

**ГБОУ ВПО «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

ПАНТЮХИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
БИЦИКЛИЧЕСКИХ 1,3-ДИКЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент
Михайловский Александр Георгиевич

ПЕРМЬ – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Циклические 1,3-дикетоны: свойства, получение, применение в синтезе биологически активных гетероциклов.....	8
1.1. Способы получения 1,3-дикетонов.....	8
1.1.1. Реакция Клайзена	8
1.1.2. Ацилирование енаминов и силиловых эфиров енолов	10
1.1.3. Современные модификации ацилирования кетонов и другие методы.	13
1.2. Физико-химические свойства 1,3-дикетонов	13
1.3. 1,3-дикетоны в синтезе гетероциклов	14
1.4. Биологическая активность 1,3-дикетонов и гетероциклов, получаемых из них.....	18
Глава 2. Синтез бициклических 1,3-дикетонов и их производных	24
2.1. Синтез и свойства бициклических 1,3-дикетонов	24
2.2. Синтез и свойства производных пиразола.....	29
2.3. Синтез и свойства производных изоксазола.....	37
2.4. Синтез и свойства 2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназолов	43
2.5. Синтез и свойства 2-спиро-(2-ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолов	50
2.6. Синтез и свойства 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов	52
2.7. Синтез этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.	54
Глава 3. Биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и гетероциклов полученных на их основе	59
3.1. Прогноз биологической активности в OSIRIS Property Explorer	60
3.2. Прогноз биологической активности в PASS Online	66

3.3.	Противомикробная активность синтезированных соединений.....	81
3.4.	Анальгетическая активность 2-ароилциклогексанонов и 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов	89
3.5.	Гипогликемическая активность синтезированных соединений.....	90
3.6.	Острая токсичность некоторых соединений	93
Глава 4.	Экспериментальная часть.....	94
4.1.	Методика синтеза бициклических 1,3-дикетонов.....	95
4.2.	Методики синтеза гетероциклических соединений на основе бициклических 1,3-дикетонов.....	96
	ВЫВОДЫ.....	99
	Список используемой литературы	100

Введение

Актуальность темы. 1,3-Дикарбонильные соединения, в частности 1,3-дикетоны, хорошо известны в качестве реагентов в химии гетероциклов. При целенаправленном поиске биологически активных соединений особый интерес представляют структуры, родственные алкалоидам и уже известным лекарственным веществам. Большинство алкалоидов и их синтетических аналогов имеют в своей структуре два и более цикла. Соответственно в качестве исходных реагентов целесообразно использовать циклические дикетоны. Часто важную роль в структуре играет наличие ароматического цикла. Во-первых, ароматический цикл обычно несет в себе определенную биологическую роль. Во-вторых, меняя заместители в ароматическом цикле, можно объяснить связь действия со строением. Присутствие ароматического цикла часто делает молекулу более устойчивой при хранении, что очень немаловажно для потенциального лекарственного препарата.

Для получения исходных циклических дикетонов нами выбрана классическая методика ацилирования енаминов. Начало применения этой реакции было положено 60 лет назад. Однако целенаправленные исследования для биологического скрининга в данной области практически неизвестны.

Существенным также является тот факт, что исходные вещества (циклогексанон, триэтиламин, ароматические кислоты и др.) являются продуктами крупнотоннажного производства химической промышленности, их стоимость в современных условиях рынка минимальна.

Цель работы. Целью данной работы является целенаправленный синтез новых веществ – бициклических 1,3-дикетонов и гетероциклов на их основе, которые могут служить в качестве новых реагентов в органическом синтезе и потенциальных лекарственных средств. На основе синтетической базы будет проведен широкий фармакологический скрининг и установление связи фармакологического действия со строением.

Задачи исследования. Задачами исследования являются: разработка методов синтеза, исследование реакционной способности (реакции ацилирования

енаминов, гетероциклизация под действием нуклеофилов и др.), установление структуры и исследование спектральных свойств, фармакологический скрининг, обобщение и анализ полученных результатов.

Научная новизна.

1. На основе реакции ацилирования циклических енаминов предложен метод синтеза 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов. Обнаружено, что полученные соединения дают устойчивые гидрохлориды, что делает их перспективными для биологического скрининга.
2. Разработан метод синтеза 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, заключающийся во взаимодействии бициклических 1,3-дикетонов с гидроксиламином. Полученные соединения проявили анальгетическую активность.
3. На примере 2-(2,4-диметилбензоил)-циклогексанона обнаружено превращение под действием о-фенилендиамина при кипячении в уксусной кислоте: образование производного 1,4-добензазепина с последующим ацилированием остатком 2,4-диметилбензойной кислоты.
4. Реакцией бициклических 1,3-дикетонов с ацетатом формамида и карбонатом гуанидина получены соответствующие 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы.
5. Кипячением 2-арилциклогексанонов с гидрохлоридом этилглицината в среде диметилформамида синтезированы этиловые эфиры 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновой кислоты.

Практическая значимость. Разработаны способы синтеза гетероциклических соединений - производных 1,3-дикетонов: 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, 3-арил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолов, 3-(*n*-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2*H*-циклододека[с]пиразола, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, 3-арил-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазолов, 3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13-декагидроциклододека[с]изоксазола, 2-амино-4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолов, 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кис-

лот. Синтезировано 59 новых соединений. Среди полученных соединений проведен скрининг 46 соединений на анальгетическую, гипогликемическую и противомикробную активности. Для дальнейшего углубленного изучения предложен 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, обладающий противомикробными свойствами.

В результате биологических испытаний запатентованы:

- а. 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, обладающий противомикробными свойствами
- б. 3-(2-бромфенил) и 3-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлориды обладающие противомикробным действием
- в. 3-(3,4-диметоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид в качестве анальгетического и противомикробного средства.

Связь задач исследования с планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (№ государственной регистрации 01.9.50 00 7426).

Личное участие автора. Пантюхин А. А. непосредственно участвовал в синтезе органических соединений, обработке и обосновании экспериментальных данных, апробации результатов исследований, подготовке и написания научных публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы обсуждались на научных конференциях в Пермской государственной фармацевтической академии в 2009-2014 годах; на Всероссийской конференции по органической химии г. Москва, ИОХ им. Н.Д. Зелинского, 2009 год; Международной научной конферен-

ции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» г. Железноводск, 2011 год; Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» г. Москва, 2014 год; Межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», г. Екатеринбург, 2014 год.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 работ: из них 5 статей в журналах рекомендованных ВАК, 3 патента, 7 тезисов докладов конференций различного уровня.

Объём и структура диссертации. Содержание работы изложено на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы. Список литературы включает 143 работы отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 31 таблицу, 39 схем, 11 рисунков.

Глава 1 представляет собой литературный обзор по синтезу, химическим свойствам и биологической активности 1,3-дикетонов и их производных. Во 2 главе приводится обсуждение результатов химических исследований. В 3 главе приведены результаты изучения фармакологической активности полученных соединений. В 4 главе изложена экспериментальная часть исследования.

ГЛАВА 1. ЦИКЛИЧЕСКИЕ 1,3-ДИКЕТОНЫ: СВОЙСТВА, ПОЛУЧЕНИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В данном обзоре систематизированы литературные данные по методам синтеза и реакционной способности 1,3-дикетонов. Рассмотрены возможности этих соединений в синтезе гетероциклов.

Обсуждены также вопросы биологической активности циклических 1,3-дикетонов и гетероциклических соединений, которые получают, используя 1,3-дикетоны в качестве синтонов.

1,3-Дикетоны, или β -дикетоны, представляют собой соединения, имеющие в своём составе две карбонильные группы (схема 1).

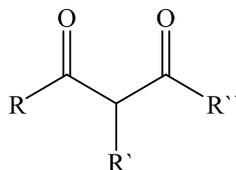


Схема 1.

1.1. Способы получения 1,3-дикетонов

1.1.1. Реакция Клайзена

Классическим способом получения 1,3-дикетонов является конденсация Клайзена [1 – 4].

Согласно общепринятым представлениям, ацилирование в присутствии основных реагентов включает 3 стадии (схема 2).

Например, при ацилировании ацетона этилацетатом в присутствии основания (этилата натрия или амида натрия) первая стадия процесса состоит в отщеплении в виде протона атома водорода из α -положения молекулы кетона.

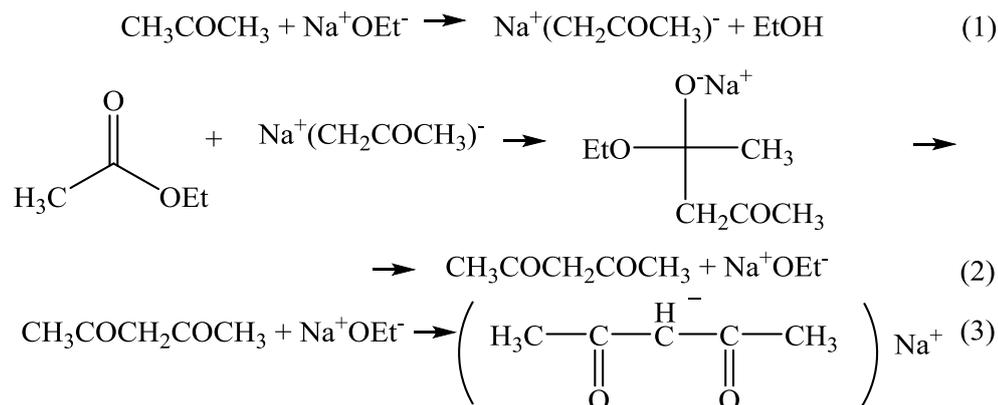


Схема 2.

Вторая стадия сводится к присоединению аниона ацетона с образованием ацетилацетона. На третьей стадии образуется анион ацетилацетона [2].

В классических примерах ацилирование кетонов сложными эфирами осуществляется в присутствии щелочных конденсирующих агентов, таких как натрий, этилат натрия, амид натрия, гидрид лития. Данная реакция может быть также проведена с помощью ангидридов кислот в присутствии агентов кислого характера, например BF_3 [2].

Следует сказать, что для масштабных исследований и для внедрения в практику конденсация типа Клайзеновской не всегда удобна, так как для неё нужны абсолютно сухие реактивы и растворители, требуется отсутствие влаги. Конденсация сложных эфиров с кетонами в присутствии щелочных агентов часто осложняется побочными процессами: самоконденсация эфиров и кетонов, конденсация по типу альдольной, O-ацилирование и др.

Ацилирование циклических кетонов эфирами ароматических кислот осуществляется действием сильных оснований, таких как NaNH или NaNH_2 (схема 3). Выходы составляют в среднем 40 – 50% [2].

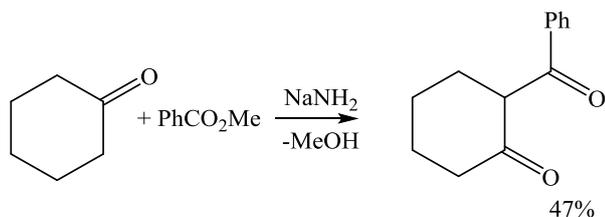


Схема 3.

В связи с этим представляет интерес более простая в исполнении реакция ацилирования кетонов через стадию енаминов [5 – 13].

1.1.2. Ацилирование енаминов и силиловых эфиров енолов

Енамины — органические соединения, в структуре которых присутствует аминогруппа, расположенная в α -положении к двойной связи (схема 4).

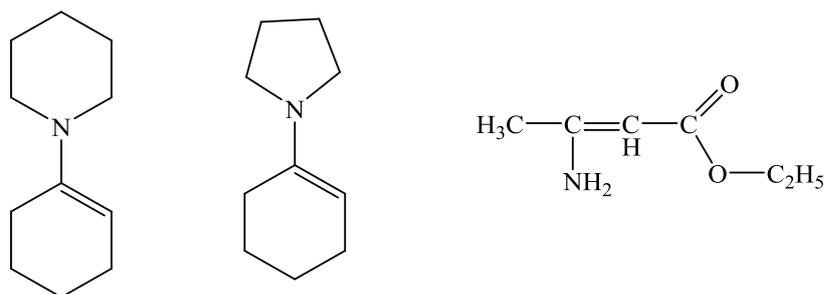


Схема 4.

Благодаря эффекту p - π сопряжения значительная электронная плотность в енаминовой группе сосредоточена на β -углеродном атоме (схема 5).

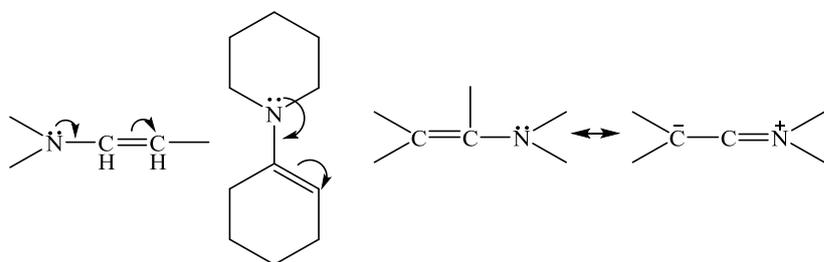


Схема 5.

Поэтому енамины выступают в качестве нуклеофилов, реагируя по β -углеродному атому.

Важнейшими реакциями енаминов являются алкилирование и ацилирование. Реакции алкилирования и ацилирования енаминов носят название реакции Сторка [5, 6, 8, 12, 13].

Аналогично реагируют галоидцианы, а также изоцианаты, изотиоцианаты и сульфонилхлориды.

В настоящее время особенно широко применяется ацилирование енаминов. В литературе [13] представлен следующий механизм данной реакции (схема 6).

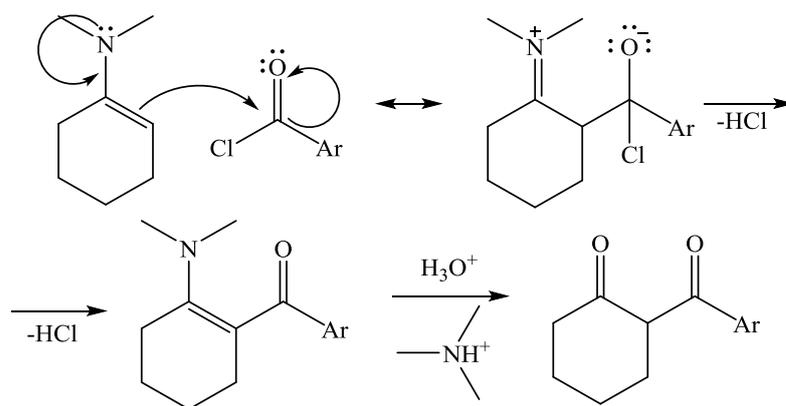


Схема 6.

Данный способ оказывается приемлемым для хлорангидридов кислот, не содержащих подвижный атом водорода в α -положении, в частности для ароилхлоридов. Алифатические ацилхлориды, имеющие подвижный атом водорода в α -положении, при взаимодействии с енаминами или основаниями сначала превращаются в кетены [9, 13] (схема 7).

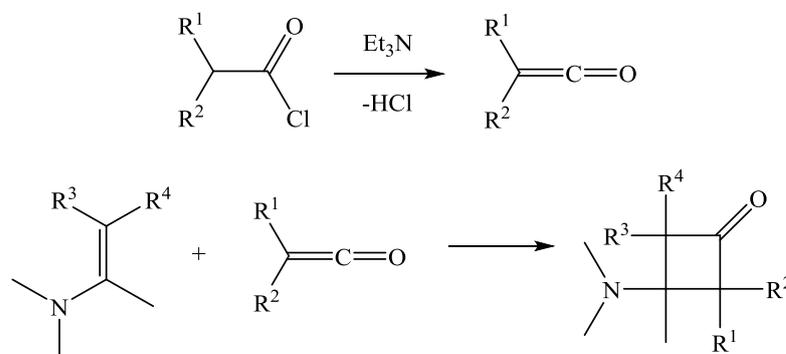


Схема 7.

Далее енамин образует с кетеном производное циклобутанона. Оно термически неустойчиво и расщепляется различными путями в зависимости от строения исходных реагентов.

Описанная методика используется в целенаправленном синтезе сложных молекул. Например, данный способ применен на первой стадии синтеза соединений, являющихся ингибиторами редуктаз [14] (схема 8).

О получении 1,3-дикетонов сообщается в работе [15]. Авторы использовали в качестве катализатора пентафторфениламмония трифталат (ПФФАТ) и провели С-ацилирование силиловых эфиров енолов хлорангидридами карбоновых кислот с образованием различных β -дикетонов с выходами 60 – 92% (схема 9). Смесь кипятили в дихлорметане в течение 1,5 часов.

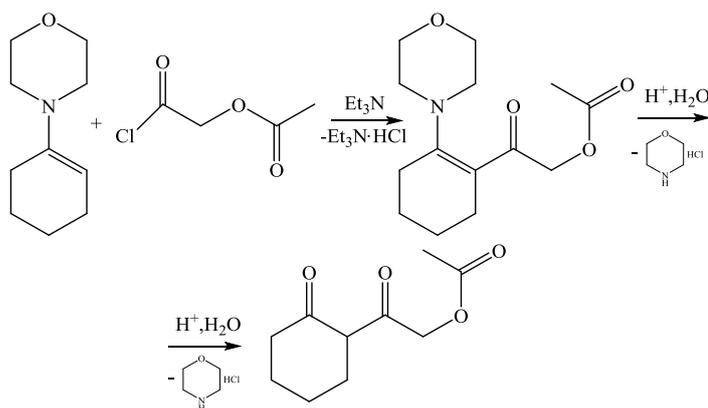


Схема 8.

