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

На правах рукописи

#### 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)

#### Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,

профессор Пулина Н.А.

#### ОГЛАВЛЕНИЕ

Введен	ие	5
ГЛАВА	1. Синтез, химические свойства и биологическая активность произ-	13
водных	α-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола	
и 1,3,4-т	гиадиазола (литературный обзор)	
1.1.	Фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола как потенциальные	13
	«строительные блоки» для новых биологически активных веществ	
1.2.	Синтез производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих фраг-	18
	менты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола	
1.2.1.	Получение производных на основе 2-(2-гидроксифенил)-2-	19
	оксоэтановой кислоты	
1.2.2.	Получение производных на основе 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот	21
1.2.2.1.	Синтез 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов	21
1.2.2.2.	Получение 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов гетариламмония	22
1.3.	Химические свойства 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-	22
	оксобут-2-енамидов и 4-арил-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-	
	гидрокси-4-оксобут-2-енамидов	
1.3.1.	Взаимодействие с нуклеофильными реагентами	23
1.3.1.1.	Образование 4-арил-2-ариламино-N-(гетар-2-ил)-4-оксобут-2-	23
	енамидов	
1.3.1.2.	Взаимодействие 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-	24
	енамидов с гидразонами кетонов	
1.3.1.3.	Взаимодействие 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-	25
	енамидов с этил-2-гидразинилацетатом	
1.3.2.	Синтез 4-арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов	26
1.3.3.	Получение комплексных соединений на основе 4-арил-N-(гетар-2-	26
	ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов	
1.4.	Спектральные характеристики производных α-оксокарбоновых	27
	кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола	
1.5.	Биологическая активность производных α-оксокарбоновых кислот,	32
	содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола	
1.6.	Заключение по главе 1	41
ГЛАВА	2. Материалы и методы исследования	42
2.1.	Объекты исследования, аналитические методы, оборудование и	42
	реактивы	
2.2.	Методы исследования биологической активности	44
2.2.1.	Определение острой токсичности	45

	3	
2.2.2.	Определение антимикробного действия	45
2.2.3.	Определение противогрибковой активности	46
2.2.4.	Определение антигельминтной активности	46
2.2.5.	Определение ларвицидного действия	47
2.2.6.	Определение анальгетического действия	47
2.2.7.	Определение противовоспалительной активности	48
2.2.8.	Определение жаропонижающего действия	48
2.2.9.	Определение гипогликемической активности	49
2.2.10.	Определение влияния на свертывающую систему крови	49
2.2.11.	Определение гастропротекторной активности	50
2.2.12.	Определение иммуномодулирующего действия	51
2.2.13.	Определение антидепрессивной активности	53
2.2.14.	Определение анксиолитического действия	54
2.3.	Методы статистической обработки результатов	54
2.4.	Методы компьютерного прогнозирования биологической активно-	55
	сти и изучения их молекулярных свойств	
ГЛАВА	<b>3.</b> Обсуждение экспериментальных результатов	56
3.1.	Постановка задачи	56
3.2.	Получение 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-	57
	гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R <sup>1</sup> -6-R <sup>2</sup> -бензо[d]тиазол-	
	3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов	
3.3.	Синтез и строение 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-	64
	оксобут-2-енамидов	
3.4.	Получение 4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-	69
	диоксобутанамидов	
3.5.	Взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот	72
	и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом	
3.5.1.	Синтез и строение 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-	73
	(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот	
3.5.2.	Синтез и строение 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-	76
	4-оксобут-2-енгидразидов	
3.6.	Получение комплексных соединений на основе производных 4-	79
	(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот	
3.6.1.	Синтез бис $\{[4-арил-1-((5-R^1-6-R^2-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-$	79
	диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля	
3.6.2.	Получение металлокомплексных соединений Fe(III), Cr(III) на	83
	основе 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-	
	енамидов	

3.6.3.	Синтез металлокомплексных соединений Co(II), Ni(II), Fe(III) на	89	
	основе 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-		
	2-енгидразидов		
ГЛАВА	4. Экспериментальная химическая часть	93	
ГЛАВА	5. Компьютерное прогнозирование молекулярных свойств и биоло-	103	
гическо	й активности синтезированных соединений		
5.1.	Анализ результатов прогнозирования молекулярных свойств про-	103	
	изводных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот,		
	содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола		
5.2.	Изучение результатов прогнозирования фармакологической актив-	109	
	ности полученных соединений согласно PASS Online		
5.3.	Анализ прогнозирования специфичности субстрат/метаболит полу-	119	
	ченных соединений		
ГЛАВА	6. Анализ результатов изучения биологической активности произ-	127	
водных	4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих		
фрагмен	нты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола		
6.1.	Острая токсичность	128	
6.2.	Антимикробная активность	130	
6.3.	Противогрибковая активность	135	
6.4.	Антигельминтная активность	137	
6.5.	Ларвицидная активность	139	
6.6.	Анальгетическая активность	141	
6.7.	Противовоспалительная активность	148	
6.8.	Жаропонижающая активность	154	
6.9.	Гипогликемическая активность	156	
6.10.	Влияние на свертывающую систему крови	159	
6.11.	Гастропротекторная активность	161	
6.12.	Иммуномодулирующее действие	163	
6.13.	Антидепрессивная активность	165	
6.14.	Анксиолитическая активность	167	
Заключе	ение	168	
Список	литературы	170	
Прилож	тение 1	192	
Прилож	тение 2	193	
Прилож	Приложение 3		
Приложение 4			
Приложение 5			
Приложение 6			

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность темы. Согласно государственной программе Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 гг.», важной задачей является развитие производства инновационных лекарственных средств. Данная задача 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 и 1,3,4-тиадиазола. 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 гетероциклическими фрагментами, ЭТИМИ TOM числе введением фармакофорных  $5-R^{1}-6-R^{2}$ дополнительных группировок тиенила бензо[d]тиазолила. Для альтернативного введения в исходную матрицу 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот этих фрагментов использовавшийся нуклеофильного ранее не В качестве реагента гидразинобензо[d]тиазол. Важное практическое значение имеет дальнейшая химическая модификация полученных соединений путем комплексообразования с введением в структуру трехвалентных эссенциальных металлов [Fe (III), Cr (III)], а также получение соединений, растворимых в воде. Кроме того, целесообразно провести компьютерный анализ новых производных кислот с помощью известных веб-ресурсов ДЛЯ установления их молекулярных свойств 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» полученных соединений является актуальной темой.

Степень разработанности темы исследования. За последние годы опубликован ряд работ, содержащих информацию о синтезе и изучении биологической активности N-(гет)ариламидов 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 [36,59,169]. 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 свойства молекулярные c использованием исследованы ИХ программ и проводился скрининг антигельминтной, компьютерных не гастропротекторной, антидепрессивной, анксиолитической активности. В работе приведены результаты, полученные в ходе синтеза, изучения свойств и биологического действия ранее не описанных производных 4-(гет)арил-2гидрокси-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 соединений, 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 гетероциклическим 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  $5-R^1-6-R^2$ -бензо[d]тиазолиламинами.
- 2. Провести синтез 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов, 4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов, 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-дионов 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 соединения-лидеры для проведения дальнейших углубленных испытаний.

Научная новизна. Впервые изучено взаимодействие 4-(гет)арил-2гидрокси-4-оксобут-2-еновых 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов кислот И 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- $R^{1}$ -6- $R^{2}$ -бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, также 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов, содержащих фрагменты 5-R<sup>1</sup>-6- $R^2$ -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 **4-(гет)арил-N-**(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов c 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» (см. Приложение 1). Кроме того, зарегистрированы три заявки на патент РФ на 2018115376 (023995)24.04.2018 изобретение:  $N_{\underline{0}}$ ОТ «2-Гидрокси-N-(6метоксибензо[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-Бромо-4-(4-метоксифенил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,4-диоксобутанамид, обладающий антимикробным действием» (см. Приложение 2-4).

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее не описанных 2амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2амино- $5-R^1$ - $6-R^2$ -бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов; 4еноатов; (гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов; 2-[2-(бензо[d]тиазол-2ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых **4-(гет)арил-N**кислот:  $6-R^2$ -бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта никеля; бис {[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2ил]окси}кобальта трис {[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-И никеля: диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа трис {[4-(гет)арил-1-(2-И хрома; (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 ФОО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры фармакологии и фармации и в научно-исследовательских лабораториях по биологически активных веществ и «Бактерицид» изучению химического BO «Пермский факультета ФГБОУ государственный национальный исследовательский университет» (см. Приложение 5, 6).

Методология и методы исследования. В процессе исследования классические методы лабораторного синтеза выделения органических соединений. Доказательство строения новых соединений проводили с использованием методов анализа состава, структуры и чистоты: ИК-, ЯМР¹Н-, ЯМР<sup>13</sup>С-спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-абсорбционного, масс-спектрометрии, элементного, 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 полученных 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: «3<sup>rd</sup> 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), «2<sup>nd</sup> 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), «3<sup>rd</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2017» (Казань, 2017), «V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии» (Владикавказ, 2018); на всероссийских научнопрактических 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 соединений, 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 из них наиболее активных 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» (пункт 1).

**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) и результаты исследования фармакологического действия полученных соединений (глава 6), заключение, список литературы, приложения. Диссертация содержит 23 схемы, 43 таблицы и 17 рисунков. Список литературы состоит из 197 работ, 104 из них – на иностранном языке.

Автор выражает благодарность старшему преподавателю кафедры фармацевтической технологии Ф.В. Собину за консультативную помощь; сотрудникам РИЦ «Фарматест» ПΓФА Е.Б. Поляковой Н.Н. Петуховой за запись ИК-спектров; старшему преподавателю кафедры фармакологии и фармации  $\Pi \Gamma H U Y \ A.B.$  Иванову за запись  $\mathcal{A}MP^{1}H$ -,  $\mathcal{A}MP^{13}C$ 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.

ГЛАВА 1. Синтез, химические свойства и биологическая активность производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола (литературный обзор)

Производные 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных) кислот являются предметом обширных исследований как в России, так и в зарубежных странах. Во второй половине XX века данное направление расширилось за счет работы пермской научной школы под руководством Ю.С. Андрейчикова. Интерес к классу ароилпировиноградных кислот был обусловлен их сходством с молекулой пировиноградной кислоты (пирувата), которая является естественным метаболитом живого организма, связывающим белков, взаимопревращения липидов и углеводов [8,67].государственной фармацевтической академии работы в области синтеза и анализа биологической активности производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот ведутся на протяжении нескольких последних десятилетий. Приоритетной задачей для данных исследований является введение в молекулу пирувата различных биологически активных гетероциклических фрагментов, содержащих атомы азота и серы, в частности, бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Известно, что данные фрагменты присутствуют в составе различных российских и обладающих зарубежных лекарственных препаратов, широким биологического действия.

### 1.1. Фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола как потенциальные «строительные блоки» для новых биологически активных веществ

Фрагменты бензо[d]тиазола (Bzt) и 1,3,4-тиадиазола (1,3,4-Tdz) содержатся в ряде важных лекарственных препаратов, входящих в Государственный реестр лекарственных средств, а также широко используемых в зарубежных странах (табл. 1) [12].

Таблица 1 Краткая характеристика некоторых зарегистрированных в РФ и за рубежом лекарственных препаратов, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

содержащих фрагменты оензо[а]тиазола и 1,3,4-тиадиазола										
МНН, форма выпуска	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Лит.	МНН, форма выпуска	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Лит.			
Ацетазоламид (таблетки, субстанция)	O N-N % NH <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C N S % NH <sub>2</sub>	диуретическое средство	[12,89,94,96, 102,103,115, 126,133,159]	Рилузол, Riluzole (таблетки, субстанция- порошок)	F O S NH <sub>2</sub>	средство для лечения бокового амиотрофического склероза, противовирусное средство	[12,89, 102,137, 146]			
Megazol (таблетки)	O CH <sub>3</sub> S NH <sub>2</sub>	снотворное средство	[94,103,115, 126,153]	Ethoxzolamide (таблетки)	H <sub>3</sub> C O S O S NH <sub>2</sub>	диуретическое средство	[102, 137]			
Methazolamide (таблетки)	H <sub>3</sub> C N-N 0 % N-N 8 % NH <sub>2</sub>	антиглаукомное, противоэпилепти- ческое средство	[94,102,103, 115,126, 153,159]	Halethazole (таблетки)	H <sub>3</sub> C N O N O	антисептическое средство	[137]			
Cefazedone (таблетки)	H <sub>3</sub> C - S - S - H - N - CI	бактерицидное, антибактериальное средство группы цефалоспоринов	[115,126]	Frentizole (таблетки)	HN—S OCH3	противовирусное и иммуносупрессивное средство	[128, 137]			
Sulfamethizole (капсулы, таблетки)	O H S CH <sub>3</sub>	бактерицидное, антибактериальное средство группы цефалоспоринов	[102,115, 195]	Zopolrestat (таблетки)	O N N S H F F	антидиабетическое средство	[137]			
Filanesib (таблетки)	H <sub>3</sub> CO N-CH <sub>3</sub> O-N-N F NH <sub>2</sub> F	противораковое средство	[115]	Tiaramide (таблетки)	CI NO	противовоспалитель- ное средство	[137]			
Цефазолин (порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения, субстанция)	H <sub>3</sub> C S S HOO N=N	бактерицидное, антибактериальное средство широкого спектра группы цефалоспоринов	[12,89, 102,115]	Phortress (таблетки)	H <sub>2</sub> N NH <sub>2</sub> H	противоопухолевое средство	[97,137]			
Сульфаэтидол (субстанция- порошок)	O H S CH <sub>3</sub>	антибактериальное, бактериостатическое, противомикробное	[12,89]							

Стоит отметить, что количество зарегистрированных в России лекарственных препаратов, содержащих Вzt и 1,3,4-Tdz, невелико. Тем не менее, более широкое применение данной группы препаратов в зарубежных странах свидетельствует о значительном научном интересе исследователей. За последние несколько десятилетий опубликованы статьи, содержащие информацию о синтезе и изучении биологической активности соединений, имеющих в составе данные гетероциклы.

В частности, установлено, что производные сульфонамидов на основе Bzt и 1,3,4-Tdz являются одним из наиболее изученных классов ингибиторов [96,111,142,155,159,160,182]. Alterio карбоангидраз И представили соавт. закономерности, обнаруженные в результате основные многочисленных исследований: сульфонамиды, содержащие пятичленные кольца, обычно более эффективны в качестве ингибиторов карбоангидраз, чем сульфонамиды с шестичленными кольцами; присутствие атомов азота и серы в кольце приводит к усилению ингибирующей активности данного класса соединений. Ацетазоламид, один из наиболее широко изученных производных 1,3,4-Tdz, открытый в 1954 показал хорошую фармакологическую активность, году, что позволило использовать его для лечения различных нейромышечных заболеваний [124,142]. Исследования, направленные на поиск новых высокоэффективных аналогов ацетазоламида, продолжаются и в настоящее время. Так, Jain и Mishra обнаружили некоторые 2-[(замещенные)этаноил]амино-5-арил-1,3,4-тиадиазолы, имеющие сопоставимые данные по диуретической активности с препаратом сравнения ацетазоламидом [130]. Некоторые производные бензолсульфонамидов были изучены на наличие антипролиферативной активности в отношении клеточных линий РС-3 (рак предстательной железы), МDA-MB-231 (рак молочной железы) и К562 (хронический миелоидный лейкоз). Были найдены соединения с высокой противоопухолевой активностью [135].

Gowramma и соавт. изучили противосудорожную активность у представителей класса 1-(5-арил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевины. Исследованные соединения показали высокую противосудорожную активность [164].

Производные бензамидов на основе 1,3,4-тиадиазола также обладают заметным противосудорожным действием [127].

Установлено, что производные гидроксамовых кислот, содержащие фрагмент 1,3,4-Тdz, являются мощными ингибиторами гистондеацетилаз, которые представляют новый класс противораковых соединений, действующих на клеточный цикл, апоптоз и дифференцировку. Китайскими учеными было обнаружено соединение N¹-гидрокси-N²-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)гептандиамид, действующее на уровне препарата сравнения [95,118]. Высокую антипролиферативную активность в отношении клеточных линий МСГ-7 (рак молочной железы) и В16-F10 (мышиная меланома) показали производные 1,3,4-тиадиазол-2-амидов, являющиеся ингибиторами киназы фокальных адгезионных контактов, которые предотвращают рост опухолей и появление метастазов [181].

Группа учёных из Франции и Германии обнаружила новый класс ингибиторов диацилглицерол-ацилтрансферазы типа 1 (ДГАТ1), содержащих фрагмент 1,3,4-Tdz. Потенциальными полезными терапевтическими эффектами ингибирования ДГАТ1 являются устойчивость к ожирению, низкий уровень глюкозы в плазме крови, связанный с увеличением чувствительности к инсулину и лептину, а также защита от печеночного стеатоза. Кроме того, ингибиторы ДГАТ1 улучшают гомеостаз триацилглицеридов или глюкозы [190]. Однако в связи с выявленной низкой растворимостью полученных соединений были проведены углубленные АDМЕТ-исследования и предложены соединения с хорошей растворимостью в воде и благоприятным профилем фармакокинетики и фармакодинамики [174].

В настоящее время ведется интенсивный поиск новых противораковых агентов, содержащих Вzt [105,112,131,197]. Так, 5 производных Вzt были проверены на наличие противоопухолевой активности в отношении панели из 60 различных клеточных линий. Наиболее активными оказались 1-(4-фторофенил)-3-(6-трифторометоксибензотиазол-2-ил)мочевина и 1-(4-цианофенил)-3-(6-трифторометоксибензотиазол-2-ил)мочевина. Все соединения также были подвергнуты испытанию на ингибирование убиквитин-активирующего фермента

(Е1), однако их активность оказалась незначительной [176]. Еl-Damasy и соавт. обнаружили новый ингибитор мультикиназы KST016366 (4-((2-(3-(4-((4-(ид-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторометил)фенил)уреидо)-бензо[d]тиазол-6-ил)окси)пиколинамид), который обладает пероральной биодоступностью с благоприятным фармакокинетическим профилем и широким спектром действия в отношении 60 различных клеточных линий раковых клеток человека. В частности, наиболее значительные результаты были достигнуты по отношению к линиям K562 (хронический миелоидный лейкоз) и KM12 (карцинома толстой кишки) [121].

Китайскими исследователями был синтезирован ряд производных 1-алкил-3-(6-(2,3-дизамещенных пиридин-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)мочевины и изучена их антипролиферативная активность на клеточных линиях НСТ116 (карцинома толстой кишки), МСГ-7 (рак молочной железы), U87 МG (глиобластома) и А549 (аденокарцинома легкого). Соединения с высокой активностью были дополнительно проверены на наличие ингибирующего действия в отношении фосфоинозитид-3-киназы (PI3Ks) и мишени рапамицина у человека (mTORC1) [162].

Yoshida с соавт. получили 2,6-дихлоро-N-[2- (циклопропанкарбониламино)бензотиазол-6-ил]бензамид, который оказывает высокий ингибирующий эффект на рост опухоли [171].

Учеными из США был проведен виртуальный скрининг для производного 6-нитробензо[d]тиазола в отношении ингибирования АТФ-фосфорибозилтрансферазы (HisG) M. tuberculosis, которая катализирует первую стадию биосинтетического пути для гистидина в бактериях, грибах и растениях [110].

Исследовательская группа из Франции обнаружила антиоксидантные и радиопротективные свойства производных Bzt и 1,3,4-Tdz [180,192]. Меhrа с соавт. были проведены идентификация и выяснение аллостерического механизма ингибирования новых ингибиторов шикимат киназы М. tuberculosis, которая

является ключевым ферментом, участвующим в биосинтезе ароматических аминокислот через шикиматный путь [106].

Liu и соавт. изучили противосудорожную активность новых соединений, содержащих фрагмент Bzt. Среди исследованных производных наилучшую активность показали 2-((1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N-(6-((3(4)-фторобензил)окси) бензо[d]тиазол-2-ил)ацетамиды, действующие на уровне препаратов сравнения карбамазепина и вальпроевой кислоты [172]. Navale и соавт. установили заметную противосудорожную активность бензо[d]тиазол-2-илкарбаматов [178].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования противовоспалительной активности производных Вzt [148]. В частности, обнаружены аналоги N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида, которые проявляют значимый противовоспалительный эффект и менее токсичны, чем напроксен. Молекулярное моделирование и докинг показали, что данные соединения взаимодействуют с ферментом ЦОГ-2 эффективнее рофекоксиба [186].

Таким образом, поиск новых производных, содержащих Bzt и 1,3,4-Tdz, и исследование их биологической активности являются перспективным направлением в области разработки новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов.

### 1.2. Синтез производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

Из всех изученных направлений синтеза производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих Bzt и 1,3,4-Tdz, наибольший практический интерес для нас представляли два: получение на основе 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты, а также на основе 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

#### 1.2.1. Получение производных на основе 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты

2-(2-Гидроксифенил)-2-оксоэтановая кислота является одним из основных синтонов, которые используются для получения гетероциклических и ациклических производных бензофуранового ряда, в том числе содержащих Bzt и 1,3,4-Тdz. Кроме того, вышеуказанная кислота входит в состав различных биологически активных веществ, что подтверждает актуальность поиска соединений с различным фармакологическим действием [47].

### 1.2.1.1. Синтез 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоацетатов 5-R-1,3,4-тиадиазол-2-аммония

Образование 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоацетатов 5-R-1,3,4-тиадиазол-2-аммония (Па,б) протекает при эквимолярном соотношении реагентов в среде безводного хлороформа при температуре 20-25 °C (схема 1) [34,47,163]:

Схема 1

O OH O 
$$H_3N$$
  $H_3N$   $H_3N$ 

**II:** R=H(a),  $CH_3(6)$ .

### 1.2.1.2. Получение 2-(2-гидроксифенил)-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксоацетамидов

Синтез 2-(2-гидроксифенил)-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2оксоацетамидов (IVa-в) происходит путем дециклизации бензофуран-2,3-диона (кумарандиона) гетероциклическими аминами при комнатной температуре в среде безводного хлороформа (схема 2) [34,58,60]:

**IV:** R=H(a),  $CH_3(6)$ ,  $C_2H_5(B)$ .

Авторами отмечено, что образование соединений IVa-в происходит, вероятно, в ходе нуклеофильной атаки аминогруппы исходного гетариламина на электронодефицитный атом углерода C<sup>2</sup> бензофуран-2,3-диона через интермедиат И<sub>1</sub> с последующим раскрытием лактонного кольца до производного кислоты [60].

#### 1.2.1.3. Синтез производных металлов на основе 2-(2-гидроксифенил)-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксоацетамидов

Оксоацетамиды IV способны вступать в реакцию с эквимолярным количеством натрия гидрокарбоната или натрия карбоната в среде спирта этилового с образованием водорастворимых фенолятов V (схема 3) [34,47,60,80]. В отличие от исходных оксоацетамидов IV, соединения Va-в со спиртовым раствором FeCl<sub>3</sub> дают отрицательную реакцию и растворяются в воде [80]:

Схема 3

(2) 
$$\stackrel{\text{H}}{\longrightarrow}$$
  $\stackrel{\text{N}}{\longrightarrow}$   $\stackrel{\text{N}}{\longrightarrow}$ 

V: R=H(a),  $CH_3(6)$ ,  $C_2H_5(B)$ .

Установлено, что при взаимодействии оксоацетамидов IVa-в с дихлоридами цинка и кадмия при комнатной температуре в среде спирта этилового при соотношении лиганд – металл 2:1 образуются соответствующие бис {2-[2-((5-R-VIIa,б) 1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-2-оксоацетил]фенокси}металлы (VIa, (схема 4) [34,47,60]:

**VI:**  $Me^{2+}=Zn^{2+}$ ,  $R=C_2H_5$  (a). **VII:**  $Me^{2+}=Cd^{2+}$ ,  $R=CH_3$  (a),  $C_2H_5$  (б).

### 1.2.2. Получение производных на основе 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот

#### 1.2.2.1. Синтез 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов

Способ получения N-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот впервые был представлен в 1986 году Ю.С. Андрейчиковым, А.В. Милютиным и И.В. Крыловой [2]. N-гетариламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (ХІа-х) получают взаимодействием 5-R-фуран-2,3-дионов VIIIа-г с гетероциклическими аминами при комнатной температуре в среде безводного хлороформа. Установлено, что гетероциклические амины, являясь мононуклеофилами, способны без создания особых условий раскрывать цикл фурандионов VIII по лактонному карбонилу (схема 5) [9,34,36,48,56,58,59,60,79,85,86,169]:

Схема 5

VIII:  $Ar=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3C_6H_4$  (б),  $4-CH_3OC_6H_4$  (в),  $4-CIC_6H_4$  (г). IX:  $Ht=C_2HN_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3C_6H_4$  (б),  $4-CH_3OC_6H_4$  (в),  $4-CIC_6H_4$  (г);  $Ht=C_3H_3N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (д),  $4-CH_3C_6H_4$  (е),  $4-CH_3OC_6H_4$  (ж),  $4-CIC_6H_4$  (з);  $Ht=C_4H_5N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (и),  $4-CH_3C_6H_4$  (к),  $4-CH_3OC_6H_4$  (д),  $4-CIC_6H_4$  (м);  $Ht=C_2HN_2S_2$ ,  $Ar=C_6H_5$  (н);  $Ht=C_4H_5N_2S_2$ ,  $Ar=C_6H_5$  (о),  $4-CH_3C_6H_4$  (п),  $4-CH_3OC_6H_4$  (р),  $4-CIC_6H_4$  (с);  $Ht=C_7H_4NS$ ,  $Ar=C_6H_5$  (т),  $4-CH_3C_6H_4$  (у),  $4-CH_3OC_6H_4$  (ф),  $4-CIC_6H_4$  (х).

Обнаружено, что амиды IX могут существовать в кетоенольной форме **A** и  $\beta$ -дикетонной форме **B** с преобладанием формы **A** [34,48,56,60,86,169].

#### 1.2.2.2. Получение 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов гетариламмония

При получении N-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот авторами выявлено, что наряду с целевыми продуктами реакции могут образовываться 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты гетариламмония XI. Отмечено, что их выход зависит от строения гетероцикла исходного амина, характера растворителя, а также наличия воды в реакционной смеси. Реакция образования 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов гетариламмония XI происходит при эквимолярном соотношении реагентов в среде безводного хлороформа при температуре 20-25 °C (схема 6) [9,18,34,48,58,60,79,85,86,163]:

Схема 6

**X:** Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г). **XI:** Ht=C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); Ht=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж); Ht=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (з), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); Ht=C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (н); Ht=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (о), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (п), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (р), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (с).

Установлено, что бутеноаты XI существуют в кетоенольной форме  $\mathbf{C}$  и  $\beta$ -дикетонной форме  $\mathbf{D}$  с преобладанием формы  $\mathbf{C}$  [34,48,60,86,163].

## 1.3. Химические свойства 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-арил-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов

Исследования в области синтез и поиска биологически активных веществ в ряду 4-арил-N-(5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-арил-N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов проводились по нескольким направлениям: взаимодействие с нуклеофильными реагентами (аминами, гидразонами кетонов), галогенами (бромом), а также получение металлокомплексных соединений.

#### 1.3.1. Взаимодействие с нуклеофильными реагентами

### 1.3.1.1. Образование 4-арил-2-ариламино-N-(гетар-2-ил)-4-оксобут-2-енамидов

Авторами установлено, что 4-арил-2-ариламино-N-(гетар-2-ил)-4-оксобут-2-енамиды (XIIIа-о) можно получать двумя методами. Первый метод заключается в прямом взаимодействии амидов IX с ароматическими аминами при нагревании эквимолярных количеств реагентов в среде безводного бензола. В основе второго метода лежит процесс дециклизации 5-арил-3-арилимино-3*H*-фуран-2-онов (XIIа-ж) под действием гетероциклических аминов при нагревании в течение 0,5-5 ч в среде безводного толуола (схема 7) [24,86,161].

Установлено, что производные XIII существуют в Z-кетоенаминной форме **E**, а также в E-кетоенаминной форме **F**. Использование второго метода получения производных XIII приводило к увеличению выхода целевых соединений [24,86,161]:

Схема 7

**XII:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 2-CH<sub>3</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д); R=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e); R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж). **XIII:** Ht=C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>S, Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (β); Ht=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (β), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (γ), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); Ht=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=2-CH<sub>3</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (e), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ж); Ht=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, Ar=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (3), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (μ); Ht=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (κ), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (π), Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м), Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (φ).

### 1.3.1.2. Взаимодействие 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов с гидразонами кетонов

что реакция амидов IX с гидразонами бензофенона, Показано, 1-метил-2,3-диоксоиндола флуоренона. 2,3-диоксоиндола, монобензила проходит в среде безводного толуола или этанола при нагревании в течение 0,5-7 ч и эквимолярном соотношении реагентов с образованием соответствующих 4арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-4-оксобут-2-енамидов (XIV), 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразинил)-4-оксобут-4-арил-N-(гетар-2-ил)-4-оксо-2-(2-(2-оксоиндолин-3-2-енамидов (XV). илиден)гидразинил)бут-2-енамидов (XVI), 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(1-метил-2оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-4-оксобут-2-енамидов (XVII) и 4-арил-N-(гетар-2-ил)-4-оксо-2-(2-(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил)бут-2-енамидов (XVIII) (cxema 8) [9,34,46,58,59,60,70,86,147]:

Схема 8

 $\begin{array}{l} \textbf{XIV}, \textbf{XV}: \text{Ht=}C_2 \text{H}N_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}, \text{4-}\text{ClC}_6 \text{H}_4 \text{ (6)}; \text{Ht=}C_3 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (B)}, \text{4-}\text{ClC}_6 \text{H}_4 \text{ (r)}; \text{Ht=}C_4 \text{H}_5 \text{N}_2 \text{S}, \\ \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}, \text{4-}\text{Cl}N_2 \text{G}_4 \text{H}_4 \text{ (e)}, \text{4-}\text{Cl}N_2 \text{G}_4 \text{H}_4 \text{ (r)}; \text{Ht=}C_2 \text{H}N_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}, \text{4-}\text{Cl}N_2 \text{G}_4 \text{H}_4 \text{ (f)}; \\ \text{Ht=}C_3 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (B)}, \text{4-}\text{Cl}N_2 \text{G}_4 \text{H}_4 \text{ (r)}; \text{Ht=}C_4 \text{H}_5 \text{N}_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}; \text{Ht=}C_7 \text{H}_4 \text{NS}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (e)}, \\ \text{4-}\text{Cl}N_2 \text{G}_4 \text{H}_4 \text{H}_5 \text{N}_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}; \text{Ht=}C_3 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (f)}; \text{Ht=}C_7 \text{H}_4 \text{NS}, \\ \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (B)}, \text{4-}\text{Cl}N_3 \text{O}C_6 \text{H}_4 \text{ (r)}. \textbf{XVIII:} \text{Ht=}C_2 \text{H}N_2 \text{S}, \text{Ar=}C_6 \text{H}_5 \text{ (a)}; \text{Ht=}C_3 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{S}, \text{R=}C_6 \text{H}_5 \text{ (f)}, \text{4-}\text{Cl}C_6 \text{H}_4 \text{ (B)}. \\ \end{array} \right.$ 

### 1.3.1.3. Взаимодействие 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов с этил-2-гидразинилацетатом

Выявлено, что при взаимодействии амидов IXa,г,д,з,и,к,м с этил-2-гидразинилацетатом в эквимолярном соотношении при нагревании в среде этанола образуются соответствующие этил-2-{5-(4-арил)-3-[(N-(гетар-2-ил))карбамоил]-1H-пиразол-1-ил}ацетаты (XIXa-ж) (схема 9) [34,60, 61,77]:

Схема 9

**XIX:** R=H, Ar= $C_6H_5$  (a), 4-Cl $C_6H_4$  (б); R=CH<sub>3</sub>, Ar= $C_6H_5$  (в), 4-Cl $C_6H_4$  (г); Ht= $C_2H_5$ , Ar= $C_6H_5$  (д), 4-CH<sub>3</sub> $C_6H_4$  (е), 4-Cl $C_6H_4$  (ж).

Механизм образования соединений XIXа-ж. ПО мнению авторов. заключается в первоначальной атаке первичной аминогруппы замещенного группу  $C^2=O$ карбонильную субстрата. Образующийся гидразина на карбиноламин  $(I_2)$  элиминирует воду и превращается в енгидразин  $(I_3)$ , который путем внутримолекулярной атаки вторичной аминогруппы гидразина на карбонильную группу  $C^4=O$  субстрата циклизуется в пиразол с отщеплением воды (схема 10) [34]:

Схема 10

$$\begin{bmatrix} Ar & OH & Ht & OC_2H_5 & OC_2H_5$$

#### 1.3.2. Синтез 4-арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов

Установлено, что при прямом взаимодействии N-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (IXa,г,д,и,м,т-х) с бромом в эквимолярном соотношении реагентов при комнатной температуре в среде безводного хлороформа образуются N-гетариламиды 4-арил-3-бром-2,4-диоксобутановых кислот (XXIa-и) (метод I). Кроме того, существует метод получения соединений XXIa,в на основе 5-арил-4-бромфуран-2,3-дионов (XXa,б) с эквимолярным количеством гетероциклического амина (метод II) (схема 11) [36,76,86,147,169]:

Схема 11

**XX:** Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б). **XXI:** Ht=C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); Ht=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в); Ht=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); Ht=C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и).

### 1.3.3. Получение комплексных соединений на основе 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов

Авторами установлено, что N-гетариламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (IXа-м,т-х) при действии на них хлоридов двухвалентных металлов (кадмия, цинка, ртути, меди, кобальта, марганца, никеля) или ванадила сульфата в соотношении лиганд — металл 2:1 в среде спирта этилового, смеси диоксан-спирт этиловый, воды или бутанола образуют бис{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}металлы (XXII-XXVII) и бис{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}оксованадий (XXVIII) (схема 12) [19,21,27,34,49,56,59,60,69,85,86,147,166,169,173]:

**XXII:**  $Me^{2+}=Cu^{2+}$ ;  $Ht=C_2HN_2S$ ,  $Ar=4-ClC_6H_4$  (a);  $Ht=C_3H_3N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (б),  $4-ClC_6H_4$  (в);  $Ht=C_4H_5N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (г),  $4-CH_3C_6H_4$  (д),  $4-ClC_6H_4$  (e);  $Ht=C_7H_4NS$ ,  $Ar=C_6H_5$  (ж),  $4-CH_3OC_6H_4$  (з),  $4-ClC_6H_4$  (и). **XXIII:**  $Me^{2+}=Zn^{2+}$ ;  $Ht=C_2HN_2S$ ,  $Ar=4-ClC_6H_4$  (a);  $Ht=C_3H_3N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (б),  $4-ClC_6H_4$  (в);  $Ht=C_7H_4NS$ ,  $Ar=C_6H_5$  (г),  $4-ClC_6H_4$  (д). **XXIV:**  $Me^{2+}=Cd^{2+}$ ;  $Ht=C_3H_3N_2S$ ,  $Ar=C_6H_5$  (a);  $Ht=C_4H_5N_2S$ ,  $R=C_6H_5$  (б),  $4-ClC_6H_4$  (в),  $4-ClC_6H_4$  (г);  $Ht=C_7H_4NS$ ,  $Ar=C_6H_5$  (д),  $4-ClC_6H_4$  (e). **XXV:**  $Me^{2+}=Mn^{2+}$ ;  $Mt=C_2HN_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (a);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (b);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (b);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (a);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (b);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (a);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (b);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (b);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_6H_5$  (g);  $Mt=C_3H_3N_2S$ ,  $Mt=C_$ 

Обнаружено, что амиды IX в реакции комплексообразования координируются как бидентатные О-О лиганды и образуют с ними продукты с делокализованными кратными связями в шестичленных хелатных циклах [34,60,86].

### 1.4. Спектральные характеристики производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

Структура соединений II,IV-VII,IX,XI,XIII-XIX,XXI-XXVIII подтверждена данными ИК-, ЯМР¹Н спектроскопии, масс-спектроскопии, а также элементного анализа.

В ИК-спектрах оксоацетатов IIа,б присутствуют характерные для солей несколько уширенных или представленных в виде площадки полос поглощения  $H_3N$  и ОН-группы области 3150-3220 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения группы  $C^1$ =О в области 1660-1670 см<sup>-1</sup>, тогда как оксоацетамиды IVa-в, производные натрия, кадмия и цинка V-VII содержат полосы поглощения валентных колебаний NH-группы в области 3170-3280 см<sup>-1</sup>, амидной карбонильной группы в области 1680-1710 см<sup>-1</sup> [34,47,163].

ИК-спектры бутеноатов XI содержат уширенные полосы поглощения валентных колебаний  $H_3N^+$  и OH-групп в области 3070-3420 см $^{-1}$  и группы  $C^1$ =O в области 1660-1720 см<sup>-1</sup>. В ИК-спектрах соединений IX,XIII-XIX,XXI-XXVIII имеются полосы поглощения валентных колебаний NH-группы в области 3081-3450 см<sup>-1</sup>, а также амидной карбонильной группы в области 1650-1720 см<sup>-1</sup>. Вещества XIV, XV, XVII, XVIII дополнительно содержат полосы поглощения вторичной аминогруппы енгидразинного фрагмента в виде площадки в области 3380-3450 см<sup>-1</sup>, а производные XVI имеют полосу поглощения NH-группы фрагмента индола в области 3195-3220 см<sup>-1</sup>. Кроме того, соединения XVI, XVII имеют полосы поглощения кетонного карбонила фрагмента 2-оксоиндола и 1метил-2-оксоиндола соответственно в области 1670-1710 см<sup>-1</sup>, а вещества XVIII – полосы поглощения карбонильных групп PhCO и NHCO в области 1695-1710 см<sup>-1</sup>. Выявлено, что ацетаты XIX содержат в ИК-спектрах полосу поглощения сложноэфирной карбонильной группы В промежутке 1740-1760  $cm^{-1}$ . Бромированные XXI характеризуются производные наличием поглощения двух карбонильных групп  $C^2$ =O и  $C^4$ =O  $\beta$ -диоксофрагмента в области 1660-1755 см<sup>-1</sup>. Установлено, что полоса поглощения С<sup>4</sup>=О хелатов XXII-XXVIII смещена по сравнению с исходными амидами IX в область низких частот на 10-15 см-1, что свидетельствует об участии данной группы в формировании более прочной координационной связи [21,24,27,56,60,86,161,166,169,173].

ЯМР<sup>1</sup>Н спектры оксоацетатов IIа,б содержат сигнал протонов H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-группы, который накладывается на группу сигналов ароматических протонов и протонов гетероцикла при 6.79-7.62 м.д., а также уширенный синглет протона ОН-группы

при 10.15-10.20 м.д. Оксоацетамиды IVa-в содержат синглет протона NH-группы при 8.57-10.74 м.д., а также уширенный сигнал протона OH-группы при 10.66-12.85 м.д. В спектрах ЯМР¹Н соединений Va,6,VIa,VIIa,6 присутствует сигнал протонов NH-групп при 8.62-10.81 м.д., при этом наблюдается его уширение у хелатов VIa,VIIa,6. Отмечено, что сигнал протонов NH-групп у соединения Vв накладывается на группу сигналов ароматических протонов [34,47,163].

Установлено, что спектры ЯМР<sup>1</sup>Н амидов ІХт-х и бутеноатов ХІе,к,о-р имеют синглет протонов метиленовой группы низкой интенсивности при 4.23-4.62 м.д., который характеризует  $\beta$ -дикетонную форму. Исходя из этого, авторы делают вывод о существовании данных соединений в виде кетоенольной формы **A,C** и  $\beta$ -дикетонной формы **B,D** с преобладанием форм **A,C** (см. раздел 1.2.2) [34,48,56,60,86,163,169].

Спектры ЯМР¹Н 4-арил-2-ариламино-N-(гетар-2-ил)-4-оксобут-2-енамидов (XIIIа-о) имеют синглет винильного протона при 6.21-7.04 м.д., синглет протона группы NHCO, который накладывается на группу сигналов ароматических протонов при 6.76-8.29 м.д. (соединения XIIIв,к,л,м), а также синглет протона NH-группы ариламинного фрагмента при 11.75-13.99 м.д. Указанные спектральные значения, по мнению авторов, принадлежат Z-кетоенаминной форме E. Также в спектрах наблюдаются сигналы протонов С³Н- и NH-групп Е-кетоенаминной формы F, которые находятся в более сильном поле при 6.02-6.66 и 11.09-13.10 м.д. соответственно. Отмечено, что производные XIIIк-о находятся в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> только в форме E, а соединения XIIIа-и представляют собой равновесные смеси двух кетоенаминных таутомеров с превалированием Z-изомера с содержанием 65-95% (см. раздел 1.3.1.1) [24,86,161].

В результате изучения ЯМР¹Н-спектров 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-4-оксобут-2-енамидов (XIV) и 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(9Н-флуорен-9-илиден)гидразинил)-4-оксобут-2-енамидов (XV) было выявлено наличие у соединений XIVд, XVг,д трёх таутомерных форм в растворе ДМСО- $d_6$ : Z-кетоенгидразинной (Z-КЕГ) **G**, E-кетоенгидразинной (Е-КЕГ) **H** и  $\beta$ -кетоенгидразонной ( $\beta$ -КГ) **I**. Форма **G** наблюдается у всех веществ XIV, XV с

долей 32-100% и содержит синглет протона группы -СН= при 6.26-6.95 м.д., а также уширенный синглет протона вторичной аминогруппы гидразинного фрагмента, вовлеченный в прочную внутримолекулярную водородную связь (BBC), 13.15-14.10 м.д. Установлено, при что при введении электроноакцепторного заместителя в ароильный фрагмент производных XIV, XV таутомерное равновесие смещается в сторону преимущественного содержания формы Z-КЕГ. Форма **H** отмечена в растворе ДМСО- $d_6$  у соединений XIV $\delta$ ,в,д, XVг,д,ж с содержанием от 10 до 50% и отличается сдвигом синглетов протонов NH-N= и -CH= групп в сильное поле, где они наблюдаются при 12.55-13.55 и 5.95-6.65 м.д. У соединений XIVд,е, XVa-е в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> наблюдается форма β-КГ I с содержанием 16-100%, которая характеризуется наличием синглета двух протонов метиленовой группы при 4.45-4.55 м.д. и отсутствием сигнала протона –NH-N= группы (схема 13) [34,46,60,70]:

Схема 13

ЯМР<sup>1</sup>Н-спектров 4-арил-N-(гетар-2-ил)-4-оксо-2-(2-(2оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)бут-2-енамидов (XVI), 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-(2-(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-4-оксобут-2-енамидов (XVII) **4-арил-N-**(гетар-2-ил)-**4-оксо-2-**(2-(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил) И бут-2-енамидов (XVIII) найдены авторами три различные формы: кетоенгидразинная (**J**), Е-кетоенгидразинная (**K**) и  $\beta$ -кетогидразонная (**L**). Изученные соединения, за исключением XVIIг, преимущественно обладают формой **J**, содержание которой составляет 69-100% для соединений XVI, 65-72% – для производных XVII и 27-33% – для веществ XVIII. Форма **J** имеет синглет винильного протона ароилпирувата при 6.43-6.98 м.д., а также уширенного синглета протона вторичной аминогруппы гидразинного фрагмента, который вовлечен в прочную ВВС, при 12.43-14.85 м.д. Форма К найдена в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> у соединений XVIв, XVIIa,б и характеризуется сдвигом сигналов протонов группы NH-N, вовлеченной в ВВС, а также CH-группы в более сильное поле, где они соответственно наблюдаются при 14.03-14.64 м.д. и при 6.21-6.49 м.д. Содержание формы **K** составляет 17% для соединения XVIв и 9-28% для соединений XVIIa,б. Форма **L** наблюдается в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> у соединений XVIб,г,д,е,ж, XVIIб,г, XVIIIa,в. Для нее присущ синглет двух протонов метиленовой группы при 4.28-4.89 м.д. и отсутствие сигнала протона группы NH-N. Отмечено, что содержание формы **L** для производных XVIб,г,д,е,ж, XVIIб,г составляет 8-100%, а для соединений XVIIIa,в – 67-73% (схема 14) [86]:

Схема 14

В спектрах ЯМР¹Н ацетатов XIXа-ж обнаружены две таутомерные формы **М** (соединения XIXб-г,е,ж) и **N** (соединения XIXа-ж), что свидетельствует о наличии прототропной амино-иминной таутомерии. Форма **M** имеет синглет протонов метиленовой группы заместителя во 2 положении пиразола (4.82-5.36 м.д.) и синглета протонов NH амидной группы (8.21-9.13 м.д.), а форма **N** обладает синглетом протонов метиленовой группы заместителя (5.33-5.36 м.д.) и уширенного сигнала протона -NH=C- 1,3,4-Tdz, вовлеченного во внутримолекулярные водородные связи (12.45-13.05 м.д.) (см. раздел 1.3.1.3) [34,60,61,77].

В масс-спектре фенолята Va отсутствует пик молекулярного иона, но присутствуют пики фрагментных ионов с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 248 (2.5) [M-Na<sup>+</sup>], 204 (18.4), 188 (100) [M- $\stackrel{\text{N-N}}{\downarrow}$  +2H<sup>+</sup>], 120 (15.4) [ $\stackrel{\text{c=0}}{\downarrow}$ ], 104 (5.8), 92 (2.8), 76 (4.5), 77 (26.4), 51 (24.7), что не противоречит предложенной структуре соединений Va-в [33].

Масс-спектр амида IXx характеризуется присутствием молекулярного ионас m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 359 (2.3), а также фрагментных ионов 291/289 (14.5) [M-  $_{0}^{\text{C-C-NH}}$ ]<sup>+</sup>,

157/155 (4.3) [ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>], 141/139 (100) [ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 135 (24.3) [13/111 (37.4) [ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, что подтверждает его строение [85].

В масс-спектре 4-арил-2-ариламино-N-(гетар-2-ил)-4-оксобут-2-енамида (ХІІІк) содержится молекулярный ион с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 413 (13.4), а также фрагментные ионы 236 (14.5) [M-  $C_7H_4NSNHCO]^+$ , 120 (41.3) [ $C_6H_5COCH_3$ ], 134 (24.3) O(18.3) [O(18.3) [O(18.3) [O(18.3)] (100) [O(18.3)], что подтверждает его структуру [85].

### 1.5. Биологическая активность производных α-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

Полученные производные α-оксокарбоновых кислот, имеющие в структуре Вzt и 1,3,4-Тdz, исследованы на наличие противомикробного, гипогликемического, анальгетического, противовоспалительного, жаропонижающего, ранозаживляющего действия и влияния на свертывающую систему крови. Кроме того, изучена острая токсичность наиболее активных соединений.

Острая токсичность соединений изучалась на белых нелинейных мышах обоего пола при пероральном (п/о) или внутрибрющинном (в/б) введении. Параметром токсичности являлась средняя доза вещества, вызывавшая гибель половины опытных животных (LD<sub>50</sub>) [45,53,66].

Исследование острой токсичности производных  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот, содержащих Bzt и 1,3,4-Tdz, показало, что они преимущественно являются малотоксичными соединениями (LD<sub>50</sub> п/о более 1000 мг/кг) и относятся к 4 или 5 классу опасности [93]. По мнению авторов, это может быть связано с их расщеплением в организме на замещенную бензойную и пировиноградную кислоты, которые являются метаболитами нормального обмена веществ [18,59].

Авторами показано, что острая токсичность п/о оксоацетата Па составляет  $>1000\,$  мг/кг, тогда как  $LD_{50}\,$  оксоацетамидов IVб п/о  $-3800\,$  мг/кг, IVв  $-3300\,$ мг/кг. Установлено, что низкий уровень токсичности присущ и N-

гетариламидам 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот IX (LD<sub>50</sub> соединения IXт п/о - 5800 мг/кг) [18,59,60,163,166]. При в/б введении токсичность амидов IX и оксоацетатов II составляет 750-1500 мг/кг, а оксоацетамидов IV и бутеноатов XI - 750-1000 мг/кг [47,48,79,80]. По данным авторов, производные XIV-XIX также являются малотоксичными, в частности, ацетат XIXж имеет LD<sub>50</sub> 1000 мг/кг, а амид XVIб в 1,4 раза менее токсичен, чем метамизол натрия [58,59,61].

