

ЛИПАТНИКОВ КОНСТАНТИН ВИКТОРОВИЧ

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
4-(ГЕТ)АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ,
СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ БЕНЗО[*D*]ТИАЗОЛА И
1,3,4-ТИАДИАЗОЛА**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

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

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор **Пулина Наталья Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Клен Елена Эдмундовна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, профессор кафедры.

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

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск.

Защита диссертации состоится «18» июня 2019 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Согласно государственной программе Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 гг.», важной задачей является развитие производства инновационных лекарственных средств. Она может быть решена путем интенсификации исследований в области поиска новых высокоэффективных и безопасных фармацевтических субстанций за счет модификации известных органических молекул и, в частности, введения различных фармакофорных фрагментов.

Одним из перспективных для изучения классов соединений являются производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие в структуре фрагменты бензо[d]тиазола (Bzt) и 1,3,4-тиадиазола (1,3,4-Tdz). Проведенные ранее исследования [Мокин П.А., 2008; Пулина Н.А., 2009; Собин Ф.В., 2011] выявили соединения, обладающие выраженной анальгетической, противомикробной, сахароснижающей, противовоспалительной активностью. Таким образом, представляет интерес получение новых производных в рядах изучаемых кислот с этими гетероциклическими фрагментами, в том числе с введением дополнительных фармакофорных группировок тиенила и 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазолила. Для альтернативного введения в исходную матрицу данных кислот фрагмента Bzt требуется ранее не использовавшийся в качестве нуклеофильного реагента 2-гидразинобензо[d]тиазол. Важное практическое значение имеет дальнейшая химическая модификация полученных соединений путем комплексообразования с введением в структуру ранее не изученных трёхвалентных эссенциальных металлов [Fe (III), Cr (III)] и синтез соединений, растворимых в воде. Кроме того, целесообразно провести компьютерный анализ новых производных кислот с помощью известных веб-ресурсов для установления их молекулярных свойств и потенциальных видов фармакологической активности, а также требуется расширение спектра биологических испытаний и изучение антигельминтного, гастропротекторного, антидепрессивного, анксиолитического действия.

Таким образом, синтез биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, а также установление связи «структура-фармакологическое действие» синтезированных веществ является актуальной темой.

Степень разработанности темы исследования. За последние годы опубликован ряд работ, содержащих информацию о синтезе и изучении биологической активности N-(гет)ариламинов 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, имеющих в структуре фрагменты 5-R-1,3,4-тиадиазола и незамещенного бензо[d]тиазола. Однако, отсутствуют данные о синтезе производных, имеющих заместители во фрагменте бензо[d]тиазола, а также металлокомплексов на основе Fe (III), Cr (III). Кроме того, ранее не исследованы их молекулярные свойства с использованием различных компьютерных программ и не проводился скрининг антигельминтной, гастропротекторной, антидепрессивной, анксиолитической активности. В работе приведены результаты, полученные в ходе синтеза, изучения свойств и биологического действия ранее не описанных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих замещенные и незамещенные фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

Цель исследования. Цель работы заключается в синтезе новых биологически активных веществ, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, на основе взаимодействия 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с гетероциклическими аминами, 2-гидразинобензо[d]тиазолом, бромом, солями двух- и трёхвалентных металлов.

Задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели:

1. Синтезировать потенциально биологически активные водорастворимые соединения на основе реакции 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с 5-R-1,3,4-тиадиазолил- и 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазилами.
2. Провести синтез 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов, 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобоутанамидов, содержащих фармакофорные фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, используя или оптимизируя известные методы.
3. Изучить взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионон с 2-гидразинобензо[d]тиазолом.
4. Получить комплексные производные 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с хлоридами кобальта (II), никеля (II), хрома (III) и железа (III).
5. Определить молекулярные свойства и установить возможную биологическую активность полученных соединений с использованием компьютерной платформы way2drug.com, веб-сервисов chemicalize.org, molinspiration.com, компьютерных программ MarvinSketch, BIOVIA Draw.
6. Исследовать различные виды фармакологического действия синтезированных соединений, изучить взаимосвязь «структура-биологическая активность» и предложить вещества-лидеры для проведения дальнейших углубленных испытаний.

Научная новизна. Впервые изучено взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионон с 2-гидразинобензо[d]тиазолом. Осуществлен синтез ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, а также 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобоутанамидов, содержащих фрагменты 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазола и 5-R-1,3,4-тиадиазола. Изучено комплексообразование 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с галогенидами железа (III) и хрома (III), установлена тридентатная О-О координация исходных соединений. Впервые исследована антигельминтная, гастропротекторная, антидепрессивная, анксиолитическая активность новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Научная новизна работы подтверждена патентом РФ на изобретение № 2657246 «2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеноат 2-[(6-этокси)бензо[d]-тиазолил]аммония, обладающий антигельминтным и инсектицидным действием» (опубл. 09.06.2018). Кроме того, зарегистрированы три заявки на патент РФ на изобретение: № 2018115376 (023995) от 24.04.2018 «2-Гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид, обладающий гастропротекторным и иммуномодулирующим действием», № 2018115380 (023999) от 24.04.2018 «Трис {[1-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)амино-1,4-диоксо-4-(п-толил)бут-2-ен-2-ил]окси}железо, обладающий противовоспалительным действием», № 2018115383 (024002) от 24.04.2018 «3-Бromo-4-(4-метоксифенил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,4-диоксобоутанамид, обладающий антимикробным действием».

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов; 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов; 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобоутанамидов; 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот; 4-(гет)арил-N-

(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов; бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и хрома; трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа, которые легко воспроизводимы.

Получены 98 ранее не описанных в литературе соединений, биологическая активность изучена у 95 из них. Найдены малотоксичные соединения, проявляющие высокую активность, находящуюся на уровне или превышающую значения препаратов сравнения (гастропротекторная, противовоспалительная, анальгетическая, антигельминтная, ларвицидная, противогрибковая). Установлены определенные закономерности фармакологического действия от химической структуры соединений, которые могут использоваться в целенаправленном синтезе биологически активных веществ в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенных исследований внедрены в научную работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры фармакологии и фармации и в научно-исследовательских лабораториях по изучению биологически активных веществ и «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Методология и методы исследования. В процессе исследования применялись классические методы лабораторного синтеза и выделения органических соединений. Доказательство строения новых соединений проводили с использованием методов анализа состава, структуры и чистоты: ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрии, элементного, атомно-абсорбционного, рентгеноструктурного анализа, тонкослойной хроматографии. Прогнозирование возможных видов биологической активности новых синтезированных соединений проводилось *in silico* с использованием компьютерной платформы way2drug.com (программы PASS Online, SMP). Для исследования молекулярных свойств полученных веществ использовали веб-сервисы chemicalize.org, molinspiration.com, компьютерные программы MarvinSketch, BIOVIA Draw. Фармакологическое действие синтезированных соединений изучено согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (Москва, 2012). Обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 8.0, Microsoft Office Excel.

Степень достоверности. Достоверность и обоснованность результатов подтверждена использованием современных приборов для определения структуры и чистоты полученных соединений. Фармакологический скрининг проводился на основе утвержденных стандартных методик.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационного исследования представлены на международных научных съездах и конференциях, всероссийских конференциях с международным участием: «3rd European Conference on Biology and Medical Sciences» (Вена, 2014), «Техническая химия: от теории к практике» (Пермь, 2014, 2016), «Инновационные процессы в исследовательской и образовательной деятельности» (Пермь, 2015, 2016), «2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2015» (Новосибирск, 2015), «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (Прага, 2016), «XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» (Екатеринбург, 2016), «3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry

MedChem 2017» (Казань, 2017), «V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии» (Владикавказ, 2018); на всероссийских научно-практических конференциях: ежегодных научных конференциях, проводимых ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (Пермь, 2013-2016), «Мечниковские чтения» (Санкт-Петербург, 2013), «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014), «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017) и XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Синтез и строение новых амидов, гидразидов и водорастворимых солей 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фармакофорные фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.
2. Результаты изучения химического поведения 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов с бромом, галогенидами Ni(II), Co(II), Fe(III), Cr(III), а также 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов в реакциях с CoCl_2 , NiCl_2 , FeCl_3 .
3. Результаты исследования молекулярных свойств полученных веществ, а также прогнозирования их возможной фармакологической активности и связывания с системой P450.
4. Установленные зависимости биологического действия синтезированных соединений от их строения, а также выбор наиболее активных веществ для дальнейших углубленных фармакологических исследований.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов. Поиск, анализ и обобщение материалов по синтезу, химическим свойствам и биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола; выполнение химических экспериментов; анализ и интерпретация спектральных и экспериментальных данных; обработка и обобщение результатов изучения фармакологической активности; апробация полученных данных на научных конференциях проводились лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные исследования, представленные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», в частности, пункту 1: Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Публикации материалов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 4 статьи – в изданиях Перечня ВАК. Получен 1 патент РФ на изобретение, поданы 3 заявки на выдачу патентов РФ.