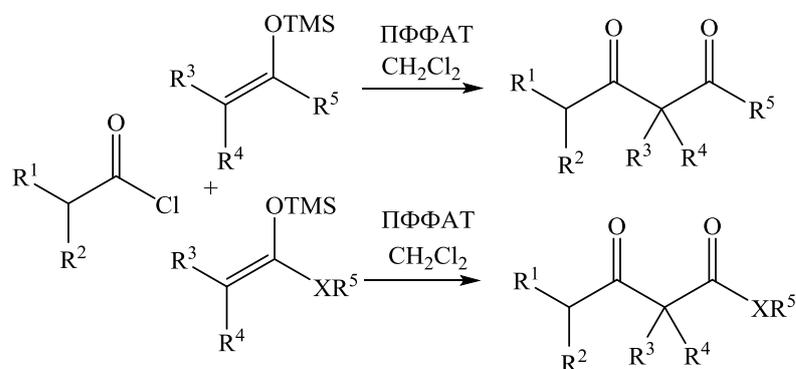


Схема 9.

1.1.3. Современные модификации ацилирования кетонов и другие методы

Современные методики получения 1,3-дикетонов отличаются в основном тем, что они приспособлены к получению более сложных конкретных структур и поэтому имеют свои особенности. Так, например, описан способ получения 1,3-дикетонов через промежуточное образование 1,3-дикетонатов бора, при этом конечным продуктом являются 1,3-дикетоны [7] (схема 10). Выходы продуктов составили 45 – 77%.

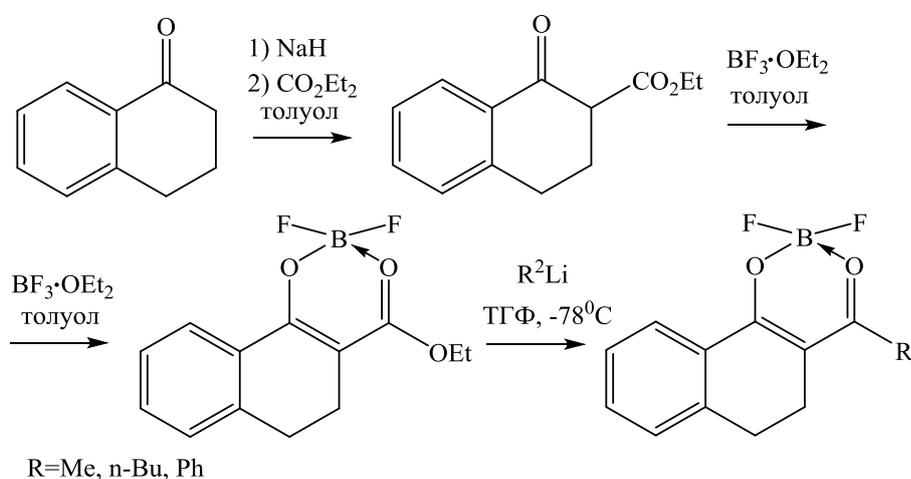


Схема 10.

Согласно литературным данным, имеются и другие методы получения 1,3-дикетонов: ацилирование енолизированных карбонильных соединений ацилхлоридами [16 – 19], переацилирование 1,3-дикарбонильных соединений хлорангидридами карбоновых кислот [20 – 22], ацилирование енолизированных карбонильных соединений амидами [23 – 25], восстановительное ацилирование α -галогенкарбонильных соединений хлорангидридами [26 – 28], окисление 3-гидроксикетонов и 1,3-диолов [29, 30].

1.2. Физико-химические свойства 1,3-дикетонов

1,3-Дикетоны – стабильные, не токсичные соединения, удобные для хранения и использования. Они обладают широким спектром полезных и уникальных

свойств, что делает их достаточно привлекательными в качестве исходных веществ для органического синтеза.

1,3-Дикетоны играют важную роль в качестве строительных блоков для получения разнообразных продуктов, среди которых можно встретить ароматические соединения и гетероциклы [31 – 34]. 1,3-дикетоны также широко используются в химии металлокомплексов [35].

Реакционная способность 1,3-дикетонов основана на двойственности их молекулярной структуры. Как правило, 1,3-дикетоны енолизируются и существуют в виде кето-енольных таутомеров, причем как в растворе, так и в твердой фазе (схема 11) [35, 36]. Способность 1,3-дикетонов к енолизации в растворах зависит от концентрации дикетона. При разбавлении концентрация енола увеличивается, при укреплении раствора – уменьшается [35].

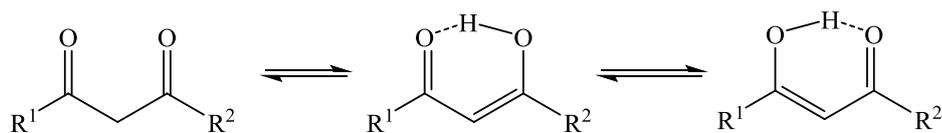


Схема 11.

Точка равновесия между кето-енольными таутомерами сильно зависит от природы заместителей, конформационных эффектов, полярности растворителя и температуры [35].

1,3-Дикетоны являются слабыми кислотами. Кислотность енольной формы объясняется енольным протоном, а кетонной – метиленовым водородом, находящимся по отношению к карбонильным группам в α -положении, который обладает повышенной подвижностью [35].

1.3.1,3-дикетоны в синтезе гетероциклов

β -Дикетонам свойственны реакции карбонильных соединений. Они легко образуют соединения с аминами [34, 37, 41, 45], гидразинами [13, 34, 36, 38 – 40, 42, 46 – 48, 50 – 52], гидроксиламином [34, 40, 44, 51] и др.

1,3-Дикетоны обладают большим потенциалом в синтезе гетероциклов. Так, их реакции с анилинами и бинуклеофильными реагентами широко используются для построения гетероциклических соединений, например: пиримидинов [33, 40, 48], хинолинов [33], пиразолов [13, 34, 36, 38 – 40, 46 – 50], изоксазолов [34, 40, 44], пирролов [41, 43] (схема 12).

Так в работе [48] описывается получение пиразола и пиримидина обработкой 1,3-дикетона амидами и гидразинами (схема 13). Исходный дикетон получали ацилированием енамина ацилхлоридом. Продукты выделяли с хорошими выходами.

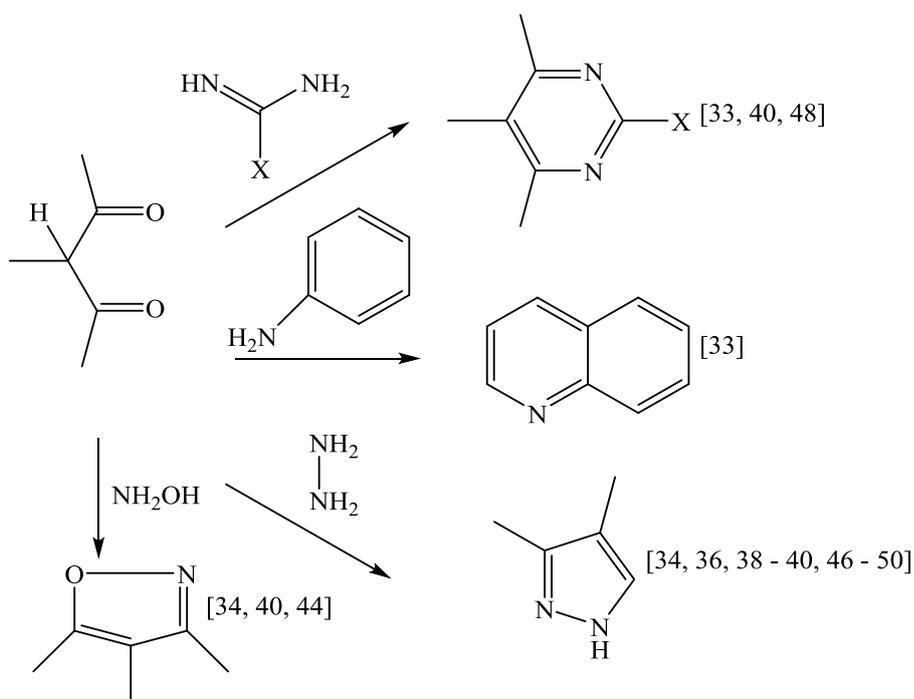


Схема 12.

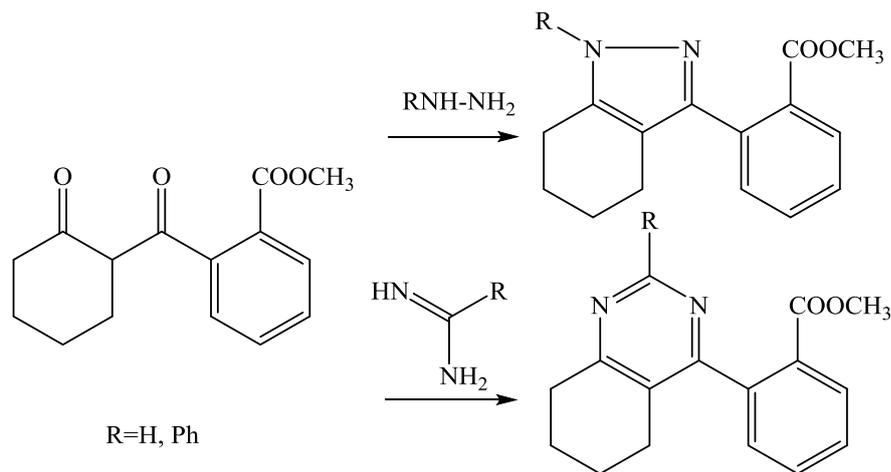


Схема 13.

Биологически активные тетрагидроиндазолы [14] были получены реакцией 1,3-дикетонов и замещенного гидразина (схема 14).

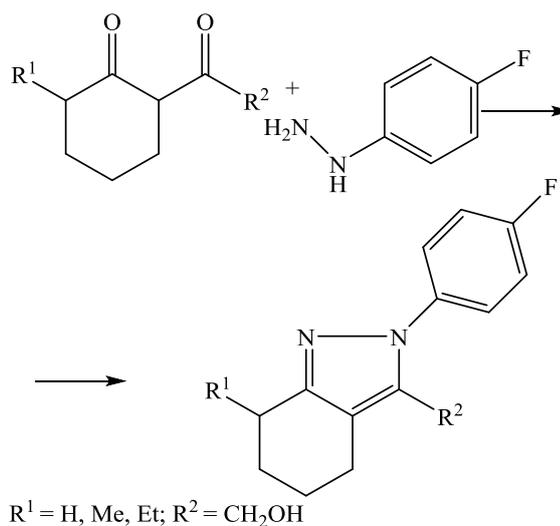


Схема 14.

Авторами работы [46] получены другие биологически активные 4,5,6,7-тетрагидроиндазолы.

В работе [40] авторы описывают получение гетероциклов при взаимодействии стероидных 1,3-дикетонов с бинуклеофилами: гидразина гидратом, гидроксилamina гидрохлоридом, гуанидина гидрохлоридом, мочевиной и тиомочевиной (схема 15). Все реакции проводили в метаноле, с гидразина гидратом - в присутствии нескольких капель уксусной кислоты, с гидроксилamina гидрохлоридом и

гуанидина гидрохлоридом - ацетата натрия, с тиомочевинной и мочевиной при добавлении пиперидина.

Авторы исследования [53] сообщают о взаимодействии *o*-фенилендиамина с 1,3-дикетонами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. Результатом этой реакции являются биологически активные бензодиазепины (схема 16). Выходы продуктов взаимодействия составили 85 – 87%.

Взаимодействием *o*-фенилендиамина и 1,3-дикетонов получали и другие [54] биологически активные бензодиазепины с хорошими выходами.

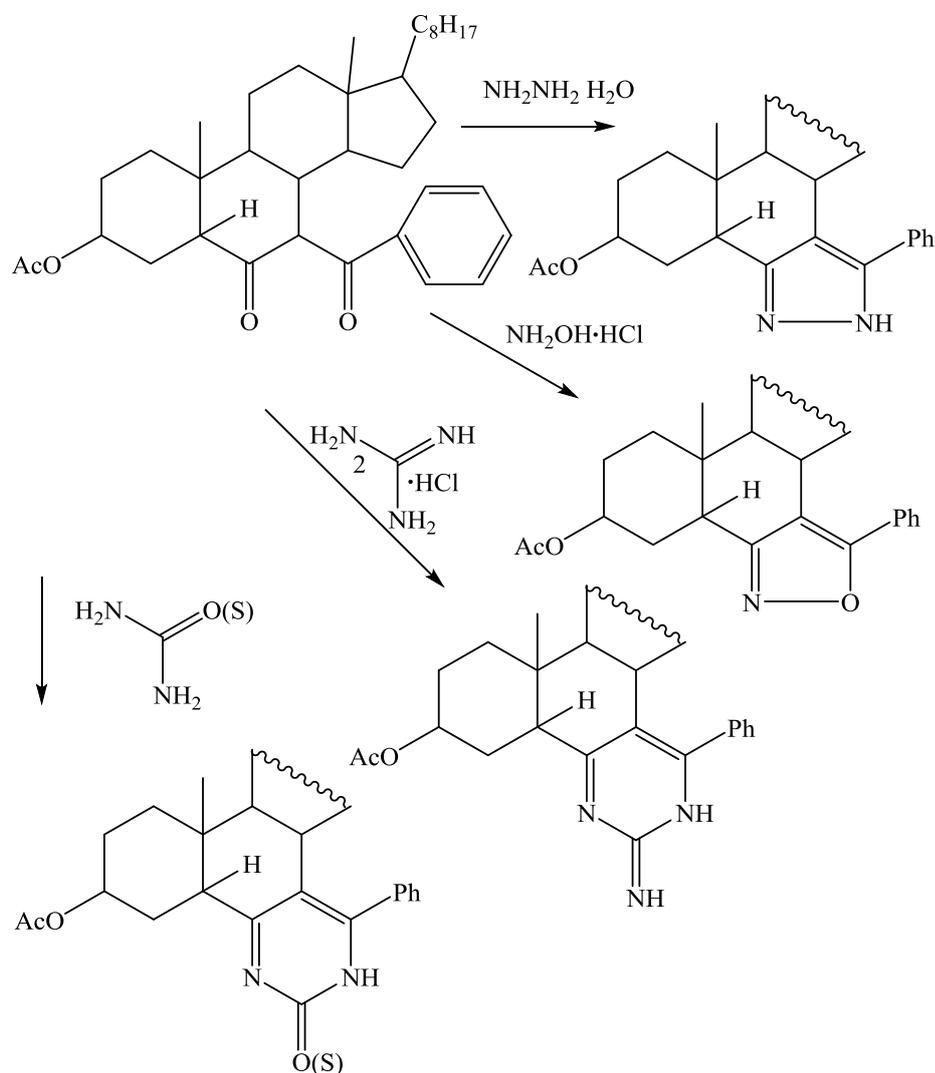


Схема 15.

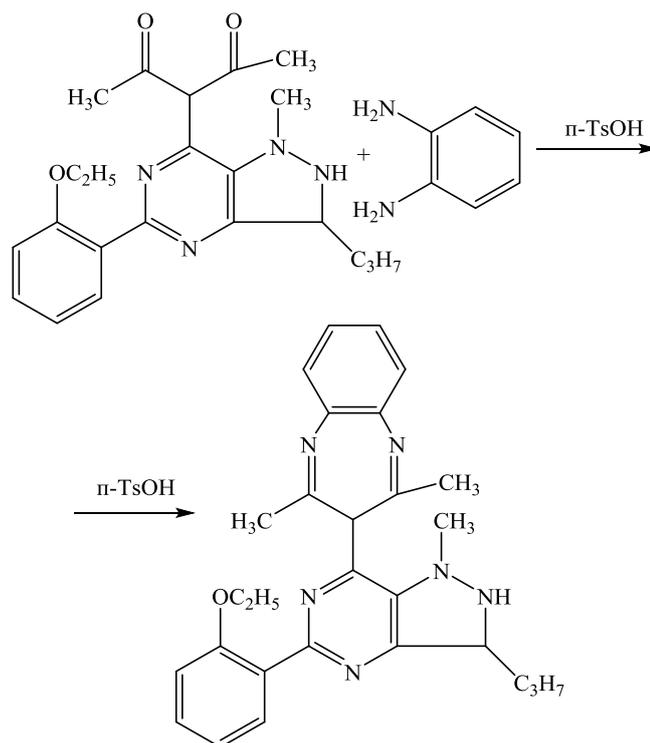


Схема 16.

1.4. Биологическая активность 1,3-дикетонов и гетероциклов, получаемых из них.

Среди β -дикетонов имеются вещества, проявляющие различные виды биологической активности: антибактериальную [55 – 57], противовирусную [58], инсектицидную [59], антиоксидантную [56, 60], противоопухолевую [61]. Кроме того, некоторые дикетоны можно использовать как ультрафиолетовые фильтры в солнцезащитных средствах [62].

Сообщают о возможном применении бициклических 1,3-дикетонов в сельском хозяйстве в качестве гербицидов [63].