Обнаружено, что бромированные производные XXI проявляют низкую острую токсичность ( $LD_{50}$  п/о - 1000-4300 мг/кг). В частности, соединение XXIз имеет  $LD_{50}$  п/о 3800 мг/кг [76,169]. Хелаты, содержащие различные металлы, малотоксичны ( $LD_{50}>1000$  мг/кг). Так,  $LD_{50}$  соединения XXIVе п/о - 4300 мг/кг [19,21,69,166]. Отмечено, что переход от амидов IX к металлокомплексным соединениям не ведет к увеличению токсичности, а в случае с хелатом марганца XXV6 приводит к её уменьшению по сравнению с исходным лигандом ( $LD_{50}$  п/о - 4800 мг/кг) [19,59,69]. В целом, наименьшую токсичность проявляют цинковые и марганцевые хелаты XXIII и XXV [49].

Антимикробную активность (АМА) исследовали с использованием метода двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне по отношению к эталонным штаммам *St. aureus* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 6538-Р с определением минимальных ингибирующих концентраций. В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин, этакридин и хлоргексидин [66].

При переходе от оксоацетамидов IV к цинковым и кадмиевым хелатам VIa и VIIa,б соответственно наблюдается значительное увеличение AMA, которое определяется, в основном, природой металла. Соединения VIIa,б превышают по активности диоксидин и этакридин по отношению к *St. aureus* в 31-500 и 250 раз, а также в отношении к *E. coli* в 16 и 513 раз, соответственно [47].

Как обнаружено, АМА амидов IXa-н, содержащих 1,3,4-Tdz, увеличивается, по сравнению с аналогичными бутеноатами XIa-н. Наибольшую активность проявили амиды IXa,б,г, при этом соединение IXб оказывает действие на уровне диоксидина против *St. aureus* и значительно превосходит эффект этакридина в

отношении *E. coli* и *St. aureus*. Отмечено, что введение заместителей в арильный фрагмент молекулы приводит к увеличению AMA, наибольшее влияние оказывают электронодонорные заместители в соединениях IXa,б,г-е,з-к,м и электроноакцепторные заместители (соединения IX3,и,л) [79].

При переходе от амидов IX к производным пиразолкарбоновых кислот XIX не выявлено увеличения антимикробного эффекта. АМА соединений XIXа-ж и бутеноатов XIa-д,ж-и,л соответствует или незначительно превышает действие этакридина, но уступает диоксидину [48,61,77,80].

Бромпроизводные XXIe,3,и исследованы в отношении действия на клинические штаммы грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, которые устойчивы к ряду противомикробных лекарственных средств. Обнаружены соединения с АМА, превышающей показатели хлоргексидина биглюконата [55].

Химическая модификация исходных амидов ІХа,г,д,и хелатных соединений не привела к усилению АМА [21]. Авторами выявлена закономерность, согласно которой исходные амиды IXт-х, содержащие Bzt, модификации: более выраженный эффект, нежели имеют продукты их бромпроизводные XXIe-и хелаты XXIIж-и, XXVд,е, XXVIд-ж. Наиболее активен амид IXx. содержащий электроноакцептор арильном фрагменте В превышающий по силе действия диоксидин в 31 и 16 раз для St. aureus и E. coli Его бромированное производное ХХІи имеет меньшую соответственно. активность, однако изучаемый эффект соединения превышает значения препарата сравнения [169].

Наибольшую АМА проявили кадмиевые хелаты XXIV [85]. Медный хелат XXIIб обладает активностью на уровне хлоргексидина [166].

Гипогликемическую активность (ГА) изучали с использованием модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета на белых нелинейных крысах глюкозооксидазным методом. Измеряли уровни глюкозы в крови до введения веществ и через 0,5 и 2 ч после него. Эталоном сравнения являлся метформин [66].

Авторами обнаружено, что введение электронодонорного заместителя в napa-положение арильного радикала (кислоты Xб,в) увеличивает  $\Gamma A$ , а введение хлора не приводит к её изменению (соединение  $X\Gamma$ ) [36].

В ряду бутеноатов XI выявлены вещества, превышающие фармакологический эффект метформина (соединение XIг). Присутствие электронодонорных заместителей в арильном радикале уменьшало активность [9].

Среди амидов IXa-н наибольшая ГА наблюдается у соединений с метильным радикалом в 5 положении гетероцикла, а также при отсутствии заместителя в арильном фрагменте вне зависимости от его характера (соединения IXa,д,и). Наибольший сахароснижающий эффект проявил амид IXa. Увеличение алкильной цепи в пятом положении 1,3,4-Tdz у амидов IX приводит к уменьшению ГА [9,19,36].

Введение во второе положение амидов IX замещенного гидразонового фрагмента у соединений XIVг,д, XVIa-г, XVIIa не привело к существенному увеличению ГА [9]. Отмечено, что гетероциклизация исходных амидов XI способствует увеличению ГА производных XIX. Установлено, что при введении электроноакцепторного заместителя (хлора) в *пара*-положение бензольного кольца у производных пиразолкарбоновой кислоты XIX происходит усиление ГА, а значимого влияния электронодонорного заместителя не обнаружено. Наибольший сахароснижающий эффект показало соединение XIXд, которое не уступает действию метформина [57].

Незамещенное бромированное производное XXIa по выраженности ГА сравнимо с субстанцией метформина. Другие незамещенные бромпроизводные XXIв,г уступают исходным амидам по силе действия, но сопоставимы или превышают показатели родственных ароилпировиноградных кислот X [36]. При введении электроноакцепторного заместителя в арильный фрагмент у соединения XXIи наблюдалось снижение ГА в 2 раза, а при введении в арильный радикал электронодонорного заместителя, как правило, происходит увеличение гипогликемического эффекта. Наиболее активным оказалось производное XXIз, содержащее в структуре Bzt [76,169].

По мнению авторов, введение фрагмента оксованадия в структуру амидов IXа-н в случае хелатов XXVIIIа,в,д,ж,з,и,м приводит к уменьшению ГА, вплоть до исчезновения. Достоверно значимое потенцирование ГА у хелатных комплексов отмечалось с ростом алкильной цепи в пятом положении 1,3,4-Tdz, а также при наличии электронодонорной группы в пара-положении бензольного кольца (соединения XXVIIIе,к,л) с наибольшим вкладом метильного заместителя [19]. Обнаружено, что соединения на основе цинка, кадмия и марганца проявляют высокую ГА. Большинство кобальтовых, медных И никелевых хелатов практически не влияют на уровень глюкозы в крови, вне зависимости от природы гетероцикла. Наиболее активными оказались хелаты XXIV6, XXV6, XXVIe, сопоставимые по действию с метформином во все сроки наблюдения [70,169,173].

Анальгетическая активность (AA) была изучена на нелинейных белых мышах по методу термического раздражения «горячая пластина». Метамизол натрия и диклофенак использовались в качестве препаратов сравнения [66].

Бутеноаты XIa,б,г,м оказались активнее метамизола натрия, но уступали эффекту диклофенака [48,79]. Среди амидов IX соединение IXф, содержащее метокси-группу в 4-ом положении арильного фрагмента, уступает по активности препаратам сравнения, а соединение IXт проявляет через 30 мин более высокую АА в сравнении с метамизолом натрия и диклофенаком. Амиды IXт,х превосходят показатели эталонов сравнения через 60 мин после введения. Авторами установлено, что в ряду IXт-х введение электронодонорного заместителя в арильный фрагмент приводит к более высокой АА через 30 мин (соединение IXу), тогда как у амида IXх с обратным эффектом заместителя отмечается значительное увеличение действия только через 1 ч. Также отмечается, что у амидов IXа-н АА уменьшается с увеличением алкильной цепи в 5-ом положении гетероцикла [59].

Обнаружено, что анальгетическое действие 2-ариламинопроизводного XIIIе превышает активность метамизола натрия [161]. Показано, что при переходе от исходных амидов IX к 2-дифенилметиленгидразинопроизводным XIV наблюдается значительное увеличение AA. Меньшее влияние оказывает

флуоренилиденгидразиновый заместитель у соединений XV. АА, превышающую по силе диклофенак, проявило соединение XIVд. Введение в арильный фрагмент данной молекулы электроноакцепторного заместителя (соединение XIVж) и уменьшение алкильного заместителя в 5 положении 1,3,4-Тdz (у производных XIVа,в) приводит к снижению АА [46]. Наиболее активным гидразонопроизводным является соединение XVIб, содержащее фрагмент 2-оксоиндола [59].

Среди ацетатов XIX отмечено отсутствие увеличения AA в сравнении с исходными амидами IX, однако выявлено соединение XIXж, которое не уступает по силе действия метамизолу натрия [61,77]. Кроме того, найдено производное XIIIж, которое проявляет эффект, превышающий уровень препаратов сравнения диклофенака и нимесулида [24].

Бромпроизводные XXI проявляют эффект на уровне или выше препаратов сравнения. Установлено, что изменение природы заместителя в арильном радикале не ведет к значимому росту анальгетической активности [76]. Высокую АА имеет марганцевый комплекс XXV6, значительно превышающий по силе действия показатель метамизола натрия [59].

Противовоспалительная активность (ПВА) изучалась на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу белых нелинейных крыс обоего пола 0,1 мл 1% раствора каррагенина. Эталоном сравнения являлся диклофенак [66].

Установлено, что оксоацетамиды IVa,б и бис {2-[2-((5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-2-оксоацетил]фенокси} кадмий (VIIa) обладают выраженной ПВА [47].

Исследование в ряду амидов IX и бутеноатов XI показало, что выраженность ПВА зависит от природы заместителя в арильном фрагменте и строения гетероцикла [48,79,80]. При увеличении алкильной цепи в 5-ом положении [2-(5-R-1,3,4-тиадиазолил)]амидов IXа,г,д,з,и,к,м происходит снижение ПВА. При введении электронодонорных заместителей в арильную часть соединений отмечается увеличение ПВА, a при введении электроноакцепторных – её снижение [61,77,79]. Наиболее активными являются

соединения с незамещенным 1,3,4-тиадиазолилом (IXб,г) и с заместителем в 5 положении (IXe). Установлено, что амид IXб на пике воспаления в 1,2 раза уступает диклофенаку. Также выявлено, что соединение IXм обладает провоспалительным действием. Амиды IXa,д,и, не имеющие заместителей в арильном фрагменте, не оказывают ПВА [79].

Важно отметить, что при переходе «амид — бутеноат гетариламмония» происходит уменьшение ПВА, вплоть до её потери. Наибольшую ПВА среди водорастворимых соединений XI проявили бутеноаты XIз,и, содержащие в структуре 5-этил-1,3,4-тиадиазолил, а также имеющие метильную группу в ароматическом кольце [48,79].

Введение во второе положение исходных [2-(5-R-1,3,4-тиадиазолил)]амидов IX 2-дифенилметиленгидразинового фрагмента приводит к значительному увеличению ПВА, особенно в случае соединений XVIIIв,д. Так же, как и у амидов IX, увеличение алкильной цепи в их молекуле ведет к увеличению ПВА, а введение электроноакцепторного заместителя – к её снижению (производное XIVж). Введение во второе положение амидов IX флуоренилиденового и индолинилиденгидразинового фрагментов не привело к росту ПВА [46].

В случае ацетатов XIXа-ж наблюдается значительное увеличение противовоспалительного действия по сравнению с исходными соединениями, причем с увеличением алкильной цепи активность возрастает. Введение электроноакцепторного заместителя в арильный фрагмент также приводит к повышению ПВА. Результаты скрининга выявили, что ацетаты XIXв,г,ж приближаются по силе действия к диклофенаку [57,61,77].

Медный хелат XXIIб сопоставим с диклофенаком по силе ПВА, а марганцевый комплекс XXV6 превосходит его на 1 ч наблюдения и обладает дополнительно гипогликемическим действием. Также обнаружен никелевый хелат XXVIIe с выраженным противовоспалительным эффектом [173].

Влияние на свёртывающую систему крови исследовали с использованием цельной цитратной крови собаки. Препаратами сравнения являлись этамзилат в

концентрации 1 мг/мл крови и гепарин в концентрации 1 ЕД/мл крови соответственно [18,47,48,79,163].

Обнаружено, что водорастворимые соединения Па,б и Va,в не оказывают существенного влияния на свертываемость крови и их действие не превышает показатели препаратов сравнения [47,163].

При фармакологическом исследовании бутеноатов XI установлено, что они оказывают антикоагулянтное действие. Производные XIг,е,р проявили прямое антикоагулянтное действие, достоверно увеличивая время свертывания цитратной крови (p<0,01) на 10-20% в сравнении с контрольным временем. Авторами выявлена зависимость: введение электронодонорного заместителя в арильный радикал ведёт к увеличению антикоагулянтного действия независимо от природы гетероцикла. Наибольший вклад в проявление активности выявлен у Bzt [163]. Слабая гемостатическая активность обнаружена у соединения заместителей в арильном фрагменте и в 5-ом положении 1,3,4-Tdz [79]. Выявлено, что при отсутствии заместителя в 5-ом положении 1,3,4-Tdz бутеноаты XI оказывают слабую гемостатическую активность, а при введении метильного или соединения проявляют ЭТИЛЬНОГО заместителя данные антикоагулянтную активность. В частности, производное ХІл показало изменение свертываемости крови на уровне гепарина [48].

Жаропонижающую активность (ЖА) соединений устанавливали по снижению гипотермии у белых нелинейных крыс через 1 и 2 ч после в/в введения пирогенала. Препаратом сравнения являлся диклофенак в дозе 10 мг/кг [66].

Гидразонопроизводное XIVa и оксоацетамид IVб проявили ЖА на протяжении всего срока эксперимента, при этом соединение IVб снижало лихорадочную реакцию у животных сопоставимо с действием диклофенака. Уменьшение алкильной цепи в 5-ом положении 1,3,4-Tdz (оксоацетамид IVa) приводит к заметному снижению активности, а введение электроноакцепторного заместителя у соединения XIVa ведёт к росту ЖА [58].

Скрининг *ранозаживляющей активности* проводился у мазей на основе амидов IX, бутеноатов XI и хелатных комплексов, содержащих различные

эссенциальные металлы. Активные соединения в концентрации 5% вводили, в зависимости от их растворимости, по типу суспензии или раствора. Мазь «Левомеколь» являлась препаратом сравнения, в качестве основы был выбран 5% гель натрий-карбоксиметилцеллюлозы, содержащий 10% глицерин [4].

Результаты исследования показали, что амиды IX и бутеноаты XI не оказывают выраженного ранозаживляющего действия. Наибольшую активность проявил гель с марганцевым хелатом XXVв. Действие данного геля в два раза превышает показатели контрольной группы и сопоставимо со значениями препарата сравнения [4].

В связи с высокими результатами, полученными при проведении биологических испытаний, сотрудниками кафедры фармацевтической технологии ПГФА были запатентованы наиболее активные производные 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты и 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz (табл. 2).

Таблица 2 Некоторые патенты на производные α-оксокарбоновых кислот, содержащие фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

25	· · · · · ·				
Соединение	Вид биологической активности	Лит.	Соединение	Вид биологической активности	Лит.
O H N N S C₂H₅ IV6	противовоспа- лительная, анальгетичес- кая	[39]	XIo	гипоглике- квизорим	[42]
Carle XXIV6	гипоглике- мическая	[38]	CI N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	противомик- робная, противовоспа- лительная	[40]
H <sub>S</sub> C S N-N XXV6	противовосна- лительная, анальгетичес- кая	[41]	H <sub>5</sub> CO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	гипоглике- мическая	[43]

#### 1.6. Заключение по главе 1

Представленные данные литературного поиска свидетельствуют о наличии большого числа исследований в области синтеза и изучения биологического действия производных, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz. Установлено, что синтезированные соединения на основе 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты и 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот обладают широким спектром биологической активности.

В большей степени изучены производные 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2еновых кислот, содержащие незамещенные фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4тиадиазола. Однако неизученными являются производные, содержащие в 5-ом и 6-ом положениях электронодонорные электроноакцепторные Bzt или заместители. Одним из перспективных направлений дальнейшего изучения может быть включение фрагмента бензо[d]тиазола в структуру 2-(2-гидроксифенил)-2оксоэтановой кислоты. Представляет интерес получение новых хелатных комплексов эссенциальных, в том числе, трехвалентных металлов, а также производных 2-гидразинобензо[d]тиазола на основе 4-(гет)арил-2-гидрокси-4оксобут-2-еновых кислот. Кроме того, требуется дальнейшее расширение спектра биологических испытаний, в частности, изучение не исследованной ранее гастропротекторной, антигельминтной, антидепрессивной, анксиолитической, активности 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых производных новых кислот.

Таким образом, существует необходимость расширения ряда производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz, с целью обнаружения новых биологически активных соединений и дальнейшего поиска потенциальных отечественных фармацевтических субстанций.

#### ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

# 2.1. Объекты исследования, аналитические методы, оборудование и реактивы

**Объектами исследования** являлись полученные 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 соединений измеряли на приборе ПТП-М (капиллярный метод, ГФ XIV издания) [11].

Спектроскопия. ИК-спектры сняты на приборе IRAffinity-1S (Япония) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹Н, ЯМР¹ЗС записаны с использованием приборов Varian Mercury Plus (300 МГц), Вruker Avance III (400 и 100 МГц), растворитель — ДМСО-d<sub>6</sub>. Результаты предоставлены региональным испытательным центром «Фарматест» ПГФА и кафедрой фармакологии и фармации химического факультета ПГНИУ (г. Пермь).

*Масс-спектрометрия*. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu «GCMS-QP2010 Ultra» в режиме электронной ионизации методом прямого ввода образца в ионный источник. Исследование проведено лабораторией комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов УрФУ (г. Екатеринбург).

*Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой* проводилась согласно протоколу ПНД  $\Phi$  16.1:2.3:3.11-98 в ООО «Центр аналитических исследований и экологического мониторинга» (г. Пермь).

Элементный анализ выполнялся на анализаторе Vario EL cube CHNS (Elementar, Германия) в лаборатории органических комплексообразующих реагентов ИТХ УрО РАН (г. Пермь). Полученные результаты соответствуют вычисленным значениям.

**Аттомно-абсорбционный анализ.** Содержание железа в растворе концентрированной серной кислоты определяли на атомно-абсорбционном спектрометре iCE 3500 (Thermo Scientific Fisher, США) с пламенной атомизацией

(ацетилен-закись азота), программное обеспечение SOLAAR. Исследование проводили в лаборатории органических комплексообразующих реагентов ИТХ УрО РАН (г. Пермь). Все растворы калибровки приготовлены с использованием 0,1 моль/л HNO<sub>3</sub>.

Рентгеноструктурное исследование соединений. Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby cCCD-детектором стандартной методике (МоКα-излучение, 295(2) K, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма ABSPACK [114]. Структуры определены с помощью программы SHELXS-97 [151] и уточнены полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-2014 [152]. Исследованные кристаллы уточнены с использованием файлов данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5 как двойники с компонентами. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с использованием программного пакета OLEX2 [144]. Исследование проводили на кафедре органической химии химического факультета ПГНИУ (г. Пермь)

Химическую чистому соединений 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) [62,63]. Пятна детектировали УФ-излучением при длине волны 254 нм и парами йода.

**Растворимость** синтезированных соединений устанавливали путем прибавления отмеренного количества растворителя к навеске вещества, растертого в порошок, и непрерывного встряхивания в течение 10 мин при  $20\pm2$  °C [11].

Растворители перегоняли перед использованием и при необходимости абсолютизировали согласно известным методикам [140]. Эксперименты проводились с использованием коммерчески доступных реактивов Acros

Organics® (Великобритания), Alfa Aesar® (США), Sigma Aldrich® (США), Tokyo Chemical Industry® (Япония).

#### 2.2. Методы исследования биологической активности

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах обоего пола массой 160-260 г и белых нелинейных мышах массой 18-25 г. Животные содержались в типовом виварии при температуре воздуха 20-25 °C с естественным 12-часовым Питание было организовано в свето-темновым циклом. соответствии с установленными нормами кормов для экспериментальных животных. Содержание Международным рекомендациям Европейской соответствовало конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ратификация от 01.05.2011 г.), а также действующим правилам устройству, оборудованию Санитарным ПО И экспериментально-биологических клиник (вивариев) в РФ (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009) и положениям Приказа МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Группы лабораторных животных (по 6-8 белых нелинейных крыс или 4-6 белых нелинейных мышей) формировались методом случайной выборки с учетом массы тела. В день исследований питание животных проходило по окончании эксперимента.

Изучение биологической активности проводилось согласно требованиям Фармакологического комитета, представленным в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [65]. В качестве эталонов сравнения были использованы лекарственные препараты соответствующих фармакологических групп.

#### 2.2.1. Определение острой токсичности

Исследование острой токсичности синтезированных соединений проводили белых нелинейных мышах обоего пола массой 18-25 г, ранее не использовавшихся в экспериментах, с определением LD<sub>50</sub> на 6 животных (по методу Г.Н. Першина) или на 2 животных (по методу В.Б. Прозоровского [45,53,65]. Соединения вводили перорально (п/о) в возрастающих дозах в виде взвеси в 2% растворе крахмала из расчета 0,1 мл/10 г массы тела однократно. Наблюдение за животными проходило в течение 14 дней: фиксировались особенности поведения, характер и интенсивность двигательной активности, характер и наличие судорог, тонус скелетной мускулатуры, координация движений, реакции на тактильные, звуковые и световые раздражители. Кроме того, оценивали состояние шерстного и кожного покрова, потребление воды и пищи, глубину и частоту дыхательных движений, окраску видимых слизистых оболочек изменение массы тела. Контрольным животным эквиобъемное количество 2% раствора крахмала [52,65]. Расчет LD<sub>50</sub> проводился по формуле:  $LD_{50}=\Sigma[(x+z)\times(m-n)]:200$ , где каждая данная доза считается дозой «х», а предыдущая доза дозой «z», а величины «m» и «n» – соответствующие дозам «х» и «z» проценты летальности [52]. Полученные результаты сопоставляли с LD<sub>50</sub> соответствующих препаратов сравнения [25,33]. Критерием оценки результата являлось количество погибших животных в группе. Класс опасности исследуемых соединений определяли по Согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ (СГС), часть 3: Опасности для здоровья человека (пятое пересмотренное издание), а также ГОСТу 32419-2013 Классификация опасности химической продукции. Общие требования [10,87].

#### 2.2.2. Определение антимикробного действия

Антимикробную активность (АМА) полученных соединений устанавливали методом двукратных серийных разведений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *St. aureus* ATCC 6538-Р и *E. coli* ATCC 25922 в жидкой

питательной среде. Микробная нагрузка составляла 2,5×10<sup>5</sup> микробных тел/мл. Результаты подсчитывали через 18-20 ч термостатирования при температуре 37 °С. Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл по отсутствию признаков роста микроорганизмов на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МИК соединения в отношении данного штамма [65]. Диметилформамид (ДМФА) использовали в качестве растворителя, хлоргексидин («Росбио», Россия) и гидроксиметилхиноксилиндиоксид (диоксидин) («Новосибхимфарм», Россия) являлись препаратами сравнения [33].

#### 2.2.3. Определение противогрибковой активности

Противогрибковую активность  $(\Pi\Gamma A)$ синтезированных соединений определяли методом двукратных серийных разведений по отношению к тесткультуре С. albicans 885-653 ATCC Всероссийского музея патогенных микроорганизмов в жидкой питательной среде Сабуро. Одно из наиболее активных соединений 6в было исследовано дополнительно на клиническом штамме С. albicans, а также штаммах С. krusei РКПГҮ-1472/310, С. glabrata РКПГҮ-1485/47 и С. tropicalis РКПГҮ-1513/784. Микробная нагрузка составляла  $2,5 \times 10^5$  микробных тел/мл. Учет результатов производили через 44-48 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 35 °C. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) устанавливали отсутствию признаков роста микроорганизмов на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МИК соединения данного штамма. Противогрибковый эффект отношении исследуемых сопоставляли с действием препарата сравнения флуконазола соединений («Пфайзер ПГМ», Франция) [33,65].

#### 2.2.4. Определение антигельминтной активности

Антигельминтную активность (АГА) синтезированных соединений определяли на земляных червях *Lumbricus terrestris* [150]. В чашку Петри с диаметром 80-100 мм наливали 10 мл 0.5% водного раствора исследуемого

соединения, помещали в него 6 особей длиной 7±1 см и оставляли под наблюдением при температуре 21-23 °C. Фиксировали время наступления смерти земляных червей по отсутствию двигательной активности и реакции на внешнее воздействие. Каждый опыт проводился в 3 повторностях. В качестве контроля использовали земляных червей, находившихся в 10 мл воды очищенной без добавления соединений. Препаратами сравнения являлись 0,5% суспензия пирантела эмбоната («Меdana Pharma S.A.», Польша) и измельченные таблетки левамизола 150 мг («Гедеон Рихтер», Венгрия) [33].

#### 2.2.5. Определение ларвицидного действия

Ларвицидную активность (ЛА) полученных соединений определяли на личинках комаров Chironomidae II-IV возрастов [35]. В чашку Петри с диаметром 80-100 мм отмеривали 40 мл воды очищенной, помещали 20 личинок. Через 2 ч погибших или ослабленных личинок удаляли и заменяли на жизнеспособных. Далее в чашку Петри добавляли 10 мл 0,1% водного раствора исследуемого соединения и оставляли личинок под наблюдением при температуре 21-23 °C. Фиксировали время наступления смерти личинок. Каждый опыт проводился в 3 повторностях. Контролем являлись личинки, находившиеся в 50 мл воды очищенной без добавления соединения. Препаратами сравнения являлись 0,1% раствор имидаклоприда («Август», Россия), 0,1% эмульсию диазинона («МедиЛИС», Россия) и 0,1% эмульсию пиримифос-метила («Сингента», Россия) [33].

#### 2.2.6. Определение анальгетического действия

Анальгетическую активность (АА) полученных соединений изучали на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18-22 г по методу оценки термической соматической боли с помощью теста «горячая пластина» [65]. Соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) в виде взвеси в 2% растворе крахмала за 120 мин до помещения животных на металлическую пластинку, нагретую до 53,5 °C. Фиксировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную

стимуляцию (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического действия считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения соединения. Каждое соединение исследовали на 6 мышах. Анальгетический эффект оценивали через 2 ч после введения соединений. Пяти контрольным группам животных в разных сериях экспериментов вводили эквиобъёмное количество 2% раствора крахмала. Препаратами сравнения являлись метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) в дозе 50 мг/кг, нимесулид («Alfa Aesar®», США) в дозе 50 мг/кг, диклофенак («Sigma Aldrich®», США) в дозе 10 мг/кг и ибупрофен («Sigma Aldrich®», США) в дозе 50 мг/кг [33,65].

#### 2.2.7. Определение противовоспалительной активности

Противовоспалительную активность  $(\Pi BA)$ полученных соединений изучали на белых нелинейных крысах обоего пола массой 150-250 г по методу каррагенинового отека задней лапы. Соединения вводили п/о в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% растворе крахмала за 1 ч до индукции острого воспаления, вызываемого субплантарным введением 0,1 мл 1% раствора каррагенина в заднюю лапу крысы. Рассчитывали увеличение объема стопы в % к исходной величине и торможение отёка в % к результатам контрольной группы. Объём стопы регистрировали онкометрически с использованием плетизмометра (Ugo Basile) через 1, 3 и 5 ч после введения флогогенного агента. Контрольным эквиобъемное 2% животным вводили количество раствора крахмала. Препаратами сравнения являлись диклофенак в дозе 10 мг/кг («Sigma Aldrich®», США) и нимесулид («Alfa Aesar®», США) в дозе 50 мг/кг, вводимые аналогично [33,65].

#### 2.2.8. Определение жаропонижающего действия

Испытания проводили на белых нелинейных крысах обоего пола массой 160-220 г. Лихорадочную реакцию у экспериментальных животных вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 50 мкг/кг. Исследуемые соединения вводили п/о в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% растворе крахмала через 1 ч после

индукции лихорадки. Контрольным животным вводили эквиобъемное количество 2% раствора крахмала. Измерение температуры тела животных проводили ректально с использованием электротермометра Hartmann Thermoval<sup>®</sup> Classic Color (Германия). Жаропонижающую активность (ЖА) оценивали по снижению гипертермии в °С через 1, 2 и 3 ч после введения исследуемых соединений. Препаратом сравнения являлась субстанция ацетилсалициловой кислоты («Ирбитский химфармзавод», Россия) в дозе 50 мг/кг [33,65].

#### 2.2.9. Определение гипогликемической активности

Гипогликемическую активность (ГА) полученных соединений изучали на белых нелинейных крысах обоего пола массой 180-260 г на модели аллоксанового сахарного диабета. Экспериментальную гипергликемию индуцировали подкожным (п/к) однократным введением субстанции аллоксана тригидрата «Alfa Aesar®» (США) в диабетогенной дозе 170 мг/кг. За 16 ч до начала эксперимента и на время его проведения животных лишали пищи. Апробируемые соединения вводили п/о крысам, у которых развивалась острая гипергликемия через 72 часа после введения аллоксана, в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% растворе крахмала, контрольной группе – эквиобъемное количество 2% раствора крахмала. Концентрацию глюкозы в крови крыс определяли до введения исследуемых соединений и через 120 мин после введения соединений с использованием глюкометра и тест-полосок Сателлит Экспресс и One Touch Select. Уровень гипогликемической активности сопоставляли с активностью метформина (ОАО «Фармакон», Россия), введенного аналогично в дозе 50 мг/кг [33,65].

#### 2.2.10. Определение влияния на свертывающую систему крови

Влияние полученных соединений на свертывающую систему крови исследовали с помощью четырехканального оптико-механического коагулометра «АПГ4-02-П» (Россия). Для проведения опытов использовали цельную цитратную кровь нелинейных кроликов, которую получали смешиванием 0,1 мл 3,8% раствора цитрата натрия с 0,9 мл крови. Далее 0,05 мл цитратной крови

смешивали с 0,05 мл раствора исследуемого соединения в концентрации 0,2% и инкубировали в течение 60 с при температуре 37±0,2 °C, затем прибавляли 0,05 мл 1% раствора кальция хлорида и проводили измерение на приборе механическим способом. В качестве препаратов сравнения гемостатической и антикоагулянтной активности использовали соответственно этамзилат (Лек д.д., Словения) в концентрации 0,02% и гепарин натрия («Синтез», Россия) в концентрации 1 ЕД/мл крови [33,65].

#### 2.2.11. Определение гастропротекторной активности

Определение гастропротекторной активности (ГПА) проводили на белых нелинейных крысах обоего пола массой 210-260 г. Изучаемые соединения вводили внутрижелудочно (в/ж) в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> в объёме 1 мл в 2% растворе крахмала один раз в сутки в течение четырёх дней. Препарат сравнения алмагель (Balkanpharma-Troyan, Болгария) вводили аналогично в суточной терапевтической дозе 0,720 мл/200 г массы тела крысы (доза для крыс, полученная в результате пересчета терапевтической дозы, рекомендованной для человека). Контрольной группе животных вводили 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Визуальное обследование животных для выявления отклонений в состоянии здоровья проводили по следующим параметрам: масса тела до введения соединений, внешний вид, потребление пищи и воды, активность, темперамент, состояние шерстного покрова, глаз, экскретов. За 18 ч до воздействия ульцерогена (спирта этилового 96%) животных лишали пищи при свободном доступе к воде, а за 2 ч до введения ульцерогена – доступа и к воде. На четвёртый день через 2 ч после введения апробируемого соединения, препарата сравнения и 0,9% раствора натрия хлорида крысам в/ж вводили ульцероген (спирт этиловый 96%) из расчета 1 мл/200 г массы животного. Через 2 ч после введения ульцерогена животных умерщвляли дислокацией шейных позвонков и проводили макроскопическое обследование слизистой оболочки желудка. Оценивали цвет, состояние слизистой желудка, подсчитывали количество крупных (d=2.5 мм и более), средних (d=1-2.5

мм), мелких (d — менее 1 мм) и полосовидных язв. Рассчитывали индекс Паулса (ИП) и гастропротекторную активность (ГПА) по формулам [13,32,68]:

$$\Pi = \frac{\text{среднее количество язв} \times \% \text{ животных с язвами} }{100\%}$$
 
$$\Gamma \Pi A = \frac{\Pi \Pi \text{ в контрольной группе}}{\Pi \Pi \text{ в опытной группе}}$$

#### 2.2.12. Определение иммуномодулирующего действия

Иммуномодулирующую активность (ИМА) соединений оценивали по функциональной активности нейтрофилов периферической крови в реакции фагоцитоза на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18-22 г на модели лекарственно-индуцированного иммунодефицита в/б введением циклофосфана в дозе 50 мг/кг за сутки до эксперимента. Препаратом сравнения являлся ликопид. Мышам в/ж вводили соединения в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> и препарат сравнения в дозе 1 мг/70 кг (средняя рекомендованная доза для человека) в пересчете на массу тела мыши в объёме 0,5 мл. Контрольной группе животных вводили 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Через 24 ч после введения животных умерщвляли дислокацией шейных позвонков, 100 мкл крови забирали в 100 мкл свежеприготовленного 5% раствора натрия цитрата, пробирки осторожно встряхивали и оставляли при комнатной температуре на 45-60 мин. После этого в пробирки добавляли 100 мкл 1% взвеси латекса и 100 мкл 0,1% раствора тетразолия синего. Пробирки помещали в термостат при температуре 37 °C на 30 мин. После термостатирования центрифугировали однократно при 1500 об/мин в течение 5-7 мин, сливали надосадочную жидкость, осадок ресуспендировали и делали мазок на предметном стекле, высушивали его, фиксировали в этаноле в течение 20 мин, окрашивали по Романовскому-Гимзе и микроскопировали под иммерсией. Подсчитывали на 100 нейтрофилов процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИН) и фагоцитарное число (ФЧ) [65].

Влияние на первичный иммунный ответ изучали на белых нелинейных мышах обоего пола массой 20-25 г. Опытную группу животных иммунизировали

в/б эритроцитами барана в дозе  $5 \times 10^6$  в объёме 0.5 мл, а затем через 2 ч в/ж вводили соединение в дозе 50 мг/кг в объеме 1 мл. Контрольной группе мышей вводили только эритроциты барана в дозе  $5 \times 10^6$  в объёме 0.5 мл. Выраженность иммунного ответа оценивали по количеству прямых IgM-антителообразующих клеток (IgM-AOK) селезёнки на 4-е сутки (пик развития IgM-ответа) после введения апробируемых соединений в реакции локального гемолиза эритроцитов барана по Ерне и Нордин. Для этого животных умерщвляли путем дислокации шейных позвонков с последующим выделением селезёнок [65].

Клеточные суспензии получали путем их гомогенизации в среде 199 в стеклянном гомогенизаторе. Суспензию клеток фильтровали через двойной капроновый фильтр и отмывали средой 199 один раз 5-7 мин в центрифуге при 1500 об/мин. Осадок ресуспендировали в охлаждённой среде 199, подсчитывали количество ядросодержащих клеток в камере Горяева и доводили их концентрацию до  $10^7$  клеток в 1 мл. Эритроциты барана предварительно трижды отмывали физиологическим раствором центрифугированием при 1500 об/мин и готовили 10% взвесь на среде 199.

Реакцию проводили пробирках химических круглодонных ультратермостате при температуре 45 °C: в пробирки наливали 0,75% раствор агарозы в объеме 3 мл, затем вносили последовательно 50 мкл взвеси спленоцитов и 20 мкл 10% взвеси эритроцитов барана. Осторожным покачиванием пробирок перемешивали агарозу с клетками и переносили на пластиковые чашки Петри, движениями чашки равномерно распределяли гель по круговыми Инкубировали чашки Петри в термостате при 37 °C в течение 60 мин. Затем вносили по 2 мл комплемента морской свинки в разведении 1:10 в каждую чашку Петри и вновь инкубировали при 37 °C в течение 60 мин. После инкубации чашки помещали в холодильник при 4 °C на 24 ч. В условиях *in vitro* клетки продолжали синтезировать антитела, которые лизировали эритроциты барана. Вокруг этих клеток наблюдались видимые макроскопически зоны гемолиза. Учет результатов проводили невооруженным глазом: подсчитывали число 30H гемолиза

(просветления). Каждая зона соответствует одной IgM-AOK. Число IgM-AOK рассчитывали на  $10^6$  ядросодержащих клеток.

На 7-е сутки после введения соединения животных умерщвляли путем дислокации шейных позвонков и забирали кровь с последующим определением в сыворотке уровня антител, который определяли в декомплементированной прогреванием при 56 °C в течение 30 мин сыворотке крови. Антитела против эритроцитов барана определяли реакцией гемагглютинации методом двукратных разведений в лунках полистироловых агглютинационных планшетов [65].

#### 2.2.13. Определение антидепрессивной активности

Оценку проявления антидепрессивной активности (АДА) полученных соединений проводили с использованием теста «вынужденного плавания» [28]. Соединения вводили в/б в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% растворе крахмала белым нелинейным мышам массой 18-25 г за 30 мин до помещения мышей в сосуд с водой. Сосуд в форме цилиндра с диаметром 10 см и высотой 30 см наполняли водой с температурой 27 °C до отметки 20 см. Животных помещали в этот сосуд таким образом, чтобы они не касались дна хвостом и не имели возможности выпрыгнуть. В течение 5 мин после погружения в воду регистрировали визуально все активные попытки животного выбраться из сосуда. Смена воды осуществлялась после каждой экспериментальной группы. Выделяли периоды плавания, клайминга И иммобилизации, определяли ИХ продолжительность в с. Плавание характеризуется активным использованием животными передних лап (без подъема над поверхностью воды) с целью передвижения вперед, в центр или вдоль стенок цилиндра. Клайминг направленные вверх движения передних лап вдоль стенок цилиндра. Период иммобилизации заключается в отсутствии активности кроме той, которая необходима для поддержания головы над поверхностью воды (движения хвостом или ограниченные движения конечностями). Препаратом сравнения являлся флуоксетин («АЛСИ Фарма», Россия), вводимый в/б в виде взвеси в 2% растворе крахмала в дозе 20 мг/кг, контролем -0.9% раствор натрия хлорида, вводимый аналогично. Об антидепрессивной активности судили по уменьшению периода иммобилизации и увеличению продолжительности плавания по сравнению с показателями контрольной группы [28].

#### 2.2.14. Определение анксиолитического действия

Опыт по изучению влияния соединений на уровень тревоги проводили на белых нелинейных мышах массой 18-22 г по методике «marble burying test» [196]. Для проведения эксперимента использовали индивидуальные клетки, которые заполняли плотно утрамбованными опилками на 5 см. В экспериментальной лаборатории соблюдали минимальный уровень шума и освещение в 100 лк. Животных предварительно помещали в индивидуальные клетки с подстилкой на 30 мин с целью ознакомления. После предварительной посадки опилки снова утрамбовывали и располагали на них 9 стеклянных шариков диаметром 1,5 см (схема 3 на 3), а также вводили исследумые соединения в/б в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% растворе крахмала. Через 30 мин после введения животных помещали в индивидуальные клетки с шариками на 30 мин, по истечении чего проводили подсчет процента зарытых шариков (погруженных в подстилку на 2/3). Препаратом сравнения являлся флуоксетин («АЛСИ Фарма», Россия), вводимый в/б в виде взвеси в 2% растворе крахмала в дозе 20 мг/кг, контролем – 0,9% раствор натрия хлорида, вводимый аналогично. Об анксиолитической активности судили по уменьшению процента зарытых шариков по сравнению с показателями контрольной группы [28].

#### 2.3. Методы статистической обработки результатов

Результаты изучения фармакологической активности полученных соединений биологическими методами обработаны статистически путем определения критерия Стьюдента с помощью программ Statistica 8.0, Microsoft Office Excel. Статистически достоверными считались результаты при р < 0,05 [11].

# 2.4. Методы компьютерного прогнозирования биологической активности и изучения их молекулярных свойств

Данные о предполагаемой биологической активности синтезированных соединений и специфичности связывания субстрат/метаболит получены при помощи компьютерной платформы way2drug.com (веб-ресурсы PASS Online, SMP). Исследование молекулярных свойств проводилось с использованием вебсервисов chemicalize.org, molinspiration.com, компьютерных программ MarvinSketch, BIOVIA Draw [109,141,156].

#### ГЛАВА 3. Обсуждение экспериментальных результатов

#### 3.1. Постановка задачи.

Известно, что введение в структуру соединений гетероциклических фармакофорных фрагментов 1,3,4-тиадиазола И бензо[d]тиазола способно приводить образованию производных противовоспалительной, К c антибактериальной, противоопухолевой, диуретической активностью [94,95,121,130,132,135,148,149,154,155,181,191,197]. Проведенные ранее испытания по включению данных фармакофоров в матрицу ароилпирувата выявили биологически активные соединения, обладающие противомикробным, гипогликемическим, анальгетическим и др. действием [9,85,169]. Вследствие этого, представляет интерес расширение этого класса производных путем 5-R-1,3,4-тиадиазола, а также бензо[d]тиазола введения в структуру электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в 5 и (или) 6 c последующим изучением фармакологической положении гетероцикла активности полученных соединений, в том числе, исследованием новых видов биологического действия.

Ранее показано, что модификация амидов до металлокомплексов приводит к образованию биологически активных соединений. Стоит отметить, что в реакцию комплексообразования включались только катионы двухвалентных эссенциальных металлов: медь (II), цинк (II), кадмий (II), ртуть (II), марганец (II), кобальт (II), никель (II) [166,169,173]. Кроме того, выявлено, что фрагмент тиофена обусловливает наличие антипролиферативной, противомикробной, анальгетической, противовоспалительной активности, поэтому замена в матрице ароилпировиноградных кислот арильного заместителя в 4 положении кислоты на тиенильный способна привести к образованию новых фармакологически активных соединений [116,183,187].

Также перспективным является расширение ряда галогенированных производных амидов ввиду потенциально высокой биологической активности полученных соединений [36,169].

 $\mathbf{C}$ биодоступности целью повышения химических соединений представляется актуальным получение новых водорастворимых соединений на основе 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с 2-амино-5-R-1,3,4тиадиазолом и 2-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -бензо[d]тиазолом. Следует отметить, что у известных бутеноатов гетариламмония не исследовано антигельминтное и Это было ларвицидное действие. учтено нами при планировании фармакологического скрининга новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4оксобут-2-еновых кислот.

# 3.2. Получение 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5- $\mathbb{R}^1$ -6- $\mathbb{R}^2$ -бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов

Одним из важнейших биофармацевтических свойств, оказывающих влияние на биодоступность, является растворимость в естественных средах организма. половина зарегистрированных в России фармацевтических субстанций не растворимы в воде [14,30]. Как было показано в главе 1, в ПГФА водорастворимые 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты получены гетариламмония, которые обладают выраженным биологическим действием противовоспалительным, антикоагулянтным (анальгетическим, И гипогликемическим) [9,34,48,58,60,79,80,86,163].

В продолжение исследований с целью синтеза новых биологически активных водорастворимых соединений нами прямым взаимодействием 4- (гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (1а-г) и 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола или 2-амино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-бензо[d]тиазола получены соответствующие 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты (2а-в) и 2-амино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты (2г-с). Реакция протекает в среде этанола при эквимолярном соотношении реагентов при температуре 20-25 °C (схема 15) [3,16,72,74,78]:

$$H_2N$$
  $\xrightarrow{N-N}$   $\xrightarrow{R^1}$   $\xrightarrow{R^2}$   $\xrightarrow{R^3}$   $\xrightarrow{$ 

1: R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (b), C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (г); 2: R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, R<sup>1</sup>=H (a), R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> (b), R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (b); R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (г); R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (e); R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), R=1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (з), R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (и); R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к), R=1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (л), R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (м); R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl, R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (н), R=1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (o); R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (п); R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (р), R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (c); 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S= (c); 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>= (c).

Бутеноаты 2а-с представляют собой бесцветные кристаллические соединения, растворимые в хлороформе, диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде (ДМФА), 1,4-диоксане, ацетонитриле, воде, нерастворимые в алканах.

Нами обнаружено, что в ряду бутеноатов 2а-в, содержащих фрагмент 1,3,4-тиадиазола, при введении заместителя в 5 положение гетероцикла (соединения 2б,в) наблюдается снижение выхода полученных производных. Среди соединений, имеющих фрагмент бензо[d]тиазола, производные 2д,ж,к,р с электроноакцепторным заместителем в арильном радикале были получены с выходом более 70%, однако при включении в структуру дополнительного хлора в 6 положение гетероцикла у соединения 2н его выход снизился.

Строение полученных соединений 2а-с доказано данными ИК-, ЯМР<sup>1</sup>Н- и ЯМР<sup>13</sup>С-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа (РСА). Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений 2а-с представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 Физико-химические характеристики 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4- (гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R $^1$ -6-R $^2$ -бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (2a-c)

Соеди-	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Вы- ход, %	Т. пл. (с разл.), °C	Мол. масса	Бругго- формула*
2a	2-C4H3S	Н	A <u>-2</u> 5	Na	84	123-125	299,33	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
26	2-C4H3S	CH <sub>3</sub>	D=0	-	56	128-130	313,35	C11H11N3O4S2
2в	2-C4H3S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	60	134-136	327,38	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2г	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	1111	Н	Н	64	156-158	348,40	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2д	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(100)	Н	CH <sub>3</sub>	75	157-159	390,84	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
2e	2-C4H3S	-	Н	CH <sub>3</sub>	48	143-145	362,42	C16H14N2O4S2
2ж	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	840	Н	OCH <sub>3</sub>	72	144-146	406,84	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
23	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	100	Н	OCH <sub>3</sub>	59	135-137	422,45	C22H18N2O5S
2и	2-C4H3S	-	Н	OCH <sub>3</sub>	78	132-134	378,42	C16H14N2O5S2
2ĸ	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3 <del>4</del> 5	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79	143-145	420,87	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
2л	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	9 <del>.4</del> 9	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68	156-158	436,48	C23H20N2O5S
2м	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	7 <del>.</del>	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	74	123-125	392,45	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
2н	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	341	Н	C1	47	194-196	411,26	C17H12Cl2N2O4S
2o	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	1.5	Н	<b>C</b> 1	53	146-148	426,87	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
2п	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	( <b>2</b> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	67	150-152	400,45	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
2p	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	72	153-155	404,87	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
2c	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	期刊	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82	164-166	376,45	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений 2а-с

Таблица 4

Coe-	ИК-с	пектр, ν	, см <sup>-1</sup>	
ди- не- ние	NH <sub>2</sub> , NH, ш	C¹=O	C <sup>4</sup> =O, C=N, C=C	Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д.
1	2	3	4	5
2a	3330	1700	1610ш , 1595	<b>A:</b> 6.94 с (1H, CH), 7.10-8.32 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (100%).
26	3120	1680	1635ш , 1595	<b>A:</b> 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.11 с (1H, CH), 7.19-8.08 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (100%).
2в	3080	1660	1630, 1605	A: 1.38 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.7 Γц), 2.92 κ (2H, CH <sub>2</sub> , J 5.7 Γц), 7.02 c (1H, CH), 7.23-8.97 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (76%);  Б: 1.38 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.7 Γц), 2.92 κ (2H, CH <sub>2</sub> , J 5.7 Γц), 4.62 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.23-8.97 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (24%).
2г	3070	1665	1640, 1600	<b>A:</b> 6.95 с (1H, CH), 7.01-8.06 м (10H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (90%); <b>Б:</b> 4.39 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.01-8.06 м (10H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (10%).

