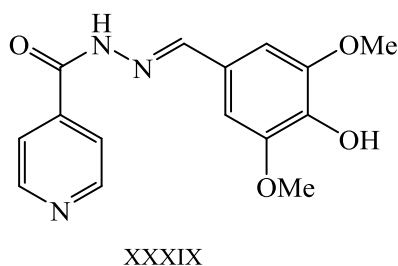


Рисунок 11

Данная активность связана с подвижностью атома водорода в гидразидном участке молекулы. Этот протон может легко восстанавливать радикал ДППН до ДФПГ-Н. Таким образом антирадикальный эффект обеспечивается именно наличием =N-NH- фрагмента.

### 1.2.1.7. Противомикробная активность

В научной литературе встречается очень большое количество работ, посвященных поиску соединений, обладающих противомикробной активностью, среди гидразиновых дериватов органических кислот. Возможно, такой интерес исследователей обусловлен ростом антибиотикорезистентных штаммов бактерий вызванным нерациональным использованием антимикробных препаратов. Этот факт требует поиска новых соединений, проявляющих данный вид активности. [146].

Исследованию были подвергнуты замещенные и незамещенные гидразиды 5-нитрофурфурола [147], 6-(4-нитрофенил) имидазо[2, 1-b]тиазол-3-уксусной кислоты [148], 3-метил-1-фенил-1Н-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоновой кислоты [149], замещенных и незамещенных никотиновых кислот [150, 151], 7-метил-2-пропил-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты [152], 3-гидроксиафтил-2-карбоновой кислоты [153], хитозана [154], 2-пропилхинолин-4-карбоновой кислоты [155], 2-гетерилзамещенной пропионовой кислоты [156], изоникотиновой кислоты [157-163], 3-амино-N-((2-метоксинафталин-1-ил)метил)-5-(4-метоксифенил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты [164], 2,3-дигалогензамещенных пропионовых кислот [165], (7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)-этановой кислоты [166], дифенил-4-карбоновой кислоты [167], гетерилзамещенных уксусных кислот [168-170], коричной кислоты [171], 7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-1-этил-6-фтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (пемфлоксацин) [172].

Определение проводилось как методом диффузии в агар, так и методом серийных разведений. В качестве биологических объектов использовались *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* и др.

Среди гидразидов изоникотиновой кислоты, N'-(3-((2-фенилтиазол-5-ил)метокси)бензилиден)изоникотиноилгидразид XXXX (рис. 12) обладает

наиболее выраженной антибактериальной активностью. Это производное проявляет антибактериальную активностью равную активности ампициллина (зона ингибирования (ЗИ) = 16 мм) против *S. aureus*. Активность против других грамположительных (*B. cereus*) и грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *S. thyphimurium*, *P. mirabilis* и *S. enterica*) была хорошей и умеренной (ЗИ = 12-17 мм) в сравнении с химиотерапевтическими средствами, используемыми в качестве контроля: ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин и ко-тримоксазол.[151]

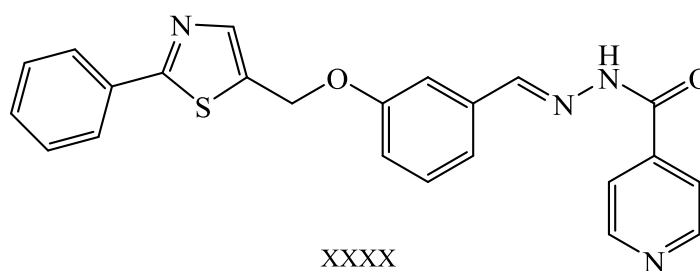
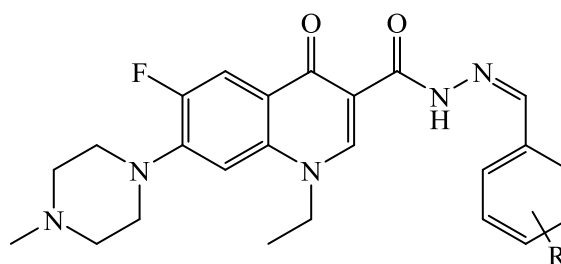


Рисунок 12

*Tejeswara et al.* получили серию новых производных пefлоксацина и протестировали их *in vitro* на наличие антибактериальной активности в отношении четырех грамположительных и двух грамотрицательных бактериальных штаммов методом диффузии в агар.

Исходя из измерения зоны роста ингибирования, анализ антибактериальной активности показал, что N'-бензилиден-1-этил-6-фтор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбогидразиды XXXXI а,б (рис. 13) имели более высокую антибактериальную активность (ЗИ = 24 и 26 мм соответственно) по сравнению с ципрофлоксацином (ЗИ = 23 мм) против *B. sphaericus*.

Против *B. subtilis* соединение XXXXI а имело большую зону ингибирования (ЗИ = 23 мм), чем контрольное вещество (ЗИ = 22 мм). Соединение XXXXI б также проявляло более высокую активность против *P. aeruginosa* (ЗИ = 25 мм), чем ципрофлоксацин (ЗИ = 21 мм)



XXXXI: R= 5-Br-2-OH(a), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>(б)

Рисунок 13

### 1.2.1.8. Противоопухолевая активность

Онкологические заболевания занимают второе место среди основных причин смертности, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Так в 2015 г по данным Всемирной организации здравоохранения от этой патологии погибло 8,8 миллиона человек. Несмотря на огромные успехи в борьбе с раковыми заболеваниями, невысокая эффективность и безопасность лекарственных препаратов против этой патологии вызывает озабоченность. Поэтому огромное значение для медицинской химии имеет поиск новых веществ с противоопухолевой активностью. Однако огромное разнообразие фенотипов опухолевых клеток создает необходимость поиска высокоспецифичных препаратов, с помощью которых будет возможно избежать или преодолеть множественную лекарственную устойчивость опухолей, возникающей в ходе лечения. Как показал анализ литературы достаточно часто цитотоксическую активность, удается обнаружить у соединений, несущих в составе молекулы гидразидный фрагмент.

Нам удалось обнаружить в литературе сроком не старше 5 лет данные о противоопухолевом скрининге следующих классов органических гидразидсодержащих соединений: 2,3,5-замещенные-1,3-тиазолы в отношении культур клеток MCF-7 (рак молочной железы), Hep G2 (гепатокарцинома), BGC-823, HeLa, A549 [173], 3-хинолинкарбоновая кислота против культуре клеток Bel-7402, HepG2 (гепатокарциномы) [174], индолы и индазолы в отношении HeLa (рак шейки матки), MDA-MB-231, MCF-7(раки молочной железы), A549

(аденокарцинома) [175-178], 2-фенилпропионовой кислоты против OVCAR-03 (рак яичников) [179], 2,4-дигидроксипиримидины в отношении культур A549, OVCAR-3, SGC7901 (рак желудка), MDA-MB-231 [180], 6-бромкумарины против Panc-1 (рак поджелудочной железы), Her G2, CCRF (лейкоз) [181], 1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол-1-уксусной кислоты в отношении клеточной линии рака предстательной железы PC-3 [182], сульфоновые кислоты против MCF-7 [183], [1,1'-дифенил]-4-уксусной кислоты против более чем шестидесяти разновидностей опухолевых клеточных линий, среди которых немелкоклеточный рак легкого, раки прямой кишки, груди, яичников, почек, лейкемия и меланома [184], 2-нафталинуксусной кислоты против PC-3, DU-143 (андрогеннезависимые раки предстательной железы) [185].

Анализ приведенных данных показал интересную закономерность: введение гидразидного фрагмента в молекулы известных лекарственных веществ, не обладающих цитостатической активностью, может привести к появлению у них данной активности. Эта закономерность была продемонстрирована на молекулах ципрофлоксацина [174], этодолака [182], флурбипрофена [184], напроксена [185].

Так, введение гидразидного фрагмента в молекулу флурбипрофена привело к появлению у него выраженного подавляющего эффекта на рост клеток линии PC-3 (ингибирование клеточного роста 58,24%) и SK-MEL-28 (меланобластома), что было установлено при проведении МТТ-теста.

Модификация молекулы флурбипрофена XXXXII (рис. 14) привела к появлению цитотоксического влияния на клеточные линии лейкемии SR (20,80%) и рака молочной железы T-47D (33,42%). Например, модификация XXXXIII, приведенная на рисунке 14 позволила получить соединение, подавляющее рост линии рака молочной железы T-47D на 55,26%.

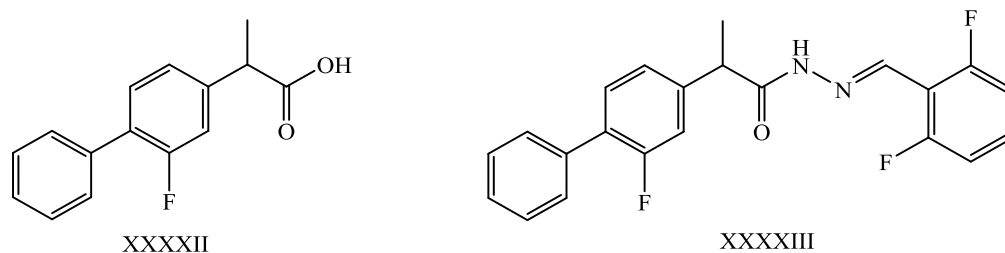


Рисунок 14

### 1.2.2. Биологическая активность АПК, имеющих в молекуле гидразиновый фрагмент

Гидразиды АПК, несущие заместители в гидразидном фрагменте были подвергнуты различным биологическим испытаниям с целью установления соединений лидеров по каждому конкретному виду биологической активности.

Острая токсичность соединений была определена на белых нелинейных мышах. Результаты выражали в виде  $LD_{50}$ . Соединения вводили *per os* в виде взвеси в слизи крахмала и инъекционно (внутрибрюшинно). Было установлено, что  $N^2$ -замещенные гидразиды АПК XVI а,б,  $\alpha$ -метиленигидразиномзамещенные АПК XXI а,г,е и енгидразианоамиды АПК XXIX а,в,г в соответствии с классификацией токсичности относятся к малотоксичным веществам ( $LD_{50}$  в пределах 1500-3500 мг/кг при пероральном введении) [58-62]. Достаточно низкую токсичность соединений можно объяснить их метаболизмом в организме до пировиноградной, бензойной кислот, являющимися естественными метаболитами.

Противовоспалительную активность соединений оценивали по способности уменьшать отек, вызванный введением под планарный апоневроз крыс раствора коррагенина или по способности уменьшать диарею, вызванную введением *per os* арахидоновой кислоты. Оценка отношения структура-активность позволила установить, что наибольшее влияние на проявление противовоспалительного эффекта у данного класса соединений оказывает заместитель, расположенный у второго атома азота гидразидного фрагмента молекулы. Так, для ацетилгидразидов XVI аг-аж наличие ПВА не характерно, однако при

использовании гидразида трифторуксусной кислоты данный вид активности проявляется [33, 186, 187].

Гидразид, имеющий бензоильный фрагмент XIIIа показал ПВА, превышающую активность препарата сравнения (уменьшение отечной реакции на 43,5%)[188], однако введение гидроксильной группы в ароматический фрагмент XVI н-х привело к полному подавлению данного эффекта [38, 189]. Заменой гидроксильной группы на галоген XVI ц-ав удалось добиться выраженной ПВА, численно соизмеримой с активностью препарата сравнения – диклофенаком (уменьшение отечной реакции на 47,8%).

Хорошо изучена активность гидразидов АПК, несущих при втором атоме азота гидразидного фрагмента остаток гетероциклической карбоновой кислоты. Производные никотиновой, изоникотиновой, 3-гидроксицинхоновой кислот XVII а-н не проявляли противовоспалительный эффект [190-192], тогда как гидразиды 2-метил-, 2-фенил-, 2-аминофенилцинхоновых кислот XVII п-аа демонстрировали ПВА, превышающую или равную ПВА диклофенака.  $\beta$ -N-ацетилгидразиды, о- и м-гидроксибензоилгидразиды не проявили значительного антиэкседативного эффекта, как и введение фрагмента гидразида антраниловой кислоты [32, 34]. Однако введение фрагмента этиламиноглицината приводит к появлению выраженного противовоспалительного эффекта, сравнимого с диклофенаком, но не превосходящим его [60].

Анальгетическую активность соединений изучали на беспородных белых мышах весом 18–22 г, используя классическую скрининговую модель термического раздражения «горячая пластинка» и на модели «уксусные корчи»[193, 194]. Все исследованные соединения проявили анальгетическую активность, которая, однако, не превышала эффективность препарата сравнения – диклофенака. Так, для гидразидов ароматических кислот XVI а-ав время наступления оборонительного рефлекса колеблется в пределах 13-24 сс.[38, 189]. Похожие значения продемонстрировали и гидразиды АПК с фрагментом цинхоновой кислоты при втором атоме азота (12-21 сс.)[195]. В работах [60, 61,69] было показано, что N- гетериламида АПК, несущие при втором

фрагменте молекулы фрагмент дифенилметиленигидразина и 9-флуоренилиденгидразина XXXV(а-л), XXXVI (а-к) приводит к проявлению выраженной анальгетической активности. Причем существенное влияние на степень выраженности анальгетического эффекта оказывает заместитель, расположенный в ароматическом фрагменте молекулы АПК. Так, введение электроноакцепторного заместителя (хлора в положение 4 цикла) привело к тому, что соединение XXVIIIг проявило значительно меньшую антиноцицептивную активность, чем соединение XXVIIIк.

Изучена противомикробная активность полученных соединений в отношении тест-культур *S. aureus*, *E. Coli* по методу двукратных серийных разведений. [59, 60, 195]. SAR-анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что наличие и величина противомикробного эффекта находится в зависимости, как от заместителей в гидразидном фрагменте, так и от строения исходной АПК. В ряду замещенных 2-метиленигидразинопроводных не было выявлено соединений лидеров по противомикробной активности в отношении *S. aureus*, *E. Coli*. МПК данных соединений составляет 125 мкг/мл. Введение во второе положение 2-дифенилметиленигидразинового или флуоренилиденгидразинового фрагмента не привело к появлению значительного противомикробного эффекта у соединений XXVIII, XXXV. Для первых МПК составила 250/1000 мкг/мл, для вторых 125/500 мкг/мл. Гетериламиды АПК, несущие во втором положении изоникотиноилгидразиновый фрагмент 27е, ж, з так же не продемонстрировали значимой противомикробной активности.

Анализируя вышеизложенный материал, мы пришли к выводу, что соединения, имеющие в составе молекулы гидразидный фрагмент обладают различными видами биологической активности. Одновременно с этим производные ацилпировиноградных кислот, несущие данный фрагмент являются недостаточно изученным классом соединений. В литературе встречаются единичные сообщения о производных АПК, содержащих при втором атоме углерода ацилгидразонный заместитель. Все это свидетельствует о перспективности поиска новых биологически активных соединений среди



продуктов химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот.

## Глава 2. Объекты и методы исследования

В качестве **объектов исследования** выступали 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые, а также продукты их химических превращений: 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1H-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-1H-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот.

**ИК спектры** регистрировали на приборе ФСМ-1201 в пасте вазелинового масла на кристаллах KBr.

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$**  – записаны на приборах Varian Mercury Plus-300 (300 МГц), Bruker Avance III (400 МГц( $^1\text{H}$ ) и 100МГц( $^{13}\text{C}$ )) и Tesla BS-567A (100 МГц), внутренний стандарт – ТМС.

**Химическую чистоту** соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил ПТСХ П-А-УФ-254 в системе эфир–бензол–ацетон, 10-9-1, детектирование проводили парами йода.

**Температуры плавления** определены на приборе SMP40.

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

**Элементный анализ** проводили на приборе Perkin Elmer 2400.

Определение **антибактериальной активности** осуществляли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Определялись минимальные подавляющие концентрации (МПК) синтезированных соединений в отношении фармакопейных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Минимальные подавляющие концентрации (МИК) определяли на жидкой

питательной среде – мясопептонном бульоне (МПБ) с последующим высевом на агаризованные среды [196].

Рабочую взвесь микробов готовили путем смыва образовавшейся культуры изотоническим раствором натрия хлорида и определяли у микробной взвеси плотность по стандарту мутности пять единиц. Пробирки инкубировали при температуре 37<sup>0</sup>С в течение 24 часов. Последняя пробирка ряда с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует минимальной подавляющей концентрацией (МПК) исследуемых соединений в мкг/мл в отношении данного штамма в 2–5 повторениях эксперимента.

Определение **противовоспалительной активности** осуществлялось на беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Острую воспалительную реакцию воспроизводили путем субплантарного введения 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина в левую заднюю лапу животного. Увеличение объема стопы, являющееся свидетельством развитие отека, определяли онкометрически до и через 4 часа после использования флогогена. Испытуемые продукты вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальной слизи за 30 минут до инъекции каррагинина. Контролем служили крысы, которым вводилась крахмальная слизь в объеме, равном объему слизи содержащим исследуемое вещество. В качестве препаратов сравнения выступали метамизол натрия и селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид. Определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню [196].

Исследование **анальгетической активности** проводилось на беспородных белых мышах массой 18-22 г по методике термического раздражения "горячая пластинка". Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин в дозе 50 мг/кг. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 10 мышей [196].

Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок. Скорость этой реакции измерялась в секундах.

Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера - Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $P < 0,05$ .

Исследования по изучению **антиоксидантной активности** проводились на штаммах бактерий *Escherichia coli*, культивируемых на минимальной питательной среде М-9, в присутствии комплекса аминокислот и низкомолекулярных пептидных молекул, полученных в результате гидролиза казеина, с добавлением декстрозы и тиамин. За ростом бактерий следили по изменению величины оптической плотности, измеряемой на фотометре. В середине логарифмической фазы роста клетки центрифугировали и затем повторно суспендировали в 4 мл жидкой среды М-9. В лунки иммунологического планшета вносили по 5 мкл исследуемых соединения вводились в концентрации  $2 \cdot 10^{-5}$  М и столько же концентрированной суспензии микробных клеток (до  $DO_{600} = 0,1$ ). Затем вводился раствор пероксида водорода (3мМ). полученные растворы инкубировали в течение получаса и у них определялась  $OD_{600}$ . Далее рассчитывалась удельная скорость роста:  $\mu = \ln (OD_{600(\text{начальная})} - OD_{600(\text{конечная})}) / t$ , где  $t$  – время инкубирования в часах. Этот показатель позволяет оценить величину защитного эффекта исследуемых соединений от токсического действия пероксида водорода [197].

Оценку **антирадикального действия** синтезированных соединений проводили по реакции со стабильным свободным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ) (Sigma-Aldrich). Реакция основана на способности ДФПГ изменять свою окраску в присутствии восстанавливающих веществ. Исследуемые соединения предварительно растворяли в абсолютном этиловом спирте. Первоначальная концентрация ДФПГ в растворе составляла  $6,5 \times 10^{-5}$  М. Обесцвечивание раствора ДФПГ после 30-минутного инкубирования при комнатной температуре определяли спектрофотометрически при длине волны 517 нм в кюветах с толщиной слоя 0,5 см. Антирадикальный эффект определяется убылью радикалов ДФПГ ( $Q$ ), который рассчитывается по формуле:  $Q = 100 (D_0 - D_x) / D_0$ , где  $D_0$  - это оптическая плотность исходного раствора ДФПГ, а  $D_x$  оптическая плотность раствора после инкубации в

присутствии исследуемых веществ. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили при помощи программы MS Excel с использованием критерия Стьюдента (доверительная вероятность составляла 0,95). Каждый результат представляет собой среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

**Цитотоксическая активность** соединений определялась колориметрически в рамках проведения МТТ-теста [198]. Данный тест служит для оценки жизнеспособности клеток, количество которых коррелирует с содержанием НАДФ-зависимых оксидоредуктаз. Эти ферменты, благодаря своему восстановительному потенциалу, способны переводить желтый тетразолиевый краситель МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид) в пурпурно-красный фармазан. Таким образом, чем больше жизнеспособных клеток в исследуемом образце, тем интенсивнее его окрашивание. Интенсивность окрашивания измеряется фотокolorиметрическим способом. В нашем случае вместо МТТ использовался МТС (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолиум) – родственный краситель с аналогичными свойствами.

Клеточные линии, находящиеся в логарифмической фазе роста, высевали в 96-луночных плоскодонный планшет (Corning Inc., Corning, Нью-Йорк, США) и оставляли для прикрепления и роста в течение 24 часов. Затем клетки культивировали в течение 48 ч с указанными концентрациями соответствующих соединений, химиотерапевтических агентов или только ДМСО (контроль). После этого вводили 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий (МТС) (Promega, Madison, Wisconsin, USA) для оценки количества живых клеток. МТС и клетки инкубировали в течение по меньшей мере 1 часа и анализировали при 492 нм на планшетном считывателе MultiScan FC (Thermo Fisher Scientific). Данные были нормированы на контрольную группу, обработанную ДМСО [196].

**Острую токсичность** исследуемых соединений при внутривнутрибрюшинном введении определяли экспресс-методом В.В. Прозоровского на самцах белых беспородных мышах массой 18-22 г. Вещества суспендировали в 2%

крахмальной слизи и вводили внутривбрюшинно (в/б) в виде взвеси однократно при помощи одноразового шприца. Был использован широкий диапазон доз от 100мг/кг до 2000 мг/кг с шагом в 100 мг. Каждая доза была испытана на двух мышах. Суммарное время наблюдения за животными составило 14 дней. В процессе наблюдения фиксировались такие показатели, как поведение, двигательная активность, ее интенсивность, а так же характер, наличие или отсутствие судорог, координацию движений, мышечный тонус, реакции на раздражители, пищевое и питьевое поведение, вариации массы тела животного, а также сроки гибели и количество умерших животных. Статистическую обработку осуществляли в программе MS Excel с вычислением средней смертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) при  $p \leq 0,05$  [196].

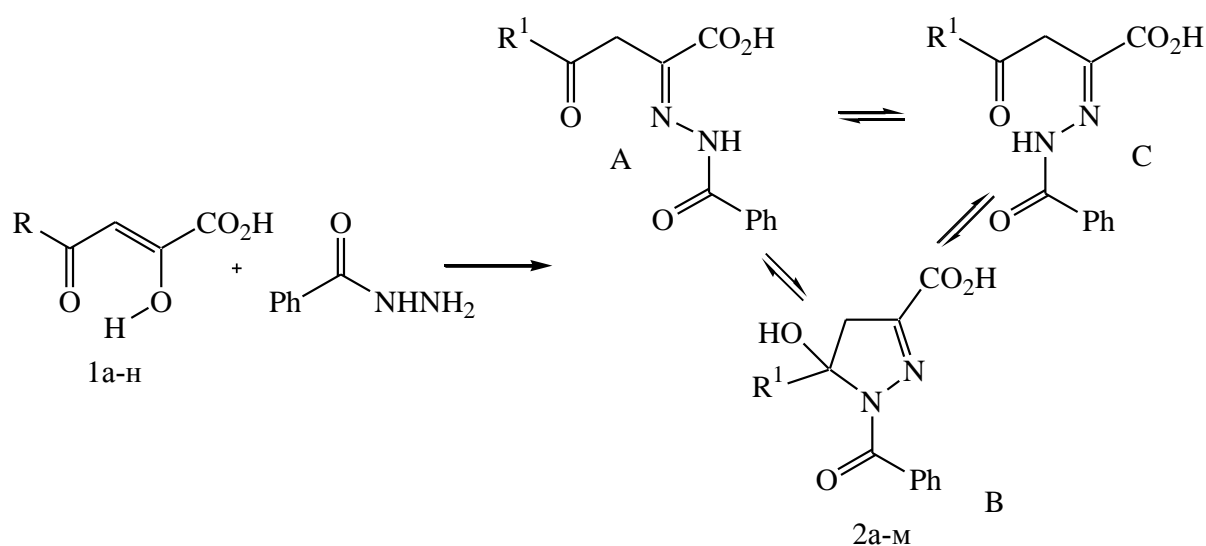
### Глава 3. Обсуждение экспериментальных результатов

Данная глава посвящена синтезу 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

Ранее сообщалось, что АПК реагируют с гидразонами кетонов с образованием N-замещенных 4-R-2-гидразино-4-оксобут-2-еновых кислот [199]. С целью расширения знаний о реакционной способности АПК, а также поиска новых БАВ было изучено их взаимодействие с гидразидом бензойной кислоты. При нагревании эквимолярных количеств реагентов в среде ацетонитрила нами получен ряд 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот **2a-m** (схема 22) [200]. Для реакции характерна региоселективность по атому углерода C<sup>2</sup> молекулы АПК (схема 22). Температуры плавления, выходы, а также спектральные характеристики полученных соединений представлены в таблицах 1,2.



1,2: R= t-But(а), Ph(б), 1-Napht(в), 4-Tol(г), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(з), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(и), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(к), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(л), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(м)

Таблица 1

## Выходы и температуры плавления соединений 2а-м

Соединение	R <sup>1</sup>	Т. пл., С <sup>0</sup>	Выход, %	Брутто-формула*
2а	t-But	182-183	72	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2б	Ph	171-172	67	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2в	1-Napht	156-157	67	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2г	4-Tol	170-171	93	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2д	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	129-131	78	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	156-158	90	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
2ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	138-140	77	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
2з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	108-110	82	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
2и	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164-166	44	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
2к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	143-144	59	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2л	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	188-190	87	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
2м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164-166	63	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.