Ещё более интересными с точки зрения биологической активности являются 4,5,6,7- тетрагидроиндазолы. Авторы работы [14] получили ряд соединений, обладающих ингибирующим действием на 3-окси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазу (ГМК-КоА-редуктазу), тем самым снижая активность биосинтеза холестерина. Представитель данного ряда изображен на схеме 17. Введение небольших прямых или разветвленных углеводородных цепей R^1 приводило к увеличе-

нию активности в 2 раза, но прибавление объёмных цепей – к полной потере активности. Введение фенильного радикала в качестве R^1 или слияние с бензольным кольцом R^1, R^2 давало соединение со сниженной активностью.

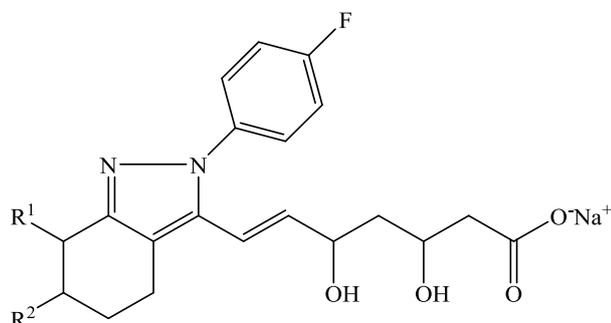


Схема 17.

Среди производных тетрагидроиндазола обнаружены вещества, обладающие высоким сродством к каннабиноидным рецепторам CB_1 и CB_2 [64, 65] (схема 18). Фтор- и бром- замещённые производные (Hal) показывали примерно одинаковое сродство и селективность к CB_2 -рецепторам, иод-производное было в 16 раз менее активно. Наличие пиперидинового кольца в молекуле оказалось важным, так как его замена ведёт к снижению активности. Замещение фенильного радикала R^1 в различных положениях, например, введение галогена в положениях 2 или 4 также приводило к уменьшению сродства к CB_2 -рецепторам.

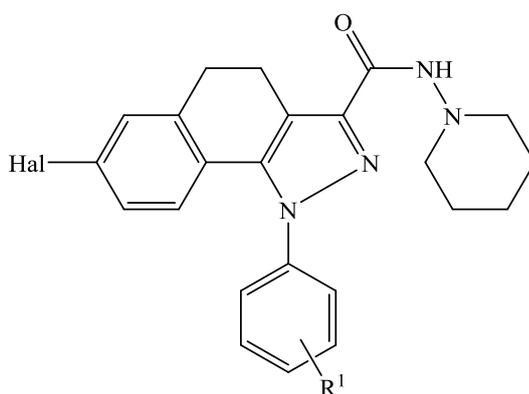


Схема 18.

Имеются также данные о противовоспалительной активности 3-замещённых 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов [46], представители ряда изображены на схеме 19.

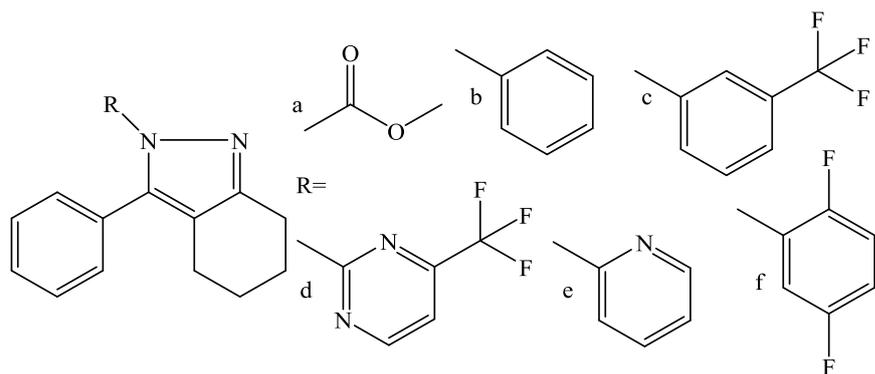


Схема 19.

Эти соединения были испытаны в качестве ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) у самцов крыс. Кроме того, проверяли наличие ulcerогенного действия. Результаты показали, что введение заместителей с и f (схема 19), приводит к появлению значительного противовоспалительного действия как при пероральном, так и внутривентральном введении. Отмечается отсутствие ulcerогенного действия у этих двух соединений даже в высоких дозах.

Среди производных тетрагидроиндазола были запатентованы [49] лиганды ГАМК- $\alpha 5$ рецепторов, которые могут найти применение в медицине в качестве средств для улучшения познавательной деятельности. Также запатентованы средства для лечения различных видов опухолей [66], соединения с активностью по отношению к сигма-рецепторам [67], регуляторы липидного обмена [68, 69].

Имеются данные о возможном применении 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов в сельском хозяйстве в качестве гербицидов [70 – 72] (схема 20).

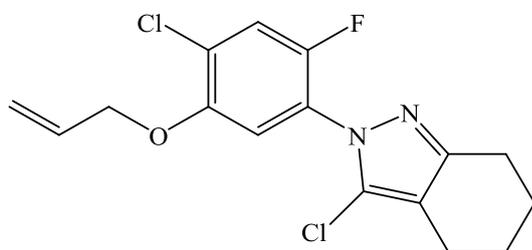


Схема 20.

Среди гетероароматических индазолов встречается огромное количество биологически активных веществ природного и синтетического происхождения. Некоторые из них находят применение в медицине.

Природными представителями группы индазолов являются выделенные из экстрактов *Nigella glandulifera* и *Nigella sativa* алкалоиды нигеллицин, нигегланин и нигеллидин [73 – 76].

Синтетические индазолы обладают различными видами биологического действия: ингибирование NO-синтазы [77] (схема 21), антагонизм по отношению к 5-НТ рецепторам [78 – 80], влияние на тромбиновые рецепторы [81], ингибирование Ро-киназы [82], ингибирование гуанилатциклазы тромбоцитов [83], противорвотное действие [80].

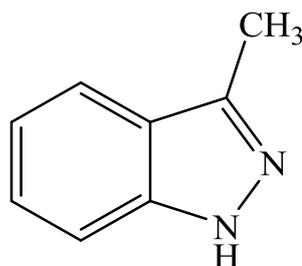


Схема 21.

Интересными также являются производные 5-нитроиндазола, проявляющие трипаносомоцидную и трихомонадоцидную активность [84].

Одним из приоритетных направлений скрининга в настоящий момент является поиск противоопухолевых средств. Имеются данные [84 – 87] о наличии среди производных индазола веществ, обладающих этим видом действия. В медицинской практике применяется препарат лонидамин [85, 86] (схема 22). Интересным является наличие у некоторых аналогов лонидамина подавления сперматогенеза, что может говорить о возможности их применения как средств мужской контрацепции [87].

В литературе можно встретить довольно много информации о биологической активности производных 7-нитроиндазола (схема 23). Среди них известны

антиконвульсанты и антиэпилептики [88], ингибиторы NO-синтетазы [89 – 92], причем некоторые из них избирательно ингибируют NO-синтазу нервных клеток, не вызывая при этом релаксации кровеносных сосудов [93].

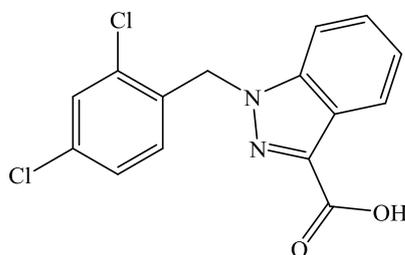


Схема 22.

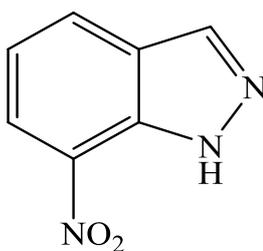


Схема 23.

Не менее интересными являются изоксазолы, которые также можно получить, исходя из 1,3-дикетонов. Известно о блокаторах 5-НТ рецепторов, антидепрессивных и анксиолитических средствах [94], модуляторах митотического двигательного белка [95] среди представителей этого ряда. Близкие по строению бензизоксазолы проявляют спазмолитическую, антихолинэргическую [96] активности. Встречаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы [97], блокаторы 5-НТ рецепторов [98], антиконвульсанты [99], вещества проявляющие анальгетическую активность [100], средства для лечения заболеваний ЦНС [101], ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 [102], средства лечения рассеянного склероза [103], соединения, обладающие антипролиферативным действием [104]. Некоторые изоксазолы проявляют антимикробное действие в отношении различных видов

бактерий и грибов [105 – 109]. Среди изоксазолов известны лекарственные средства, обладающие антимикробным действием [115, 116].

В работе [54] сообщают о получении бензодиазепинов с противотуберкулезной активностью и токсичностью меньшей, чем у изониазида. В работе [53] описаны бензодиазепины, обладающие антибактериальной, противомикробной и антигельминтной активностью.

Анализ литературных данных показывает, что 1,3-дикетоны и синтезированные из них гетероциклические соединения являются потенциальными биологически активными веществами с широким спектром биологической активности. Поэтому исследование ранее неизвестных 1,3-дикетонов и производных на их основе является актуальным.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ БИЦИКЛИЧЕСКИХ 1,3-ДИКЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В данной главе представлены методы получения различных бициклических 1,3-дикетонов, исследованы их превращения с бинуклеофильными реагентами. Обсуждаются строение и свойства полученных соединений.

2.1. Синтез и свойства бициклических 1,3-дикетонов

Как уже было показано в разделе 1.1.2, 1,3-дикетоны можно получить ацилированием енаминов.

Все исходные енамины получали в результате взаимодействия соответствующих кетонов и вторичных аминов по известной методике, их константы и выходы соответствуют литературным данным [13, 110] (схема 24).

В результате ацилирования соответствующих енаминов и последующего гидролиза были получены бициклические 1,3-дикетоны **1** – **12** (схемы 25 - 27) с выходами 32 – 87%. Свойства этих соединений представлены в таблице 1.

Все полученные дикетоны представляют собой растворимые в спирте кристаллические вещества, окрашенные в различные цвета (от светло-желтого до коричневого).

В ИК спектрах дикетонов (0,01 М раствор в CHCl_3) присутствуют полосы валентных колебаний групп $\text{C}=\text{O}$ в области 1700, 1675 и 1600 cm^{-1} , что соответствует свободному и хелатированному карбонилам (схема 25).

Параметры спектров ЯМР ^1H для соединений **1** – **12** снятых в DMCO-D_6 приводятся в таблицах 2 – 4. Характеристичным для спектров ЯМР ^1H дикетонов **1** – **12** служит сигнал протона группы CH , находящейся между двумя карбонильными группами (4.17 – 4.34 м. д.), проявляющийся в виде уширенного триплета. В большинстве спектров дикетонов этот сигнал имеет интенсивность, соответствующую приблизительно 0.5 Н. Кроме того, в спектрах этих соединений можно

наблюдать синглет группы OH (около 16 м. д.), что свидетельствует о енолизации дикетона (схема 25).

С целью исследования таутомерных свойств полученных дикетонов был исследован спектр ЯМР ^{13}C соединения **2**. Анализ данных DEPT [111] показал наличие 8 метиленовых групп, что соответствует их удвоенному содержанию (21.28, 23.07, 23.59, 26.28, 27.35, 30.11, 32.77 и 42.77 м.д.) и одной группы CH (58.24 м.д.). Эти данные также свидетельствуют в пользу двух форм – кетонной и енольной (схема 25).

Спиртовые растворы дикетонов дают фиолетовое окрашивание с раствором FeCl_3 , что является положительной качественной реакцией на енольный гидроксил.

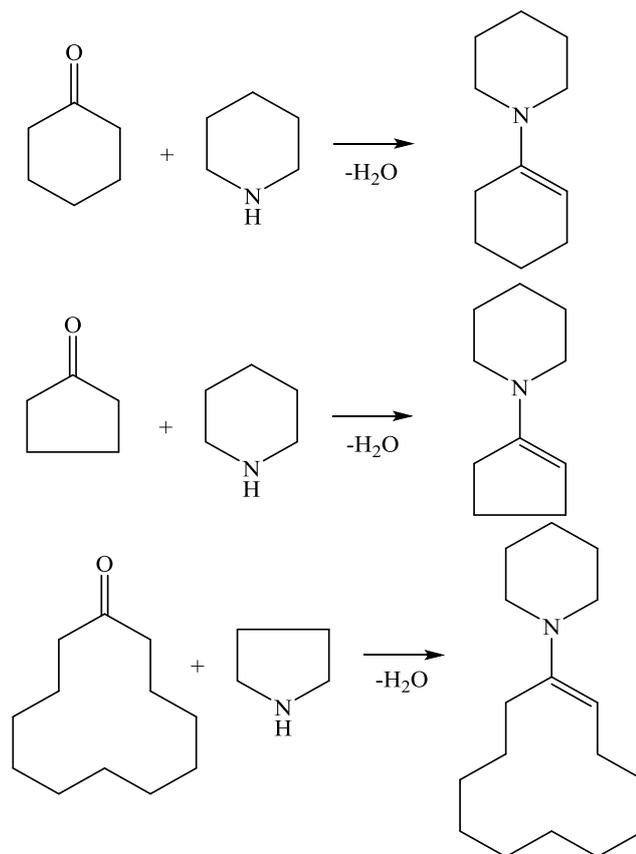


Схема 24.

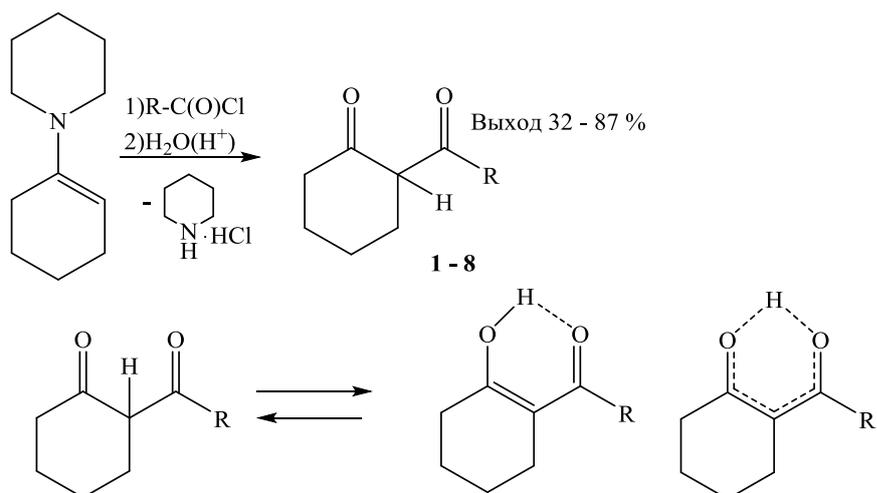


Схема 25.

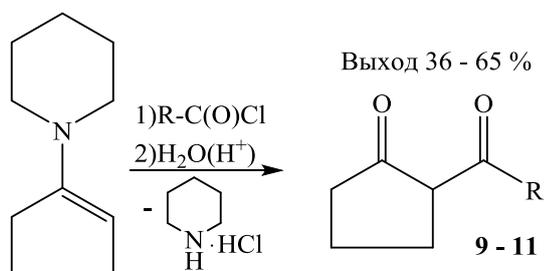


Схема 26.

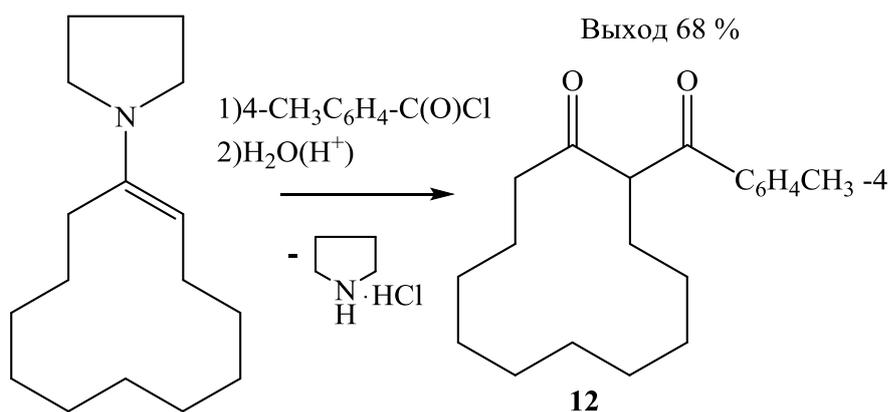


Схема 27.