Продолжение Таблица 4

1	2	3	4	5
2д	3216	1660	1640, 1604	<b>A:</b> 2.37 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.95 с (1H, CH), 7.03-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (92%); <b>Б:</b> 2.37 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.45 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.03-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (8%).
2e	3210	1660	1620, 1595	<b>A:</b> 2.31 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.97 с (1H, CH), 7.22-8.18 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (86%); <b>Б:</b> 2.31 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.22-8.18 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (14%).
2ж	2936	1664	1620, 1590	<b>A:</b> 3.69 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.95 с (1H, CH), 7.02-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (82%); <b>Б:</b> 3.69 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.43 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.02-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (18%).
23	2920	1670	1630, 1608	<b>A:</b> 3.70 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.75 с (1H, CH), 7.11-8.38 м (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (89%); <b>Б:</b> 3.70 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.61 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.11-8.38 м (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (11%).
2и	3165	1670	1615m , 1585	<b>A:</b> 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.95 с (1H, CH), 7.19-8.14 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (84%); <b>Б:</b> 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.49 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.19-8.14 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (16%).
2к	3232	1665	1610ш , 1590	A: 1.22 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Γη), 4.03 κ (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Γη), 6.95 c (1H, CH), 7.01-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (79%); <b>Б</b> : 1.22 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Γη), 4.03 κ (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Γη), 4.52 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.01-8.01 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (21%).
2л	3208	1664	1630, 1608	A: 1.27 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Γμ), 3.89 κ (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Γμ), 6.72 c (1H, CH), 7.08-8.11 м (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (89%); <b>Б</b> : 1.27 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Γμ), 3.89 κ (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Γμ), 4.61 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.08-8.11 м (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (11%).
2м	3150	1665	1610ш , 1590	<b>A:</b> 1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Гц), 4.08 к (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Гц), 7.02 с (1H, CH), 7.10-8.66 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (67%); <b>Б:</b> 1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.4 Гц), 4.08 к (2H, CH <sub>2</sub> O, J 7.4 Гц), 4.60 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.10-8.66 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (33%).
2н	3304	1640	1600, 1580	<b>A:</b> 7.04 с (1H, CH), 7.20-8.09 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (75%); <b>Б:</b> 4.53 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20-8.09 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (25%).

Продолжение Таблица 4

1	2	3	4	5
20	2944	1648	1608, 1585 ш	<b>A:</b> 6.86 c (1H, CH), 7.20-8.64 m (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (87%); <b>B:</b> 4.68 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20-8.64 m (13H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (13%).
2π	2920	1650	1600, 1580	<b>A:</b> 2.18 c (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.81 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.93 c (1H, CH), 7.04-7.99 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (94%); <b>Б:</b> 2.18 c (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.81 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.42 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.04-7.99 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (6%).
2p	3312	1656	1610, 1590	<b>A:</b> 2.18 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 6.82 с (1H, CH), 7.04-7.97 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (92%); <b>Б:</b> 2.18 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 4.45 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.04-7.97 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (8%).
2c	3140	1680	1650, 1605	A: 2.32 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.43 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.99 c (1H, CH), 7.08-7.96 м (8H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NH) (100%).

ИК-спектры\* соединений 2а-с имеют уширенную полосу поглощения валентных колебаний  $H_2N$  и NH-групп в области 2920-3330 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения группы  $C^1$ =O в области 1640-1700 см<sup>-1</sup>, группы  $C^4$ =O и C=C, C=N связей в области 1580-1650 см<sup>-1</sup>, которые зачастую также уширены.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н\*\* солей 2а-с присутствуют сигналы протонов соответствующих заместителей в гетероцикле, синглет винильного протона при 6.72-7.11 м.д., группа сигналов ароматических протонов с наложением сигналов протонов  $H_2$ N и NH групп при 7.01-8.97 м.д. Отмечено, что в спектрах соединений 2в-р имеется синглет протонов метиленовой группы различной интенсивности при 4.39-4.68 м.д., указывающий на наличие  $\beta$ -дикетонной формы  $\mathbf{b}$ . Из этого следует, что данные соединения находятся в растворе ДМСО- $\mathbf{d}_6$  в виде таутомерных форм  $\mathbf{A}$  и  $\mathbf{b}$  с преобладанием кетоенольной формы  $\mathbf{A}$  (67-94%). Соединения 2a,6,с присутствуют в растворе ДМСО- $\mathbf{d}_6$  только в кетоенольной форме  $\mathbf{A}$  (схема 15). Спектры ЯМР<sup>13</sup>С\*\* соединений 2a,г,е,и,о,с характеризуются наличием сигнала  $\mathbf{C}^1$ =О при 162.95-163.16 м.д., сигнала углерода  $\mathbf{C}^2$  при 181.44-186.28 м.д., сигнала винильного углерода  $\mathbf{C}^3$  при 98.77-102.37 м.д., а также сигнала  $\mathbf{C}^4$ =О при 164.76-168.01 м.д.

<sup>\*</sup> Здесь и далее ИК-спектры записаны в виде пасты в вазелиновом масле

 $<sup>^{**}</sup>$  Здесь и далее спектры ЯМР $^{1}$ Н и ЯМР $^{13}$ С сняты в ДМСО- $d_{6}$ 

Строение соединений 2а,е,и подтверждено данными РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (рис. 1-3).

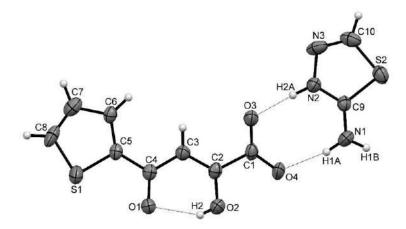


Рис. 1. Структура соединения 2а по данным РСА.

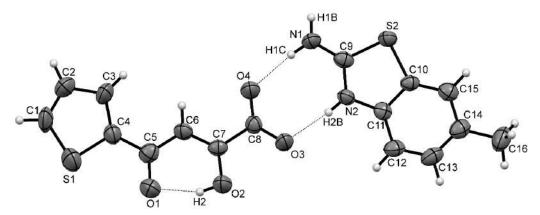


Рис. 2. Структура соединения 2е по данным РСА.

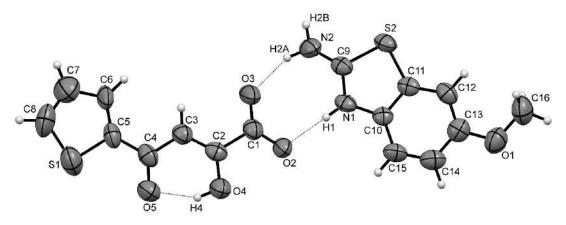


Рис. 3. Структура соединения 2и по данным РСА.

Согласно данным РСА, соединения 2а,е,и кристаллизуются в центросимметричных пространственных группах. Анионы во всех трех структурах обладают близкой геометрией. Бензотиазольные и тиадиазольный циклы плоские в пределах 0.02 Å. Открытоцепные фрагменты анионов также практически плоские с развернутыми под небольшими углами тиофеновыми

циклами. В соединении 2е тиофеновый фрагмент разупорядочен по двум позициям с близкой заселенностью вследствие либрации цикла относительно связи  $S^{1}$ – $C^{4}$  (на рис. 2 атомы минорной компоненты разупорядочения не отображены для облегчения восприятия). Связи  $C^2$ – $O^2$  (1.332(7) Å, 2a),  $C^7$ – $O^2$  $(1.316(5) \text{ Å}, 2e), C^2-O^4$  (1.319(6) Å, 2u) заметно длиннее связей  $C^4=O^1$  (1.264(7), 2u)2а),  $C^5 = O^1$  (1.256(6), 2e),  $C^4 = O^5$  (1.257(6) Å, 2и). Данный факт свидетельствует о том, что атомы водорода енольных гидроксильных групп локализуются преимущественно на одном из кислородных атомов  $O^2$  (2a и 2e) и  $O^4$  (2и), участвуя в образовании ВВС с кетонными карбонильными группами (табл. 5). Атомы водорода  $H^{2A}$  (2a),  $H^{2B}$  (2e),  $H^{I}$  (2u) однозначно локализуются на эндоциклических атомах азота. Распределение длин связей  $N^2$ – $C^9$  (1.324(7) Å, 2a),  $N^2-C^9$  (1.335(6) Å, 2e),  $N^1-C^9$  (1.331(7) Å, 2n),  $N^1=C^9$  (1.299(8) Å, 2a),  $N^1=C^9$ (1.315(6) Å, 2e) и  $N^2=C^9$  (1.296(7) Å, 2u) позволяет сделать вывод, что положительные заряды в катионах делокализованы, но в большей степени сосредоточены на экзоциклических иминогруппах. В кристаллических упаковках группы NH и NH<sub>2</sub> катионов образуют водородные связи с атомами кислорода карбоксилатных групп анионов. Наличие межмолекулярных водородных связей (MBC) между группами NH<sub>2</sub> и двумя разными анионами в каждом из кристаллов приводит к образованию бесконечных цепочек (табл. 5).

> Таблица 5 Геометрия волородных связей в кристаллах 2a.e.и

	т сометрия водородных связен в криставнах га;е;и								
Соеди-	$D ext{-} ext{H}\cdots ext{A}$	<i>D</i> –H, Å	H⋯ <i>A</i> , Å	D··· $A$ , Å	<i>D</i> − <i>H</i> ··· <i>A</i> , °				
	$O^2$ – $H^2$ ··· $O^1$	0.84(6)	1.98 (9)	2.563 (6)	126 (7)				
	$N^{I}$ - $H^{IA}$ ···O <sup>4</sup> [x, y, z-1]	0.88(3)	2.00 (4)	2.853 (8)	163 (8)				
2a	$N^{I}$ — $H^{IB}$ ···O <sup>2</sup> [0.5-x, y-0.5, z-0.5]	0.87(8)	2.35 (8)	2.979 (7)	129 (6)				
	$N^{I}$ — $H^{IB}$ ···O <sup>4</sup> [0.5–x, y–0.5, z–0.5]	0.87 (8)	2.07 (8)	2.902 (7)	159 (7)				
	$N^2 - H^{2A} \cdot \cdot \cdot O^3 [x, y, z-1]$	0.88(3)	1.77 (3)	2.648 (7)	171 (7)				
	$O^2$ – $H^2$ ··· $O^I$	0.84(2)	1.76 (3)	2.556 (4)	157 (5)				
20	$N^{I}-H^{IB}\cdots O^{3}[x, 0.5-y, z+0.5]$	0.84(2)	2.00(2)	2.811 (4)	162 (4)				
2e	$N^{I}$ – $H^{IC}$ ···O <sup>4</sup>	0.88(2)	1.91 (2)	2.768 (4)	165 (4)				
	$N^2$ – $H^{2B}$ ···O <sup>3</sup>	0.84(2)	1.88 (2)	2.718 (4)	173 (4)				
	$N^{I}$ – $H^{I}$ ···O <sup>2</sup>	0.86(2)	1.88 (2)	2.739 (5)	174 (4)				
2и	$N^2$ – $H^{2A}$ ···O <sup>3</sup>	0.89(2)	1.93 (3)	2.752 (6)	153 (5)				
	$N^2-H^{2B}\cdots O^2$ [x, 1.5-y, z-0.5]	0.84(2)	2.15 (4)	2.877 (6)	145 (5)				
	$O^4$ – $H^4$ ··· $O^5$	0.87 (5)	1.74 (5)	2.540 (4)	151 (5)				

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

Ранее на основе реакции 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с различными гетероциклическими аминами были синтезированы амиды, обладающие высокой биологической активностью (см. главу 1). Нами были получены уже известные амиды 4а-е,3,5а-в,д,л,м,п, содержащие фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, в качестве исходных соединений для дальнейших химических модификаций [19,34,36,56,59,60,79,86,169].

В продолжение исследований с целью введения новых фармакофорных фрагментов путем вариативной замены заместителей как в гетероциклической части, так и в 4 положении 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты, нами впервые синтезированы 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамиды (4ж,и,5г,е-к,н,о,р-ч) с использованием данного метода. Реакция протекает в среде безводного хлороформа, 1,2-дихлорэтана или 1,4-диоксана при температуре 20-25 °C при эквимолярном соотношении реагентов, целевые продукты получены с хорошими выходами (схема 16) [75,78,88,165]:

Схема 16

3:  $R=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3C_6H_4$  (b),  $4-CH_3OC_6H_4$  (b),  $4-CIC_6H_4$  (c),  $2-C_4H_3S$  (d); 4:  $R^1=H$ ,  $R=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3OC_6H_4$  (b),  $4-CIC_6H_4$  (b);  $R^1=CH_3$ ,  $R=C_6H_5$  (c),  $4-CH_3OC_6H_4$  (d),  $4-CIC_6H_4$  (e),  $2-C_4H_3S$  (b);  $R^1=C_2H_5$ ,  $R=C_6H_5$  (d),  $4-CH_3C_6H_4$  (e),  $4-CH_3C_6H_4$  (f),  $4-CIC_6H_4$  (g),  $2-C_4H_3S$  (g);  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R=C_6H_5$  (d),  $4-CH_3C_6H_4$  (e),  $4-CH_3OC_6H_4$  (f),  $4-CH_3C_6H_4$  (g),  $4-CH_3OC_6H_4$  (g),  $4-CIC_6H_4$  (g), 4-

Амиды 4ж,и,5г,е-к,н,о,р-ч – белые, желтые или оранжевые кристаллические соединения, растворимые в ДМСО, малорастворимые в 1,4-диоксане, 1,2-дихлорэтане, четыреххлористом углероде, ДМФА, нерастворимые в воде, гексане.

Индивидуальные физико-химические характеристики синтезированных амидов 4 представлены в главе 4. Индивидуальные физико-химические характеристики полученных амидов 5 представлены в таблице 6. Строение соединений 4,5 подтверждено данными ИК-, ЯМР¹Н-спектроскопии (табл. 7), ЯМР¹ЗС-спектроскопии, элементного анализа.

Таблица 6 Физико-химические характеристики 4-(гет)арил-N-(5-R $^1$ -6-R $^2$ -бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов (5г,е-к,н,о,р-ч)

$$\begin{array}{c|c} R^1 \\ \hline \\ Q_{\cdot,H} & S \end{array}$$

Сое- ди- нение	R	$\mathbb{R}^1$	R <sup>2</sup>	Вы- ход, %	Т. пл. (с разл.), °С	Мол. масса	Брутто- формула*
5г	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	Н	69	197-199	330,38	$C_{15}H_{10}N_2O_3S_2$
5e	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	81	214-216	352,41	$C_{19}H_{16}N_2O_3S$
5ж	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	63	208-210	368,41	$C_{19}H_{16}N_2O_4S$
53	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	H	CH <sub>3</sub>	80	212-214	344,41	$C_{16}H_{12}N_2O_3S_2$
5и	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	83	209-211	354,38	$C_{18}H_{14}N_2O_4S$
5к	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	74	203-204	368,41	$C_{19}H_{16}N_2O_4S$
5н	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	H	OCH <sub>3</sub>	48	204-206	360,41	$C_{16}H_{12}N_2O_4S_2$
50	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	208-210	368,41	$C_{19}H_{16}N_2O_4S$
5p	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66	202-204	374,43	$C_{17}H_{14}N_2O_4S_2$
5c	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	C1	75	222-224	372,83	$C_{18}H_{13}CIN_2O_3S$
5т	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	C1	68	214-216	388,82	$C_{18}H_{13}CIN_2O_4S$
5y	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Cl	89	228-230	393,24	$C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3S$
5ф	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	C1	79	215-217	364,83	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
5x	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	62	216-218	366,43	$C_{20}H_{18}N_2O_3S$
5ц	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	72	215-217	382,43	$C_{20}H_{18}N_2O_4S$
5ч	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	63	214-216	386,85	$C_{19}H_{15}CIN_2O_3S$

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 7 Спектральные характеристики соединений 4ж,и,5г,е-к,н,о,р-ч

Coe-	ИК-с	пектр, ν,	см <sup>-1</sup>	
ди-	2		C4=O,	Corres MADIU S
не-	NHCO	<u>CO</u> NH	C=N,	Спектр ЯМР¹Н, б, м.д.
ние	25 78		C=C	
1	2	3	4	5
			22.	<b>В</b> : 2.64 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.02 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.12-8.15 м
4ж	3232	1692	1616,	(4H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH) (57%);
- TA	3232	10)2	1600	$\Gamma$ : 2.64 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.61 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12-8.15 M
				(4H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , NH) (43%).
				<b>В</b> : 1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.4 Гп), 2.95 к (2H, CH <sub>2</sub> ,
				$\int 5.4 \Gamma$ и), 7.06 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.22-8.19 м (4H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ,
4и	3256	1695	1656,	NH) (68%);
	3 1500	200	1592	Γ: 1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.4 Γη), 2.95 κ (2H, CH <sub>2</sub> ,
				J 5.4 Гц), 4.58 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.22-8.19 м (4H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ,
	Ti		-	NH) (32%).
			1609,	<b>В</b> : 6.96 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.08-8.12 м (8H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH) (78%);
5г	3252	1687	1580	$\Gamma$ : 4.52 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.08-8.12 m (8H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,
			1560	NH) (22%).
				<b>B</b> : 2.38 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.51 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.05 c (1H,
S2.03			1612,	C <sup>3</sup> H), 7.16-8.21 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (68%);
5e	3264	1688	1592	Γ: 2.38 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.51 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.67 c (2H,
				CH <sub>2</sub> ), 7.16-8.21 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (32%).
			1612,	<b>B</b> : 2.46 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.92 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.90 c (1H, $C^3$ H), 7.10-8.16 M (8H, $C_6$ H <sub>4</sub> , $C_6$ H <sub>3</sub> , NH) (91%);
5ж	3256	1688	1512,	$\Gamma$ : 2.46 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.92 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.67 c (2H,
			1500	CH <sub>2</sub> ), 7.10-8.16 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (9%).
8				
53	3256	1696	1624,	<b>В</b> : 2.29 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.95 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.06-8.17 м
		18	1596	(7H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (100%).
			1616	<b>B</b> : 3.87 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.82 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.23-
5и	3264	1688	1616,	8.01 M (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (71%);
			1590	Γ: 3.87 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.66 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.23-
	5	5 %	Ni i	8.01 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (29%). <b>В</b> : 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.84 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.82 с (1H,
				С <sup>3</sup> H), 7.05-8.03 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (55%);
5к	3264	1688	1612,	$\Gamma$ : 2.42 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.84 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.67 c (2H,
	J201	1000	1592	$CH_2$ ), 7.05-8.03 M (8H, $C_6H_4$ , $C_6H_3$ , NH) (45%).
1				

Продолжение Таблица 7

1	2	3	4	5
5н	3248	1688	1612, 1596	<b>B</b> : 3.88 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.99 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.22-8.97 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (84%); Γ: 3.88 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.60 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.22-8.97 м (9H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (16%).
50	3264	1688	1620, 1592	<b>B</b> : 1.29 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.5 Гц), 3.94 к (2H, CH <sub>2</sub> O, J 3.3 Гц), 6.79 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.03-8.06 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (67%); Γ: 1.29 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.5 Гц), 3.94 к (2H, CH <sub>2</sub> O, J 3.3 Гц), 4.68 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.03-8.06 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (33%).
5p	3260	1680	1610, 1590	<b>B</b> : 1.32 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.4 Γη), 4.06 κ (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.00 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.19-8.13 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (100%).
5c	3256	1692	1608, 1592	<b>B</b> : 2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.02 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.23-8.26 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (100%).
5т	3240	1688	1612, 1580	<b>B</b> : 3.89 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.04 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.13-8.20 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (87%); Γ: 3.89 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.50 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.13-8.20 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (13%).
5y	3264	1696	1624, 1600	<b>B</b> : 6.41 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.19-7.93 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (95%); Γ: 4.35 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.19-7.93 м (8H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (5%).
5ф	3256	1696	1612, 1592	<b>B</b> : 7.00 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.17-8.29 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (83%); Г: 4.51 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.17-8.29 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , NH) (17%).
5x	3264	1688	1624, 1596	<b>B</b> : 2.23 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.41 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.96 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.14-8.03 м (7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH) (75%); Γ: 2.23 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.41 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.49 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.14-8.03 м (7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH) (25%).
5ц	3288	1696	1615, 1608	<b>B</b> : 2.34 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.41 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.86 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.88 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.02-8.05 м (7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH) (100%).
5ч	3272	1696	1632, 1608	<b>B</b> : 2.21 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.44 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.13-8.13 м (7H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , NH) (100%).

Среди амидов 4ж,и, содержащих фрагмент 1,3,4-тиадиазола, нами обнаружено, что при увеличении алкильной цепи в 5 положении гетероцикла выход соединений снижается. Также отмечено, что у веществ, имеющих в

структуре бензо[d]тиазол, наблюдается уменьшение выхода целевых продуктов при замене метильной группы на метокси-группу в *пара*-положении арильного фрагмента у соединений 5е,ж и 5с,т, тогда как в случае амидов 5х,ц, содержащих в 5 и 6 положениях электронодонорные группы, зависимость обратная.

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

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 С $^{4}$ =О и С=N, С=С связей в области 1580-1632 см $^{-1}$ .

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н 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.

ЯМР¹Н 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 бензо[d]тиазоле, а также группу сигналов ароматических протонов при 7.02-8.97 м.д., на которую накладывается синглет протона NH-группы.

Выявлено, что в спектрах ЯМР¹Н соединений 4ж,и,5г,е,ж,и,к,н,о,т-х наблюдается синглет двух протонов метиленовой группы  $\beta$ -углеродного атома низкой интенсивности при 4.35-4.68 м.д. Таким образом, эти амиды существуют в растворах ДМСО- $d_6$  в двух формах: кетоенольной  $\mathbf{B}$  и  $\beta$ -дикетонной  $\mathbf{\Gamma}$ , что согласуется с полученными ранее данными [2,34,56,60,86,169]. Соединения 53, $\mathbf{p}$ , $\mathbf{c}$ , $\mathbf{q}$ , $\mathbf{q}$  в растворе ДМСО- $\mathbf{d}_6$  енолизованы нацело и содержат 100% кетоенольной формы  $\mathbf{B}$  (схема 16).

Спектры ЯМР $^{13}$ С соединений 5е,к,х характеризуются наличием сигнала  $C^{1}$ =О при 165.85-169.38 м.д., сигнала углерода  $C^{2}$  при 183.74-188.48 м.д., сигнала

винильного углерода  $C^3$  при 97.5-105.65 м.д., а также сигнала  $C^4$ =О при 174.76-179.03 м.д.

В масс-спектре соединения 5и содержится молекулярный ион с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 354 (17.92), а также фрагментные ионы 208 (100) [CONH-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 180 (40.29) [NH-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 165 (47.39) [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 106 (39.72) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COH], 69 (99.70) [CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>], что подтверждает его строение.

Масс-спектр амида 5к имеет молекулярный ион с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 368 (12.25), а также фрагментные ионы 208 (100) [CONH-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 180 (59.82) [NH-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 165 (55.23) [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS]<sup>+</sup>, 119 (77.49) [4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 69 (76.66) [CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>], что согласуется с его структурой.

В масс-спектре соединения 5ц обнаружен пик молекулярного иона с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 382 (7.01), а также фрагментные ионы 205 (89.01) [CONH-C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NS]<sup>+</sup>, 178 (67.86) [4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCHCH(OH)]<sup>+</sup>, 163 (30.12) [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NS]<sup>+</sup>, 135 (100.00) [4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 69 (39.28) [CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>], что подтверждает его строение.

#### 3.4. Получение 4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов

Лекарственные препараты, содержащие В составе бром, применяются в медицине, в частности, для воздействия на центральную и периферическую нервную анальгетический, систему, оказывают спазмолитический, а также бронходилатирующий и отхаркивающий эффект [33,84]. В настоящее время ведется поиск новых галогенсодержащих соединений потенциальных фармацевтических субстанций, например, обнаружены производные с выраженным антиагрегационным действием [7,100].

Ранее показано, что при галогенировании 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2еновых кислот. их эфиров И ариламидов происходит образование соответствующих 3-галогенпроизводных, изучена их противомикробная и болеутоляющая активность [120,158]. Также получены бромированные производные амидов ароилпировиноградных кислот, обладающие выраженным антимикробным, анальгетическим и гипогликемическим действием [43,76,86,169].

В продолжение работ нами синтезированы новые 4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамиды (ба-и) в ходе реакции гетариламидов

46,д,ж,5г,з,н,р,ф,ц с бромом. Реакция протекает при температуре 20-25 °C в среде безводного хлороформа при эквимолярном соотношении реагентов (схема 17) [78,81]:

Схема 17

**6:** R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=H (a), CH<sub>3</sub>, (б); R=2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> (в), R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (г), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (д), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> (е), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (ж), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Cl (3); R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (и).

Бутанамиды 6а-и являются бесцветными или жёлтыми кристаллическими соединениями, растворимыми в ДМСО, ДМФА, бензоле, малорастворимыми в 1,2-дихлорэтане, нерастворимыми в алканах, воде, четыреххлористом углероде.

Индивидуальные физико-химические характеристики бутанамидов 6а-и приведены в таблице 8. Строение соединений 6а-и подтверждено данными ИК-, ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопии (табл. 9), ЯМР<sup>13</sup>С-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также элементным анализом.

В ряду соединений 6а,б, содержащих фрагмент 1,3,4-тиадиазола и метоксигруппу в *пара*-положении арильного радикала, при увеличении алкильной цепи в 5 положении гетероцикла отмечается значительный рост выхода вещества 6б. Кроме того, установлено, что среди бутанамидов, имеющих в структуре тиенил и фрагмент бензо[d]тиазола, введение электронодонорной группы в 6 положение гетероцикла (соединения 6д,е,ж) приводит к снижению выхода в сравнении с незамещенным производным 6г.

## Физико-химические характеристики

4-(гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов (ба-и)

Сое- дине- ние	R	$\mathbb{R}^1$	$\mathbb{R}^2$	Вы- ход, %	Т. пл. (с разл.), °С	Мол, масса	Бругто-формула*
6a	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	(3 <del>, 4</del> )	53	146-148	384,21	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
6б	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	-	94	135-137	398,23	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
6в	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub>	-	92	120-122	374,23	$C_{11}H_8BrN_3O_3S_2$
6г	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	Н	74	110-112	409,28	$C_{15}H_9BrN_2O_3S_2$
6д	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	CH <sub>3</sub>	53	107-109	423,30	$C_{16}H_{11}BrN_2O_3S_2$
6e	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	OCH <sub>3</sub>	72	131-133	439,30	$C_{16}H_{11}BrN_2O_4S_2$
6ж	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	46	105-107	453,33	$C_{17}H_{13}BrN_2O_4S_2$
63	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	Cl	84	118-120	443,72	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
6и	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	47	125-127	461,33	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 9

#### Спектральные характеристики соединений ба-и

Coe-	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup>		
дине-	<u>NН</u> СОш	C <sup>2</sup> =0, C <sup>4</sup> =0, NH <u>CO</u> , C=N, C=C	Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н, δ, м.д.
6a	3184	1752, 1704, 1648, 1624	3.90 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.88 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.07-8.38 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.83 c (1H, NH), 9.20 c (1H, CH=N).
6б	3136	1744, 1688, 1664, 1596	2.58 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.84 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.06 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.08-7.86 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.30 с (1H, NH).
6в	3224	1752, 1696, 1664	2.59 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.22 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.32-8.10 м (3H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ), 8.31 c (1H, NH).
6г	2968	1752, 1688, 1668, 1592	$7.00$ с (1H, $C^3$ H), $7.12$ -8.27 м (7H, $C_4$ H <sub>3</sub> , $C_6$ H <sub>4</sub> ), $8.45$ с (1H, NH).
6д	2960	1752, 1692, 1652, 1592	2.34 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.07 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.12-8.23 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.49 c (1H, NH).
6e	3248	1744, 1712, 1684, 1592	3.95 c (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.20 c (1H, C <sup>3</sup> H), 7.28-8.12 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.31 c (1H, NH).
6ж	3192	1744, 1712, 1644	1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 5.6 Гц), 4.04 к (2H, CH <sub>2</sub> O, J 5.6 Гц), 6.99 с (1H, CH), 7.13-8.22 м (6H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 8.31 с (1H, NH).
63	2864	1744, 1720, 1680, 1584	7.20 с (1H, $C^3$ H), 7.26-8.03 м (6H, $C_4$ H <sub>3</sub> , $C_6$ H <sub>3</sub> ), 8.31 с (1H, NH).
6и	2952	1756, 1712, 1688, 1632	2.35 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.00 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.05-8.12 м (6H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 8.44 с (1H, NH).

ИК-спектры соединений 6а-и имеют уширенную полосу поглощения NH-группы в области 2864-3248 см $^{-1}$ , полосы поглощения двух карбонильных групп  $C^2$ =O и  $C^4$ =O  $\beta$ -диоксофрагмента, амидной карбонильной группы, а также C=N, C=C связей в области 1584-1756 см $^{-1}$ .

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н соединений 6а-и, кроме сигналов протонов соответствующих заместителей в гетероцикле и гетарильном радикале, присутствуют синглет протона С<sup>3</sup>Н-группы при 6.88-7.22 м.д., группа сигналов ароматических протонов при 7.07-9.20 м.д., а также синглет протона NH-группы при 8.30-8.83 м.д.

Спектры ЯМР $^{13}$ С соединений 6а-г,ж характеризуются наличием сигнала С $^{1}$ =О при 163.47-169.08 м.д., сигнала углерода С $^{2}$  при 180.58-183.42, сигнала углерода С $^{3}$  при 55.64-63.82 м.д., а также сигнала С $^{4}$ =О при 180.80-184.03 м.д.

Согласно установленным спектральным характеристикам, бутанамиды 6а-и не енолизованы и существуют в растворе ДМСО- $d_6$  и в твердом состоянии в  $\beta$ -дикетоформе, что соотносится с данными литературы для родственных соединений [36,86,169].

Масс-спектр бутанамида 6в не содержит молекулярного иона, но имеет фрагментные ионы 258/260 (1.87) [M-NH- $C_3H_3N_2S$ ]<sup>+</sup>, 230/232 (3.50) [M-CO-NH- $C_3H_3N_2S$ ]<sup>+</sup>, 142 (100.00) [CO-NH- $C_3H_3N_2S$ ]<sup>+</sup>, 115 (35.72) [H<sub>2</sub>N- $C_3H_3N_2S$ ]<sup>+</sup>, 111 (100.00) [ $C_4H_3S$ -CO]<sup>+</sup>, 100 (17.09) [ $C_3H_3N_2S$ ]<sup>+</sup>, что не противоречит предложенной структуре соединения.

## 3.5. Взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом

Для альтернативного введения в исходную матрицу 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот бензо[d]тиазольного фрагмента нами было принято об нуклеофильного решение использовании В качестве реагента гидразинобензо[d]тиазола, который выступать роли может носителя фармакофорной группировки для синтеза новых биологически соединений, обладающих антиоксидантным, противовирусным, антимикробным, противоопухолевым и противотуберкулезным действием [104,117,168,175, 179,185,193].

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

Нами впервые получены 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновые кислоты (7а-ж) при взаимодействии 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (1а-ж) с 2-гидразинобензо[d]тиазолом. Реакция протекает при температуре 20-25 °C в среде этанола при эквимолярном соотношении реагентов с хорошим выходом целевых соединений (схема 18) [23,73,78,177]:

Схема 18

1: R=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (в), 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (г), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (ж); 7: R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (д), 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (е), 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (ж); 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>=

Кислоты 7а-ж представляют собой белые или желтые кристаллические соединения, растворимые в ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксане, ацетонитриле, нерастворимые в воде, гексане.

Индивидуальные физико-химические характеристики полученных соединений 7а-ж приведены в таблице 10. Строение кислот 7а-ж подтверждено данными ИК-, ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопии (табл. 11), масс-спектрометрии, а также элементным анализом.

Таблица 10

Физико-химические характеристики 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4- (гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот (7а-ж)

Соеди-	R	Выход, %	Т. пл., °С	Мол. масса	Брутто- формула*
7a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	196-198	339,37	$C_{17}H_{13}N_3O_3S$
76	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	206-208	353,39	$C_{18}H_{15}N_3O_3S$
7в	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	181-183	369,39	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
7г	4-C1C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	198-200	373,81	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
7д	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	76	206-208	389,43	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
7e	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	78	223-225	389,43	$C_{21}H_{15}N_3O_3S$
7ж	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	70	193-195	345,40	$C_{15}H_{11}N_3O_3S_2$

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 11 Спектральные характеристики соединений 7а-ж

Coe-	ИК-с	пектры, ν	, см <sup>-1</sup>	
ди- не- ние	NH- NH, ш	<u>СО</u> ОН	C <sup>4</sup> =O, C=N, C=C	Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д.
1	2	3	4	5
7a	3440	1692	1636, 1600	Д: 7.04 с (1H, $C^3$ H), 7.13-7.95 м (9H, $C_6$ H <sub>5</sub> , $C_6$ H <sub>4</sub> ), 8.56 уш. с (1H, NH), 12.30 уш. с (1H, NH) (73%); Е: 4.43 с (2H, $C_6$ H <sub>2</sub> ), 7.13-7.95 м (9H, $C_6$ H <sub>5</sub> , $C_6$ H <sub>4</sub> ), 8.56 уш. с (1H, NH), 12.30 уш. с (1H, NH) (27%).
76	3424	1690	1625, 1600	Д: 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.05 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.12-7.87 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.39 уш. с (1H, NH), 12.23 уш. с (1H, NH) (71%); Е: 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12-7.87 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.39 уш. с (1H, NH), 12.23 уш. с (1H, NH) 4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ) (29%).
7в	3440	1676	1630, 1600	Д: 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.05 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.13-7.96 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.53 уш. с (1H, NH), 12.33 уш. с (1H, NH) (52%); Е: 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.13-7.96 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.53 уш. с (1H, NH), 12.33 уш. с (1H, NH) (48%).
7г	3392	1685	1616, 1595	Д: 7.06 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.12-7.97 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.47 уш. с (1H, NH), 12.27 уш. с (1H, NH) (73%); Е: 4.42 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12-7.97 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.47 уш. с (1H, NH), 12.27 уш. с (1H, NH) (27%).

Продолжение Таблица 11

1	2	3	4	5
7д	3424	1692	1620, 1600	Д: 7.03 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.11-8.10 м (11H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.41 уш. с (1H, NH), 12.30 уш. с (1H, NH) (61%); Е: 4.50 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.11-8.10 м (11H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.41 уш. с (1H, NH), 12.30 уш. с (1H, NH) (39%).
7e	3576	1672	1618, 1595	Д: 7.06 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.12-8.08 м (11H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.77 уш. с (1H, NH) (57%); Е: 4.59 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12-8.08 м (11H, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.77 уш. с (1H, NH) (43%).
7ж	3416	1704	1660, 1605	Д: 7.06 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.13-7.94 м (7H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.51 уш. с (1H, NH), 12.45 уш. с (1H, NH) (51%); E: 4.40 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.13-7.94 м (7H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.51 уш. с (1H, NH), 12.45 уш. с (1H, NH) (49%).

Нами обнаружено, что при введении в *пара*-положение арильного радикала электронодонорных заместителей у соединений 76,в наблюдается увеличение выхода по сравнению с незамещенной кислотой 7а. Кроме того, замена 1-нафтильного фрагмента на 2-нафтильный (соединения 7д,е) не приводит к значительному изменению величины выхода.

В ИК-спектрах кислот 7а-ж наблюдается уширенная полоса поглощения двух NH-групп в области 3392-3576 см<sup>-1</sup>, полосы поглощения групп: <u>CO</u>OH в области 1672-1704 см<sup>-1</sup>,  $C^4$ =O и C=C, C=N связей в области 1595-1660 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>Н соединений 7а-ж, помимо сигналов ароматических протонов и связанных с ними заместителей, имеются синглет винильного протона при 7.03-7.06 м.д., а также два уширенных сингнала двух протонов гидразинного фрагмента при 8.39-8.66 м.д. и 12.23-12.77 м.д.

По данным ЯМР¹Н-спектров, соединения 7а-ж существуют в растворах в двух формах: кетоенгидразинной Д и β-кетогидразонной Е. Форма Е характеризуется наличием синглета двух протонов метиленовой группы β-углеродного атома при 4.40-4.59 м.д. Таким образом, соединения 7а-ж существуют в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> как равновесные смеси двух таутомерных форм с преимущественным содержанием формы Д (51-73%) (схема 18). Спектральные характеристики 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот (7а-ж) согласуются с данными родственных структур [64,86].

В масс-спектре кислоты 7а присутствует молекулярный ион с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 339 (6.79), а также фрагментные ионы: 321 (9.15) [M-H<sub>2</sub>O], 294 (7.43) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONHNH-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 150 (16.78) [H<sub>2</sub>N-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 105 (100.00) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO]<sup>+</sup>, что согласуется с предложенным строением.

Масс-спектр соединения 7г содержит пик молекулярного иона с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 373 (7.14), а также фрагментные ионы: 355/357 (20.89) [M-H<sub>2</sub>O], 150 (43.12) [H<sub>2</sub>N-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 138/140 (8.64) [4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, что подтверждает его структуру.

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

Ранее было показано, что при взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов с этил-2-гидразинилацетатом при эквимолярном соотношении реагентов без нагревания в среде диоксана образуются N<sup>2</sup>-этоксикарбонилметилгидразиды 4арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых 3-арил-3,5-дигидрокси-2кислот И этоксикарбонилметил-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридазины [60]. Путем дециклизации 5-арилфуран-2,3-дионов с гидразидами 4-метоксибензойной и 3нитробензойной кислот в среде абсолютного диоксана были получены β-N-(4метоксибензоил) И β-N-(3-нитробензоил)гидразиды ароилпировиноградных кислот [167].

Нами взаимодействием 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом в среде безводного хлороформа при температуре 20-25 °C в эквимолярных количествах реагентов получены с хорошими выходами 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразиды (8а-д) (схема 19), кольчатых изомеров из реакции не выделено [23,78,177]:

**3:**  $R=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3OC_6H_4$  (B),  $4-CIC_6H_4$  (r),  $2-C_4H_3S$  ( $\pi$ ),  $2-C_{10}H_7$  (e); **8:**  $R=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3OC_6H_4$  (б),  $4-CIC_6H_4$  (B),  $2-C_4H_3S$  ( $\pi$ ),  $2-C_{10}H_7$  ( $\pi$ ).

Гидразиды 8а-д — желтые или оранжевые кристаллические соединения, растворимые в хлороформе, ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксане, малорастворимые в четыреххлористом углероде, нерастворимые в воде, алканах.

Индивидуальные физико-химические характеристики синтезированных соединений 8а-д приведены в таблице 12. Структура гидразидов 8 доказана методом ИК-, ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопии (табл. 13), а также данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

Нами отмечено, что наличие в структуре 2-нафтильного фрагмента у соединения 8д приводит к уменьшению его выхода в сравнении с гидразидом 8а, имеющим фенильный заместитель.

Таблица 12 Физико-химические характеристики 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов (8а-д)

Соеди-	R	Выход, %	Т. пл., °С	Мол. масса	Брутто-формула*
8a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77	180-182	339,37	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
86	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	174-176	369,39	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
8в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	182-184	373,81	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
8г	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	75	176-178	345,40	$C_{15}H_{11}N_3O_3S_2$
8д	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	60	199-201	389,43	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 13 Спектральные характеристики соединений 8а-д

C	ИК-	спектр, v,	см-1	
Сое- ди- нение	NH, NHCO	<u>CO</u> NH	C <sup>4</sup> =O, C=N, C=C, III	Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н, δ, м.д.
8a	3448, 3288	1704	1600	Ж: 7.04 с (1H, C³H), 7.07-8.00 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.75 уш. с (1H, NH), 11.20 уш. с (1H, NH) (73%); 3: 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.07-8.00 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.75 уш. с (1H, NH), 11.20 уш. с (1H, NH) (27%).
86	3364, 3184	1692	1590	Ж: 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.01 с (1H, C <sup>3</sup> H), 7.22- 8.03 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.95 уш. с (1H, NH), 11.17 уш. с (1H, NH) (86%); 3: 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.39 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.22- 8.03 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.95 уш. с (1H, NH), 11.17 уш. с (1H, NH) (14%).
8в	3360, 3176	1688	1610	Ж: 7.08 с (1H, C³H), 7.19-8.05 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.65 уш. с (1H, NH), 11.26 уш. с (1H, NH) (85%); 3: 4.45 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.19-8.05 м (8H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.65 уш. с (1H, NH), 11.26 уш. с (1H, NH) (15%).
8r	3368, 3192	1685	1580	Ж: 6.95 с (1H, C³H), 7.02-8.12 м (7H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.67 уш. с (1H, NH), 11.08 уш. с (1H, NH) (79%); 3: 4.56 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.02-8.12 м (7H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.67 уш. с (1H, NH), 11.08 уш. с (1H, NH) (21%).
8д	3420, 3200	1675	1600	Ж: 7.05 с (1H, $C^3$ H), 7.12-8.19 м (11H, $C_{10}$ H <sub>7</sub> , $C_6$ H <sub>4</sub> ), 10.72 уш. с (1H, NH), 11.09 уш. с (1H, NH) (82%); 3: 4.60 с (2H, $C$ H <sub>2</sub> ), 7.12-8.19 м (11H, $C_{10}$ H <sub>7</sub> , $C_6$ H <sub>4</sub> ), 10.72 уш. с (1H, NH), 11.09 уш. с (1H, NH) (18%).

В ИК-спектрах соединений 8а-д присутствуют полосы поглощения двух NH-групп енгидразинного фрагмента в области 3176-3448 см $^{-1}$ , полоса поглощения амидной карбонильной группы в области 1675-1704 см $^{-1}$ , а также уширенная полоса поглощения группы С $^{4}$ =О и С=N, С=С связей в области 1580-1610 см $^{-1}$ .

В спектрах ЯМР¹Н 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. Следует отметить, что в спектрах наблюдается синглет двух протонов метиленовой группы ароилпирувоильного фрагмента β-дикетонной формы соединений 8а-д при 4.39-4.60 м.д. (форма 3) с содержанием 14-27%. Таким образом, ЯМР¹Н-спектры гидразидов 8а-д характеризуются наличием двух форм: кетоенольной Ж и β-дикетонной 3 с преобладанием формы Ж (73-86%) (схема 19).

В масс-спектре соединения 8б присутствует молекулярный ион с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 369 (2.53), а также фрагментные ионы: 351 (2.64) [M-H<sub>2</sub>O], 219 (17.38) [M-HN-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 205 (1.31) [M-HN-NH-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 165 (15.51) [H<sub>2</sub>N-NH-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 150 (28.45) [H<sub>2</sub>N-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 135 (100.00) [4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 108 (15.28) [4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 69 (20.97) [CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>], что подтверждает его структуру.

Масс-спектр гидразида 8д характеризуется наличием пика молекулярного иона с m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %) 389 (1.87), а также содержанием фрагментных ионов: 371 (84.89) [M-H<sub>2</sub>O], 240 (1.18) [M-HN-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 225 (1.92) [M-HN-NH-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 165 (52.56) [H<sub>2</sub>N-NH-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 155 (55.27) [2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>CO]<sup>+</sup>, 150 (89.71) [H<sub>2</sub>N-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS]<sup>+</sup>, 127 (81.32) [2-C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 69 (46.21) [CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>], что согласуется с его строением.

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

## 3.6.1. Синтез бис $\{[4-арил-1-((5-R^1-6-R^2-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси<math>\}$ кобальта и никеля

Известно, что хелаты на основе  $\beta$ -дикетонов являются перспективным классом биологически активных веществ. Так, международной группой ученых из Италии, Великобритании и США были получены металлокомплексы на основе  $\beta$ -дикетокислот, которые являются ингибиторами интегразы ВИЧ-1 и содержат различные двухвалентные металлы (Mg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) [99,119,125,

138,194]. Также обнаружено, что производные β-дикетокислот проявляют ингибирующую активность в отношении главных цитозольных/трансмембранных изоформ карбоангидразы (I, II, IX и XII) с выраженным диуретическим, противоглаукомным и противогрибковым действием [129].

Ранее (см. главу 1) получен ряд комплексных производных на основе 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов, содержащих различные двухвалентные металлы [34,56,86]. В ходе изучения ИХ фармакологической активности были обнаружены соединения, обладающие высокой гипогликемической, противомикробной, противовоспалительной активностью [34,86,166,169,173].

В продолжение работ нами 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 °C в среде этанола при соотношении лиганд – металл 2:1 (схема 20) [78,82,170].

Комплексы 9а-д, 10а-д — коричневые или зеленые высокоплавкие кристаллические соединения, растворимые в ДМСО, ДМФА, нерастворимые в воде, гексане, четыреххлористом углероде. В отличие от исходных соединений 5, полученные комплексы 9,10 не дают окрашивания при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида железа (III).

Структура соединений 9 и 10 доказана данными ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой. Индивидуальные физико-химические характеристики полученных комплексов представлены в таблицах 14 и 16, спектральные характеристики – в таблицах 15 и 17.

**9:**  $R=R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$  (a);  $R^2=OC_2H_5$  (б);  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $R=CH_3$  (в),  $OCH_3$  (г), Cl (д); **10:**  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$ , R=H (a),  $CH_3$  (б);  $R^1=H$ ,  $R^2=OC_2H_5$ , R=H (в);  $R^1=H$ ,  $R^2=Cl$ ,  $R=CH_3$  (г);  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $R=OCH_3$  (д).

ИК-спектры соединений 9,10 характеризуются полосами поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3248-3285 см<sup>-1</sup>, амидных карбонильных групп в области 1688-1704 см<sup>-1</sup>, а также групп С<sup>4</sup>=О и С=N, С=С связей в области 1575-1620 см<sup>-1</sup>. По сравнению с исходными амидами 5, полоса поглощения карбонильной группы С<sup>4</sup>=О смещается в область низших частот на 10-15 см<sup>-1</sup>. Эта особенность подтверждает образование прочной координационной связи и согласуется с данными литературы для ранее полученных хелатов β-дикетонов [34,56,86,166,169,173]. Кроме того, нами обнаружены выраженные парамагнитные свойства синтезированных комплексных соединений. Вследствие этого удовлетворительные спектры ЯМР<sup>1</sup>Н этих хелатов нам получить не удалось.

Таблица 14

Физико-химические характеристики бис  $\{[4-арил-1-((5-R^1-6-R^2-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси<math>\}$  кобальта (9а-д)

Соеди-	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вы- ход, %	Т. пл., °C	Мол. масса	Брутто-формула*
9a	Н	Н	OCH <sub>3</sub>	96	328-330	765,68	C <sub>36</sub> H <sub>26</sub> CoN <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
96	Н	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81	337-339	793,73	$C_{38}H_{30}CoN_4O_8S_2$
9в	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	88	334-336	789,78	$C_{40}H_{34}CoN_4O_6S_2$
9г	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	85	330-332	821,78	C <sub>40</sub> H <sub>34</sub> CoN <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
9д	C1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	84	350-352	830,62	C <sub>38</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> CoN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 15 Спектральные характеристики соединений 9а-д

Соодинович	ИК-спектры, v, см <sup>-1</sup>					
Соединение	<u>NH</u> CO	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=C			
9a	3264	1690	1615, 1575			
96	3285	1695	1605, 1580			
9в	3256	1688	1610, 1582			
9г	3248	1688	1608, 1595			
9д	3280	1696	1620, 1595			

Таблица 16

Физико-химические характеристики бис  $\{[4-арил-1-((5-R^1-6-R^2-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси<math>\}$  никеля (10a-д)

Соеди-	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вы- ход, %	Т. пл., °C	Мол. масса	Брутто-формула*
10a	Н	Н	OCH <sub>3</sub>	98	325-327	765,44	C <sub>36</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> NiO <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
10б	CH <sub>3</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	81	354-356	793,49	C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> NiO <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
10в	Н	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	94	352-354	793,49	C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> NiO <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
10г	CH <sub>3</sub>	Н	Cl	88	344-346	802,33	C <sub>36</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> NiO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
10д	OCH <sub>3</sub>	$CH_3$	CH <sub>3</sub>	95	333-335	821,54	C <sub>40</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> NiO <sub>8</sub> S <sub>2</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 17 Спектральные характеристики соединений 10а-д

Caarrana	ИК-спектры, v, см-1					
Соединение	<u>NH</u> CO	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=C			
10a	3260	1696	1604, 1576			
10б	3262	1692	1606, 1578			
10в	3272	1695	1610, 1580			
10г	3264	1704	1596, 1578			
10д	3248	1694	1605, 1595			

Таким образом, исходные амиды 5и,к,о,с,х,ц,ч 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.