Спектральные характеристики соединений **2а-м**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d^6$ ), $\delta$ , м.д.,
2а	3202 уш (NH), 1701 (COOH), 1638 (CONH), 1601 ( $\text{C}^4=\text{O}$ )	форма <b>A</b> (42%): 1.17 с (9H, 3Me), 3.85 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.60 м (5H <sub>аром</sub> ), 13.54 уш. с (1H, NH); форма <b>B</b> (2%): 1.05 с (9H, 3Me), 2.92 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 19.54 Гц), 3.44 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 19.54 Гц), 5.72 (1H, OH), 7.60 м (5H <sub>аром</sub> ); форма <b>C</b> (56%): 1.15 с (9H, 3Me), 4.10 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.60 м (5H <sub>аром</sub> ), 11.23 с (1H, NH)
2б	3257 уш (NH), 1682 (COOH, CONH), 1612 ( $\text{C}^4=\text{O}$ )	форма <b>A</b> (16%): 4.25 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.50 м (10H <sub>аром</sub> ), 13.39 уш.с (1H, NH); форма <b>B</b> (64%): 3.10 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 17.9 Гц), 3.30 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 17.9 Гц), 7.50 м (11H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>C</b> (20%): 4.51 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.50 м (10H <sub>аром</sub> ), 11.18 с (1H, NH)
2в	3204 уш (NH), 1704 (COOH), 1676 (CONH), 1604 ( $\text{C}^4=\text{O}$ )	форма <b>A</b> (18%): 4.31 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ), 13.53 уш.с (1H, NH); форма <b>B</b> (56%): 3.34 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 18.2 Гц), 3.38 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 18.2 Гц), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ), 8.46 уш. с (1H, OH); форма <b>C</b> (26%): 4.60 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ), 11.17 с (1H, NH)
2г	3249 уш (NH), 1693 (COOH), 1675 (CONH), 1603 ( $\text{C}^4=\text{O}$ )	форма <b>A</b> (41%): 2.38 с (3H, Me), 4.23 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 13.42 уш. с (1H, NH); форма <b>B</b> (50%): 2.28 с (3H,

		Me), 3.10 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 3.30 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 7.50 м (10H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (28%): 2.45 с (3H, Me), 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.5 м (9H <sub>аром</sub> ), 10.31 с (1H, NH)
2д	3329 уш (OH), 3275 уш (NH), 1747 (COOH), 1635 (CONH), 1609 (C <sup>4</sup> =O)	форма <b>А</b> (9%): 1.20 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.65 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.23 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.53 м (9H <sub>аром</sub> ), 13.67 уш. с (1H, NH); форма <b>В</b> (77%): 1.20 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.65 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.22 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 7.53 м (10H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (14%): 1.20 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.65 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.5 м (9H <sub>аром</sub> ), 9.80 с (1H, NH)
2е		Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., форма <b>А</b> (21%): 3.86 с (3H, MeO), 4.28 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 13.68 уш.с (1H, NH); форма <b>В</b> (26%): 3.78 с (3H, MeO), 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.9 Гц), 3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.9 Гц), 7.22 уш. с (1H, OH), 7.50 гр. с (9H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (53%): 3.88 с (3H, MeO), 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.35 с (1H, NH)
2ж	3420 (OH), 3240 уш (NH), 1714 (COOH), 1666 (CONH), 1600 (C <sup>4</sup> =O)	форма <b>А</b> (16%): 1.37 гр. с (3H, Me), 4.12 гр. с (2H, CH <sub>2</sub> O), 4.34 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (10H <sub>аром</sub> ), 13.37 уш. с (1H, NH); форма <b>В</b> (31%): 1.37 гр. с (3H, Me), 3.20 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 17.8 Гц), 3.22 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub>

		17.8 Гц), 4.12 гр. с (2H, CH <sub>2</sub> O), 7.50 м (10H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (53%): 1.37 гр. с (3H, Me) 4.12 гр. с (2H, CH <sub>2</sub> O), 4.52 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.18 с (1H, NH)
2з	3349 уш (OH), 3196 уш (NH), 1711 (COOH), 1687 (CONH), 1640 (C <sup>4</sup> =O)	форма <b>А</b> (19%): 3.75 с (3H, MeO), 3.89 с (3H, MeO), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (8H <sub>аром</sub> ), 13.70 уш. с (1H, NH); форма <b>В</b> (33%): 3.74 с (3H, MeO), 3.84 с (3H, MeO), 3.23 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 7.23 уш. с (1H, OH), 7.50 м (8H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (48%): 3.76 с (3H, MeO), 3.89 с (3H, MeO), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (8H <sub>аром</sub> ), 11.37 с (1H, NH)
2и	1692 (COOH), 1652 (CONH), 1593 (C <sup>4</sup> =O)	форма <b>А</b> (18%): 4.31 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ), 13.53 уш.с (1H, NH); форма <b>В</b> (56%): 3.34 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.2 Гц), 3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.2 Гц), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ) 8.46 уш. с (1H, OH); форма <b>С</b> (26%): 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.60 м (12H <sub>аром</sub> ), 11.17 с (1H, NH)
2к	3249 уш (NH), 1688 (COOH), 1640 (CONH), 1602 (C <sup>4</sup> =O).	форма <b>А</b> (15%): 4.25 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.54 м (9H <sub>аром</sub> ), 13.65 уш. с (1H, NH); форма <b>В</b> (59%): 3.27 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18 Гц), 7.54 м (10H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>С</b> (26%): 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.54 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.17 с (1H, NH)
2л	3244 уш. (NH), 1676	форма <b>А</b> : 4.26 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.62 м

	(COOH, CONH), 1602 (C <sup>4</sup> =O)	(9H <sub>аром</sub> ), 13.42 уш. с (1H, NH); форма <b>B</b> : 3.31 гр. с (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> ), 7.60 м (10H <sub>аром</sub> , OH); форма <b>C</b> : 4.54 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.62 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.16 с (1H, NH)
2м	3420 (OH), 3250 уш (NH), 1728 (COOH), 1682 (CONH), 1602 (C <sup>4</sup> =O)	форма <b>A</b> (9%): 4.24 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 13.34 уш.с (1H, NH); форма <b>B</b> (79%): 3.23 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.6 Гц), 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 18.6 Гц), 7.50 м (10H, OH, H <sub>аром</sub> ); форма <b>C</b> (12%): 4.49 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.50 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.17 с (1H, NH)

Соединения **2а-м** представляют собой кристаллические вещества, имеющие желтую или желто-коричневую окраску. В спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР), снятых в ДМСО-d<sup>6</sup> удалось зарегистрировать три таутомерные формы полученных веществ. Наличие энгидразинной формы, свойственной для родственных структур, обнаружить не удалось. Для формы А характерно наличие в спектрах синглета метиленовых протонов при 3,83-4,33 м.д., а также присутствие уширенного сигнала группы NH при 12,95–13,90 м.д., участвующей в образовании внутримолекулярной водородной связи с C<sup>1</sup>=O. Наличие в спектрах пары асимметричных дублетов при 2,86–3.35 и 3.23–3.45 м.д., свойственных для циклической пиразолиновой структуры с хиральным атомом углерода C<sup>5</sup> и синглета протона группы OH при 5,70–8,46 м.д., характерно для формы В. В спектрах формы С присутствует синглет метиленовых протонов при 4,06-4,58 и синглет группы NH при 10,30-11,64 м.д.

Существенное влияние на равновесие таутомерных форм соединений **2а-м** в растворе оказывает заместитель при C<sup>4</sup>. Наличие электроноакцепторного заместителя в ароматическом радикале приводит к смещению равновесия в сторону формы В, а электронодонорные вызывают преобладание формы С. Трет-бутильный заместитель смещает равновесие в сторону формы С. Вероятно,

присутствие акцепторов электронов вызывает повышение электрофильности атома  $C^4$  соединений **2a-m**, что облегчает нуклеофильную атаку группой NH гидразидного фрагмента, а доноры электронов (в том числе и *трет*-бутильная группа) снижают электрофильность  $C^4$  и, тем самым, препятствуют циклизации.

В ИК спектрах соединений **2a-m**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы валентных колебаний NH-группы при 3202-3257, карбонила карбоксильной группы при 1682-1714  $cm^{-1}$ , C(O)NH группы при 1638-1682  $cm^{-1}$ , и карбонильной группы  $C^4=O$  при 1601-1612  $cm^{-1}$ .

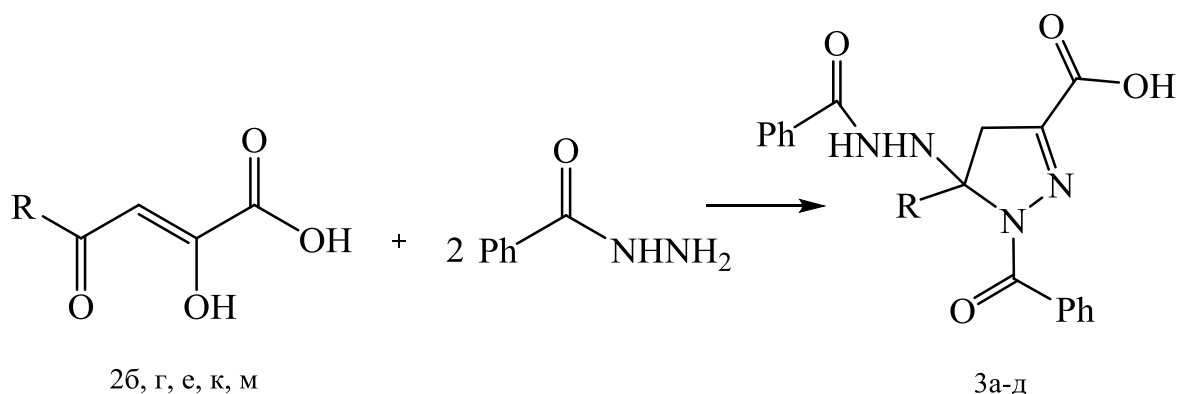
В масс-спектре соединения **2з** обнаружены пики со следующими значениями  $m/z$ : 370 (9.6)  $[M]^+$ , 352 (100.0)  $[M-H_2O]^+$ , 325 (8.8)  $[M-COOH]^+$ , 308 (12.8)  $[M-2CH_3O]^+$ , 248 (10.2)  $[M-Ph-COOH]^+$ , 165 (29.9)  $[3,4-(CH_3O)_3C_6H_3CO]^+$ , 105 (23.12)  $[PhCO]^+$ , 77 (10.3)  $[Ph]^+$ , что также подтверждает предложенную структуру.

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

Для того, чтобы получить стабильную форму В 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 **3a-d** (схема 23).

Синтезированные соединения **3a-d** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА, плохо растворимые в спирте и ацетонитриле и нерастворимые в гексане и воде.

Схема 23



3: R=Ph(а), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д)

Выходы и температуры плавления полученных соединений, а также их спектральные характеристики приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Выходы и температуры плавления соединений 3а-д

Соединение	R	Тпл, °С	Выход, %	Брутто-формула*
3а	Ph	125-126	92	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
3б	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	122-124	89	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
3в	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	124-126	86	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
3г	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	120-12	84	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
3д	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	125-127	89	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 4

Спектральные характеристики соединений 3а-д

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д., ДМСО-d <sub>6</sub>
3а	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> : 1747 (COOH), 1678 (C=O) 1635 (CONH).	3.73 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20 Гц), 3.83 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20 Гц), 7.51 м (15H <sub>аром</sub> , 1H, NH), 9.82 уш. с (1H,

		NH)
3б	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3362 (NH), 3256 (NH), 1747 (COOH), 1673 (C=O), 1633 (CONH).	2.32 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.69 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 3.81 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 7.46 м (14H <sub>аром</sub> , 1H, NH), 9.80 с (1H, NH)
3в	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3336 (NH), 3250 (NH), 1737 (COOH), 1668 (C=O), 1630 (CONH).	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д.: 3.68 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 3.79 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 3.80 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.43 м (14H <sub>аром</sub> , 1H, NH), 9.79 уш. с (1H, NH)
3г	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3336 (NH), 3173 (NH), 1733 (COOH), 1680 (CO), 1626 (CONH).	3.73 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 3.82 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 7.48 м (14H <sub>аром</sub> , 1H, NH), 9.80 с (1H, NH)
3д	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ : 3270 (NH), 3163 (NH), 1751 (COOH), 1690 (CO), 1631 (CONH).	3.73 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 3.82 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20 Гц), 7.51 м (14H <sub>аром</sub> , 1H, NH), 9.80 с (1H, NH)

В ИК спектрах соединений **3а-д** регистрируются полосы валентных колебаний двух NH-групп при 3163-3336  $\text{см}^{-1}$ , группы C=O при 1668-1690  $\text{см}^{-1}$ , а также карбонила амидной группы C(O)NH при 1630-1635  $\text{см}^{-1}$ .

Нами изучены спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3а-д**. Установлено, что соединения **3а-д** в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, в отличие от гидразонокислот **2а-м**, существуют только в циклической форме, которая характеризуется наличием в спектрах двух несимметричных дублетов при 2,86–3.35 и 3.23–3.45 м.д., свойственных для циклической пиразолиновой структуры с хиральным атомом углерода C<sup>5</sup>, а так же синглета группы NH при 9,7-9,81 м.д.

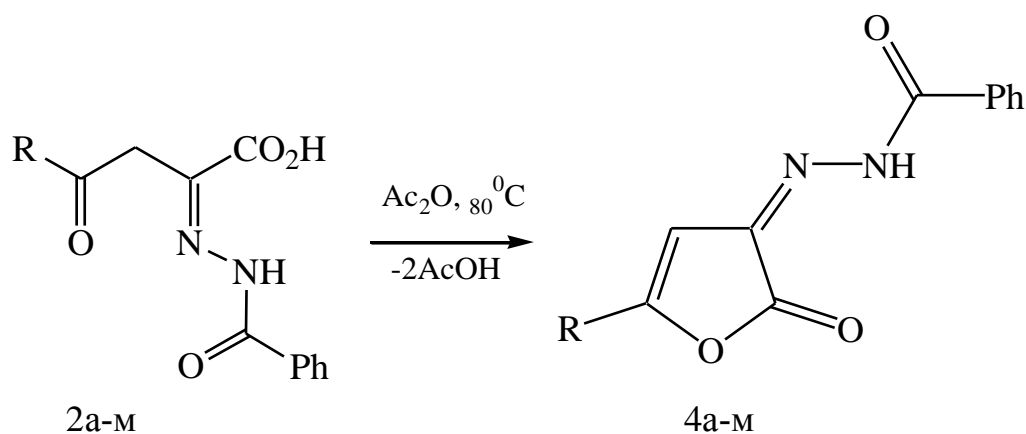
### 3.2. Синтез N'-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов

В настоящее время 5-арил-3-гидразонофуран-2(3H)-оны находят широкое применение в качестве исходных субстратов для получения различных биологически активных соединений. Удобным методом их синтеза является циклизация 2-метиленигидразино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот под действием ангидридов алифатических кислот.

До наших исследований отсутствовали данные о ацилгидразонах 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 70°C в течение 5-10 минут (схема 24)[199].

Схема 24



4: R=t-But(a), Ph(б), 1-Napht(в), 4-Tol(г), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(з), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(и), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(к), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(л), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(м),

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



Константы, выходы и спектральные характеристики соединений **3а-м** представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Выходы и температуры плавления соединений **4а-м**

Соединение	R	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула*
4а	t-But		51	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4б	Ph	218-219	59	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4в	1-Napht	210-212	70	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	240-241	54	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4д	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	244-246	64	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	228-230	51	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
4ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	215-217	62	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
4з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	245-247	51	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
4и	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	221-223	56	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
4к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	243-245	55	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4л	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	224-226	60	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
4м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	243-244	65	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 6

Спектральные характеристики соединений **4а-м**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д., ДМСО-d <sub>6</sub>
4а	3222 уш (NH), 1788 (C <sup>2</sup> =O), 1671 (CONH)	1.26 с (9H, t-Bu), 6.53 с (1H, CH=C), 7.60 м (5H <sub>аром</sub> ), 11.83 с (1H, NH)
4б	3177 уш (NH), 1801 (C <sup>2</sup> =O), 1661 (CONH)	7.22 с (1H, CH=C), 7.64 м (10H <sub>аром</sub> ), 12.42 с (1H, NH)
4в	3182 уш (NH), 1795 (C <sup>2</sup> =O),	7.05 с (1H, CH=C), 7.89 м (12H <sub>аром</sub> ),

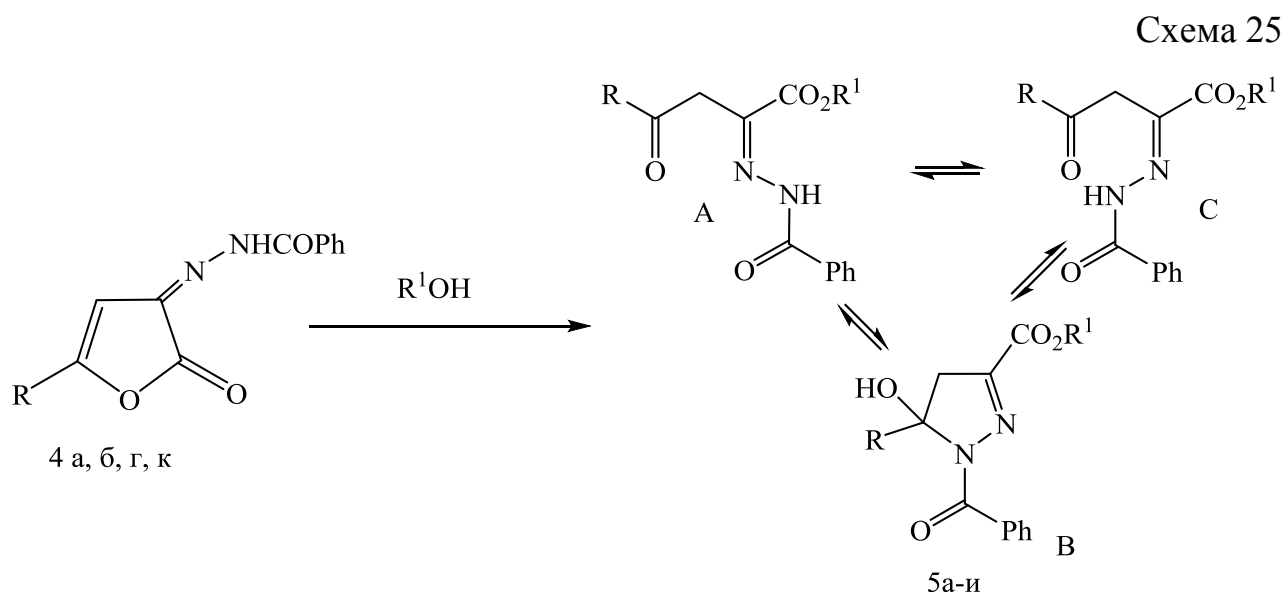
	1655 (CONH)	12.50 с (1H, NH)
4г	3189 уш (NH), 1803 (C <sup>2</sup> =O), 1661 (CONH)	2.40 с (3H, Me), 7.55 с (1H, CH=C), 7.60 м (9H <sub>аром</sub> ), 11.79 с (1H, NH).
4д	3189 уш (NH), 1803 (C <sup>2</sup> =O), 1661 (CONH)	1.18 т (3H, CH <sub>2</sub> Me), 2.68 кв (2H, CH <sub>2</sub> Me), 7.12 с (1H, CH=C), 7.54 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.39 с (1H, NH)
4е	3271 уш (NH), 1807 (C <sup>2</sup> =O), 1696 (CONH)	3.86 с (3H, MeO), 7.12 с (1H, CH=C), 7.51 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.50 с (1H, NH)
4ж	3189 уш (NH), 1803 (C <sup>2</sup> =O), 1661 (CONH)	1.36 т (3H, OCH <sub>2</sub> Me), 4.05 кв (2H, OCH <sub>2</sub> Me), 7.50 с (1H, CH=C), 7.38 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.37 с (1H, NH)
4з	3182 уш (NH), 1795 (C <sup>2</sup> =O), 1655 (CONH)	3.81 с (6H, 2MeO), 7.27 с (1H, CH=C), 7.60 м (8H <sub>аром</sub> ), 12.34 с (1H, NH)
4и	3269 уш (NH), 1778 (C <sup>2</sup> =O), 1688 (CONH)	7.08 с (1H, CH=C), 7.69 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.31 с (1H, NH)
4к	3284 уш (NH), 1774 (C <sup>2</sup> =O), 1684 (CONH)	7.23 с (1H, CH=C), 7.63 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.38 с (1H, NH)
4л	3284 уш (NH), 1774 (C <sup>2</sup> =O), 1684 (CONH)	7.13 с (1H, CH=C), 7.53 м (9H <sub>аром</sub> ), 12.39 с (1H, NH)
4м	3284 уш (NH), 1774 (C <sup>2</sup> =O), 1684 (CONH)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.: 7.24 с (1H, CH=C), 7.61 м (8H <sub>аром</sub> ), 12.39 с (1H, NH)

В ИК-спектрах соединений **4а-м**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний группы NH в области 3182-3284 см<sup>-1</sup>, полоса валентных колебаний лактонного карбонила в области 1774-1807 см<sup>-1</sup> и полоса поглощения карбонильной группы гидразидного фрагмента в области 1655-1696 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4а-м** присутствует характеристический сигнал протона группы NH при 11.79-12.50 м.д., синглет винильного протона фуранового цикла при 7.05-7.27 м.д.

### 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

Известно, что 3-иминофуран-2-оны, структурно похожие на 3-гидразонофураноны вступают в реакцию с первичными спиртами, давая в качестве продуктов соответствующие енаминоэфиры АК [201-203]. 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 25).



5: R<sub>1</sub>=Me, R= t-but(a), Ph(б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), R<sub>1</sub>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R= Ph(д), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), R<sub>1</sub>= i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R= Ph(з), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(и)

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

воде. Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики соединений 5 приведены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Выходы и температуры плавления соединений **5а-и**

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула*
5а	t-bu	CH <sub>3</sub>	153-154	51	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5б	Ph	CH <sub>3</sub>	140-141	58	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5в	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	143-145	54	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
5г	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	123-125	62	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5д	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98-100	55	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5е	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	119-120	56	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5ж	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	106-107	66	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5з	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	95-96	60	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5и	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	116-117	64	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 8

Спектральные характеристики соединений **5а-и**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, ЯМР <sup>13</sup> C, $\delta$ , м.д., DMCO-d <sub>6</sub>
5а	3310 уш (NH), 1745 (C=O), 1705 (C=O), 1672 (CONH), 1600 (C=O, C=C)	1.16 с (9H, t-bu), 1.17 с (9H, t-bu), 3.54 д (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.58 д (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.71 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.78 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.11 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.33 с (1H, OH), 7.67 м (5H <sub>аром</sub> ), 11.07 с (1H, NH), 12.81 уш. с (1H, NH)
5б		3.32 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.76 с (3H,

		<p>CH<sub>3</sub>O), 3.79 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.42 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.65 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 уш. с (1H, OH), 7.63 м (10H<sub>аром</sub>), 11.40 уш. с (1H, NH), 13.01 с (1H, NH)</p> <p>43.80, 50.59, 52.48, 52.69, 94.96, 124.58, 126.65, 127.35, 127.78, 129.04, 131.11, 133.49, 134.46, 135.77, 135.95, 142.63, 144.78, 161.44, 166.63, 189.36, 194.11, 196.74</p>
5В		<p>3.28 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.33 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.79 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.88 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.55 м (10H, H<sub>аром</sub>, OH), 11.39 с (1H, NH), 12.98 уш. с (1H, NH)</p> <p>50.48, 52.24, 55.02, 55.28, 94.44, 113.24, 126.01, 127.75, 127.78, 128.13, 129.01, 130.57, 131.83, 133.16, 134.58, 134.69, 144.72, 158.53, 161.49, 163.42, 164.71, 166.68, 192.60</p>
5Г	3310 уш (NH), 1718 (C=O), 1638 (CONH), 1586 (C=O, C=C)	<p>3.31 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.37 д (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.74 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.26 с (1H, OH), 7.60 м (9H<sub>аром</sub>), 11.25 с (1H, NH), 12.86 уш. с (1H, NH)</p>
5Д	3358 уш (NH), 1709	1.14 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J 7.1 Гц), 1.23 м

	(C=O), 1638 (CONH), 1588 (C=O, C=C))	(3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.28 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.23 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.36 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.17 с (1H, OH), 7.62 м (10H <sub>аром</sub> ), 11.30 с (1H, NH), 12.95 уш. с (1H, NH)
5е		1.14 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J 7.1 Гц), 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.29 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.34 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.23 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.32 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.07 уш. с (1H, OH), 7.57 м (10H <sub>аром</sub> ), 11.30 с (1H, NH), 12.95 уш. с (1H, NH)
5ж		1.14 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J 7.1 Гц), 1.23 м (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.29 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.26 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.34 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.23 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.32 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.07 уш. с (1H, OH), 7.57 м (10H <sub>аром</sub> ), 11.30 с (1H, NH), 12.95 уш. с (1H, NH)
5з	3267 уш (NH), 1684 (C=O), 1598 (C=O, C=C)	1.14 д (6H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 1.21 д (6H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 1.25 д (6H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 3.27 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.33 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.59 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.06 м (1H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7.16 уш. с (1H,

		ОН), 7.63 м (10H <sub>аром</sub> ), 11.29 с (1Н, NH), 13.01 уш. с (1Н, NH)
5и	3261 уш (NH), 1684 (C=O), 1608 (C=O, C=C)	1.14 д (6Н, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 1.21 д (6Н, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 1.25 д (6Н, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J 6.3 Гц), 3.31 д (1Н, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.34 д (1Н, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.32 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4.56 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 5.05 м (1Н, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7.31 с (1Н, OH), 7.62 м (9H <sub>ароматика</sub> ), 11.28 с (1Н, NH), 12.99 уш. с (1Н, NH)

В ИК-спектрах соединений **5а,г,д,з,и** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH группы в области 3261 - 3358 см<sup>-1</sup>, карбонила сложноэфирной группы в области 1684-1745 см<sup>-1</sup>, гидразидного карбонила в области 1638 - 1642 см<sup>-1</sup>, кетонного карбонила и двойных связей в области 1588-1608 см<sup>-1</sup>.