Таблица 1. Свойства соединений 1 – 12

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
1	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₂	106-107	51

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₆ O ₂	92-93	84
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	72-73	32
4	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	108-110	47
5	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	71-73	87
6	2-фурил	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	144-145	47
7	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C ₁₆ H ₂₀ O ₅	125-126	68
8	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ O ₂	106-108	60
9	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₂ H ₁₁ BrO ₂	116-118	65
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₄ O ₂	97-98	60
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	84-86	36
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	108-110	68

Таблица 2. Параметры спектров ЯМР-¹H синтезированных соединений **1 – 8**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	4,5-(CH ₂) ₂ (4H, м) циклогексана	3-CH ₂ (2H, м) и 6-CH ₂ (2H, м) циклогексана	2-CH (1H) циклогексана	Ароматические протоны	Остальные протоны
1	1.55 – 1.95	2.29 – 2.35 2.35 – 2.50	4.20	7.17 д (2H) 7.57 д (2H)	16.43 с (ОН)
2	1.67 – 1.98	2.23 – 2.28 2.46 – 2.63	4.34	7.20 д (2H) 7.78 д (2H)	2.39 с (3H, CH ₃) 16.54 (ОН)
3	1.60 – 2.07	2.50 – 2.55 2.47 – 2.60	–	7.33 д (2H) 8.86 д (2H)	16.45 с (ОН)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	4,5-(CH ₂) ₂ (4H, м) циклогексана	3-CH ₂ (2H, м) и 6-CH ₂ (2H, м) циклогексана	2-CH (1H) циклогексана	Ароматические протоны	Остальные протоны
4	1.60 – 2.10	2.20 – 2.43 2.21 – 2.64	4.17	6.83 – 7.25 (3H, м)	3.90 с (3H, CH ₃ O); 3.91 с (3H, CH ₃ O);
5	1.65 – 1.96	2.25 – 2.68 2.47 – 2.69	–	6.60 – 7.21 (3H, м)	2.43 с (6H, 2CH ₃); 16.35 с (OH)
6	1.62 – 2.08	2.15 – 2.46 2.48 – 2.73	4.67	6.60 – 7.49 (3H, м)	16.63 с (OH)
7	1.67 – 1.96	2.30 – 2.40 2.42 – 2.69	–	6.83 с, 5-Н 7.02 с, 8-Н	3.72 с (9H, 3CH ₃ O); 16.35 с (OH)
8	1.62 – 2.05	2.17 – 2.53 2.55 – 2.83	–	7.10 – 7.68	16.72 с (OH)

Таблица 3. Параметры спектров ЯМР-¹H соединений **9 – 11**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	4-CH ₂ (2H, м) циклопентана	3-CH ₂ (2H, м) и 5-CH ₂ (2H, м) циклопентана	2-CH (1H) циклопентана	Ароматические протоны	Остальные протоны
9	1.57 – 1.88	2.23 – 2.30 2.33 – 2.42	4.18	7.18 д(2H) 7.61 д(2H)	16.21 с (OH)
10	1.62 – 1.93	2.22 – 2.27 2.43 – 2.62	4.23	7.17 д(2H) 7.73 д(2H)	2.35 с (3H, CH ₃)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	4-CH ₂ (2H, м) циклопентана	3-CH ₂ (2H, м) и 5-CH ₂ (2H, м) циклопентана	2-CH (1H) циклопентана	Ароматические протоны	Остальные протоны
11	1.58 – 1.92	2.51 – 2.57 2.47 – 2.58	–	7.30 д (2H) 8.72 д (2H)	16.22 с (ОН)

Таблица 4. Параметры спектра соединения **12**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	4,5,6,7,8,9,10, 11-(CH ₂) ₈ (16H, м) циклододекана	3-CH ₂ (2H, м) и 12-CH ₂ (2H, м) циклододекана	2-CH (1H) циклододекана	Ароматические протоны	Остальные протоны
12	1.60 – 2.07	2.36 – 2.72	4.21	7.19 д (2H) 7.67 д (2H)	2.35 с (3H, CH ₃)

2.2. Синтез и свойства производных пиразола

Как уже описывалось ранее (раздел 1.3), 1,3-дикетоны в реакциях с бинуклеофильными реагентами дают гетероциклы, среди которых имеются природные и биологически активные соединения, в частности, производные пиразола, обладающие различными видами биологической активности (раздел 1.4).

2-Ароилциклогексаноны, 2-ароилциклопентаноны и 2-(4-метилбензоил)циклододекан-1-он являются малоизученными 1,3-дикетонами. При рассмотрении свойств этих соединений следует учитывать, что карбонильная группа ароильного фрагмента в реакциях с нуклеофилами может оказаться довольно инертной, что предполагает регио- и стереоселективность процесса.

Сначала мы исследовали взаимодействие 2-ароил- и 2-арилацетилциклогексанонов с гидразином. Результатом данного превращения оказались 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы, дающие при обработке хлороводо-

родом устойчивые гидрохлориды **13** – **24** (схема 28) с выходами 63 - 77% . Они представляют собой бесцветные или слегка желтоватые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде. Свойства этих соединений описаны в таблице 5.

Параметры спектров ЯМР ^1H для оснований соединений **13** - **24** представлены в таблице 6. Примеры спектров ЯМР ^1H приведены на рисунках 1 и 2 для соединений **17** и **22** соответственно.

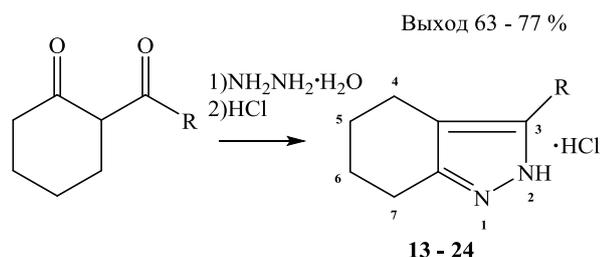


Схема 28.

Таблица 5. Свойства гидрохлоридов **13** – **24**

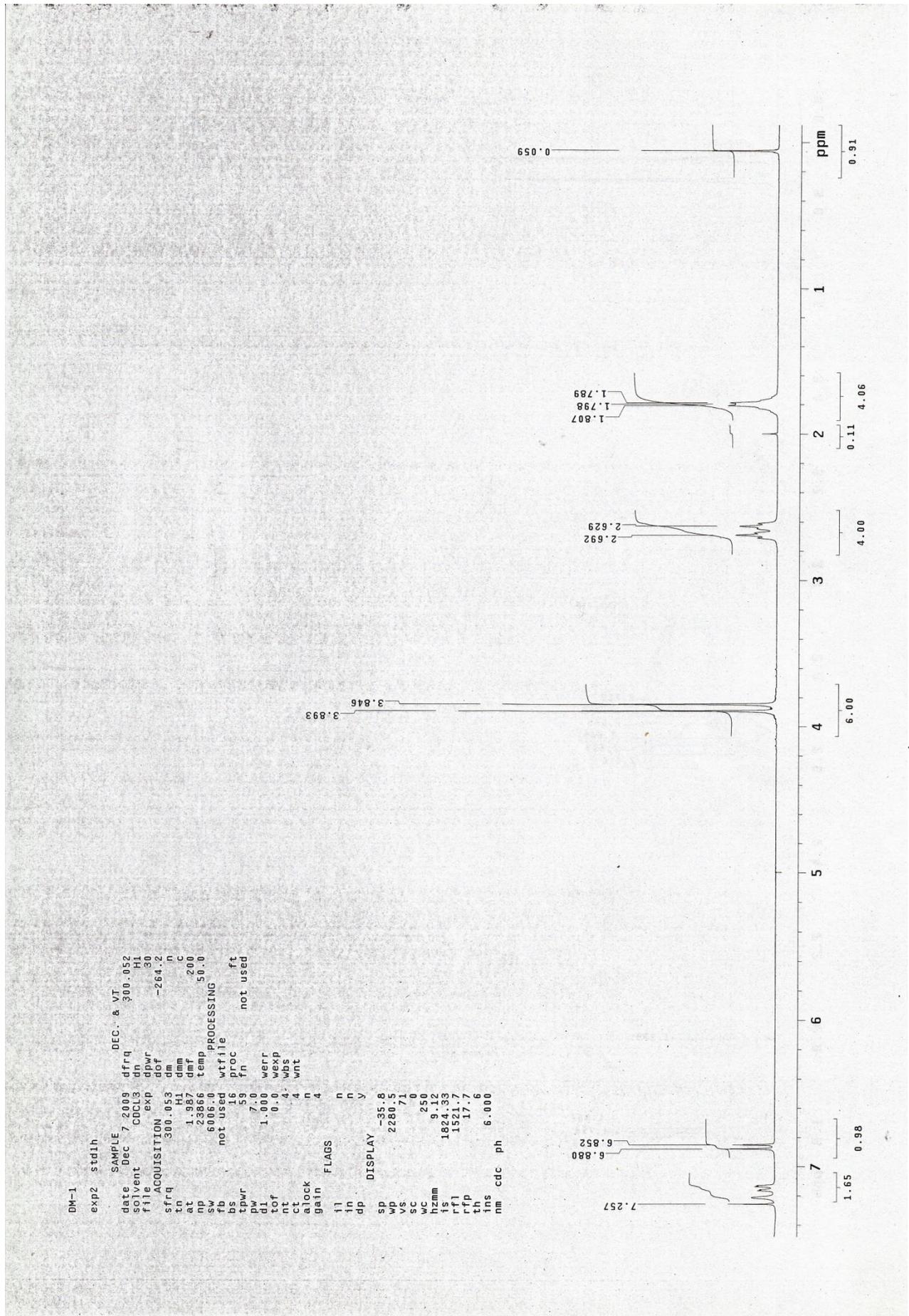
Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., $^{\circ}\text{C}$	Выход, %
13	C_6H_5	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	178-180	67
14	4- BrC_6H_4	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2 \cdot \text{HCl}$	239-241	72
15	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	240-241	71
16	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	203-205	75
17	3,4- $(\text{OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	238-240	67
18	2,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	120-121	71
19	2- $(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	229-230	67
20	2-фурил	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	225-227	63
21	2- BrC_6H_4	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2 \cdot \text{HCl}$	199-201	77
22	бензил	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	178-180	72
23	CH_2 -нафтил-1	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	205-206	67
24	2,4- $(\text{Cl})_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	197-199	75

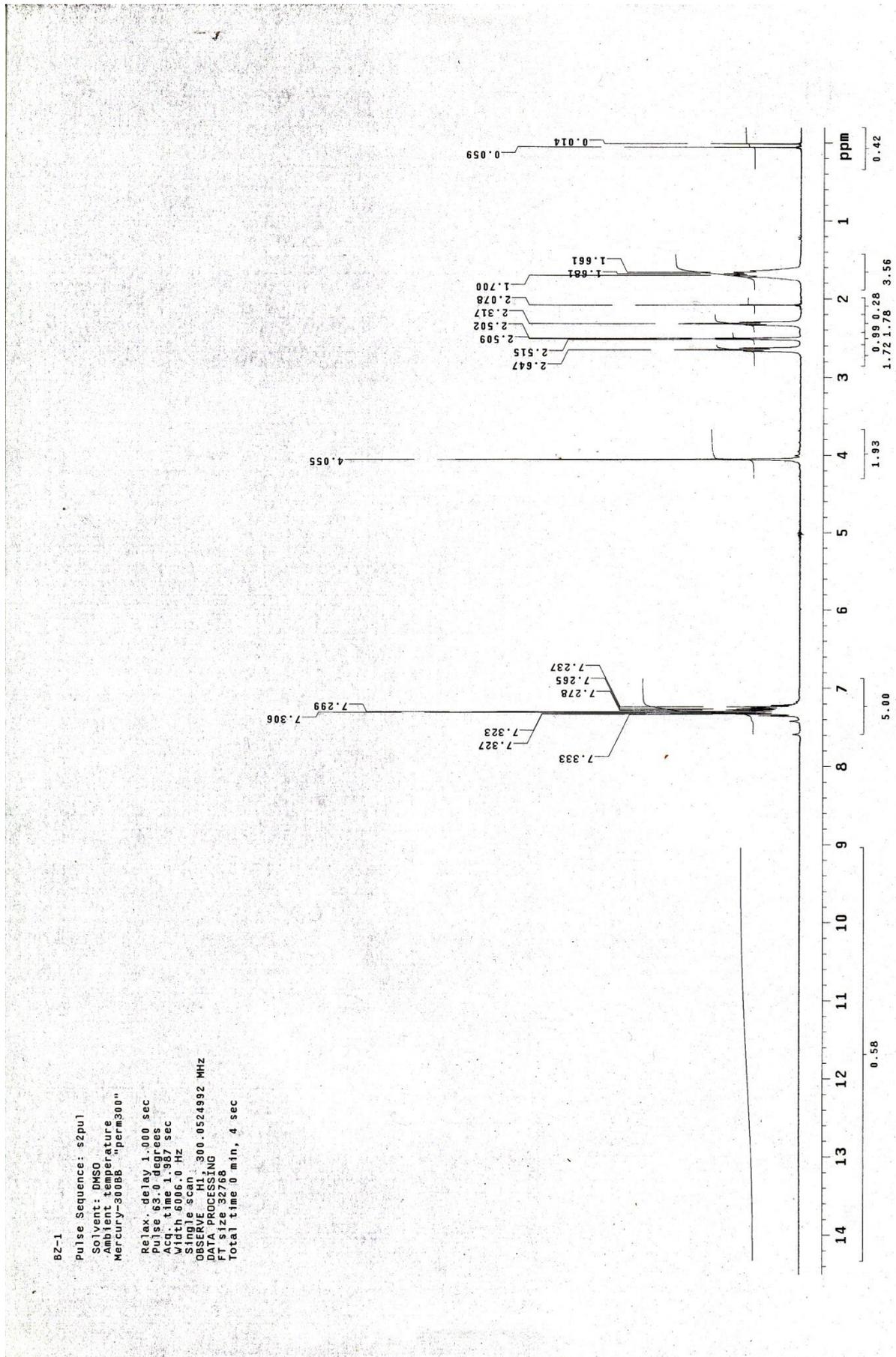
Таблица 6. Параметры спектров ЯМР-¹H оснований синтезированных соединений **13** – **24**

Со- едине- ние	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	5,6-(CH ₂) ₂ (4H, м) гетероцик- ла	4-CH ₂ (2H, м), 7-CH ₂ (2H, м) гетероцикла	Ароматические протоны, м	NH с	Остальные про- тоны
13	1.73 – 1.77	2.49 – 2.68	7.37 – 7.73 (5H)	10.92	–
14	1.70 – 1.86	2.55 – 2.91	7.58 – 7.72 (4H)	12.36	–
15	1.75 – 1.81	2.67 – 2.70	7.23 – 7.58 (4H)	11.53	2.35 (3H, с CH ₃)
16	1.76 – 1.88	2.67 – 2.87	7.37 – 7.84 (4H)	11.31	–
17*	1.79 – 1.81	2.63 – 2.69	6.85 – 7.26 (3H)	–**	3.85 (3H, с CH ₃ O) 3.89 (3H, с CH ₃ O)
18	1.60 – 1.70	2.33 – 2.61	7.01 – 7.11 (3H)	9.83	2.28 (3H, с CH ₃); 2.61 (3H, с CH ₃)
19	1.75 – 1.97	2.69 – 2.75	6.97 – 7.70 (4H)	10.13	3.90 (3H, с CH ₃ O)
20	1.80 – 1.82	2.54 – 2.73	6.73 – 7.04 (3H)	10.83	–
21	1.73 – 1.87	2.42 – 2.77	7.48 – 7.72 (4H)	10.50	–
22	1.66 – 1.68	2.08 – 2.65	7.24 – 7.33 (5H)	11.63	4.01 (2H, с CH ₂ Ph)
23	1.61 – 1.75	2.40 – 2.68	7.35 – 8.03 (7H)	9.45	4.42 (2H, с CH ₂ - нафтил-1)
24	1.67 – 1.78	2.57 – 2.78	7.62 – 8.35 (3H)	10.03	–

* спектры сняты в CDCl₃

** не обнаруживается, вероятно, по причине прототропной таутомерии

Рис.1. ЯМР ^1H – спектр соединения 17

Рис. 2. ЯМР ^1H – спектр соединения 22

Далее таким же образом мы получили гидрохлориды 3-R-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолов **25** – **33** (схема 29). Выход составил 60 – 78%. Это также бесцветные или желтоватые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде. Характеристика для соединений **25** – **33** представлена в таблице 7. Спектры ЯМР ^1H этих соединений даны в таблице 8.

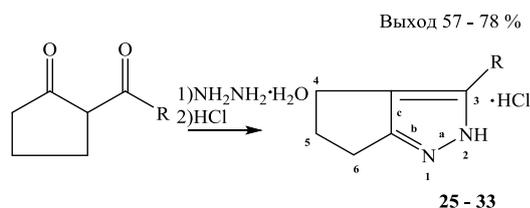


Схема 29.

Таблица 7. Характеристика синтезированных соединений **25** – **33**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., $^{\circ}\text{C}$	Выход, %
25	C_6H_5	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	205-207	63
26	4-Br C_6H_4	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2 \cdot \text{HCl}$	225-227	68
27	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	123-124	75
28	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	247-248	67
29	бензил	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	142-144	61
30	CH_2 -нафтил-1	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	169-171	60
31	2- ClC_6H_4	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	153-155	70
32	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	142-143	57
33	2,4-(Cl) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	114-116	78

Таблица 8. Параметры спектров оснований ЯМР-¹H синтезированных соединений **25** – **33** (растворитель ДМСО-D₆)

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	5-CH ₂ (2H, м)	4-CH ₂ (2H, м), 6-CH ₂ (2H, м)	Ароматические протоны, м	NH, с	Остальные про- тоны
25	1.74 – 1.78	2.40 – 2.70	7.38 – 7.72	10.88	–
26	1.68 – 1.85	2.53 – 2.93	7.56 – 7.71	11.32	–
27	1.74 – 1.78	2.66 – 2.73	7.40 – 7.85	11.47	2.35, с (3H, CH ₃)
28	1.77 – 1.89	2.72 – 2.87	7.42 – 7.86	11.26	–
29	1.71 – 1.87	2.57 – 2.85	7.43 – 7.91	11.67	3.96, с (2H, CH ₂ Ph)
30	1.67 – 1.85	2.44 – 2.72	7.41 – 7.89	11.48	4.45, с (2H, CH ₂ - нафтил-1)
31	1.77 – 1.86	2.61 – 2.91	7.51 – 7.92	11.62	–
32	1.73 – 1.79	2.62 – 2.82	7.37 – 7.80	12.03	2.37, с (3H, CH ₃)
33	1.77 – 1.91	2.58 – 2.85	7.58 – 8.03	–	–

Взаимодействие 2-(4-метилбензоил)циклододекан-1-она и гидразина, после обработки хлороводородом ведет к образованию устойчивого гидрохлорида 3-(*n*-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2*H*-циклододека[с]пиразола **34** (схема 30) – кристаллического порошка желтого цвета. Выход продукта составил 57%, свойства приведены в таблице 9, данные спектров ЯМР ¹H в таблице 10.