Структура и объем работы. Материалы диссертационного исследования представлены на 197 страницах. Диссертационная работа включает введение, литературный обзор (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), обсуждение собственных исследований (глава 3), экспериментальную химическую часть (глава 4), анализ результатов прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности синтезированных соединений (глава 5), результаты исследования фармакологического действия полученных соединений (глава 6),

закключение, список литературы, приложения. Диссертация содержит 23 схемы, 43 таблицы и 17 рисунков. Список литературы состоит из 197 работ, 104 из них – на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Объектами исследования являлись синтезированные производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

Температуру плавления (разложения) полученных веществ определяли на приборе ПТП-М капиллярным методом. ИК-спектры сняты на приборе IRAffinity-1S (Япония) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹H, ЯМР¹³C записаны с использованием приборов Varian Mercury Plus (300 МГц), Bruker Avance III (400 и 100 МГц). Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu «GCMS-QP2010 Ultra». Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой проводилась по протоколу ПНД Ф 16.1:2.3:3.11-98 «Методика выполнения измерений содержания металлов в твердых объектах методом спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой». Данные элементного анализа, выполненного на анализаторе Vario EL cube CHNS (Elementar, Германия), соответствуют вычисленным значениям. Содержание металла определяли на атомно-абсорбционном спектрометре iCE 3500 (Thermo Scientific Fisher, США) с пламенной атомизацией (ацетилен-закись азота), программное обеспечение SOLAAR. Рентгеноструктурный анализ (РСА) проведен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике. Химическую чистоту веществ и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» ПТСХ П-А-УФ-254 в системах хлороформ-метанол (1:1), эфир диэтиловый-бензол-ацетон (10:9:1), хлороформ-этанол-25% раствор аммиака (9:1:1). Пятна детектировали УФ-излучением при длине волны 254 нм и парами йода. Растворимость полученных соединений определяли по методике ГФ РФ XIV издания.

Для проведения экспериментов использовались коммерчески доступные реактивы производства Acros Organics® (Великобритания), Alfa Aesar® (США), Sigma Aldrich® (США), Tokyo Chemical Industry® (Япония).

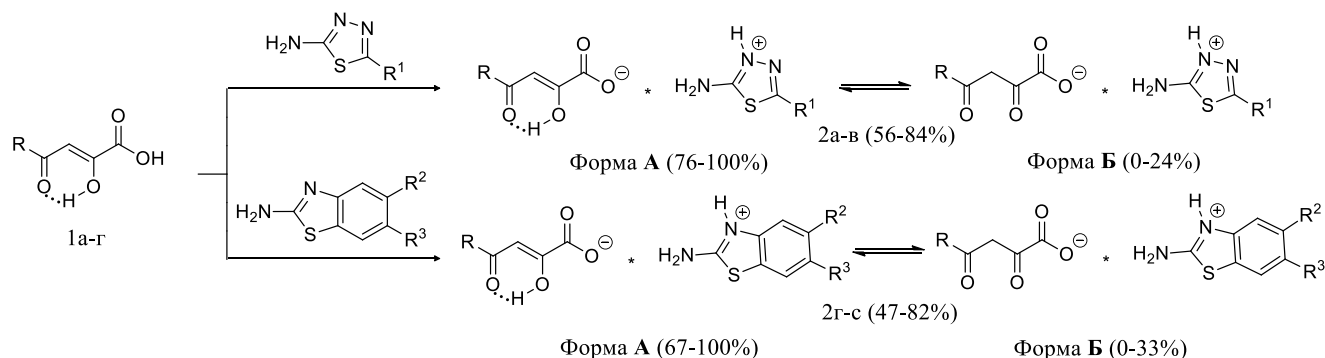
Исследование острой токсичности синтезированных соединений проводили с определением LD₅₀ по методам В.Б. Прозоровского и Г.Н. Першина на белых нелинейных мышах, ранее не использовавшихся в экспериментах. У полученных соединений изучали: **антимикробную активность** – методом двукратных серийных разведений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *St. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 в жидкой питательной среде; **противогрибковую активность** – методом двукратных серийных разведений по отношению к тест-культуре *C. albicans* 885-653 ATCC Всероссийского музея патогенных микроорганизмов в жидкой питательной среде Сабуро; **антигельминтную активность** – на земляных червях *Lumbricus terrestris* с фиксацией времени наступления смерти земляных червей; **ларвицидную активность** – на личинках комаров Chironomidae II-IV возрастов с фиксацией времени наступления смерти личинок; **анальгетическую активность** – на белых нелинейных мышах по методу оценки термической соматической боли с помощью теста «горячая пластина»; **противовоспалительную активность** – на белых нелинейных крысах по методу каррагенинового отека задней лапы; **жаропонижающую активность** – на белых нелинейных крысах, лихорадочную реакцию у экспериментальных животных вызывали внутривенным введением пирогенала; **гипогликемическую активность** – на белых нелинейных крысах с использованием модели аллоксанового сахарного диабета; **гастропротекторную активность** – на белых нелинейных крысах путем подсчета количества крупных, мелких и полосовидных язв желудка и расчета индекса Паулса; **иммуномодулирующую активность** – на белых нелинейных мышах по

функциональной активности нейтрофилов периферической крови в реакции фагоцитоза; **антидепрессивную активность** – на белых нелинейных мышах с использованием теста «вынужденного плавания»; опыт по изучению **влияния** соединений **на уровень тревоги** проводили на белых нелинейных мышах по методике «marble burying test». **Влияние** полученных веществ **на свертывающую систему крови** исследовали *in vitro* с помощью четырехканального оптико-механического коагулометра «АПГ4-02-П».

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1.1. Получение 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидроксипропан-2-еноатов и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидроксипропан-2-еноатов

С целью синтеза новых биологически активных водорастворимых соединений нами взаимодействием 4-(гет)арил-2-гидроксипропан-2-еновых кислот (1а-г) и 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола или 2-амино-5,6-R-бензо[d]тиазола получены соответствующие 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидроксипропан-2-еноаты (2а-в) и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидроксипропан-2-еноаты (2г-с). Реакция протекает в среде этанола при эквимольном соотношении реагентов при температуре 20-25 °С:



1: R=4-CH₃OC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 1-C₁₀H₇ (в), C₄H₃S (г); **2:** R=2-C₄H₃S, R¹=H (а), R¹=CH₃ (б), R¹=C₂H₅ (в); R=2-C₄H₃S, R²=R³=H (г); R=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=CH₃ (д); R=2-C₄H₃S, R²=H, R³=CH₃ (е); R=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=OCH₃ (ж); R=1-C₁₀H₇, R²=H, R³=OCH₃ (з); R=2-C₄H₃S, R²=H, R³=OCH₃ (и); R=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=OC₂H₅ (к); R=1-C₁₀H₇, R²=H, R³=OC₂H₅ (л); R=2-C₄H₃S, R²=H, R³=OC₂H₅ (м); R=4-ClC₆H₄, R²=H, R³=Cl (н); R=1-C₁₀H₇, R²=H, R³=Cl (о); R=4-CH₃OC₆H₄, R²=R³=CH₃ (п); R=4-ClC₆H₄, R²=R³=CH₃ (р); R=2-C₄H₃S, R²=R³=CH₃ (с); 2-C₄H₃S= ; 1-C₁₀H₇= .

Установлено, что данные вещества находятся в растворе ДМСО-d₆ в виде таутомерных форм **А** (кетенольная) и **Б** (β-дикетонная) с преобладанием формы **А**, при этом соединения 2а,б,с присутствуют в растворе только в кетенольной форме. Строение бутеноатов 2а,е,и подтверждено также данными РСА (см. рис. 1).

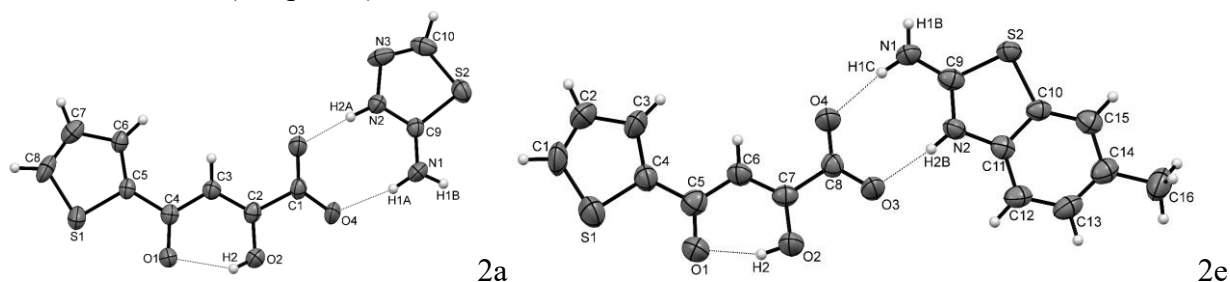
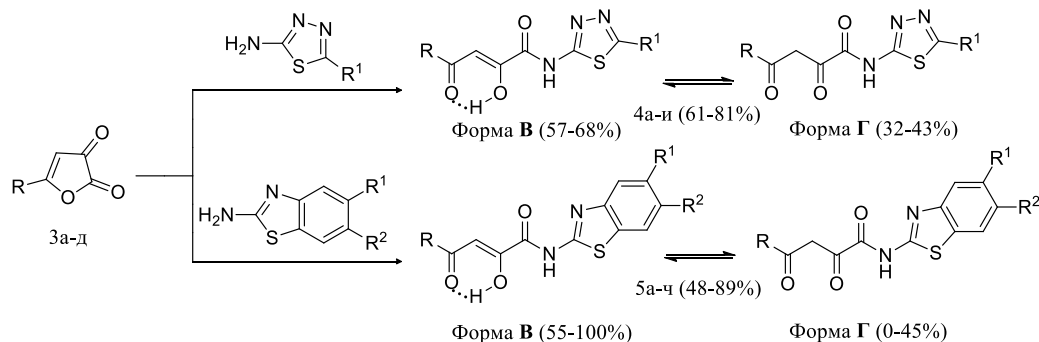


Рис. 1. Общий вид молекулы соединений 2а и 2е.