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

В главе 1 показано, что хелаты двухвалентных металлов на основе гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот обладают высокой биологической активностью. Однако ранее их реакции с солями трехвалентных металлов не изучены. В продолжение исследований нами в качестве металлов-комплексообразователей выбраны эссенциальные металлы Fe(III) и Cr(III). Известно, что Fe(III) участвует в окислительных процессах, метаболизме холестерина и входит в состав гемоглобина, миоглобина и цитохромов, а Cr(III) влияет на гомеостаз, толерантность к глюкозе и участвующий в работе сердечнососудистой системы [83,84,145]. Кроме того, описаны комплексы хрома (III) на основе различных химических структур, которые обладают противоопухолевой и антимикробной активностью, а хелаты железа (III) проявляют диуретический эффект и могут использоваться для лечения анемии [136,157,184].

Нами установлено, что амиды 4а,г,з,5а-е,з,и,м,н,р,с,ф,ч образуют с хлоридом железа соответствующие трис {[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси} железо (11а-с) в среде этанола при температуре 20-25 °C при соотношении лиганд – металл 3:1 (схема 21) [50,71,78,82,113]:

11:  $R=C_6H_5$ ,  $R^1=H$  (a),  $CH_3$  (б),  $C_2H_5$  (в);  $R^1=R^2=H$ ,  $R=C_6H_5$  (г),  $4-CH_3C_6H_4$  (д),  $4-CIC_6H_4$  (е),  $2-C_4H_3S$  (ж);  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R=C_6H_5$  (з),  $4-CH_3C_6H_4$  (и),  $2-C_4H_3S$  (к);  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$ ,  $R=C_6H_5$  (л),  $4-CIC_6H_4$  (м),  $2-C_4H_3S$  (н);  $R^1=H$ ,  $R^2=OC_2H_5$ ,  $R=2-C_4H_3S$  (о);  $R^1=H$ ,  $R^2=CI$ ,  $R=4-CH_3C_6H_4$  (п),  $2-C_4H_3S$  (р);  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $R=4-CIC_6H_4$  (с).

Хелаты железа 11а-с представляют собой коричневые высокоплавкие кристаллические соединения, растворимые в ДМСО, ДМФА, нерастворимые в воде, гексане, четыреххлористом углероде. В отличие от исходных соединений 4 и 5, полученные металлокомплексы 11 не дают окрашивания под действием спиртового раствора хлорида железа (III).

Структура хелатов железа 11а-с доказана данными ИК-спектроскопии, атомно-абсорбционного элементного анализа, масс-спектрометрией Индивидуальные индуктивно-связанной плазмой. физико-химические соединений 11 таблице характеристики полученных приведены В 18, спектральные характеристики – в таблице 19.

Таблица 18

Физико-химические характеристики трис {[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси} железа (11а-с)

Сое- дине- ние	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вы- ход, %	Т. пл., °C	Мол. масса	Брутто-формула*
11a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Н	-	75	332-334	878,67	C <sub>36</sub> H <sub>24</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
116	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-	93	337-339	920,75	C <sub>39</sub> H <sub>30</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11в	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$C_2H_5$	-	59	345-347	962,83	C <sub>42</sub> H <sub>36</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11г	$C_6H_5$	Н	Н	98	342-344	1025,88	C <sub>51</sub> H <sub>33</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11д	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	84	339-341	1067,96	C54H39FeN6O9S3
11e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Н	97	348-350	1129,22	C <sub>51</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11ж	$2-C_4H_3S$	Н	Н	88	335-337	1043,96	C <sub>45</sub> H <sub>27</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>6</sub>
113	$C_6H_5$	Н	CH <sub>3</sub>	96	346-348	1067,96	C54H39FeN6O9S3
11и	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	CH <sub>3</sub>	95	354-356	1110,04	C <sub>57</sub> H <sub>45</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11 <b>ĸ</b>	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	CH <sub>3</sub>	90	333-335	1086,04	C <sub>48</sub> H <sub>33</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>6</sub>
11л	$C_6H_5$	Н	OCH <sub>3</sub>	98	338-340	1115,96	$C_{54}H_{39}FeN_6O_{12}S_3$
11м	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	95	347-349	1219,29	C <sub>54</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>12</sub> S <sub>3</sub>
11н	$2-C_4H_3S$	Н	OCH <sub>3</sub>	88	330-332	1134,04	$C_{48}H_{33}FeN_6O_{12}S_6$
11 <b>o</b>	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	$OC_2H_5$	95	312-314	1176,12	$C_{51}H_{39}FeN_6O_{12}S_6$
11п	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	C1	94	318-320	1171,30	C <sub>54</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
11p	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	Н	C1	98	327-329	1147,30	C <sub>45</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>6</sub>
11c	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82	324-326	1213,38	C <sub>57</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного, атомно-абсорбционного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 19 Спектральные характеристики соединений 11a-c

Соотиноти	ИК-спектры, v, см <sup>-1</sup>						
Соединение	NHCO	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=C				
1	2	3	4				
11a	3240	1696	1610, 1570				
116	3184	1695	1605, 1580				
11в	3416	1696	1610, 1585				
11г	3240	1696	1615, 1572				
11д	3261	1696	1605, 1570				
11e	3272	1696	1625, 1598				
11ж	3248	1694	1595, 1570				
113	3256	1696	1620, 1592				

Продолжение Таблица 19

1	2	3	4
11и	3256	1692	1598, 1572
11к	3352	1700	1610, 1585
11л	3256	1692	1604, 1578
11м	3264	1688	1608, 1572
11н	3248	1696	1602, 1584
11o	3250	1695	1595, 1578
11п	3254	1696	1598, 1580
11p	3255	1694	1600, 1582
11c	3272	1696	1620, 1595

Выявлено, что в ряду соединений 11а-в, содержащих фрагмент 1,3,4-тиадиазола, наибольший выход имеет хелат железа 116 с метильной группой в 5 положении гетероцикла. Среди соединений 11г-е, содержащих в структуре фрагмент незамещенного бензо[d]тиазола, отмечено, что введение электронодонорной группы в *пара*-положение арильного радикала у соединения 11д приводит к снижению выхода в сравнении с хелатом железа 11г без заместителя в этом положении. Присутствие тиенила у соединений 11ж,к,н,о,р также способствует хорошему выходу хелатов.

В ИК-спектрах хелатов 11а-с наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3184-3416 см<sup>-1</sup>, амидных карбонильных групп в области 1688-1700 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения групп С<sup>4</sup>=О, С=N, С=С связей в области 1570-1625 см<sup>-1</sup>. Установлено, что полоса поглощения С<sup>4</sup>=О смещается в область низших частот на 10-15 см<sup>-1</sup>, по сравнению с исходными соединениями 4 и 5, что свидетельствует об участии этих карбонильных групп в образовании прочной координационной связи. Нами обнаружены выраженные парамагнитные свойства синтезированных комплексов, вследствие этого удовлетворительные спектры ЯМР¹Н этих соединений получить не удалось.

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

Нами выявлено, что введение в структуру амидов 4,5 хрома (III) в аналогичных условиях синтеза хелатов в большинстве случаев не приводило к образованию ожидаемых продуктов реакции или существенно минимизировало их выход. Для оптимизации синтеза целевых соединений нами принято решение о введении в реакцию в качестве катализатора мочевины, которая была использована с этой целью в синтезе производных ацетоацетанилидов и бензоилацетанилидов [188]. Нами установлено, что при взаимодействии амидов 4 и 5 с хлоридом хрома(III) в присутствии мочевины при соотношении реагентов 3:1:1 в среде этанола при нагревании с обратным холодильником в течение 3-4 ч образуются соответствующие трис {[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хрома (12а-ж) с хорошими выходами (схема 22):

#### Схема 22

**12:** R=Cl, R<sup>1</sup>=H (a), CH<sub>3</sub> (б); R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (в); R=R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=H (г); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R=H (д), R=OCH<sub>3</sub> (e); R=R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>1</sup>=H (ж).

Хелаты хрома 12а-ж являются коричневыми высокоплавкими кристаллическими соединениями, растворимыми в ДМСО, ДМФА, нерастворимыми в воде, гексане, четыреххлористом углероде. В отличие от исходных соединений 4 и 5, полученные металлокомплексы 12 не дают окрашивания под действием спиртового раствора хлорида железа (III).

Структура хелатов хрома 12 доказана данными ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Индивидуальные физико-химические характеристики полученных веществ 12 представлены в таблице 20, спектральные характеристики – в таблице 21.

Таблица 20 Физико-химические характеристики трис  $\{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси<math>\}$ хрома (12а-ж)

Соеди-	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Т. пл., °С	Мол. масса	Брутто-формула*
12a	Cl	H		46	270-272	978,16	C <sub>36</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> CrN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
12б	C1	CH <sub>3</sub>	-	59	290-292	1020,24	C <sub>39</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>3</sub> CrN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
12в	Н	Н	Н	72	272-274	1022,03	C <sub>51</sub> H <sub>33</sub> CrN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>
12г	OCH <sub>3</sub>	Н	OCH <sub>3</sub>	69	281-283	1202,19	C <sub>57</sub> H <sub>45</sub> CrN <sub>6</sub> O <sub>15</sub> S <sub>3</sub>
12д	Н	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53	268-270	1154,19	C <sub>57</sub> H <sub>45</sub> CrN <sub>6</sub> O <sub>12</sub> S <sub>3</sub>
12e	OCH <sub>3</sub>	Н	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	258-260	1244,27	C <sub>60</sub> H <sub>51</sub> CrN <sub>6</sub> O <sub>15</sub> S <sub>3</sub>
12ж	Cl	Н	Cl	90	264-266	1228,70	C <sub>51</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>6</sub> CrN <sub>6</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 21 Спектральные характеристики соединений 12а-ж

Соотинация	ИК-спектры, v, см <sup>-1</sup>							
Соединение	<u>NH</u> CO	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=C					
12a	3392	1650	1600, 1575					
126	3381	1653	1605, 1586					
12в	3245	1691	1616, 1570					
12г	3260	1681	1613, 1577					
12д	3262	1685	1604, 1572					
12e	3253	1691	1608, 1583					
12ж	3269	1689	1605, 1580					

С наибольшим выходом получен комплекс 12ж на основе амида 5у, содержашего электроноакцепторный заместитель в 4 положении арильного радикала и 6 положении гетероцикла. Также обнаружено, что к увеличению выхода приводит введение метокси-группы в *пара*-положение арильного радикала в ряду соединений 12д,е, содержащих в 6 положении бензо[d]тиазола этоксигруппу.

В ИК-спектрах хелатов 12а-ж присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3245-3392 см<sup>-1</sup>, амидных карбонильных групп в области 1650-1691 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения групп С<sup>4</sup>=О, С=N, С=С связей в области 1570-1616 см<sup>-1</sup>. Установлено, что полоса поглощения С<sup>4</sup>=О смещается в область низших частот на 15-20 см<sup>-1</sup> в сравнении с исходными соединениями 4 и 5, что свидетельствует об участии этих карбонильных групп в образовании прочной координационной связи. Нами обнаружены выраженные парамагнитные свойства синтезированных комплексов, вследствие этого удовлетворительные спектры ЯМР<sup>1</sup>Н этих соединений получить не удалось.

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

### 3.6.3. 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

Включение в структуру различных гидразинопроизводных ионов металлов приводит к образованию фармакологически активных продуктов синтеза. Так, например, установлена высокая противовирусная и противоопухолевая активность хелатов на основе ацилгидразонов, содержащих  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$  [98,101,143]. Кроме того, ранее было изучено взаимодействие солей марганца, кобальта, никеля с различными адамантансодержащими гидразидами 2,4-диоксобутановых кислот, исследована их противомикробная активность [29].

Представлял интерес синтез комплексных соединений Со(II), Ni(II), Fe(III) на основе полученных нами 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов (8а-г). Реакция протекает в среде этанола при температуре 20-25 °C 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) (схема 23) [71,78]:

Схема 23

**13,14:**  $R=C_6H_5$  (a),  $4-ClC_6H_4$  (б); **15:**  $R=C_6H_5$  (a),  $4-CH_3OC_6H_4$  (б),  $4-ClC_6H_4$  (в),  $2-C_4H_3S$  (г)

Хелаты 13-15 — коричневые высокоплавкие кристаллические соединения, растворимые в ДМСО, ДМФА, нерастворимые в воде, гексане, четыреххлористом углероде.

Структура комплексов 13-15 доказана данными ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой.

Индивидуальные физико-химические характеристики хелатов 13-15 приведены в таблицах 22 и 24, спектральные характеристики представлены в таблицах 23 и 25.

Нами установлено, что при введении электроноакцепторного заместителя в *пара*-положение арильного радикала у хелатов кобальта (II) 13 происходит повышение выхода у соединения 136.

ИК-спектры хелатов 13-15 характеризуются присутствием уширенной полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3248-3448 см<sup>-1</sup>, амидных карбонильных групп в области 1662-1692 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения групп С<sup>4</sup>=О, С=N, С=С связей в области 1565-1596 см<sup>-1</sup>. Полоса поглощения С<sup>4</sup>=О смещается в область низших частот на 10-25 см<sup>-1</sup> в сравнении с исходными соединениями 8, что свидетельствует об участии этих карбонильных групп в образовании прочной координационной связи. Полученные спектральные характеристики хорошо согласуются с литературными данными для родственных соединений [166,169].

Таблица 22 Физико-химические характеристики бис  $\{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси<math>\}$  кобальта и никеля (13a,6,14a,6)

Соединение	Me <sup>2+</sup>	R	Выход,	Т. пл., °С	Мол. масса	Брутто-формула*
13a	Co	Н	63	258-260	735,65	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> CoN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
13б	Co	C1	88	292-294	804,54	C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> CoN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
14a	Ni	Н	94	286-288	735,41	C34H24N6NiO6S2
146	Ni	C1	91	278-280	804,30	C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> NiO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Спектральные характеристики соединений 13а,б,14а,б

Таблица 23

Соотиновию	ИК-спектры, v, см <sup>-1</sup>						
Соединение	NHCO, NHHt, ш	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=C				
13a	3248	1692	1590, 1576				
136	3416	1682	1592, 1580				
14a	3419	1662	1588, 1575				
146	3416	1664	1596, 1585				

Таблица 24

Физико-химические характеристики трис {[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси} железа (15а-г)

Соеди- нение	R	Выход, %	Т. пл., ℃	Мол. масса	Брутто-формула*	
15a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	299-301	1070,93	C <sub>51</sub> H <sub>36</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>	
156	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	294-296	1161,00	C <sub>54</sub> H <sub>42</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>12</sub> S <sub>3</sub>	
15в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	260-262	1174,26	C <sub>51</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>3</sub>	
15г	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	76	271-273	1089,01	C <sub>45</sub> H <sub>30</sub> FeN <sub>9</sub> O <sub>9</sub> S <sub>6</sub>	

<sup>\*</sup> Данные элементного анализа и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой соответствуют вычисленным значениям.

Таблица 25 Спектральные характеристики соединений 15а-г

Соединение	ИК-спектры, v, см <sup>-1</sup>						
	NHCO, NHHt, ш	<u>CO</u> NH	C4=O, C=N, C=0				
15a	3440	1662	1588, 1576				
15б	3424	1672	1580, 1572				
15в	3448	1668	1596, 1586				
15г	3440	1670	1570, 1565				

Таким образом, исходные 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразиды (8а-г) координируются Co(II), Ni(II) в реакции комплексообразования как бидентатные, а в случае Fe(III) – как тридентатные О-О лиганды и образуют с ними производные с делокализованными кратными связями в шестичленных хелатных циклах.

#### ГЛАВА 4. Экспериментальная химическая часть

**4-(Гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые кислоты (1а-ж) и 5- (гет)арилфуран-2,3-дионы (3а-е)** получали по методикам, приведенным в работах [1,92].

2-Амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты и 2-амино-5- $\mathbb{R}^1$ -6- $\mathbb{R}^2$ -бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты (2a-c).

Общая методика. К суспензии или раствору 0,01 моль соответствующего 5-R-1,3,4-тиадиазол-2-амина или 5-R $^1$ -6-R $^2$ -бензо[d]тиазол-2-амина в 20-30 мл этанола 95% прибавляли суспензию 0,01 моль 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (1) в 15-25 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов, охлаждали до 0-5 °C. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата.

**2-Амино-6-метилбензо[d]тиазол-3-иум** (**4-тиен-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат** (**2e**). К суспензии 1,64 г (0,01 моль) 6-метилбензо[d]тиазол-2-амина в 20 мл этанола 95% прибавляли раствор 1,99 г (0,01 моль) 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еновой кислоты (1г) в 15 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов, охлаждали до 0-5 °C. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 1,74 г (48%). Т. пл. 143-145 °C. Найдено, %: С 53.63; Н 3.674; N 6.98; S 17.584. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.88; Н 4.16; N 7.71, S 17.65.

Соединения 2а-д,ж-с получали аналогично.

В ЯМР<sup>13</sup>С-спектре соединения 2е присутствуют сигналы 20.61 (СН<sub>3</sub>), 98.94 (С<sup>3</sup>, С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 117.20 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 120.76 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 126.39 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 129.24 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 129.97 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 130.69 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 133.79 (2-С<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 136.39 (2-С<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 141.81 (2-С<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 150.01 (2-С<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 162.99 (С<sup>1</sup>=О), 165.70 (С<sup>4</sup>=О), 181.92 (С<sup>2</sup>=О), что подтверждает предложенную структуру.

**2-Гидрокси-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-енамид (4ж).** К раствору 1,80 г (0,01 моль) 5-(тиен-2-ил)фуран-2,3-диона (3д) в 30 мл 1,2-дихлорэтана прибавляли суспензию 1,15 г (0,01 моль) 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амина в 20 мл того же растворителя и перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 2,39 г (81%). Т. пл. 187-189 °C. Найдено, %: С 43.96; Н 3.02; N 13.85, S 21.46. С<sub>11</sub>Н<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 44.73; Н 3.07; N 14.23; S 21.71.

**2-Гидрокси-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-енамид (4и).** К раствору 1,80 г (0,01 моль) 5-(тиен-2-ил)фуран-2,3-диона (3д) в 40 мл безводного хлороформа прибавляли суспензию 1,29 г (0,01 моль) 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амина в 30 мл того же растворителя и перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 1,89 г (61%). Т. пл. 184-186 °C. Найдено, %: С 45.90; Н 3.24; N 13.19, S 20.08. С<sub>12</sub>Н<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.59; Н 3.58; N 13.58; S 20.73.

4-(гет)арил-N-(5-R $^{1}$ -6-R $^{2}$ -бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамиды (5г,e-к,н,о,р-ч).

Общая методика. К раствору 0,01 моль 5-(гет)арилфуран-2,3-диона (3а-д) в 30-40 мл безводного хлороформа, 1,2-дихлорэтана или 1,4-диоксана прибавляли суспензию 0,01 моль соответствующего 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-амина в 20-30 мл того же растворителя и перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана или этилацетата.

**2-Гидрокси-N-(6-метилбензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-(п-толил)бут-2-ен-амид (5е)**. К раствору 1,88 г (0,01 моль) 5-(п-толил)фуран-2,3-диона в 40 мл безводного хлороформа прибавляли суспензию 1,64 г (0,01 моль) 6-метилбензо[d]тиазол-2-амина в 30 мл того же растворителя и перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 2,85 г (81%),

Т. пл. 214-216 °C. Найдено, %: С 64.48; Н 3.72; N 6.97, S 9.05.  $C_{19}H_{16}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 64.76; Н 4.58; N 7.95. S 9.10.

Соединения 5г,ж-к,н,о,р-ч получали аналогично.

В ЯМР<sup>13</sup>С-спектре соединения 5е присутствуют сигналы 20.93 (СН<sub>3</sub>), 21.14 (СН<sub>3</sub>), 117.01 (СН), 120.88 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 126.49 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 127.79 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 127.86 (С<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NS), 129.62 (4-СН<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 129.69 (4-СН<sub>3</sub>С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 130.18 (4-СН<sub>3</sub>С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 165.85 (С<sup>1</sup>=О), что подтверждает предложенную структуру.

#### 4-(Гет)арил-3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамиды (ба-и).

Общая методика. К суспензии 0,01 моль 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамида (4,5) в 20-30 мл безводного хлороформа добавляли по каплям при перемешивании 0,01 моль брома. После полного растворения реагента реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана.

**3-Бромо-4-(4-метоксифенил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,4-диок-собутанамид (6б).** К суспензии 3,19 г (0,01 моль) 2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-оксобут-2-енамида (4д) в 20 мл безводного хлороформа добавляли по каплям при перемешивании 1,59 г (0,01 моль) брома при температуре 20-25 °C. После полного растворения реагента реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 3,74 г (94%). Т. пл. 135-137 °C. Найдено, %: С 40.10; Н 2.617; N 9.68, S 7.019. С<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 42.22; Н 3.04; N 10.55; S 8.05.

ЯМР<sup>13</sup>С-спектр бутанамида 66 содержит сигналы 15.24 (CH<sub>3</sub>), 55.64 (CH<sub>3</sub>O, CHBr), 114.38 (4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 123.97 (4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 131.64 (C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S), 160.08 (C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S), 163.47 (C<sup>1</sup>=O), 180.58 (C<sup>2</sup>=O), 180.80 (C<sup>4</sup>=O), что подтверждает предложенную структуру.

**3-Бромо-N-(6-хлоробензо[d]тиазол-2-ил)-2,4-диоксо-4-(тиен-2-ил)бутан-амид (63).** К суспензии 3,64 г (0,01 моль) N-(6-хлоробензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-енамида (5ф) в 30 мл безводного хлороформа добавляли по каплям при перемешивании 1,59 г (0,01 моль) брома при

температуре 20-25 °C. После полного растворения реагента реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 3,72 г (84%). Т. пл. 118-120 °C. Найдено, %: С 38.95; Н 1.42; N 5.64, S 12.91.  $C_{15}H_8BrClN_2O_3S_2$ . Вычислено, %: С 40.60; Н 1.82; N 6.31; S 14.45.

Соединения ба,в-ж,и получали аналогично.

В масс-спектре соединения 63 отсутствует молекулярный ион, однако имеются фрагментные ионы 258/260 (4.34) [M-NH-C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClNS]<sup>+</sup>, 230/232 (8.13) [M-CO-NH-C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClNS]<sup>+</sup>, 210/212 (10.48) [CO-NH-C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClNS]<sup>+</sup>, 184/186 (25.54) [H<sub>2</sub>N-C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClNS]<sup>+</sup>, 111 (100.00) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S-CO]<sup>+</sup>, что подтверждает структуру соединения.

### 2-[2-(Бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновые кислоты (7а-ж).

Общая методика. К суспензии 0,01 моль 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (1) в 30-40 мл этанола 95% прибавляли суспензию 0,01 моль 2-гидразинобензо[d]тиазола в 20-30 мл того же растворителя, реакционную смесь перемешивали до полного растворения реагентов при комнатной температуре. Полученный раствор охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.

**2-[2-(Бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (7в).** К суспензии 2,22 г (0,01 моль) 2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты (1а) 40 мл этанола 95% прибавляли суспензию 1,65 г (0,01 моль) 2-гидразинобензо[d]тиазола в 30 мл того же растворителя, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного растворения реагентов. Полученный раствор охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 3,32 (90%). Т. пл. 181-183 °C. Найдено, %: С 58.91; Н 3.83; N 10.65; S 8.812.  $C_{18}H_{15}N_3O_4S$ . Вычислено, %: С 58.53; Н 4.09; N 11.38; S 8.68.

Соединения 7а, б, г-ж получали аналогично.

4-(Гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразиды (8а-д).

Общая методика. К суспензии 0,01 моль 2-гидразинобензо[d]тиазола в 20-35 мл безводного хлороформа прибавляли раствор или суспензию 0,01 моль 5-(гет)арилфуран-2,3-диона (3) в 15-30 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов и охлаждали до 0-5 °C. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ацетонитрила.

N-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-4-(4-хлорофенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразид (8в). К суспензии 1,65 г (0,01 моль) 2-гидразинобензо[d]тиазола в 25 мл хлороформа прибавляли раствор 2,08 г (0,01 моль) 5-(4хлорофенил)фуран-2,3-диона (3г) в 20 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов 0-5 °C. Выпавший охлаждали ДΟ осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 2,65 г (71%). Т. пл. 182-184 °С. Найдено, %: С 54.48; Н 3.02; N 11.20; S 8.727. С<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 54.62; H 3.24; N 11.24; S 8.58.

Соединения 8а,б,г,д получали аналогично.

### Бис{[4-арил-1-((гетарил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (9а-д), никель (10а-д).

Общая методика. К раствору или суспензии 0,02 моль 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамида (4,5) в 30-50 мл этанола 95% прибавляли раствор 0,01 моль соответствующего дихлорида металла в 20-30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном.

Бис{[1-((б-этоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (9б). К суспензии 7,37 г (0,02 моль) N-(б-этоксибензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида (5о) в 40 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,38 г (0,01 моль)  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  в 30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения

реагентов. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 6,43 г (81%). Т. пл. 337-339 °C. Найдено, %: С 58.02; Н 3.534;  $Co^*$  6.60; N 5.95; S 8.147.  $C_{38}H_{30}CoN_4O_8S_2$ . Вычислено, %: С 57.50; Н 3.81; Co 7.42; N 7.06; S 8.08.

Соединения 9а,в-д получали аналогично.

Бис{[1-((6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксо-4-(п-толил) бут-2-ен-2-ил]окси}никель (106). К суспензии 7,37 г (0,02 моль) 2-гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-(п-толил)бут-2-енамида (5к) в 50 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,37 г (0,01 моль) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 6,43 г (81%). Т. пл. 354-356 °C. Найдено, %: С 57.21; Н 3.57; N 6.18; Ni\* 7.20; S 7.213. С<sub>38</sub>Н<sub>30</sub>N<sub>4</sub>NiO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.52; Н 3.81; N 7.06; Ni 7.40; S 8.08.

Бис{[1-((5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}никель (10д). К суспензии 7,65 г (0,02 моль) N-(5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-енамида (5ц) в 30 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,37 г (0,01 моль) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 6,43 г (95%). Т. пл. 333-335 °C. Найдено, %: C 58.02; H 3.49; N 6.37; Ni\* 7.02; S 7.12.  $C_{40}H_{34}N_4NiO_8S_2$ . Вычислено, %: C 58.48; H 4.17; N 6.82; Ni 7.14; S 7.81.

Соединения 10а,в,г получали аналогично.

Здесь и далее данные: \* - масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; \*\* - атомно-абсорбционного анализа.

Трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси} железо (11a-с).

Общая методика. К раствору или суспензии 0,03 моль соответствующего 4- (гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамида (4,5) в 30-50 мл этанола 95% прибавляли раствор 0,01 моль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20-30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном.

**Трис**{[1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил] окси}железо (11г). К суспензии 9,73 г (0,03 моль) N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида (5а) в 30 мл этилового спирта прибавляли раствор 2,70 г (0,01 моль) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 10,05 г (98%). Т. пл. 342-344 °C. Найдено, %: С 59.57; Н 3.36; Fe $^*$  5.40; N 8.02; S 9.47; C<sub>51</sub>H<sub>33</sub>FeN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.71; Н 3.24; Fe 5.44; N 8.19; S 9.38.

Соединения 11а-в,д-с получали аналогично.

Трис{[1-((6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]окси}железо (11л). Найдено, %: Fe $^*$  4.80. С<sub>54</sub>H<sub>39</sub>FeN<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: Fe 5.00.

Трис{[1-((6-хлоробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксо-4-(п-толил)бут-2-ен-2-ил]окси}железо (11п). Найдено, %: Fe\*\* 4.61.  $C_{54}H_{36}Cl_3FeN_6O_9S_3$ . Вычислено, %: Fe 4.77.

Трис{[4-арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хром (12а-ж).

Общая методика. К раствору или суспензии 0,03 моль соответствующего 4-арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамида (4,5) в 20-40 мл этанола 95%

прибавляли раствор 0,01 моль мочевины и раствор 0,01 моль  $CrCl_3·6H_2O$  в 20-30 мл воды, нагревали с обратным холодильником 3-4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном.

**Трис**{[1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил] окси}хром (12в). К суспензии 9,73 г (0,03 моль) N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида (5а) в 30 мл этанола 95% прибавляли раствор 0,6 г (0,01 моль) мочевины и раствор 2,66 г (0,01 моль) СгС $_{3}$ -6 $_{2}$ О в 20 мл воды. Нагревали с обратным холодильником 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 7,36 г (72%). Т. пл. 272-274 °C. Найдено, %: С 59.58; Н 3.394; Сг\* 5.22; N 7.78; S 8.388. С $_{51}$ Н $_{33}$ Сг $_{6}$ О $_{9}$ S $_{3}$ . Вычислено, %: С 59.93; Н 3.25; Сг 5.09; N 8.22; S 9.41.

Соединения 12а,б,г-ж получали аналогично.

Трис{[1-((6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хром (12г). Найдено, %:  $Cr^*$  3.80.  $C_{57}H_{45}CrN_6O_{15}S_3$ . Вычислено, %: Cr 4.33.

Трис{[1-((б-этоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]окси}хром (12д). Найдено, %:  $Cr^*$  4.40.  $C_{57}H_{45}CrN_6O_{12}S_3$ . Вычислено, %: Cr 4.50.

Бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (13а,б), никель (14а,б).

Общая методика. К раствору или суспензии 0,02 моль 4-арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразида (8) в 30-40 мл этанола 95% прибавляли раствор 0,01 моль соответствующего дихлорида металла в 20-30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном.

Бис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (13а). К суспензии 0,02 моль N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енгидразида (8а) в 30 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,38 г (0,01 моль) CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 4,64 г (63%). Т. пл. 258-260 °C. Найдено, %: C 55.50; Н 2.891; Co $^*$  7.64; N 10.45; S 8.662. C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>CoN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.51; Н 3.29; Co 8.01; N 11.42; S 8.72.

Соединение 136 получали аналогично.

Бис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-4-(4-хлорофенил)-1,4-диок-собут-2-ен-2-ил]окси}кобальт (13б). Найдено, %: Co\* 7.40.  $C_{34}H_{22}Cl_2CoN_6O_6S_2$ . Вычислено, %: Co 7.33.

Бис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]окси}никель (14а). К суспензии 0,02 моль N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енгидразид (8а) в 40 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,37 г (0,01 моль) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 6,91 г (94%). Т. пл. 286-288 °C. Найдено, %: C 56.12; Н 2.526; N 11.07; Ni\* 7.76; S 8.842.  $C_{34}H_{24}N_6NiO_6S_2$ . Вычислено, %: C 55.53; Н 3.29; N 11.43; Ni 7.98; S 8.72.

Соединение 14б получали аналогично.

Бис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-4-(4-хлорофенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}никель (14б). Найдено, %: Co\* 6.90.  $C_{34}H_{22}Cl_2N_6NiO_6S_2$ . Вычислено, %: Co 7.30.

Трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железо (15а-г).

Общая методика. К раствору или суспензии 0,03 моль N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразида (8) в 30-40 мл этанола 95% прибавляли раствор 0,01 моль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20-30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном.

**Трис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-4-(4-метоксифенил)-1,4-ди-оксобут-2-ен-2-ил]окси}железо (15б).** К суспензии 0,03 моль N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-енгидразида (8б) в 40 мл этанола 95% прибавляли раствор 2,70 г (0,01 моль) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 30 мл того же растворителя, перемешивали при температуре 20-25 °C до полного растворения реагентов. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20-25 °C 12 ч, затем охлаждали до 0-5 °C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим 1,4-диоксаном. Выход 10,57 г (91%). Т. пл. 294-296 °C. Найдено, %: C 55.29; Н 3.422; Fe\* 4.67; N 10.48; S 7.689.  $C_{54}H_{42}FeN_9O_{12}S_3$ . Вычислено, %: C 55.86; Н 3.65; Fe 4.81; N 10.86; S 8.29.

Соединения 15а,в,г получали аналогично.

Трис{[1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-4-(4-хлорофенил)-1,4-диок-собут-2-ен-2-ил]окси}железо (15в). Найдено, %: Fe \* 4.90.  $C_{51}H_{33}Cl_3FeN_9O_9S_3$ . Вычислено, %: Fe 4.76.

### ГЛАВА 5. Компьютерное прогнозирование молекулярных свойств и биологической активности синтезированных соединений

настоящее время существует значительное количество сервисов, свойства, предсказывать различные физико-химические позволяющих метаболизм фармакологическую активность, токсичность, И другие характеристики органических соединений на ранних стадиях C лекарственных средств [5,6].целью оптимизации и рационализации биологических исследований нами откнисп решение проанализировать молекулярные свойства полученных соединений с помощью веб-сервисов chemicalize.org и molinspiration.com, а также определить их возможную биологическую активность и взаимодействие с системой цитохромов Р450 с использованием компьютерной платформы way2drug.com (веб-ресурсы PASS Online, SMP) [26].

# 5.1. 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 [109] и molinspiration.com [141] были определены параметры: молекулярная масса, количество акцепторов водородной связи, количество доноров водородной связи. Коэффициент распределения в системе октанол-вода log P определен нами с использованием веб-ресурса chemicalize.org, а значения miLog P приведены согласно данным molinspiration.com (табл. 26). Показатель miLog P, в отличие от стандартного log рассчитывается Molinspiration на основе вычисленного экспериментального log P для обучающейся последовательности более чем 12000 молекул, преимущественно «подобных лекарству» (drug-like). Величина Log P липофильность молекул, которая характеризует влияет на всасывание. биодоступность, взаимодействия «вещество-рецептор», метаболизм, а также их токсичность [141]. Количество возможных стереоизомеров и таутомеров,

молекулярная рефракция рассчитаны с помощью chemicalize.org. Молекулярная рефракция описывает закономерности изменения показателя преломления в зависимости от строения и состава соединения. Молекулярный посредством molinspiration.com, определенный показывает транспортные характеристики молекул, такие как всасывание кишечником или проникновение через гематоэнцефалический барьер. Площадь полярной поверхности количество вращающихся связей приведены на обоих основе данных использовавшихся веб-ресурсов. Площадь полярной поверхности определяется как сумма поверхностей полярных атомов в молекуле, обычно атомов кислорода, азота и присоединенных к ним атомов водорода, и служит для прогнозирования транспортных свойств веществ. Количество вращающихся связей является параметром молекулярной гибкости и хорошим дескриптором пероральной биодоступности соединений [122].

Как видно из данных в таблице 26, производные 4, 5 (кроме соединения 5ч), 6, 7, 8 удовлетворяют «правилу пяти» («rule of 5») Липинского по параметрам: молекулярная масса (не более 500 Да), количество акцепторов водородной связи (не более 10 атомов кислорода и азота) и количество доноров водородной связи (не более 5 атомов азота и кислорода с одним или двумя водородными атомами), log P меньше 5 [51]. «Правило пяти» было сформулировано Кристофером А. Липински в 1997 г. и оценивает «подобность лекарству» («druglikeness») соединений, находящихся на начальных стадиях разработки, по свойствам, наличие которых указывает на хорошую биодоступность при пероральном введении [123]. Важно отметить, что только соединение 5ч, содержащее в 5-м и 6м положениях фрагмента бензо[d]тиазола электронодонорные группы (-CH<sub>3</sub>), имеет log P 5.08 и не удовлетворяет «правилу пяти» Липинского по коэффициенту распределения в системе октанол-вода. Однако в случае использования показателя miLog P, соединение 5ч имеет значение 4.49 и, таким образом, по всем показателям соответствует данному правилу. Кроме того, стоит отметить, что все соединения, содержащие двух- или трехвалентные металлы (9-15), имеют молекулярную массу более 500 и в связи с этим не удовлетворяют «правилу пяти»

Липинского. Таким образом, использование показателей log P и miLog P для анализа молекулярных свойств является важным фактором для принятия решения о целесообразности разработки соединений для перорального введения [31].

Результаты исследования (таблица 26) показывают, что количество возможных стереоизомеров полученных соединений 4-8 равняется двум, комплексных производных кобальта и никеля 9,10,13 и 14 — трём, а хелатов хрома 12 и железа 11,15 — четырём.

Установлено, что количество возможных таутомеров синтезированных соединений различается: большинство производных имеют три таутомерные формы (амиды 4 и 5, бутанамиды 6, хелаты 13,14). Гидразиды 8 теоретически могут обладать шестью таутомерами, кислоты 7 — восемью. Хелаты на основе амидов 11,12 предположительно существуют в одной таутомерной форме, а хелаты железа на основе енгидразидов 15 — в четырёх.

Наименьшее значение показателя молекулярной рефракции (74.80) наблюдается у соединения 4ж, содержащего фрагмент тиенила и 1,3,4-тиадиазола. Самый высокий показатель (317.02) отмечается у соединения 12е с электронодонорными заместителями в 4 положении арильного радикала и 6 положении фрагмента бензо[d]тиазола.

Было обнаружено, что наименьшее значение показателя площади полярной поверхности имеют бутанамиды 6г,д,з (76.13), тогда как максимум наблюдается у хелата хрома 12б (271.23), содержащего метильный заместитель в 5 положении 1,3,4-тиадиазола.

Установлено, что количество вращающихся связей исследуемых соединений составляет от 4 до 27. Также было выявлено, что минимальный молекулярный объём имеет амид 4ж, содержащий фрагмент тиенила и 1,3,4-тиадиазола (230.93), а максимальный – хелат хрома 12е (1033.07), содержащий в 6 положении фрагмента бензо[d]тиазола этокси-группу.

Таблица 26 Результаты компьютерного анализа молекулярных свойств производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, солержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1.3.4-тиализола

Номер	Мол.	milogP	log P	Количество	Количество	Соответствие	ензо[d]тиазол Число	Молекулярная	Площадь	Число	Молекулярный
соеди-	масса			доноров	акцепторов	«правилу	возможных	рефракция	полярной	вращающихся	объём
нения				водородной	водородной	пяти»	стереоизомеров		поверхности	связей	
				связи	связи	Липинского	и таутомеров				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4ж	295.33	0.78	1.12	2	5	+	2(3)	74.80	92.18	4	230.93
4и	309.36	1.35	1.82	2	5	+	2(3)	79.43	92.18	5	247.73
5г	330.38	2.90	3.37	2	4	+	2(3)	86.10	79.29	4	262.51
5e	352.41	3.88	4.48	2	4	+	2(3)	99.30	79.29	4	304.93
5ж	368.41	3.49	3.81	2	5	+	2(3)	100.72	88.52	5	313.91
5з	344.40	3.33	3.88	2	4	+	2(3)	91.14	79.29	4	279.08
5и	354.38	3.04	3.30	2	5	+	2(3)	95.68	88.52	5	297.35
5к	368.41	3.49	3.81	2	5	+	2(3)	100.72	88.52	5	313.91
5н	360.40	2.94	3.21	2	5	+	2(3)	92.57	88.52	5	288.06
5o	368.41	3.42	3.65	2	5	+	2(3)	100.42	88.52	6	314.15
5p	374.43	3.31	3.57	2	5	+	2(3)	97.31	88.52	6	304.86
5c	372.82	4.11	4.57	2	4	+	2(3)	99.06	79.29	4	301.90
5т	388.82	3.72	3.90	2	5	+	2(3)	100.48	88.52	5	310.88
5y	393.24	4.34	4.66	2	4	+	2(3)	98.82	79.29	4	298.88
5ф	364.82	3.56	3.97	2	4	+	2(3)	90.91	79.29	4	276.05
5x	366.44	4.26	4.99	2	4	+	2(3)	104.34	79.29	4	321.49
5ц	382.43	3.86	4.32	2	5	+	2(3)	105.76	88.52	5	330.47
5ч	386.85	4.49	5.08	2	4	-/+	2(3)	104.10	79.29	4	318.46
6a	384.20	0.93	1.48	1	6	+	2(3)	85.07	98.25	6	267.46
6б	398.23	0.64	1.61	1	6	+	2(3)	89.51	98.25	6	284.02
6в	374.23	0.49	1.68	1	5	+	2(3)	79.94	89.02	5	249.19
6г	409.27	2.61	3.92	1	4	+	2(3)	91.23	76.13	5	280.78
6д	423.30	3.04	4.43	1	4	+	2(3)	96.28	76.13	5	297.34
6e	439.30	2.65	3.76	1	5	+	2(3)	97.70	85.36	6	306.32
6ж	453.33	3.02	4.12	1	5	+	2(3)	102.45	85.36	7	323.12

Продолжение Таблица 26

11000											1 аолица 20
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
63	443.71	3.27	4.52	1	4	+	2(3)	96.04	76.13	5	294.31
6и	461.33	3.57	4.88	1	5	+	2(3)	110.89	85.36	6	348.73
7a	339.37	3.13	3.11	3	6	+	2(8)	102.77	91.32	6	284.21
76	353.40	3.58	3.63	3	6	+	2(8)	107.81	91.32	6	300.77
7в	369.40	3.19	2.95	3	7	+	2(8)	109.23	100.55	7	309.75
7г	373.81	3.81	3.72	3	6	+	2(8)	107.57	91.32	6	297.74
7д	389.43	4.29	4.10	3	6	+	2(8)	119.22	91.32	6	328.20
7e	389.43	4.32	4.10	3	6	+	2(8)	119.22	91.32	6	328.20
7ж	345.39	3.03	3.03	3	6	+	2(8)	99.66	91.32	6	274.92
8a	339.37	2.77	2.83	3	5	+	2(6)	92.44	91.32	5	284.21
86	369.40	2.82	2.67	3	6	+	2(6)	98.90	100.55	6	309.75
8в	373.81	3.44	3.43	3	5	+	2(6)	97.24	91.32	5	297.74
8г	345.39	2.67	2.74	3	5	+	2(6)	89.33	91.32	5	274.92
8д	389.43	3.95	3.82	3	5	+	2(6)	108.89	91.32	5	328.20
9a	765.68	6.08	5.20	2	10	-	3(1)	188.92	155.04	14	617.55
96	793.73	6.84	5.88	2	10	-	3(1)	198.42	155.04	16	651.15
9в	789.79	8.42	8.51	2	8	-	3(1)	206.24	136.58	12	665.82
9г	821.79	7.74	7.07	2	10	-	3(1)	209.09	155.04	14	683.79
9д	830.62	8.68	8.61	2	8	-	3(1)	205.77	136.58	12	659.77
10a	765.44	6.08	4.85	2	10	-	3(1)	188.92	155.04	14	617.55
106	793.49	6.98	5.78	2	10	-	3(1)	199.01	155.04	14	650.67
10в	793.49	6.84	5.53	2	10	-	3(1)	198.42	155.04	16	651.15
10г	802.32	8.20	7.32	2	8	-	3(1)	195.69	136.58	12	626.65
10д	821.55	6.84	5.53	2	10	-	3(1)	209.09	155.04	14	651.15
11a	878.67	3.19	1.11	3	15	-	4(1)	216.78	243.54	18	684.95
116	920.75	2.33	1.96	3	15	-	4(1)	230.10	243.54	18	734.63
11в	962.83	4.05	3.85	3	15	-	4(1)	243.98	243.54	21	785.04
11г	1025.88	8.54	9.55	3	12	-	4(1)	264.00	204.87	18	829.39
11д	1067.96	9.12	10.96	3	12	-	4(1)	279.12	204.87	18	879.08
11e	1129.21	9.32	11.11	3	12	-	4(1)	278.41	204.87	18	870.00
11ж	1043.95	8.34	9.02	3	12	-	4(1)	254.66	204.87	18	801.53

Продолжение Таблица 26

1	2 1	2	4	_		7	0	0	10	1.1	12
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
113	1067.96	9.09	10.96	3	12	-	4(1)	279.12	204.87	18	879.08
11и	1110.05	9.46	12.36	3	12	-	4(1)	294.24	204.87	18	928.76
11к	1086.03	8.98	10.42	3	12	-	4(1)	269.79	204.87	18	851.21
11л	1115.96	8.59	8.80	3	15	-	4(1)	283.38	232.56	21	906.03
11м	1219.29	9.35	10.35	3	15	-	4(1)	297.80	232.56	21	946.64
11н	1134.03	8.41	8.26	3	15	-	4(1)	274.05	232.56	21	878.17
11o	1176.11	8.97	9.29	3	15	-	4(1)	288.30	232.56	24	928.57
11п	1171.29	9.61	12.51	3	12	-	4(1)	293.53	204.87	18	919.68
11p	1147.28	9.21	10.58	3	12	-	4(1)	269.08	204.87	18	842.14
11c	1213.37	9.82	13.91	3	12	-	4(1)	308.66	204.87	18	969.37
12a	978.14	5.90	1.52	3	15	-	4(1)	231.19	243.54	18	725.56
126	1020.22	2.18	2.37	3	15	-	4(1)	244.51	243.54	18	775.24
12в	1022.03	6.52	8.40	3	12	-	4(1)	264.00	204.87	18	829.39
12г	1202.19	8.98	6.89	3	18	-	4(1)	302.77	260.25	24	982.67
12д	1154.19	9.28	8.67	3	15	-	4(1)	297.63	232.56	24	956.44
12e	1244.27	9.33	7.92	3	18	-	4(1)	317.02	260.25	27	1033.07
12ж	1228.69	9.85	11.51	3	12	-	4(1)	292.82	204.87	18	910.61
13a	735.66	5.54	5.51	4	10	-	3(3)	182.45	160.64	14	591.26
136	804.54	6.89	6.54	4	10	-	3(3)	192.06	160.64	14	618.33
14a	735.42	5.54	5.16	4	10	-	3(3)	182.45	160.64	14	591.26
146	804.30	6.89	6.19	4	10	-	3(3)	192.06	160.64	14	618.33
15a	1070.93	7.99	9.26	6	15	-	4(4)	273.67	240.96	21	866.60
156	1161.01	8.14	8.50	6	18	-	4(4)	293.06	268.65	24	943.24
15в	1174.25	9.11	10.81	6	15	-	4(4)	288.09	240.96	21	907.21
15г	1088.99	7.68	8.73	6	15	-	4(4)	264.34	240.96	21	838.74

## 5.2. Изучение результатов прогнозирования фармакологической активности полученных соединений согласно PASS Online

Исследование возможной биологической активности синтезированных соединений проводили с использованием веб-ресурса PASS Online, который позволяет по структурной формуле «лекарственноподобного» органического соединения (молекулярная масса которого находится в интервале 50-1250 а. е. м.) оценить вероятный профиль его биологической активности. Оценка основана на анализе взаимосвязей «структура-активность» для обширной обучающей выборки, включающей в себя субстанции лекарственных препаратов; «кандидаты в препараты», находящиеся на различных стадиях клинических и доклинических фармакологические вещества исследований; И биохимические реагенты; вещества, для которых имеется информация о специфической токсичности [5,26,51].

PASS Online обеспечивает прогноз свыше 4000 видов биологической активности со средней точностью 95%, что гораздо выше, чем у других вебресурсов, также позволяющих получать оценки профилей биологической активности на основе структурной формулы органического соединения (в частности, SwissTargetPrediction, SuperPred и DRAR-CPI). Кроме того, выявлено преимущество реализованных в PASS Online методах машинного обучения, основанных на дескрипторах MNA и байесовском классификаторе, перед используемыми в SuperPred и SwissTargetPrediction методами оценки по сходству или поиску ассоциаций на основе молекулярного докинга в DRAR-CPI [6].

В качестве входной информации использовались данные о структурной формуле молекулы соединения, представленные в виде файла в формате Molfile, либо SDfile. Выходная информация представляет собой список прогнозируемых видов биологической активности с оценками вероятности наличия каждого вида активности Ра и вероятности отсутствия каждого вида активности Рі. Эти показатели могут принимать значения в диапазоне от нуля до единицы и рассматриваются в качестве мер принадлежности прогнозируемого соединения к нечётким классам «активных» и «неактивных» веществ (см. табл. 27) [51].