ИК спектры оснований **13** – **34**, снятые в вазелиновом масле, содержат полосу поглощения группы NH (3150 – 3200 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H оснований полученных соединений **13** – **34** (таблицы 6, 8, 10), снятых в ДМСО-D₆ и CDCl₃ (**17**), присутствуют: синглет группы NH (8,10 – 12,36 м.д.), сигналы двух групп алифатических протонов: 1,60 – 1,97 и 2,33 – 2,91 м.д., соответствующих группам CH₂, связанным с *sp*³- и *sp*²-углеродными атомами. В составе спектров имеются также сигналы ароматических протонов и протонов заместителей при ароматическом цикле. Данные ЯМР ¹H спектров приведены

для оснований, т.к. при солеобразовании сигналы кислотных протонов сильно уменьшаются по интегральной интенсивности и становятся трудноразличимы. Это связано, вероятно, со слабой основностью атома азота пиразольного цикла ($pK_a = 2,47$ [112]), что увеличивает вероятность как прототропной таутомерии, так и дейтерообмена с водой, имеющейся в составе растворителя.

Масс-спектры подтверждают гетероциклические структуры соединений. Например, в масс-спектре тетрагидроиндазола **15** присутствует пик молекулярного иона 212 (80%) и пик фрагментарного иона, обусловленного элиминированием группы CH_3 – 197 (5%).

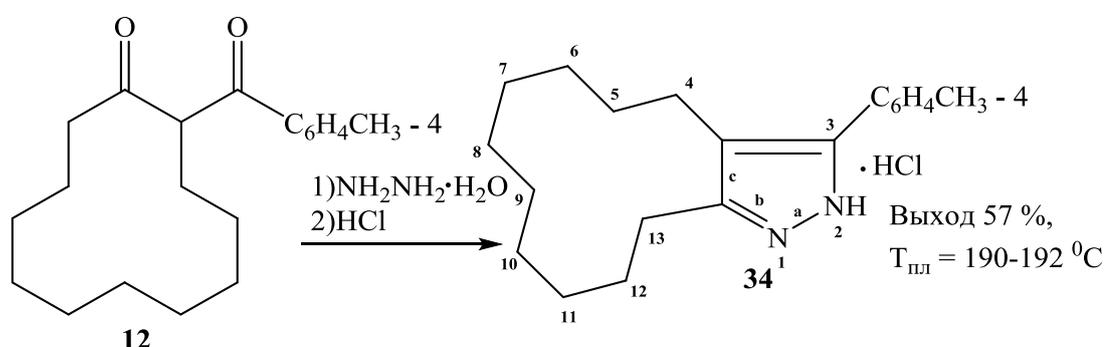


Схема 30.

Таблица 9. Свойства соединения **34**

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., $^\circ C$	Выход, %
34	$C_{20}H_{28}N_2 \cdot HCl$	190-192	57

Таблица 10. Параметры спектра соединения **34**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.			
	5,6,7,8,9,10,11,12- (CH_2) ₈ (16H, м) гетероцикла	4- CH_2 (2H, м), 13- CH_2 (2H, м) гетероцикла	Ароматические протоны	Остальные протоны
34	1.72 – 1.88	2.62 – 2.94	7.35 – 7.86	2.35 с (3H, CH_3) 11,35 с (NH)

2.3. Синтез и свойства производных изоксазола

Одной из групп веществ, насчитывающих большое количество биологически активных соединений (раздел 1.4), являются изоксазолы.

В результате реакции бициклических 1,3-дикетонов с основанием гидроксиламина были получены 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы **35** – **40** (схема 31), 3-арил-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазолы **41** – **45** (схема 32) и 3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13-декагидроциклододeca[с]-изоксазол **46** (схема 33). Их выходы составили 51 – 73%, свойства полученных веществ представлены в таблице 11.

Все синтезированные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, нерастворимые в воде, труднорастворимые в спирте, растворимые в хлороформе и ДМСО.

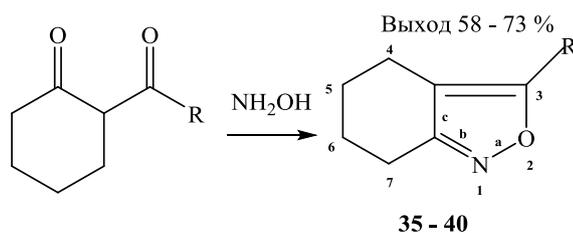


Схема 31.

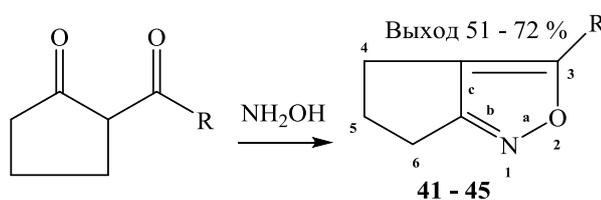


Схема 32.

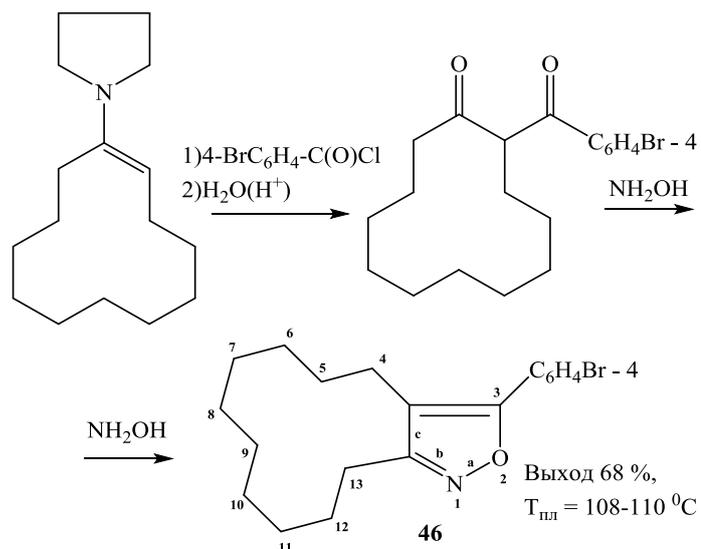


Схема 33.

Таблица 11. Свойства соединений 35 – 46

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
35	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₂ BrNO	145-146	73
36	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₅ NO	95-96	72
37	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	113-115	58
38	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	97-98	63
39	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO	64-65	70
40	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	93-94	61
41	C ₆ H ₅	C ₁₂ H ₁₁ NO	156-158	51
42	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₃ NO	130-132	61
43	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	169-170	68
44	CH ₂ -нафтил-1	C ₁₇ H ₁₅ NO	163-165	52
45	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO	126-127	72
46	4-BrC ₆ H ₄	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	108-110	68

Структура полученных соединений **35-46** доказана данными спектров ЯМР ^1H (таблицы 12-14), снятых в DMCO-d_6 (соединения 37, 41-46) и в CDCl_3 (все остальные). Пример спектра ЯМР ^1H представлен для соединения **36** на рисунке 4.

Спектры ЯМР ^1H изоксазолов **35 – 46** содержат сигналы протонов углеводородного скелета: групп CH_2 , присоединенных к простой связи (в области до 2 м.д.) и групп CH_2 при двойной связи (приблизительно 2,5 – 3 м.д.). В спектрах имеются также синглеты протонов групп CH_3O и CH_3 в ароматическом цикле. Интегральная интенсивность ароматических протонов во всех случаях соответствует общему числу протонов.

Масс-спектры также подтверждают структуры соединений **35-46**. Например, в масс-спектре изоксазола **36** присутствует пик молекулярного иона 213 (53%) и пик фрагментарного иона, обусловленного элиминированием группы CH_3 198 (3%).

Представленные данные ЯМР ^1H и масс-спектров не противоречат еще одной возможной структуре соединений **35 – 46**, которая может быть выражена формулой на схеме 34.

Таким образом, установление структуры в данном случае возможно лишь с помощью РСА. Подходящие монокристаллы были получены для соединения **36**. Общий вид молекулы представлен на рисунке 3.

Таблица 12. Параметры спектров ЯМР- ^1H синтезированных соединений **35 – 40**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.			
	5,6-(CH_2) ₂ (4H, м) гетероцикла	4- CH_2 (2H, м), 7- CH_2 (2H, м) гетероцикла	Ароматические протоны	Остальные протоны
35	1.83 – 1.87	2.74 – 2.89	7.38д (2H) 7.87д (2H)	–
36	1.76 – 1.86	2.73 – 2.80	7.26д (2H) 7.62д (2H)	2.38 с (3H, CH_3)
37	1.82 – 1.95	2.65 – 3.08	7.60 – 8.29 (4H, м)	–

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.			
	5,6-(CH ₂) ₂ (4Н, м) гетероцикла	4-CH ₂ (2Н, м), 7-CH ₂ (2Н, м) гетероцикла	Ароматические протоны	Остальные протоны
38	1.79 – 1.92	2.55 – 2.80	6.80 – 7.22 (3Н, м)	3.75 с (3Н, CH ₃ O); 3.89 с (3Н, CH ₃ O)
39	1.78 – 2.04	2.35 – 2.60	6.60 – 7.21 (3Н, м)	2.45 с (6Н, 2CH ₃ O)
40	1.75 – 1.88	2.60 – 2.78	6.83 (2Н, м)	3.76 с, 3.87 с, 3.93 с (3CH ₃ O)

Таблица 13. Параметры спектров ЯМР-¹Н синтезированных соединений **41** – **45**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.			
	5-CH ₂ (2Н, м)	4-CH ₂ (2Н, м), 6-CH ₂ (2Н, м)	Ароматические протоны	Остальные про- тоны
41	1.80 – 1.89	2.75 – 2.90	7.05 – 8.03 (5Н)	–
42	1.78 – 1.88	2.67 – 2.92	7.28 (2Н, д) 7.64 (2Н, д)	2.40 (3Н, с, CH ₃)
43	1.83 – 1.97	2.72 – 2.89	7.37 (2Н, д) 7.86 (2Н, д)	–
44	1.77 – 1.86	2.68 – 2.93	7.53 – 7.90 (7Н)	4.43 (2Н, с, CH ₂ Ph)
45	1.81 – 1.93	2.70 – 2.94	7.62 – 7.86 (3Н)	–

Таблица 14. Параметры спектров ЯМР-¹H соединения **46**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.			
		5,6,7,8,9,10,11,12-(CH ₂) ₈ (16H, м) гетероцикла	4-CH ₂ (2H, м), 13-CH ₂ (2H, м) гетероцикла	Ароматические протоны
46	1.76 – 1.93	2.68 – 2.93	7.32 – 7.88	–

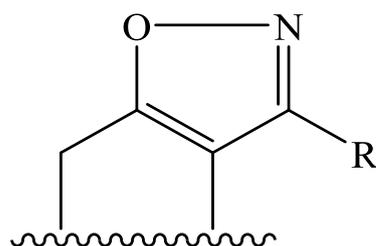
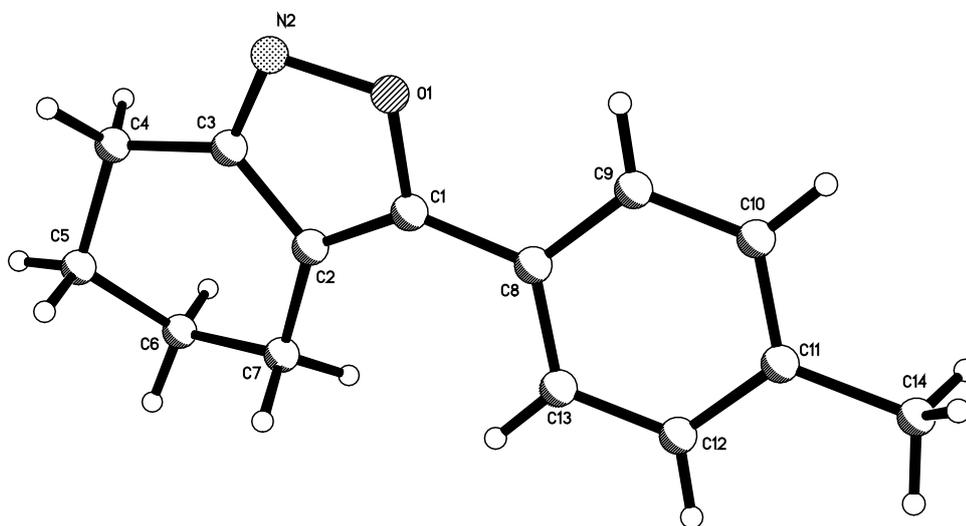


Схема 34.

Рис. 3. Структура соединения **36**. Данные PCA

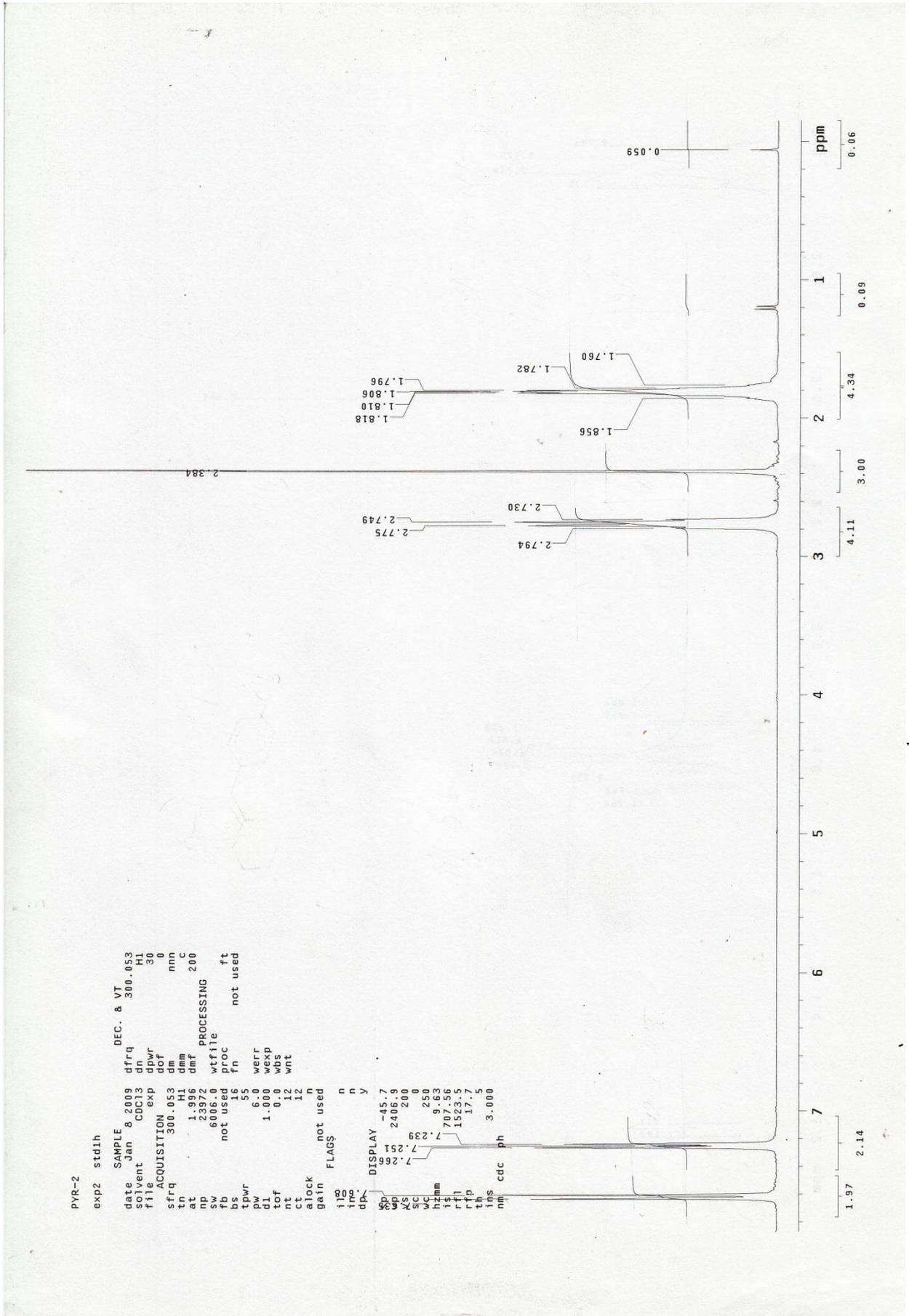


Рис. 4. ЯМР ¹H – спектр соединения 36

2.4. Синтез и свойства 2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназолов

Ранее нами были получены 1,3-дикетоны и исследованы их реакции с гидразингидратом и гидроксиламином. Представляют интерес дальнейшие исследования 2-ароилциклогексанонов в качестве реагентов в конструировании биологически активных гетероциклов, в частности, реакции этих дикетонов с о-фенилендиамином, амидинами, гуанидином и эфиром глицина.