1.2. Синтез и строение 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов

Для введения новых фармакофорных фрагментов путем вариативной замены заместителей как в гетероциклической части, так и в 4 положении кислоты, нами синтезированы 4-(гет)арил-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамиды (4а-и) и 4-(гет)арил-N-(5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамиды (5а-ч). Реакция протекает в среде безводного хлороформа, 1,2-дихлорэтана или 1,4-диоксана при температуре 20-25 °С при эквимолярном соотношении реагентов, целевые продукты получены с хорошими выходами. Соединения 4ж,и,5г,е-к,н,о,р-ч получены впервые:



3: R=C₆H₅ (а), 4-CH₃C₆H₄ (б), 4-CH₃OC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 2-C₄H₃S (д); **4:** R¹=H, R=C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в); R¹=CH₃, R=C₆H₅ (г), 4-CH₃OC₆H₄ (д), 4-ClC₆H₄ (е), 2-C₄H₃S (ж); R¹=C₂H₅, R=C₆H₅ (з), 2-C₄H₃S (и); **5:** R¹=R²=H, R=C₆H₅ (а), 4-CH₃C₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 2-C₄H₃S (г); R¹=H, R²=CH₃, R=C₆H₅ (д), 4-CH₃C₆H₄ (е), 4-CH₃OC₆H₄ (ж), 2-C₄H₃S (з); R¹=H, R²=OCH₃, R=C₆H₅ (и), 4-CH₃C₆H₄ (к), 4-CH₃OC₆H₄ (л), 4-ClC₆H₄ (м), 2-C₄H₃S (н); R¹=H, R²=OC₂H₅, R=C₆H₅ (о), 4-CH₃OC₆H₄ (п), 2-C₄H₃S (р); R¹=H, R²=Cl, R=4-CH₃C₆H₄ (с), 4-CH₃OC₆H₄ (т), 4-ClC₆H₄ (у), 2-C₄H₃S (ф); R¹=R²=CH₃, R=4-CH₃C₆H₄ (х), 4-CH₃OC₆H₄ (ц), 4-ClC₆H₄ (ч).

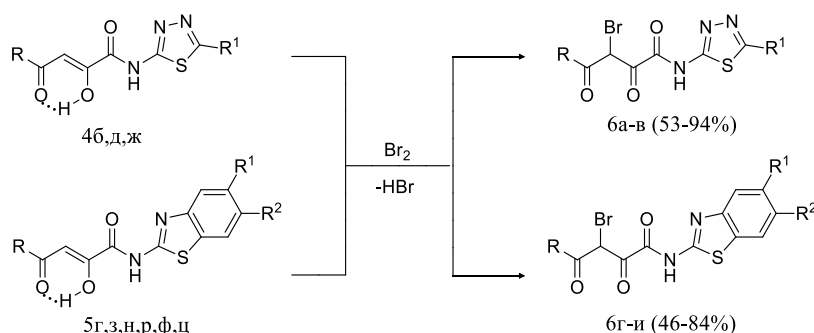
В ИК-спектрах соединений 4ж,и имеются полосы поглощения валентных колебаний NH-группы в области 3232, 3256 см⁻¹ соответственно, амидной карбонильной группы в области 1692, 1695 см⁻¹, полосы поглощения группы C⁴=O и C=N, C=C связей в области 1592-1656 см⁻¹.

ИК-спектры амидов 5г,е-к,н,о,р-ч характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний NH-группы в области 3240-3288 см⁻¹, амидной карбонильной группы в области 1680-1696 см⁻¹, полосы поглощения группы C⁴=O и C=N, C=C связей в области 1580-1632 см⁻¹.

В спектрах ЯМР¹H соединений 4ж,и присутствуют синглет винильного протона при 7.02, 7.06 м.д. соответственно, сигналы протонов соответствующих заместителей в тиенильном радикале и 1,3,4-тиадиазоле, а также группа сигналов ароматических протонов при 7.12-8.19 м.д., на которую накладывается синглет протона NH-группы. ЯМР¹H спектры амидов 5г,е-к,н,о,р-ч содержат синглет винильного протона при 6.41-7.05 м.д., сигналы протонов соответствующих заместителей в арильном радикале и гетероцикле, а также группу сигналов ароматических протонов при 7.02-8.97 м.д., на которую накладывается синглет протона NH-группы. Выявлено, что в спектрах ЯМР¹H соединений 4ж,и,5г,е,ж,и,к,н,о,т-х наблюдается также синглет двух протонов метиленовой группы β-углеродного атома низкой интенсивности при 4.35-4.68 м.д. Таким образом, данные амиды существуют в растворах ДМСО-d₆ в двух формах: кетоенольной В и β-дикетонной Г, что согласуется с литературными данными родственных соединений.

1.3. Получение 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобоутанаминов

4-(Гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобоутанамины (6а-и) синтезированы реакцией амидов 4б,д,ж,5г,з,н,р,ф,ц с бромом при температуре 20-25 °С в среде безводного хлороформа при эквимолярном соотношении реагентов:



6: R=4-CH₃OC₆H₄, R¹=H (а), CH₃ (б); R=2-C₄H₃S, R¹=CH₃ (в), R¹=R²=H (г), R¹=H, R²=CH₃ (д), R¹=H, R²=OCH₃ (е), R¹=H, R²=OC₂H₅ (ж), R¹=H, R²=Cl (з); R=4-CH₃OC₆H₄, R¹=R²=CH₃ (и).

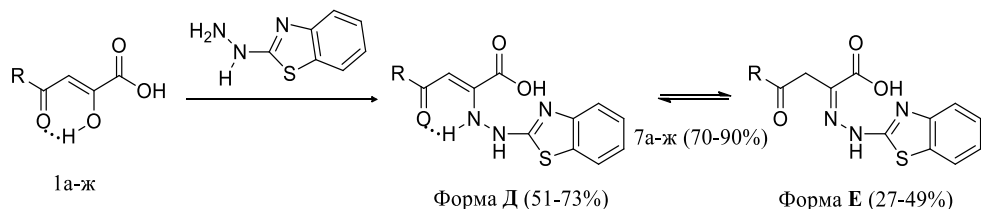
Согласно установленным спектральным характеристикам, бутанамиды ба-и не енолизуются и существуют в растворе ДМСО-d₆ и в твердом состоянии в β-дикетоформе.

1.4. Взаимодействие производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с 2-гидразинобензо[d]тиазолом

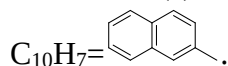
Для альтернативного введения в исходную матрицу 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот фрагмента Bzt нами использован в качестве нуклеофильного реагента 2-гидразинобензотиазол, который может выступать в роли носителя потенциально фармакофорной группировки для синтеза новых биологически активных соединений.

1.4.1. Синтез и строение 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот

Установлено, что при взаимодействии кислот 1а-ж с 2-гидразинобензо[d]тиазолом образуются с хорошими выходами 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновые кислоты (7а-ж). Реакция протекает при температуре 20-25 °С в среде этанола при эквимолярном соотношении реагентов:



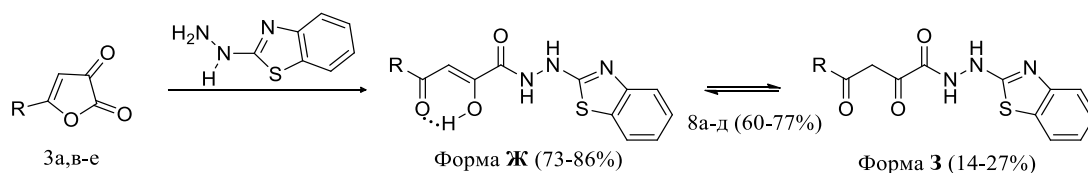
1: R=4-CH₃OC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 1-C₁₀H₇ (в), 2-C₄H₃S (г), C₆H₅ (д), 4-CH₃C₆H₄ (е), 2-C₁₀H₇ (ж);
7: R=C₆H₅ (а), 4-CH₃C₆H₄ (б), 4-CH₃OC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 1-C₁₀H₇ (д), 2-C₁₀H₇ (е), 2-C₄H₃S (ж); 2-



По данным ЯМР¹H-спектров, соединения 7а-ж существуют в растворах в двух формах: кетогидразинной Д и β-кетогидразонной Е с преимущественным содержанием формы Д. Спектральные характеристики полученных производных 7 согласуются с данными родственных структур.