Прогнозирование фармакологической активности полученных соединений согласно PASS Online

Соеди-	Структурная формула	Наиболее вероятные виды активности	Pa	Pi
1	2	3	4	5
		Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,678	0,002
4ж	S N-N-CH <sub>3</sub>	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,622	0,005
	Ö. <sub>H</sub> ,Ö "	Лечение сосудистых (периферических) заболеваний	0,598	0,004
	0 N-N	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,627	0,002
4и	$S \longrightarrow N \longrightarrow S \longrightarrow C_2H_5$	Противовирусная	0,566	0,005
	ρ΄·H Υ	Лечение сосудистых (периферических) заболеваний	0,495	0,006
	0 N	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,657	0,002
5г	S H S	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,631	0,034
	Ÿ∙H <sup>,</sup> ~	Противовирусная	0,596	0,005
	$H_3C$ $O$ $N$ $CH_3$	Протектор слизистых оболочек	0,818	0,014
5e	N, "s	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,687	0,002
	о́.н.о́ н	Противовирусная	0,674	0,005
	H <sub>3</sub> CO O N CH <sub>3</sub>	Протектор слизистых оболочек	0,757	0,032
5ж	N S	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,626	0,002
	Ü Н Н	Ингибитор гастрина	0,564	0,036
	O N CH <sub>3</sub>	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,613	0,002
53	s N s	Протектор слизистых оболочек	0,641	0,084
	Ö.·H´o H	Противовирусная	0,533	0,005
	O N OCH3	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,650	0,002
5и	N S	Протектор слизистых оболочек	0,678	0,067
	Ö. <sub>H</sub> ,Ö "	Противовирусная	0,599	0,005
	H <sub>3</sub> C OCH <sub>3</sub>	Протектор слизистых оболочек	0,693	0,060
5к	N s	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,620	0,002
	o∵H ∕o H	Противовирусная	0,568	0,005
		Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,597	0,002
5н	O N OCH <sub>3</sub>	Лечение бокового амиотрофического склероза	0,530	0,003
	о́.н <sup>,</sup> о́ н	Лечение сосудистых (периферических) заболеваний	0,514	0,005
	O $O$ $O$ $O$	Протектор слизистых оболочек	0,686	0,063
50	N S	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,616	0,002
	Ö.H´Ö "	Противовирусная	0,582	0,005
	$0 \qquad N \qquad -OC_2H_5$	Лечение бокового амиотрофического склероза	0,615	0,003
5p	s h h h	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,564	0,003
	П . Н	Лечение сосудистых (периферических) заболеваний	0,514	0,005
	H <sub>3</sub> C O N CI	Протектор слизистых оболочек	0,756	0,033
5c	N L S	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,647	0,002
	∥   H	Противовирусная	0,599	0,005

11000	ролжение			<u>ица 27</u>
1	2	3	4	5
	H <sub>3</sub> CO O N CI	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,622	0,002
		Ингибитор (акцептор) глюконат 2-	0,674	0,071
	Ó <sup>·H</sup> 'O	дегидрогеназы		
		Протектор слизистых оболочек	0,659	0,076
	CI O N	Протектор слизистых оболочек	0,745	0,037
5y	N S	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,683	0,002
	Ϋ́, h	Противовирусная	0,647	0,005
	O N CI	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,623	0,002
5ф	s N s	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,574	0,045
•	O.H.O	Противовирусная	0,532	0,005
	CH₃	Протектор слизистых оболочек	0,771	0,027
5x	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,677	0,002
	Ö'H'O H N 2	Противовирусная	0,666	0,005
	CH <sub>3</sub>	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,625	0,002
5ц	O N CH <sub>3</sub>	Протектор слизистых оболочек	0,677	0,067
,	Q.H'O H	Противовирусная	0,563	0,005
	CH₃	Протектор слизистых оболочек	0,744	0,037
5ч	O N CH <sub>3</sub>	Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,641	0,002
34	Q. <sub>.H</sub> O	Противовирусная	0,596	0,005
	, H√2			
	H <sub>3</sub> CO N.N	Лечение системной красной волчанки  Лечение воспалительных заболеваний	0,828	0,002
6a	Br O N-N	кишечника	0,653	0,005
Oa	O O N S	Ингибитор (акцептор) глюконат 2-		
		дегидрогеназы	0,676	0,071
	H <sub>3</sub> CO Br O N-N	Антимикобактериальная	0,641	0,008
6б	N S CH <sub>3</sub>	Противотуберкулезная	0,629	0,005
	H	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,618	0,006
	Br O N−N      // →CH <sub>3</sub>	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,707	0,004
6в	S N S C I 3	Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,659	0,005
	Ö Ö <sup>H</sup>	Агонист глюкагоноподобного пептида 1	0,575	0,003
	Br O N√	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,591	0,008
6г	s hall not seem to see the see	Ингибитор фактора комплемента D	0,590	0,041
		Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,543	0,013
	Br O N ← CH <sub>3</sub>	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,617	0,006
6д	s h	Протектор слизистой оболочки	0,663	0,074
	O O H	Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,564	0,010
	Br O N OCH3	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,553	0,011
6e	S N S S S S S S S S S S S S S S S S S S	Ингибитор (акцептор) глюконат 2- дегидрогеназы	0,624	0,105
		Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,494	0,022
		Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,566	0,010
<i>(</i> :-	Br O N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Лечение бокового амиотрофического		
6ж	s"\\"s"\\"s"\\	склероза	0,503	0,003
	0 0 ''	Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,510	0,019

11po	ролжение		Табл	ица <i>21</i>
1	2	3	4	5
		Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,537	0,013
63	Br O N CI	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,481	0,005
03	S N S	протеинкиназы Fgr	0,461	0,003
		Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,481	0,025
	CH <sub>3</sub>	Ингибитор (акцептор) глюконат 2-	0,641	0,093
	H <sub>3</sub> CO Br O N CH <sub>3</sub>	дегидрогеназы	0,041	0,073
6и	N S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,543	0,003
	" " Н	протеинкиназы Fgr		
	^	Протектор слизистой оболочки	0,600	0,100
	0	Ингибитор арилацетонитрилазы	0,837	0,007
7a	OH N	Протектор слизистых оболочек	0,815	0,015
	O'.H.N.N.	Ингибитор гликозилфосфотидилинозитол	0,686	0,039
	H <sub>3</sub> C	фосфолипазы D	0.924	0.012
		Протектор слизистых оболочек	0,824	0,013
7б	O N OH	Ингибитор арилацетонитрилазы	0,653	0,019
	· H · N · N	Ингибитор гастрина	0,622	0,017
	H <sub>3</sub> CO O	Протектор слизистых оболочек	0,753	0,034
7	OH	Ингибитор (акцептор) глюконат 2-		
7в	Q. I. N. N. N.	дегидрогеназы	0,730	0,041
	H S	Ингибитор гастрина	0,572	0,033
	Cl. <	Протектор слизистых оболочек	0,804	0,017
		Ингибитор гликозилфосфотидилинозитол	0,758	0,021
7г	O N N	фосфолипазы D	0,730	0,021
	V.H.N.N.	Ингибитор (акцептор) глюконат 2-	0,664	0,078
		дегидрогеназы	-	
		Протектор слизистых оболочек	0,743	0,038
7д	ОН	Ингибитор арилацетонитрилазы	0,714	0,016
	Ŏ.H.N.Ñ—ŢŢ	Ингибитор гликозилфосфотидилинозитол	0,617	0,059
	" §°	фосфолипазы D Протектор слизистых оболочек	0,790	0,021
		Ингибитор арилацетонитрилазы	0,790	0,021
7e	O N N	Ингибитор арилацетонитрилазы Ингибитор гликозилфосфотидилинозитол	-	
	O.H.N.N.	фосфолипазы D	0,617	0,059
	0	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,653	0,030
7	SOH	Противовоспалительная	0,604	0,031
7ж	Ó H N N N	•		
	H S	Протектор слизистых оболочек	0,634	0,086
	0 1	Антагонист белка MCL-1	0,615	0,005
8a	N. N. N.	Протектор слизистой оболочки	0,587	0,105
ou .	Ö.HÖ H S	Ингибитор таурин-2-оксоглутарат	0,521	0,010
		трансаминазы	0,521	0,010
	H <sub>3</sub> CO	Ингибитор (акцептор) глюконат 2-	0,674	0,071
95	l L L L L L L L L L L L L L L L L L L L	дегидрогеназы		
86		Антагонист белка MCL-1	0,530	0,007
	, H, C	Ингибитор аспулвинон диметилаллилтрансферазы	0,465	0,154
	Cl	Диметилаллилтрансферазы  Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,636	0,002
	O H	Антагонист белка MCL-1	0,636	0,002
8в	H. W. W.			
	Ö.H.O.H.S.	Протектор слизистой оболочки	0,628	0,089
		I		

10   10   10   10   10   10   10   10	Прос	олжение		таоли	ца 41
В	1	2	_	4	5
20   3   3   3   3   3   3   3   3   3		₽н	Антагонист белка MCL-1	0,645	0,005
9a	$ 8_{\Gamma} $ 's $ N' ^{N}$		Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,620	0,002
8   2		Ö. <sub>H</sub> , o H S	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,590	0,042
8   2			Ингибитор ВИЧ-1 интегразы	0,660	0,002
9а					0,005
ра переноса цепи)	8д				
9a         Антипистосомальная         0,739         0,000           Интибитор протонкогеновой тирозинпротенциназы Fgr         0,493         0,000           9b         Антипистосомальная         0,723         0,000           Антипистосомальная         0,723         0,000           Антипистосомальная         0,723         0,000           Антипистосомальная         0,723         0,000           Антипистосомальная         0,757         0,00           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,555         0,000           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,535         0,000           9д         Антипистосомальная         0,720         0,000           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,535         0,000           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,537         0,10           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,555         0,00           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,555         0,00           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr         0,493         0,00           Ингибитор метаболизма региноевой кислоты         0,449         0,01           Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеникиназы Fgr <t< td=""><td></td><td>, H,</td><td></td><td>0,538</td><td>0,003</td></t<>		, H,		0,538	0,003
9а		O N OCH3	•	0,739	0,002
Протектор слизистой оболочки   0,589   0,10			Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0.403	0.004
96 Антишистосомальная 0,723 0,00 Антипистосмальная 0,723 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Протектор слизистой оболочки 0,757 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,757 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,757 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,752 0,004 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Протектор слизистой оболочки 0,755 0,000  Антишистосомальная 0,720 0,000 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Протектор слизистой оболочки 0,587 0,100  Антишистосомальная 0,731 0,000 Протектор слизистой оболочки 0,689 0,060 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Протектор слизистой оболочки 0,689 0,060 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Протектор слизистой оболочки 0,589 0,100 Интибитор метаболизма ретиноевой кислоты 0,449 0,01 Интибитор метаболизма ретиноевой кислоты 0,449 0,01 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Оселья Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr Оселья Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Интибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиналь Fgr	9a		протеинкиназы Fgr	0,473	0,004
96       Aнтигельминтная (нематоды)       0,528       0,01         Протектор слизистой оболочки       0,602       0,10         9B       Антишистосомальная       0,757       0,00         Протектор слизистой оболочки       0,722       0,04         Интибитор протоонкогеновой тирозинпротечинкиназы Fgr       0,555       0,00         9г       Антишистосомальная       0,720       0,00         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротечинкиназы Fgr       0,535       0,00         9д       Антишистосомальная       0,731       0,00         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротечинкиназы Fgr       0,689       0,66         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротечинкиназы Fgr       0,493       0,00         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротечинкиназы Fgr       0,493       0,00         Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты       0,499       0,01         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротечнинальная Fgr       0,449       0,01         106       Настем протем протоонкогеновой тирозинпротечнинальная Fgr       0,449       0,01         107       Настем протем протоонкогеновой тирозинпротечнинальная Fgr       0,449       0,01         108       Настем протем протем протоонкогеновой тирозинпротечнинальная Fgr       0,447       0,00         1		Co <sup>2+</sup>	Протектор слизистой оболочки	0,589	0,104
Протектор слизистой оболочки   0,602   0,10		$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ \end{array}$	Антишистосомальная	0,723	0,002
9в Н3С СН3 Протектор слизистой оболочки 0,757 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,722 0,04 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,555 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,587 0,10 Протектор слизистой оболочки 0,587 0,10 Протектор слизистой оболочки 0,689 0,06 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,689 0,06 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,555 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,689 0,06 Протектор слизистой оболочки 0,555 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,555 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,589 0,10 Протектор слизистой оболочки 0,649 0,01 Протектор слизистой оболочки 0,649 0,01 Протектор слизистой оболочки 0,649 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,487 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротейнкиназы Fgr О,467 0,00 Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротейнкиназы Fgr	96	N S	Антигельминтная (нематоды)	0,528	0,013
9 В Н, С С С С С С С С С С С С С С С С С С		*Co <sup>2+</sup>	Протектор слизистой оболочки	0,602	0,100
9 д  10 д		CH <sub>3</sub>		<del>_</del>	0,002
9г		H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	Протектор слизистой оболочки	0,722	0,047
9т	9в	N S		0,555	0,003
9г Протектор слизистой оболочки 0,587 0,10  10а Протектор слизистой оболочки 0,587 0,00  Протектор слизистой оболочки 0,689 0,06  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,555 0,00  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,589 0,10  Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты 0,449 0,01  Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr 0,487 0,00  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr 0,487 0,00  Протектор слизистой оболочки 0,516 0,05  Ингибитор гастрина 0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr 0,467 0,00		,CH₃	Антишистосомальная	0,720	0,002
9г Протектор слизистой оболочки 0,587 0,10  10а Протектор слизистой оболочки 0,587 0,00  Протектор слизистой оболочки 0,689 0,06  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,493 0,00  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,493 0,00  Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты 0,449 0,01  Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,487 0,00  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,487 0,00  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,487 0,00  Протектор слизистой оболочки 0,516 0,05  Ингибитор гастрина 0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr  0,467 0,00		H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0.525	0.004
Протектор слизистой оболочки   0,587   0,10	On	N S	протеинкиназы Fgr	0,333	0,004
10a	91		Протектор слизистой оболочки	0,587	0,105
9д       Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,555       0,000         10а       Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,493       0,000         Протектор слизистой оболочки       0,589       0,100         Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты       0,449       0,01         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,613       0,09         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,487       0,00         Ингибитор гастрина       0,516       0,05         Протектор слизистой оболочки       0,602       0,10         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,467       0,00		CH₃	Антишистосомальная	0,731	0,002
9д       Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,555       0,000         10а       Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,493       0,000         Протектор слизистой оболочки       0,589       0,100         Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты       0,449       0,010         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,613       0,090         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,487       0,000         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,602       0,100         Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,467       0,000		CH			0,062
10а Протеинкиназы Fgr Протектор слизистой оболочки 0,589 0,10  Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты 0,449 0,01  Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор гастрина 0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор гастрина 0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10  Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr 0,467 0,00	9д	N S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,555	0,003
106    106		O N OCH3		0,493	0,004
106 Н <sub>3</sub> С ОСС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> Протектор слизистой оболочки 0,613 0,09 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr Ингибитор гастрина 0,516 0,05 ОСС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> Протектор слизистой оболочки 0,602 0,10 Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr 0,467 0,00 ОСС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> Протектор слизистой оболочки 0,467 0,00 ОСС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> Протеинкиназы Fgr 0,467 0,00 ОССС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> ОССС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> Протеинкиназы Fgr 0,467 0,00 ОССССССССССССССССССССССССССССССССС	10a	Y N S	Протектор слизистой оболочки	0,589	0,104
106 Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr Ингибитор гастрина  0,487 0,00  Ингибитор гастрина  0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr  0,487 0,00  0,602 0,10  Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr		Ni <sup>2</sup> 2	Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты	0,449	0,019
106 Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr Ингибитор гастрина  0,487 0,00  Ингибитор гастрина  0,516 0,05  Протектор слизистой оболочки Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr  0,487 0,00  0,602 0,10  Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr		H <sub>3</sub> C O N O OCH	Протектор слизистой оболочки	0,613	0,095
10в       Ni²²+ 2       Ингибитор гастрина       0,516 0,05         Протектор слизистой оболочки Ингибитор протоонкогеновой тирозинпротеинкиназы Fgr       0,602 0,10         10в       0,467 0,00	106		Ингибитор протоонкогеновой тирозин-		0,005
10в Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr 0,467 0,00		Ni <sup>2+</sup> 2		0,516	0,059
10в Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr 0,467 0,00		O NI OCoHo	Протектор слизистой оболочки	0,602	0,100
$N_{12}^{2}$ Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты $0.464$ $0.01$	10в	N	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,467	0,005
		Ni <sup>2+</sup> 2	Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты	0,464	0,015

1	2 H <sub>3</sub> C O N CI	3	4	5
	$H_3C$ ON CI			
		Протектор слизистой оболочки	0,704	0,055
	N S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,508	0,004
10г	∥	протеинкиназы Fgr	0,200	0,001
	Ni <sup>2+</sup> /2	Ингибитор гастрина	0,509	0,063
	CH <sub>3</sub>	Ингибитор протоонкогеновой тирозин-	0,535	0,004
	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	протеинкиназы Fgr	0,333	0,004
	N S	Протектор слизистой оболочки	0,587	0,105
10д	Ni <sup>2+</sup>	Ингибитор гастрина	0,502	0,066
	O N-N	Лечение системной красной волчанки	0,882	0,001
	N / s	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,737	0,011
11a	Fe <sup>3+</sup> 3	Лечение воспалительных заболеваний кишечника	0,692	0,005
	0 N-N	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,711	0,013
	N CH <sub>3</sub>	Агонист глюкагоноподобного пептида-1	0,621	0,002
116	Fe <sup>3+</sup>	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,556	0,011
	0 N-N N S C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,667	0,017
		Антагонист белка MCL-1		0,009
11в	H H	Afrai offici ocira ivicu-i	0,461	0,007
	Fe <sup>3+</sup> /3	Гематиновая	0,415	0,000
	o N	Протектор слизистой оболочки		0,026
11г	N S	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,626	0,021
	Fe <sup>3+</sup>	Ингибитор гастрина	0,580	0,030
	H <sub>3</sub> C O N	Протектор слизистой оболочки	0,784	0,023
11д	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор гастрина	0,614	0,019
	Fe <sup>3+</sup>	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,516	0,004
	CI O N	Протектор слизистой оболочки	0,763	0,030
11	N/s	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,602	0,024
11e	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор гастрина	0,556	0,040
	O N	Ингибитор фактора комплемента D	0,590	0,041
11ж	S H S	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,546	0,012
	*Fe <sup>3+</sup> 3	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,572	0,046
	O N CH <sub>3</sub>	Протектор слизистой оболочки	0,804	0,017
113	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,575	0,003
	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор гастрина	0,578	0,030

IIpoc	олжение		1	ица 27
1	2	3	4	5
	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	Протектор слизистой оболочки	0,804	0,017
11и Ре <sup>3+</sup> 3		Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,579	0,003
		Ингибитор гастрина	0,575	0,032
	O N CH3	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,574	0,009
11к	S N S	Протектор слизистой оболочки	0,608	0,097
	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,529	0,004
	O N OCH3	Протектор слизистой оболочки	0,652	0,079
11л	N S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,501	0,004
	Fe <sup>3+</sup> 3	Стимулятор каспазы 3	0,515	0,025
	CI O N OCH3	Протектор слизистой оболочки	0,629	0,088
11м	N S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,502	0,004
	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор (акцептор) глюконат 2- дегидрогеназы	0,608	0,116
	O N OCH3	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,502	0,017
11н	S H S	Лечение бокового амиотрофического склероза	0,462	0,004
	Fe <sup>3+</sup> /3	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,459	0,006
	O N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Лечение бокового амиотрофического склероза	0,542	0,003
11o	S T N N	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,518	0,015
	Fe <sup>3</sup>	Ингибитор фактора транскрипции STAT	0,463	0,029
	H <sub>3</sub> C O N CI	Протектор слизистой оболочки	0,739	0,039
11п	NH S	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,516	0,004
	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор гастрина	0,551	0,042
	O N CI	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,481	0,005
11p		Ингибитор фактора транскрипции STAT3	0,481	0,020
	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор фактора комплемента D	0,518	0,064
	CH₃	Протектор слизистой оболочки	0,727	0,045
11c	CI O N CH <sub>3</sub>	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,563	0,003
	Fe <sup>3+</sup>	Ингибитор гастрина	0,538	0,048
	CI O N-N	Лечение системной красной волчанки	0,853	0,002
12a	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор фосфатазы	0,830	0,002
124	O ''	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,719	0,013

	onsicentic			пца 27
1	2	3	4	5
	CI O N-N CH₃	Ингибитор фосфатазы	0,826	0,002
126	V Y N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Противодиабетическая	0,738	0,005
	Cr <sup>3+</sup> / <sub>3</sub>	Ингибитор Cl-транспортирующей АТФазы	0,691	0,015
	O N	Противоишемическая, церебральная	0,863	0,008
12в	O O NH S	Ингибитор фосфатазы	0,830	0,002
	*Cr <sup>3+</sup> / <sub>3</sub>	Протектор слизистой оболочки	0,744	0,037
	H <sub>3</sub> CO O N OCH <sub>3</sub>	Противоишемическая, церебральная	0,838	0,010
12г	N s	Ингибитор фосфатазы	0,807	0,003
121	Cr <sup>3+</sup> , 3	Противодиабетическая	0,593	0,013
	0 N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Противоишемическая, церебральная	0,840	0,010
12д	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор фосфатазы	0,804	0,003
12Д	O ''	Противодиабетическая	0,632	0,010
	$H_3CO$ O N $OC_2H_5$	Противоишемическая, церебральная	0,805	0,014
120	N H S	Ингибитор фосфатазы	0,791	0,004
12e	О О П Сг <sup>3+</sup> 3	Противодиабетическая	0,594	0,013
	CI O N CI	Противоишемическая, церебральная	0,833	0,011
12ж	N S	Ингибитор фосфатазы	0,823	0,003
	Cr <sup>3+</sup> /3	Противодиабетическая	0,649	0,009
	0 н	Антишистосомальная	0,780	0,001
13a	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Антагонист белка MCL-1	0,636	0,005
200	Co <sup>2+</sup>	Лечение болезни Альцгеймера	0,547	0,009
	CI	Антишистосомальная	0,745	0,002
136	V Y N Y N	Антагонист белка MCL-1	0,570	0,006
	Co <sup>2+</sup>	Лечение болезни Альцгеймера	0,494	0,013
		Антагонист белка MCL-1	0,636	0,005
14a	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор таурин-2-оксоглутарат трансаминазы	0,521	0,010
	Ni <sup>2+</sup>	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,436	0,009
	CI	Антагонист белка MCL-1	0,570	0,006
146	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,442	0,008
	Ni <sup>2+</sup> / <sub>2</sub>	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,449	0,040

1	2	3	4	5
	О н	Антагонист белка MCL-1	0,672	0,005
15a	N N N S	Ингибитор таурин-2-оксоглутарат трансаминазы	0,555	0,007
	Fe <sup>3+</sup> 3	Протектор слизистой оболочки	0,619	0,093
	H <sub>3</sub> CO O	Антагонист белка MCL-1	0,583	0,005
156		Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,426	0,010
	Fe <sup>3+</sup> 3	Гематиновая	0,382	0,000
	O H	Антагонист белка MCL-1	0,602	0,005
15в	N. N. N.	Протектор слизистой оболочки	0,592	0,103
136	Fe <sup>3+</sup> 3	Ингибитор протоонкогеновой тирозин- протеинкиназы Fgr	0,451	0,007
	O H N N	Антагонист белка MCL-1	0,659	0,005
15г		Антагонист рецептора 1 орексина	0,476	0,004
	Fe <sup>3+</sup> 3	Антагонист анафилотоксиновых рецепторов	0,526	0,056

В таблице 27 представлены результаты прогнозирования биологической активности, полученные при использовании веб-ресурса PASS Online. Для каждого соединения приведены 3 наиболее вероятных вида фармакологического действия с наибольшим Ра и наименьшим Рі, так как чем больше для конкретной активности значение Ра и чем меньше значение Рі, тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте.

Нами обнаружено, что кислоты 7 с наибольшей вероятностью могут действовать ингибиторы как арилацетонитрилазы гликозилфосфотидилинозитол фосфолипазы D, а также как протекторы слизистых оболочек. Амиды 4 и 5 способны преимущественно оказывать противовирусную активность, выступая в роли ингибиторов ВИЧ-1 интегразы, и защитное действие на слизистые оболочки. Гидразиды 8, по данным PASS Online, являются потенциальными противовирусными средствами, а также антагонистами белка MCL-1. Установлено, что бромированные бутанамиды 6 с большой долей вероятности могут проявлять ингибирующий эффект в отношении факторов транскрипции STAT и STAT3, а также оказывать антимикобактериальное лействие. Для кобальтовых хелатов прогнозируется наличие

антишистосомального эффекта, протекции слизистых оболочек и ингибирование протоонкогеновой тирозин-протеинкиназы Fgr. Замена кобальта на никель (соединения 10) привела к увеличению вероятности присутствия ингибирующей активности в отношении гастрина. Производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4оксобут-2-еновых кислот 11, содержащие железо, способны действовать в качестве протекторов слизистой оболочки, ингибиторов Cl-транспортирующей АТФазы, гастрина и протоонкогеновой тирозин-протеинкиназы Fgr. Установлено, что хелаты хрома 12 способны действовать в качестве ингибитора фосфатазы, а обладать противоишемической, церебральной также ΜΟΓΥΤ противодиабетической активностью. Хелаты на основе гидразидов 13, имеющие в составе кобальт, могут обладать шистосомальным действием и применяться при лечении болезни Альцгеймера, в то время как производные никеля 14 и железа 15 являются потенциальными антагонистами белка MCL-1 и ингибиторами протоонкогеновой тирозин-протеинкиназы Fgr [31,113].

Таким образом, результаты прогнозирования вероятной фармакологической активности с помощью веб-ресурса PASS Online являются важным звеном в процессе поиска новых биологически активных соединений в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

## **5.3.** 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 Р450 и изоформами УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A10, UGT1A1, UGT2B7, UGT1A7, UGT2B15, UGT1A8, UGT1A4, UGT2B17, UGT2B10, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A6, UGT2B4 [156].

28 наиболее таблице представлены 3 вероятных прогнозирования с помощью SMP соединений 4-15. Выявлено, что производные 2-гидразинобензо[d]тиазола 7 и 8 способны взаимодействовать в обоих случаях преимущественно с ферментом СҮР1А2. Установлено, что амиды 4ж,и, содержащие фрагмент 1,3,4-тиадиазола, в ходе прогнозирования на основе субстрата могут с наибольшей вероятностью связываться с ферментом СҮР2С19, а производные 5 на основе бензо[d]тиазола – с ферментом СҮР1А2. Наличие в структуре амидов 6 брома обусловливает возможную их связь с ферментами СҮР2А6 и СҮР2В6 (прогноз на основе субстрата) и СҮР2D6 и СҮР3А4 (прогноз на основе метаболита). Обнаружено, что комплексные производные хрома 12 могут взаимодействовать с ферментами СҮР1А2, СҮР2Е1, СҮР2А6 (на основе субстрата) и СҮР1А2, СҮР2D6, СҮР2С9 (на основе метаболита). Хелаты железа 11 способны связываться с ферментами СҮР2Е1, СҮР2А6, СҮР2В6 и с СҮР2С19, СҮР1А2, СҮР2С9 соответственно. Хелаты на основе амидов 9,10 и гидразидов 13-15 могут вступать во взаимодействие с ферментами СҮР1А2, СҮР2Е1, СҮР2D6 (на основе субстрата) и СҮР1A2, СҮР2D6 и СҮР2С9 (на основе метаболита). Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможной взаимосвязи полученных соединений с системой цитохрома Р450 и проведение исследований для подтверждения сделанных предположений.

Таблица 28

Прогнозирование специфичности субстрат/метаболит полученных соединений

Соединение         Структурная формула         прогнозирования на основе субстрата         прогнозирования на основе субстрата         прогнозирования на основе субстрата         прогнозирования на основе субстрата           1         2         3         4         5         6         7         8           4ж         3         4         5         6         7         8           4ж         4         5         6         7         8           4и         6         0.76         0.031         2C19         0.658         0.072         1A2           5г         0.76         0.031         2C19         0.631         0.079         1A2           0.501         0.013         1A2         0.489         0.111         2D6           0.5701         0.013         1A2         0.489         0.111         2D6           0.852         0.022         1A2         0.889         0.013         1A2           0.587         0.073         2C19         0.609         0.066         2D6           5         0.67         0.071         0.041         1A2         0.889         0.013         1A2           5         0.6         0.773         0.041         1A2		поэпрование специфи шест		Результ			Результа		
Венне   Оструктурная формума   Острове субстратата   Острове субстратата   Острове кубстратата   Острове кубстрата   Острове кубс	Соеди-	C	прогнозирования на			•			
1 2 3 4 5 6 7 8 8 7 8 9 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		Структурная формула	_	_		-	-		
4 x			Pa	Pi	Фермент	Pa	Pi	Фермент	
4xx         0.554         0.086         1A2         0.545         0.096         2C19           4xx         0.470         0.107         3A4         0.477         0.115         2D6           4xx         0.470         0.070         0.031         2C19         0.631         0.079         1A2           4xx         0.470         0.071         0.071         0.631         0.079         1A2           0.617         0.073         2C19         0.631         0.079         1A2           0.501         0.103         1A2         0.489         0.111         2D6           0.537         0.073         2C19         0.609         0.066         2D6           0.536         0.101         2E1         0.317         0.137         2E1           5x         0.660         0.046         1A2         0.687         0.064         1A2           5x         0.760         0.045         0.142         0.769         0.045         1A2           5x         0.760         0.045         0.142         0.769         0.045         1A2           5x         0.760         0.045         0.046         1A2         0.769         0.045         1A2 <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>_</td> <td></td> <td>•</td> <td></td>	1				_		•		
0.554   0.086   1A2   0.545   0.096   2C19		O N-N       CH <sub>3</sub>							
4H	4ж	N S							
0.617   0.078   2E1   0.557   0.092   2C19		ν. <sub>H</sub> ,ο	0.470	0.107	3A4	0.477	0.115	2D6	
5r		$\begin{array}{c c} O & N^{-N} \\ & \downarrow & \downarrow & \searrow \\ & C_2H_5 \end{array}$							
0.852   0.022   1A2   0.889   0.013   1A2	4и	S Y N S							
5r         0.587         0.073         2C19         0.609         0.066         2D6           5e         H <sub>2</sub> C         0.536         0.101         2E1         0.317         0.137         2E1           5e         H <sub>2</sub> C         0.13         0.047         1A2         0.687         0.064         1A2           0.365         0.154         2C19         0.333         0.184         2D6           0.365         0.184         2E1         0.354         0.289         2C9           0.365         0.184         2E1         0.354         0.289         2C9           0.391         0.162         2E1         0.404         0.142         2D6           0.391         0.162         2E1         0.404         0.142         2D6           0.315         0.175         2C19         0.429         0.206         2C9           5a         0.801         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           0.634         0.073         2E1         0.598         0.069         2D6           0.830         0.087         1A2         0.747         0.051         1A2           0.830         0.087         1A2		Ÿ.H.´~							
5e		o N	0.852	0.022		0.889	0.013	1A2	
5e         H <sub>3</sub> C         CH <sub>3</sub> 0.713         0.047         1A2         0.687         0.064         1A2           5g         0.358         0.154         2C19         0.333         0.184         2D6           5gk         0.365         0.184         2E1         0.354         0.289         2C9           5gk         0.720         0.046         1A2         0.769         0.045         1A2           0.391         0.162         2E1         0.404         0.142         2D6           0.315         0.175         2C19         0.429         0.206         2C9           0.801         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           0.801         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           0.533         0.087         2C19         0.401         0.232         2C9           5u         0.751         0.040         1A2         0.747         0.051         1A2           0.801         0.331         0.247         1A1         0.347         0.298         2C9           0.802         0.752         0.043         1A2         0.758         0.048         1A2	5г	s N s							
5c		ó H <sub>v</sub> o	0.536	0.101	2E1	0.317	0.137	2E1	
5ж         H <sub>5</sub> CO         0.365         0.184         2EI         0.354         0.289         2C9           5ж         H <sub>5</sub> CO         0.720         0.046         1A2         0.769         0.045         1A2           0.391         0.162         2EI         0.404         0.142         2D6           0.315         0.175         2C19         0.429         0.206         2C9           53         0.801         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           54         0.634         0.073         2EI         0.598         0.069         2D6           0.533         0.087         2C19         0.401         0.232         2C9           54         0.751         0.040         1A2         0.747         0.051         1A2           0.307         0.179         2C19         0.331         0.185         2D6           0.314         0.247         1A1         0.343         0.174         2D6           5k         0.299         0.184         2C19         0.354         0.289         2C9           5h         0.246         0.294         0.618         0.006         1A2         0.906         0.010		H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	0.713	0.047	1A2	0.687	0.064	1A2	
5ж         H <sub>5</sub> CO         0.046         1A2         0.769         0.045         1A2           0.391         0.162         2E1         0.404         0.142         2D6           0.315         0.175         2C19         0.429         0.206         2C9           53         0.801         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           0.634         0.073         2E1         0.598         0.069         2D6           0.533         0.087         2C19         0.401         0.232         2C9           5и         0.751         0.040         1A2         0.747         0.051         1A2           0.314         0.247         1A1         0.347         0.098         2C9           0.314         0.247         1A1         0.347         0.098         0.048         1A2           0.48         0.045         1A2         0.758         0.048         1A2         0.758         0.048         1A2           0.48         0.029         0.184         2C19         0.354         0.289         2C9           5H         0.48         0.006         1A2         0.906         0.010         1A2	5e	N' N	0.358	0.154	2C19	0.333	0.184	2D6	
5ж         0.391         0.162         2EI         0.404         0.142         2D6           0.315         0.175         2C19         0.429         0.206         2C9           53         0.634         0.033         1A2         0.878         0.015         1A2           5и         0.634         0.073         2EI         0.598         0.069         2D6           0.533         0.087         2C19         0.401         0.232         2C9           0.307         0.179         2C19         0.331         0.185         2D6           0.314         0.247         1A1         0.347         0.298         2C9           5k         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.440         0.441		Ö.H <sup>,</sup> Ö H	0.365	0.184	2E1	0.354	0.289	2C9	
0.315   0.175   2C19   0.429   0.206   2C9		H <sub>3</sub> CO O N CH <sub>3</sub>	0.720	0.046	1A2	0.769	0.045	1A2	
53    Ch3   0.801   0.033   1A2   0.878   0.015   1A2	5ж	N S	0.391	0.162	2E1	0.404	0.142	2D6	
53		Ϋ́-H-Δο Η	0.315	0.175	2C19	0.429	0.206	2C9	
5н         0.533         0.087         2C19         0.401         0.232         2C9           5н         0.751         0.040         1A2         0.747         0.051         1A2           0.307         0.179         2C19         0.331         0.185         2D6           0.314         0.247         1A1         0.347         0.298         2C9           0.723         0.045         1A2         0.758         0.048         1A2           0.337         0.219         2E1         0.343         0.174         2D6           0.299         0.184         2C19         0.354         0.289         2C9           5H         0.830         0.027         1A2         0.906         0.010         1A2           0.488         0.100         2C19         0.580         0.076         2D6           0.433         0.117         3A4         0.375         0.262         2C9           50         0.618         0.066         1A2         0.698         0.062         1A2           0.344         0.217         1A1         -         -         -         -           5p         0.406         0.048         0.111         2E1<		O N CH <sub>3</sub>	0.801	0.033	1A2	0.878	0.015	1A2	
5и         0 N	53	S N S	0.634	0.073	2E1	0.598	0.069	2D6	
5H       0.307       0.179       2C19       0.331       0.185       2D6         0.314       0.247       1A1       0.347       0.298       2C9         5K       0.314       0.247       1A1       0.347       0.298       2C9         0.723       0.045       1A2       0.758       0.048       1A2         0.337       0.219       2E1       0.343       0.174       2D6         0.299       0.184       2C19       0.354       0.289       2C9         5H       0.830       0.027       1A2       0.906       0.010       1A2         0.488       0.100       2C19       0.580       0.076       2D6         0.488       0.100       2C19       0.580       0.062       1A2         0.313       0.176       2C19       0.348       0.171       2D6         0.313       0.176       2C19       0.348       0.171       2D6         0.344       0.217       1A1       -       -       -         5p       0.466       0.467       0.111       2E1       0.601       0.068       2D6         0.49       0.42       0.738       0.053       1A2		o.'H∖o	0.533	0.087	2C19	0.401	0.232	2C9	
5κ       H <sub>3</sub> C       0.314       0.247       1A1       0.347       0.298       2C9         5κ       H <sub>3</sub> C       0.830       0.045       1A2       0.758       0.048       1A2         0.337       0.219       2E1       0.343       0.174       2D6         0.299       0.184       2C19       0.354       0.289       2C9         5H       0.830       0.027       1A2       0.906       0.010       1A2         0.438       0.100       2C19       0.580       0.076       2D6         0.433       0.117       3A4       0.375       0.262       2C9         50       0.618       0.066       1A2       0.698       0.062       1A2         0.344       0.217       1A1       -       -       -         5p       0.717       0.046       1A2       0.875       0.016       1A2         0.504       0.111       2E1       0.601       0.068       2D6         0.483       0.102       2C19       0.384       0.174       3A4         5c       0.468       0.123       2E1       0.396       0.145       2D6         0.409       0.132		O N OCH3	0.751	0.040	1A2	0.747	0.051	1A2	
5K H <sub>3</sub> CC O N S O CCH <sub>3</sub> O.723 O.045 IA2 O.758 O.048 IA2 O.337 O.219 ZEI O.343 O.174 ZD6 O.299 O.184 ZC19 O.354 O.289 ZC9 O.299 O.184 ZC19 O.354 O.289 ZC9 O.488 O.100 ZC19 O.580 O.076 ZD6 O.488 O.100 ZC19 O.580 O.076 ZD6 O.433 O.117 SA4 O.375 O.262 ZC9 O.343 O.171 ZD6 O.344 O.217 IA1 O.344 O.375 O.368 ZD6 O.368 O.368 O.368 ZD6 O.368 O.368 O.368 ZD6 O.368 O.368 O.368 D.368 ZD6 O.483 O.102 ZC19 O.384 O.174 SA4 O.488 O.123 ZEI O.396 O.145 ZD6 O.468 O.123 ZEI O.396 O.145 ZD6 O.468 O.123 ZEI O.396 O.145 ZD6 O.409 O.132 ZC19 O.423 O.211 ZC9 O.409 O.132 ZC19 O.423 O.211 ZC9 O.409 O.159 ZEI O.467 O.118 ZD6 O.396 O.159 ZEI O.467 O.118 ZD6 O.396 O.159 ZEI O.467 O.118 ZD6	5и	N S	0.307	0.179	2C19	0.331	0.185	2D6	
5κ		ή·H <sup>2</sup> φ H	0.314	0.247	1A1	0.347	0.298	2C9	
5H		H <sub>3</sub> C O N OCH <sub>3</sub>	0.723	0.045	1A2	0.758	0.048	1A2	
5H	5к		0.337	0.219	2E1	0.343	0.174	2D6	
5H       0.488       0.100       2C19       0.580       0.076       2D6         0.433       0.117       3A4       0.375       0.262       2C9         50       0.618       0.066       1A2       0.698       0.062       1A2         0.313       0.176       2C19       0.348       0.171       2D6         0.344       0.217       1A1       -       -       -         5p       0.717       0.046       1A2       0.875       0.016       1A2         0.504       0.111       2E1       0.601       0.068       2D6         0.483       0.102       2C19       0.384       0.174       3A4         5c       0.702       0.049       1A2       0.738       0.053       1A2         0.468       0.123       2E1       0.396       0.145       2D6         0.409       0.132       2C19       0.423       0.211       2C9         5T       0.730       0.044       1A2       0.794       0.037       1A2         0.396       0.159       2E1       0.467       0.118       2D6		ŲO	0.299	0.184	2C19	0.354	0.289	2C9	
50    O		O N OCH3	0.830	0.027	1A2	0.906	0.010	1A2	
50    So   O	5н	s N s	0.488	0.100	2C19	0.580	0.076	2D6	
50    0.313		Ö.H.O.H	0.433	0.117	3A4	0.375	0.262	2C9	
5p       0.344       0.217       1A1       -       -       -         5p       0.717       0.046       1A2       0.875       0.016       1A2         0.504       0.111       2E1       0.601       0.068       2D6         0.483       0.102       2C19       0.384       0.174       3A4         5c       0.702       0.049       1A2       0.738       0.053       1A2         0.468       0.123       2E1       0.396       0.145       2D6         0.409       0.132       2C19       0.423       0.211       2C9         0.396       0.159       2E1       0.467       0.118       2D6		$O$ $N$ $OC_2H_5$	0.618	0.066	1A2	0.698	0.062	1A2	
5p	50	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.313	0.176	2C19	0.348	0.171	2D6	
5p		Ö.H <sup>°</sup> O H	0.344	0.217	1A1	-	-	-	
5p		O N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.717	0.046		0.875	0.016	1A2	
5c H <sub>3</sub> C O N C O O O O O O O O O O O O O O O O	5p	S N S	0.504	0.111	2E1	0.601	0.068	2D6	
5c 0.468 0.123 2E1 0.396 0.145 2D6 0.409 0.132 2C19 0.423 0.211 2C9 0.730 0.044 1A2 0.794 0.037 1A2 0.396 0.159 2E1 0.467 0.118 2D6		0. <sub>H</sub> ,0	0.483	0.102	2C19	0.384	0.174	3A4	
0.409     0.132     2C19     0.423     0.211     2C9       0.409     0.132     2C19     0.423     0.211     2C9       0.730     0.044     1A2     0.794     0.037     1A2       0.396     0.159     2E1     0.467     0.118     2D6		H <sub>3</sub> C O N CI							
0.409     0.132     2C19     0.423     0.211     2C9       0.730     0.044     1A2     0.794     0.037     1A2       0.396     0.159     2E1     0.467     0.118     2D6	5c		0.468	0.123	2E1	0.396	0.145	2D6	
5 <sub>T</sub> 0.396 0.159 2E1 0.467 0.118 2D6			0.409	0.132	2C19	0.423	0.211	2C9	
5 <sub>T</sub> 0.396 0.159 2E1 0.467 0.118 2D6		H <sub>3</sub> CO CI	0.730	0.044	1A2	0.794	0.037	1A2	
	5т	N S	0.396	0.159	2E1	0.467	0.118	2D6	
<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>	J1	O.H.O.	0.374	0.147	2C19	0.480	0.160	2C9	

11000	лжение					1 40	лица 20
1	2	3	4	5	6	7	8
	CI O N CI	0.724	0.045	1A2	0.716	0.058	1A2
5y	N S	0.434	0.121	2C19	0.374	0.156	2D6
	O.H NH	0.368	0.180	2E1	0.408	0.225	2C9
	O N CI	0.813	0.031	1A2	0.894	0.012	1A2
5ф	S N S	0.629	0.075	2E1	0.646	0.058	2D6
	o H O∵H′O	0.610	0.068	2C19	0.446	0.190	2C9
	CH₃	0.635	0.062	1A2	0.642	0.076	1A2
5x	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	0.344	0.160	2C19	0.327	0.190	2D6
	) Horiza	0.303	0.252	2E1	0.361	0.280	2C9
	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	0.667	0.055	1A2	0.712	0.058	1A2
5ц		0.302	0.182	2C19	0.424	0.210	2C9
	O.H.O.	0.293	0.262	2E1	0.365	0.161	2D6
	CH <sub>3</sub>	0.645	0.060	1A2	0.682	0.065	1A2
5ч	O N CH <sub>3</sub>	0.393	0.139	2C19	0.419	0.215	2C9
	о́.н	0.333	0.224	2E1	0.360	0.164	2D6
	H <sub>3</sub> CO Br O N-N	0.784	0.031	2A6	0.639	0.059	2D6
6a	N N S	0.727	0.030	2B6	0.527	0.106	3A4
	<b>"</b>	-	-	-	0.321	0.271	1A2
	H <sub>3</sub> CO Br O N−N  CH <sub>3</sub>	0.619	0.070	2A6	0.613	0.065	2D6
6б	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.600	0.061	2B6	0.488	0.124	3A4
	N	0.661	0.043	2B6	0.738	0.040	2D6
6в	CH <sub>3</sub>	0.498	0.118	2A6	0.619	0.076	3A4
		0.322	0.171	2C19	0.452	0.167	1A2
	Pr O N	0.623	0.054	2B6	0.865	0.017	2D6
6г	Br O N	0.538	0.092	1A2	0.764	0.046	1A2
	y H N N N	0.458	0.138	2A6	0.579	0.089	3A4
	Br O N CH <sub>3</sub>	0.674	0.040	2B6	0.856	0.019	2D6
6д		0.512	0.110	2A6	0.746	0.051	1A2
		0.464	0.118	1A2	0.555	0.097	3A4
	Br O N OCH <sub>3</sub>	0.582	0.067	2B6	0.838	0.022	2D6
6e		0.502	0.103	1A2	0.788	0.039	1A2
	S, A H, S	0.404	0.176	2A6	0.593	0.084	3A4
	$Pr O N O C_2H_5$	0.649	0.046	2B6	0.858	0.018	2D6
6ж		0.437	0.151	2A6	0.741	0.052	1A2
		0.356	0.165	1A2	0.648	0.067	3A4
	₽r Q N CI	0.708	0.034	2B6	0.893	0.013	2D6
63	s hall s	0.524	0.104	2A6	0.771	0.044	1A2
	0 0 11	0.479	0.112	1A2	0.625	0.074	3A4
	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	0.545	0.096	2A6	0.702	0.047	2D6
6и		0.506	0.103	2B6	0.515	0.130	1A2
	V Y N S	0.307	0.202	1A2	0.479	0.128	3A4