Нами изучены спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5а-и**. Установлено, что соединение **5а**, имеющее *трет*-бутильный заместитель, существует в растворе ДМСО-d<sup>6</sup> в гидразонной форме А и циклической форме В. Для остальных соединений отмечено наличие в растворах ДМСО-d<sup>6</sup> двух гидразонных форм А и С и циклической формы В. Формы А и С подтверждаются наличием маркерных сигналов метиленовых протонов при 4,32-4,42 и 4,55-4,65 м.д. Циклическая пиразолиновая структура В характеризуется присутствием в спектрах двух несимметричных дублетов при 3,26-3,32 и 3,33-3,38 м.д. и сигнала протона полуацетального гидроксила при 7,07-7,31 м.д.

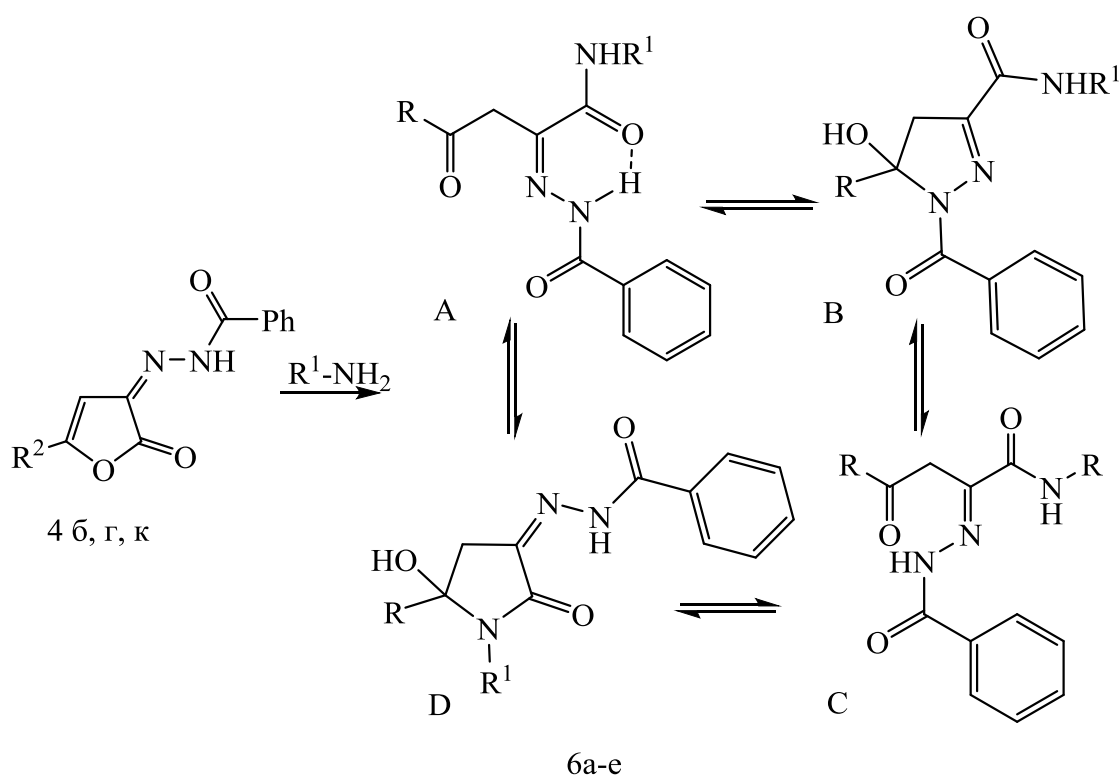
### 3.3.2. Дециклизация N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов под действием первичных аминов

Известно, что взаимодействие 3-гидразино-3H-фуран-2-онов с N-нуклеофильными реагентами сопровождается дециклизацией фуранового цикла [204]. При этом в литературе встречается крайне скудные данные о реакциях фуран-2,3-дионон, имеющих ацилгидразонный фрагмент при C<sup>3</sup>. С целью изучения реакционной способности данного класса веществ, а также синтеза новых соединений, несущих фармакофорные участки нами была проведена реакция 5-R-замещенных-3-бензоилгидразонов 2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с первичными аминами различного строения. В результате нам удалось выделить продукты дециклизации: N-замещенные амиды 4-ацил-2-(2-бензоилгидразино)-4-оксобутановых кислот

#### 3.3.2.1. Взаимодействие с алифатическими аминами

В литературе отсутствуют сведения о химических превращениях гидразонов 2,3-фурандионон, имеющих в положении 3 цикла ацилгидразонный фрагмент. Нами при проведении реакции гидразонов 2,3-фурандионон **4** с бензиламином и фенетиламином в среде абсолютного бензола были получены продукты дециклизации – N-алкиламиды 4-арил-2-бензоилгидразинилиден-4-оксобутановых кислот **6a-e** (схема 26). Константы и выходы синтезированных соединений **6a-e** приведены в таблице 9, а спектральные характеристики в таблице 10.





6: R<sub>1</sub> = BzlNH, R = Ph(a), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH, R = Ph(г), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е)

Таблица 9

Выходы и температуры плавления соединений **6a-e**

Соединение	R <sup>2</sup>	R	Тпл. °С	Выход, %	Брутто-формула*
6a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	BzlNH	101-103	51	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
6б	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	BzlNH	95-96	84	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
6в	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	BzlNH	163-165	86	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
6г	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	140-141	59	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
6д	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	136-138	87	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
6е	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	131-133	65	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений **ба-е**

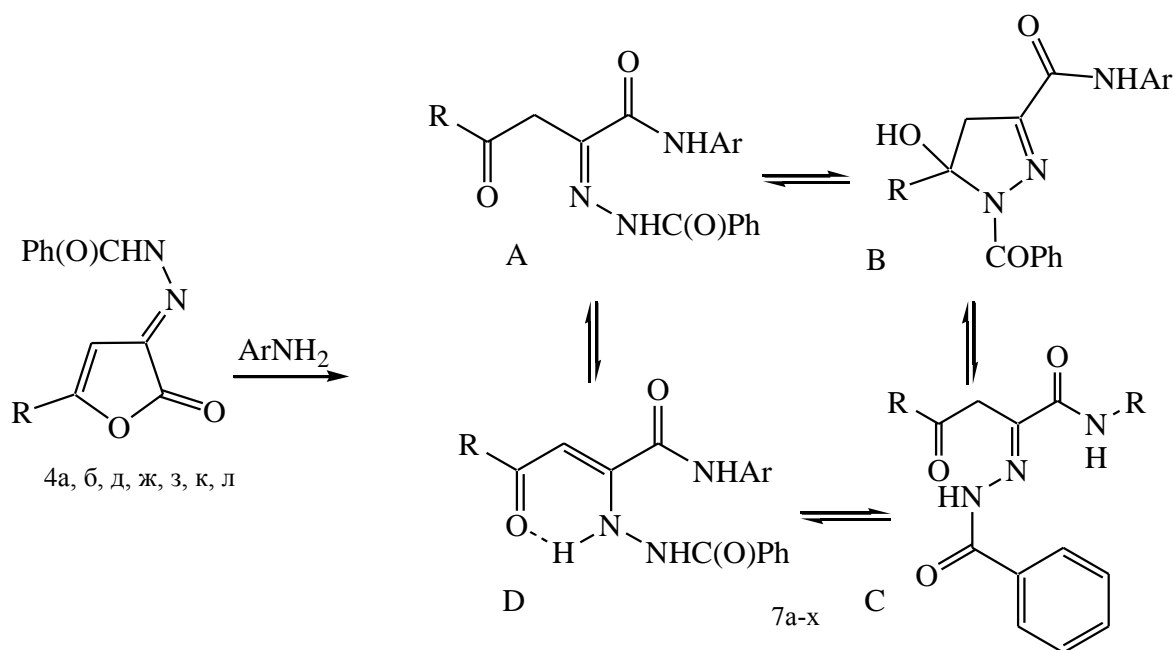
Шифр	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., ДМСО- $d_6$
ба		3.27 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 3.40 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 4.39 д (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.3 Гц), 4.53 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.60 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.97 с (1H, OH), 7.48 м ( $15\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.22 уш. с (1H, NH), 8.52 т (1H, NH, , $J$ 6.0 Гц), 11.19 с (1H, NH)
бб		2.27 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.28 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.25 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 3.37 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 4.39 д (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 6.3 Гц), 4.50 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.57 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.96 с (1H, OH), 7.45 м ( $14\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.29 уш. с (1H, NH), 8.58 т (1H, NH, , $J$ 6.0 Гц), 11.22 с (1H, NH)
бв		3.19 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 3.29 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 4.24 д (2H, $\text{CH}_2$ , $J$ 4.5 Гц), 4.57 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.47 м ( $15\text{H}_{\text{аром}}$ , OH), 8.21 уш. с (1H, NH), 8.51 т (1H, NH, , $J$ 6.0 Гц), 11.18 с (1H, NH), 13.73 с (1H, NH)
бг		2.79 м (1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.41 м (1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.25 гр. с (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 4.58 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.99 с (1H, OH), 7.49 м ( $15\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8,02 уш. с (1H, NH), 13,86 уш. с (1H, NH)
бд		2.28 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.31 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.27 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 3.40 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_2$ , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 4.39 д (2H,

		CH <sub>2</sub> , $J$ 6.3 Гц), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.97 с (1H, OH), 7.48 м (15H <sub>аром</sub> ), 8.22 уш. с (1H, NH), 8.52 т (1H, NH, , $J$ 6.0 Гц), 11.19 с (1H, NH)
6e		2.61 м (1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.79 м (1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.08 м (1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.39 м (1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.25 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 3.33 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , $J_{AB}$ 20.0 Гц), 6.98 с (1H, OH), 7.44 м (14H <sub>аром</sub> ), 10.81 уш. с (1H, NH)

В спектрах соединений **6a-e**, снятых в растворе ДМСО d<sub>6</sub>, отмечено присутствие нескольких таутомерных форм. Соединения **6 a, б, д** находятся в трех таутомерных формах А, В, С. В спектрах соединений **6в, г** зафиксировано наличие двух таутомерных форм: гидразонной А и циклической В. В спектре ЯМР соединения **6e**, снятом в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, нам впервые удалось зафиксировать циклическую пирролидиновую структуру D. Об этом свидетельствует отсутствие триплета протона группы NH, входящей в амидный фрагмент и сигналов метиленовых протонов при C<sup>3</sup> 4,5-4,6 м.д.

### 3.3.2.2. Взаимодействие с ароматическими аминами

В продолжение исследования реакционной способности бензоилгидразонов 2,3-фурандионон нами изучено их взаимодействие с первичными ароматическими аминами. Было установлено, что при кипячении эквимольных количеств реагентов в абсолютном толуоле образуются 4-замещенные 2-бензоилгидразоно-4-оксо-N-арилбутанамиды **7a-x** (схема 27) [205].



7 : R=t-but, Ar=Ph(a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 2-CH<sub>3</sub>-5-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(в), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г) 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д)  
 Ph, Ar=Ph(е), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(з), AcNHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(и), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(к), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 2-CH<sub>3</sub>-5-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(м), R=4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(н), R=4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-  
 R=3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(п), R=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(р),  
 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(т), R=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(у), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ф), R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(х)

Синтезированные соединения **7а-х** 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. Выходы и температуры плавления, а также спектральные данные приведены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11

Выходы и температуры плавления соединений **7а-х**

Соединение	R	Ar	Т. пл., °С	Выход (%)	Брутто-формула*
7а	t-but	Ph	154-155	50	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7б	t-but	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	149-150	37	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7в	t-but	2-CH <sub>3</sub> -5-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	178-180	55	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
7г	t-but	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158-159	65	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>

7д	t-but	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	183-184	86	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7е	Ph	Ph	182-184	68	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7ж	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	188-189	65	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7з	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	216-218	70	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
7и	Ph	AcNHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164-166	58	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
7к	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	232-233	71	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7л	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	220-221	47	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7м	Ph	2-CH <sub>3</sub> -5- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	214-215	75	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
7н	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	178-180	59	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7о	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	192-194	55	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
7п	3,4- (MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	215-217	72	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
7р	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	198-200	64	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
7с	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	201-203	86	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7т	4-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	190-192	68	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7у	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	216-218	70	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
7ф	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	164-166	54	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> FIN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
7х	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	217-219	75	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 12

## Спектральные характеристики соединений 7а-х

Соед.	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, ЯМР <sup>13</sup> C, $\delta$ , м.д., DMCO-d <sub>6</sub>
7а	3561 (NH), 3445 (NH), 3230 (NH), 1672 (C=O), 1658	1.09 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.21 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4.20 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.48 м

	(C=O), 1599 (C=C)	(11H, CH, аром.), 9.71 уш. с (1H, NH), 11,36 с (1H, NH) 26.74, 44.04, 119.67, 123.66, 128.26, 128.64, 129.34, 131.79, 133.39, 137.97, 162.03, 209.79
7б	3585 (NH), 3455 (NH), 3208 (NH), 1674 (C=O), 1654 (C=O), 1599 (C=C)	1.21 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.19 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.14 д, 7.85 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.58 м (5H, аром.), 9.63 уш. с (1H, NH), 11,34 с (1H, NH) 20.33, 26.18, 44.04, 119.62, 128.26, 129.04, 129.64, 131.79, 132.67, 135.67, 161.79, 209.78
7в	3477 (NH), 3365 (NH), 3192 (NH), 1692 (C=O), 1664 (C=O), 1596 (C=C)	1.11 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.22 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.15 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.23 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.55 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.71 м (9H, аром.), 8.83 уш. с (1H, NH), 11,55 с (1H, NH) 26.03, 44.04, 115.35, 121.78, 128.27, 131.41, 131.84, 133.32, 137.46, 162.34, 209.82
7г	3577 (NH), 3445 (NH), 3176 (NH), 1670 (C=O), 1656 (C=O), 1591 (C=C)	1.09 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.20 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4.20 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.68 м (10H, CH, аром.), 9.92 уш. с (1H, NH), 11,35 с (1H, NH) 26.02, 44.03, 121.47, 128.26, 128.49, 131.83, 133.34, 137.04, 162.33, 209.23
7д	3581 (NH), 3440 (NH), 3314 (NH), 3153 (NH), 1703 (C=O), 1664 (C=O), 1591 (C=C)	1.09 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.19 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4.20 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.47 с (1H, CH), 7.62 м (9H, аром.), 9.93 уш. с (1H, NH), 11,35 с (1H, NH) 17.25, 27.71, 44.03, 118.59, 121.47, 128.36, 128.40, 129.02, 130.33, 131.19,

		136.50, 145.67, 161.78, 209.58
7e	3575 (NH), 3456 (NH), 3328 (NH), 3183 (NH), 1664 (C=O), 1601 (C=C)	3.40 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.51 д (1H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 4.71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.58 м (10H, аром.+ OH), 9.84 уш. с (1H, NH), 11,49 с (1H, NH)
7ж	3605 (NH), 3457 (NH), 3259 (NH), 1684 (C=O), 1650 (C=O), 1597 (C=C)	2.25 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.50 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 4.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.61 м (15 H, аром.+ OH), 9.78 уш. с (1H, NH), 9.97 уш. с (1H, NH), 11,47 с (1H, NH) 20.36, 50.54, 94.30, 120.47, 124.55, 127.29, 127.75, 128.21, 128.97, 129.55, 131.15, 133.18, 133.43, 134.42, 135.38, 136.09, 143.12, 148.98, 159.23, 166.24, 194.13
7з		3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.49 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.68 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.64 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.45 м (15H, аром.+OH), 9.44 уш. с (1H, NH), 9.68 с (1H, NH), 11,28 уш. с (1H, NH) 50.54, 94.36, 115.64, 121.87, 122.41, 124.57, 127.30, 127.78, 128.21, 128.67, 129.58, 131.20, 131.41, 133.46, 134.26, 136.05, 137.35, 137.50, 143.03, 148.71, 159.56, 162.53, 166.24, 194.13
7и		1.93 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.51 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.72 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.65 м (15H, аром+ OH), 10.42 уш. с (1H, NH),

		10.50 уш. с (1H, NH), 11,53 уш. с (1H, NH), 11,93 уш. с (1H, NH) 23.11, 36.43, 50.33, 94.47, 119.48, 119.97, 124.58, 127.33, 127.79, 128.26, 128.69, 129.59, 131.26, 133.49, 136.01, 142.52, 142.96, 148.40, 160.02, 162.97, 166.26, 168.56, 194.12
7к	3326 (NH), 3178 (NH), 1692 (C=O), 1654 (C=O), 1613, 1597 (C=C)	3.40 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 3.49 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 20.0 Гц), 4.20 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.70 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.46 с (1H, CH), 7.62 м (15H, аром.+ OH), 10.04 уш. с (1H, NH), 10.21 с (1H, NH), 11,47 с (1H, NH) 17.05, 17.48, 35.95, 49.93, 94.87, 117.77, 118.75, 119.81, 124.60, 127.37, 127.70, 127.95, 128.22, 128.29, 128.69, 129.58, 131.25, 131.25, 131.29, 133.51, 134.21, 135.98, 136.31, 136.50, 138.93, 142.93, 145.81, 145.98, 147.65, 159.36, 161.81, 165.91, 193.96
7л	3325 (NH), 3185 (NH), 1689 (C=O), 1657 (C=O), 1615, 1589 (C=C)	3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.50 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 4.70 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.45 с (1H, CH), 7.65 м (15H, аром.+ OH), 10.07 уш. с (1H, NH), 10.22 с (1H, NH), 11,48 с (1H, NH), 11,91 с (1H, NH)
7м	3364 (NH), 3322 (NH), 1705, 1680 (C=O), 1664 (C=O), 1595 (C=C)	2.09 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.51 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 4.73 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.70 м (15H, аром.+OH), 8.58 с (1H, NH), 8.82 с (1H, NH), 9.62 с



		(1H, NH), 11,67 с (1H, NH)
7H	3296 (NH), 3245 (NH), 1669 (C=O), 1615 (C=C)	1.20 м (6H, 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.61 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J <sub>AB</sub> 22.8 Гц), 2.71 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J <sub>AB</sub> 22.5 Гц), 3.39 д (1H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.48 д (1H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.68 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.46 м (14H, аром.+ OH), 10.20 уш. с (1H, NH), 10.31 с (1H, NH), 11,50 уш. с (1H, NH)  15.14, 15.15, 25.28, 27.65, 28.14, 36.30, 50.35, 94.41, 106.47, 106.73, 107.00, 107.27, 110.02, 110.23, 110.64, 115.70, 116.19, 124.58, 127.32, 127.78, 128.04, 128.24, 128.34, 128.47, 129.59, 130.17, 130.27, 131.47, 133.27, 133.82, 134.26, 139.81, 140.38, 142.76, 148.63, 150.06, 159.77, 160.80, 162.71, 163.20, 166.26, 193.71
7o		1.29 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.32 м (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> ), 3.63 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.68 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.07 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (14H, аром.+ OH), 9.67 уш. с (1H, NH), 9.83 уш. с (1H, NH), 11,32 уш. с (1H, NH)
7п		3.33 м (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> ), 3.69 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.78 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O),

		4.59 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.29 м (13H, аром.+OH), 9.70 уш. с (1H, NH), 9.85 уш. с (1H, NH), 11.32 уш. с (1H, NH)
7p		3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.48 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.75 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.66 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.54 м (14H, аром.+OH), 9.72 уш. с (1H, NH), 9.94 с (1H, NH), 11,41 уш. с (1H, NH) 50.31, 55.13, 93.72, 113.77, 120.51, 122.13, 127.75, 128.22, 129.57, 130.79, 131.76, 124.19, 142.55, 149.17, 155.89, 158.94, 166.12, 193.39
7с		3.37 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 3.45 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 16.0 Гц), 4.66 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.35 уш. с (1H, OH), 7.72 м (13H, аром.), 10.17 уш. с (1H, NH), 11,47 уш. с (1H, 49.87, 93.32, 114.93, 122.45, 127.05, 127.78, 129.55, 131.41, 131.78, 137.67, 142.58, 148.60, 158.96, 165.56, 193.43
7т		3.42 м (2H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> ), 4.67 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.58 с (1H, CH), 7.45 м (14H, аром.+OH), 10.07 уш. с (1H, NH), 10.28 уш. с (1H, NH), 10.38 уш. с (1H, NH), 11.46 уш. с (1H, NH), 13.65 уш. с (1H, NH) 13.85 уш. с (1H, NH)
7y		3.41 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.46 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.70 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.75 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.67 с (2H,

		CH <sub>2</sub> ), 7.49 м (15H, аром.+ OH), 9.68 уш. с (1H, NH), 9.95 с (1H, NH), 11,44 уш. с (1H, NH)
7ф		3.38 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.48 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.63 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.63 м (14H, аром.+ OH), 9.75 уш. с (1H, NH), 9.92 уш. с (1H, NH), 10,24 уш. с (1H, NH), 10,31 уш. с (1H, NH)
7х		3.31 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.40 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.65 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.69 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.61 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.36 м (14H, аром.+ OH), 9.90 уш. с (1H, NH), 11.40 уш. с (1H, NH)

В ИК спектрах соединений **7а,б,г,д,е,ж,к,л,м,н**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы колебаний NH-групп при 3604-3562 см<sup>-1</sup>, 3457-3365 см<sup>-1</sup>, 3322-3175 см<sup>-1</sup>, полосы валентных колебаний карбонильных групп при 1706-1672 см<sup>-1</sup>, и 1664-1650 см<sup>-1</sup>, а также двойных связей при 1598 -1590 см<sup>-1</sup>.

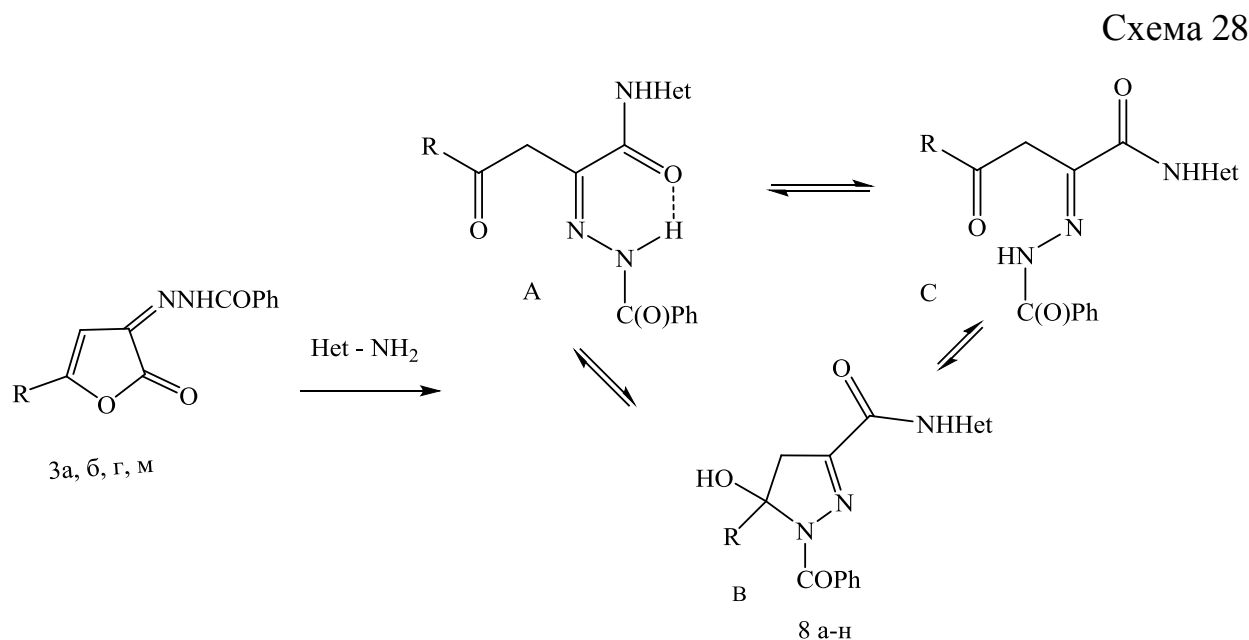
По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H, соединения в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> существуют в трех формах: А-В-С-Д. Наличие 2-енгидразиноформы Д отмечено только в спектрах соединений **7г, к, т**. Форма В характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.18-4.74 м.д. и сигналом группы NH при 11.36-11.93 м.д. Форма В характеризуется наличием в спектре двух несимметричных дублетных сигналов при 3.39-3.40 и 3.49-3.51 м.д., образующих типичную АВ-систему (J=16.0-20.0 Гц), указывающие на циклическую 5-гидрокси-3-пиразолиновую систему, где имеется хиральный атом С<sup>5</sup> цикла и наличием синглета ОН группы в области ароматических протонов при 7.49-7.70 м.д. Было установлено, что введение в положение 4 бутановой кислоты арильного

радикала с электроноакцепторной группой смещает равновесие в сторону образования формы В, а в случае введения трет-бутильного радикала – формы С.