1.4.2. Синтез и строение 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов

При взаимодействии 5-(гет)арилфуран-2,3-диононов (3) с 2-гидразинобензо[d]тиазолом в среде безводного хлороформа при температуре 20-25 °С и эквимолярных количествах реагентов получены с хорошими выходами 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразиды (8а-д), при этом кольчатых изомеров из реакции не выделено:



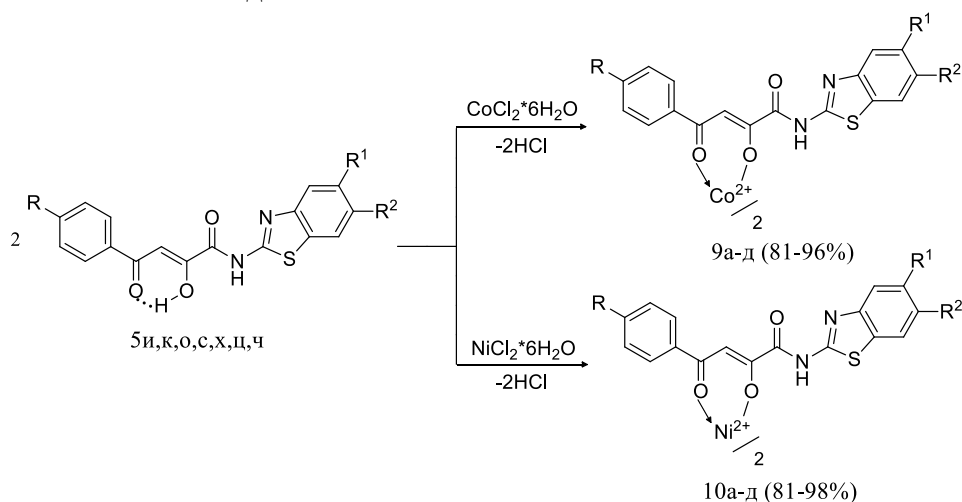
3: R=C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 2-C₄H₃S (д), 2-C₁₀H₇ (е); **8:** R=C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 2-C₄H₃S (г), 2-C₁₀H₇ (д).

В спектрах ЯМР¹H соединений 8а-д, помимо сигналов ароматических протонов и связанных с ними заместителей, имеются синглет винильного протона при 6.95-7.08 м.д., два уширенных сигнала протонов двух NH-групп при 10.65-10.95 м.д. и 11.08-11.26 м.д. При этом в спектрах также наблюдается синглет двух протонов метиленовой группы ароилпирувоильного фрагмента минорной β-дикетонной формы **3** при 4.39-4.60 м.д.

1.5. Получение комплексных соединений на основе производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот

1.5.1. Синтез бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля

В результате взаимодействия амидов 5и,к,о,с,х,ц,ч с дихлоридами кобальта и никеля синтезированы новые бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (9а-д), никель (10а-д). Реакция протекает при температуре 20-25 °С в среде этанола при соотношении лиганд – металл 2:1:



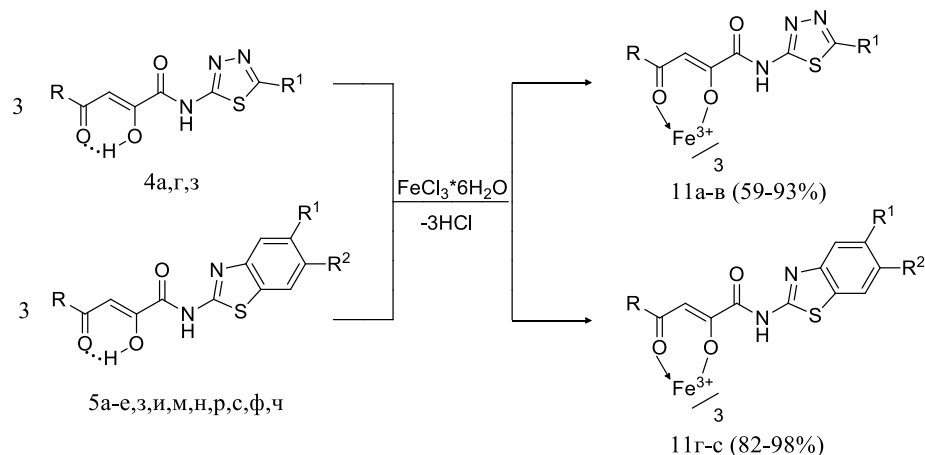
9: R=R¹=H, R²=OCH₃ (а); R²=OC₂H₅ (б); R¹=R²=CH₃, R=CH₃ (в), OCH₃ (г), Cl (д); **10:** R¹=H, R²=OCH₃, R=H (а), CH₃ (б); R¹=H, R²=OC₂H₅, R=H (в); R¹=H, R²=Cl, R=CH₃ (г); R¹=R²=CH₃, R=OCH₃ (д).

Структура хелатов 9,10 доказана данными ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Таким образом, исходные амиды **5** координируются Co(II), Ni(II) в реакции комплексообразования как бидентатные О-О лиганды и образуют с ними продукты с делокализованными кратными связями в шестичленных хелатных циклах.

1.5.2. Получение металлокомплексных соединений Fe(III), Cr(III) на основе 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов

Нами установлено, что амиды 4а,г,з,5а-е,з,и,м,н,р,с,ф,ч образуют с хлоридом железа (III) соответствующие трис{[4-(гет)арил-1-((5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-

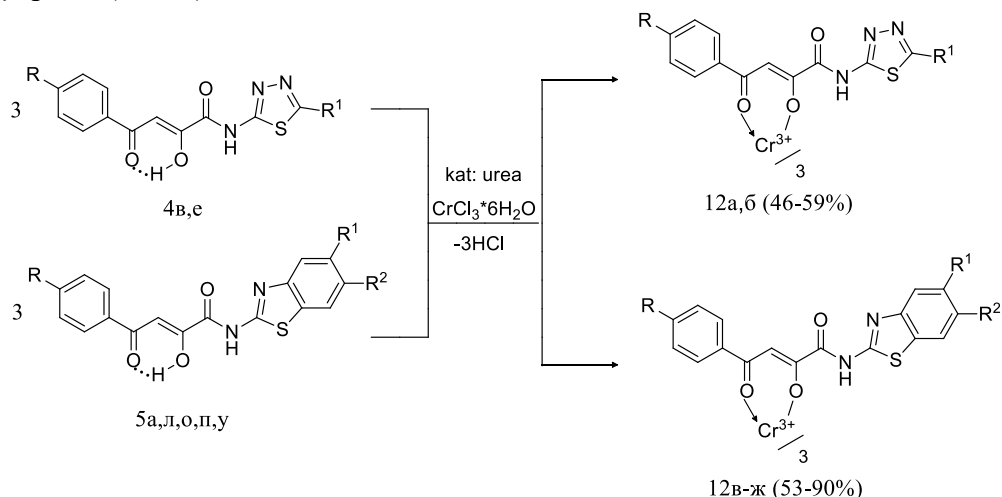
ил]окси}железо (11а-в) и трис{[4-(гет)арил-1-((5- R^1 -6- R^2 -бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железо (11г-с) при соотношении лиганд – металл 3:1 в среде этанола при температуре 20-25 °С:



11: $R=\text{C}_6\text{H}_5$, $R^1=\text{H}$ (а), CH_3 (б), C_2H_5 (в); $R^1=R^2=\text{H}$, $R=\text{C}_6\text{H}_5$ (г), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (д), 4- ClC_6H_4 (е), 2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (ж); $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{CH}_3$, $R=\text{C}_6\text{H}_5$ (з), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (и), 2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (к); $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{OCH}_3$, $R=\text{C}_6\text{H}_5$ (л), 4- ClC_6H_4 (м), 2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (н); $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{OC}_2\text{H}_5$, $R=2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$ (о); $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{Cl}$, $R=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (п), 2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (р); $R^1=R^2=\text{CH}_3$, $R=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (с).

Структура хелатов железа 11 доказана методом ИК-спектроскопии, данными элементного, атомно-абсорбционного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Введение в структуру амидов 4,5 хрома (III) при аналогичных условиях в большинстве случаев не приводило к образованию ожидаемых продуктов реакции или минимизировало их выход. Для оптимизации синтеза целевых соединений использован катализатор – мочеви́на. Реакция протекает в соотношении 3:1:1 (амид:мочевина:хлорид хрома (III)) при нагревании в среде этанола в течение 3-4 ч с образованием трис{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хрома (12а-ж):



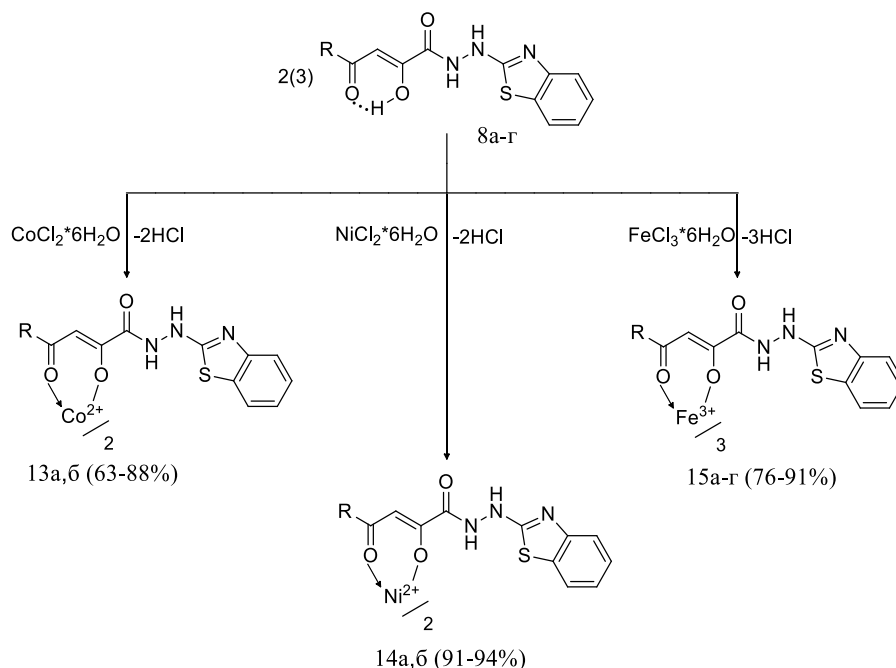
12: $R=\text{Cl}$, $R^1=\text{H}$ (а), CH_3 (б); $R=\text{H}$, $R^1=R^2=\text{H}$ (в); $R=R^2=\text{OCH}_3$, $R^1=\text{H}$ (г); $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{OC}_2\text{H}_5$, $R=\text{H}$ (д), $R=\text{OCH}_3$ (е); $R=R^2=\text{Cl}$, $R^1=\text{H}$ (ж).