1   2   3   4   5   6   7   8	Прообляссние			ı	T			аолица 20
Oze	1							
N-aucrun-   Transchepasa   -   -   -     N-aucrun-   Transchepasa   -   -     N-aucrun-   N-aucrun-   Transchepasa   -   -     N-aucrun-   Transchepasa   -   -     N-aucrun-   N-au								
10.09	7a	O N OH				0.234	0.100	1ئ12
1.50		···H····N···	0.092	0.049		-	-	-
7в		H <sub>3</sub> C O			1A2			
7в	76	ОН	0.313	0.244		0.226	0.194	2E1
7 в	, ,	Ö.H.N.N.N.N.	0.091	0.051		0.331	0.317	2C9
0.248 0.225 2D6 0.291 0.224 2D6  0.546 0.089 1A2 0.630 0.079 1A2  0.285 0.187 2D6 0.384 0.251 2C9  0.316 0.240 2E1 0.239 0.182 2E1  0.623 0.065 1A2 0.612 0.086 1A2  0.264 0.138 1B1 0.353 0.291 2C9  0.614 0.067 1A2 0.608 0.087 1A2  0.316 0.244 1A1  0.229 0.183 1B1  0.392 0.161 2E1 0.345 0.125 2E1  8a  0.413 0.124 2D6 0.439 0.127 2D6  0.390 0.131 2D6 0.394 0.146 2D6  0.390 0.131 2D6 0.394 0.146 2D6  0.390 0.131 2D6 0.394 0.146 2D6  0.384 0.180 1A1  0.422 0.154 1A1 0.493 0.110 2D6  8b  0.370 0.138 2D6		H <sub>3</sub> CO O	0.567	0.081	1A2	0.667	0.069	1A2
7г	7в	OH	0.302	0.261	1A1	0.389	0.245	2C9
7г		Ö.H.N.N.N.	0.248	0.225	2D6	0.291	0.224	2D6
0.316   0.240   2E1   0.239   0.182   2E1		CI			1A2	0.630	0.079	
7H	7г	OH N	0.285	0.187	2D6	0.384	0.251	2C9
7д    0.264   0.138   1B1   0.353   0.291   2C9		N-H-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N						
No								
7e	7д	OH N	0.264	0.138	1B1	0.353	0.291	2C9
7e		Y.H''' N ( )						
8a			0.614	0.067	1A2	0.608	0.087	1A2
8a	7e	OH OH	0.317	0.244	1A1	-	-	-
7ж       0.413       0.124       2D6       0.439       0.127       2D6         8a       0.392       0.161       2E1       0.345       0.125       2E1         8a       0.641       0.061       1A2       0.719       0.057       1A2         0.390       0.131       2D6       0.394       0.146       2D6         0.384       0.180       1A1       -       -       -         0.649       0.059       1A2       0.796       0.037       1A2         0.422       0.154       1A1       0.493       0.110       2D6         0.370       0.138       2D6       -       -       -         0.422       0.154       1A1       0.493       0.110       2D6         0.370       0.138       2D6       -       -       -         0.422       0.127       2C19       0.327       0.191       2D6         0.422       0.127       2C19       0.327       0.191       2D6         0.575       0.077       2C19       0.505       0.106       2D6         0.439       0.116       3A4       0.293       0.148       2E1         8д		TH N S				-	-	-
8a  8a  8a  8b  8c  8c  8c  8c  8c  8c  8c  8c  8c								
8a	7ж	S OH N	0.413	0.124	2D6	0.439	0.127	2D6
8a		Y.H.''`N—(s)						
86		O H N N						
86	8a	N'''Y				0.394	0.146	2D6
86						- 0.707	- 0.027	- 1.4.0
86 0.370 0.138 2D6		O H						
8в О.680 О.053 1A2 О.695 О.062 1A2 О.422 О.127 2C19 О.327 О.191 2D6 О.269 О.269 О.207 3A4 О.334 О.313 2C9 О.575 О.077 2C19 О.505 О.106 2D6 О.439 О.116 3A4 О.293 О.148 2E1 О.746 О.041 1A2 О.676 О.067 1A2 О.311 О.177 2C19 О.082 О.060 N-ацетилтрансфераза О.082 О.065 О.056 1A2 О.802 О.035 1A2 О.381 О.168 2E1 О.387 О.150 2D6	86	QH.O H S				U.473 -	0.110	2D0 -
8в								
8В 0.269 0.207 3A4 0.334 0.313 2C9  8Г 0.786 0.036 1A2 0.848 0.022 1A2  0.575 0.077 2C19 0.505 0.106 2D6  0.439 0.116 3A4 0.293 0.148 2E1  0.746 0.041 1A2 0.676 0.067 1A2  0.311 0.177 2C19  0.082 0.060 N-ацетилтрансфераза  0.082 0.065 0.056 1A2 0.802 0.035 1A2  0.381 0.168 2E1 0.387 0.150 2D6								
8г О.дея О.269 О.207 ЗА4 О.334 О.313 2С9 О.786 О.036 1A2 О.848 О.022 1A2 О.575 О.077 2С19 О.505 О.106 2D6 О.439 О.116 ЗА4 О.293 О.148 2Е1 О.746 О.041 1A2 О.676 О.067 1A2 О.311 О.177 2С19 О.082 О.060 N-ацетил- Трансфераза ОСН3 О.381 О.168 2Е1 О.387 О.150 2D6	8в				2C19			
8г 0.575 0.077 2С19 0.505 0.106 2D6 0.439 0.116 3A4 0.293 0.148 2Е1 0.746 0.041 1A2 0.676 0.067 1A2 0.311 0.177 2С19		Ö.H.Ö Ö S						
8г 0.575 0.077 2С19 0.505 0.106 2D6 0.439 0.116 3A4 0.293 0.148 2Е1 0.746 0.041 1A2 0.676 0.067 1A2 0.311 0.177 2С19	_							
8д 0.746 0.041 1A2 0.676 0.067 1A2 0.311 0.177 2C19	8г	s Y Y N''Y'						
8д 0.311 0.177 2С19		•••H^						
9a 0.082 0.060 N-ацетил- трансфераза		O H				0.676	0.067	1A2
9a 0.665 0.056 1A2 0.802 0.035 1A2 0.381 0.168 2E1 0.387 0.150 2D6	8д	Q.HO H S			N-ацетил-	-	-	-
9a 0.381 0.168 2E1 0.387 0.150 2D6		0 N O OCH2	0.665	0.056	1 1	0.802	0.035	1A2
	9a							
	) u	Co <sup>2+</sup>	0.382	0.182	1A1	0.382	0.253	2C9

1	2	3	4	5	6	7	8
	O N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.533	0.094	1A2	0.759	0.048	1A2
96	V Y N S	0.433	0.139	2E1	0.411	0.138	2D6
	Co <sup>2+</sup>	0.416	0.157	1A1	0.359	0.283	2C9
	CH <sub>3</sub> O N CH <sub>3</sub>	0.553	0.086	1A2	0.710	0.059	1A2
9в	N S	0.398	0.158	2E1	0.383	0.152	2D6
	Co <sup>2+</sup>	0.350	0.230	2A6	0.396	0.236	2C9
	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	0.583	0.075	1A2	0.773	0.044	1A2
9г	H <sub>3</sub> CO O N CH <sub>3</sub>	0.385	0.166	2E1	0.437	0.128	2D6
	Co <sup>2+</sup>	0.349	0.212	1A1	0.460	0.177	2C9
	CI CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0.563	0.082	1A2	0.743	0.052	1A2
9д	O N S S S S S S S S S S S S S S S S S S	0.458	0.127	2E1	0.428	0.131	2D6
	Co <sup>2+</sup>	0.389	0.190	2A6	0.455	0.181	2C9
	O N—OCH <sub>3</sub>	0.665	0.056	1A2	0.802	0.035	1A2
10a	O O H S S	0.381	0.168	2E1	0.387	0.150	2D6
	Ni <sup>2+</sup> 2	0.382	0.182	1A1	0.382	0.253	2C9
	H <sub>3</sub> C O N OCH <sub>3</sub>	0.628	0.064	1A2	0.811	0.032	1A2
106	NH S	0.468	0.123	2E1	0.403	0.142	2D6
	Ni <sup>2+</sup>	0.403	0.166	1A1	0.389	0.245	2C9
	$O$ $N$ $OC_2H_5$	0.533	0.094	1A2	0.759	0.048	1A2
10в	H H	0.433	0.139	2E1	0.411	0.138	2D6
	2	0.416	0.157	1A1	0.359	0.283	2C9
	H <sub>3</sub> C ON CI	0.648	0.069	2E1	0.795	0.037	1A2
10г	N S	0.606	0.069	1A2	0.478	0.114	2D6
	Ni <sup>2+</sup> 2	0.437	0.151	2A6	0.459	0.178	2C9
	$H_3CO$ $O$ $N$ $CH_3$ $CH_3$	0.583	0.075	1A2	0.773	0.044	1A2
10д	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.385	0.166	2E1	0.437	0.128	2D6
	Ni <sup>2+</sup> 2	0.349	0.212	1A1	0.460	0.177	2C9

	Notetine						иолици 20
1	2	3	4	5	6	7	8
	O N-N N S	0.589	0.085	2E1	0.538	0.099	2C19
11a	II O H	0.566	0.089	2A6	0.503	0.135	1A2
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.432	0.132	2B6	0.443	0.192	2C9
	O N-N S CH <sub>3</sub>	0.399	0.158	2E1	0.459	0.132	2C19
116		0.392	0.188	2A6	0.460	0.160	1A2
	Fe <sup>3</sup> 3	0.353	0.168	1A2	0.430	0.205	2C9
	$O$ $N$ $S$ $C_2H_5$	0.562	0.092	2E1	0.475	0.122	2C19
11в	∥	0.450	0.143	2A6	0.439	0.177	1A2
	3	0.404	0.145	2B6	0.446	0.189	2C9
		0.699	0.050	1A2	0.770	0.045	1A2
11г	N	0.444	0.133	2E1	0.410	0.139	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.374	0.188	1A1	0.405	0.228	2C9
	H <sub>3</sub> C O N	0.663	0.056	1A2	0.789	0.039	1A2
11д	N S	0.559	0.093	2E1	0.440	0.127	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.415	0.158	1A1	0.421	0.213	2C9
	CI O N	0.682	0.053	1A2	0.813	0.032	1A2
11e	N S	0.566	0.091	2E1	0.503	0.106	2D6
	Fe <sup>3+</sup> /3	0.408	0.173	2A6	0.473	0.166	2C9
	0 N	0.787	0.035	1A2	0.929	0.008	1A2
11ж	S H S	0.688	0.054	2E1	0.692	0.049	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.512	0.088	2D6	0.443	0.192	2C9
	O N CH3	0.626	0.064	1A2	0.759	0.048	1A2
113	N S	0.553	0.095	2E1	0.397	0.145	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.401	0.168	1A1	0.397	0.236	2C9
11и	$H_3C$ $O$ $N$ $CH_3$	0.617	0.066	1A2	0.748	0.050	1A2
	N S	0.530	0.103	2E1	0.389	0.149	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.386	0.179	1A1	0.389	0.245	2C9
	O N CH <sub>3</sub>	0.745	0.037	2E1	0.916	0.009	1A2
11к	s N s	0.724	0.045	1A2	0.678	0.051	2D6
	*Fe <sup>3+</sup> _3	0.478	0.113	2B6	0.439	0.196	2C9

	лжение	_	4	~	_	_	таолица 26
1	2 O N O OCH <sub>3</sub>	3 0.665	0.056	5 1A2	6 0.802	7 0.035	8 1A2
11	O N OCH3	0.863	0.036	2E1	0.802	0.055	2D6
11л	Fe <sup>3+</sup>						
	3	0.382	0.182	1A1	0.382	0.253	2C9
	CI O N OCH <sub>3</sub>	0.642	0.061	1A2	0.833	0.026	1A2
11м	H T H	0.476	0.120	2E1	0.466	0.118	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.392	0.175	1A1	0.445	0.190	2C9
	O N OCH <sub>3</sub>	0.756	0.040	1A2	0.946	0.006	1A2
11н	S, A, M, is	0.629	0.075	2E1	0.654	0.056	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.461	0.106	2D6	0.391	0.170	3A4
	$\begin{array}{c c} O & N \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} O \\ \end{array} \begin{array}$	0.670	0.062	2E1	0.913	0.009	1A2
11o	S N S	0.622	0.065	1A2	0.682	0.051	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.488	0.096	2D6	0.454	0.139	3A4
	H <sub>3</sub> C O N CI	0.648	0.069	2E1	0.795	0.037	1A2
11п	N S	0.606	0.069	1A2	0.478	0.114	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.437	0.151	2A6	0.459	0.178	2C9
	O N CI	0.741	0.038	2E1	0.934	0.007	1A2
11p	S' Y N' S	0.735	0.043	1A2	0.730	0.042	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.509	0.089	2D6	0.479	0.161	2C9
	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0.563	0.082	1A2	0.743	0.052	1A2
11c	N S	0.458	0.127	2E1	0.428	0.131	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.389	0.190	2A6	0.455	0.181	2C9
	O N-N	0.669	0.062	2E1	0.598	0.079	2C19
12a	O O H S	0.631	0.066	2A6	0.557	0.111	1A2
	Cr <sup>3+</sup> / <sub>3</sub>	0.526	0.094	2B6	0.499	0.144	2C9
	O N-N	0.502	0.112	2E1	0.523	0.104	2C19
126	N S S'	0.445	0.146	2A6	0.503	0.135	1A2
	*Cr <sup>3+</sup> *3	0.424	0.126	2C19	0.487	0.154	2C9
	O N	0.699	0.050	1A2	0.770	0.045	1A2
12в	A A LINE 2	0.444	0.133	2E1	0.410	0.139	2D6
	`Cr <sup>3+</sup> _3	0.374	0.188	1A1	0.405	0.228	2C9

	лжение	1	1	1	1	ı	таолица 28
1	2	3	4	5	6	7	8
	H <sub>3</sub> CO O N OCH <sub>3</sub>	0.654	0.058	1A2	0.793	0.038	1A2
12г	A A A A	0.369	0.180	2E1	0.380	0.153	2D6
	*Cr <sup>3+</sup> /3	0.370	0.192	1A1	0.375	0.263	2C9
	$O$ $N$ $OC_2H_5$	0.533	0.094	1A2	0.759	0.048	1A2
12д	O O NH S,	0.433	0.139	2E1	0.411	0.138	2D6
	*Cr <sup>3+</sup> /3	0.416	0.157	1A1	0.359	0.283	2C9
	$H_3CO$ O N $OC_2H_5$	0.536	0.093	1A2	0.804	0.034	1A2
12e	N S	0.437	0.137	2E1	0.474	0.116	2D6
120	Cr <sup>3+</sup>	0.426	0.151	1A1	0.409	0.224	2C9
	CI O N CI	0.630	0.063	1A2	0.777	0.043	1A2
12ж	N S	0.537	0.101	2E1	0.450	0.124	2D6
	Cr <sup>3+</sup> 3	0.395	0.185	2A6	0.445	0.190	2C9
	O H	0.602	0.070	1A2	0.705	0.060	1A2
13a	N, N, N	0.299	0.175	2D6	0.322	0.197	2D6
13a	Co <sup>2+</sup> / <sub>2</sub>	0.308	0.248	2E1	0.036	0.029	N-ацетил- трансфераза
	CI 0 H	0.591	0.073	1A2	0.757	0.048	1A2
136	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.365	0.184	2E1	0.382	0.152	2D6
	Co <sup>2</sup> +	0.324	0.159	2D6	0.369	0.270	2C9
	SZ Z	0.602	0.070	1A2	0.705	0.060	1A2
14a	Ni <sup>2+</sup>	0.299	0.175	2D6 2E1	0.322	0.197	2D6 N-ацетил- трансфераза
	CI	0.591	0.073	1A2	0.757	0.048	1A2
146	N H N N	0.365	0.184	2E1	0.382	0.152	2D6
110	Ni <sup>2+</sup>	0.324	0.159	2D6	0.369	0.270	2C9
	О н	0.602	0.070	1A2	0.705	0.060	1A2
15a	N, N, N	0.299	0.175	2D6	0.322	0.197	2D6
134	Fe <sup>3+</sup> 3	0.308	0.248	2E1	0.036	0.029	N-ацетил- трансфераза
	H <sub>3</sub> CO O H	0.610	0.068	1A2	0.785	0.040	1A2
156	O O H S	0.334	0.225	1A1	0.389	0.149	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.331	0.226	2E1	0.374	0.263	2C9
	CI O H N	0.591	0.073	1A2	0.757	0.048	1A2
15в	O O H S	0.365	0.184	2E1	0.382	0.152	2D6
	Fe <sup>3+</sup> 3	0.324	0.159	2D6	0.369	0.270	2C9
	O H N	0.711	0.048	1A2	0.887	0.014	1A2
15г	S N N N	0.501	0.112	2E1	0.576	0.077	2D6
	Fe <sup>y</sup> 3	0.467	0.104	2D6	0.370	0.209	2C19

# ГЛАВА 6. Анализ результатов изучения биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

С целью поиска новых БАВ в ряду синтезированных производных 4- (гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты Вzt и 1,3,4-Тdz, нами проведен фармакологический скрининг. Всего биологическим испытаниям подвергнуто 95 соединений. Количественные характеристики проведенных исследований представлены на рисунке 4. Виды фармакологического действия, а также препараты сравнения приведены в таблице 29.

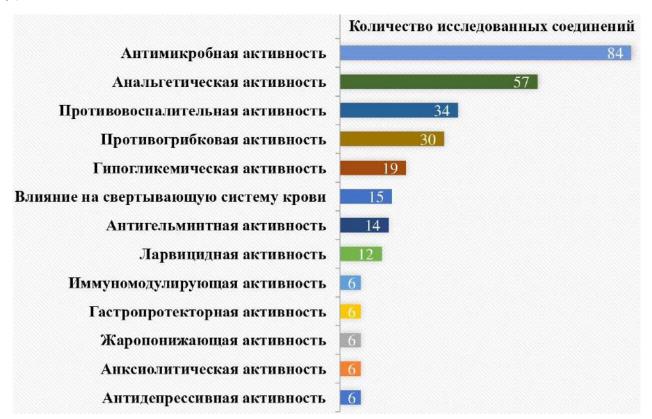


Рис. 4. Количественные характеристики проведенных биологических исследований синтезированных соединений.

Изучение биологической активности проводилось в ПГФА на кафедрах: физиологии под руководством профессора Б.Я. Сыропятова и доцента И.П. Рудаковой, фармакологии под руководством профессора Т.А. Юшковой, микробиологии под руководством доцента В.В. Новиковой, а также в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ ПГНИУ под руководством доцента Р.Р. Махмудова.

Таблица 29 Виды испытанной биологической активности и препараты сравнения

Активность	Препараты сравнения	Вид животных	
Антимикробная	хлоргексидин, диоксидин	тест-культуры микроорганизмов St. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 25922	
Противогрибковая	флуконазол	тест-культуры микроорганизмов C. albicans 885-653 ATCC, клинический штамм C. albicans, C. krusei РКПГҮ-1472/310, C. glabrata РКПГҮ-1485/47 и C. tropicalis РКПГҮ-1513/784	
Антигельминтная пирантел, левамизол		земляные черви Lumbricus terrestris	
Ларвицидная	имидаклоприд, диазинон, пиримифос-метил	личинки комаров Chironomidae	
Анальгетическая	метамизол натрия, диклофенак, нимесулид, ибупрофен	мыши	
Противовоспалительная	диклофенак, нимесулид	крысы	
Жаропонижающая	ацегилсалициловая кислота	крысы	
Гипогликемическая	мегформин	крысы	
Гемостатическая	твписмвте	in vitra venavivar	
Антикоагулянтная	гепарин	in vitro, кролики	
Гастропротекторная	алмагель	крысы	
Иммуномодулирующая	ликопид	мыши	
Антидепрессивная флуоксетин Анксиолитическая		мыши	

#### 6.1. Острая токсичность

Исследование острой токсичности некоторых синтезированных соединений при пероральном введении показало, что все изученные соединения, согласно пятому пересмотренному изданию Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ (СГС) и ГОСТу Р 32419-2013, малотоксичны при остром введении и относятся к 4 и 5 классам опасности [10,87]. Результаты представлены в таблице 30.

Установлено, что при переходе от бутеноатов 26,в с фрагментом 1,3,4-Tdz к производным 2г,и,к, содержащим Bzt, происходит снижение острой токсичности. При этом введение в 6 положение Bzt электронодонорных заместителей (соединения 2и,к) не приводит к увеличению  $LD_{50}$ . Наиболее безопасным является бутеноат 2к, имеющий электроноакцепторный заместитель в 4 положении арильного радикала.

Таблица 30 Острая токсичность при пероральном введении изученных соединений и

некоторых препаратов сравнения

некоторых препаратов сравнения					LD <sub>50</sub> ,
	Соединение	LD <sub>50,</sub> мг/кг		Соединение	LD <sub>50,</sub> мг/кг
26	O H,⊕ N-N N-N Q.H,O → H <sub>2</sub> N √ S CH <sub>3</sub>	>1500	2в	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\\\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\\\ \\\\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\\\ \\\\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\\\ \\\\ \\\\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\\\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\\\\\ \\\\ \\\\ \\\\ \\\\ \end{array} \\ \\\\ \\\\ \\\\ \\\\ \\\\ \\\\\\ \\\\\\\\ \\\\\\\\\\\\$	1290 (1100÷1500)
2г	O H <sub>2</sub> N S	3160 (2800÷3800)	2и	O H H O O O O O O O O O O O O O O O O O	3160 (2800÷3800)
2к	CI	4500 (3360÷5630)	5и	O N O OCH <sub>3</sub>	2500 (2200÷3000)
50	$O \longrightarrow N \longrightarrow OC_2H_5$ $O \longrightarrow N \longrightarrow OC_2H_5$ $O \longrightarrow N \longrightarrow OC_2H_5$	2900 (2100÷4000)	5ц	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	2900 (2100÷4000)
66	H <sub>3</sub> CO Br O N-N CH <sub>3</sub>	2390 (1900÷3000)	6в	S Br O N-N N S CH <sub>3</sub>	2190 (1600÷3000)
7г	CI OH OH N N N N N N N N N N N N N N N N N	3080 (2400÷3800)	8a	O.H.O H. S.	2160 (1500÷3200)
10a	O N O OCH <sub>3</sub>	2500 (2100÷3200)	11r	Fe <sup>3+</sup>	>3000
11и	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	5150 (4200÷6300)	14a	O NH N S	>2500
	O H N			Хлоргексидин	4000 (3410÷4920)
15г	Fe <sup>3+</sup>	>2500		Диоксидин	500 (408÷621)
	Диклофенак [25]	780 (488÷1248)		Метамизол натрия [25]	3300 (2357÷4620)
	Нимесулид	392 (267÷523)	Метформин [44]		1066 (888÷1278)
	Пирантел	4320 (4037÷4622)	Левамизол [189]		210 (156÷284)
	Имидаклоприд [22]	112 (65÷164)		Этамзилат	5160 (3900÷6500)

Все изученные амиды 5, согласно пятому пересмотренному изданию СГС и ГОСТу Р 32419-2013, относятся к наиболее безопасному 5 классу токсичности или малотоксичным [10,87]. Увеличение алкильной цепи в ряду амидов 5и,о,ц

незначительно уменьшает токсичность при остром введении. При переходе к бутанамидам 6 наблюдается умеренное снижение профиля безопасности соединений. Выявлено, что замена арильного фрагмента на тиенильный не приводит к существенному изменению LD<sub>50</sub> (соединения 6б,в). Следует отметить, что производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (7г и 8а), 2-гидразинобензо[d]тиазола, содержащие фрагмент проявляют низкую токсичность. Хелатные комплексы на основе производных 4-(гет)арил-2гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот также относятся К малотоксичным веществам (10а,11г,и,14а,15г). Наиболее безопасны соединения, имеющие в составе железо: хелат 11и, содержащий метильные заместители в арильном фрагменте и Bzt, имеет  $LD_{50} = 5150$  мг/кг. Кроме того, установлена низкая токсичность при однократном введении комплексов Ni(II) и Fe(III) на основе гидразидов кислот (соединения 14а,15г).

Таким образом, все изученные соединения относятся к малотоксичным веществам и имеют отчетливые преимущества по показателю острой токсичности в сравнении с некоторыми референтными препаратами, представленными в таблице 30.

#### 6.2. Антимикробная активность

Антимикробная активность (АМА) была исследована у 84 синтезированных соединений. Результаты представлены в таблице 31 и на рисунках 5 и 6.

Установлено, что все изученные соединения обладают AMA различного уровня, преимущественно воздействуя на *St. aureus* ATCC 6538-P.

Водорастворимые бутеноаты 2 проявили АМА ниже или на уровне препаратов сравнения. Так, соединения 2д,н,р, имеющие электроноакцепторный заместитель в 4 положении арильного радикала, действуют на уровне хлоргексидина в отношении *St. aureus* АТСС 6538-Р, но уступают активности диоксидина. Замена арила на нафтильный и тиенильный фрагменты у соединений 2е,и,л,м,о,с не приводит к существенному росту противомикробного эффекта.

Таблица 31

### Антимикробная активность исследованных соединений

-	7 интимикроонал					
	Соединение	МИК, мкг/мл, St.aureus /E.coli	Соединение St.a		МИК, мкг/мл, St.aureus /E.coli	
1	2	3	4	5	6	
2в	8 H <sub>2</sub> N - S + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1000/ 1000	2г,д,е,ж,и,к,л,м,н,о,п,р,с 125-1000/250-1000 мкг/мл			
5e,ж,и,к,о,с,т,у,х,ц,ч 125-1000/500-1000 мкг/мл			3,9-62/2,0-31,2 мкг/мл			
6a	H <sub>3</sub> CO Br N-N	31,2/31,2	6д	S H N S CH <sub>3</sub>	62/15,6	
6б	H <sub>3</sub> CO Br O N-N CH <sub>3</sub>	3,9/7,8	6e	S N S OCH3	31,2/7,8	
6в	S N-N CH <sub>3</sub>	7,8/2,0	63		62/15,6	
6г	STORY OF STREET	62/15,6	6и	H <sub>3</sub> CO Br O N CH <sub>3</sub>	15,6/15,6	
	Р О.н. N 125-1000/500-1000 мкг	/мл		кун кг/м 125-250/250-500 мкг/м		
Ра-г 500-1000/500-1000 мкг/мл			R 10а-д 500-1000/500-1000 мкг/мл			
R — Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н			R			
	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	500/250		FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	500/500	
	CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	500/500		NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	500/500	
	Хлоргексидин	125/125		Диоксидин	62/62	

	E				
2	3	4	5	6	
Fe <sup>3+</sup> 3	31,2/ 250	11к	PEG 3	62/500	
Pe <sup>3+</sup> 3	62/250	11л	N N OCH <sub>3</sub>	125/125	
N-N S C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	250/125	11м	CI N OCH <sub>3</sub>	500/1000	
Prest 3	125/125	11н	S N N OCH3	125/500	
H <sub>3</sub> C NH NH	1000/ 1000	110	N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	250/1000	
	500/ 1000	11п	H <sub>3</sub> C N N S CI	1000/ 1000	
Per 3	62/500	11p	Feet 3	125/500	
O N CH <sub>3</sub>	31,2/ 125	11c	CI CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	62/125	
H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	1000/ 1000	Р Сож 2 13а,б 1000/500-1000 мкг/мл			
R Ni <sup>2+</sup> N N					
250 1000/500 1000 200/40					
and a Control of the				500/500	
CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	500/500				
Хлоргексидин	125/125	Диоксидин 62/62			
	H <sub>3</sub> C  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> CI  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>4</sub> F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>4</sub> N  F <sub>e</sub> <sup>3</sup> N  CH <sub>3</sub>	31,2/250    Compared to the content of the content	31,2/ 250 11π  62/250 11π  62/250 11π  125/125 11π  125/125 11π  1000/ 1000 110  1000 11π  62/500 11π	31,2/250 11 II	

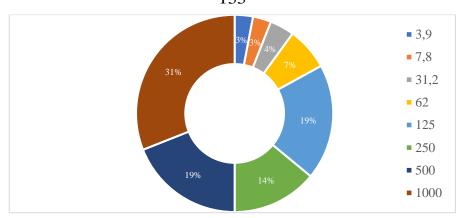


Рис. 5. Результаты исследования антимикробной активности полученных соединений в отношении *St. aureus* ATCC 6538-P.

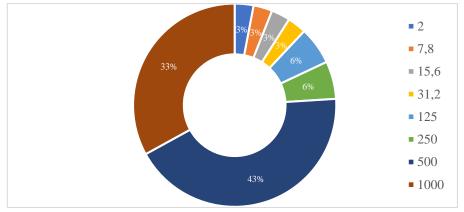


Рис. 6. Результаты исследования антимикробной активности полученных соединений в отношении *E. coli* ATCC 25922.

Аналогичная ситуация наблюдается в ряду амидов 5е,ж,и,к,о,с,т,у,х,ц,ч: АМА против *St. aureus* ATCC 6538-Р на уровне хлоргексидина проявили только соединения 5и,к,о [75].

Наиболее перспективными оказались бромированные амиды 6, среди которых обнаружены активные соединения 66,в, содержащие фрагмент 1,3,4-Тdz и имеющие в 5 положении гетероцикла метильную группу. Введение данного заместителя в соединение 66 приводит к увеличению АМА по отношению к St. aureus ATCC 6538-Р и E. coli ATCC 25922 в 8 и 4 раза соответственно по сравнению с незамещенным амидом 6а. Амиды, содержащие фрагмент Вzt, также проявляют высокую противомикробную активность, в большинстве случаев превосходя показатели препаратов сравнения. Отмечено, что введение метоксигруппы в 6 положение фрагмента Вzt и наличие двух электронодонорных заместителей в гетероциклическом фрагменте (амиды 6е,и) приводит к более выраженному фармакологическому действию по сравнению с незамещенным

соединением 6г и бутанамидом 6з, имеющим электроноакцепторный заместитель. Полученные результаты бутанамидов 6 подтверждают данные PASS Online (глава 5, табл. 27).

Среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (7), содержащих фрагмент 2-гидразинобензо[d]тиазола, наибольшую активность показали соединения 7д,е, содержащие 1- и 2-нафтильные фрагменты. В ряду гидразидов 8 установить зависимость между характером заместителя и выраженностью фармакологического действия не удалось. Большинство из них (соединения 8а,в,г,д) действует в отношении *St. aureus* ATCC 6538-Р на уровне хлоргексидина [73].

Введение иона металла в структуру исходных лигандов 4,5 и 8 не привело к значительному увеличению АМА полученных комплексов 9-15. Установлено, что наибольшим эффектом обладают хелаты 11 на основе амидов, содержащие в качестве металла-комплексообразователя Fe(III). Так, в ряду соединений 11а-в, содержащих фрагмент 1,3,4-Tdz, увеличение алкильной цепи в 5 положении гетероцикла приводит к снижению AMA по отношению к St. aureus в 2-8 раз. Также отмечено, что введение заместителей в арильный фрагмент молекулы соединений 11д,е,и,м, содержащих Bzt, приводит к уменьшению выраженности эффекта по сравнению с незамещенными комплексами 11г,з,л, которые проявляют активность на уровне хлоргексидина. Однозначно оценить влияние природы заместителя в гетероцикле у хелатов железа представляется сложным. Однако отмечено, что наибольшее действие в большинстве случаев проявляют соединения 113,к,с, содержащие в гетероцикле одну или две электронодонорные группы. Замена арила на тиенил приводит к некоторому росту биологической активности у соединений 11ж,к,н,р. В ряду комплексов на основе енгидразидов наблюдается также незначительное увеличение противомикробного эффекта у соединений 15а-г, содержащих железо [50,90,170].

Таким образом, наиболее перспективными классами для дальнейшего поиска антимикробных соединений являются бутанамиды 6 и хелаты железа 11.

#### 6.3. Противогрибковая активность

Противогрибковая активность (ПГА) исследована у 30 соединений по отношению к тест-культуре C. albicans 885-653 ATCC. Результаты представлены на рисунке 7 и в таблице 32.

Нами обнаружено, что изученные соединения из рядов 6,9,10,11,13,14 обладают ПГА различной степени выраженности. Бромированные бутанамиды 6 в большинстве случаев проявляют действие, превышающее активность препарата сравнения флуконазола. Наиболее активными оказались соединения 66,в с метильной группой в 5 положении 1,3,4-Тdz, которые превосходят действие флуконазола в 32-64 раза. При переходе к бутанамидам 6г-и, имеющим в структуре фрагмент Вzt, наблюдается некоторое снижение ПГА. Вариативная замена радикалов в 5 и 6 положениях Вzt (соединения 6д,е,з,и) не приводит к значительному увеличению ПГА по сравнению с незамещенным продуктом 6г [81]. Результаты прогноза PASS Online бутанамидов 6, представленные в главе 5, хорошо согласуются с данными, полученными в ходе эксперимента. Все хелатные представители рядов 9,10,11,13,14 проявили ПГА, уступающую по действию флуконазолу. Отмечено, что никелевые хелаты 10 на основе амидов обладают более выраженным эффектом и практически достигают нижней границы показателей препарата сравнения [170].

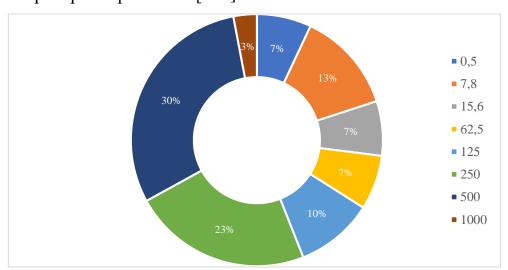


Рис. 7. Результаты исследования противогрибковой активности полученных соединений в отношении *C. albicans* 885-653 ATCC.

Таблица 32 Противогрибковая активность исследованных соединений

	противогриоковая активность исследованных соединении					
1.2	Соединение	МИК, мкг/мл	т пелинение т			
	R H 6					
0.5	2	0,5-15,0	6 мкг/	мл	70	
6a	H <sub>3</sub> CO Br O N-N	7,8	6д	Br O N CH <sub>3</sub>	15,6	
66	H <sub>3</sub> CO Br O N-N CH <sub>3</sub>	0,5	6e	Br O N OCH3	7,8	
6в	S CH <sub>3</sub>	0,5	63	S Br O N S CI	15,6	
6г		7,8	би	H <sub>3</sub> CO Br O N S CH <sub>3</sub>	7,8	
Р Со <sup>21</sup> 250-500 мкг/мл			В 10а-д 62,5-125 мкг/мл			
11а,б,г,е,ж,з,к,л,н,о,р 250-1000 мкг/мл			В П П П П П П П П П П П П П П П П П П П			
Р N N N N N N N N N N N N N N N N N N N				Флуконазол	16-32	

Таблица 33 Результаты углубленного изучения противогрибковой активности соединения 6в

	C. albicans	C. krusei	C. glabrata	C. tropicalis
Соединение	клинический	РКПГҮ-	РКПГҮ-	РКПГҮ-
	штамм	1472/310	1485/47	1513/784
6в	1,0	0,5	2,0	2,0

Для одного из наиболее активных соединений 6в было проведено углубленное изучение антигрибкового эффекта на клиническом штамме С. albicans, а также штаммах С. krusei РКПГҮ-1472/310, С. glabrata РКПГҮ-1485/47 и С. tropicalis РКПГҮ-1513/784 (табл. 33). Установлено, что соединение 6в обладает высокой противогрибковой активностью в отношении данных штаммов. Таким образом, дальнейшее изучение противогрибковой активности соединений ряда 6 является перспективным.

#### 6.4. Антигельминтная активность

Антигельминтная активность (АГА) исследовалась у 14 водорастворимых солей 2. Обобщенные результаты приведены в таблице 34 и на рисунке 8.

Все изученные соединения в большинстве случаев превосходят по активности препарат сравнения пирантел. Так, бутеноат 2а, содержащий незамещенный 1,3,4-Тdz, сопоставим по выраженности фармакологического эффекта с пирантелом. При переходе к соединениям 2б,в с заместителем в 5 положении гетероцикла происходит резкое увеличение биологического действия. АГА наиболее активного бутеноата 2б, имеющего метильную группу, превышает показатель незамещенного аналога практически в 6 раз [3,16,37,72,74].

Изученные соединения, содержащие фрагмент Вzt, проявили выраженное антигельминтное действие. Установлено, что вариативная замена арильного радикала на фрагмент нафталина или тиенила не приводит к значимому изменению частоты выявления искомого фармакологического эффекта. При этом отмечено, что существенное влияние вносят заместители в гетероциклическом фрагменте молекулы. Так, введение в него одной или двух метильных групп (соединения 2е,с) снижает исследуемую активность практически в 2 раза по сравнению с незамещенной солью 2г. При переходе к соединениям, содержащим метокси- и этокси-группы (соединения 2ж-м), наблюдается устойчивый рост АГА, при этом отмечено, что наибольший вклад в проявление искомого эффекта вносит этокси-группа у бутеноата 2к. 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 [3,16,37,72,74]. Таким образом, дальнейшее изучение АГА соединений ряда 2 является перспективным.

Таблица 34 Антигельминтная активность исследованных соединений

	Соединение	Продолжительность жизни земляных червей, мин
2a	9 . H <sub>2</sub> N - S	218,67±2,71***2
26	S H <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	38,8±3,16***1***2
2в	H⊕ N-N N-N S C₂H <sub>8</sub>	82,1±4,37***1***2
2r	S L H <sub>2</sub> N S	50,0±4,67****2
2д	CI CH <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	75,3±4,12***1***2
2e	CH <sub>3</sub>	118,6±8,80***1***2
2ж	CI + 100 . H <sub>2</sub> N - 5 OCH <sub>3</sub>	81,8±3,57***1***2
23	H <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	64,3±4,07***1***2
2и	STORY OF HINKS OCH3	46,4±4,63***1***2
2к	CI	18,7±1,26***1
2л	0° . H <sub>2</sub> N	38,9±3,78***1**2
2м	S - H <sub>2</sub> N - S - OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53,8±6,39***1***2
2p	CI CH <sub>3</sub> O H <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	72,9±4,36***1***2
2c	H & CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> Q <sub>1,H</sub> -O	81,4±4,15***1***2
	Пирантел	215,0±0,37
	Левамизол	20,2±2,08 павнению с пирантелом. <sup>2</sup> — по сравнению с левамизоло

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^1-$  по сравнению с пирантелом,  $^2-$  по сравнению с левамизолом.

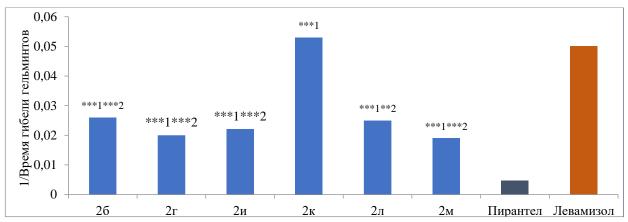


Рис. 8. Характеристика антигельминтной активности наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание:  $^* = p < 0.05$ ,  $^{**} = p < 0.01$ ,  $^{***} = p < 0.001$ ;  $^1$  — по сравнению с пирантелом,  $^2$  — по сравнению с левамизолом.

#### 6.5. Ларвицидная активность

Поиск соединений с ларвицидной активностью (ЛА) проводился в ряду водорастворимых производных 2. Всего исследовано 12 соединений. Результаты приведены на рисунке 9 и в таблице 35.

Проведенный скрининг ЛА соединений 2 показал, что большинство исследованных соединений действуют на уровне или выше препаратов сравнения. При этом одно соединение показало активность ниже эффекта имидаклоприда (2в), семь бутеноатов проявило сопоставимый с ним фармакологический эффект (2а,б,д,е,и,р,с), а четыре соединения действуют на уровне пиримифос-метила (2г,ж,к,м). В ряду производных, содержащих фрагмент 1,3,4-Tdz, установлено, что введение в 5 положение метильной группы (соединение 2б) не приводит к изменению показателя ЛА в сравнении с незамещенным бутеноатом 2а. Однако дальнейшее увеличение алкильной цепи у соли 2в приводит к снижению ЛА практически в 1,5 раза.

Присутствие фрагмента Bzt способствует увеличению искомого эффекта до значений пиримифоса-метила. При переходе от соединений 2е,и,м с фрагментом тиенила к производным 2д,ж,к с арильным заместителем наблюдается рост фармакологического действия. При этом отмечено, что введение одного электронодонорного заместителя в 6 положение гетероцикла (соединения 2е приводит к снижению активности по сравнению с незамещенным бутеноатом 2г.

Однако у соединения 2к, содержащего этокси-группу в гетероцикле, происходит увеличение активности до показателей пиримифос-метила, а также возрастает безопасность [20,74,134].

Таким образом, исследование ларвицидного эффекта соединений ряда 2 является актуальным. Необходимо продолжить углубленное изучение бутеноата 2к, обладающего выраженным антигельминтным и ларвицидным действием.

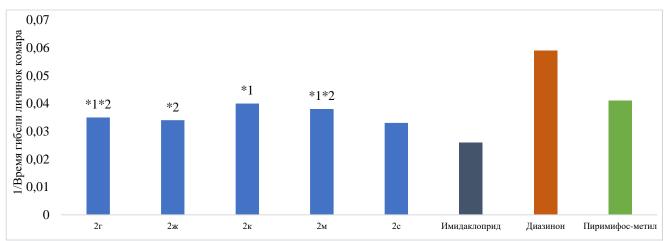


Рис. 9. Характеристика ларвицидной активности наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание:  $^*$  =p < 0,05,  $^{**}$  =p < 0,01,  $^{***}$  =p < 0,001;  $^1$  – по сравнению с имидаклопридом,  $^2$  – по сравнению с диазиноном,  $^3$  – по сравнению с пиримифос-метилом.

Таблица 35 Ларвицидная активность исследованных соединений

	Соединение	Продолжительность жизни личинок, мин
1	2	3
2a	S H <sub>2</sub> N S	34,1±3,23**2*3
26	S O H <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	34,5±3,12***2*3
2в	S + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	49,1±4,25**** <sup>2</sup> *** <sup>3</sup>
2г	S H <sub>2</sub> N S	28,6±4,09*1*2
2д	CI CH <sub>3</sub> OO . H <sub>2</sub> N S CH <sub>3</sub>	32,6±3,16**2*3
2e	P.H.O O . H₂N S CH₃	39,8±4,72*2*3

Продолжение Таблица 35

1	2	3
2ж	CI O H <sub>2</sub> N S OCH <sub>8</sub>	29,4±4,38*2
2и	S H <sub>2</sub> N S OCH <sub>3</sub>	33,0±5,11*2
2к	CI H <sub>2</sub> N C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25,0±4,82*1
2м	SHOO . H <sub>2</sub> N S OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	26,4±2,98*1*2
2p	CI CH <sub>3</sub> O . H <sub>2</sub> N / <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	41,9±4,51*** <sup>2</sup> ** <sup>3</sup>
2c	H <sub>B</sub> CH <sub>3</sub>	30,1±5,71
	Имидаклоприд	38,8±3,29
	Диазинон	17,0±1,87
	Пиримифос-метил	24,5±1,69

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^1$  — по сравнению с имидаклопридом,  $^2$  — по сравнению с диазиноном,  $^3$  — по сравнению с пиримифос-метилом.

#### 6.6. Анальгетическая активность

С целью поиска новых высокоэффективных анальгетических соединений нами изучена AA 57 производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz. Полученные данные приведены в таблице 36 и на рисунке 10. Анализ полученных результатов AA показал, что все изученные соединения обладают фармакологическим действием в большинстве случаев на уровне или выше метамизола натрия.

В ряду бутеноатов 2 отмечено, что при переходе от соединений с арильным заместителем (2д,к,н,р) к продуктам, содержащим фрагменты нафтила и тиенила (соединения 2г,е,з,и,л,м,о,с), наблюдается преимущественно увеличение выраженности фармакологического эффекта. Так, в ряду бутеноатов 2д,к,н,р, имеющих в составе фрагмент Вzt и хлор в арильном радикале, выявлено, что соединения 2д,к,н проявляют активность на уровне метамизола натрия независимо от характера заместителя в 6 положении гетероцикла. При наличии

дополнительной метильной группы (соединение 2p) наблюдается увеличение AA до показателей ибупрофена. Среди нафтильных бутеноатов 23,л,о отмечено, что при замене электронодонорного на электроноакцепторный заместитель в 6 положении Bzt (соединение 2o) наблюдается увеличение AA. В ряду тиенильных продуктов 2г,е,и,м,с обнаружено, что при наличии этокси-группы (соединение 2м) и двух метильных групп (соль 2c), по сравнению с соединениями 2г,е,и, AA возрастает до уровня ибупрофена. Бутеноат 2в, содержащий в структуре фрагмент 1,3,4-Tdz, также действует на уровне ибупрофена.

Изучение анальгетической активности амидов 5 показало, что все соединения проявляют выраженное фармакологическое действие, превышающее эффект метамизола натрия. Отмечено, что среди амидов с арильным фрагментом 5 увеличение алкильной цепи в 6 положении Вzt не приводит к значимому изменению AA. Однако соединение 5т, содержащее электроноакцепторный заместитель, по активности сравнимо с ибупрофеном, а амид 5х, имеющий комбинацию из трех метильных групп в арильной и гетероциклической частях молекулы, сопоставим по выраженности эффекта с нимесулидом [75].

Изученные бромированные бутанамиды 6д,е,з обладают выраженной AA, которая превосходит показатели метамизола натрия и (или) находится на уровне ибупрофена. Отмечено, что при переходе от электроноакцепторного к электронодонорному заместителю в гетероциклической части молекулы не наблюдается значимого усиления анальгетического действия.

Установлено, что среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (7), содержащих фрагмент гидразинобензо[d]тиазола, наибольшую АА показали соединения 7г,е, содержащие арильный радикал с элкетроноакцепторным заместителем и 2-нафтильный фрагмент соответственно. В случае гидразидов 8 наиболее выраженный фармакологический эффект отмечается при отсутствии заместителей в арильном радикале (соединение 8а). Также обнаружено, что в ряду соединений 7 и 8 происходит снижение АА при введении в 4 положение арильного фрагмента метокси-группы (соединения 7в,8б) и при наличии в структуре тиенила (7ж,8г) [23,73].

В ряду комплексных соединений двухвалентных металлов отмечено, что наибольший эффект наблюдается у хелатов 9а,10а и 10д, содержащих одну или две электронодонорные группы в гетероциклическом фрагменте. При переходе от соединений 9а, 10а к хелатам 9б и 10в, содержащим в 6 положении Вzt этоксигруппу, происходит незначительное снижение фармакологического эффекта. В целом, наиболее активными являются комплексы никеля 10. Так, соединение 10д сопоставимо по силе действия с нимесулидом, а хелат никеля 10а, содержащий этокси-группу в гетероцикле, достигает значений диклофенака. Также нужно отметить, что введение Co(II), Ni(II) в структуру исходных амидов существенно повышает выраженность фармакологического действия по сравнению с активностью базовых соединений [82].

В ряду комплексных соединений 11, содержащих Fe(III) и имеющих фрагмент Вzt, отмечено, что наличие электронодонорной группы в арильном фрагменте способствует увеличению AA (соединения 11д,и). При введении в структуру дополнительной метильной группы в 6 положение гетероцикла у соединения 11и не происходит изменения выраженности анальгетического действия по сравнению с незамещенным продуктом 11д. Установлено, что введение иона железа в матрицу амидов 5е,и не приводит к потенцированию искомого фармакологического эффекта. Комплексные гидразиды на основе двухвалентных металлов проявляют более выраженную активность при наличии электроноакцептора в пара-положении арильного радикала (соединения 136, 146). Среди комплексов железа на основе гидразидов 15 установлено существенное влияние тиенила (соединение 15г) в увеличение AA. Однако, нужно отметить, что введение металла в структуру исходного лиганда в большинстве случаев приводит к снижению выраженности фармакологического эффекта [71].

Проведенный скрининг АА выявил гидразид 8а, а также хелаты никеля 10а,д, которые действуют на уровне диклофенака и нимесулида. Таким образом, поиск соединений с анальгетическим эффектом среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагмент Вzt, является перспективным.

#### Анальгетическая активность исследованных соединений

		Латентный			Латентный
Соединение		период			период
		оборони-	Соединение		оборони-
		тельного			тельного
		рефлекса			рефлекса
		через 120			через 120
		мин, с			мин, с
1	2	3	4	5	6
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$					
2в	H <sub>2</sub> N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	21,46±0,42 ***5***7***8	2л	00. H <sup>2</sup> N - 200°H <sup>2</sup>	20,28±0,62 ***5***7***8*9
2r	STATE HONES	21,20±0,86 ***5***7***8	2м	8 H <sub>2</sub> N S OC <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	23,54±0,84 ***5*6**7**8
2д	CI CH <sub>2</sub> N CH <sub>3</sub>	19,60±0,34 ***5***7***8**9	2н	CI C	19,00±1,22 ***5***7***8*9
2e	CH3 CH3	20,90±1,00 ***5***7***8	20	J.H. B. H.N. CI	23,62±0,54 ***5*6**7**8
23	CHOO. HAN STOCHS	22,18±0,68 ***5**7***8	2p	CI CH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> N - H <sub>2</sub> N - CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	22,70±0,66 ***5**7***8
2и	STATO HEN STOCHS	19,90±0,36 ***5***7***8**9	2c	H. CHS	24,60±0,86 ***5*6*7*8
2к	CI	19,40±0,75 ***5***7***8**9	Контроль 1		10,10±0,43
				Контроль 3	10,10±0,48
			e.	Контроль 5	10,20±0,46
R N R <sup>2</sup> R <sup>2</sup>					
5e	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	20,80±0,58 ***3***7***8	5т	H <sub>3</sub> CO N CI	24,80±0,75 ***1*6*7*8
5ж	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	21,60±0,88 ***1**7***8	5y	CI N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	21,40±0,40
Метамизол натрия		16,33±3,02	Нимесулид		27,60±0,82
Диклофенак		29,88±1,68	Ибупрофен		23,62±1,14
(45)(46)	44	222	122		2

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  - в сравнении с контролем 1,  $^3$  - в сравнении с контролем 3,  $^5$  - в сравнении с контролем 5,  $^6$  - в сравнении с метамизолом натрия,  $^7$  - в сравнении с диклофенаком,  $^8$  - в сравнении с нимесулидом,  $^9$  - в сравнении с ибупрофеном.