В масс-спектре соединения **7p** обнаружены пики со следующими значениями  $m/z$ : 495 (94.6), 493 (93.8),  $[M]^+$ , 345 (62.2), 343 (57.7)  $[M-4-\text{MeOPhNHCO}]^+$ , 183 (61.3), 181 (62.2)  $[4-\text{BrPhCO}]^+$ , 157 (61.3), 155 (62.2)  $[4-\text{BrPh}]^+$ , 123 (58.6)  $[4-\text{MeOPhNH}_2]^+$ , 105 (100.0)  $[\text{PhCO}]^+$ , 77 (29.7)  $[\text{Ph}]^+$ , что также подтверждает предложенную структуру.

### 3.3.2.3. Взаимодействие с гетероциклическими аминами

С целью биологического тестирования нами был расширен ряд гидразоноамидов АПК. Для этого были введены в реакцию бензоилгидразоны-2,3-фурандиононов с гетариламинами в среде абсолютного толуола при кипячении в течение 20-30 минут [205]. В результате реакции выделены 4-замещенные 2-бензоилгидразинилиден-4-оксо-N-гетарилбутанамиды **8 а-н** (схема 28).




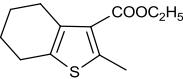

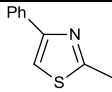

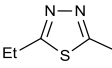
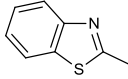
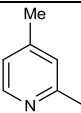

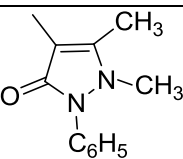
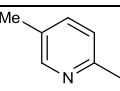
8: R=t-but, Het= $_{2-}\text{C}_2\text{HN}_2\text{S}$ (а),  $_{2-}\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$ (б), R= Ph, Het= $_{2-}\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ (в),  $_{2-}\text{C}_9\text{H}_7\text{NS}$ (г),  $_{2-}\text{C}_2\text{HN}_2\text{S}$ (д),  $_{2-}\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{S}$ (е),  $_{2-}\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}$ (ж), R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Het=  $_{2-}\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$ (з), R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Het= $_{2-}\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}$ (и), 4- $_{4-}\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (к),  $_{2-}\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (л),  $_{2-}\text{C}_2\text{HN}_2\text{S}$ (м),  $_{2-}\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{S}$ (н)


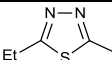
Полученные соединения (**8а-н**) являются бесцветными или светло-желтыми кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в этиловом спирте,

ДМСО, ДМФА, труднорастворимыми в бензоле, толуоле и нерастворимыми в алканах и воде. Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики соединений представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13

Выходы и температуры плавления соединений **8а-н**

Соединение	R	Het	Т. пл., °С	Выход (%)	Брутто-формула*
8а	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		98-100	54	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
8б	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		210-212	46	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
8в	Ph		169-170	74	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
8г	Ph		195-197	47	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
8д	Ph		185-187	56	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
8е	Ph		148-150	62	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
8ж	Ph		181-183	57	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
8з	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		152-154	45	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
8и	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		144-145	94	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
8к	4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		148-150	51	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
8л	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		119-120	55	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

8М	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		154-156	61	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
8Н	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		185-186	58	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 14

Спектральные характеристики соединений **8а-н**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , (ваз. масло)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, ЯМР <sup>13</sup> C, $\delta$ , м.д., ДМСО-d <sub>6</sub>
8а	3216 (NH), 1708 (C=O), 1650 (C=O), 1603 (C=C)	1.08 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.21 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4.26 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.72 м (5H, аром.), 9.22 уш. с (1H, тиадиазолил), 11,58 с (1H, NH), 12.07 уш. с (1H, NH)
8б		1.22 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.32 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.74, 2.61, 2.74 гр. с (8H, циклогексил), 4.24 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.35 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7.69 м (5H, аром.), 11,47 с (1H, NH), 12.01 с (1H, NH)  14.18, 22.16, 23.65, 25.72, 25.72, 26.02, 34.70, 44.07, 60.16, 111.98, 126.27, 128.31, 128.49, 131.03, 133.08, 145.04, 160.55, 164.05, 209.63
8в	3446 (NH), 3340 (NH), 1688 (C=O), 1656 (C=O), 1596 (C=C)	3.37 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.42 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.66 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.56 м (13H, аром.+ОН+тиазол-2-ил),

		11.51 с (1H, NH), 12,12 уш. с (1H, NH)
8г	3346 (NH), 3290 (NH), 3111 (NH), 1683 (C=O), 1601 (C=C)	3.47 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.58 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.76 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.59 м (17H, аром.+OH), 11.40 уш. с (1H,NH), 11.66 с (1H,NH), 12,50 уш. с (1H, NH)
8д	3366 (NH), 3113 (NH), 1696 (C=O), 1670 (C=O), 1599 (C=C)	3.46 д, 3.56 д (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.76 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.66 м (11H, аром.+OH), 9.24 (1H, тиадиазолил), 11.66 с (1H,NH), 12,02 с (1H, NH), 12,97 с (1H, NH)
8е	3384 (NH), 3153 (NH), 1668 (C=O), 1594 (C=C)	1.32 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.05 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.43 д, 3.54 д (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.75 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.68 м (11H, аром.+OH), 11.65 с (1H, NH), 12,90 с (1H, NH)
8ж	3316 (NH), 3174 (NH), 1696 (C=O), 1664 (C=O), 1591 (C=C)	3.48 д, 3.58 д (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.78 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.71 м (15H, аром.+OH), 11.68 с (1H, NH), 12,71 уш. с (1H, NH)
8з	3402 (NH), 3381 (NH), 1682 (C=O), 1667 (C=O), 1603 (C=C)	2.33 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.49 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.61 м (12H, аром.), 9.62 с (1H,NH), 11,64 с (1H, NH)

		20.75, 21.09, 36.65, 49.93, 94.82, 113.11, 114.05, 120.90, 124.58, 127.75, 128.26, 128.34, 128.38, 128.48, 129.21, 131.13, 131.97, 133.04, 133.57, 134.45, 136.54, 143.98, 147.91, 149.31, 150.42, 159.37, 161.63, 193.54
8и		3.42 м (2H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> ), 4.64 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.57 м (12H, аром.+ОН+тиазол-2-ил), 11.50 уш. с (1H, NH), 12,30 уш. с (1H, NH)
8к	3360 (NH), 3204 (NH), 1680 (C=O), 1664 (C=O), 1615, 1591 (C=C)	2.16 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.18 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.07 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.09 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.36 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.44 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.65 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.57 м (14H, аром.), 9.16 с (1H,NH), 10.45 уш. с (1H,NH), 11,45 с (1H, NH)
8л		2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.31 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.35 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.58 д (1H, C <sup>4</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.63 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.65 м (13H, аром.+ОН), 10.02 уш. с (1H, NH), 10.72 уш. с (1H,NH), 11,54 уш. с (1H, NH)
8м		Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., ДМСО-d <sub>6</sub> : 3.47 д (1H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 3.55 д (1H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> , J <sub>AB</sub> 19.3 Гц), 4.73 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.63 м



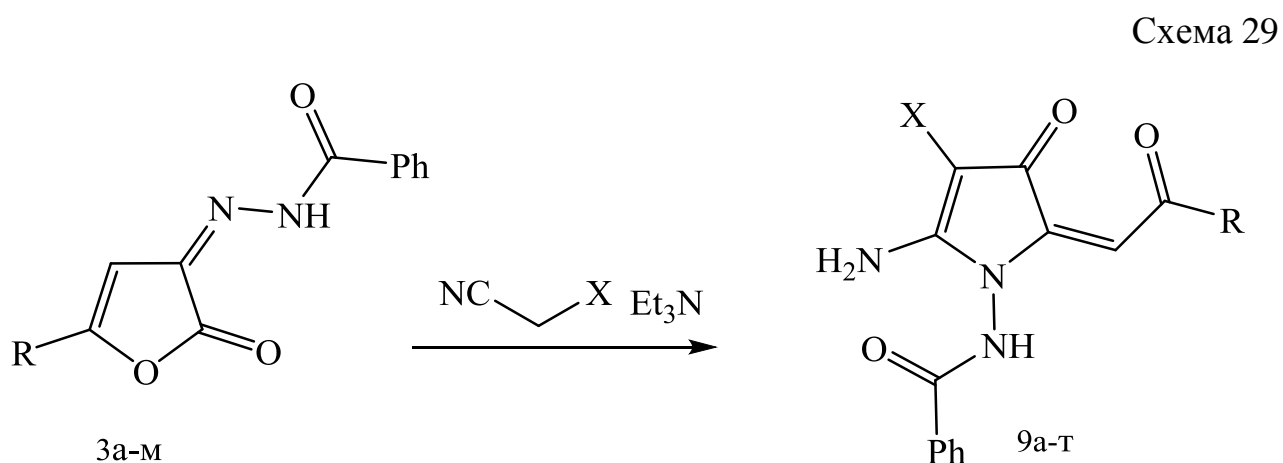
		(11H, аром.+OH), 11.13 уш. с (1H, NH), 11.62 с (1H,NH), 12,40 уш. с (1H, NH)
8н		1.32 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J 7.4 Гц), 2.98 кв (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J 7.4 Гц), 3.41 м (2H, C <sup>3</sup> H <sub>2</sub> ), 4.64 уш. с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.62 м (10H, аром.+OH), 11.51 с (1H, NH), 12,80 уш. с (1H, NH)

В ИК-спектрах соединений **8a,в-з**, к присутствуют полосы поглощения валентных колебаний группы NH в области 3400 - 3112 см<sup>-1</sup>, полоса валентных колебаний группы C=O, в составе амидного фрагмента в области 1709 - 1689 см<sup>-1</sup>, группы C=O гидразидного фрагмента - 1684 - 1649 см<sup>-1</sup>, а также двойной связи в области 1615 - 1591 см<sup>-1</sup>.

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, соединения **8a,б,з** в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> находятся только в гидразонной форме А, которая характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.24-4.69 м.д и сигналом группы NH при 11.64-11.07 м.д., вовлеченного в образование внутримолекулярной водородной связи с группой C<sup>4</sup>=O. В растворе остальных кроме формы А, отмечено наличие формы В. Эта форма характеризуется наличием в спектре двух несимметричных дублетов при 3.35-3.48 и 3.54-3.59 м.д., образующих АВ-систему (J=17.9-20.3 Гц), указывающие на циклическую пиразолиновую систему с хиральным центром C<sup>5</sup> цикла и наличием сигнала ОН группы в области ароматических протонов.

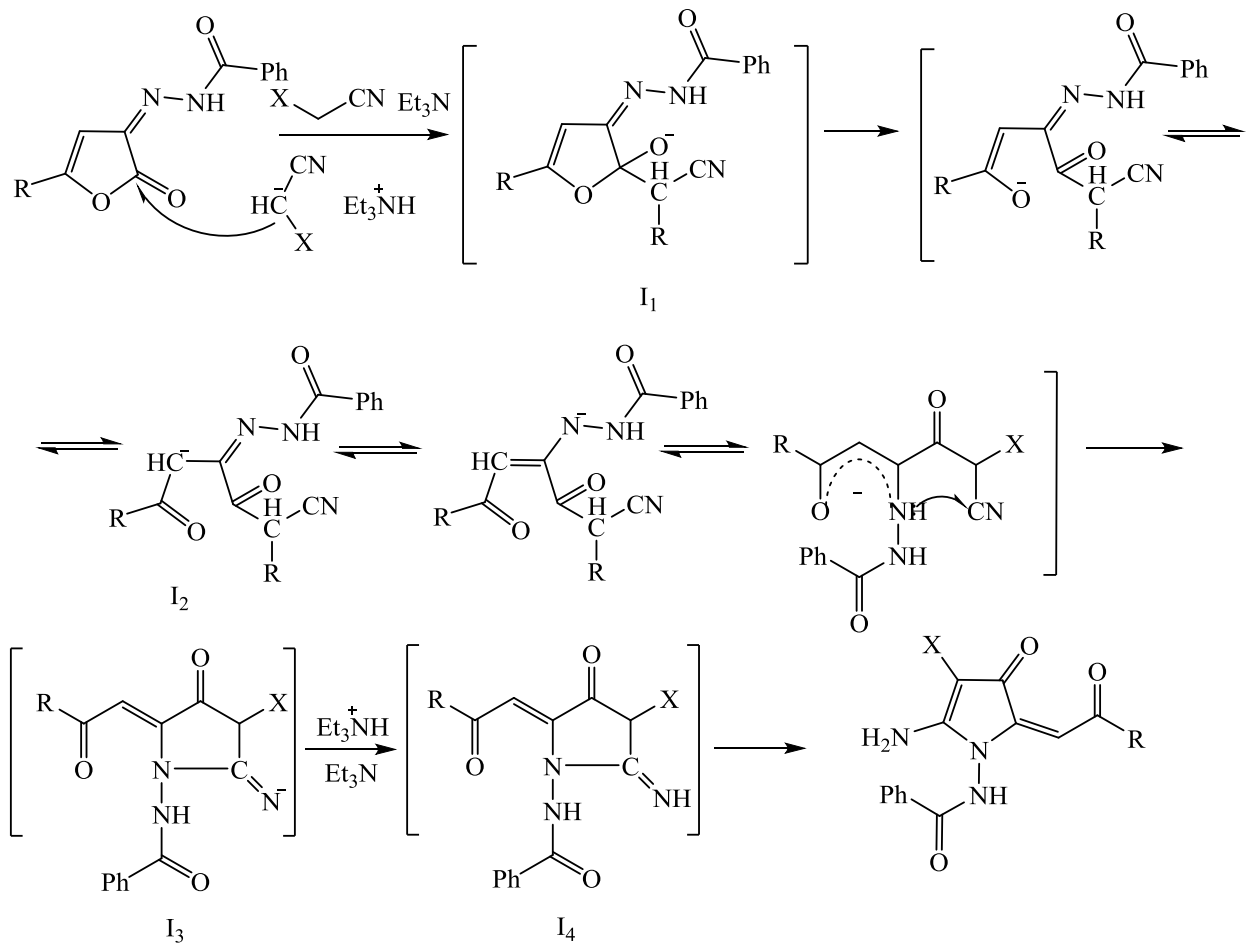
## 2.4. Рециклизация N'-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)бензогидразидов под действием СН-кислот

Известно, что 5-замещенные-3-арилимино-3H-фуран-2-оны вступают во взаимодействие с сильными СН-кислотами, в частности с различными производными циануксусной кислоты (эфиры, амиды), малондинитрилом, давая в результате продукты рециклизации - соответствующие производные 2-аминопиррол-3-карбоновых кислот [206]. В литературе практически не представлены данные о реакциях рециклизации гидразонов 2,3-фурандионов. В продолжение исследования реакционной способности 5-арил/*трет*-бутил-3-бензоилгидразоно-3H-фуран-2-онов 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 9(а-т) (схема 29) [208].



10: X= COOEt, R=t-But(a), Ph(б), a-napht(в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(ж), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(з), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(и), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(к), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(л), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(м), X= C(O)NH<sub>2</sub>, R=t-But(н), Ph(о), 1-Napht(п), X= C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, R= t-But(р), X= CN, R=Ph(с) 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(т)

Механизм реакции, представленной на схеме 29, вероятно, выглядит следующим образом (схема 30).



Карбанион, образующийся из производного циануксусной кислоты под действием основания, атакует  $C^2$  фуранового цикла с  $I_1$ . Следующее за этим перемещение зарядов сопровождается разрывом связи  $O^1-C^2$ . В результате образуется интермедиат  $I_2$ , несущий отрицательный заряд на кислороде и делокализованной двойной связью. Атом азота, имеющий повышенную электронную плотность атакует электронодефицитный атом углерода, входящего в цианогруппу. Предполагается, что после этого происходит миграция протона от триэтиламина к  $I_3$  с образованием  $I_4$ , который в следствии имино-ениминной таутомерии превращается в целевой продукт - 2-аминопиррол [206].

Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества от белого до желтого цвета с высокими температурами плавления. Соединения растворимы в ДМСО и ДМФА, плохо растворимы в уксусной кислоте и

нерастворимые в бензоле, толуоле, ацетонитриле, гексане и воде. Константы, выходы и температуры плавления соединений представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15

Константы и выходы соединений **9a-г**

Соединение	R	X	Т. пл., °C	Выход, %	Брутто-формула*
9 а	t-But	COOEt	262-263	63	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9 б	Ph	COOEt	258-259	71	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9в	a-napht	COOEt	210-212	70	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	255-257	66	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9д	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	248-250	57	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	259-261	68	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
9ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	232-234	65	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
9з	3,4(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	COOEt	229-231	69	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
9и	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	235-237	68	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>
9к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	290-292	63	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9л	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	252-254	54	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOEt	254-255	73	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
9н	t-But	C(O)NH <sub>2</sub>	230-231	52	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
9о	Ph	C(O)NH <sub>2</sub>	235-237	59	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
9п	1-Napht	C(O)NH <sub>2</sub>	260-262	60	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
9р	t-But	C(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- 4	178-180	77	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
9 с	Ph	CN	261-263	50	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
9 т	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	258-260	51	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений **9а-г**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д., ДМСО- $\text{d}_6$
9а		0.95 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.25 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 4.14 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 6.22 с (1H, CH), 7.55 м (5H, аром.), 8.29 с (1H, NH), 9.04 с (1H, NH), 10.75 с (1H, NH)
9б		1.23 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 4.15 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 6.58 с (1H, CH), 7.46 м (10H, аром.), 8.40 с (1H, NH), 9.10 с (1H, NH), 10.93 с (1H, NH)
9в		1.24 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 4.15 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 6.48 с (1H, CH), 7.75 м (12H, аром.), 8.47 с (1H, NH), 9.21 с (1H, NH), 11.07 с (1H, NH)
9г	3262 (NH), 1703 (C=O), 1667 (C=O), 1609 (C=C)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., ДМСО- $\text{d}_6$ 1.24 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 2.29 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.15 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.4 Гц), 6.56 с (1H, CH), 7.38 м (9H, аром.), 8.37 с (1H, NH), 9.10 с (1H, NH), 10.89 с (1H, NH)
9д		1.18 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.5 Гц), 1.29 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 6.9 Гц), 2.65 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 7.5 Гц), 4.21 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J$ 6.9 Гц), 6.63 с (1H, CH), 7.48 м (9H, аром.), 8.32 с (1H, NH), 9.07 с (1H, NH), 10.82 с (1H, NH)

9е	3258 (NH), 1703 (C=O), 1658 (C=O), 1604 (C=C)	Д 1.27 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 3.76 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.16 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 6.53 с (1H, CH), 7.22 м (9H, аром.), 8.30 с (1H, NH), 9.03 с (1H, NH), 10.81 с (1H, NH)
9ж	3243 (NH), 1700 (C=O), 1658 (C=O), 1597 (C=C)	1.29 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц), 1.35 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц), 4.09 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц), 4.18 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.2 Гц), 6.61 с (1H, CH), 7.37 м (9H, аром.), 8.41 с (1H, NH), 9.17 с (1H, NH), 10.95 с (1H, NH)
9з	3270 (уш.) (NH), 1711 (C=O), 1662 (C=O), 1624 (C=C)	1.26 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 3.61 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.74 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.81 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.15 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 6.51 с (1H, CH), 7.29 м (8H, аром.), 8.26 с (1H, NH), 8.99 с (1H, NH), 10.74 с (1H, NH)
9и	3249 (уш.) (NH), 1685 (C=O), 1658 (C=O), 1624 (C=C)	1.29 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 4.17 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 6.58 с (1H, CH), 7.74 м (9H, аром.), 8.40 с (1H, NH), 9.17 с (1H, NH), 10.94 с (1H, NH)
9к	3258 (NH), 1704 (C=O), 1658 (C=O), 1598 (C=C)	1.23 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 4.15 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 6.54 с (1H, CH), 7.37 м (9H, аром.), 8.40 с (1H, NH), 9.10 с (1H, NH), 10.93 с (1H, NH)
9л		1.23 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 4.12 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 6.5 Гц), 6.58 с (1H, CH), 7.37 м (9H, аром.), 8.46 с (1H, NH), 9.22 с (1H, NH), 10.98 с (1H, NH)

9м	3262 (уш.) (NH), 1704 (C=O), 1658 (C=O), 1590 (C=C)	1.24 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 4.16 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 6.59 с (1H, CH), 7.46 м (9H, аром.), 8.39 с (1H, NH), 9.12 с (1H, NH), 10.92 с (1H, NH)
9н	3408 (NH), 3318 (NH), 3204 (NH), 1679 (C=O), 1648 (C=O), 1591 (C=C)	1.02 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 6.42 с (1H, CH), 7.01 уш. с (1H, NH), 7.34 уш. с (1H, NH), 7.65 м (5H, аром.), 8.70 уш. с (1H, NH), 9.15 с (1H, NH), 10.86 с (1H, NH) ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д., ДМСО-d <sub>6</sub> : 25.98, 87.47, 101.80, 128.02, 128.05, 131.16, 132.08, 141.20, 164.90, 165.52, 167.01, 179.99, 204.57
9о	3441 (NH), 3398 (NH), 3290 (NH), 1699 (C=O), 1666 (C=O), 1619 (C=C)	6.75 с (1H, CH), 7.12 с (1H, NH), 7.65 м (11H, аром.+NH), 8.73 с (1H, NH), 9.26 с (1H, NH), 11.04 с (1H, NH)
9п	3406 (NH), 3337 (NH), 3206 (NH), 1701 (C=O), 1679 (C=O), 1628 (C=C)	6.69 с (1H, CH), 7.06 с (1H, NH), 7.70 м (13H, аром.), 8.80 уш. с (1H, NH), 9.25 уш. с (1H, NH), 11.11 с (1H, NH), 11.86 уш. с (1H, NH) 20.90, 87.64, 105.46, 124.71, 125.01, 126.27, 127.59, 127.90, 128.38, 129.27, 129.85, 130.95, 131.89, 132.96, 133.26, 134.99, 141.26, 165.30, 165.54, 166.96, 171.82, 176.00, 192.63
9р		0.98 с (9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.51 с (1H, CH), 7.14 д (2H, аром., <i>J</i> =8.1 Гц ), 7.50 д (2H, аром., <i>J</i> =8.1 Гц ), 7.57 м (3H, аром. ), 7.94 д (2H, аром., <i>J</i> =7.5 Гц ), 8.77

		уш. с (1H, NH), 9.39 с (1H, NH), 9.99 с (1H, NH), 10.94 с (1H, NH) 20.29, 25.96, 87.90, 102.55, 118.95, 128.02, 128.10, 128.78, 129.23, 131.13, 131.82, 132.11, 136.08, 140.73, 161.90, 164.94, 166.51, 176.16, 204.48
9с		6.75 с (1H, CH), 7.57 м (10H, аром.), 9.12 уш. с (1H, NH), 9.49 уш. с (1H, NH), 11.04 с (1H, NH) 66.28, 103.81, 113.83, 127.86, 127.90, 128.27, 128.55, 130.95, 132.00, 133.39, 136.82, 140.18, 165.30, 165.97, 176.42, 189.92
9т		2.32 с (1H, CH <sub>3</sub> ), 6.72 с (1H, CH), 7.22 д (2H, аром., $J=7.9$ Гц), 7.42 м (2H, аром.), 7.54 м (1H, аром.), 7.63 д (2H, аром., $J=8.2$ Гц), 7.67 д (2H, аром., $J=7.9$ Гц), 9.08 уш. с (1H, NH), 9.48 уш. с (1H, NH), 11.05 с (1H, NH) 21.07, 66.23, 104.09, 113.90, 127.83, 127.90, 128.89, 128.44, 129.10, 130.90, 131.99, 134.34, 139.91, 143.99, 165.24, 165.88, 176.45, 189.49

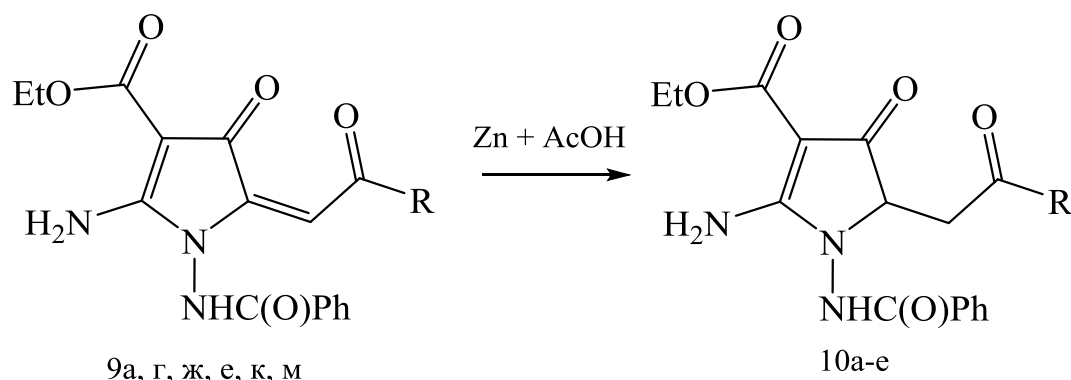
ИК-спектры синтезированных соединений **9а-г** характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3243-3262 см<sup>-1</sup>, карбонильных групп в области 1699-1711 и 1658-1679 см<sup>-1</sup>, а также валентные колебания двойной связи C=C в области 1590-1628 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H помимо сигналов заместителей в ароматическом кольце и сложноэфирной группы регистрируются синглеты протонов NH-группы амидного фрагмента



при 8,03-8,41 м.д. и 9,07-9,48 м.д., сигналы протонов аминогруппы при 10,81-11,86 м.д, мультиплетные сигналы ароматических протонов при 7,22-7,75 м.д., и синглет винильного протона при 6,53-6,75 м.д. В масс-спектре соединения **9e** присутствуют следующие пики:  $m/z$  (I, %): 436 (28,0)  $[M+1]^+$ , 408 (100,0)  $[M+1-CO]^+$ , 135 (25,0)  $[4-CH_3OC_6H_4CO]^+$ , 105 (8,0)  $[C_6H_5CO]^+$ , соединения **9н**: 356 (74,7)  $[M]^+$ , 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)  $[t-bu]^+$ , что согласуется с предложенными структурами.