Структура хелатов хрома 12 подтверждена данными ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Таким образом, исходные амиды 4 и 5 координируются Fe(III) и Cr(III) в реакции комплексообразования как тридентатные О-О лиганды и образуют с ними продукты с делокализованными кратными связями в шестичленных хелатных циклах.

1.5.3. Синтез металлокомплексных соединений Co(II), Ni(II), Fe(III) на основе 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов

Представляло интерес синтезировать комплексные соединения Co(II), Ni(II), Fe(III) на основе полученных нами гидразидов (8а-г). Реакция протекает в среде этанола при температуре 20-25 °С и соотношении лиганд – металл 2:1 или 3:1 соответственно с образованием бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта (13а,б), никеля (14а,б) и трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа (15а-г):



13,14: R=C₆H₅ (а), 4-ClC₆H₄ (б); **15:** R=C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 2-C₄H₃S (г).

Структура комплексов 13-15 доказана методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, данными элементного анализа. Таким образом, исходные гидразиды 8а-г координируются Co(II), Ni(II) в реакции комплексообразования как бидентатные, а в случае Fe(III) – как тридентатные О-О лиганды.

2. Компьютерное прогнозирование молекулярных свойств и биологической активности синтезированных соединений

2.1. Анализ результатов прогнозирования молекулярных свойств производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

С помощью веб-ресурсов chemicalize.org и molinspiration.com у веществ из рядов 4-15 были определены следующие параметры: молекулярная масса, количество доноров и акцепторов водородной связи, logP, milogP, число возможных стереоизомеров и таутомеров, молекулярная рефракция, площадь полярной поверхности, число вращающихся связей, молекулярный объём. Сделаны выводы о соответствии либо несоответствии исследованных соединений «правилу К. Липинского». В частности, производные 4, 5 (кроме соединения 5ч), 6, 7, 8 полностью удовлетворяют «правилу пяти». Все соединения, содержащие двух- или трехвалентные металлы (9-15), имеют молекулярную массу более 500 и в связи с этим не удовлетворяют данному правилу.

2.2. Изучение результатов прогнозирования фармакологической активности полученных соединений согласно PASS Online

Исследование возможной биологической активности синтезированных соединений проводили с использованием веб-ресурса PASS Online. Для каждого вещества из рядов 4-15 приведены три наиболее вероятных вида фармакологического действия с наибольшим P_a и наименьшим P_i . Выявлено, что с высокой вероятностью у изученных соединений прогнозируется наличие противовирусной, гастропротекторной, противоопухолевой, противовоспалительной, антимикобактериальной активности.

2.3. Анализ прогнозирования специфичности субстрат/метаболит полученных соединений

Для прогноза *in silico* специфичности субстрат/метаболит был использован веб-сервис SMP, который позволяет оценить вероятность взаимодействия соединений на основе их структурной формулы с 18 цитохромами P450 (CYP) и изоформами УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT). Представлены три наиболее вероятных результата прогнозирования с помощью SMP для каждого из соединений рядов 4-15. Проведен анализ полученных данных.

3. Анализ результатов изучения биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz

Синтезированные вещества были подвергнуты фармакологическим испытаниям с целью поиска новых биологически активных веществ (см. рис. 2). Всего изучено 95 соединений.

Исследование биологической активности проводили в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, а также в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ ПГНИУ в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств».



Рис. 2. Количественные характеристики проведенных биологических исследований синтезированных соединений.

3.1. Острая токсичность

Исследование острой токсичности 17 синтезированных соединений при пероральном введении показало, что все изученные производные, согласно пятому пересмотренному изданию Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ, а также ГОСТу Р 32419-2013, обладают низкой острой токсичностью и относятся к 4 и 5 классам опасности. В частности, LD_{50} при пероральном введении хелата железа 11и составляет $4200 \div 6300$ мг/кг, бромированного амида 6б – $1900 \div 3000$ мг/кг, бутеноата 2к – $3360 \div 5630$ мг/кг, амида 5и – $2200 \div 3000$ мг/кг.

3.2. Антимикробная активность

Антимикробная активность (АМА) исследована у представителей рядов синтезированных соединений 2, 5-15. Наиболее активными оказались бромированные амиды 6 и хелаты железа 11 (см. табл. 1). Среди амидов 6 обнаружены активные производные ба,б,в с фрагментом 1,3,4-Tdz. Наличие метильной группы в 5 положении гетероцикла у соединения 6б приводит к увеличению АМА по отношению к *St. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 в 8 и 4 раза соответственно по сравнению с веществом ба. Отмечено, что введение метокси-группы в 6 положение фрагмента Vzт и наличие двух электронодонорных заместителей в гетероциклическом фрагменте у амидов 6е,и приводит к более выраженному действию по сравнению с соединением 6г и амидом 6з, имеющим электроноакцепторный заместитель в гетероцикле. Полученные результаты соединений 6 подтверждают данные PASS Online. В ряду металлокомплексов 11 установлено, что введение метильной группы в 5 положение 1,3,4-Tdz приводит к снижению активности в отношении *St. aureus* по сравнению с незамещенным производным 11а. Наиболее активными оказались хелаты 11г,з,л,с, содержащие фрагмент Vzт и действующие на уровне препаратов сравнения по отношению к обоим штаммам микроорганизмов.

Таблица 1

Антимикробное действие наиболее активных соединений

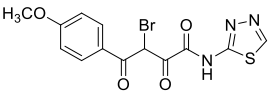
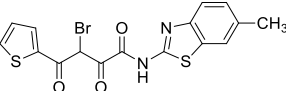
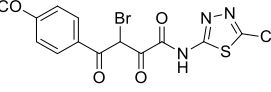
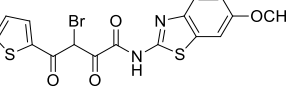
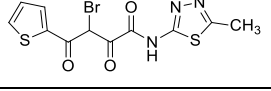
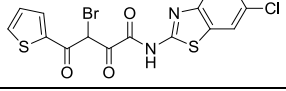
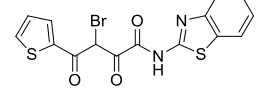
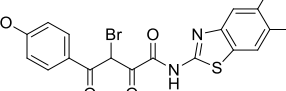
Соединение		МИК, мкг/мл, <i>St. aureus/E.coli</i>	Соединение		МИК, мкг/мл, <i>St. aureus/E.coli</i>
6а		31,2/31,2	6б		3,9/7,8
6в		7,8/2,0	6г		62/15,6
6д		62/15,6	6е		31,2/7,8
6з		62/15,6	6и		15,6/15,6
11а		31,2/250	11б		62/250
11г		125/125	11з		31,2/125
11л		125/125	11с		62/125
Хлоргексидин		125/125	Диоксидин		62/62

3.3. Противогрибковая активность

Противогрибковая активность (ПГА) исследована у соединений из рядов 6,9,10,11,13,14 (см. табл. 2). Обнаружено, что изученные вещества обладают ПГА различной степени выраженности. Так, бромированные амиды 6 в большинстве случаев проявляют действие выше флуконазола. Наиболее активными оказались соединения 6б,в с метильной группой в 5 положении 1,3,4-Tdz, которые превосходят действие препарата сравнения в 32-64 раза. При переходе к производным 6г,д,е,з,и с фрагментом Bzt наблюдается некоторое снижение активности. Вариативная замена радикалов в 5 и 6 положениях Bzt у веществ 6д,е,з,и не приводит к значительному увеличению действия по сравнению с соединением 6г. Результаты прогноза PASS Online бутанамидов 6 хорошо согласуются с данными эксперимента. Для одного из наиболее активных веществ (6в) проведено углубленное изучение антигрибкового эффекта на клиническом штамме *C. albicans*, а также штаммах *C. krusei* РКПГУ-1472/310, *C. glabrata* РКПГУ-1485/47 и *C. tropicalis* РКПГУ-1513/784. Установлено, что соединение 6в обладает высокой ПГА в отношении данных штаммов. Таким образом, дальнейшее изучение соединений ряда 6 является перспективным.

Таблица 2

Противогрибковое действие наиболее активных соединений

Соединение		МИК, мкг/мл, <i>C. albicans</i>	Соединение		МИК, мкг/мл, <i>C. albicans</i>
6а		7,8	6д		15,6
6б		0,5	6е		7,8
6в		0,5	6з		15,6
6г		7,8	6и		7,8
Флуконазол			16-32		

3.4. Антигельминтная активность

Антигельминтная активность (АГА) изучена у водорастворимых бутеноатов 2 (см. рис.3).