Исследования показали, что 2-ароилциклогексаноны при кипячении в толуоле с карбонатом гуанидина образуют производные хиназола, их последующая обработка хлороводородом дает устойчивые гидрохлориды **47** – **52** (схема 35).

Характеристики полученных соединений представлены в таблице 15. Они представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Основания трудно растворимы в спирте и хорошо растворимы в хлороформе.

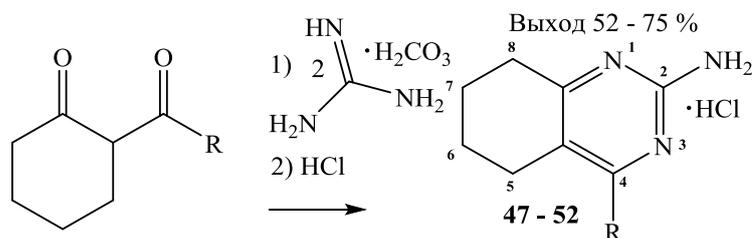


Схема 35.

Таблица 15. Свойства соединений **47** – **52**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
47	4-Br C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₄ BrN ₃ · HCl	157-158	52
48	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ · HCl	144-145	47
49	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ · HCl	172-173	53
50	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ · HCl	168-170	60
51	CH ₂ -нафтил-1	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ · HCl	256-258	55

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
52	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ · HCl	216-217	75

В ИК спектрах оснований синтезированных соединений характеристичными являются полосы поглощения групп NH₂ в области 3270 – 3300 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H оснований хиназолов **48**, **50**, **51** (таблица 16), снятых в CDCl₃, наблюдаются 2 синглета протонов групп NH: около 6.0 и 9.30 м.д., интенсивность которых отражает равновесные концентрации amino- и имино-форм. Например, для соединения **48** это изображено на схеме 36. При этом сигналы протонов двух иминогрупп вероятно, усредняются (9.30 м.д.). Спектры ЯМР ¹H для соединений **47** и **48** приведены на рисунках 5 и 6.

Масс-спектры полученных соединений соответствуют их структурам. Например, в масс-спектре соединения **47** присутствует пик 303 [M-H]⁺ (98%) и пик 288 [M-NH₂]⁺ (14%). Масс-спектры соединений **47** и **48** приведены на рисунках 7 и 8.

Таблица 16. Параметры спектров ЯМР-¹H оснований синтезированных соединений **47** – **52**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	6(5)-CH ₂ (2H, м); 7(6)-CH ₂ (2H, м)	5(4)-CH ₂ (2H, т); 8(7)-CH ₂ (2H, т)	Ароматические протоны	NH ₂ (2H, с) или NH (1H, с)	Остальные протоны
47	1.66; 1.83	2.54; 2.77	7.37 (2H, д); 7.57 (2H, д)	5.0 (2H, с)	–

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	6(5)-CH ₂ (2H, м); 7(6)-CH ₂ (2H, м)	5(4)-CH ₂ (2H, т); 8(7)-CH ₂ (2H, т)	Ароматические протоны	NH ₂ (2H, с) или NH (1H, с)	Остальные протоны
48	1.74; 1.84	2.56; 2.75	7.24 (2H, д); 7.38 (2H, д)	5.01 (2H, с)	2.43 (3H, с, CH ₃ -Ph)
49	1.64; 1.80	2.38; 2.98	7.45 (2H, д); 7.78 (2H, д)	5.2 (2H, с)	—
50	1.63; 1.73	2.29; 2.57	7.13 (1H, с, Ph); 7.42 (2H, д); 7.52 (2H, д)	9.33(0.3H, с); 6.03 (1.7H, с)	2.40 (6H, с, 2CH ₃ -Ph)
51	1.72; 1.85	2.47; 2.87	7.12 – 8.17 (7H)	6.05 (0,5 H, с) 9.27 (1,5H, с)	4.02 (CH ₂ , с)
52	1.67; 1.84	2.57; 2.70	6.83 (2H, с)	5.5 (2H, с)	—

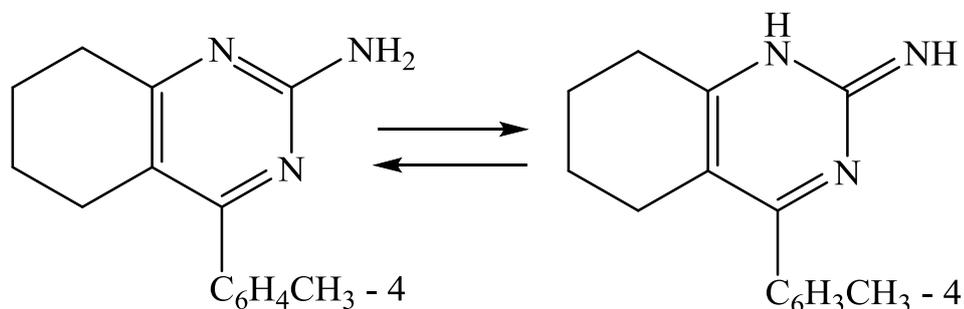


Схема 36.

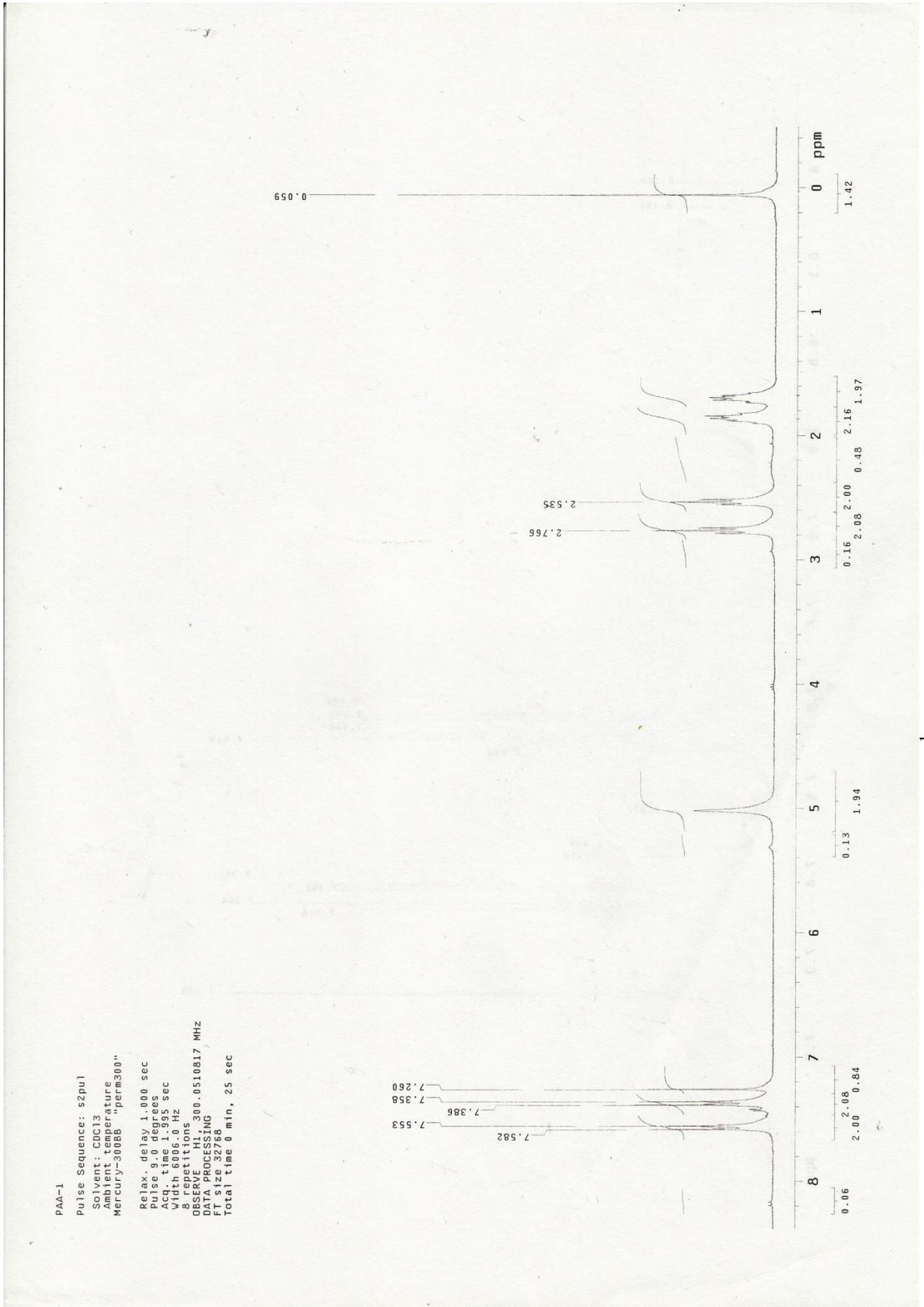
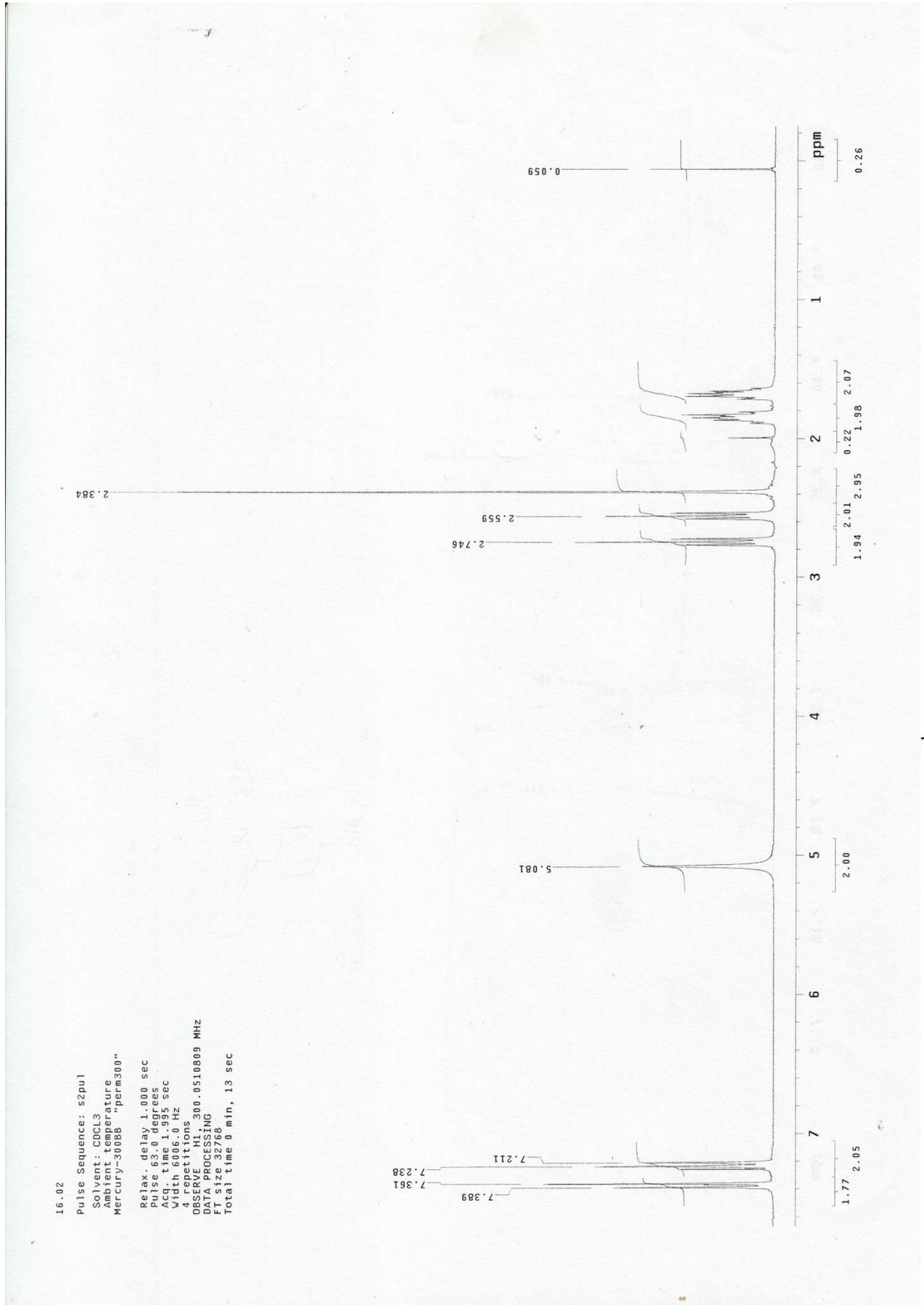


Рис. 5. ЯМР ^1H – спектр соединения 47

Рис. 6. ЯМР ^1H – спектр соединения 48

File : C:\MSDCHEM1\DATA\B4434.D
Operator :
Acquired : 21 Sep 2012 12:16 using Δ cgMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22257786
Misc Info :
Vial Number: 1

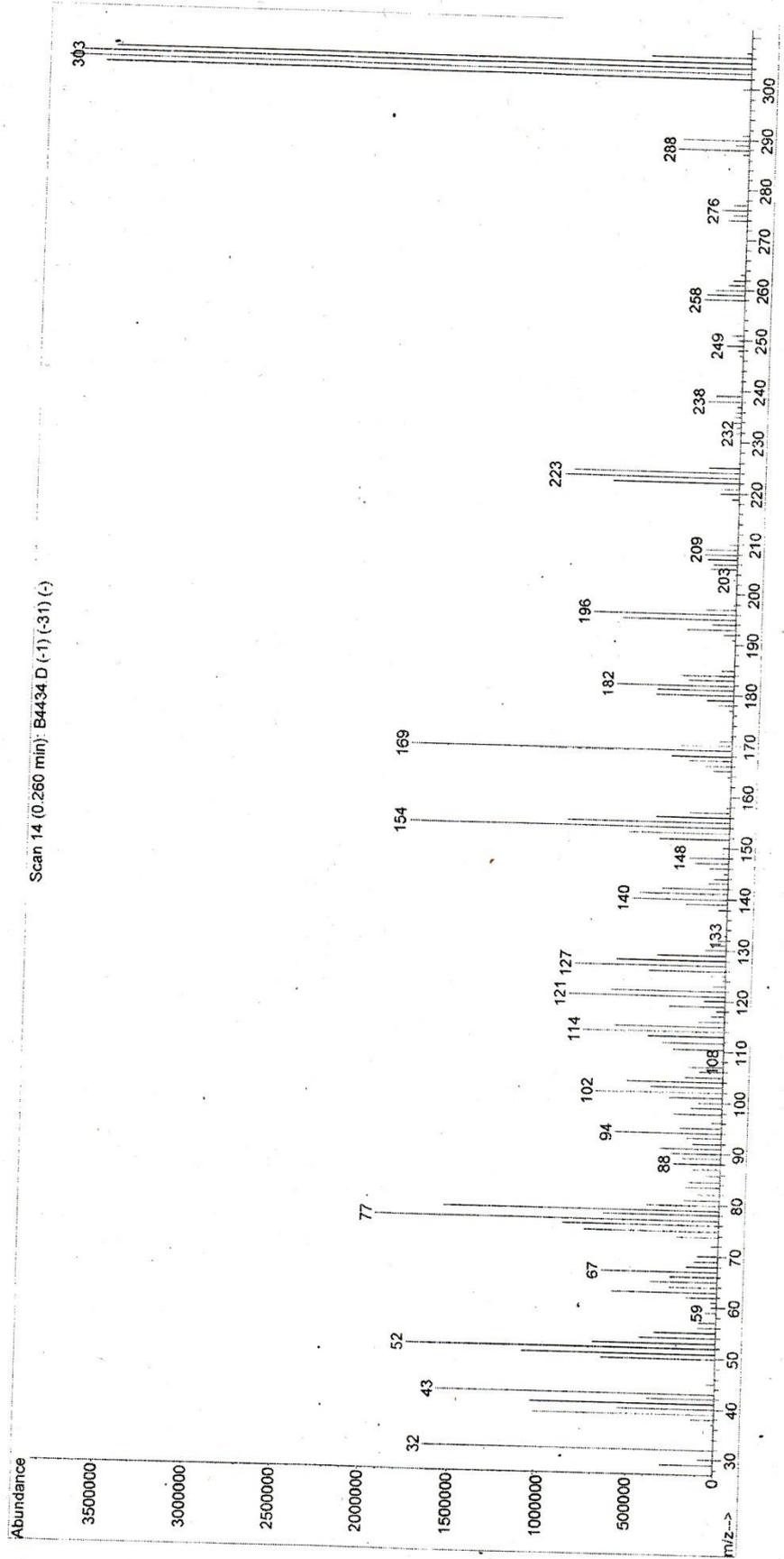


Рис. 7. Масс – спектр соединения 47

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B4433.D
Operator :
Acquired : 21 Sep 2012 12:10 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/22257785
Misc Info :
Vial Number: 1