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

Соединения **9а-г** имеют в положении 5 молекулы экзо-двойную связь, что делает их удобным объектом для реакции восстановления. Нами была изучена реакция восстановления этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот (схема 31). Реакция проходила в среде концентрированной уксусной кислоты, в качестве восстанавливающего агента был выбран водород в момент выделения. Для этого к реакционной смеси добавляли эквимолярное количество цинковой пыли. Продолжительность реакции 5-6 часов.



10: R= t-but(a) 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е)

Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, растворимые в ДМСО, плохо растворимые в уксусной кислоте, ацетонитриле и этиловом спирте, нерастворимые в гексане, бензоле и воде. Индивидуальные физико-химические характеристики и спектральные данные синтезированных соединений приведены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17

Температуры плавления и выходы соединений **10a-e**

Соединение	R	Тпл., °С	Выход, %	Брутто-формула*
10a	t-bu	230-232	69	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
10б	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	241-246	61	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
10в	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259-261	68	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
10г	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	232-234	65	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
10д	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	260-261	79	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
10е	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	244-246	46	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>

\*Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений **10 а-е**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ , (ваз. масло)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д., $\text{DMCO-d}_6$
10а	3303 уш (NH), 3173 (NH), 1705 (C=O), 1688 (C=O), 1638 (C=C)	1.06 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J=7.0$ Гц), 2.94 д (2H, $\text{CH}_2$ , $J=3.8$ Гц), 4.14 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 уш. с (1H, CH), 7.60 м (5H, аром.), 7.87 уш. с (1H, NH), 8.43 уш. с (1H, NH), 10.63 уш. с (1H, NH) 14.51, 22.60, 26.12, 43.28, 58.03, 85.29, 127.78, 128.16, 131.73, 132.02, 164.37, 177.37, 186.66, 211.84
10б		1.24 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J=7.1$ Гц), 2.37 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.40 д (2H, $\text{CH}_2$ , $J=4.9$ Гц), 4.15 кв (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $J=7.1$ Гц), 4.42 т (1H, CH, $J=5.3$ Гц), 7.31 д (2H, аром., $J=7.9$ Гц), 7.54 м (3H, аром.), 7.82 д (4H, аром., $J=7.8$ Гц), 7.90 уш. с (1H, NH), 8.45 уш. с (1H, NH), 10.64 с (1H, NH) 14.52, 21.04, 58.04, 85.51, 127.79, 127.97, 128.13, 129.05, 131.91, 131.98, 133.88, 143.46,

		164.43, 166.26, 186.68, 196.03
10B	3438 (NH), 3287 (NH), 3168 (NH), 1707 (C=O), 1688 (C=O), 1600 (C=C)	1.24 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.1$ Гц), 3.37 д (2H, CH <sub>2</sub> , $J=5.3$ Гц), 3.83 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.16 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.1$ Гц), 4.44 т (1H, CH, $J=5.4$ Гц), 7.02 д (2H, аром., $J=8.8$ Гц), 7.54 м (3H, аром.), 7.82 д (2H, аром., $J=7.3$ Гц), 7.90 д (3H, аром., NH, $J=8.8$ Гц), 8.39 уш. с (1H, NH), 10.59 уш. с (1H, NH) 14.52, 55.44, 58.02, 85.49, 113.72, 127.78, 128.09, 129.04, 129.36, 130.17, 131.92, 131.98, 163.08, 164.45, 166.26, 186.71, 194.87
10Г		1.24 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.0$ Гц), 1.35 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=6.8$ Гц), 3.37 д (2H, CH <sub>2</sub> , $J=3.9$ Гц), 4.14 д (4H, 2OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=14$ , 6.9 Гц), 4.42 т (1H, CH, $J=5.1$ Гц), 7.64 м (9H, аром.), 7.90 уш. с (1H, NH), 8.44 уш. с (1H, NH), 10.63 уш. с (1H, NH) ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д., ДМСО-d <sub>6</sub> : 14.37, 14.53, 58.03, 63.44, 85.51, 114.08, 127.79, 128.11,

		129.13, 130.20, 131.96, 162.36, 164.44, 186.77, 194.8
10д	3434 (NH), 3282 (NH), 3173 (NH), 1690 (C=O), 1643 (C=O), 1589 (C=C)	1.24 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.0$ Гц), 3.42 д (2H, CH <sub>2</sub> , $J=5.3$ Гц), 4.16 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.0$ Гц), 4.42 т (1H, CH, $J=5.3$ Гц), 7.65 м (9H, аром.), 7.89 уш. с (1H, NH), 8.42 уш. с (1H, NH), 10.59 с (1H, NH) 14.52, 58.04, 85.49, 127.16, 127.75, 128.13, 129.90, 131.89, 131.98, 135.42, 164.41, 166.26, 186.44, 195.93
10е		1.24 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.0$ Гц), 3.42 д (2H, CH <sub>2</sub> , $J=5.5$ Гц), 4.15 кв (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J=7.1$ Гц), 4.42 т (1H, CH, $J=5.4$ Гц), 7.64 м (9H, аром.), 7.94 уш. с (1H, NH), 8.47 уш. с (1H, NH), 10.63 уш. с (1H, NH) 14.53, 58.07, 85.4, 127.76, 128.15, 128.63, 129.80, 131.84, 132.03, 135.02, 138.03, 164.4, 166.25, 186.53, 195.7

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H были зарегистрированы сигналы протонов сложноэфирной группы в виде триплета при 1,22-1,35 м.д., и квартета при 2,94-3,42 м.д., синглет протонов группы CH<sub>2</sub> при 2,94-3,42 м.д., мультиплетные

сигналы ароматических протонов при 7,54-7,82, сигналы протона NH-группы при 7,87-7,9 и 8,42-8,45 м.д., сигналы аминогруппы при 10,59-10,63 м.д. В масс-спектре соединения **10г** обнаружены пики со следующими значениями m/z: 451 (7.7) [M]<sup>+</sup>., 302 (84.6) [M-4-EtOPhCO]<sup>+</sup>, 256 (100.0) [M-PhCONH - EtOCO]<sup>+</sup>, 149 (15.4) [4-EtOPhCO]<sup>+</sup>, 121 (10.3) [4-EtOPh]<sup>+</sup>, 105 (18.8) [PhCO]<sup>+</sup>

## Глава 4. Биологическая активность

Как видно из обзора литературы производные АПК, имеющих в своей структуре гидразидный фрагмент, являются перспективными соединениями в плане поиска новых биологически активных веществ.

Синтезированные нами соединения были подвергнуты разностороннему биологическому скринингу.

Острая токсичность и антигипоксическая активность на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией была определена на базе вивария Пермской государственной фармацевтической академии д.б.н. Зыковой С.С.,

Оценка анальгетической активности проводилась на базе научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений при Пермском государственном национальном исследовательском университете зав. лаб. к.фарм.н Махмудовым Р.Р., а также на кафедре физиологии ПГФА доц, к.б.н. Чащиной С.В.

Изучение антиоксидантной активности с использованием тест-систем *E. coli* проводилось в Институте экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН (Пермский филиал).

Испытания на противомикробную и фунгицидную активности проводилось на кафедре микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии под руководством доцента, к.ф.н., Новиковой В. В.

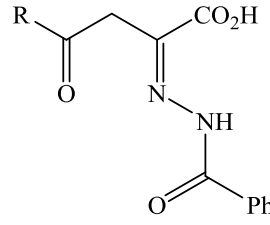
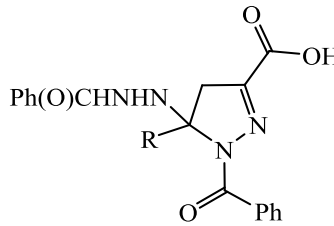
Изучение цитотоксических свойств соединений проводили на кафедре общей патологии Казанского государственного медицинского университета под руководством заведующего кафедрой, д.м.н, профессора Бойчука С. В. и при участии д.б.н., профессора кафедры зоотехнии Пермского института Федеральной службы исполнения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

### 4.1. Противомикробная активность

Противомикробная активность соединений была определена в отношении Гр + штамма *S. aureus* и Гр – штамма *E. coli* по методу двукратных серийных разведений [196]. В общей сложности противомикробная активность была определена у 23 соединений, из них у 11 также была исследована противогрибковая активность в отношении *C. albicans*. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Противомикробная активность изученных соединений

				
Шифр	R	St. Aureus	E. coli	C. albicans
2Г е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	500
2ж з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000	-
2и л	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	-
				
№	R	St. Aureus	E. coli	C. albicans
3 а	Ph	1000	1000	1000
3б	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	1000
3в	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	1000
3г	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	1000
3д	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	1000



№	R	R <sup>1</sup>	St. Aureus	E. coli	C. albicans
5a	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	500	1000	-
№	R	R <sup>1</sup>	St. Aureus	E. coli	C. albicans
7p	4-MeO	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1000	1000	1000
№	R	R <sup>1</sup>	St. Aureus	E. coli	C. albicans
8д	H		500	1000	500
8e	H		500	1000	1000
8ж	H		500	500	1000
8л	4-Cl		1000	1000	1000
№	R	St. Aureus	E. coli	C. albicans	
9a	t-but	1000	1000	-	

9г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	500	-
9д	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000	-
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	1000	-
9ж	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	500	-
9з	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	н/а	250	-
9и	3,4(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	250	250	-
9к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500	250	-
9л	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	250	250	-
Диоксидин		500	31	-
Флуконазол		-	-	8-32

Как видно из приведенных в таблице данных подвергнутых скринингу соединений выраженной противомикробной активности не проявили. Все они 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-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых и 2-(2-бензоилгидразинилиден)-5,5-диметил-4-оксогексановых кислот нецелесообразен.

#### 4.2. Противовоспалительная активность

Исследование противовоспалительной активности осуществлялось на модели острой индуцированной отечной реакции. В качестве флоггена использовался раствор каррагинина. Оценку изменения объема стопы животных проводили онкометрически [196]. В качестве препаратов сравнения выступали метамизол натрия и нимесулид. Результаты опыта представлены в таблице 20.

## Противовоспалительная активность изученных соединений

№	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 часа, %
6а	H	BzINH	1,29±0,01	1,65±0,02	28,62±1,84***	56,94
6в	4-Br	BzINH	1,24±0,07	1,50±0,09	20,76±1,88***	68,76
7р	4-Br	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,35±0,04	1,94±0,03	44,42±4,44***	33,17
8д	H		1,39±0,06	1,90±0,12	37,32±4,92***	43,85
8е	H		1,43±0,06	1,95±0,07	36,02±2,79***	45,81
8ж	H		1,44±0,06	1,86±0,06	28,98±2,23***	56,40
8н	4-Cl		1,25±0,04	1,57±0,06	25,32±1,97***	61,91
Нимесулид			1,34±0,06	1,53±0,07	12,10±2,38***	81,70
Метамизол натрия			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.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что на степень выраженности противовоспалительного эффекта значительное влияние оказывает характер электронного эффекта заместителя в ароматическом фрагменте молекулы. Так, наименьшую противовоспалительную активность проявило соединение **6м**, содержащее метокси-группу в положении 4 ароматического кольца. Максимальный эффект проявили соединения **6в** и **8н**, несущие в 4 положении ароматического фрагмента хлор и бром соответственно. Средние же значения ПВА показали производные незамещенные АПК **6а**, **7д**, **е**, **ж**. При переходе от алифатических амидов к гетероциклическим выраженное изменение эффекта не наблюдалось.

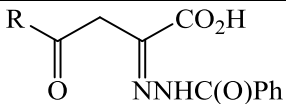
Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что введение акцепторного заместителя в ароматическое кольцо приводит к повышению противовоспалительной активности. Эти данные позволяют говорить о том, что поиск соединений с ПВА среди амидов 4-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых и 2-(2-бензоилгидразинилиден)-5,5-диметил-4-оксогексановых кислот целесообразен и закономерен.

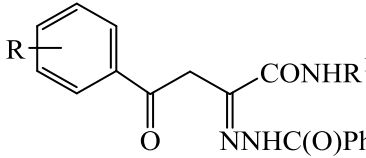
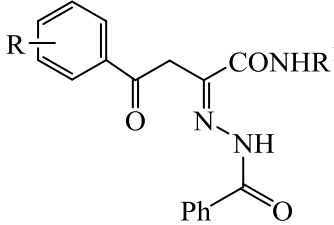
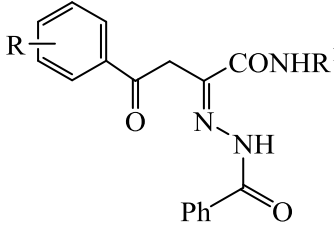
### 5.3. Анальгетическая активность

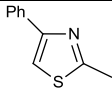

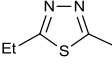
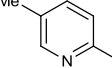
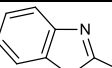
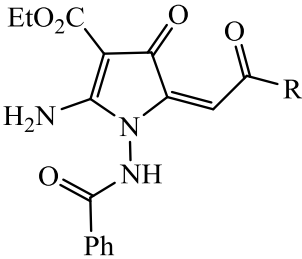
Определение анальгетической активности проводилось по методике термического раздражения «горячая пластинка». Соединения вводились в дозе 50 мг/кг тела животного. Контрольной группе вводилась 2% крахмальная слизь, в качестве препарата сравнения выступал метамизол натрия [196]. Результаты скрининга представлены в таблице 21.

Таблица 21

Анальгетическая активность изученных соединений

№	R	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
				

2з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		14,9±1,3	<0,05	<0,05
2л	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		17,7±1,9	<0,05	<0,05
2к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		22,6±1,2	<0,05	<0,05
					
6а	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	BzlNH	21,8±1,9	<0,05	<0,05
6в	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	BzlNH	18,8±1,8	<0,05	<0,05
6е	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	21,5±1,2	<0,05	<0,05
					
7а	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	19,80±1,48	<0,05	<0,05
7б	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21,42±0,75	<0,05	<0,05
7в	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	19,80±0,38	<0,05	>0,05
7г	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20,60±0,74	<0,05	<0,05
7д	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19,38±0,88	<0,05	<0,05
7е	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	20,68±0,62	<0,05	<0,05
7ж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24,00±0,63</b>	<0,05	<0,05
7к	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22,20±0,62	<0,05	<0,05
7л	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20,10±1,27	<0,05	<0,05
7м	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	22,18±0,60	<0,05	>0,05
					

8а	Ph		20,12±1,46	<0,05	<0,05
8д	Ph		26,24±1,18	<0,05	<0,05
8е	Ph		19,80±0,52	<0,05	>0,05
8л	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		19,00±0,26	<0,05	<0,05
8ж	Ph		23,60±0,32	<0,05	<0,05
					
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		18,4±1,6	<0,05	<0,05
9ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		14,2±0,6	<0,05	>0,05
9л	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		15,8±1,3	<0,05	>0,05
9м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		22,3±1,0	<0,05	<0,05
Метамизол натрия			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 эталона сравнения – метамизола натрия. В ряду 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых (**2ж, и, н**) наблюдается некоторое повышение активности при введении галогена в 4 положение ароматического фрагмента. Также активность повышается при переходе от фтора к бромю. Наиболее активные соединения были обнаружены среди N-гетариламидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот. Наибольшую активность проявило соединение 8д, являющееся N-(1,3,5-тиадизол-2-ил)амидом

2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксо-4-фенилбутановой кислоты. В данном ряду прослеживается следующая тенденция: введение галогена в ароматическое кольцо АПК приводит к снижению антиноцицептивной активности.

В ряду N-ариламидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот наиболее активным оказалось соединение **7ж**. В данном ряду замена фенильного радикала при С<sup>4</sup> на трет-бутил приводит к снижению анальгезии, а введение электроноакцептора в амидный фрагмент приводит к увеличению этого вида активности.

В ряду N-гетериламидов 4-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых прослеживается следующая тенденция: введение галогена в ароматическое кольцо АПК приводит к снижению антиноцицептивной активности.

В целом можно говорить о том, что поиск веществ с анальгетическим потенциалом среди производных 4-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых является перспективным.

#### 4.4. Радикалсвязывающая активность

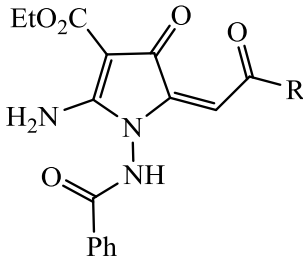
Для оценки данного вида активности нами был выбран один из наиболее популярных *in vitro* методов, основанный на реакции стабильного свободного радикала ДФПГ (2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил), растворенного в этиловом спирте, с исследуемым соединением (А-Н) по схеме: ДФПГ\* + А-Н → ДФПГ-Н + А\*. Оценку антирадикальной активности проводили по изменению величины оптической плотности раствора методом колориметри. В результате восстановительной реакции ДФПГ переходит в фармазан, что выражается снижением фиолетовой окраски реакционной смеси при  $\lambda = 517$  нм в видимой области спектра. В качестве препаратов сравнения были выбраны ресвератрол (природный антиоксидант, содержащийся, в частности, в кожуре винограда), этилметилгидроксипиридина сукцинат (лекарственный препарат, относящийся к группе антиоксидантных средств; является ингибитором свободнорадикальных

процессов и мембраностабилизатором), тролокс (водорастворимы аналог токоферола) (таблица 22, рис. 15).

Также нами был осуществлен прогноз биологической активности исследуемых соединений при помощи сервиса Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS online).



## Радикалсвязывающая активность изученных соединений

			
№	R	Убыль радикалов, %	QSAR-анализ, P <sub>a</sub>
9г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66,27 ± 2,45	0,112
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36,24 ± 0,96*	0,136
9ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52,67 ± 2,58*	0,148
9з	3,4(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	84,97 ± 3,11 *	0,130
9и	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15,43 ± 3,30	0,125
9к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48,17 ± 3,47*	0,144
9м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81,54 ± 2,67*	0,138
Ресвератрол		80,42 ± 0,73*	
Мексиприм		36,9 ± 0,71*	
Тролокс		82,56 ± 0,20*	
* – различие достоверно в сравнении с тролоксом p < 0,05.			

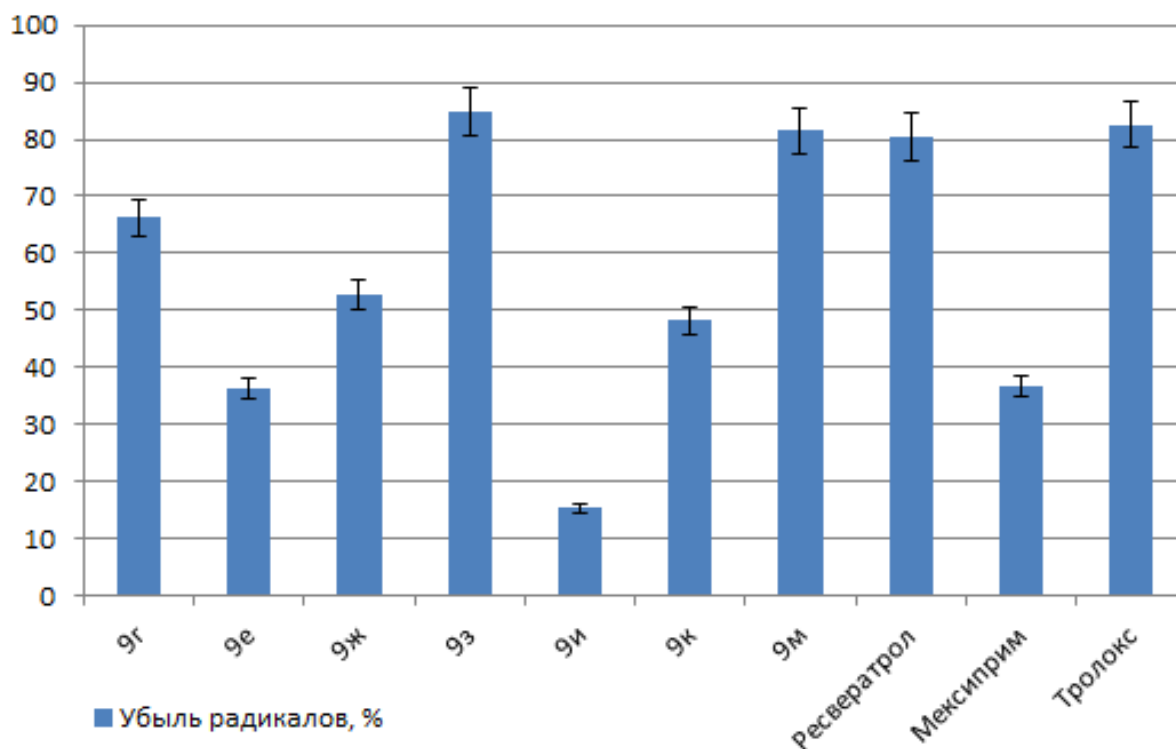


Рисунок 15. Убыль радикалов ДФПГ в присутствии соединений **9г, е, ж, з, и, к, м**

Все соединения, подвергнутые скринингу, продемонстрировали наличие антирадикальной активности. Наибольшую активность, сопоставимую или превосходящую наиболее активный препарат сравнения тролокс, проявили соединения **9з, м**. Данные, полученные при помощи сервиса PASS online, не совпали с данными, полученными в ходе эксперимента. Таким образом наибольший антирадикальный эффект проявили соединения, несущие в качестве заместителей хлор в 4 положении цикла или две метокси-группы в положениях 3,4. Наименьшую активность проявило соединение **9и**. Возможно, это связано с наличием нитро группы в ароматическом кольце.

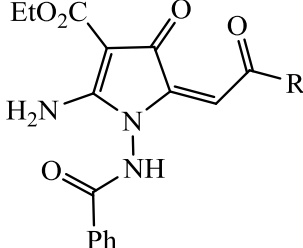
#### 4.5. Антиоксидантная активность

С целью выявления антиоксидантной активности у синтезированных соединений нам был проведен биотехнологический тест с использованием штамма *E. coli* M17 [197]. В ходе эксперимента определялась устойчивость

микроорганизма к повреждающей способности токсических доз пероксида водорода. Результаты эксперимента представлены в таблице 23 и рисунке 16.

Таблица 23

Антиоксидантная активность изученных соединений

				
		Удельная скорость роста бактерий за 1 час ( $\mu$ ), час <sup>-1</sup>		
№	R	Контроль	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	%
9г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,412 ± 0,0014	0,185 ± 0,0011 <sup>*,**</sup>	-55,1
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,374 ± 0,0032	0,167 ± 0,0013 <sup>*,**</sup>	-55,3
9ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,427 ± 0,0012	0,205 ± 0,0011 <sup>*,**</sup>	-52,0
9з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0,338 ± 0,0027	0,191 ± 0,0027 <sup>*,**</sup>	-43,5
9и	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,377 ± 0,0022	0,225 ± 0,0011 <sup>*,**</sup>	-41,0
9к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,411 ± 0,0032	0,217 ± 0,0022 <sup>*,**</sup>	-47,2
9м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,378 ± 0,0022	0,233 ± 0,0011 <sup>*,**</sup>	-41,0
	ДМСО	0,426 ± 0,0022	0,194 ± 0,0017 <sup>*,**</sup>	-54,4
	Ресвератрол	0,401 ± 0,0014	0,285 ± 0,0012 <sup>*,**</sup>	-28,9
*Различие достоверно в сравнении с ресвератролом при p < 0,05.				
**Различие достоверно в сравнении с ДМСО при p < 0,05.				