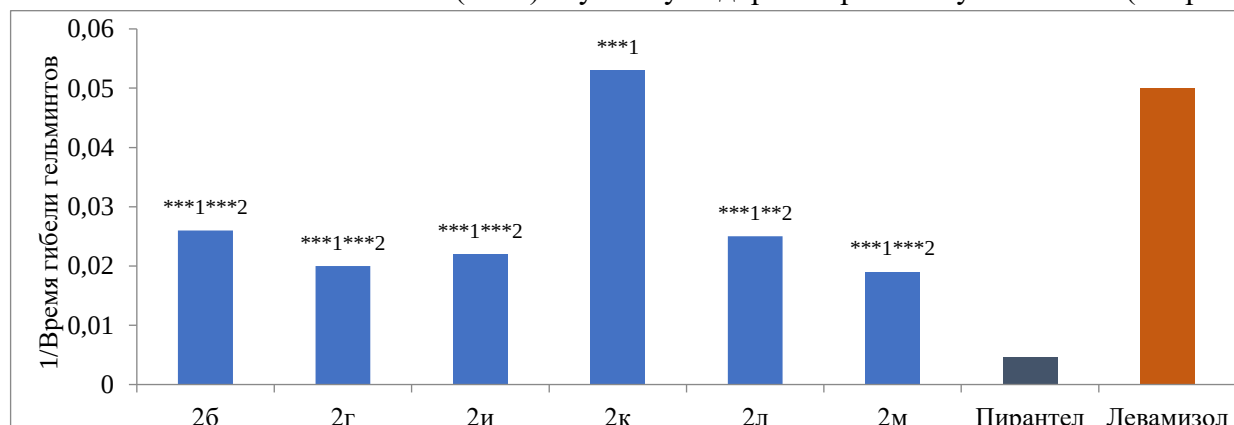


Рис. 3. Характеристика АГА наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание: *** = $p < 0,001$; ¹ – по сравнению с пирантелом, ² – по сравнению с левамизолом.

Все изученные вещества в большинстве случаев превосходят по действию препарат сравнения пирантел. Самым активным оказалось соединение 2к, содержащее электроноакцепторный заместитель в 4 положении арильного радикала, которое превосходит пирантел по выраженности эффекта в 11 раз и действует на уровне левамизола. Таким образом, дальнейшее изучение биологической активности веществ ряда 2 является перспективным.

3.5. Ларвицидная активность

Поиск соединений с ларвицидной активностью (ЛА) проводили в ряду бутеноатов 2. Установлено, что большинство исследованных веществ действуют на уровне или выше препаратов сравнения. При этом одно соединение (2в) показало активность ниже имидаклоприда, семь веществ проявили сопоставимый с ним фармакологический эффект (2а,б,д,е,и,р,с), а четыре соединения (2г,ж,к,м) действуют на уровне пиримифос-метила (см. рис. 4). Таким образом, исследование ларвицидного эффекта соединений ряда 2 является актуальным, а также необходимо продолжить углубленное изучение бутеноата 2к, обладающего выраженным антигельминтным и ларвицидным действием.

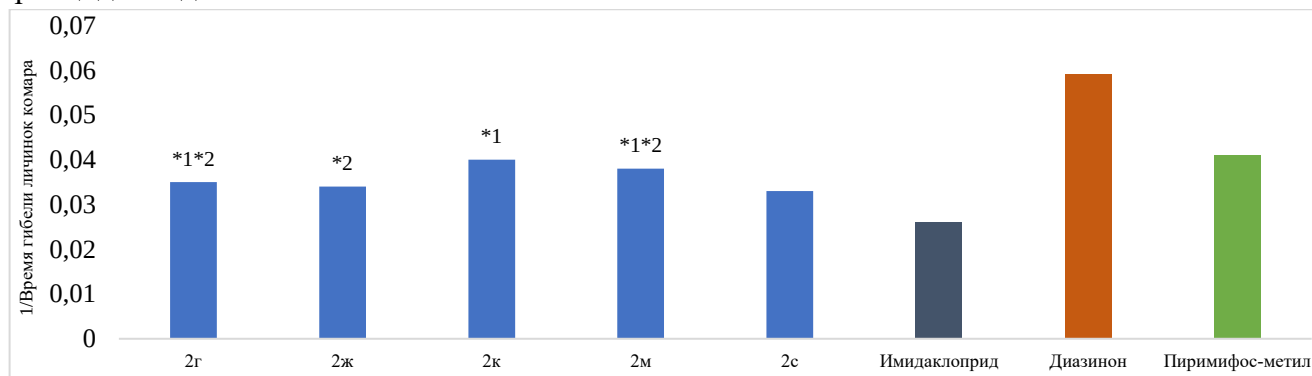


Рис. 4. Характеристика ЛА наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание: * = $p < 0,05$; ¹ – по сравнению с имидаклопридом, ² – по сравнению с диазиноном.

3.6. Анальгетическая активность

Анализ результатов изучения анальгетической активности (АА) в рядах соединений 2, 5-11, 13-15 показал, что все соединения обладают действием в большинстве случаев на уровне или выше метамизола натрия (см. рис. 5).

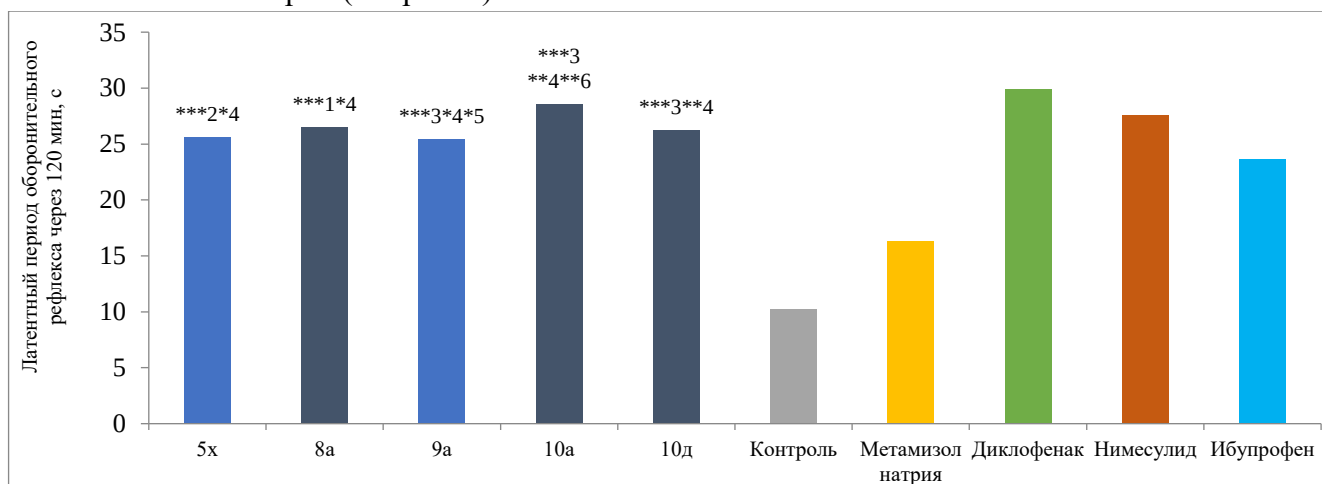


Рис. 5. Характеристика АА наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; ¹ - в сравнении с контролем 2, ² - в сравнении с контролем 3, ³ - в сравнении с контролем 4, ⁴ - в сравнении с метамизолом натрия, ⁵ - в сравнении с диклофенаком, ⁶ - в сравнении с ибупрофеном.

Скрининг выявил гидразид 8a без заместителей в арильном радикале, а также хелаты никеля 10a,д с одним или несколькими электронодонорными группами в гетероциклическом фрагменте, которые действуют на уровне диклофенака и нимесулида. Таким образом, дальнейший поиск соединений с АА в рядах амидов 5, гидразидов 8, хелатов кобальта 9 и никеля 10 является перспективным.

3.7. Противовоспалительная активность

Наличие противовоспалительной активности (ПВА) исследовали у соединений рядов 2, 4-8,11,15. Установлено, что все они оказывают различное по силе действие. Наибольшим эффектом обладают кислота 7в и хелаты 11и,п, содержащие в 4 положении арильного радикала электронодонорную группу. Эти вещества превышают активность препаратов сравнения диклофенака и нимесулида или действуют на их уровне на всех этапах эксперимента (см. рис. 6).

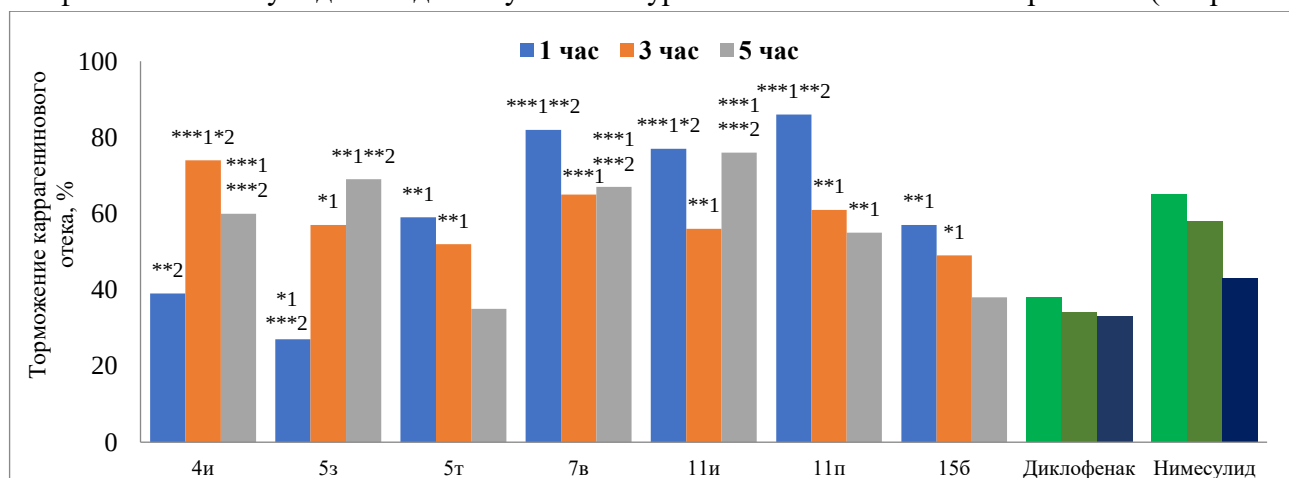


Рис. 6. Характеристика ПВА наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; ¹ – в сравнении с диклофенаком, ² – в сравнении с нимесулидом.