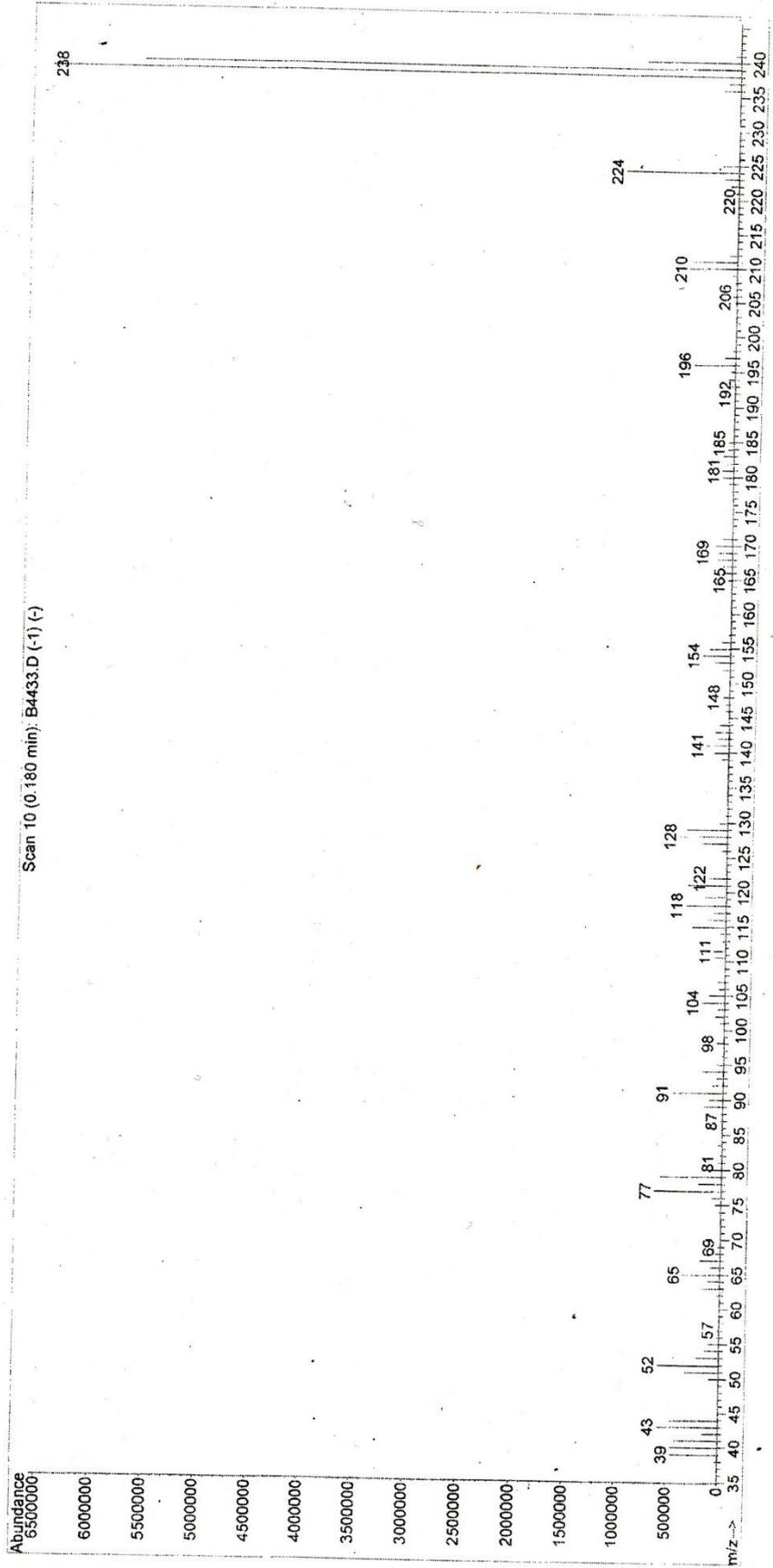


Рис. 8. Масс – спектр соединения 48

2.5. Синтез и свойства 2-спиро-(2-ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолов

Взаимодействие 2-ароилциклогексанонов с *o*-фенилендиамином привело к получению 2-спиро-(2-ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолов **53**, **54** и 1-(2,4-диметилбензоил)-5-(2,4-ксилил)-1Н-бензо[*b*]1,4-дiazепина **55** (схема 37). Свойства полученных веществ представлены в таблице 17.

Образование соединения **55** может быть объяснено термодинамической устойчивостью образующейся структуры. Ацилирование по атому азота способствует большей симметрии молекулы, что, возможно, повышает ее стабильность.

В ИК спектрах бензимидазолинов **53**, **54** содержатся характеристические полосы валентных колебаний групп C=O (1680 см^{-1}) и NH (3400 см^{-1}). В ИК спектре diaзепина **55** присутствует полоса валентных колебаний группы C=O (1640 см^{-1}).

В ЯМР ^1H спектрах бензимидазолинов **53**, **54** (таблица 18), снятых в DMSO- D_6 (**54**) и CDCl_3 (**53**), присутствуют синглеты двух групп NH (11.06 и 11.05 м.д.). В спектре ЯМР ^1H соединения **55** присутствуют сигналы ароматических протонов, уширенный синглет двенадцати протонов четырех групп CH_3 , а также мультиплеты метиленовых групп.

В масс-спектре соединения **53** присутствует пик молекулярного иона 306 (12%), более интенсивны пики, соответствующие отрыву *n*-толуолильной группы $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{Ar}]^+$ (187, 56%), а также пик группы $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$ (119, 12%). Спектр соединения **54** содержит пики 337 (M^+ , 5%) и 187 ($[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{Ar}]^+$, 50%).

Для определения структуры полученного соединения **55** в кристаллическом состоянии проведено рентгеноструктурное исследование кристалла, полученного медленной кристаллизацией из спиртового раствора (рис. 9). Общая структура молекулы близка планарной. Циклы 2,4-ксилидина слегка повернуты из общей плоскости молекулы за счет орто-эффекта метильных групп. Все длины связей и валентные углы имеют значения, обычные для соответствующих атомов. Внутри- и межмолекулярные взаимодействия в молекуле отсутствуют.

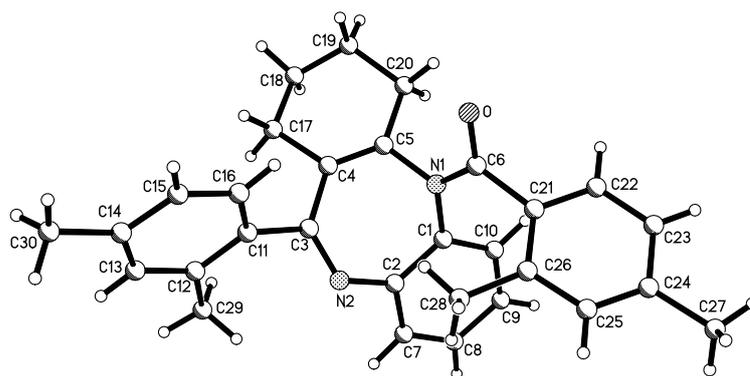
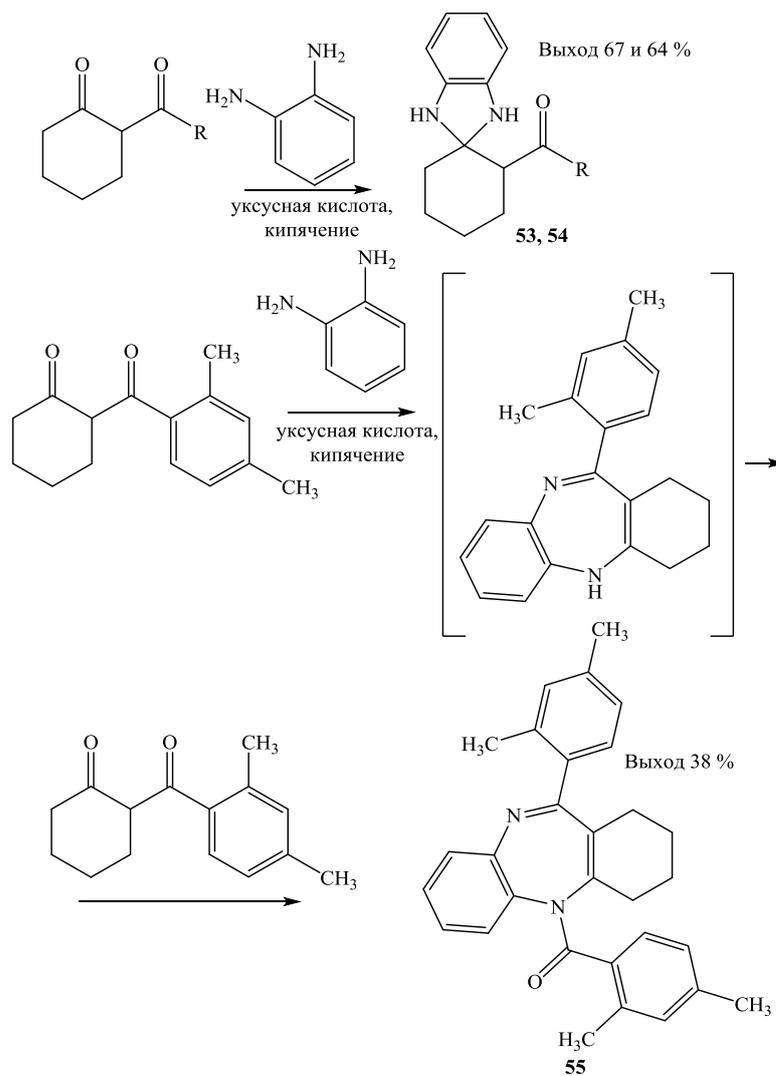
Рис. 9. Структура соединения **55**. Данные РСА

Схема 37.

Таблица 17. Свойства соединений **53** – **55**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
53	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	109-110	67
54	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	130-131	64
55	-	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O	190-191	38

Таблица 18. Параметры спектров ЯМР-¹H синтезированных соединений **53** – **55**

Со-единение	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	4,5-(CH ₂) ₂ (4H, м) циклогексана	3-CH ₂ (2H, м) и 6-CH ₂ (2H, м) циклогексана	2-CH (1H, уш. т) циклогексана	Ароматические протоны	Остальные протоны
53	1.43 – 2.05	2.83 – 3.05	3.30	7.11 – 7.46 м (8H)	2.37 с (3H, CH ₃); 11.06 с (2H, 2NH)
54	1.60 – 2.10	2.79 – 3.13	3.38	7.11 – 7.46 м (4H); 8.17 д (2H); 8.32 д (2H)	11.05 с (2H, 2NH)
	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	4H, м CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	4H, м 2CH ₂ -C=	12H, уш. с. 4CH ₃	10H, м Ph	
55	1.34 – 1.80	2.12 – 2.40	2.30	6.43 – 7.36	

2.6. Синтез и свойства 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов

Исследования показали, что 2-ароилциклогексаноны **1** и **3** при кипячении в толуоле с ацетатом формамида образуют 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины **56**, **57** (схема 38).

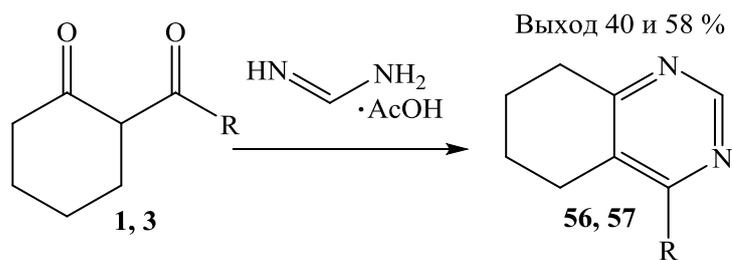


Схема 38.

Свойства этих соединений представлены в таблице 19. Основания веществ представляют собой желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, хорошо растворимые в хлороформе.

Таблица 19. Свойства соединений **56** и **57**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
56	4-Br C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂	139-140	40
57	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	113-115	58

В спектрах ЯМР ¹H (Таблица 20) производных пиримидина **56** и **57**, снятых в CDCl₃, присутствуют синглеты групп HC= (соответственно 9.02 и 9.08 м.д.).

Таблица 20. Параметры спектров ЯМР-¹H синтезированных соединений **56** и **57**

Со-единение	Химические сдвиги, δ, м.д.			
	6(5)-CH ₂ (2H, м); 7(6)-CH ₂ (2H, м)	5(4)-CH ₂ (2H, т); 8(7)-CH ₂ (2H, т)	Ароматические протоны	Остальные протоны
56	1.46; 1.67	2.55; 2.78	7.42 (2H, д); 7.61 (2H, д)	9.02 с (1H, с, HC=N)
57	1.53; 1.69	2.61; 2.82	7.63 (2H, д); 7.88 (2H, д)	9.02 с (1H, с, HC=N)

2.7. Синтез этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.

Кипячение 2-ароилциклогексанонов **1** и **5** с этилглицинатом в диметилформамиде привело к образованию производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола **58**, **59** (схема 39).

Образование пиррольного цикла может быть объяснено схемой 39, в соответствии с которой енамин, образующийся из этилглицината и кетона, вступает далее в конденсацию Кневенагеля [13, 113]. Характеристики соединений представлены в таблице 21. Основания **58** и **59** представляют собой желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, хорошо растворимые в хлороформе.

В ИК спектрах синтезированных соединений характеристичными являются полосы поглощения групп NH индола в области 3250 см^{-1} . Полоса поглощения сложноэфирной группы в спектрах этих веществ наблюдается при 1725 см^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H (таблица 22), снятые в CDCl_3 , содержат синглеты групп NH (11.41 и 11.57 м.д.), сигналы протонов углеводородной цепи, метильной и сложноэфирной групп.

ЯМР ^1H и масс-спектры соединения **58** представлены на рисунках 10 и 11 соответственно. Масс-спектр вещества **58** содержит пики: 348 $[\text{M}^+](43)$; 347 $[\text{M}-\text{H}]^+(42)$; 303 $[\text{M}-\text{EtO}]^+(22)$; 275 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+(23)$; 192 $[\text{M}-\text{PhBr}]^+(23)$; для соединения **59** характерны пики: 296 $[\text{M}]^+(45)$; 295 $[\text{M}-\text{H}]^+(47)$; 251 $[\text{M}-\text{EtO}]^+(23)$; 223 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+(24)$.

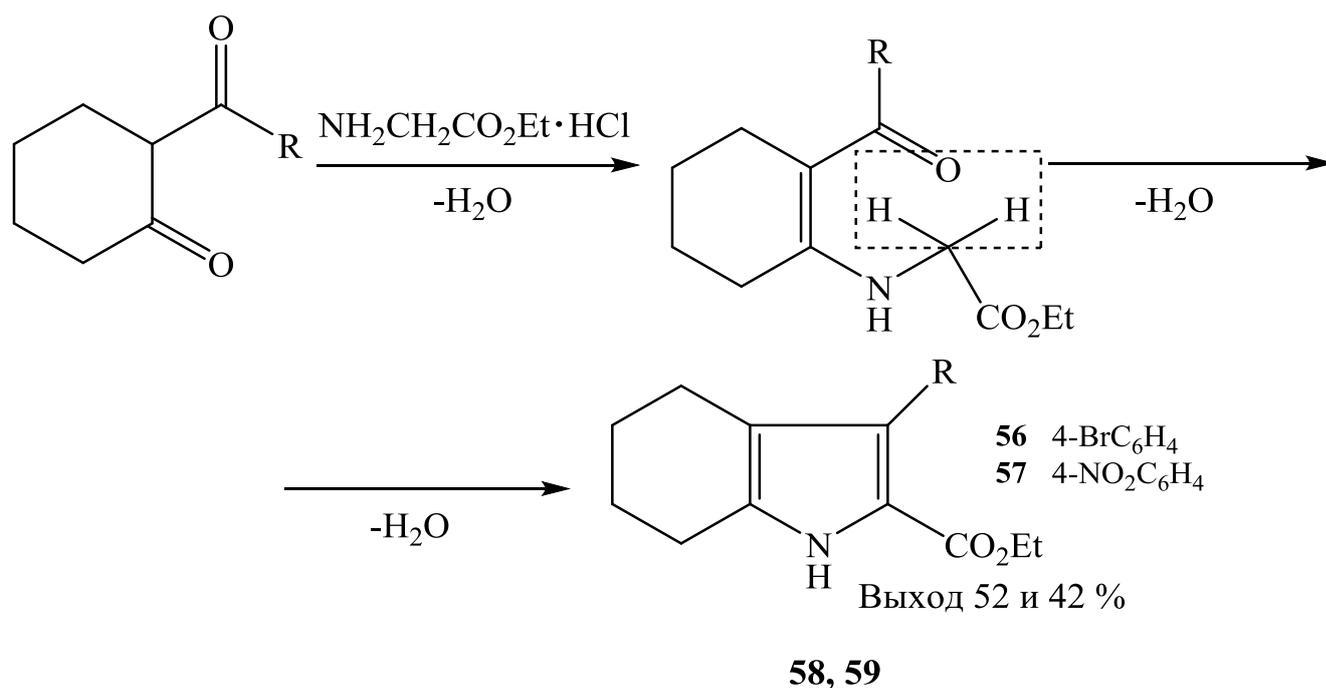


Схема 39.