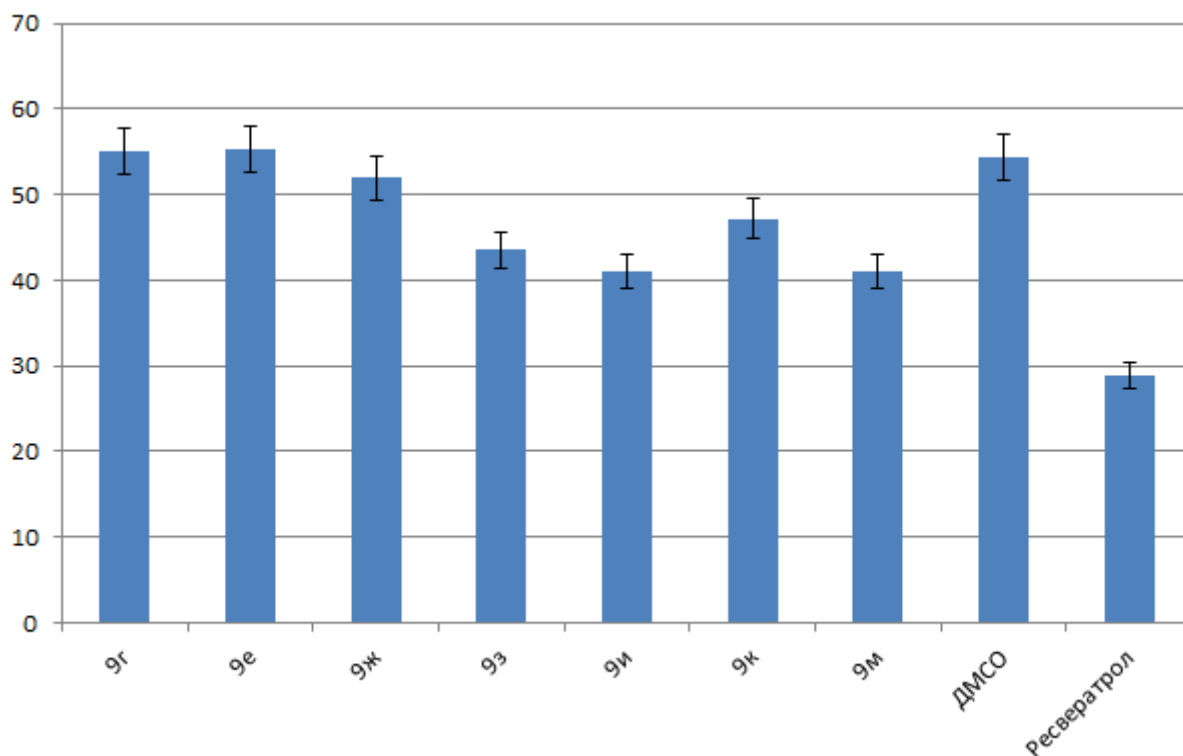


Рисунок 16. Ингибирование роста бактерий в присутствии соединений **9г, е, ж, з, и, к, м**

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-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот проявляют как антиоксидантное, так и прооксидантное действие. Так, наибольшую антиоксидантную активность проявило соединение **9и, м**. Однако этот показатель ниже, чем у препарата сравнений. Соединения **9г, е, з**, напротив, проявили прооксидантное действие, вызвав уменьшение удельной скорости роста микроорганизмов.

#### 4.6. Цитотоксическая активность

Исследование цитотоксической активности проводилось по способности ингибировать рост опухолевых клеточных линий. Для оценки жизнеспособности клеток использовали МТТ-тест.

Для исследования были предложены соединений **9е, ж, к, м**. Клеточные линии культивировали в присутствии названных соединений. В качестве

контроля были выбраны индуктор полимеризации тубулина паклитаксел, ингибитор топоизомеразы этопозид, алкилирующий агент цис-платин, ингибитор тирозинкиназы иматиниб, противоопухолевый антибиотик доксорубицин, антиметаболит гидроксимочевина [207-209].

Исследование проводилось д.м.н. Бойчуком С.В. при участии д.б.н. Зыковой С.С. Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с использованием *t* критерия Стьюдента и представлены в таблицах 24-27 и рисунках 17-20.

Таблица 24

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

Соединение	Концентрация, $\mu\text{M}/\text{мл}$	Количество живых клеток, $\times 10^{-5}/\text{мл}$	Ингибирование роста, %
9е	5,0	4,78 $\pm$ 0,09*	21,5
	10,0	2,49 $\pm$ 0,05*	59,1
	20,0	1,60 $\pm$ 0,12*	73,8
	40,0	1,14 $\pm$ 0,30*	81,3
9ж	5,0	5,31 $\pm$ 0,05*	12,7
	10,0	2,84 $\pm$ 0,12*	53,4
	20,0	0,79 $\pm$ 0,06*	87,1
	40,0	0,95 $\pm$ 0,28*	84,4
9к	5,0	4,25 $\pm$ 0,12*	30,1
	10,0	0,59 $\pm$ 0,09*	90,3
	20,0	0,42 $\pm$ 0,15*	93,1
	40,0	0,21 $\pm$ 0,13*	96,6
9м	5,0	2,73 $\pm$ 0,35*	55,2
	10,0	0,61 $\pm$ 0,12*	90,1
	20,0	0,92 $\pm$ 0,09*	84,9
	40,0	0,27 $\pm$ 0,03*	95,6
Контроль		6,08 $\pm$ 0,08	0
Доксорубицин	5	3,4 $\pm$ 0,15*	44,1
Этопозид	40	2,5 $\pm$ 0,13*	58,9
Цис-платин	40	1,72 $\pm$ 0,09*	71,8
Паклитаксел	1	1,84 $\pm$ 0,08*	69,8

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

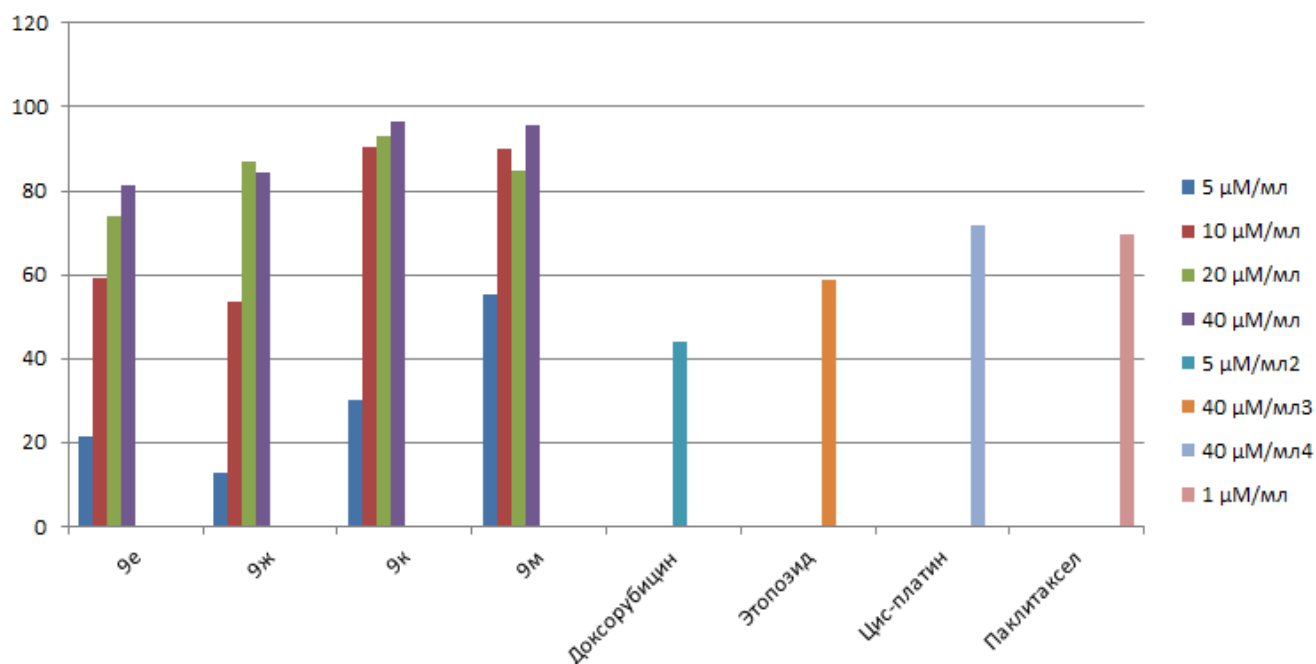


Рисунок 17. Ингибирование роста опухолевых клеток линии SK-LMS-1

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

Таблица 25

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

Соединение	Концентрация, μM/ml	Количество живых клеток, $\times 10^{-5}$ /мл	Ингибирование роста, %
9е	2,5	$3,55 \pm 0,29^*$	11,9
	5,0	$2,63 \pm 0,18^*$	30,0
	10,0	$1,10 \pm 0,05^*$	69,9
9ж	2,5	$3,87 \pm 0,10^*$	3,9
	5,0	$2,46 \pm 0,22^*$	39,1

	10,0	$2,29 \pm 0,08^*$	43,2
9к	2,5	$3,55 \pm 0,13^*$	11,8
	5,0	$2,64 \pm 0,19^*$	34,6
	10,0	$2,12 \pm 0,18^*$	47,5
9м	2,5	$3,83 \pm 0,09^*$	5,1
	5,0	$2,63 \pm 0,15^*$	34,9
	10,0	$2,14 \pm 0,12^*$	46,2
Контроль		$4,03 \pm 0,08$	0
Доксорубицин	5,0	$2,62 \pm 0,12^*$	35,1
Этопозид	40,0	$2,91 \pm 0,14^*$	27,8
Гидроксимочевина	40,0	$3,72 \pm 0,13^*$	7,9
Паклитаксел	1,0	$3,22 \pm 0,32^*$	20,3
Иматиниб	1,0	$0,82 \pm 0,09^*$	79,9

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

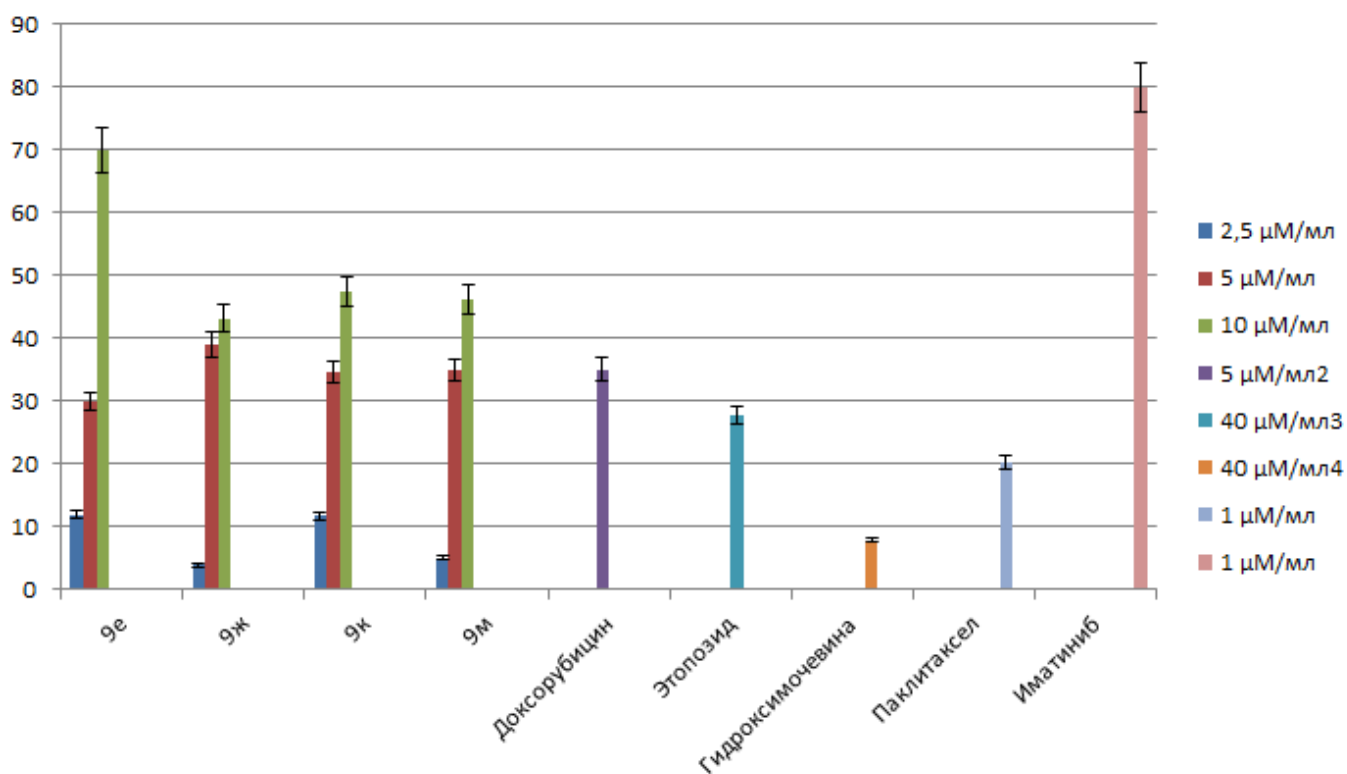


Рисунок 18. Ингибирование роста опухолевых клеток линии U2 OS

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 μM/ml оказались более активными, чем гидроксимочевина. Эффект всех соединений в средних концентрациях

сопоставим с доксорубицином и превышает ингибирующее действие этопозид и паклитаксела. Наиболее эффективным оказалось соединение **9e**, причем его эффект сопоставим с наиболее активным таргетным препаратом сравнения иматинибом, являющимся препаратом выбора при данной нозологии.

Таблица 26

Цитотоксическая активность соединений **9e, 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, %
9e	2,5	4,24 $\pm$ 0,12*	27,4
	5,0	4,06 $\pm$ 0,19*	30,6
	10,0	3,56 $\pm$ 0,14*	39,1
9ж	2,5	4,23 $\pm$ 0,12*	27,7
	5	4,12 $\pm$ 0,13*	29,6
	10	3,21 $\pm$ 0,06*	45,1
9к	2,5	3,62 $\pm$ 0,17*	38,1
	5,0	3,25 $\pm$ 0,22*	44,5
	10,0	2,97 $\pm$ 0,09*	49,2
9м	2,5	3,28 $\pm$ 0,08*	44,0
	5,0	3,21 $\pm$ 0,10*	45,1
	10,0	1,83 $\pm$ 0,34*	68,8
Контроль		5,84 $\pm$ 0,06	0
Доксорубицин	5,0	3,78 $\pm$ 0,16*	35,4
Этопозид	40,0	3,31 $\pm$ 0,22*	43,4
Гидроксимочевина	40,0	4,7 $\pm$ 0,15*	19,6
Паклитаксел	1,0	4,61 $\pm$ 0,36*	21,2
Иматиниб	1,0	1,23 $\pm$ 0,10*	79,1

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



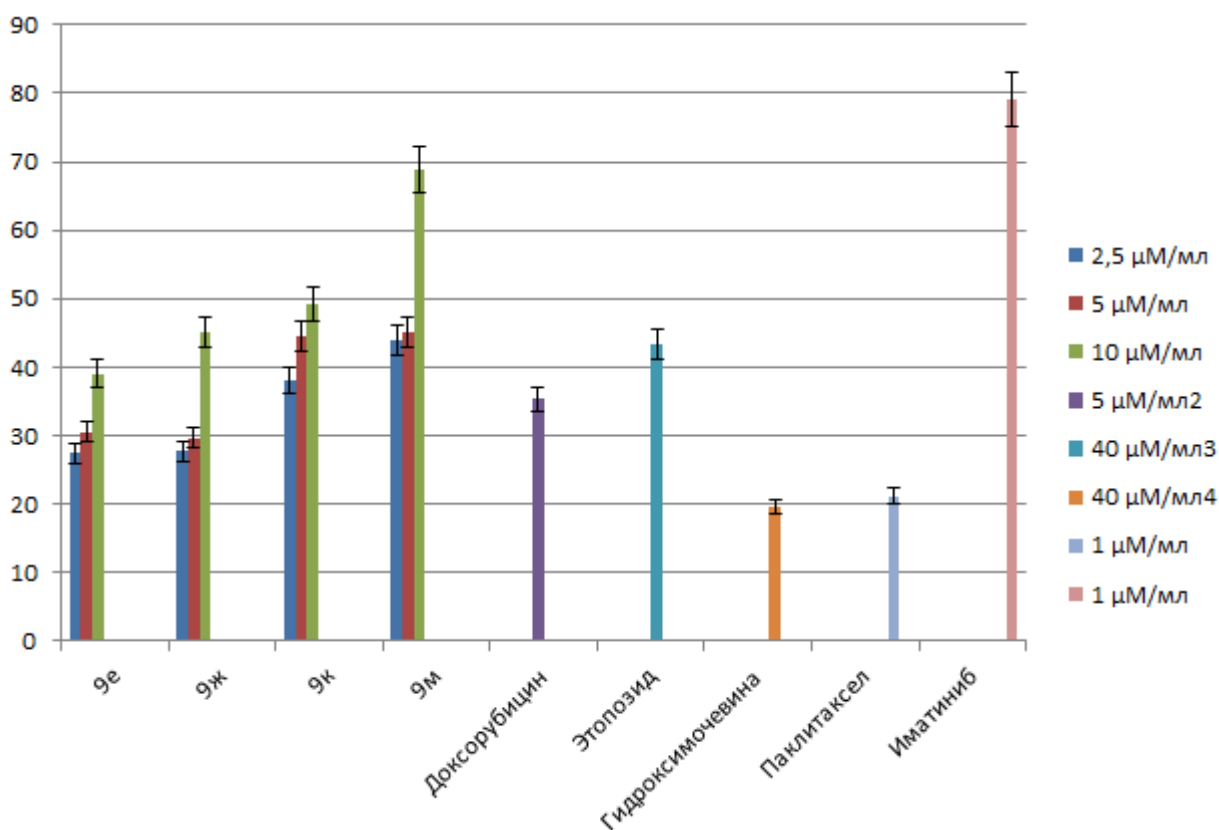


Рисунок 19. Ингибирование роста опухолевых клеток линии GIST – T1

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 мкМ/мл все соединения вызвали больший подавляющий эффект, чем гидроксимочевина и паклитаксел. В концентрации 5 мкМ/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 27

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

Соединение	Концентрация, μM/мл	Количество живых клеток, $\times 10^5$ /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±0,13*	12,6
	10	5,43±0,14*	26,1
9к	2,5	6,31±0,25*	14,1
	5,0	5,84±0,13*	20,5
	10,0	5,13±0,17*	30,2
9м	2,5	6,46±0,17*	12,0
	5,0	5,58±0,20*	24,1
	10,0	3,81±0,34*	41,8
Контроль		7,34±0,19	0
Доксорубин	5,0	4,78±0,29*	35,4
Этопозид	40,0	4,16±0,33*	43,4
Паклитаксел	1,0	5,79±0,14*	21,2

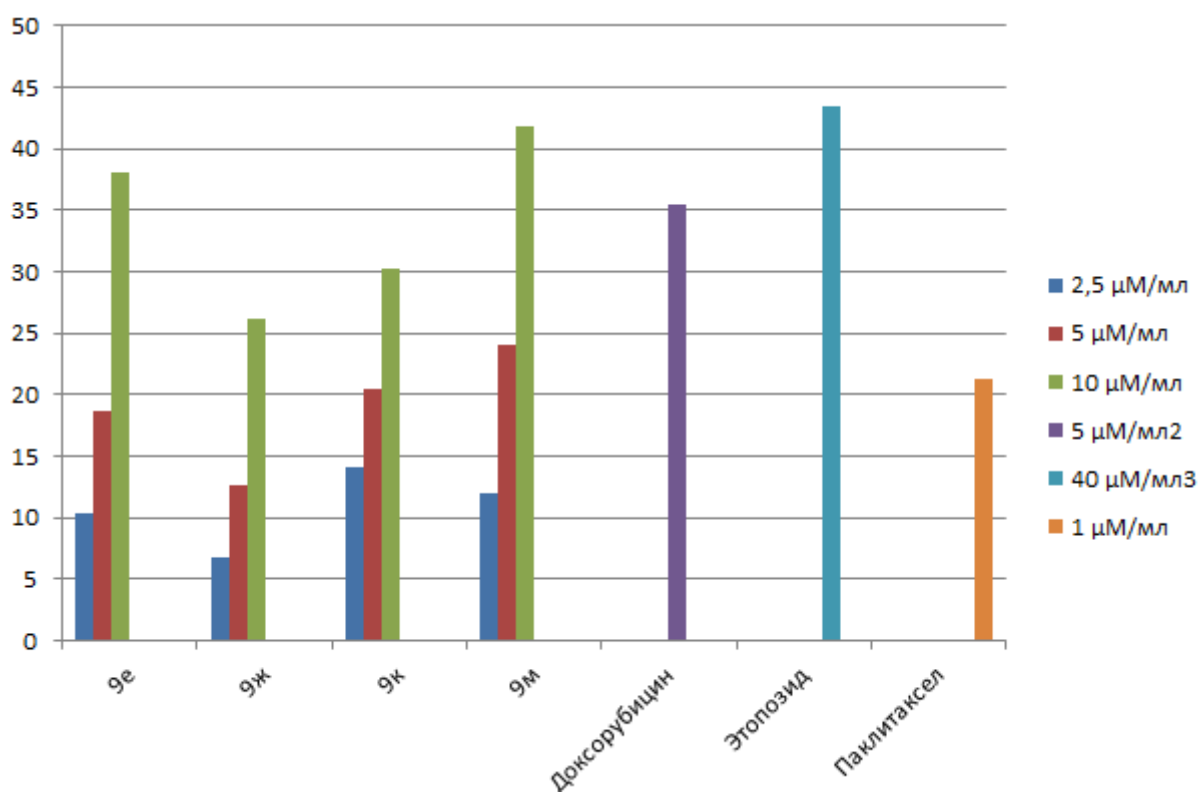


Рисунок 20. Ингибирование роста опухолевых клеток линии HeLa S3

Согласно приведенным данным ни одно из подвергнутых скринингу соединений не превзошло этопозид по цитостатическому эффекту. Наибольшую активность проявило соединение **9м** в концентрации 10 мкМ/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 мкМ/мл.

#### 4.7. Острая токсичность

Скринингу на острую токсичность были подвергнуты 7 этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*trans*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пирро-3-карбоновых кислот (9г, е, ж, з, и, к, м). Результаты исследования представлены в таблице 28.

Таблица 28

##### Острая токсичность исследованных веществ

№	R	Острая токсичность (LD <sub>50</sub> ), мг/кг
9г	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1740,0 (1560,0 ± 180,0)
9е	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1830,0 (1720,0 ± 160,0)
9ж	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1710,0 (1600,0 ± 170,0)
9з	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	1600
9и	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1800
9к	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1700
9м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	□1900
Таксол		24

Установлено, что при в/б введение 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, m**.

## Глава 5. Экспериментальная химическая часть

### 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые (2а-н)

*Общая методика.* К раствору 0,001 моль гидразида бензойной кислоты в 20 мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующей 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты или 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты 1а-н и нагревали до образования раствора. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 1 и 2.

### 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)- 4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоновые кислоты (3а-д)

*Общая методика.* К раствору 0,002 моль гидразида бензойной кислоты в 15мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующей 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты или 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 15 минут. Затем раствор охлаждали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 3 и 4.

### 5-R-3-(2-бензоилгидразино)-3Н-фуран-2-оны(4а-м)

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль 4-арил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановой или 2-(2-бензоилгидразинилиден)-5,5-диметил-4-оксогексановые кислоты (2) в уксусной кислоте прибавляли 0,015 моль уксусного нагревали до 80-110 °С в течение 5-10 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из безводного толуола. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 5 и 6.

### Эфиры 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот

*Общая методика.* 0,001 моль 5-арил/ трет-бутил -3-(2-бензоилгидразино)-3Н-фуран-2-она или нагревали в присутствии 1 капли триэтиламина в 20 мл

соответствующего спирта до полного растворения компонентов (20-30мин). Раствор охлаждали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 7 и 8.

**Алкилами́ды 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых  
кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль 5-арил/*трет*-бутил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 15 мл безводного бензола прибавляли 0,001 моль соответствующего амина и нагревали с обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор охлаждали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 9 и 10.

**Арилами́ды 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых  
кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль 5-арил/*трет*-бутил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 15 мл безводного толуола прибавляли 0,001 моль соответствующего амина и нагревали с обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор охлаждали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 11 и 12.

**Гетарилами́ды 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых  
кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль 5-арил/*трет*-бутил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 15 мл безводного толуола прибавляли 0,001 моль соответствующего амина и нагревали с обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор охлаждали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 13 и 14.

**Этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-  
бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль соответствующего 5-арил/*трет*-бутил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 20 мл безводного толуола в присутствии 0,001 моль триэтиламина прибавляли 0,001 моль этилового эфира циануксусной кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 30-35 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 15 и 16.

**Амиды 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-  
бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пирро-3-карбоновых кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль соответствующего 5-арил/*трет*-бутил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 20 мл безводного толуола в присутствии 0,001 моль триэтиламина прибавляли 0,001 моль соответствующего амида циануксусной кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 30-35 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 15 и 16.

**Нитрилы 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден)-4,5-  
дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль соответствующего 5-арил-3-(2-бензоилгидразоно)-3*H*-фуран-2-она в 20 мл безводного толуола в присутствии 0,001 моль триэтиламина прибавляли 0,001 моль малондинитрила и нагревали с обратным холодильником в течение 30-35 минут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 15 и 16.