3.8. Жаропонижающая активность

Жаропонижающая активность исследована у некоторых представителей рядов 5,7,8,11, которые показали высокое анальгетическое и (или) противовоспалительное действие. Наибольший эффект проявил амид 5т, который значительно превосходит по действию ацетилсалициловую кислоту во все периоды наблюдения, что свидетельствует о перспективности дальнейших фармакологических исследований.

3.9. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность изучена у соединений из рядов 2,5,7,11,12. Выявлено, что изученные вещества не обладают выраженным гипогликемическим действием. Наибольшее снижение уровня глюкозы в крови наблюдается у амидов 5, однако оно не превышает эффект метформина.

3.10. Влияние на свертывающую систему крови

Изучение влияния на свертывающую систему крови проводили у бутеноатов 2. Установлено, что все вещества обладают гемостатическим действием. Лидерами являются соединения 2a и 2с, содержащие фрагмент тиенила, которые превосходят эффект этамзилата практически в 2 раза (см. рис. 7).

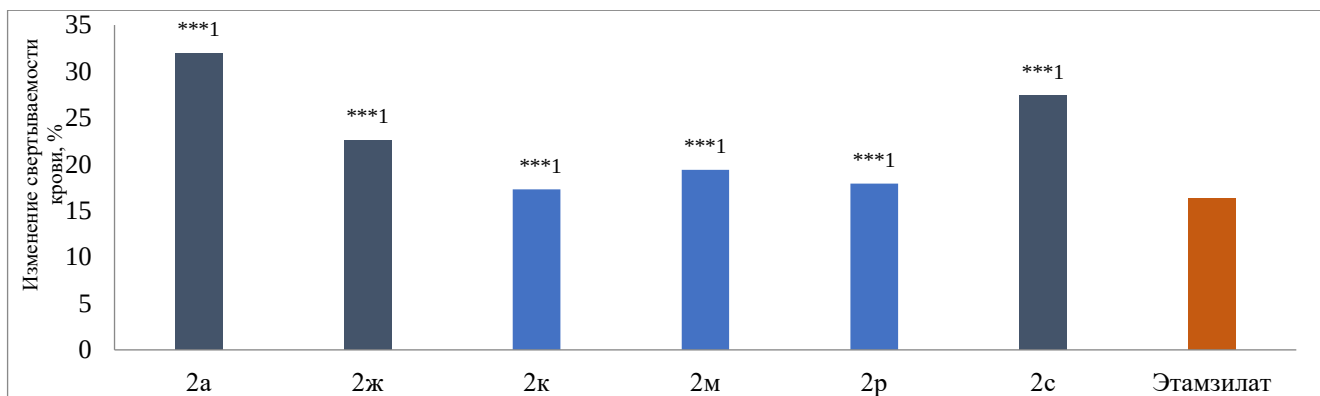


Рис. 7. Влияние на свёртывающую систему крови наиболее активных соединений.

Примечание: *** = $p < 0,001$; ¹ – в сравнении с этамзилатом.

3.11. Гастропротекторная активность

Гастропротекторная активность изучена у соединений из рядов 2,5,6,11. Наибольший эффект проявил амид 5и, который превосходит алмагель по показателям индекс Паулса и гастропротекторная активность (ГПА) (см. табл. 3). Таким образом, поиск потенциальных гастропротекторных средств в ряду амидов 5 является перспективным.

Таблица 3

Гастропротекторное действие наиболее активных соединений

Соединение	Мелкие язвы, шт	Все типы язв, шт	Индекс Паулса, %	ГПА
5и	8,0±5,14	16,0±7,65	16,0	1,97
5о	4,5±1,56 ^{*1}	17,25±4,76	17,25	1,83
Контроль	21,0±6,33	31,5±7,89	31,5	1
Алмагель	16,0±7,77	17,0±8,90	17,0	1,85

Примечание: * = $p < 0,05$; ¹ – по сравнению с контролем.

3.12. Иммуномодулирующее действие

Иммуномодулирующая активность исследована у представителей рядов 2,5,6,11, которые показали выраженный фармакологический эффект. Установлено, что все исследованные вещества, кроме амида 6б, по показателю процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) превосходят значение ликопида (50,3±1,20). Фагоцитарный индекс всех соединений превышает показатели препарата сравнения. По величине фагоцитарного числа амид 5и, а также бутеноат 2к, амиды 6б,в и хелат 11и превосходят значение ликопида. Отмечено, что наличие метокси-группы в 6 положении Bzt у соединения 5и обеспечивает выраженное фармакологическое действие (ФАН=58,50±2,50).

Изучено влияние вещества 6б на индуктивную фазу первичного иммунного ответа. Можно предположить, что это соединение стимулирует иммунную систему организма (клеточный и гуморальный иммунитет) в индуктивную фазу.

Таким образом, представляет интерес дальнейшее изучение амида 5и, обладающего высокой гастропротекторной и иммуномодулирующей активностью.

3.13. Антидепрессивная активность

Изучена антидепрессивная активность у соединений из рядов 5,11. Установлено, что амиды 5и,о проявили незначительное действие, при этом увеличение алкильной цепи в 6 положении Bzt у соединения 5о не приводит к усилению активности. Наиболее выраженный эффект, заключающийся в уменьшении времени иммобилизации и увеличении продолжительности плавания, показали хелаты железа 11. Вероятно, наличие метокси-группы в гетероциклическом фрагменте у соединения 11л обеспечивает действие на уровне флуоксетина. Введение электроноакцептора в 6 положение фрагмента Bzt, а также присутствие метильного фрагмента в 4 положении арильного радикала у хелата 11п не влечет за собой увеличения изучаемой активности.

3.14. Анксиолитическая активность

Влияние на уровень тревоги изучали у некоторых производных рядов 5 и 11. Наиболее активными соединениями являются амид 5о, а также хелаты железа 11л,п, которые превышают показатель препарата сравнения – флуоксетина. Дальнейшее изучение анксиолитической активности амидов 5 и хелатов 11 является перспективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработаны и усовершенствованы методики синтеза новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Среди полученных соединений обнаружены малотоксичные соединения с выраженной антимикробной, анальгетической, противовоспалительной, противогрибковой, гастропротекторной, иммуномодулирующей, гемостатической, антигельминтной, ларвицидной активностью.

ВЫВОДЫ

1. Получены не описанные ранее водорастворимые 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты, подтверждена их тонкая структура данными РСА, обнаружены малотоксичные соединения с высокой антигельминтной, ларвицидной, гемостатической активностью.
2. Синтезированы новые 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамиды и 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамиды, обладающие высоким гастропротекторным, иммуномодулирующим, антимикробным, противогрибковым действием при низкой острой токсичности.
3. Впервые исследовано взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионосов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом, в результате чего получены с хорошими выходами соответствующие 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновые кислоты и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразиды.
4. Разработана препаративная методика синтеза трис{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хрома, трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа, которая приводит к хорошему выходу целевых соединений с противовоспалительной, анальгетической, анксиолитической, антидепрессивной активностью. Установлено, что исходные амиды и гидразиды координируются данными металлами как тридентатные О-О лиганды, образуя с ними структуры с шестичленными хелатными циклами.

5. Получены не описанные ранее комплексные производные 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с хлоридами кобальта (II), никеля (II), проявляющие выраженный анальгетический эффект.
6. Определены молекулярные свойства синтезированных соединений, их связывание с системой цитохромов P450. Выявлено, что потенциально они могут обладать противовирусной, гастропротекторной, противоопухолевой, противовоспалительной активностью. Из 98 новых соединений 95 веществ изучено в эксперименте на проявление антимикробной, противогрибковой, анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей, гастропротекторной, иммуномодулирующей, гипогликемической, антидепрессивной, анксиолитической, антигельминтной, ларвицидной активности. Исследовано влияние некоторых соединений на первичный иммунный ответ и на свертывающую систему крови. Установлены определенные зависимости фармакологического действия изученных соединений от их структуры.
7. Для дальнейшего углублённого исследования предложены малотоксичные соединения: 2-амино-6-этоксibenzo[d]тиазол-3-иум 4-(4-хлорофенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат, обладающий антигельминтной и ларвицидной активностью, и 2-гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид, проявляющий гастропротекторный и иммуномодулирующий эффект.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПРЕДСТАВЛЕНО В РАБОТАХ:

1. Пат. 2657246 РФ. 2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорофенил)-2-бутеноат 2-[(6-этоксibenzo[d]тиазолил)аммония, обладающий антигельминтным и инсектицидным действием / Н.А. Пулина, **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин [и др.]. – № 2016110332; заявл. 21.03.2016; опубл. 09.06.2018, Бюл. № 16.
2. Сравнительное исследование биологической активности производных бензо[d]тиазола in vivo и in silico / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22113> (дата обращения: 21.12.2015).
3. **Липатников, К.В.** Компьютерный анализ молекулярных свойств новых производных бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола / **К.В. Липатников**, Н.А. Пулина, Ф.В. Собин // **Химия в интересах устойчивого развития**. – 2016. – Т. 24, № 5. – С. 693–697.
4. Изучение ларвицидной активности производных гетариламмония / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, И.П. Рудакова // **Фармация**. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 45–47.
5. Синтез и биологическая активность 4-арил-N-(5,6-R-бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов / Н.А. Пулина, **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин [и др.] // **Журнал общей химии**. – 2018. – Т. 88, № 8. – С. 1297–1301.
6. Антигельминтная активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Б.Я. Сыропятов, Н.А. Пулина // **Вестник Пермской государственной фармацевтической академии**. – 2013. – № 10. – С. 64–65.
7. Изучение антигельминтной активности 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов гетариламмония / **К.В. Липатников**, Н.А. Пулина, Б.Я. Сыропятов, Ф.В. Собин // **Мечниковские чтения-2013: сборник материалов 86-й конференции студенческого научного общества (23 апреля 2013 г.)**. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 276.