Продолжение Таблица 36

Poo	-				т иолици 50			
1	2	3	4	5	6			
5и	N OCH3	20,10±0,68	5x	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	25,60±1,17			
5к	H <sub>3</sub> C OCH <sub>3</sub>	22,80±1,50 ***1*7*8	5ц	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	20,80±0,86 ***1***7***8			
50	N S OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	19,70±0,66 ***1***7***8*9	5ч	CI N N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	19,70±0,68 ***1***7 ***8*9			
	H <sub>8</sub> C C	20,30±0,54		Метамизол натрия	16,33±3,02			
5c		***3***7		Диклофенак	29,88±1,68			
30	O'H'O H'S	***8*9		Нимесулид	27,60±0,82			
	**H*			Ибупрофен	23,62±1,14			
		R Br		6				
6д	S H N N CH <sub>3</sub>	24,80±1,04 ***5*6*7	63	Br N S CI	21,30±0,89 ***5**7***8			
		22,24±0,66		Контроль 1	10,10±0,43			
6e	O B I I I OCH,	***5**7***8		Контроль 2	10,30±0,60			
	s A A A a			Контроль 3	10,10±0,48			
	12.000 1300m	0		Контроль 5	10,20±0,46			
		R J.H.N.H	OH S	7	×.			
7a	OH N S	21,60±0,52 ***2***7***8	7д	OH N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	19,40±0,66 ***2***7***8**9			
7в	H <sub>3</sub> CO OH OH	20,00±0,40 ***2***7***8*9	7e	OH OH	22,20±0,54 ***2**7***8			
<b>7</b> r	CI OH OH	22,18±0,58 ***2**7***8	7ж	S OH OH	19,80±1,10 ***2***7***8*9			
	R.H. B.							
8a	P.H.	26,50±1,12	8r	CALL PARTY	19,68±1,10 ***2***7***8*9			

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  - в сравнении с контролем 1,  $^2$  - в сравнении с контролем 2,  $^3$  - в сравнении с контролем 3,  $^5$  - в сравнении с контролем 5,  $^6$  - в сравнении с метамизолом натрия,  $^7$  - в сравнении с диклофенаком,  $^8$  - в сравнении с нимесулидом,  $^9$  - в сравнении с ибупрофеном.

Продолжение Таблица 36

	sioneenine				таолица 30					
1	2	3	4	5	6					
86	H <sub>3</sub> CO O H N N S	23,30±0,74 ***2*6**7**8	8д		20,10±0,68 ***2***7***8*9					
	CI O I	21,14±0,48		Контроль 2	10,30±0,60					
8в	N-N-N-N	***2***7***8		Контроль 3	10,10±0,48					
	Q.H.O " S-C			Контроль 4	10,10±0,51					
	$ \begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ \downarrow$									
9a	N N OCH3	25,42±0,84 ***4*6*7	10a	N S OCH3	28,58±0,84 ***4**6**9					
96	N N OC2Hs	22,26±0,78 ***4**7***8	10в	NP <sup>2</sup> <sub>2</sub>	22,66±1,32 ***4**7**8					
91	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	20,16±0,86 ***4***7***8*9	10д	H <sub>9</sub> CO CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	26,25±0,67					
136	CI NH N S	23,00±1,29 ***4**7*8	146	CI NI21 2	22,60±1,21 ***4**7**8					
	↑ ° H	20,70±0,58		Метамизол натрия	16,33±3,02					
14a		***4***7		Диклофенак	29,88±1,68					
148	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	***8*9		Нимесулид	27,60±0,82					
2	2			Ибупрофен	23,62±1,14					
		R	рн 11							
116	Personal State of the State of	19,20±0,64 ***3***7 ***8**9	113	N CH <sub>s</sub>	20,28±0,48 ***3***7***8*9					
11r	Fe <sup>5+</sup> 3	20,12±0,40 ***3***7 ***8*9	11и	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	21,82±0,42 ***4***7***8					

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^2-в$  сравнении с контролем 2,  $^3-в$  сравнении с контролем 3,  $^4-в$  сравнении с контролем 4,  $^6-в$  сравнении с метамизолом натрия,  $^7-в$  сравнении с диклофенаком,  $^8-в$  сравнении с нимесулидом,  $^9-в$  сравнении с ибупрофеном.

Продолжение Таблица 36

1					-00				
1	2	3	4	5	6				
11д	H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	23,60±1,03	11л	N N OCH <sub>3</sub>	19,60±0,29 ***3***7 ***8**9				
R H N S N S N S N S N S N S N S N S N S N									
15a	Po H S	19,10±0,75 ***3***7 ***8**9	15в	CI THE STATE OF TH	19,90±0,78 ***3***7***8*9				
156	H <sub>0</sub> CO N H N S	19,50±0,84 ***3***7 ***8*9	15r		21,70±0,70 ***3**7***8				
	Контроль 3	10,10±0,48		Диклофенак	29,88±1,68				
	Контроль 4	10,10±0,51		Нимесулид	27,60±0,82				
	Метамизол натрия	16,33±3,02		Ибупрофен	23,62±1,14				

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^3-в$  сравнении с контролем 3,  $^4-в$  сравнении с контролем 4,  $^6-в$  сравнении с метамизолом натрия,  $^7-в$  сравнении с диклофенаком,  $^8-в$  сравнении с нимесулидом,  $^9-в$  сравнении с ибупрофеном.

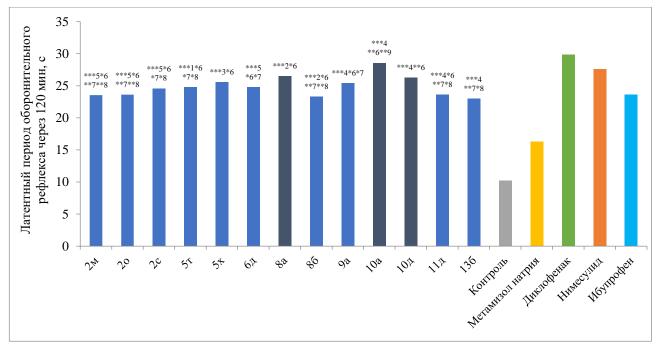


Рис. 10. Характеристика анальгетической активности наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{****}$  = p < 0,001;  $^1$  – в сравнении с контролем 1,  $^2$  – в сравнении с контролем 2,  $^3$  – в сравнении с контролем 3,  $^4$  – в сравнении с контролем 4,  $^5$  – в сравнении с контролем 5,  $^6$  – в сравнении с метамизолом натрия,  $^7$  – в сравнении с диклофенаком,  $^8$  – в сравнении с нимесулидом,  $^9$  – в сравнении с ибупрофеном.

# 6.7. Противовоспалительная активность

Наличие противовоспалительной активности (ПВА) было исследовано у рядов соединений 2,4-8,11,15. Изучению подверглись 34 производных кислот. Результаты фармакологических испытаний приведены в таблице 37, наиболее активные соединения представлены на рисунке 11.

 Таблица 37

 Противовоспалительная активность исследованных соединений

	противовоспалительная ак		ие каррагениновог	
	Соединение	1 ч	3 ч	5 <del>4</del>
1	2	3	4	5
	R + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	N <sub>R1</sub> R <sub>1</sub>	H B R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> R <sup>3</sup>	
26	S → O · H₂N S CH₃	8,24±3,16 ***1***2	24,74±4,24 ***2	25,30±4,07 *2
2в	H,⊕ N-N N-N S C₂H₅	11,14±3,48 ***1***2	22,96±4,49	41,18±4,29
2г	Q.H.O . H2N S	39,14±4,34 **2	15,93±4,70 *1***2	28,86±4,37
2д	GI	47,82±2,93 *1**2	42,89±4,44 *2	34,65±4,59
2p	CI	10,83±2,12 ***1***2 8,46±2,90 ***1***2		6,97±1,74 **1***2
	R N-N	R' R N N S	R¹ = }_R² 4,5	
4ж	S LH S CH3	37,45±3,16	54,30±5,04 *1	57,73±4,98 **1*2
4и	QH° N-N C2H6	39,09±6,22 **2	74,08±3,00 ***1*2	60,02±1,82
5r	ST I I S	9,49±3,64 ***1***2	21,53±8,01 **2	27,30±7,44
5ж	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	45,82±4,03 **2	8,45±3,93 **1***2	8,35±2,96 **1***2
	Диклофенак	38,37±2,86	34,46±3,54	32,58±4,77
	Нимесулид	65,23±3,94	57,65±4,37	42,89±3,43

	y			
1	2	3	4	5
53	CH3	27,34±2,89 *1***2	56,98±6,35 *1	68,96±5,53 **1**2
5и	O.H. DOCHS	39,97±3,31 **2	32,78±3,69 **2	53,30±4,40 *1
50	N S OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	31,45±3,84	40,40±3,89	51,45±3,37
5р	S OC2H6	23,29±4,92 *1***2	51,60±5,75 *1	32,70±7,84
5т	H <sub>3</sub> CO N N CI	58,59±3,61 **1	52,27±3,30 **1	35,40±4,52
5ц	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	65,98±2,40	36,17±4,87 *2	33,83±3,09
		Br O Ht		
66	H <sub>3</sub> CO Br O N-N CH <sub>3</sub>	38,19±1,88 ***2	48,42±4,77 *1	52,09±4,41 *1
63	Br N CI	34,72±2,43	62,87±4,35	40,85±2,78
	F	OH OH		
7a	O'H'N'N' N'	61,10±3,34	14,91±2,93 **1***2	24,71±2,81 **2
7в	H <sub>3</sub> CO OH OH	81,53±2,18 ***1**2	64,90±3,98 ***1	67,35±3,42 ***1***2
7r	CI OH OH	11,07±1,35 ***1***2	13,78±3,55 **1***2	14,22±3,46 ***2
	R	B S S S		
8a		10,53±3,22 ***1***2	24,62±4,02 ***2	31,77±4,73
		38,37±2,86	34,46±3,54	32,58±4,77
	Нимесулид	65,23±3,94	57,65±4,37	42,89±3,43
n-a		15 27 37 37.		

1	2	3	4	5
86	H <sub>3</sub> CO	50,74±2,63 *1*2	27,33±2,98 ***2	32,16±3,83
	R Y	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>		
11r	Fe <sup>34</sup>	14,51±2,82 ***1***2	29,58±4,04 **2	20,25±3,22 **2
11д	H <sub>3</sub> C N N N S	51,79±3,29 *1*2	19,70±4,32 *1***2	14,20±4,49 *1***2
11e		68,59±2,51 ***1	30,73±1,89 ***2	34,18±3,57
113	E E E E E E E E E E E E E E E E E E E	39,07±3,11 ***2	51,83±2,40 **1	39,63±4,70
11и	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	77,24±1,89	56,24±3,83 **1	75,85±3,44 ***1***2
11к	Pe <sup>3+</sup>	32,83±3,51	35,23±4,74 **2	29,90±4,83
11л	N N OCH <sub>3</sub>	63,71±2,57 ***1	24,42±4,25 ***2	32,56±4,58
11м	CI O N O OCH <sub>3</sub>	37,11±3,72 ***2	48,22±4,43 *1	39,52±3,67
7	Диклофенак	38,37±2,86	34,46±3,54	32,58±4,77
98	Нимесулид	65,23±3,94	57,65±4,37	42,89±3,43

Продолжение Таблица 37

1	2	3	4	5				
110	N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58,22±2,80 **1	29,53±3,36	30,87±2,75 *2				
llп	H <sub>a</sub> C O N S CI	85,74±1,68 ***1**2	61,21±4,66 **1	54,89±4,33 **1				
R H N N N N N N N N N N N N N N N N N N								
156	H <sub>3</sub> CO N N N S	57,11±2,64 **1	49,41±3,28 *1	37,82±3,73				
15r	N-H-SN-N-H-SN-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	43,90±4,48 **2	46,13±2,89 *1	32,78±4,16				
	Диклофенак	38,37±2,86	34,46±3,54	32,58±4,77				
	Нимесулид	65,23±3,94	57,65±4,37	42,89±3,43				

Примечание: \*=p<0.05, \*\*=p<0.01, \*\*\*=p<0.001;  $^1-$  в сравнении с диклофенаком,  $^2-$  в сравнении с нимесулидом.

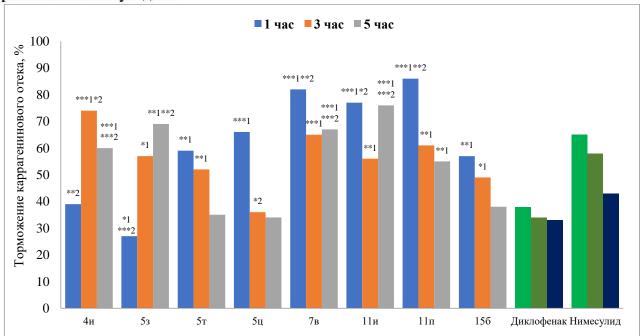


Рис. 11. Характеристика противовоспалительного действия наиболее активных соединений и препаратов сравнения.

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^1-$  в сравнении с диклофенаком,  $^2-$  в сравнении с нимесулидом.

Нами установлено, что все изученные соединения оказывают противовоспалительное действие различной степени. Среди водорастворимых соединений 2, содержащих фрагмент 1,3,4-Tdz, обнаружено, что при увеличении алкильной цепи в 5 положении гетероцикла наблюдается рост ПВА к 5 ч эксперимента. В ряду бутеноатов Bzt отмечено, что наиболее активно соединение 2д, содержащее одну метильную группу в гетероциклическом фрагменте, которое действует на 1 и 3 ч эксперимента активнее диклофенака, а на 5 ч – на уровне нимесулида. В случае введения в 5 положение Bzt дополнительной метильной группы (соединение 2р), происходит значительное снижение ПВА. Незамещенное в гетероцикле соединение 2г на 1 и 5 ч эксперимента сопоставимо по выраженности эффекта с диклофенаком [54,165].

Аналогично бутеноатам 2, в ряду амидов 1,3,4-Tdz 4ж,и увеличение алкильной цепи в 5 положении также приводит к повышению ПВА через 3 ч после введения флогогенного агента. Данные соединения действуют на уровне или выше нимесулида. Отмечено, что среди продуктов 5, содержащих фрагмент Bzt, наименьший фармакологический эффект оказывает амид 5г, имеющий незамещенный гетероциклический фрагмент. Практически все изученные бензо[d]тиазолиламиды электронодонорными, как так электроноакцепторными заместителями, проявляют ПВА на уровне и выше уровня препаратов сравнения (соединения 53,и,о,р,т,ц). В ряду амидов с метоксигруппой в 4 положении арильного радикала (вещества 5ж,т,ц) наблюдается пик фармакологического эффекта на 1 ч опыта, который превышает эффект диклофенака и находится на уровне нимесулида. При этом наблюдается снижение флоголитического действия к 3 и 5 ч. Наоборот, соединения 53,р, имеющие тиенильный радикал, достигают максимума фармакологической активности к 3 и 5 ч эксперимента, что обеспечивает более выраженное и пролонгированное действие. Так, соединение 53 на первом этапе наблюдения практически соответствует показателям диклофенака, на втором – сопоставимо уже с нимесулидом, а к концу опыта превышает его значения в 1,6 раза. Амиды с

незамещенным арильным радикалом 5и,о на 1 и 3 ч опыта сопоставимы с диклофенаком, а на 5 ч достигают показателей нимесулида [54,165].

Бромированные бутанамиды 66,3 также относятся к высокоактивным соединениям: через 1 ч после индуцирования воспаления они уступают нимесулиду, но оказывают эффект на уровне диклофенака. На 3 и 5 ч эксперимента данные соединения превосходят по соответствующим показателям диклофенак, а бутанамид 63 также действует на уровне нимесулида.

Кислота 7а без заместителей в ариле превосходит значение диклофенака на 1 ч опыта и действует на уровне нимесулида. При введении электронодонорного заместителя в арильный радикал (соединение 7в) отмечается резкое увеличение ПВА. При этом данный эффект превосходит показатели препаратов сравнения. Напротив, наличие хлора в 4 положении арильного радикала (кислота 7г) приводит к значительному снижению флоголитического действия.

Обнаружено, что изученные гидразиды 8а,б на 5 ч эксперимента обладают противовоспалительным действием на уровне диклофенака. Введение метоксигруппы в арильный фрагмент (соединение 8б) приводит к увеличению ПВА на 1 ч практически в 5 раз по сравнению с незамещенным продуктом 8а.

Установлено, что комплексы железа 11 обладают выраженной ПВА. Так, введение электронодонорной группы в арильный радикал (соединение 11д) способствует увеличению противовоспалительного эффекта на 1 ч эксперимента почти в 4 раза, а включение электроноакцепторного заместителя (соединение 11е) – в 5 раз по сравнению с незамещенным хелатом 11г. При этом отмечено, что к 3 наблюдения данных соединений происходит фармакологического эффекта. В целом, наиболее активными соединениями в данном ряду являются хелаты 11д,и,п, имеющие в 4 положении арильного радикала метильную группу. При этом отмечено, что при переходе к соединениям с заместителем в гетероциклической части молекулы происходит увеличение выраженности И продолжительности фармакологического действия. Так. соединения 11и,п на 1 ч наблюдения превосходят значения нимесулида в 1,2-1,3

раза, на 3 ч – сопоставимы с ним, а на 5 ч снова превышают показатели препарата сравнения в 1,3-1,8 раза [82].

В ряду хелатов 15 на основе гидразидов выявлено, что наличие электронодонорной группы в *пара*-положении арильного радикала (соединение 15б) приводит к возрастанию противовоспалительного действия на 1 ч эксперимента по сравнению с соединением 15г, содержащим фрагмент тиенила.

Таким образом, наибольшим противовоспалительным эффектом обладают кислота 7в и хелаты 11и,п, которые превышают активность препаратов сравнения или действуют на их уровне на всех этапах эксперимента. Изучение противовоспалительного действия соединений 2,4,5,6,7,8,11,15 показало перспективность дальнейших исследований в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагмент Bzt.

# 6.8. Жаропонижающая активность

Жаропонижающая активность (ЖА) была исследована у 6 соединений, которые показали высокую анальгетическую и (или) противовоспалительную активность. Полученные данные представлены на рисунке 12 и в таблице 38.

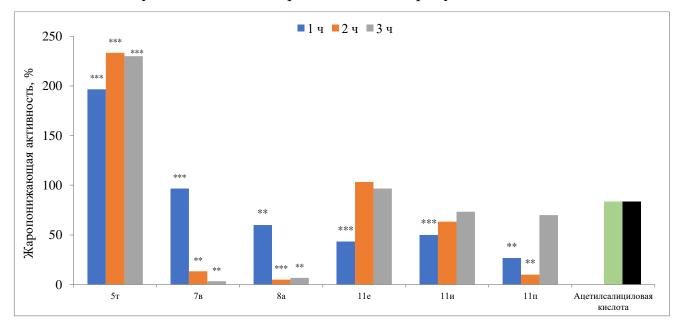


Рис. 12. Характеристика жаропонижающей активности изученных соединений и препарата сравнения.

Примечание:  $^{1}$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001 по сравнению с препаратом сравнения.

Таблица 38

Жаропонижающая активность изученных соединений

	Соединение	Снижение температу- ры через 1 ч после введения соединения, °C	Жароно- нижаю- щая актив- ность, %	Снижение температу- ры через 2 ч после введения соединения, °C	Жаропо- нижаю- щая актив- ность, %	Снижение температу- ры через 3 ч после введения соединения, °C	Жаро- пони- жаю- щая актив- ность, %
5т	H <sub>3</sub> CO N N S CI	1,18±0,14 ***	196,67	1,40±0,13	233,33	1,38±0,08	230,00
7в	H <sub>2</sub> CO	0,58±0,04	96,67	0,08±0,07	13,33	0,02±0,11	3,33
8a	O'H S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	0,36±0,10	60,00	0,03±0,02	5,00	0,04±0,03	6,67
11e	CI Pears	0,26±0,02	43,33	0,62±0,11	103,33	0,58±0,03	96,67
11и	H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	0,30±0,02	50,00	0,38±0,04	63,33	0,44±0,11	73,33
11п	H <sub>9</sub> C O N S CI	0,16±0,04	26,67	0,06±0,05	10,00	0,42±0,08	70,00
Аце	тилсалициловая кислота	0,00±0,00	0,00	0,50±0,10	83,33	0,50±0,10	83,33

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001 по сравнению с препаратом сравнения; % — по отношению к контролю

Результаты исследования ЖА представителей рядов 5,7,8,11 показали, что все соединения проявляют фармакологический эффект различной степени выраженности. Так, через 1 ч после введения изученные соединения достоверно обладают жаропонижающим действием, в отличие от препарата сравнения, не проявившего ЖА на данном отрезке времени.

Установлено, что соединения 7в и 8а, содержащие фрагмент гидразинобензо[d]тиазола, имеют краткосрочную антипиретическую активность. При этом действие достигает максимума через 1 ч после введения и снижается к 2 и 3 ч до контрольных значений.

Все изученные хелаты 11 обладают выраженным жаропонижающим действием. Обнаружена тенденция увеличения фармакологической активности в течение времени проведения эксперимента. Наибольший эффект из данного класса проявило соединение 11е, содержащее электроноакцепторный заместитель в *пара*-положении арильного фрагмента и не имеющее заместителей в Bzt, которое через 2 и 3 ч после введения уменьшает температуру животных эффективнее препарата сравнения.

Наибольшее действие из исследованных соединений проявляет амид 5т, который значительно превосходит по действию ацетилсалициловую кислоту во все периоды наблюдения. Стоит отметить, что данное соединение также обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью.

Таким образом, исследование жаропонижающей активности в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот 5,7,8,11 необходимо продолжить.

## 6.9. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность (ГА) изучена у 19 производных кислот 2,5,7,11,12, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz. Результаты приведены в таблице 39 и на рисунке 13.

Скрининг ГА показал, что изученные соединения не обладают выраженным гипогликемическим действием и уступают метформину. Наибольшее снижение уровня глюкозы в крови наблюдается у амидов 5. При увеличении алкильной цепи электронодонорного заместителя в 6 положении гетероцикла (соединения 5и,о) происходит незначительный рост ГА. Аналогичная ситуация наблюдается при замене метокси-группы в *пара*-положении арильного радикала (соединение 5ц) на хлор (соединение 5ч).

В ряду соединений, содержащих фрагмент гидразинобензо[d]тиазола, установлено, что введение электроноакцепторного заместителя в 4 положение арила (кислота 7г) приводит к увеличению гипогликемического эффекта в 6 раз по сравнению с незамещенным аналогом 7а. Введение фрагмента тиенила у соединение 7ж обусловило проявление гипергликемического действия.

Также обнаружены соединения с фрагментом 1,3,4-Tdz 11a и 12б, которые снижают уровень глюкозы в крови. Стоит отметить, что восемь соединений (7ж,11б,г,з,к,о,12а,д) показали гипергликемический эффект. Это может быть связано со способностью исследуемых соединений индуцировать выработку фермента инсулиназы, которая расщепляет инсулин в организме [24,29].

Таким образом, целесообразность поиска гипогликемических соединений среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты Bzt и 1,3,4-Tdz, к настоящему времени не установлена.

Таблица 39 Гипогликемическая активность исследованных соединений

		Уровень глик	емии, ммоль/л	0/
	Соединение	до введения	через 120 мин после введения	% изменения уровня гликемии через 120 мин после введения
1	2	3	4	5
26	S → H <sup>5</sup> N → CH <sup>3</sup>	22,56±3,12	20,96±1,14	-7,09±1,58*1***2
2в	H ⊕ N-N N-N S C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15,12±2,76	13,66±3,46	-7,32±2,12***2
2г	S O H <sub>2</sub> N S	27,60±4,38	22,74±3,81	-17,61±3,52**1***2
5и	OCH <sub>3</sub>	26,77±3,94	19,62±2,29	-26,52±3,17***1***2
50	N S OC <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	22,10±2,63	15,4±3,34	-30,32±3,76***1***2
5ц	H <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	24,11±4,26	20,93±3,09	-13,15±2,14** <sup>1***2</sup>
5ч	CI CH3	21,17±3,28	17,02±2,57	-19,60±3,49***1***2
7a	HZ Z H	18,25±1,72	17,87±2,97	-2,08±1,13***2
	Контроль (аплоксан)	17,90±0,50	17,40±0,80	-2,80±0,90
	Метформин	18,40±0,80	9,00±0,90	-51,10±2,10***1

Продолжение Таблица 39

_	лжение	2	. ul	Таолица 35
1	2	3	4	5
7г	OH OH	19,56±2,44	16,89±3,95	-13,65±3,02**1***2
7ж	OH OH	18,80±1,00	23,10±1,50	+22,90±1,20***1***2
11a	Fe <sup>3+</sup> 3	20,80±0,90	16,90±0,80	-18,80±1,20***1***2
116	Fee 3	17,20±1,10	17,50±1,90	+1,70±1,40***2
11r	Pe <sup>3+</sup> 3	20,60±1,80	23,70±2,00	+15,00±0,40***1***2
113	N N CH <sub>3</sub>	19 <b>,40±</b> 1,40	21,80±1,80	+12,40±3,30*1***2
11 <b>x</b>	Pe <sup>3+</sup>	17,00±0,70	20,6±0,80	+21,10±2,40***1***2
11 <b>o</b>	N N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	17,60±0,50	22,4±1,30	+27,20±3,60***1***2
12a	C. 23-3 N-N	19,20±1,90	23,90±2,20	+24,40±2,80***1***2
126	CI N-N CH <sub>3</sub>	15,90±0,90	12,80±0,70	-19,50±0,40***1***2
12д	O N O O C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	18,80±1,20	21,20±1,40	+12,80±2,40**1***2
	Контроль (аллоксан)	17,90±0,50	17,40±0,80	-2,80±0,90
	Метформин	18,40±0,80	9,00±0,90	-51,10±2,10***1
7	*** < 0.05 ** < 0.0	1 999 (0.001		9

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01;  $^{1}$  - в сравнении с контролем,  $^{2}$  - в сравнении с метформином.

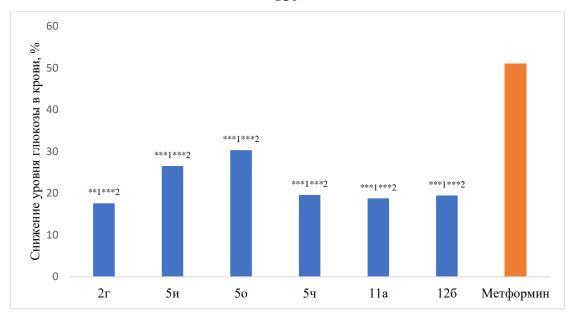


Рис. 13. Характеристика гипогликемической активности исследованных соединений и метформина.

Примечание: \*=p < 0.05, \*\*=p < 0.01, \*\*\*=p < 0.001;  $^1-в$  сравнении с контролем,  $^2-в$  сравнении с метформином.

# 6.10. Влияние на свертывающую систему крови

Изучение влияния на свертывающую систему крови проводили у 15 водорастворимых бутеноатов 2. Полученные данные представлены в таблице 40 и на рисунке 14.

Изучение действия соединений 2 на свертывающую систему крови показало, что они обладают гемостатическим действием. Обнаружено, что среди бутеноатов, содержащих фрагмент 1,3,4-Tdz, отсутствие заместителя в 5 положении гетероцикла (соединение 2a) обусловливает в 3 раза более выраженную активность, по сравнению с соединением 2б, имеющим в данном положении метильную группу.

В ряду соединений 2, имеющих в структуре Вzt, отмечено, что для тиенильных бутеноатов 2и,м,с характерно гемостатическое действие на уровне или выше препарата сравнения. Так, при увеличении алкильной цепи в 6 положении Вzt наблюдается некоторое повышение активности, тогда как введение в 5 положение дополнительного электронодонорного заместителя приводит к значительному увеличению свертываемости крови.

Таблица 40

Влияние соединений на свертывающую систему крови

	влияние соединении	Время свер	Изменение			
	Соединение	контроль	опыт	свертываемости, %		
2a	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	173,5±5,81	116,9±3,40	+32,6***1***2***3		
26	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	125,3±2,80	112,9±4,69	+9,9***2***3		
2г	0 ⊕ . H <sub>2</sub> N S	128,1±11,29	121,3±14,80	+5,3***2***3		
2д	$\begin{array}{c} CI \\ \bigcirc \\ $	122,8±3,24	102,8±5,13	+16,3**1***2***3		
2ж	$\begin{array}{c} \text{CI} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	118,3±5,02	92,3±6,38	+22,0**1***2***3		
23	O O H <sub>2</sub> N S OCH <sub>3</sub>	111,8±3,60	103,1±3,55	+7,8***2***3		
2и	H,⊕ N OCH <sub>3</sub> O.H.O	150,3±5,86	125,2±9,82	+16,7***2***3		
2к	$\begin{array}{c} CI \\ \\ \bigcirc \\ \\ \bigcirc \\ \\ \bigcirc \\$	124,2±6,00	102,7±5,83	+17,3*1***2***3		
2л	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	115,0±3,38	105,8±3,04	+8,0***2***3		
2м	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	157,1±7,21	126,7±8,88	+19,4*1***2***3		
2н	CI	135,1±5,23	120,4±5,01	+10,9***2***3		
20	0 ⊕ . H <sub>2</sub> N S CI	109,2±2,23	91,7±4,24	+16,0**1***2***3		
2п	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	118,4±4,32	98,5±4,03	+16,8**1***2***3		
2p	$\begin{array}{c} CI \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	123,8±5,90	101,7±6,91	+17,9*1***2***3		
2c	O H⊕ CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub>	167,8±10,79	121,8±10,09	+27,4*1***2***3		
	Гепарин	145,7±9,64	618,3±55,88	-324,4***1***3		
	Этамзилат	300,8±9,59	251,7±9,55	+16,3**1***2		
* < 0.05 ** < 0.01 *** < 0.001						

Примечание: \*= p < 0.05, \*\*= p < 0.01, \*\*\*= p < 0.001;  $^1$  — в сравнении с контролем,  $^2$  — в сравнении с гепарином;  $^3$  — в сравнении с этамзилатом.

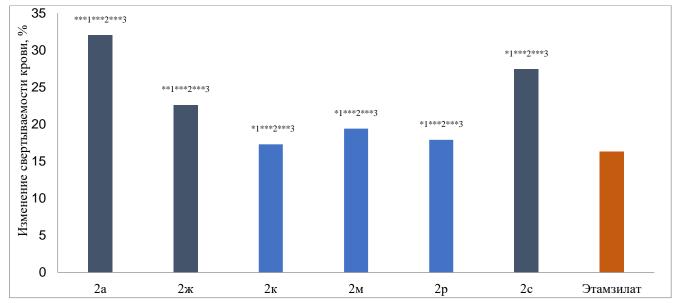


Рис. 14. Влияние на свёртывающую систему крови наиболее активных соединений.

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  – в сравнении с контролем,  $^2$  – в сравнении с гепарином;  $^3$  – в сравнении с этамзилатом.

Среди соединений 23,л,о, содержащих нафтил в 4 положении бутенового фрагмента, показано, что наличие электроноакцепторного заместителя в гетероциклическом фрагменте обусловливает в 2 раза более выраженный эффект, достигающий уровня этамзилата. В ряду соединений 2п,р,с, содержащих в 5 и 6 положениях гетероцикла электронодонорные заместители, установлено, что при переходе от бутеноатов с арильным радикалом 2п,р к соединению 2с, содержащему тиенил, происходит увеличение фармакологического действия, превышающего активность препарата сравнения [37,91].

Лидерами среди изученных соединений являются соединения 2a и 2c, содержащие тиенил, которые превосходят эффект этамзилата практически в 2 раза [37,91].

Таким образом, является перспективным дальнейшее изучение гемостатического действия водорастворимых бутеноатов 2.

# 6.11. Гастропротекторная активность

Гастропротекторная активность (ГПА) изучена у 6 соединений ряда 2,5,6,11, которые проявили высокую биологическую активность (2к – антигельминтную и ларвицидную, 5и,0,11и – противовоспалительную, 6б,в – антмикробную и противогрибковую). Результаты исследования обобщены в таблице 41.

# Гастропротекторная активность изученных соединений

	Соединение	Кол-во животных с язвами, %	Крупные язвы	Средние язвы	Мелкие язвы	Полосовидные язвы	Все типы язв	Индекс Паулса, %	ГПА
2к	$\begin{array}{c c} CI & & H_{\cdot} \oplus \\ & O & & N \\ & & N \\ & & & \\ $	100	3,86±0,15	2,33±0,53	11,0±3,14	4,0±1,39*2	21,19±3,46	21,19	1,49
5и	O N O OCH <sub>3</sub>	100	2,0±0,66*2	3,25±1,68	8,0±5,14	2,75±1,68	16,0±7,65	16,0	1,97
50	$O \longrightarrow N \longrightarrow O C_2H_5$ $O \longrightarrow N \longrightarrow O C_2H_5$ $O \longrightarrow N \longrightarrow O C_2H_5$	100	5,0±0,66 *1***2	3,5±1,69	4,5±1,56*1	4,25±1,22**2	17,25±4,76	17,25	1,83
6б	H <sub>3</sub> CO Br O N-N CH <sub>3</sub>	100	4,68±0,15 **1***2	5,67±0,79**2	25,97±1,47	2,47±0,30***2	38,79±2,33 *2	38,79	0,81
6в	$\begin{array}{c c} & \text{Br} & \text{O} & \text{N-N} \\ \text{S} & & \text{N} & \text{S} \\ \text{O} & \text{O} & \text{H} \\ \end{array}$	100	5,34±0,78 *1***2	3,58±1,04	15,07±2,19	2,98±0,81**2	26,97±3,54	26,97	1,17
11и	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	100	4,0±0,26 *1***2	6,67±0,39***2	18,33±2,63	0,33±0,15*1	26,33±2,40	26,33	1,20
	Контроль	100	2,5±0,47	4,0±1,48	21,0±6,33	4,0±1,48	31,5±7,89	31,5	1
	Алмагель	100	0	1,0±0,66	$16,0\pm7,77$	0	$17,0\pm 8,90$	17,0	1,85

Примечание: \* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01, \*\*\* = p < 0.001;  $^1$  — по сравнению с контролем,  $^2$  — по сравнению с алмагелем.

Установлено, что изученные соединения проявляют различную ГПА. В ряду соединений, имеющих в составе фрагмент Вzt, установлено, что наличие заместителя в 6 положении гетероцикла (соединения 5и,о) обусловливает значительное гастропротекторное действие. Соединения 6б,в, содержащие в структуре бром, а также бутеноат 2к и хелат 11и проявляют эффект, уступающий значению алмагеля. В ряду бромированных бутанамидов 6б,в отмечено некоторое увеличение ГПА при наличии в структуре тиенила (соединение 6в), т.е. наблюдается снижение количества средних и мелких язв. Стоит отметить, что среди всех изученных соединений наименьшее количество средних язв имеет бутеноат 2к, а наименьшее количество полосовидных язв – хелат 11и.

Важно отметить, что данные, полученные с помощью веб-ресурса PASS Online для соединений 5и,о,11и, подтверждены результатами эксперимента.

Наиболее активными гастропротекторными соединениями оказались амиды 5и,о, которые действуют на уровне препарата сравнения. Таким образом, поиск новых высокоэффективных гастропротективных средств в ряду амидов 5 является перспективным.

# 6.12. Иммуномодулирующее действие

Иммуномодулирующая активность (ИМА) была исследована у 6 представителей рядов соединений 2,5,6,11, показавших выраженную фармакологическую активность. Полученные данные представлены в таблице 42.

Результаты изучения иммуномодулирующего действия свидетельствуют о ФАН все исследованные показателю соединения, бромированного бутанамида 66, превосходят значение ликопида. ФИН всех изученных соединений превышает соответствующие показатели препарата сравнения. По величине ФЧ амид 5и, а также бутеноат 2к, бутанамиды 6б,в и хелат 11и превосходят значение ликопида. При этом характер заместителя в 4 положении бромированных бутанамидов 6б,в не влияет на изменение исследуемых показателей. Отмечено, что наличие метокси-группы в 6 положении Bzt у соединения 5и обеспечивает выраженное фармакологическое действие.

Таким образом, все изученные соединения стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов, следовательно, исследование иммуномодулирующей активности в ряду соединений 2,5,6,11 необходимо продолжить.

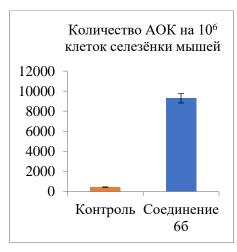
Таблица 42 Иммуномодулирующая активность изученных соединений

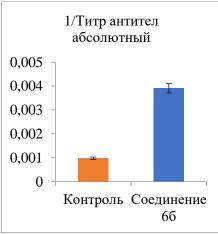
Соединение		ФАН, %	ФИН	ФЧ
2к	CI O O H <sub>2</sub> N S OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57,60±1,26**1**2	1,21±0,08	2,11±0,17
5и	N N OCH₃	58,50±2,50**1*2	1,40±0,19	2,39±0,30
50	N OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58,31±2,30**1*2	1,13±0,09	1,89±0,31
66	H <sub>3</sub> CO Br N-N CH <sub>3</sub>	49,83±2,68	1,19±0,04**2	2,39±0,15*2
6в	Br ON SCH <sub>3</sub>	51,50±1,72	1,22±0,04**2	2,37±0,12*2
11и	H <sub>3</sub> C O N CH <sub>3</sub>	54,33±1,58*1	1,20±0,05*2	2,21±0,22
Контроль		43,25±3,46	1,14±0,08	2,63±0,19
Ликопид		50,3±1,20	1,03±0,02	2,04±0,04

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  – по сравнению с контролем,  $^2$  – по сравнению с ликопидом.

Согласно данным, полученным в ходе прогнозирования возможной биологической активности посредством PASS Online, нами выявлено потенциальное действие класса бромированных бутанамидов 6 на иммунитет. Вследствие этого нами было принято решение изучить влияние на индуктивную фазу первичного иммунного ответа соединения 6б, имеющего наибольшую вероятность проявления данного фармакологического эффекта. Результаты исследования представлены на рисунке 15.

Установлено, что среднее число антителообразующих клеток в селезёнках мышей, которым было введено исследуемое соединение, превышает количество таковых в селезёнках контрольных мышей более чем в двадцать раз.





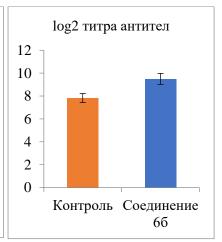


Рис. 15. Количество антителообразующих клеток (АОК) на 10<sup>6</sup> клеток селезёнки мышей и влияние на гуморальный иммунитет соединения 6б.

Представленные на рисунке 15 результаты показывают, что титр антител в сыворотке крови иммунизированных мышей, которым было введено соединение 6б, выше значения контрольной группы. Таким образом, можно сделать предположение, что соединение 6б стимулирует иммунную систему организма (клеточный и гуморальный иммунитет) в индуктивную фазу. Исследования в данном направлении необходимо продолжить.

# 6.13. Антидепрессивная активность

Нами изучена антидепрессивная активность (АДА) 6 соединений с использованием теста «вынужденного плавания». Результаты представлены в таблице 43 и на рисунке 16.

Установлено, что амиды 5и,о проявили незначительную АДА, при этом увеличение алкильной цепи в 6 положении Bzt (соединение 50) не приводит к действия. Наиболее увеличению биологического выраженный эффект, заключающийся иммобилизации уменьшении времени увеличении продолжительности плавания, показали хелаты железа 11. Наличие метоксигруппы в гетероциклическом фрагменте (соединение 11л) обеспечивает действие на уровне препарата сравнения. Введение электроноакцептора в 6 положение фрагмента Bzt, а также присутствие метильного фрагмента в 4 положении арильного радикала (соединение 11п) не влечет за собой увеличения АДА. Необходимо отметить, что наименьшее время клайминга показал хелат 11п.

Таблица 43

Антидепрессивная активность изученных соединений

Соединение		Плавание, с	Клайминг, с	Иммобилизация, с
5и	O N O OCH <sub>3</sub>	64,0±5,78 ***1***2	72,0±7,80 **1	164,0±6,67 ***2
50	$O_{N_1} O_{N_2} O_{N_3} O_{N_4} O_{N_5} O_{N$	38,75±7,96 ***1***2	52,75±6,92	208,5±8,59 ***1***2
11г	O N N S S S S S S S S S S S S S S S S S	144,5±8,87 **1*2	65,75±5,38 **1	89,75±8,25 ***1
113	O N CH <sub>3</sub>	127,25±8,45 **2	79,5±5,46 ***1*2	93,25±7,78 *** <sub>1</sub> * <sub>2</sub>
11л	O N OCH <sub>3</sub> N S Fe <sup>3+</sup> 3	162,25±4,38 ***1	51,0±8,60	86,75±7,99 ***1
11п	H <sub>3</sub> C O N CI	136,33±6,54 *1**2	18,67±5,85 *1***2	145,0±8,49 ***2
Контроль		108,25±6,72	36,5±5,27	155,25±5,86
Флуоксетин		170,75±4,68	56,75±5,09	72,5±4,94

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  =p < 0,001;  $^1$  – по сравнению с контролем,  $^2$  – по сравнению с флуоксетином.

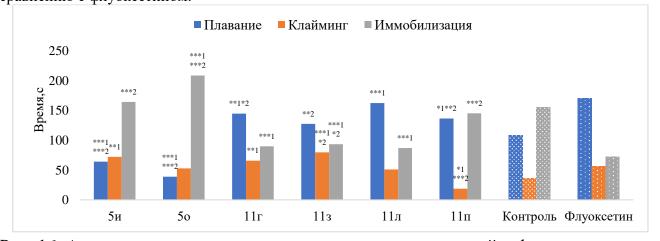


Рис. 16. Антидепрессивная активность изученных соединений и флуоксетина. Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  – в сравнении с контролем,  $^2$  – в сравнении с флуоксетином.

Таким образом, исследования АДА в рядах амидов 5 и хелатов железа 11 необходимо продолжить.

#### 6.14. Анксиолитическая активность

Влияние на уровень тревоги изучалось у 6 производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот. Результаты приведены на рисунке 17.

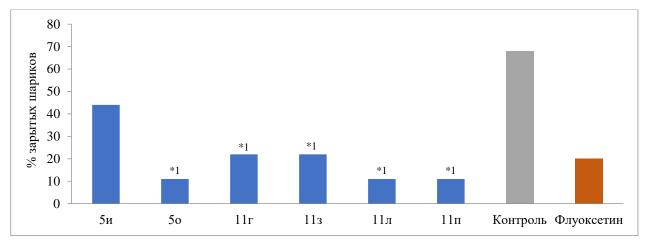


Рис. 17. Анксиолитическая активность изученных соединений и препарата сравнения.

Примечание:  $^*$  = p < 0,05,  $^{**}$  = p < 0,01,  $^{***}$  = p < 0,001;  $^1$  – в сравнении с контролем,  $^2$  – в сравнении с флуоксетином.

Установлено, что исследованные соединения обладают различной анксиолитической активностью. В ряду амидов 5 отмечено, что при переходе от метокси- к этокси-группе в 6 положении Bzt (амид 50) происходит увеличение фармакологического действия практически в 4 раза.

Среди хелатов железа на основе 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов выявлено, что введение электронодонорной группы в гетероциклический фрагмент (хелат 11з) не оказывает влияния на уровень тревоги по сравнению с активностью соединения 11г, содержащего незамещенный бензо[d]тиазол. При этом наличие хлора в 6 положении фрагмента Вzt, а также присутствие электронодонорной группы в *пара*-положении арильного радикала (соединение 11п), не способствует увеличению активности по отношению к действию хелата железа 11л.

Наиболее активными соединениями являются амид 50, содержащий этоксигруппу в 6 положении фрагмента Вzt, а также хелаты железа на основе 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов 11л,п, которые не уступают по данному показателю препарату сравнения. Таким образом, изучение анксиолитической активности среди амидов 5 и хелатов 11 целесообразно продолжить.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

результате проведенной диссертационной работы разработаны усовершенствованы методы синтеза новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4тиадиазола. Среди полученных соединений обнаружены малотоксичные выраженной антимикробной, соединения c анальгетической, противогрибковой, противовоспалительной, гастропротекторной, антигельминтной, ларвицидной активностью.

#### Выволы

- 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-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-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-бромо-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-дионов 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.
- Определены молекулярные свойства синтезированных соединений, связывание с системой цитохромов Р450. Выявлено, что потенциально они могут гастропротекторной, обладать противовирусной, противоопухолевой, противовоспалительной активностью. Из 98 новых соединений 95 веществ изучено в эксперименте на проявление антимикробной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей, гастропротекторной, иммуномодулирующей, гипогликемической, антидепрессивной, анксиолитической, антигельминтной, ларвицидной активности. Исследовано влияние некоторых соединений первичный иммунный ответ и на свертывающую систему крови. Установлены определенные зависимости фармакологического действия изученных соединений от структуры.
- 7. Для дальнейшего углублённого исследования предложены малотоксичные соединения: 2-амино-6-этоксибензо[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.

## Список литературы

- 1. 5-Арил-2,3-фурандионы / Ю. С. Андрейчиков [и др.] // Химия гетероцикл. соед. -1975. -№ 11. -С. 1468–1470.
- 2. А.с. 1345598 СССР. МКИ С 07Д 213/75. Способ получения N-пиридил-2-амидов ароилпировиноградных кислот / Ю. С. Андрейчиков, А. В. Милютин, И. В. Крылова (СССР). № 4006127, заявл. 13.01.86.
- 3. Антигельминтная активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / К. В. Липатников [и др.] // Вестн. Перм. гос. фарм. акад. − 2013. № 10. C. 64-65.
- 4. Буркина, Ю. А. Изучение ранозаживляющего действия мазей на основе новых производных ароилпировиноградных кислот / Ю. А. Буркина, А. Г. Воробьева, Ф. В. Собин // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. − 2012. − Спецвып. № 1. − С. 465–466.
- 5. Веб-ресурсы для поиска и разработки новых лекарственных препаратов / В. М. Беженцев [и др.] // Хим.-фарм. журн. 2017. Т. 51, № 2. С. 3—11.
- 6. Веб-ресурсы для прогнозирования биологической активности органических соединений / Д. С. Дружиловский [и др.] // Изв. Акад. наук. Сер. хим. -2016. -№ 2. C. 384–393.
- 7. Влияние калиевой соли 2-[3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусной кислоты на систему гемостаза / В. Г. Кукес [и др.] // Фармация. 2017. T. 66, № 6. C. 51–55.
- 8. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза /
   С. Г. Перевалов [и др.] // Успехи химии. 2001. Т. 70, № 11. С. 1039–1058.
- 9. Гипогликемическая активность производных ароилпировиноградных кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Фармация. 2009. № 7. С. 36–38.
- 10. ГОСТ 32419-2013 Классификация опасности химической продукции. Общие требования. Введ. 2014-08-01. Москва, 2014. 27 с.

- 11. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. 14-е изд. Москва, 2018. Т. 1. 1814 с. Режим доступа : http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\_1/HTML/index.html (дата обращения: 12.11.2018).
- 12. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.
- 13. Доклиническое изучение противоязвенной активности препарата гастроферон / Е. Д. Даниленко [и др.] // Поликлиника. 2014. № 6. С. 76–80.
- 14. Душкин, А. В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А. В. Душкин, Л. П. Сунцова, С. С. Халиков // Фундам. исслед. 2013. № 1. C. 448-457.
- 15. Залесов, В. В. Синтез и химические свойства 2-пиридиламидов ароилпировиноградных кислот / В. В. Залесов, С. С. Катаев // 80 лет фармацевтическому образованию и науки на Урале: итоги и перспективы: тез. докл. науч.- практ. конф. Пермь, 1998. С. 80–81.
- 16. Изучение антигельминтной активности 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов гетариламмония / К. В. Липатников [и др.] // Мечниковские чтения-2013: сб. материалов 86-й конф. студ. науч. о—ва (23 апреля 2013 г.). Санкт-Петербург, 2013. С. 276.
- 17. Изучение биологической активности новых производных тиофена / К. В. Липатников [и др.] // Вестн. Перм. гос. фарм. акад. 2014. № 12. С. 118—119.
- 18. Изучение влияния 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов гетериламмония на свертывающую систему крови / Н. А. Пулина [и др.] // Здоровье семьи XXI век: мат. XIII Междунар. науч. конф. Пермь, 2009. С. 309-310.
- 19. Изучение гипогликемической активности оксованадиевых комплексов
   на основе гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот /
   Н. А. Пулина [и др.] // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2013. № 4. С. 26–30.