**Этиловые эфиры 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этил)-4,5-  
дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот**

*Общая методика.* К суспензии 0,001 моль 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты в 20 мл уксусной кислоты прибавляли 0,003 моль цинковой пыли и нагревали с обратным холодильником в течение 5-6 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Константы и выходы полученных соединений представлены в таблицах 17 и 18.

### **Заключение**

В результате проведенного диссертационного исследования разработаны методики синтеза новых производных ацилпировиноградных кислот на основе химических превращений 3-бензоилгидразонов 2,2-дигидро-2,3-фурандионон. Показано, что среди полученных соединений обнаружены вещества с высокой цитостатической 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-оксобутановых кислоты и 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-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 2,2-дигидро-2,3-фурандионон.

3. При взаимодействии 3-бензоилгидразонов 2,2-дигидро-2,3-фурандионон 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-фурандионон 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-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот.

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

1. Для углубленных фармакологических исследований предлагаются соединения:

этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-метоксифенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты **9e** и этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты **9m** проявляющие высокую цитостатическую активность.

### Список литературы

1. Смит, П.А.С. Реакция Курциуса / П.А.С. Смит // Органические реакции. Сб. 3 / П.А.С. Смит; под ред. Р. Адамса, В. Бахмана, Дж. Джонсона [и др.]. – Москва: Иностранная литература, 1951. – С. 322–426.
2. Popiołek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 // Medicinal Chemistry Research. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 287-301.
3. Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhya zones as potential antitubercular agents / R. Bairwa [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2010. – Vol. 20. – №. 5. – P. 1623-1625.
4. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of some hydrazides and their analogues / K. M. Khan [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2003. – Vol. 11, №. 7 – P. 1381-1387.
5. 7-Oxo-4, 7-dihydrothieno [3, 2-b] pyridine-6-carboxamides: synthesis and biological activity of a new class of highly potent inhibitors of human cytomegalovirus DNA polymerase / S. D. Larsen [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2007. – Vol. 17, № 14. – P. 3840-3844.
6. Benzylidene/2-aminobenzylidene hydrazides: Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial evaluation / M. Malhotra [et al] // Arabian Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 7, №. 5. – P. 666-671.
7. Anti-inflammatory, analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian activities of some pyridine derivatives using 2, 6-disubstituted isonicotinic acid hydrazides / M. A. Al-Omar, A. E. G. E. Amr, R. A. Al-Salahi // Archiv der Pharmazie. – 2010. – Vol. 343, № 11-12. – P. 648-656.
8. Химическая энциклопедия: в 5-ти томах./ Ред. кол.: И. Л. Кнунянц [и др.]. – Москва: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1. – С. 546-551.
9. Synthesis of heterocyclic compounds using cyanoacetic acid hydrazide: synthesis of pyrazolo [3, 4-b] pyridine and pyrano [3, 4-d] pyridazine derivatives / H.

Kabirifard, S. E. Mashai, N. Hamrahjoo // *Iran J Org Chem.* – 2013. – Vol. 5, №. 3. – P. 1111-1116.

10. A new procedure for preparation of carboxylic acid hydrazides / X. Zhang [et al] // *The Journal of organic chemistry.* – 2002. – Vol. 67, №. 26. – P. 9471-9474.

11. A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones / D. Perdicchia [et al] // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59, №. 39. – P. 7733-7742.

12. Microwave assisted organic synthesis – a review / P. Lidström [et al] // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57. – P. 9225-9283.

13. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles / V. Polshettiwar, R. S. Varma // *Tetrahedron Letters.* – 2008. – Vol. 49, №. 5. – P. 879-883.

14. Convenient MW-assisted synthesis of unsymmetrical sulfides using sulfonyl hydrazides as aryl thiol surrogate / N. Singh [et al] // *Organic letters.* – 2013. – T. 15, №. 22. – P. 5874-5877.

15. Microwave-assisted one-step synthesis of fenamic acid hydrazides from the corresponding acids / T. Aboul-Fadl [et al] // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, №. 5. – P. 3544-3551.

16. "Development and assessment of green synthesis of hydrazides" / Saha, Ajoy [et al] // *Indian Journal of Chemistry.* - 2010. - № 49. - P. 526-531.

17. Synthesis of hydrazides through an enzymatic hydrazinolysis reaction / C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor // *Synthesis.* – 1991. – Vol. 1991, №. 05. – P. 350-352.

18. "Hydrazide synthesis: novel substrate specificity of amidase" / Kobayashi, Michihiko, Masahiko Goda, and Sakayu Shimizu // *Biochemical and biophysical research communications.* - 1999. – Vol. 25 – P. 415-418.

19. Über die Konstitution der aus Benzoyl-chlorharnstoff und Alkali entstehenden Verbindung / O. Diels, H. Okada // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* – 1912. – Vol. 45, №. 2. – P. 2437-2441.

20. Общая органическая химия. Том 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора / ред. Д. Бартон, У.Д. Оллис, Н.К. Кочетков. - Москва: Химия, 1983. - 728 с.
21. Андрейчиков, Ю.С. Кинетика взаимодействия бензоилпировиноградных кислот с о-аминофенолом / Ю.С.Андрейчиков, Л.А. Воронова, А.П. Козлов // Журн. орган. химии. - 1979. - Т. 15, № 4. - С. 520-526.
22. Козлов, А.П. Раскрытие цикла 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов под действием ароматических аминов в толуоле. Влияние заместителей в нуклеофильных реагентах и субстрате на скорость некаталитической реакции / А.П. Козлов, Д.И. Сычев, Ю.С. Андрейчиков // Журн. орган. химии. - 1985. - Т. 21, № 10. - С. 2147-2154.
23. Андрейчиков, Ю.С. Кинетика взаимодействия бензоилпировиноградных кислот с анилином / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, Л.Л. Воронова // Журн. орган. химии. - 1978. - Т. 14, вып. 12. - С. 2559-2564.
24. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 7. Взаимодействие амидов ароилпировиноградных кислот с гидразином и фенилгидразином / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых // Известия Академии наук. Серия хим. - 1999. - № 7. - С. 1396-1398.
25. Взаимодействие пивалоилпировиноградной кислоты с гидразидами карбоновых кислот / Н.М. Игидов, Т.М. Широнина, Е.Н. Козьминых [и др.] // Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. проф.-препод. состава, посвящ. 40 выпуску провизоров заочного обучения Пермской гос. фарм. академии. - Пермь: ПГФА, 2000. - С. 45.
26. Токмакова, Т.Н. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот и их производных с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами: дис. ... канд. хим. наук / Т.Н. Токмакова. - Пермь, 1985. - С. 36.
27. Химия оксалильных производных метилкетонов. IV. Взаимодействие 5-арил-2,3дигидрофураи-2,3-дионов с аммиаком и ароматическими аминами /

Ю.С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С.П. Тендрякова, Я.М. Виленчик // Журнал органич. химии. – 1978. - Т.14, № 1. - С. 160-163.

28. Широлина, Т.М. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их производных — 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с 2,4-динитрофенилгидразином / Т.М. Широлина, Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов // Перспективы развития естественных наук в высшей школе: тез. докл. Междунар. науч. конф. - Пермь, 2001. - Т. 1. - С. 145-149.

29. А.С. 785303 СССР. МКИ С 07С 109/087. Способ получения N'- бензоил-N-фенилгидразидов ароилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, Ю.В. Ионов, Б.Б. Александров (СССР). - № 2676233 / 23-04; заявлено 23.10.78; опубл. 07.12.80, Бюл. №45. - С. 97.

30. Пятичленные 2,3-диоксогстероциклы. 28. Реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с тиоамидами и тиосемикарбазидами / Ю.С. Андрейчиков, Д.Д. Некрасов, И.В. Крылова, В.И. Бачурина // Химия гетероцикл. содлеинений. - 1992. - № 11. - С. 1461-1464.

31. β-Ароилпирувоилгидразиды 2-замещенных цинхониновых кислот и их превращения в реакциях с гидразингидратом и гидроксиломином / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, И.В. Крылова [и др.] // Материалы восьмой международной конф. по хим. реактивам " Реактив - 95" : [Тез.докл.]. – Уфа; Москва, 1995. - С. 99.

32. Милютин, А.В. Синтез, свойства и биологическая активность амидов и N-ацилгидразидов ароилпировиноградных кислот: дис. ... д-ра фармацевт. наук / Перм. гос. фармацевт. акад. - Пермь, 1998. - 220 с.

33. Синтез биологически активных соединений на основе производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в реакциях с гидразидом трифторуксусной кислоты / А.В. Милютин, Н.В. Сафонова, В.О. Кузьминых [и др.] // Биологически активные соединения, синтез и использование: [Тез.докл.]. - Пенза, 1992. - С. 56-57.

34. Синтез, свойства 3-ароилпирувоилгидразидов 2-метил- и 2-фенилцинхониновой кислоты / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, В.П. Чесноков, И.В. Крылова // Актуальные вопросы фармации: сб. науч. тр. и материалы 51-й науч.-практ. конф. Пермского фармацевт, ин-та. - Пермь, 1995.
35. Синтез и биологическая активность  $\beta$ -галогенбензоилгидразидов ароилпировиноградных кислот / О.В. Зверева, А.В. Милютин, О.В. Бобровская [и др.] // Молодежная наука Прикамья - 2002: тез. докл. - Пермь, 2002. - С. 153.
36. Синтез, гетероциклизация и биологическая активность  $\beta$ -никотиноилгидразидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин, Н.М. Игидов, В.О. Козьминых [и др.] // Актуальные вопросы фармации: сб. науч. статей. - Барнаул, 1995. - С. 121-125.
37. Синтез, свойства и биологическая активность р-(о- и м-оксибензоил) гидразидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин, Н.В. Сафонова, Р.Р. Махмудов [и др.]; Перм. гос. фармацевт.акад. - Пермь, 1995. - 7 с. - Деп. в ВИНТИ 25.01.96, № 305. В 96.
38. Синтез потенциально биологически активных производных ароилпировиноградных кислот в реакции с гидразидами уксусной и трифторуксусной кислот / А.В. Милютин, Н.В. Сафонова, Р.Р. Махмудов [и др.]; Перм. гос. фармацевт.акад. - Пермь, 1996. - 7 с. - Деп. в ВИНТИ 16. 07. 96, № 2386. В 96.
39. Синтез, свойства и антимикробная активность  $\beta$ -пирувоилгидразидов оксибензойных и пиридилкарбоновых кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, Н.В. Сафонова, Э.В. Воронина // Материалы юбилейной научн.- практ. конф., посвящ. 60-летию Перм. фармацевт, акад. "Достижения современной фармацевтической науки и образования – практическому здравоохранению": [Тез. докл.]. - Пермь, 1997. - С. 96.
40. Синтез и биологическая активность  $\beta$ -N-бензоилгидразидов и 4-метилбензоилсульфогидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / О.В. Зверева, М.В. Томилов, О.В. Бобровская

[и др.] // Молодежная наука Прикамья - 2004: тез. докл. - Пермь, 2004. - С. 201-204.

41. Синтез, противовоспалительная и антибактериальная активность  $\beta$ -N-(галогенбензоил)- и  $\beta$ -N-(4-метилфенилсульфонил)гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / О.В. Зверева, А.В. Милютин, О.В. Бобровская [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 2004. - Т. 38, № 2. - С. 32-33.

42. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с гидразонами карбонильных соединений. Влияние структуры гидразона на направление реакции / С.Н. Шуров, Л.Н. Карпова, Е.Ю. Посягина [и др.] // Журн. органич. химии. - 1999. - Т. 35, вып. 8. - С. 1232-1240.

43. Макаров, А.С. Синтез, свойства диа-рилметиленгидразонов пивалоилпировиноградной кислоты / А.С. Макаров, Н.М. Игидов // Вестник Пермской государственной академии. – Пермь, 2008. - № 4. – С. 145-148.

44. Биологическая активность 4-арил-2-арила-мино (ароилгидразино)-4-оксобут и 2-ариламино-(ароилгидразино)-5,5-диметил-4-оксо-гекс-2-еновых кислот / Н.М. Игидов, А.Ю. Бородин, Е.В. Буканова [и др.] // Техническая химия: от теории к практике: сб. тр. Междунар. науч. конф. – Пермь, 2008. – Т. I. – С. 197-199.

45. Игидов, Н.М. Синтез, свойства 5,5-диметил-4-оксо-2-[2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразино]-2-гексеновой кислоты / Н.М. Игидов, А.С. Макаров, Ю.С. Токсарова // Вестник Пермской государственной академии. – Пермь, 2008.- № 5. – С. 108-110.

46. Буканова, Е.В. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их амидов с аминсоединениями в синтезе биологически активных веществ: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2004. - 13 с.

47. Широина, Т.М. Синтез биологически активных гидразонов на основе взаимодействия ацилпировиноградных кислот с 2,4-динитрофенилгидразином / Т.М. Широина, Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов // Фармацевтическая наука и

практика: Тез. научн.-практич. конф., посвящ. 20-летию фарм. фак. КГМА. – Кемерово, 1999. – С.164-165.

48. Синтез и биологическая активность амидов пивалоилпировиноградной кислоты и их 2-иминопроизводных / С.С. Ширинкина, Н.М. Игидов, Е.С. Березина [и др.] // Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Труды Междунар. науч. конф. Т. 1. Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы. - Пермь: изд-во Пермского ун-та, 2001. - С. 150-152.

49. Широнина, Т. М. Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 1,2,4-трикарбонильных и 1,3,4,6-тетракарбонильных систем с O,N- и N,N-бинуклеофилами: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Пермь, 2002. – С. 7-12.

50. Игидов, Н.М. Синтез биологически активных веществ на основе взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных и некоторых 1,2,4-трикарбонильных систем с нуклеофильными реагентами: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. - Пермь, 2003. – С. 14-16.

51. Поиск биологически активных соединений в ряду производных пировиноградной кислоты / С.С. Катаев, В.В. Залесов // Тез. докл. Фармация – здравоохранению / Башкирский гос. мед. ун-т. - Уфа. 1996.- С. 93-94.

52. Катаев, С.С. Производные ароилпировиноградных кислот в реакциях с диазосоединениями и их трифенилфосфазинами: автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Пермь, 1999. – С. 3-4.

53. Широнина, Т.М. Синтез и строение 2-(2,4-динитрофенил)гидразонов ацилпировиноградных кислот / Т.М. Широнина, Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов // Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: Итоги и перспективы: материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. проф.-препод. состава, посвящ.40-му вып. провизоров заоч. обучения Перм.гос. фармац. акад. – Пермь: ПГФА, 2000. – С. 80

54. Козьминых, В.О. Простой метод синтеза эфиров 2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидрофуран-2-илуксусной кислоты / В.О. Козьминых, В.И. Гончаров, Д.Б. Оборин // Химия гетероцикл. Соединений. - 2007. - Т. 76, Вып. 5. - С. 782.



55. Андрейчиков, Ю.С. Синтез и строение амидов енаминокетоникарбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, С.Н. Шуров // Енамины в органическом синтезе : Тез. I Уральской конференции. - Пермь, 1986. - С. 55.
56. Пивалоилпировиноградная кислота – новый реагент для ацилирования аминов / В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, Е.С. Березина [и др.] // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2000. - № 9. - С. 1564-1568.
57. Мокин, П.А. Синтез, свойства, биологическая активность N-гетериламидов  $\alpha$ -оксокислот и продуктов их химических превращений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2007. – С. 6 – 11.
58. Поиск биологически активных соединений в ряду N-гетериламидов замещенных 2-метиленигидразино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, П.А. Мокин // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2007. - № 6. – С. 293-297.
59. Пулина, Н.А. Изучение биологической активности N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и продуктов их гидролиза / Н.А. Пулина, Н.В. Кутковая, В.В. Залесов // Фармация из века в век: сб. науч. тр. Ч. 5. Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. – Санкт-Петербург: СПбХФА, 2008. – С. 164-165.
60. Пулина, Н.А. Синтез соединений на основе химических превращений производных  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот и их биологическая активность: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. - Пермь, 2009. – С. 26-33.
61. Синтез и биологическая активность замещенных 4-арил-2-метиленигидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных / Н.А. Пулина [и др.] // Химико-фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №. 8. – С. 17-20.
62. Пулина, Н.А. Изучение биологической активности N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и продуктов их гидролиза / Н.А. Пулина, Н.В. Кутковая, В.В. Залесов // Фармация из века в век: сб. науч. тр. Часть 5. Синтез биологически активных веществ для создания

фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. – Санкт-Петербург: СПбХФА, 2008. – С. 164-165.

63. Синтез, строение и биологическая активность N-гетериламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1H-пиразол-3-карбоновых кислот / Н.А. Пулина, П.А. Мокин // Альманах современной науки и образования. – Тамбов: Грамота, 2007. – №6: Медицина, химия, биология. – С. 116–119.

64. Широнина Т.М. Взаимодействие амидов пивалоилпиоровиноградной кислоты с гидразидами карбоновых кислот / Т.М. Широнина, Е.С. Березина, Е.Н. Козьминых // Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: Итоги и перспективы. – Пермь, 2001. – С. 71-72.

65. Биологическая активность енаминопроизводных гетериламидов пивалоилпиоровиноградной кислоты / А.Ю. Бородин, Р.Р. Махмудов, Н.М. Игидов [и др.] // Химия поликарбонильных соединений: материалы науч.-практ. школы - конф., посвящ. 75- летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. - С. 10-11.

66. Пулина, Н.А. Гетериламиды 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот в синтезе новых биологически активных веществ / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных соединений: материалы 3-й Всерос. науч.-метод. конф. – Воронеж, 2007. – С. 294-296.

67. Амиды и гидразиды ароилпиоровиноградных кислот. 4. Синтез и фармакологическая активность некоторых амидов ароил- и пивалоилпиоровиноградных кислот / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, А.В. Милютин // Хим.-фарм. журнал. - 1996. – Т. 30, № 11. - С. 21-25.

68. Рубцов, А.Е. Синтез и химические превращения 5-арил-3-арилимино-3H-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.

69. Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия гетериламидов ароилпиоровиноградных кислот с гидразонами бензофенона и 9-флуренона / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов [и др.] // Приоритеты

фармацевтической науки и практики: материалы заоч. междунар. конф. – Москва: РУДН, 2006. – С. 268-270.

70. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность N-замещённых 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот / Е.Н. Козьминых, А.О. Беляев, В.О. Козьминых [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 2002. - Т. 36, № 11. - С. 28-30.

71. Синтез, свойства енаминоамидов пивалоилпировиноградной кислоты / Д.Б. Куваркина, Т.В. Бородина, Н.М. Игидов, А.Ю.Бородин // Вестник ПГФА 2008. - № 4. - С. 141-145.

72. Поиск биологически активных соединений на основе реакций N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот с изониазидом / Н. А. Пулина, Ф.В. Собин, М.И. Вахрин [и др.]// Актуальные проблемы медицинской науки и образования: матер. II Междунар. науч. конф. – Пенза, 2009. – С. 206-207.

73. Pulina, N.A. Synthesis and search of biologically active compounds in the group of heterylamide derivatives of 4-aryl-2,4-dioxobutenoic acids / N.A. Pulina, F.V. Sobin // V International Conference chemistry of nitrogen containing Heterocycles, CNCH, Kharkov, Ukraine, 2009. - Book of Abstracts. - Vol. 1. – P. 64.

74. Поиск биологически активных соединений в ряду N-гетериламидов замещённых 2-метиленигидразино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, П.А. Мокин [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина.- 2007.- № 6. - С. 293-297.

75. Пулина, Н.А. N-Гетериламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в синтезе биологически активных субстанций / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, П.А. Мокин // Техническая химия: от теории к практике: сб. статей. II Междунар. науч. конф. – Пермь, 2010. – С. 389-392.

76. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide / Küçükgülzel G. [et al] // European journal of medicinal chemistry. – 2006. – Vol. 41, №. 3. – P. 353-359.

77. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity / F.

R. Pavan [et al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. №. 5. – P. 1898-1905.

78. Synthesis and antitubercular activities of substituted benzoic acid N'-(substituted benzylidene/furan-2-ylmethylene)-N-(pyridine-3-carbonyl)-hydrazides / P. Kumar [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 45, №. 12. – P. 6085-6089.

79. Kumar, A. Synthesis, antimicrobial, and QSAR studies of substituted benzamides / A. Kumar, B. Narasimhan, D. Kumar // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 15, №. 12. – P. 4113-4124.

80. Kumar, P. Substituted benzoic acid benzylidene/furan-2-yl-methylene hydrazides: synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis / P. Kumar, B. Narasimhan, D. Sharma // *Arkivoc*. – 2008. – Vol. 13. – P. 159-178.

81. Kumar, S. Biological activities of quinoline derivatives / S. Kumar, S. Bawa, H. Gupta // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2009. – T. 9, №. 14. – C. 1648-1654.

82. Synthesis, anti-HSV-1, and cytotoxic activities of some new pyrazole-and isoxazole-based heterocycles / K. M. Dawood [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2011. – Vol. 20, №. 7. – P. 912-919.

83. Abdel-Wahab, B. F. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1, 3-thiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 2, 4-triazole, and 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b][1, 3, 4]-thiadiazine derivatives including a 5-(benzofuran-2-yl)-1-phenylpyrazole moiety / B. F. Abdel-Wahab, H. A. Abdel-Aziz, E. M. Ahmed // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2009. – Vol 140, №. 6. – P. 601-605.

84. Preparation, characterization, and antiviral activity of microbial metabolites of stemodin / C. D. Hufford [et al] // *Journal of natural products*. – 1991. – Vol. 54, №. 6. – P. 1543-1552.

85. Zaki, M. E. A. Fatty acid hydrazides in heterocyclic synthesis: Synthesis of 1, 2-diazepine and pyridazine derivatives / M. E. A. Zaki, E. A. A. Yousef, A. Z. A. Hassanien // *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*. – 2007. – Vol. 18, №. 3. – P. 259-264.

86. El-Sabbagh, O. I. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic  $\beta$ -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation / O. I. El-Sabbagh, H. M. Rady // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 44, №. 9. – P. 3680-3686.
87. Modzelewska-Banachiewicz, B. Antiviral activity of the products of cyclization of dimethyl 2-[(1-arylamino-1-arylmethylidene) hydrazono] succinate / B. Modzelewska-Banachiewicz, T. Kamińska // *European journal of medicinal chemistry*. – 2001. – Vol. 36, №. 1. – P. 93-99.
88. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents / Ş. G. Küçükgülzel [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 42, №. 7. – P. 893-901.
89. Synthesis and antiviral evaluation of new 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives and their acyclic nucleoside analogues / W. A. El-Sayed [et al] // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2010. – T. 141. №. 9. – С. 1021-1028.
90. SAR and molecular mechanism study of novel acylhydrazone compounds targeting HIV-1 CA / Y. Jin [et al] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 18, №. 6. – P. 2135-2140.
91. Флехтер, О.Б. Синтез и противовирусная активность гидразидов и замещенных бензальгидразидов бетулиновой кислоты и ее производных / О.Б. Флехтер, Е.И. Бореко, Л.Р. Нигматуллина [и др.] // *Российский журнал биоорганической химии*. - 2003. – Vol. 29, № 3. - P. 296-301.
92. Singh, S. P. Synthesis of some 3-(4'-nitrobenzoylhydrazono)-2-indolinones as potential antiviral agents / S. P. Singh, S. K. Shukla, L. P. Awasthi // *Current Science*. – 1983. – P. 766-769.
93. Ulusoy Güzeldemirci N., Karaman B., KÜÇÜKBASMACI Ö. Antibacterial, Antitubercular and Antiviral Activity Evaluations of Some Arylidenehydrazide Derivatives Bearing Imidazo [2, 1-b] thiazole Moiety // *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 14, №. 2.

94. Benzylidene/2-chlorobenzylidene hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity, QSAR studies and antiviral evaluation / Kumar D. [et al] // European journal of medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 45. №. 7. – P. 2806-2816.
95. Карасёва Г. А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г.А. Карасёва // Медицинские новости. – 2012. – №. 8.
96. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. II. Синтез и биологическая активность арилиден- и диарилметиленигидразидов малеиновой кислоты / В.О.Козьминых, В.Э. Колла, С.А. Шеленкова [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 1993. - Т. 27, № 1. - С. 45—51.
97. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 14. Синтез, противомикробная и противовоспалительная активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот / А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 2003. - Т. 37, № 3. - С. 42-44.
98. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. I. Синтез и биологическая активность о-гидрокси, о-аминобензоилгидразидов малеиновой кислоты и 1*H*-2,10-дигидропиридазино[3,2-*b*]хиназолин-2,10-диона / В.О. Козьминых, Ю.С. Андрейчиков, Н.И. Чернобровин [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 1992. - Т. 26, № 11-12. - С. 32-35.
99. Замещённые амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7. Синтез и биологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот / Н.В. Колотова, Е.Н. Козьминых, В.Э. Колла [и др.] // Хим.-фарм. журнал. - 1999. - Т. 33, № 5. - С. 22-28.
100. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole / С. М. Moldovan [et al] //European journal of medicinal chemistry. – 2011. – Vol. 46. №. 2. – P. 526-534.
101. Syntheses and anti-inflammatory and analgesic activities of hydroxamic acids and acid hydrazides / TANAKA K. [et al] // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1983. – Vol. 31, №. 8. – P. 2810-2819.