8. Новые 4-ацил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты гетариламмония и их биологическая активность / Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Б.Я. Сыропятов [и др.] // Третья Всероссийская науч. конф. (с междунар. участием): «Успехи синтеза и комплексообразования»: тезисы докладов (21-25 апреля 2014 г.). – Москва, 2014. – С. 286. (Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Б.Я. Сыропятов, А.В. Старкова, **К.В. Липатников**).
9. Синтез и биологическая активность 2-гидрокси-4-оксо-4-тиофенил-2-бутеноатов гетариламмония / Ф.В. Собин, **К.В. Липатников**, Н.А. Пулина, Б.Я. Сыропятов // Техническая химия: от теории к практике: сб. тезисов докладов IV междунар. науч. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения Ю.С. Клячина (20-24 октября 2014 г.). – Пермь, 2014. – С. 153.
10. Larvicidal activity of new water-soluble compounds based on 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids / **K.V. Lipatnikov**, F.V. Sobin, N.A. Pulina, B.Ya. Syropyatov // Proceedings of 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences (October 28, 2014). – Vienna, 2014. – P. 208–211.
11. Синтез и антигельминтная активность новых водорастворимых производных 5-R-1,3,4-тиадиазола / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Б.Я. Сыропятов // Химия в федеральных университетах: сб. трудов II науч.-техн. конф. (4-8 ноября 2014 г.). – Екатеринбург, 2014. – С. 119–121.
12. Разработка оптимальных параметров определения новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в тонком слое сорбента / Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Л.А. Чекрышкина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 59–61. (Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Л.А. Чекрышкина, Е.А. Непогодина, А.С. Кузнецов, В.Ю. Кожухарь, **К.В. Липатников**).
13. Synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-4-thienyl-2-butenic acid / **K. Lipatnikov**, N. Pulina, A. Krasnova [et al.] // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2015 (July 5-10, 2015): book of abstracts. – Novosibirsk, 2015. – P. 223.
14. Противовоспалительная активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / А.И. Краснова, **К.В. Липатников**, Е.В. Сопина [и др.] // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2015. – № 15. – С. 90–92.
15. Synthesis of biologically active 2-hydrazinobenzo[d]thiazole derivatives / **K.V. Lipatnikov**, E.S. Andreeva, N.A. Tselischeva, E.A. Naugolnykh // Инновационные процессы в исследовательской и образовательной деятельности = Innovations in research and education activities: мат. IV междунар. науч. конф. (21 апреля 2015 г.). – Пермь, 2015. – С. 50–51.
16. Разработка методик хроматографического контроля новых производных 4-R-2-гидрокси-4-окси-2-бутеновых кислот / Е.А. Непогодина, **К.В. Липатников**, Д.А. Буева [и др.] // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2016. – № 17. – С. 120–121.
17. Поиск новых веществ с антимикробной активностью среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот / **К.В. Липатников**, Д.А. Буева, Д.А. Поздеева [и др.] // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук: мат. III междунар. науч.-практ. конф. (25 апреля 2016 г.). – Прага, 2016. – С. 71–73.
18. Синтез и анальгетическая активность комплексных производных гетариламидов и гидразидов 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Р.Р. Махмудов // Техническая химия. От теории к практике: сб. тезисов докладов V междунар. конф. (19-23 сентября 2016 г.). – Пермь, 2016. – С. 100.
19. Синтез и фармакологический скрининг металлокомплексов на основе производных 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, **К.В. Липатников** [и др.] // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 4: тез. докл. (26-30 сентября 2016 г.). – Екатеринбург, 2016. – С. 431.

20. Исследование анальгетической активности новых производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент бензо[d]тиазола / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, Р.Р. Махмудов // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 года). – Пермь, 2016. – С. 115–117.
21. Computer prediction and synthesis of new complex 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids derivatives / **K.V. Lipatnikov**, D.A. Buyeva, D.A. Pozdeeva, E.A. Naugolnykh // Инновационные процессы в исследовательской и образовательной деятельности = Innovations in research and education activities: мат. V междунар. науч. конф. (26 января 2016 г.). – Пермь, 2016. – С. 94–95.
22. Фармакологическое действие на систему свертывания крови новых бутеноатов 6-R-бензо[d]тиазолиламмония / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, А.В. Старкова, Н.А. Пулина // Человек и лекарство: сб. тез. XXIV Росс. национального конгресса. – Москва, 2017. – С. 102.
23. Синтез и противогрибковая активность 3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксо-4-(тиен-2-ил)бутанаминов / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, В.В. Новикова // Современные проблемы органической химии: сб. мат. всерос. науч. конф. с междунар. участием (5-9 июня 2017 г.). – Новосибирск, 2017. – С. 218.
24. Synthesis and biological activity of new bis(1-(hetaryl-1,4-dioxo-4-arylbut-2-en-2-yl)oxy)metals / **K.V. Lipatnikov**, F.V. Sobin, N.A. Pulina [et al.] // 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2017 (September 28 – October 03, 2017): abstract book. – Kazan, 2017. – P. 240.
25. Синтез и биологическая активность 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот / **К.В. Липатников**, Ф.В. Собин, Н.А. Пулина [и др.] // V Всерос. конф. с междунар. участием «Енамины в органическом синтезе»: сб. тез. докл. (23-26 октября 2017 г.). – Пермь, 2017. – С. 59.
26. Синтез и биологическая активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагмент бензо[d]тиазола / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, А.И. Краснова [и др.] // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (10-14 сентября 2018 г.): сб. тезисов. – Владикавказ, 2018. – С. 139 (Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, А.И. Краснова, **К.В. Липатников**, Т.А. Юшкова, А.В. Старкова, В.В. Новикова, Р.Р. Махмудов).

Автор выражает благодарность старшему преподавателю кафедры фармацевтической технологии Ф.В. Собину за консультативную помощь; научным сотрудникам РИЦ «Фарматест» ПГФА Е.Б. Поляковой и Н.Н. Петуховой за запись ИК-спектров; старшему преподавателю кафедры фармакологии и фармации ПГНИУ Д.В. Иванову за запись ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектров; доценту кафедры органической химии ПГНИУ М.В. Дмитриеву за проведение РСА и анализ результатов; сотрудникам кафедры физиологии: заведующим кафедрой профессору Б.Я. Сыропятову и доценту И.П. Рудаковой, доценту А.В. Старковой; сотрудникам кафедры фармакологии: профессору Т.А. Юшковой, старшему преподавателю А.И. Красновой; сотрудникам кафедры микробиологии: заведующему кафедрой доценту В.В. Новиковой, доценту С.С. Дубровиной; заведующему научно-исследовательской лабораторией по изучению биологически активных соединений ПГНИУ Р.Р. Махмудову за изучение фармакологического действия синтезированных соединений и заведующим виварием ПГФА Л.Н. Марковой и В.А. Смирновой.

Липатников Константин Викторович (Россия)

Синтез и биологическая активность производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

Разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов; 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов; 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов; 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот; 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов; бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и хрома; трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа. Полученные вещества исследованы на наличие антимикробной, противогрибковой, антигельминтной, ларвицидной, анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей, гипогликемической, гастропротекторной, иммуномодулирующей, антидепрессивной активности, а также влияния на первичный иммунный ответ, уровень тревоги и свертывающую систему крови. Установлены определенные зависимости фармакологического действия изученных соединений от их структуры.

Lipatnikov Konstantin Viktorovich (Russia)

Synthesis and biological activity of 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid derivatives containing fragments of benzo[d]thiazole and 1,3,4-thiadiazole

Preparative techniques for the synthesis of 2-amino-5-R-1,3,4-thiadiazol-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates and 2-amino-5-R¹-6-R²-benzo[d]thiazol-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates; 4-(het)aryl-N-(hetar-2-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enamides; 4-(het)aryl-3-bromo-N-(hetar-2-yl)-2,4-dioxobutanamides; 2-[2-(benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazinyl]-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids; 4-(het)aryl-N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enhydrazides; bis{[4-aryl-1-((5-R¹-6-R²-benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]oxy}cobalt and nickel; bis{[4-aryl-1-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazinyl)-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]oxy}cobalt and nickel; tris{[4-(het)aryl-1-((hetar-2-yl)amino)-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]oxy}iron and chromium; tris{[4-(het)aryl-1-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)hydrazinyl)-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]oxy}iron which have not been previously described were developed or improved. The obtained substances were investigated for the presence of antimicrobial, antifungal, anthelmintic, larvicidal, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, hypoglycemic, gastroprotective, immunomodulatory, antidepressant activity, as well as effects on primary immune response, anxiety and blood coagulation system. Certain dependencies of the pharmacological action of the studied compounds on their structure were established.