- 20. Изучение ларвицидной активности производных гетариламмония /К. В. Липатников [и др.] // Фармация. 2017. Т. 66, № 4. С. 45–47.
- 21. Изучение противомикробной активности металлокомплексов марганца, кобальта, никеля на основе производных ароилпировиноградных кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2010. № 10. С. 40—43.
- 22. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот / Б. Я. Сыропятов [и др.] // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. -2015. -№ 8. С. 19-22.
- 23. Исследование анальгетической активности новых производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент бензо[d]тиазола / К. В. Липатников [и др.] // Создание конкурентоспособных лекарственных средств приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию ПГФА (23 ноября 2016 г.). Пермь, 2016. С. 115–117.
- 24. Кожухарь, В. Ю. Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3H-фуран-2-онов и их биологическая активность: дис. ... канд. фарм. наук: 03.02.17 / Кожухарь В. Ю. Самара, 2017. 199 с.
- 25. Колла, В. Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов. Москва: Медицина, 1998. 263 с.
- 26. Компьютерная платформа Way2drug: от прогнозирования биологической активности к репозиционированию лекарств / Д. С. Дружиловский [и др.] // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2017. № 10. С. 1832–1841.
- 27. Краснова, А. И. Синтез и изучение гипогликемической активности производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 18.10.11 / Краснова А. И. Пермь, 2011. 153 с.
- 28. Кудряшов, Н. В. Экспериментальное изучение психотропной активности производных пиразоло[с]пиридина ГИЖ-72 и пирролодиазепина

- ГМАЛ-24 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса: дис .... канд. биол. наук: 12.05.16 / Кудряшов Н. В. Москва, 2016. 198 с.
- 29. Кузнецов, А. С. Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов: дис. ... канд. фарм. наук: 03.02.17 / Кузнецов А. С. Самара, 2017. 198 с.
- 30. Кулинич, Ю. И. Биофармацевтические свойства лекарственных веществ / Ю. И. Кулинич // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. N = 6. C. 26-29.
- 31. 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.
- 32. Мамонова, Н. В. Противоязвенная активность комплексного сбора лекарственных растений / Н. В. Мамонова, А. В. Зотова, А. А. Егоркина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. Т. 39–40, № 4–5. С. 119–121.
- 33. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва: Новая волна, 2014. 1216 с.
- 34. Мокин, П. А. Синтез, свойства, биологическая активность N-гетериламидов  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот и продуктов их химических превращений: дис. ... канд. фарм. наук: 15.01.08 / Мокин П. А. Пермь, 2007. 145 с.
- 35. МУ 3.5.2.1759-03 Методы определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции. Москва: Ин-т мед. паразитологии и троп. мед. им. Е.И. Марциновского, 2003. 55 с.
- 36. Направленный синтез и поиск фармацевтических субстанций гипогликемического действия в ряду производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Бюл. сиб. мед. 2011. Т. 10, № 5 С. 86—89.

- 37. Новые 4-ацил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты гетариламмония и их биологическая активность / Ф. В. Собин [и др.] // 3-я Всерос. науч. конф. (с междунар. участием): «Успехи синтеза и комплексообразования»: тез. докл. (21-25 апреля 2014 г.). Москва, 2014. С. 286.
- 38. Пат. 2364591 С1. [Бис{3-фенил-1-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато}кадмий, обладающий гипогликемической активностью] / Н. А. Пулина [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. № 2008100357/04; заявл. 09.01.08; опубл.: 20.08.09; приор. 09.01.08 (Россия). 5 с.
- 39. Пат. 2364592 С1. [N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амид 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты, обладающий противовоспалительной и анальгетической активностью] / Н. А. Пулина [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. − № 2010138347/04; заявл. 09.01.08; опубл. 20.08.09; приор. 09.01.08 (Россия). -6 с.
- 40. Пат. 2396262 С2. [N-(2-бензотиазолил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, обладающий противомикробной и противовоспалительной активностью] / Н. А. Пулина [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. № 2008119880/04; заявл. 19.05.08; опубл. 10.08.10; приор. 19.05.08 (Россия). 6 с.
- 41. Пат. 2396263 С2. [Бис {3-фенил-1-[2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато} марганец, обладающий противовоспалительной и анальгетической активностью] / Н. А. Пулина [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. № 2008129503/04; заявл. 17.07.08; опубл. 10.08.10; приор. 17.07.08 (Россия). 6 с.
- 42. Пат. 2412177 С2. [2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеноат бензотиазолиламмония, обладающий гипогликемической активностью] / Н. А. Пулина [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. № 2009100631/04; заявл. 11.01.09; опубл.: 20.02.11; приор. 11.01.09 (Россия). 5 с.
- 43. Пат. 2455293 С2. [N-(2-бензотиазолил)амид 3-бром-2,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бутановой кислоты, обладающий гипогликемической активностью] / Н. А. Пулина, [и др.]; Перм. гос. фарм. акад. № 2010138237/04; заявл. 15.09.10; опубл. 20.03.12; приор. 15.09.10 (Россия). 5 с.

- 44. Пат. 2606230 С1. [(Z)-Этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилат, обладающий противодиабетической активностью, и способ его получения] / Д. И. Пчелинцева [и др.]; Перм. гос. нац. исслед. ун-т. − № 2015145092; заявл. 20.10.15; опубл.: 10.01.17; приор. 20.10.15 (Россия). − 7 с.
- 45. Першин, Г. Н. Фармакологическое изучение химиотерапевтических препаратов / Г. Н. Першин // Методы эксперимент. химиотерапии. Москва: Медгиз,  $1971. C.\ 100-105.$
- 47. Поиск биологически активных соединений среди производных гидроксифенилглиоксалевой кислоты / Н. А. Пулина [и др.] // Фармация. 2007.  $N_{\odot}$  5. С. 35—37.
- 48. Поиск биологически активных солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фарм. продукции: сб. науч. тр. Пятигорск, 2007. Вып. 62. С. 533–534.
- 49. Поиск гипогликемических и антибактериальных веществ в ряду хелатов на основе N-(2-бензотиазолил)амидов ароилпировиноградных кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Унив. наука: взгляд в будущее: матер. итог.науч. конф. сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного науч. центра РАМН и отделения РАЕН, посвящ. 76-летию Курск. гос. мед. ун-та. Курск, 2011. Т. II. С. 264–267.
- 50. Поиск новых веществ с антимикробной активностью среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот / К. В. Липатников [и др.] // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук: мат. III междунар. науч.-практ. конф. (25 апреля 2016 г.). Прага, 2016. С. 71–73.

- 51. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online / Д. А. Филимонов [и др.] // Химия гетероцикл. соед.  $2014. N_2 3. C.483-499.$
- 52. Прозоровский, В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биол. наркология. 2007. N 27. C. 2090 2120.
- 53. Прозоровский, В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и её ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская,
   В. И. Демченко // Фармакология и токсикология. 1978. № 4. С. 497–502.
- 54. Противовоспалительная активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / А. И. Краснова [и др.] // Вестн. Перм. гос. фарм. акад. 2015. N = 15. C. 90-92.
- 55. Противомикробная активность новых производных N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот / Е. Н. Федоренко [и др.] // Вестн. Перм. гос. фарм. акад. -2010. N 27. C. 251-253.
- 56. Пулина, Н. А. Взаимодействие гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с хлоридами двухвалентных металлов / Н. А. Пулина, В. В. Залесов, П. А. Мокин // Башкир. хим. журн. 2007. Т. 14, № 3. С. 52–56.
- 57. Пулина, Н. А. Изучение биологической активности новых производных 5-арил-1-R-1H-пиразол-3-карбоновых кислот / Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, А. И. Краснова // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2011. №3/1 (37). С. 70–71.
- 58. Пулина, Н. А. Изучение жаропонижающей активности производных α-оксокарбоновых кислот [Электронный ресурс] / Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, Р. Р. Махмудов // Совр. проблемы науки и образования. 2012. № 1. Режим доступа : http://www.science-education.ru/101-5433 (дата обращения: 05.03.2016).
- 59. Пулина, Н. А. Поиск анальгетически активных субстанций в ряду производных N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот [Электронный ресурс] / Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, Т. М. Коньшина // Медицина и образование в

- Сибири: электрон. науч. журн. 2011. № 5. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\_full.php?id=539) (дата обращения: 26.02.2016).
- 60. Пулина, Н. А. Синтез соединений на основе химических превращений производных α-оксокарбоновых кислот и их биологическая активность: дис. ... дра фарм. наук.: 15.00.02: 21.04.09 / Пулина Н. А. Пермь, 2009. 332 с.
- 61. Пулина, Н. А. Синтез, строение и биологическая активность N-гетериламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1Н-пиразол-3-карбоновых кислот / Н. А. Пулина, П. А. Мокин, Ф. В. Собин // Альманах современной науки и образования. 2007. N = 6. C. 116-119.
- 62. Разработка методик хроматографического контроля новых производных 4-R-2-гидрокси-4-окси-2-бутеновых кислот / Е. А. Непогодина [и др.] // Вестник Перм. гос. фарм. акад. -2016. -№ 17. C. 120-121.
- 63. Разработка оптимальных параметров определения новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в тонком слое сорбента / Ф. В. Собин [и др.] // Фармация и фармакология. 2014. № 6 (7). С. 59—61.
- 64. Рубцов, А.Е. Синтез и химические превращения N-замещенных 3-имино-3H-фуран-2-онов: дис. ... канд. хим. наук: 29.05.07 / Рубцов А. Е. Пермь, 2007. 150 с.
- 65. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / ред. кол.: А. Н. Миронов [и др.]. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
- 66. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 2005. 832 с.
- 67. Рыскина, Е. А. Полифункциональность пирувата / Е. А. Рыскина // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2014. № 10. С. 42–47.
- 68. Саватеева-Любимова, Т. Н. Гастропротекторная активность аналогов дипептида глутамил-триптофана и мелатонина / Т. Н. Саватеева-Любимова, К. В. Сивак, В. В. Малинин // Эксперимент. и клин. фармакология. − 2012. − Т. 75, № 2. − С. 17–21.

- 69. Синтез биологически активных комплексов ванадия (IV) на основе N-(гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / А. И. Краснова, [и др.] // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сб. ст. Екатеринбург, 2010. С. 23–28.
- 70. Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия гетериламидов ароилпировиноградных кислот с гидразонами бензофенона и 9-флуоренона / Н. А. Пулина [и др.] // Приоритеты фарм. науки и практики: мат. заоч. междунар. конф. (31 октября 2005 г.). Москва, 2006. С. 268–270.
- 71. Синтез и анальгетическая активность комплексных производных гетариламидов и гидразидов 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот / К. В. Липатников [и др.] // Техническая химия. От теории к практике: сб. тез. докл. V междунар. конф. (19-23 сентября 2016 г.). Пермь, 2016. С. 100.
- 72. Синтез и антигельминтная активность новых водорастворимых производных 5-R-1,3,4-тиадиазола / К. В. Липатников [и др.] // Химия в федеральных университетах: сб. тр. II науч.-техн. конф. (4-8 ноября 2014 г.). Екатеринбург, 2014. С. 119-121.
- 73. Синтез и биологическая активность 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот / К. В. Липатников [и др.] // V Всерос. конф. с междунар. участием «Енамины в органическом синтезе»: сб. тез. докл. (23-26 октября 2017 г.). Пермь, 2017. С. 59.
- 74. Синтез и биологическая активность 2-гидрокси-4-оксо-4-тиофенил-2-бутеноатов гетариламмония / Ф. В. Собин [и др.] // Техническая химия: от теории к практике: сб. тез. докл. IV междунар. науч. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения Ю. С. Клячина (20–24 октября 2014 г.). Пермь, 2014. С. 153.
- 75. Синтез и биологическая активность 4-арил-N-(5,6-R-бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов / Н. А. Пулина [и др.] // Журнал общей химии. -2018. Т. 88, № 8. С. 1297–1301.
- 76. Синтез и биологическая активность N-гетериламидов 4-арил-3-бром-2,4-диоксобутановых кислот / Ф. В. Собин [и др.] // Разработка, исследование и

- маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск, 2011. Вып. 66. С. 588–589.
- 77. Синтез и биологическая активность гетериламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1Н-пиразол-3-карбоновых кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств: мат. Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА (27-28 ноября 2007 г.). Пермь, 2007. С. 94–97.
- 78. Синтез и биологическая активность производных 4-R-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагмент бензо[d]тиазола / Н. А. Пулина [и др.] // V Всерос. с межд. участием конф. по орг. химии: сб. тез. (10-14 сентября 2018 г.). Владикавказ, 2018. С. 139.
- 79. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н. А. Пулина [и др.] // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2008. № 2. С. 37–40.
- 80. Синтез и поиск биологически активных водорастворимых веществ в ряду производных гетериламидов  $\alpha$ -оксокислот / Н. А. Пулина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2006. Т. 4, № 1. С. 200–202.
- 81. Синтез и противогрибковая активность 3-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксо-4-(тиен-2-ил)бутанамидов / К. В. Липатников [и др.] // Современные проблемы органической химии: сб. мат. всерос. науч. конф. с междунар. участием (5-9 июня 2017 г.). Новосибирск, 2017. С. 218.
- 82. Синтез и фармакологический скрининг металлокомплексов на основе производных 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н. А. Пулина [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.
- 83. Скальная, М. Г. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 2. Железо / М. Г. Скальная, А. В. Скальный // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. −2015. № 2. С. 19–27.
- 84. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. Москва: Мир, 2004. 272 с.: ил.

- 85. Собин, Ф. В. Синтез новых биологически активных соединений в ряду производных 2-бензотиазола / Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, А. М. Воронин // 35 лет синтеза фурандионов: мат. регион. науч. конф. Пермь, 2008. С. 65.
- 86. Собин, Ф. В. Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 26.04.11 / Собин Ф. В. Пермь, 2011. 165 с.
- 87. Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (СГС). Пятое пересмотренное издание, часть 3: Опасности для здоровья человека. Нью-Йорк; Женева, 2013. С. 137–150.
- 88. Солдатова, И.П. Целенаправленный синтез новых гетариламидов 2-гидрокси-4-оксо-4-тиофенил-2-бутеновой кислоты / И. П. Солдатова [и др.] // Вестн. Перм. гос. фарм. акад. -2015. -№ 15. C. 157–159.
- 89. Справочник лекарств РЛС [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.rlsnet.ru (дата обращения: 15.11.2014).
- 90. Сравнительное исследование биологической активности производных бензо[d]тиазола in vivo и in silico / К. В. Липатников [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).
- 91. Фармакологическое действие на систему свертывания крови новых бутеноатов 6-R-бензо[d]тиазолиламмония / К. В. Липатников [и др.] // Человек и лекарство: сб. тез. XXIV Рос. нац. конгр. Москва, 2017. С. 102.
- 92. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю. С. Андрейчиков [и др.]; под ред. Ю.С. Андрейчикова. Пермь, 1994. 211 с.
- 93. Юрасова, А. А. Внедрение в Российской Федерации современной модели классификации опасности химической продукции / А. А. Юрасова, А. С. Макарова, Д. О. Скобелев // Токсикол. вестн. 2011. №1 (106). С. 2–10.

- 94. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities / A. K. Jain [et al.] // Chemical Biology & Drug Design. -2013. Vol. 81,  $\mathbb{N}_{2}$  5. P. 557–576.
- 95. 1,3,4-Thiadiazole: a biologically active scaffold / H. Khalilullah [et al.] // International J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. − 2014. − Vol. 6, № 9. − P. 8–15.
- 96. 1,3,4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry / Y. Hu [et al.] // Chemical Reviews. -2014. Vol. 114, N0 10. P. 5572-5610.
- 97. Ali, R. Biological aspects of emerging benzothiazoles: a short review / R. Ali, N. Siddiqui // J. of Chemistry. 2013. Vol. 2013. 12 p.
- 98. Anti-proliferative effects of copper (II) complexes with hydroxyquinoline-thiosemicarbazone ligands / D. Rogolino [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 128. P. 140–153.
- 99. Antiretroviral activity of metal-chelating HIV-1 integrase inhibitors / M. Carcelli [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 83. P. 594–600.
- 100. Antithrombotic activity of new potassium salt 2-[3-bromine-1-(thietanil-3)-1,2,4-triazolil-5-thio]acetic acid / A. V. Samorodov [et al.] // FASEB J. -2017. -T. 31,  $N_{\odot}$  S1. -P. 674.14.
- 101. Antiviral activity and metal ion-binding properties of some 2-hydroxy-3-methoxyphenyl acylhydrazones / M. Carcelli [et al.] // BioMetals. -2018. Vol. 31,  $N_{\odot}$  1. P. 81–89.
- 102. Approved drug products with the rapeutic equivalence evaluations:  $38^{\text{th}}$  edition. -2018.-1499 p.
- 103. Asif, M. Antimicrobial potential of thiadiazole derivatives / M. Asif // Integrated J. of British. 2014. Vol. 1, № 2. P. 47–69.
- 104. Badahdah, K. O. Functionalized 2-hydrazinobenzothiazole with isatin and some carbohydrates under conventional and ultrasound methods and their biological

- activities / K. O. Badahdah, H. M. Abdel Hamid, S. A. Noureddin // J. of Heterocyclic Chemistry. -2015. Vol. 52,  $\cancel{N}$  201. P. 400.
- 105. Benzothiazole derivaties and its biological activities: a review / R. Kumar, U. Kalidhar, A. Kaur, J. Bajaj // Research J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2012. Vol. 3, № 3. P. 166–178.
- 106. Benzothiazole derivative as a novel Mycobacterium tuberculosis shikimate kinase inhibitor: Identification and elucidation of its allosteric mode of inhibition / R. Mehra, V.S. Rajput, M. Gupta [et al.] // J. of Chemical Information and Modeling. 2016. Vol. 56,  $N \ge 5. P. 930-940$ .
- 107. Benzothiazole incorporated thiazolidin-4-ones and azetidin-2-ones derivatives: Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation / S. J. Gilani, K. Nagarajan, S. P. Dixit [et al.] // Arabian J. of Chemistry. 2016. Vol. 9, Suppl. 2. P. S1523–S1531.
- 108. Benzothiazole it's current pharmacological profile and methods of synthesis / M. S. Sanap [et al.] // Pharmacologyonline. 2010. Vol. 1. P. 238–244.
- 109. Chemicalize.org by ChemAxon. URL: http://www.chemicalize.org (дата обращения: 19.12.2015).
- 110. Cho, Y. Discovery of novel nitrobenzothiazole inhibitors for mycobacterium tuberculosis ATP phosphoribosyl transferase (HisG) through virtual screening / Y. Cho, T. R. Ioerger, J. C. Sacchettini // J. of Medicinal Chemistry. -2008. Vol. 51, N0 19. P. 5984-5992.
- 111. Clare, B. W. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 86. A QSAR study on some sulfonamide drugs which lower intra-ocular pressure, using the ACE non-linear statistical method / B. W. Clare, C. T. Supuran // European J. of Medicinal Chemistry. 2000. Vol. 35, № 9. P. 859–865.
- 112. Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance: a review / S. L. Khokra [et al.] // International J. of Pharmaceutical Sciences and Research.  $-2011.-Vol.\ 2,\ No.\ 6.-P.\ 1356-1377.$
- 113. Computer prediction and synthesis of new complex 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids derivatives / K. V. Lipatnikov [et al.] // Инновационные

- процессы в исследовательской и образовательной деятельности = Innovations in research and education activities: мат. V междунар. науч. конф. (26 января 2016 г.). Пермь, 2016. C. 94-95.
- 114. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- 115. Dawood, K. M. Thiadiazole inhibitors: a patent review / K. M. Dawood, T. A. Farghaly // Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2017. Vol. 27, № 4. P. 477–505.
- 116. Design, synthesis and biological evaluation of 3,5-disubstituted 2-amino thiophene derivatives as a novel class of antitumor agents / R. Romagnoli [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 22, № 18. P. 5097–5109.
- 117. Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arythydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance / V. F. S. Pape [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. -2016. Vol. 117. P. 335–354.
- 118. Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of 1,3,4-thiadiazole hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase inhibitors / P. Guan, F. Sun, X. Hou [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. − 2012. − Vol. 20, № 12. − P. 3865–3872.
- 119. Diketoacid chelating ligands as dual inhibitors of HIV-1 integration process / D. Rogolino [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 78. P. 425–430.
- 120. Dioxobutanoic and 2-arylamino-4-oxo-butenoic acids / E. N. Koz'minykh [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. 2003. Vol. 37, № 2. P. 71–75.
- 121. Discovery of a nanomolar multikinase inhibitor (KST016366): a new benzothiazole derivative with remarkable broad-spectrum antiproliferative activity / A. K. El-Damasy [et al.] // ChemMedChem. -2016. Vol. 11, N15. P. 1587–1595.
- 122. Ertl, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport

- properties / P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43, № 20. P. 3714–3717.
- 123. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. − 1997. − Vol. 23, № 1-3. − P. 3–25.
- 124. Frija, L. M. T. Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles / L. M. T. Frija, A. J. L. Pombeiro, M. N. Kopylovich // Coordination Chemistry Reviews. 2016. Vol. 308, № 1. P. 32–55.
- 125. From ligand to complexes: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by  $\beta$ -diketo acid metal complexes / M. Sechi, A. Bacchi, M. Carcelli [et al.] // J. of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 49, No 14. P. 4248–4260.
- 126. Haider, S. 1,3,4-Thiadiazoles: a potent multi targeted pharmacological scaffold / S. Haider, M. S. Alam, H. Hamid // European J. of Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 92. P. 156–177.
- 127. Harish, K. P. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives and their in vivo anticonvulsant activity / K. P. Harish, K. N. Mohana, L. Mallesha // Russian J. of Bioorganic Chemistry. − 2014. − Vol. 40, № 1. − P. 97–105.
- 128. Identification of small-molecule inhibitors of the Aβ-ABAD interaction / Y. Xie [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006. Vol. 16, № 17. P. 4657–4660.
- 129. Inhibition of  $\alpha$ -class cytosolic human carbonic anhydrases I, II, IX and XII, and  $\beta$ -class fungal enzymes by carboxylic acids and their derivatives: New isoform-I selective nanomolar inhibitors / M. Sechi [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2012. Vol. 22,  $N_2$  18. P. 5801-5806.
- 130. Jain, S.K. Synthesis and evaluation of some 2-[(substituted) ethanoyl]amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles as diuretic agents / S. K. Jain, P. Mishra // Asian Journal of Chemistry. -2011. -Vol. 23, No. 3. -P. 1305-1308.
- 131. Jena, J. Significance of benzothiazole moiety in the field of cancer / J. Jena // International J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. − 2014. − Vol. 6, № 2. − P. 16–22.

- 132. Kalidhar, U. 1,3,4-Thiadiazole derivatives and their biological activities: a review / U. Kalidhar, A. Kaur // Research J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2011. Vol. 2, № 4. P. 1091–1106.
- 133. Kushwaha, N. Biological activities of thiadiazole derivatives: a review / N. Kushwaha, S. K. S. Kushwaha, A. K. Rai // International J. of ChemTech Research. 2012. Vol. 4, № 2. P. 517–531.
- 134. Larvicidal activity of new water-soluble compounds based on 4-R-2-hydroxi-4-oxo-2-butenoic acids / K. V. Lipatnikov [et al.] // Proceedings of 3<sup>rd</sup> European Conference on Biology and Medical Sciences (28 October, 2014). Vienna, 2014. P. 208–211.
- 135. Liu, T. Synthesis and antiproliferative activity of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives / T. Liu, Y. Wan, H. Fang // Chinese J. of Organic Chemistry. -2016. Vol. 36,  $\mathbb{N}_{2}$  2. P. 417–424.
- 136. Malik, S. Synthesis, characterization and biological activity of Fe-III and Co-II complexes derived from 4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)-amino]-5-sulfamoylbenzoic acid / S. Malik, S. Wankhede // International J. of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. -2015. Vol. 6, N 2. P. 205–210.
- 137. Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view / P. C. Sharma [et al.] // J. of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. -2013. Vol. 28, No 2. P. 240-266.
- 138. Metal-chelating properties and antiviral activity of some 2-hydroxyphenyl amides / M. Carcelli [et al.] // Polyhedron. 2017. Vol. 129. P. 97–104.
- 139. Mishra, G. Review article on 1,3,4-thiadiazole derivatives and it's pharmacological activities / G. Mishra, A. K. Singh, K. Jyoti // International J. of ChemTech Research. -2011.-Vol. 3, No 3. -P. 1380–1393.
- 140. Mohrig, J. R. Technics in organic chemistry / J. R. Mohrig, C. N. Hammond, P. F. Schatz. New York: Freeman and Company, 2010. 463 p.
- 141. Molinspiration. Calculation of molecular properties and bioactivity score. URL: http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties (дата обращения: 19.12.2015).

- 142. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms? / V. Alterio [et al.] // Chemical Reviews. -2012. Vol. 112, No. 8. P. 4421-4468.
- 143. N-acylhydrazone inhibitors of influenza virus PA endonuclease with versatile metal binding modes / M. Carcelli [et al.] // Scientific Reports. -2016. Vol. 6, No 31500. -14 p.
- 144. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program /
  O. V. Dolomanov [et al.] // Journal of Applied Crystallography. 2009. Vol. 42, № 2.
   P. 339–341.
- 145. Peng, M. Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands / M. Peng, X. Yang // J. of Inorganic Biochemistry. 2015. Vol. 146. P. 97–103.
- 146. Priyanka, Benzothiazole: the molecule of diverse biological activities / Priyanka, N. K. Sharma, K. K. Jha // International J. of Current Pharmaceutical Research. 2010. Vol. 2, № 2. P. 1–6.
- 147. 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 2009): book of abstracts. Vol. 1. P. 64.
- 148. Recent advance in anti inflammatory activity of benzothiazole derivatives / P. Patel [et al.] // International J. of Drug Research and Technology. -2012. Vol. 2,  $N_{\odot} 2$ . P. 170–176.
- 149. Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives / J. K. Gupta [et al.] // International J. of PharmTech Research. -2010. Vol. 2,  $N \ge 2 P$ . 1493-1507.
- 150. Sawant, R. Synthesis and biological evaluation of some novel 2-phenyl benzimidazole-1-acetamide derivatives as potential anthelmintic agents // R. Sawant, D. Kawade // Acta Pharm. -2011. Vol. 61, No 3. P. 353-361.

- 151. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. 2008. Vol. 64, Part 1. P. 112–122.
- 152. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. 2015. Vol. 71, Part 1. P. 3–8.
- 153. Shrivastava, K. Studies on nitrogen and sulphur containing heterocyclic compound: 1,3,4 thiadiazole / K. Shrivastava, S. Purohit, S. Singhal // Asian J. of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2013. Vol. 3, N 21. P. 6–23.
- 154. Significance of thiadiazole derivatives as antimicrobial agents / R. Kharb [et al.] // International J. of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2011. Vol. 2, N = 4. P. 1520-1540.
- 155. Singh, A. K. Review on biological activities of 1,3,4-thiadiazole derivatives / A. K. Singh, G. Mishra, K. Jyoti // J. of Applied Pharmaceutical Science. 2011. Vol. 1,  $N_{2} 5. P. 44-49$ .
- 156. SMP: Prediction of substrate/metabolite specificity. URL: http://www.way2drug.com/SMP/ (дата обращения: 16.05.2017).
- 157. Structural, DFT and biological studies on Cr(III) complexes of semi and thiosemicarbazide ligands derived from diketo hydrazide / T. A. Yousef [et al.] // Journal of Molecular Structure. 2016. Vol. 1125. P. 788–799.
- 158. Substituted amides and hydrazides of acylpyruvic acids. Part 9. Synthesis, antimicrobial and analgesic activity of substituted 4-aryl-3-halogen-2,4-dioxobutanoic acid amides / E. N. Koz'minykh [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. -2002. Vol. 36, No 12. P. 643–646.
- 159. Supuran, C. T. Carbonic anhydrase inhibitors / C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini // Medicinal Research Reviews. 2003. Vol. 23, № 2. P. 146–189.
- 160. Supuran, C. T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators / C. T. Supuran // Nature Reviews Drug Discovery.  $-2008. \text{Vol. } 7, \text{N}_{\text{2}} 2. \text{P. } 168-181.$

- 161. Synthesis and analgesic activity of 4-aryl-2-arylamino-4-oxo-2-butenoic acid hetarylamides / N. A. Pulina [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. -2014. Vol. 48,  $\mathbb{N}$  1. P. 11–14.
- 162. Synthesis and anticancer effects evaluation of 1-alkyl-3-(6-(2-methoxy-3-sulfonylaminopyridin-5-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)urea as anticancer agents with low toxicity / X.-X. Xie [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. -2015. Vol. 23, N 19. P. 6477–6485.
- 163. Synthesis and anticoagulant activity of α-oxocarboxylic acid derivatives / N. A. Pulina [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2013. Vol. 46, № 12. P. 711–714.
- 164. Synthesis and anticonvulsant screening of some novel 1,3,4-thiadiazole derivatives / B. Gowramma [et al.] // J. of Pharmacy Research. -2012.-Vol. 5, No. 1. P. 58-60.
- 165. Synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-4-thienyl-2-butenoic acid / K. Lipatnikov [et al.] // 2<sup>nd</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2015: book of abstracts (5-10 July, 2015). Novosibirsk, 2015. P. 223.
- 166. Synthesis and antimicrobial activity of complexes based on 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoic acid N-heterylamides / N. A. Pulina [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. -2008. Vol. 42, N0 7. P. 389-391.
- 167. Synthesis and antimicrobial activity of  $\beta$ -N-(benzoyl)hydrazides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-butenoic (aroylpyruvic) acids // O. V. Zvereva [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. -2005. Vol. 39, N 3. P. 133-134.
- 168. Synthesis and biological activity of 4-aryl-2-[(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)-hydrazinyl]-4-oxobut-2-enoic-acid amides / R. A. Bykov [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. -2018. Vol. 52, N 5. P. 415–418.
- 169. Synthesis and biological activity of new 1,3-benzothiazole derivatives / N. A. Pulina [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. − 2014. − Vol. 48, № 8. − P. 505–508.

- 170. Synthesis and biological activity of new bis(1-(hetaryl-1,4-dioxo-4-arylbut-2-en-2-yl)oxy)metals / K. V. Lipatnikov [et al.] //  $3^{rd}$  Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem 2017: abstract book (28 September 03 October, 2017). Kazan, 2017. P. 240.
- 171. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents / M. Yoshida [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2005. Vol. 15, No 14. P. 3328-3332.
- 172. Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole derivatives as potential anticonvulsant agents / D.-C. Liu [et al.] // Molecules. -2016. Vol. 21, N 3. P. 164.
- 173. Synthesis and hypoglycemic and anti-inflammatory activity of metal complexes of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoic acid N-heterylamides / N. A. Pulina [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. -2011.- Vol. 45,  $N_2$  5. P. 275–278.
- 174. Synthesis and multiparametric evaluation of thiadiazoles and oxadiazoles as diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors / P. Mougenot [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. -2016. Vol. 26, N0 1. P. 25-32.
- 175. Synthesis of 2-hydrazino benzothaizoles-2-amino-(4-substituted)-acetanilides for anti oxidant activity / C. H. Suresh [et al.] // International Journal of Pharmacy and Biological Sciences.  $-2011.-Vol.\ 1,\ No.\ 4.-P.\ 409-413.$
- 176. Synthesis of benzothiazole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents / R. Caputo [et al.] // Medicinal Chemistry Research. -2012. Vol. 21, N = 9. P. 2644–2651.
- 177. Synthesis of biologically active 2-hydrazinobenzo[d]thiazole derivatives / K. V. Lipatnikov [et al.] // 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.
- 178. Synthesis of substituted benzo[d]thiazol-2-ylcarbamates as potential anticonvulsants / A. Navale [et al.] // Medicinal Chemistry Research. -2013. Vol. 22,  $N_{\odot}$  9. P. 4316–4321.

- 179. Synthesis, antimicrobial, antiquorum-sensing and cytotoxic activities of new series of benzothiazole derivatives / M. T. Gabr [et al.] // Chinese Chemical Letters. -2015. Vol. 26, N 12. P. 1522-1528.
- 180. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles / D. Cressier [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. -2009. Vol. 17, No. 14. P. 5275-5284.
- 181. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazol-2-amide derivatives as novel anticancer agents / X.-H. Yang [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry.  $-2012.-Vol.\ 20,\ No.\ 9.-P.\ 2789-2795.$
- 183. Synthesis, characterization, antimicrobial activity and theoretical studies of new thiophene-based tripodal ligands / T. Harit [et al.] // J. of Molecular Structure. 2017. Vol. 1133. P. 74–79.
- 184. Synthesis, chemical and biological studies on new Fe<sup>3+</sup>-glycosilated  $\beta$ -diketo complexes for the treatment of iron deficiency / B. Arezzini [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 43, No 11. P. 2549–2556.
- 185. Synthesis, crystal structures and characterization of late first row transition metal complexes derived from benzothiazole core: Anti-tuberculosis activity and special emphasis on DNA binding and cleavage property / P. P. Netalkar [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 79. P. 47–56.
- 186. Synthesis, pharmacological evaluation and docking studies of N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide analogs as COX-2 inhibitors / N. M. Raghavendra [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. -2012. Vol. 22,  $\mathbb{N} \ 2.$  P. 820–823.
- 187. Synthesis, properties and biological activity of thiophene: a review / R. Mishra [et al.] // Der Pharma Chemica. 2011. Vol. 3, № 4. P. 38–54.

- 188. Taneja, A. D. Complex compounds of chromium (III) with some β-diketones / A. D. Taneja, K. P. Srivastava, N. K. Agarwal // J. of Inorganic and Nuclear Chemistry. 1972. Vol. 34, № 11. P. 3573–3578.
- 189. Tetramizole (R 8299), a new, potent broad spectrum anthelmintic / D. Thienpont [et al.] // Nature. 1966. Vol. 209. P. 1084–1086.
- 190. Thiadiazoles as new inhibitors of diacylglycerol acyltransferase type 1 / P. Mougenot [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. -2012. -Vol. 22,  $Noldsymbol{0}$  7. -P. 2497-2502.
- 191. Thiadiazoles: progress report on biological activities / N. Siddiqui [et al.] // J. of Chemical and Pharmaceutical Research. 2009. Vol. 1, № 1. P. 19–30.
- 192. Thiadiazoles: progress report on biological activities / S. Kempegowda [et al.] // Der Pharma Chemica. 2011. Vol. 3, № 2. P. 330–341.
- 193. Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from  $\alpha$ -(N)-acetylpyridines and diazines: synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies / J. Easmon [et al.] // European J. of Medicinal Chemistry. 1997. Vol. 79, N 5. P. 397–408.
- 194. Viral enzymes containing magnesium: Metal binding as a successful strategy in drug design / D. Rogolino [et al.] // Coordination Chemistry Reviews. 2012. Vol. 256, № 23-24. P. 3063–3086.
- 195. Waghamale, S. Pharmacological activities of triazole, oxadiazole and thiadiazole / S. Waghamale, P. Piste // International J. of Pharma and Bio Sciences. 2013. Vol. 4, № 3. P. 310–332.
- 196. Witkin, J. M. Animal models of obsessive-compulsive disorder / J. M. Witkin // Current Protocols in Neuroscience. 2008. Suppl. 45. P. 9.30.
- 197. Yadav, P. S. Benzothiazole: different methods of synthesis and diverse biological activities / P. S. Yadav, Devprakash, G. P. Senthilkumar // International J. of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. -2011.-Vol.~3, No.~1.-P.~01-07.

Z

N

6

G

7

2

4

တ

0

N

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

2 657 246<sup>(13)</sup> C2

(51) MIIK C07D 277/82 (2006.01) A61P 33/10 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(52) СПК **СО7D 277/82 (2006.01)** 

(21)(22) Заявка: 2016110332, 21.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 21.03.2016

Дата регистрации: 09.06.2018

Приоритет(ы):

2

O

ဖ

2

9

2

œ

(22) Дата подачи заявки: 21.03.2016

(43) Дата публикации заявки: 28.09.2017 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 09.06.2018 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

614990, г.Пермь, ул. Полевая, 2, ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Пулина Наталья Алексеевна (RU), Липатников Константин Викторович (RU), Собин Фёдор Владимирович (RU), Сыропятов Борис Яковлевич (RU), Рудакова Ирина Павловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная фармацевтическая академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ПУЛИНА Н.А. и др.: "Синтез и антикоагулянтная активность производных альфа-оксокарбоновых кислот", Химикофармапевтический журнал, 2012, т.46 (12), стр.15-18. КАТАЕВ С.С. и др.: "Синтез и фармакологическая активность солей ароилпировиноградных кислот с гетериламинами", Химикофармацевтический журнал, 2004, т.38 (3), с.16-18. RU 2412177 С2, (см. прод.)

(54) 2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-х.лорфенил)-2-бугеноат 2-[(6-этокси)бензо[d]-тиазолил]аммония, обладающий антигельминтным и инсектицидным действием

(57) Формула изобретения

2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеноат 2-[(6-этокси)бензо[d]тиазолил]аммония формулы

обладающий антигельминтным и инсектицидным действием.

Стр.: 1

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

#### Федеральная служба по интеллектуальной собственности Федеральное государственное бюджетное учреждение

# З «Федеральный институт промышленной собственности» (ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

#### УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

Дата поступле	ния	Входя	annii No	Daguana	an orange and Mo
		Входящий №		Регистрационный №	
	Заявление о		га Российской Федер ТРАЦИОННЫЙ №	ации на изобретение	1 240 50 15
	понченоления понченования пончения рекотрания 2 L AIP 2018	W.DR 4.55	#i	*	2406015
	9 BFC - OT A N 1.7 □ (86)	(85) ДАТА ПЕРЕЕ	ВОДА некдунараджи заязки з	1000000 December 10000	26 ATTP 2018
	(86) (регоспрацианный намер мем дата междандынды кос полученый междандыный	едунеродной замых и дека, устаниванныя	АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИС (поисовый оброс фонцион и и 614990, Периъ, ул. По: Минадрава России, пат	науманы ылы макметовачия агресция; певаля 2,ФГБОУ ВО ПГФА	0 1 A M 1 7
	□(\$7) (пакер и бата междун междунарадной жилем)	карідной публикацы	Телефон: (342) 233-35-		a.
	(96) (помер веразністой завення в дан (97)	30.000 SEC.	E-mail: perm@pfa.ru АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТН (часаниемся при поделе макес	ОЙ ПЕРЕПИСКИ и ма семренные инобратами)	
	3 А Я В Л Е  в выдаче изгантри в премента в развительной в премента в премен	Н И В Яской Фелерации	по интеллект Бережковская наб., д. 3	ералькую службу гуальной собственности О. корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, ссийская Федерация	. 19///
	(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБР 2-Гидрокси-N-(6-метоксия гве-тропротекториям и им	бензо[d]тивзол-2-ил	)-4-оксо-4-фенклбут-2-енг		
	(71) ЗАЯВИТЕ/Пързания, имя, опчество росквонен пин сто мименовали музади шетор пъре (положно учреди жительстве или место негозоделия, кизалим стращи и по-		эмен — при натачиці физического «Витетичну документу), место почнотий индексі	МЧОТАНИФИТНЭЦИ . ВЕЗТИВКАЕ	, ,
	Федеральное государст учреждение высшего об фармациятическая акади Российской Федерации Ексторизинская, 101, Ро	іразования «Пермо выня» Министерст (ПГФА), 614990, г	ская государственная гва здравоохранения г. Пермь,	ОГРН 1025900536760 КПП 590201001 ИНН 5902291011	
=	□ мисбретенно создаво за с     Заявитель является;     □ государственным заказ-     исполнитель работ ф     □ неполнительм работ по:	ником □ мукиципал жазамь накинимени)		RU	
	□ госупарственному конт завазчик работ онемо	ракту 🗆 муниципи	льному контракту		
	опиство (последнея — при градопавителем фи ведения фе	Ро  ВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ (усильногость фильмых акт, обеснь простиненты порт обеснь простиненты записаний выполнений обеснь простиненты полименты обеснь простиненты полименты полименты по получиния полименты сели записы сели усильной собенности сели записы сели запис		□ пагентный поверенный □ представитель по доверенности □ представитель по закону	
*			3	=	
Общее количество доку	ментов в листах		31	Лицо, зарегистриро	вавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)		0	Сергеева Н.Н.		
Соличество платежных д	доку ментов		1		

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

#### Федеральная служба по интеллектуальной собственности Федеральное государственное бюджетное учреждение

**э** «Федеральный институт промышленной собственности» (ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 125993

(для промышленного образца)

Количество платежных документов

разделе «Информационные ресурсы / Открытые реестры»

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

#### УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

24.04.2018	02	3999	2018115380		
Дата поступления	Bx00.	Входящий №		Регистрационный №	
	ВХ ОО.  Заявление о вылаче патент  дата  (21) РЕГИС  попициин  постоящим  по	ящий №  та Росенйской Феде  трационный м  вода междунаршей запаж  вода междунаршей запаж  б 14990, Перма, ул. Пе  маладева Росени, та  толефов: (342) 233-35  Е-пай!: регидербали  адрес Садра Секрелт  билькоемся чум кобим запаж  в федераховская в наб. д.  адрес для перети  по интемтем  веретаховская в наб. д.  1,4-деовся 4-(п-толин)бут  нем  в образовительное  ская государственная  г. Нерав.  ция, ки.  шиксто бюджета  вынького бюджета	Регист  рации на изобретение  входящий лу  валишеннямую физу  СКИ  валишеннямую физу  СКИ  ведения минисименовами едуссовы) генева 2,0 ГБОУ ВО ПІ ФА  тентивий отцен  -53 Факс: (342) 233-55-01  НОЙ ПЕРЕПИСКИ  поп сертином изобренение  приламую службу  трильной собственности  зд. кори. 1, г. Месква, Г-59, ГСП-3,  оссийская Федерация  -2-ен-2-кліјскей умедезэ,	William Control of the Control of th	
operic manuscript	RLTHURRE (H)-dILTHURT)  воспорые — при шерены і наца, негово  воспорые — при шерены і наца, негово  воспоры при	интого министелем своим пот его импер в свойнования	□ пвтентный поверенный □ представитель по доверенности □ представитель по эакону		
		*	7.a	/s	
бщее количество документов в	листах	30	Лицо, зарегистриро	вавшее документы	
з них: количество листов комплекта и:	зображений изделия	0	Cepree	ва Н.Н.	

Сведения о состоянии делопроизводства позалекам размещаются на сайте ФИПС по адресу «www.fips.ru» в

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

#### Федеральная служба по интеллектуальной собственности Федеральное государственное бюджетное учреждение

3 «Федеральный институт промышленной собственности» (ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 125993

Количество платежных документов

разделе «Информационные ресурсы / Открытые реестры»

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

### УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

24.04.2018 02		4002	2018115383		
Дата поступления		Вход	ящий №	Регистрационный №	
	JATA		rs Российской Федер ТРАЦИОННЫЙ М	входящий м	7 .
	ПО <b>СТВ дирод 3.6.5</b> (дата регистрации) сригиндов зредините в шаки		ВОДА межлуниколной закики		2406015
	наяноюции педалетациј	којнародной залека и дапи, зетаковление	АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИИ почины агре: фанции и и 614990, Пермы, ул. По. Миндраве России, па	намили или каличновении абрегама) певая 2,ФГБОУ ВО ПГФА	26 ATIP 2018
	международнай живоц)  [196]  (намер веранийской замени и дан  [197]	COLUMN DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PROP	E-mail; репп@рія.ru АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТЬ	1	1/1/
	(чонер и коми публикации герста З Д Я В Л В Ј о выдаче патента Россий на изобрете	НИЕ Вской Федерации	по интеллект Бережжовская наб., д. 3	сральную службу умльной собственности 6, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, ссийская Федерация	114
	(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБР: 3-Еромо-4-(4-метоксифени автимикух биме, действись	ил)-N-(5-метри-1,3,		собуганамид, обладающий	1 .0
	(71) ЗАЯВИТЕЛЬ/факалах ма, опчество бъедае по паментарован перадочность структор образования предоставля образования предоставля образования предоставля образования предоставля образования образова		«Описания» (окументу), месны женений менений образовательное ская государственныя газ заравоокранения г. Пермы, ция, RU, шть кого бюджета пышья завазчиком заваз завазчиком заваз завазчиком завазчиком заваз завазчиком заваз завазчиком заваз	. ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ  ОГЕН 1025900536760 КПП 5902010C1 ИНИ 5902291011  КОД СТРАНЫ (есы он запазаван)  □ пятентный поверенный	
	отчество Люговодие — при представляется на завежда вой представляется на завежда вой с сросов по завеждентующих сов	мостичий вспод, него то эновучений поливат Сометь в сти шах являти.	пинкато — закентичные стих по техничные в Фидуральной имею техничные в симу-закониј	□ представитель по докеренности □ представитель по замону	
Общее количество докуме	нтов в листах		31	Лицо, зарегистриро	вавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)		0	Сергеева Н.Н.		

Сведения о состоянии депопроизводства по заявкам размещаются на сайте ФИПС по адресу «www.fips.ru» в

**УТВЕРЖДАЮ** Проректор по научной работе и минованиям ФТБОУ ВО

«Нермский национальный университеть

государственный исследовательский

А.Л. Ветров

#### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Липатникова Константина Викторовича на тему: «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» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в научно-исследовательских лабораториях по изучению биологически активных соединений и «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Комиссия в составе: декана химического факультета, д.х.н., профессора И.В. Машевской; зав. научно-исследовательской лабораторией по изучению биологически активных соединений, к.фарм.н., доцента Р.Р. Махмудова; зав. научно-исследовательской лабораторией Баландиной подтверждает использование С.Ю. M.H.C. «Бактерицид» диссертационного исследования Липатникова К.В., посвященного выявлению зависимостей «структура-биологическая активность» в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, в результате проведенного фармакологического скрининга полученных веществ на антимикробную, гастропротекторную, противогрибковую, анальгетическую, противовоспалительную, антигельминтную активность. Обнаруженные закономерности биологического эффекта соединений от их структуры позволяют проводить целенаправленные фармакологические испытания синтезированных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с получением выраженной активности.

Полученные результаты по установлению зависимости «структура-биологическая активность» используются при проведении семинарских занятий и выполнении научноисследовательских работ студентов химического факультета (кафедра фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Члены комиссии: Декан химического факультета,

д.х.н., профессор

И.В. Машевская

Зав. научно-исследовательской лабораторией по изучению биологически активных соединений,

к.фарм.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. Турышев

2019 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Липатникова Константина Викторовича на тему: «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» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в научную работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Настоящим актом подтверждается использование материалов диссертационного исследования Липатникова К.В., посвященного методике синтеза трис {[4-(гет)арил-1-((гетар-2ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа на основе взаимодействия 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов с хлоридом железа в среде этанола при температуре 20-25 °C при соотношении лиганд-металл 3:1, которая характеризуется воспроизводимостью и хорошим выходом целевых продуктов. Данная методика позволяет получать соединения, обладающие антимикробной, противовоспалительной, антидепрессивной и анальгетической активностью, и применяется в научно-исследовательской работе аспирантов кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения в области синтеза новых биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Зав. кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,

профессор, доктор фармацевтических наук

hrogunebu

Л.М. Коркодинова