102. Design, synthesis, antinociceptive and anti-inflammatory activities of novel piroxicam analogues / Miranda A. S. [et al] // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, №. 12. – P. 14126-14145.
103. Narang, R. Evaluation of anti-inflammatory activity of acid Hydrazide derivatives / R. Narang, S. Sharma, B. Narasimhan // *Hygeia*. – 2012. – Vol. 4, №. 2. – P. 21-26.
104. Convenient synthesis, anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activities of some new bis-hydrazones and pyrazole derivatives / N. A. Hamdy [et al] // *Acta Pol. Pharm.* – 2013. – Vol. 70. – P. 469-480.
105. Synthesis, characterization, and computational studies on phthalic anhydride-based benzylidene-hydrazone derivatives as novel, potential anti-inflammatory agents / A. Kajal [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2014. – Vol. 23, №. 5. – P. 2676-2689.
106. Synthesis and cyclooxygenase inhibitory activities of some N-acylhydrazone derivatives of isoxazolo [4, 5-d] pyridazin-4 (5H)-ones / Ünsal-Tan O. [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – №. 6. – P. 2345-2352.
107. Al-Omar, M. A. Anti-inflammatory, analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian activities of some pyridine derivatives using 2, 6-disubstituted isonicotinic acid hydrazides / M. A. Al-Omar, A. E. G. E. Amr, R. A. Al-Salahi // *Archiv der Pharmazie*. – 2010. – Vol. 343, №. 11-12. – P. 648-656.
108. Synthesis and analgesic activity of novel hydrazone and hydrazine derivatives / M. N. Koopaei [et al] // *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. – 2013. – Vol. 12, №. 4. – P. 721.
109. Design and Synthesis of 2-Phenoxynicotinic Acid Hydrazides as Anti-inflammatory and Analgesic Agents / A. Moradi [et al] // *Archiv der Pharmazie*. – 2010. – Vol. 343. – №. 9. – P. 509-518.
110. Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2, 6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid

derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – Vol. 39, №. 6. – P. 535-545.

111. 8-Chlorodibenz [b, f][1, 4] oxazepine-10 (11H)-carboxylic acid, 2-[3-[2-(furanylmethyl) thio]-1-oxopropyl] hydrazide (SC-51322): a potent PGE2 antagonist and analgesic / E. A. Hallinan [et al] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1994. – Vol. 4, №. 3. – P. 509-514.

112. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some condensed [4-(3, 4-dimethylphenyl)-1 (2H)-oxo-phthalazin-2-yl] acetic acid hydrazide / M. I. Hegab [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 45, №. 4. – P. 1267-1277.

113. Design and regioselective synthesis of a new generation of targeted therapeutics. Part 3: Folate conjugates of aminopterin hydrazide for the treatment of inflammation / I. R. Vlahov [et al] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2011. – Vol. 21, №. 4. – P. 1202-1205.

114. Кулиев В. Р. О. Синтез и свойства метиловых эфиров и NR-амидов 4-(NR-оксамидосульфонил)-бензолметилоксаминовых кислот / В.Р. Кулиев // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. – 2009. – №. 1-2. – С. 437-446.

115. Анальгетическая активность функциональных производных 4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоновых кислот / А.В. Вагапов [и др.] // *Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ*. – С. 94.

116. Синтез, свойства и биологическая активность илиденовых производных гидразида 2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-4-карбоновой кислоты / А. Н. Дубровин [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2014. – Т. 12, №. 4. – С. 14-20.

117. Синтез и анальгетическая активность N', N'-диалкилгидразидов алифатических карбоновых кислот / Т. Д. Батуева [и др.] // *Хим.-фарм. журнал*. – 2007. – Т. 44, №. 4. – С. 28-30.



118. Противовоспалительная и анальгетическая активность амидов и гидразидов N-замещенных антраниловой кислоты / Л.Г. Марданова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 1997. – №. 4. – С. 40-43.
119. Андрюков, К. В. Исследование зависимости токсичности от степени ингибирования фермента циклооксигеназа 1 в ряду амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген (H) антраниловых кислот / К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова // Научные исследования и образовательные практики в XXI веке: состояние и перспективы развития. – 2015. – С. 100-101.
120. New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives / G. A. Silva [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2004. – Vol. 12, №. 12. – P. 3149-3158.
121. Jadon G., Kumawat L. Synthesis, spectral and biological evaluation of some phenyl acetic acid hydrazone derivatives // Int J Pharm Sci Res. – 2011. – Т. 2. – С. 2408-2412.
122. Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1, 2, 3-triazole-4-acylhydrazone derivatives / A. C. Cunha [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2003. – Vol. 11, №. 9. – P 2051-2059.
123. Synthesis, antiplatelet and in silico evaluations of novel N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1, 2, 3-triazole-4-carbohydrazides / A. K. Jordão [et al] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2009. – Vol. 17, №. 10. – P. 3713-3719.
124. Novel thienylacylhydrazone derivatives inhibit platelet aggregation through cyclic nucleotides modulation and thromboxane A2 synthesis inhibition / F. C. F. Brito [et al] // European journal of pharmacology. – 2010. – Vol. 638. – №. 1-3. – P. 5-12.
125. Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate–acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates / L. M. Lima [et al] // European journal of medicinal chemistry. – 2008. – Vol. 43, №. 2. – P. 348-356.
126. N<sup>2</sup>-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) methylene] 2/4-substituted hydrazides: Synthesis and anticonvulsant activity / D. Kaushik [et al] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, №. 9. – P. 3943-3949.

127. Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide–GABA–anilide and hydrazone pharmacophore / Ragavendran J. V. [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 42, №. 2. – P. 146-151.
128. Al-Omar, M. A. Anti-inflammatory, analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian activities of some pyridine derivatives using 2, 6-disubstituted isonicotinic acid hydrazides / M. A. Al-Omar, A. E. G. E. Amr, R. A. Al-Salahi // *Archiv der Pharmazie*. – 2010. – Vol. 343, №. 11-12. – P. 648-656.
129. Wood J. D., Peesker S. J. The anticonvulsant properties of isonicotinic acid hydrazide and associated changes in  $\gamma$ -aminobutyric acid metabolism // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 1973. – Vol. 51, №. 12. – P. 959-965.
130. Nicotinic acid hydrazones: a novel anticonvulsant pharmacophore / R. Sinha [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2011. – Vol. 20, №. 9. – P. 1499-1504.
131. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of (E)-N'-(substituted-benzylidene) isonicotinohydrazide derivatives as potent anticonvulsant agents / M. Malhotra [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21, №. 9. – P. 2145-2152.
132. Substituted amides and hydrazides of dicarboxylic acids. Part 17. Synthesis and antibacterial and anticonvulsant activity of some amides and acylhydrazides of phthalic acid / A. V. Dolzhenko [et al] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2003. – Vol. 37, №. 7. – P. 342-344.
133. Synthesis and anticonvulsant activity of 5-chloro-2 (3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(o/p-substituted benzal) hydrazone derivatives / M. Gökçe [et al] // *Arzneimittelforschung*. – 2008. – Vol. 58, 11. – P. 537-542.
134. Kulandasamy R., Adhikari A. V., Stables J. P. A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3, 4-dialkyloxy thiophene bishydrazones // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 44 №. 11. – P. 4376-4384.
135. Kulandasamy R., Adhikari A. V., Stables J. P. Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3, 4-dipropyloxythiophene // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 44. – №. 9. – P. 3672-3679.

136. Narang R., Narasimhan B., Sharma S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazone derivatives // *Current medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 19 №. 4. – P. 569-612.
137. Хасанов, В. В. Методы исследования антиоксидантов / В. В. Хасанов, Г. Л. Рыжова, Е. В. Мальцева // *Химия растительного сырья*. – 2004. – №. 3.- С. 7-9.
138. Gürkök G., Coban T., Suzen S. Melatonin analogue new indole hydrazone/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: synthesis and structure–activity relationships // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 24 №. 2. – P. 506-515.
139. Suzen S. Melatonin and synthetic analogs as antioxidants // *Current drug delivery*. – 2013. – Vol. 10, №. 1. – P. 71-75.
140. Synthesis, characterization, X-ray crystallography, acetyl cholinesterase inhibition and antioxidant activities of some novel ketone derivatives of gallic hydrazone-derived Schiff bases / N. S. Gwaram [et al] // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, №. 3. – P. 2408-2427.
141. Alan B., Lappin G. R. Hydrazides of benzoic acid and derivatives thereof as antioxidants for fats and oils : пат. 2808416 США. – 1957.
142. Abdel-Monem Y. K., El-Enein S. A. A., El-Sheikh-Amer M. M. Design of new metal complexes of 2-(3-amino-4, 6-dimethyl-1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridin-1-yl) aceto-hydrazone: Synthesis, characterization, modelling and antioxidant activity // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – Vol. 1127. – P. 386-396.
143. The antioxidant activity of S-(4-quinazoly) mercaptoacetic acid benzylidene hydrazides in vitro in the " nitrosation stress" model / V. V. Dunaev [et al] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2004. – Vol. 67, №. 3. – P. 69-72.
144. New hydrazones bearing thiazole scaffold: Synthesis, characterization, antimicrobial, and antioxidant investigation / C. Nastasă [et al] // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, №. 9. – P.17325-17338.
145. Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family / N. Belkheiri [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 45, №. 7. – P. 3019-3026.

146. Намазова-Баранова, Л. С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Vol. 14, №. 5.
147. Popiołek Ł., Biernasiuk A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, №. 7. – P. 1097-1102.
148. Güzeldemirci N. U., Şatana D., Küçükbasmaçlı Ö. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new hydrazone derivatives of 6-(4-nitrophenyl) imidazo [2, 1-b] thiazole-3-acetic acid hydrazide // İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – 2015. – Vol. 45, №. 2. – P. 127-138.
149. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Thieno [2, 3-c] pyrazole Hydrazone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents / Mahajan P. S. et al // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017. – Vol. 54, №. 1. – P. 44-50.
150. Antimicrobial and antioxidant screening of N'-substituted sulphonyl and benzoyl derivatives of 4-Pyridine carboxylic acid hydrazide / S. Naeem [et al] // Pak. J. Pharm. Sci. – 2015. – Vol. 28, №. 6. – P. 2129-2134.
151. Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazol-yl-methoxy (oxo-ethoxy)]-benzaldehyde isonicotinoyl hydrazide analogs / C. Moldovan [et al] // Farmacia. – 2011. – Vol. 59, №. 5. – P. 659-668.
152. Mallandur, B. K. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff bases derived from 2-chloro quinoline-3-carbaldehyde and its derivatives incorporating 7-methyl-2-propyl-3 H-benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazide / B. K. Mallandur, G. Rangaiah, N. V. Harohally // Synthetic Communications. – 2017. – Vol. 47, №. 11. – P. 1065-1070.
153. New 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives: thiosemicarbazides and 1, 2, 4-triazole-3-thiones, their synthesis and in vitro antimicrobial evaluation / Ł. Popiołek [et al] // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2016. – Vol. 13, №. 10. – P. 1945-1951.
154. Mohamed N. A., Abd El-Ghany N. A. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of chitosan hydrazide derivative // International Journal of

Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2017. – Vol. 66, №. 8. – P. 410-415.

155. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Potential of Quinoline-Based 4-Hydrazide-Hydrazone Derivatives / O. O. Ajani [et al] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – Vol. 55, №. 1. – P. 302-312.

156. Popiołek Ł., Biernasiuk A. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of hydrazide–hydrazones of 2-substituted acetic acid // Chemical biology & drug design. – 2016. – Vol. 88, №. 6. – P. 873-883.

157. New hydrazide–hydrazones of isonicotinic acid: synthesis, lipophilicity and in vitro antimicrobial screening / Ł. Popiołek [et al] // Chemical biology & drug design. – 2018. – Vol. 91, №. 4. – P. 915-923.

158. Synthesis of some new 1, 2, 4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities / H. Bayrak [et al] // European journal of medicinal chemistry. – 2009. – Vol. 44, №. 11. – P. 4362-4366.

159. Isonicotinic acid hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies / V. Judge [et al] // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Vol. 21. – №. 7. – P. 1451-1470.

160. Synthesis, antimycobacterial, antiviral, antimicrobial activity and QSAR studies of N2-acyl isonicotinic acid hydrazide derivatives / V. Judge [et al] // Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 9. – №. 1. – P. 53-76.

161. Isonicotinic acid hydrazide derivatives: synthesis, antimycobacterial, antiviral, antimicrobial activity and QSAR studies / V. Judge [et al] // Letters in Drug Design & Discovery. – 2011. – Vol. 8, №. 9. – P. 792-810.

162. Tajudeen S. S., Radha E. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of transition metal complexes of schiff base derivatives from isonicotinic acid hydrazide // Asian Journal of Chemistry. – 2009. – Vol. 21. – №. 1. – P. 313.

163. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of Some New Hetaryl-Azoles Derivatives Obtained from 2-Aryl-4-methylthiazol-5-carbohydrazides

and Isonicotinic Acid Hydrazide / B. Tipericiuc [et al] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2012. – Vol. 49, №. 6. – P. 1407-1414.

164. Refat H. M., Fadda A. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Hydrazide, Pyrazole, Triazine, Isoxazole, and Pyrimidine Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2016. – Vol. 53, №. 4. – P. 1129-1137.

165. Popiołek Ł., Biernasiuk A. New Hydrazides and Hydrazide-Hydrazones of 2, 3-Dihalogen Substituted Propionic Acids: Synthesis and in vitro Antimicrobial Activity Evaluation // Chemistry & biodiversity. – 2017. – Vol. 14, №. 8. – P. e1700075.

166. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Derivatives on the Basis (7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-acetic Acid Hydrazide / M. Cacic [et al] // Molecules. – 2006. – Vol. 11, №. 2. – P. 134-147.

167. Design and biological evaluation of biphenyl-4-carboxylic acid hydrazide-hydrazone for antimicrobial activity / A. Deep [et al] // Synthesis. – 2010. – Vol. 182, P. 183.

168. Narang R., Narasimhan B., Sharma S. (Naphthalen-1-yloxy)-acetic acid benzylidene/(1-phenyl-ethylidene)-hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial evaluation, and QSAR studies // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Vol. 21, №. 9. – P. 2526-2547.

169. Taha M. A. M., El-Badry S. M. Synthesis and In-Vitro Antimicrobial Activity of Some Heterocyclic Compounds via 7 H-1, 2, 4-triazolo [1, 5-d] tetrazol-6-ylsulfanyl Acetic Acid Hydrazide // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2007. – Vol. 182, №. 5. – P. 1011-1021.

170. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Condensed [4-(2, 4, 6-Trimethylphenyl)-1 (2H)-oxo-phthalazin-2-yl] acetic Acid Hydrazide / M. A. El-Hashash [et al] // Chinese Journal of Chemistry. – 2012. – Vol. 30, №. 3. – P. 616-626.

171. Sova, M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives // Mini reviews in medicinal chemistry. – 2012. – Vol. 12, №. 8. – P. 749-767.

172. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel pefloxacin derivatives as potential antibacterial agents / T. R. Allaka [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2016. – Vol. 25, №. 5. – P. 977-993.
173. Synthesis, antitumor activity and mechanism of action of novel 1, 3-thiazole derivatives containing hydrazide–hydrazone and carboxamide moiety / H. He [et al] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2016. – T. 26, №. 14. – C. 3263-3270.
174. The effects of substitution of carboxyl with hydrazide group on position 3 of ciprofloxacin on its antimicrobial and antitumor activity / Y. Fu [et al] // *Int J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 9. – P. 416-429.
175. Sreenivasulu R. et al. Synthesis, antitumor evaluation, and molecular docking studies of indole–indazolyl hydrazide–hydrazone derivatives // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2017. – Vol. 148, №. 2. – P. 305-314.
176. Rudavath D., Sreenivasulu R., Raju R. R. Synthesis and antitumor evaluation of indole-substituted indole-fused keto hydrazide–hydrazones // *Journal of Pharmacy Research* | Vol. – 2018. – Vol. 12, №. 1. – P. 42.
177. Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents / G. Cihan-Üstündağ [et al] // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. – 2016. – Vol. 31, №. 3. – P. 369-380.
178. Synthesis and anticancer activity study of indolyl hydrazide–hydrazones / S. Sundaree [et al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2016. – Vol. 25, №. 5. – P. 941-950.
179. Pt (II) and Pd (II) complexes with ibuprofen hydrazide: Characterization, theoretical calculations, antibacterial and antitumor assays and studies of interaction with CT-DNA / C. M. Manzano [et al] // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – Vol. 1154. – P. 469-479.
180. Design, synthesis and biological evaluation of N-phenyl-(2, 4-dihydropyrimidine-5-sulfonamido) benzoyl hydrazide derivatives as thymidylate synthase (TS) inhibitors and as potential antitumor drugs / X. Li [et al] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2018. – Vol. 154. – P. 267-279.

181. Nasr T., Bondock S., Youns M. Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide–hydrazone derivatives //European journal of medicinal chemistry. – 2014. – Vol. 76. – P. 539-548.
182. Synthesis, Cytotoxicity, and Pro-Apoptosis Activity of Etodolac Hydrazone Derivatives as Anticancer Agents / P. Çıkla [et al] //Archiv der Pharmazie. – 2013. – Vol. 346, №. 5. – P. 367-379.
183. Characterization, antibacterial, anticarbonic anhydrase II isoenzyme, anticancer, electrochemical and computational studies of sulfonic acid hydrazide derivative and its Cu (II) complex / Ü. Ö. Özdemir [et al] // Inorganica Chimica Acta. – 2014. – Vol. 423. – P. 194-203.
184. Synthesis and characterization of flurbiprofen hydrazide derivatives as potential anti-HCV, anticancer and antimicrobial agents / P. Çıkla [et al] // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22, №. 12. – P. 5685-5699.
185. Synthesis and characterization of 1, 2, 4-triazole containing hydrazide-hydrazones derived from (S)-Naproxen as anticancer agents / HAN M. İ. [et al] // Marmara Pharmaceutical Journal. – 2018. – Vol. 22, №. 4.
186. Махмудов, Р.Р. Сравнительная противовоспалительная активность производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот и гетероциклических соединений, полученных на их основе / Р.Р. Махмудов // Перспективы развития естественных наук в высшей школе: тез. докл. Междунар. науч. конф. - Пермь, 2001. - С. 158-162.
187. Сафонова, Н.В. Синтез биологически активных цепных и циклических амидов и Р-N-ацилгидразидов на основе ароилпировиноградных кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02: защищена: 27.05.97 / Сафонова Надежда Ванентиновна. - Пермь, 1997. - 172 с
188. Синтез и биологическая активность Р-ацилгидразидов ароилпировиноградных кислот / В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, В.И. Ильенко [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1992. - № 7-8. - С. 28-31.
189. Синтез, свойства и биологическая активность Р-(о-окси- и п-окси-бензоил)гидразидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин, Н.В.



Сафонова, Р.Р. Махмудов [и др.] // Пермский гос. фарм. ин-т. - Пермь, 1995. – 7 с. - Деп. в ВИНТИ 25.01.96. № 305-В 96.

190. Синтез и противовоспалительная активность 2-ариламиноцинхониновых кислот и амидов 1,2-дигидро-2-оксоцинхониновой кислоты / О.А. Янборисова, Т.М. Коншина, Ю.М. Работников [и др.] // Хим.-фарм. жури. - 1995. - Т. 29, № 6. - С. 32-33.

191. Амирова, Л.Р. Синтез, свойства и биологическая активность гетериламидов и  $\beta$ -гетероилгидразидов 4-R-2,4-диоксокарбоновых кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02: защищена: 28.01.97 / Амирова Лилия Рафисовна. - Пермь, 1997. - 129 с.

192. Анальгетическая и противовоспалительная активность 2-замещенных Р-ароилпирувоилгидразидов цинхониновой кислоты / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, Р.Р. Махмудов [и др.] // Человек и лекарство: сб. материалов III Рос. нац. конгр. – Москва: Фармединфо, 1996. - С. 36.

193. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с.

194. Гацура, В.В. Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ / В.В. Гацура. – Москва : Медицина, 1974. – 39 с.

195. Амиды и гидразиды ароилпировиноградных кислот. 6. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность Р-ароилпирувоилгидразидов 2-метил(фенил)-4-хинолинкарбоновых кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, В.Э. Колла [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1998. - Т. 32, № 8. - С. 24-26.

196. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : монография / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.] – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

197. Оценка антиоксидантной активности экстрактов *Allium schoenoprasum* L. и *Rubus chamaemorus* L., произрастающих в Республике Коми / К. В. Безматерных К. В. [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2014. – Т. 48, №. 2. – С. 36-40.

198. 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 [et al] // *Anti-cancer drugs*. – 2016. – Vol. 27, №. 7. – P. 620-634.
199. 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 [et al] // *Russian journal of organic chemistry*. – 2011. – Vol. 47, №. 1. – P. 109-114.
200. 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.
201. 5-Арил-3-имино-3Н-фуран-2-оны как синтоны для синтеза биологически активных соединений / А.Е. Рубцов, О.А. Быстрицкая, Н.В. Кутковая [и др.] // *Карбонильные соединения с синтезе гетероциклов : сб. науч. тр. / под ред. проф. А.П. Кривенько*. – Саратов, 2008. – С. 237-238.
202. 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 гетероцикл. соединений*. – 2004. – № 2. – С. 163-186.
203. Rubtsov, A.E. Iminofuran Chemistry: I. Decyclization of N-substituted 5-aryl-3-imino-3H-furan-2-ones by the action of OH- and NH-nucleophiles / A.E. Rubtsov, V.V. Zalesov // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 735-741.
204. Synthesis and biological activity of substituted 4-aryl-2-methylenehydrazino-4-oxobut-2-enoic acids and their derivatives / N. A. Pulina [et al] // *Pharmaceutical chemistry journal*. – 2009. – Vol. 43, №. 8. – P. 444.
205. Chemistry of iminofurans: XIV. Ring opening of 5-substituted furan-2, 3-dione 3-benzoylhydrazones by the action of aromatic and heterocyclic amines / M. A. Kiselev [et al] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 53, №. 6. – P. 920-925.

206. Химия иминофуранов VIII. Рециклизация 5-арил-3-арилимино-3-Н-фуран-2-онов под действием производных цианоксусной кислоты / С. С. Харитонова [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. №. 2. – С. 252-261.

207. Цитотоксическая активность этиловых эфиров 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4, 5-дигидро-1 Н-пиррол-3-карбоновых кислот / С. С. Зыкова [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2015. – Т. 49, №. 12. – С. 19-23.

208. Экспериментальное обоснование создания противоопухолевых средств на основе пирролсодержащих гетероциклов / С. С. Зыкова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №. 7.

209. Этиловые эфиры 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пирролидин-3-карбоновых кислот, проявляющие противоопухолевую активность, и способ их получения: патент на изобретение РФ № 2607920 по заявке 2015120527 от 29.05.2015: МПК С07D417/00, А61К31/195 / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. В. Киселев, С. В. Бойчук, А. Р. Галембикова. – Заявл. 29.05.2015.

## Приложения

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
и инновациям ФГБОУ ВО  
«Пермский государственный  
национальный исследовательский  
университет»



К.т.н., доцент  А.Л. Востров  
 2018г.

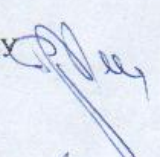
о внедрении результатов диссертационного исследования аспиранта  
кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА  
Киселева Максима Александровича на тему: «Синтез, свойства и  
биологическая активность соединений, полученных на основе  
химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-  
оксобутановых кислот» по специальности 14.04.02- фармацевтическая  
химия, фармакогнозия в научно-исследовательскую и учебную работу  
научно-исследовательских лабораторий биологически активных  
соединений и «Бактерицид» химического факультета Пермского  
государственного национального исследовательского университета.

Комиссия в составе сотрудников научно-исследовательских лабораторий по  
изучению биологически активных соединений и «Бактерицид»: зав. НИЛ биологически  
активных соединений, доцента, к.ф.н., Р.Р. Махмудова, зав. НИЛ «Бактерицид» м.н.с.  
С.Ю. Баландиной подтверждает, что соединения, полученные аспирантом Киселевым  
М.А. при выполнении диссертационной работы, используются для выполнения научной  
и учебной работы, внедрены в практический курс обучения студентов химического и  
биологического факультетов ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный  
исследовательский университет».


Выявленные закономерности зависимости биологического действия от структуры  
синтезированных соединений могут быть использованы в поиске эффективных,  
малотоксичных, лишенных нежелательных побочных эффектов биологически активных  
соединений.

Члены комиссии:

Зав. научно-исследовательской лабораторией  
по изучению биологически активных соединений ПГНИУ  
к.ф.н., доцент

 Р.Р. Махмудов

Зав. научно-исследовательской лабораторией  
«Бактерицид» м.н.с.

 С.Ю. Баландина

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доцент  А.Ю. Турьшев  
2018

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Киселева Максима Александровича на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот» 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, доцента, к.х.н. Н.Н. Першиной подтверждает использование материалов диссертационного исследования Киселева М.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

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



Н.Н. Першина