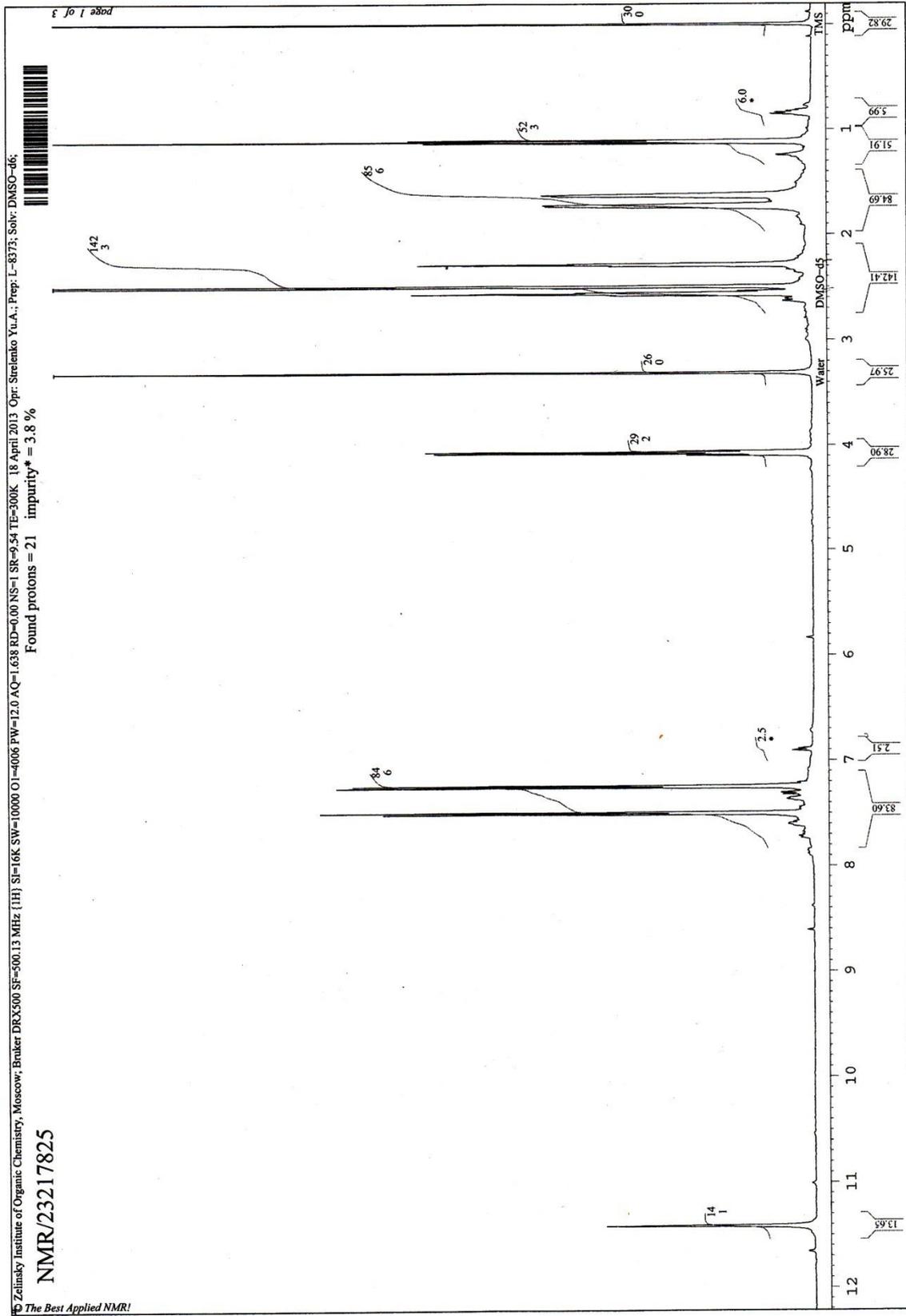
Таблица 21. Свойства соединений **58** и **59**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
58	4-C ₆ H ₄ Br	C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₂	151-152	52
59	2,4-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₅ NO ₂	142-143	42

Таблица 22. Параметры спектров ЯМР-¹H синтезированных соединений **58** и **59**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.				
	6(5)-CH ₂ (2H, м); 7(6)-CH ₂ (2H, м)	5(4)-CH ₂ (2H, т); 8(7)-CH ₂ (2H, т)	Ароматические протоны	NH ₂ (2H, с) или NH (1H, с)	Остальные протоны
58	1.62; 1.74	2.27; 2.58	7.25 (2H, д); 7.50 (2H, д)	11.41	1.13 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4.08 (2H, к, CH ₃ CH ₂ O);

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				
	6(5)-CH ₂ (2H, м); 7(6)-CH ₂ (2H, м)	5(4)-CH ₂ (2H, т); 8(7)-CH ₂ (2H, т)	Ароматические протоны	NH ₂ (2H, с) или NH (1H, с)	Остальные протоны
59	1.62; 1.74	2.38; 2.98	7.12 (1H, с); 7.22 (2H, д)	11.57	1.12 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4.07 (2H, к, CH ₃ CH ₂ O)

Рис. 10. ЯМР ^1H – спектр соединения 58

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\B5490.D
Operator :
Acquired : 18 Apr 2013 11:44 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/23217825
Misc Info :
Vial Number: 1

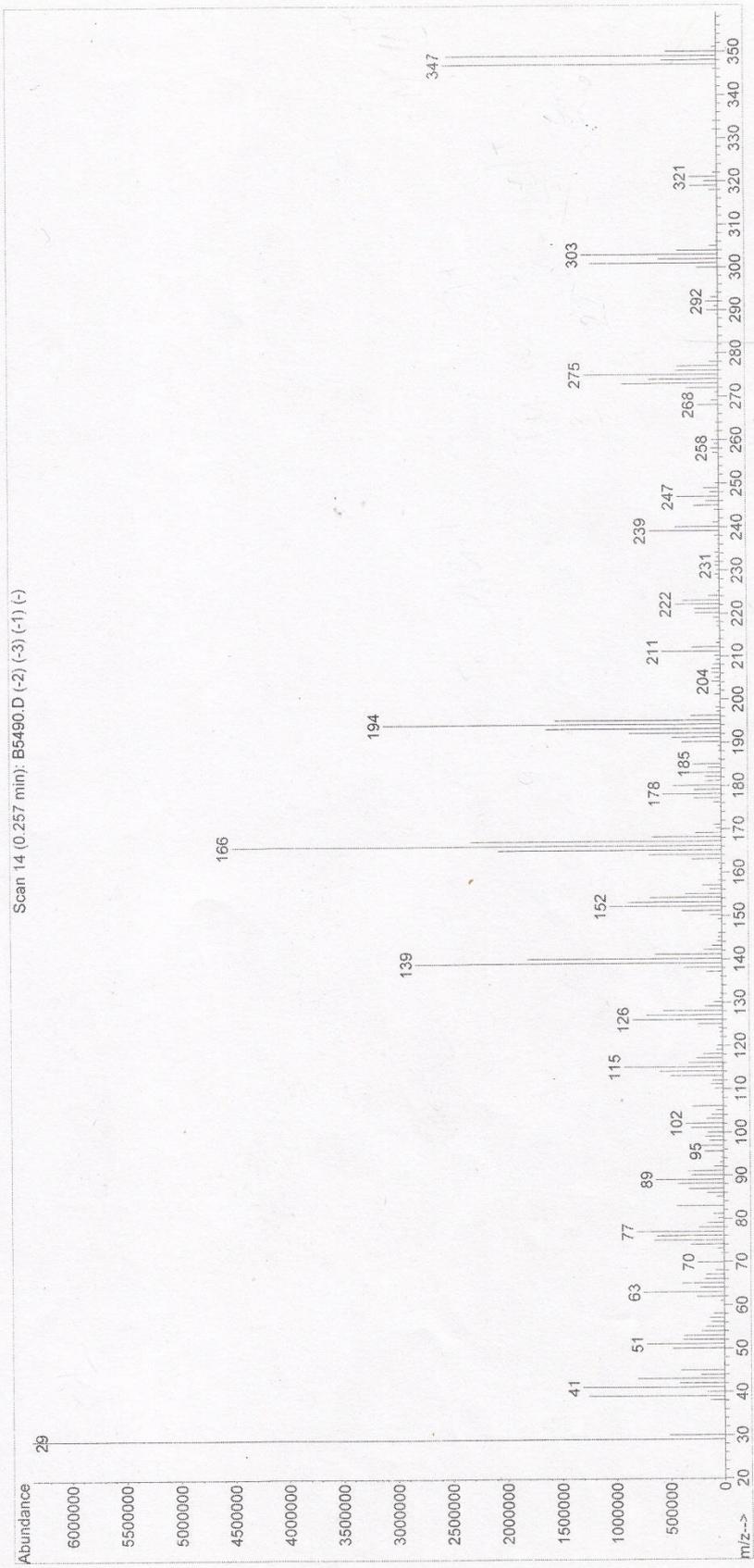


Рис. 11. Масс – спектр соединения 58

ГЛАВА 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БИЦИКЛИЧЕСКИХ 1,3-ДИКЕТОНОВ И ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПОЛУЧЕННЫХ НА ИХ ОСНОВЕ

Для определения биологической активности полученных соединений было проведено прогнозирование биологической активности с помощью OSIRIS Property Explorer и PASS-Online. В результате определено (раздел 3.2) соединение, предположительно имеющее антиаллергическую активность и соединения, которые потенциально могут использоваться в качестве средств лечения фобических расстройств. Но, к сожалению, у нас нет возможности исследовать эти виды активности.

На основании литературных данных (раздел 1.4) интересным является изучение антимикробной и анальгетической активности 1,3-дикетонов и производных изоксазола. Кроме того, известно, что в процессе применения противомикробных средств возникают устойчивые к ним штаммы микроорганизмов. Поэтому поиск веществ, обладающих эффективным противомикробным действием, среди новых классов органических соединений, является актуальным. С целью установления связи «структура - активность» нами была исследована антибактериальная и антигрибковая активность полученных 1,3-дикетонов и их производных. В ряду 2-арилциклогексанона и 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазола проведено исследование анальгетической активности и определена взаимосвязь со строением соединений.

Среди производных 4,5,6,7-тетрагидроиндазола имеются вещества, обладающие противовоспалительной активностью (раздел 1.4). Это расширяет область возможного применения этих соединений в экспериментальной и клинической медицине, в частности, при сахарном диабете. Известно, что состояние сосудистой проницаемости во многом определяет патогенез осложнений диабета [136]. Накопление в тканях сорбита вследствие активации полиолового пути утилизации глюкозы приводит к их набуханию и отёку [137], повышению мембранной

проницаемости для атерогенных липидов и кислых мукополисахаридов [138]. Периваскулярные отёки вызывают и недоокисленные вследствие расстройства тканевого метаболизма вещества, поступающие в экстрацеллюлярное пространство [139]. Возникающие клеточный ацидоз и гипоксия не только провоцируют развитие диабетических микроангиопатий [140], но и снижают чувствительность рецепторов к инсулину и толерантность к глюкозе [141]. Доказано участие протеолитических провоспалительных ферментов в инактивации инсулина [142] и в патогенезе деструкции β -клеток островкового аппарата pancreas [143]. Поэтому нами был исследован ряд 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов с целью обнаружения гипогликемической активности у этих соединений.

Исследования антимикробной активности проводились на кафедре микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) под руководством профессора Одеговой Т.Ф., а также в лаборатории биологически активных веществ Естественнонаучного института Пермского государственного национального исследовательского университета (БАВ ЕНИ ПГНИУ) под руководством научного сотрудника Александровой Г.А., в этой же лаборатории доцентом Махмудовым Р.Р. изучена анальгетическая активность и токсичность. Гипогликемическая активность изучена на кафедре фармакологии ПГФА под руководством профессора Котегова В.П.

3.1. Прогноз биологической активности в OSIRIS Property Explorer

В настоящее время происходит синтез соединений, а затем исследование их биологической активности. При этом остаются неизученными многие виды биологической активности полученных веществ. Поэтому актуальным является поиск биологической активности веществ до проведения биологических испытаний.

Свойства биологически активных веществ связаны с коэффициентом распределения вещества, наличием определённых группировок в молекуле, размерами молекулы и её молекулярным весом.

В работе [125] установлено несколько критериев, которые характеризуют биодоступность вещества при пероральном введении. Согласно этим критериям возможно предсказать биодоступность исследуемой молекулы используя компьютер.

Интернет-сервис OSIRIS Property Explorer позволяет предсказать поведение молекулы в качестве биологически активного вещества. Метод основан на определении сходства строения и параметров исследуемого вещества со строением и параметрами нескольких тысяч веществ, содержащихся в базе данных OSIRIS Property.

Результатом исследования является набор параметров:

- drug-likeness – положительные значения этого параметра говорят о том, что молекула содержит фрагменты, встречающиеся в лекарственных средствах
- Риск возникновения токсических эффектов (да/нет): мутагенного, канцерогенного, раздражающего слизистые оболочки и влияющего на репродуктивность.
- drug-score (0...1) – учитывает все параметры и показывает вероятность от 0 до 1 того, что данное вещество может стать потенциальным лекарственным препаратом.

Прогноз проводился интернет-сервисом OSIRIS Property Explorer для синтезированных нами веществ и представлен в таблице 23.

Таблица 23. Прогноз OSIRIS Property Explorer для синтезированных соединений

Соединение	R	Возможные токсические эффекты				drug-likeness	drug-score
		мутагенность	канцерогенность	раздражающий эффект	влияние на репродуктивность		
2-ароилциклогексаноны							
1	4-Br C ₆ H ₄	–	–	–	–	-10.21	0.39

Соединение	R	Возможные токсические эффекты				drug-likeness	drug-score
		мутагенность	канцерогенность	раздражающий эффект	влияние на репродуктивность		
2	4-C ₆ H ₄ CH ₃	-	-	-	-	-8.0	0.43
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-19,19	0.15
4	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	-5.22	0.44
5	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	±	+	-10.93	0.19
6	2-фурил	-	-	-	-	-7.21	0.46
7	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	-	-	-	-	-1.77	0.5
8	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	-6.18	0.35
2-ароилциклопентаноны							
9	4-Br C ₆ H ₄	-	-	+	±	-6.19	0.2
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	+	±	-3.98	0.22
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	+	±	-15.17	0.08
2-(4-метилбензоил)циклододекан-1-он							
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-8.0	0.24
4,5,6,7-тетрагидроиндазолы							
13	C ₆ H ₅	-	-	-	-	-2.76	0.47
14	4-Br C ₆ H ₄	-	-	-	-	-4.83	0.39
15	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-4.03	0.43
16	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-13.22	0.16
17	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	+	-0.77	0.35

Соединение	R	Возможные токсические эффекты				drug-likeness	drug-score
		мутагенность	канцерогенность	раздражающий эффект	влияние на репродуктивность		
18	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	±	+	-5.81	0.19
19	2-(OCH ₃)C ₆ H ₄	-	-	-	-	-2.76	0.47
20	2-фурил	+	-	-	-	-3.19	0.29
21	2-Br C ₆ H ₄	-	-	-	-	-6.55	0.39
22	бензил	-	-	-	-	-2.36	0.48
23	CH ₂ -нафтил-1	-	+	-	-	-3.13	0.21
24	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	-1.67	0.4
3-R-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолы							
25	C ₆ H ₅	-	-	-	-	-0.43	0.64
26	4-Br C ₆ H ₄	-	-	-	-	-2.5	0.44
27	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-1.7	0.51
28	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-10.89	0.16
29	бензил	-	-	-	-	-0.03	0.68
30	CH ₂ -нафтил-1	-	+	-	-	-0.8	0.29
31	2-Cl C ₆ H ₄	-	-	-	-	-0.08	0.63
32	2-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-0.8	0.58
33	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	0.66	0.62
3-(n-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2H-циклододека[с]пиразол							
34	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-4.03	0.24

Соединение	R	Возможные токсические эффекты				drug-likeness	drug-score
		мутагенность	канцерогенность	раздражающий эффект	влияние на репродуктивность		
3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы							
35	4-Br C ₆ H ₄	-	-	-	-	-5.7	0.35
36	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-4.85	0.4
37	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-14.0	0.15
38	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	+	-1.45	0.3
39	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	±	+	-6.8	0.18
40	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	-	-	-	+	-0.15	0.36
3-R-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазолы							
41	C ₆ H ₅	-	-	-	-	-1.42	0.52
42	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-2.52	0.45
43	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-11.67	0.15
44	CH ₂ -нафтил-1	+	+	-	-	-1.8	0.13
45	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	0.2	0.51
3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидроциклододека[с]-изоксазол							
46	4-C ₆ H ₄ Br	-	-	-	-	-5.7	0.17
2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы							
47	4-BrC ₆ H ₄	-	-	-	-	-8.89	0.34
48	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-8.28	0.39
49	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-17.2	0.14

Соединение	R	Возможные токсические эффекты				drug-likeness	drug-score
		мутагенность	канцерогенность	раздражающий эффект	влияние на репродуктивность		
50	3,4- (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	-	-	-9.58	0.36
51	CH ₂ -нафтил- 1	-	+	-	-	-7.46	0.17
52	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	-	-	-	-	-1.88	0.45
2-спиро-(2-Ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолы							
53	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	-	-	-	-3.59	0.33
54	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-14.73	0.12
55	-	-	-	±	+	-5.05	0.06
3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины							
56	4-BrC ₆ H ₄	-	-	-	-	-10.31	0.35
57	4-NO ₂ C ₆ H ₄	+	+	-	-	-18.63	0.15
Этиловые эфиры 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот							
58	4-BrC ₆ H ₄	-	-	-	-	-3.91	0.37
59	2,4- (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	-	±	+	-5.44	0.18

Примечание: (+) – высокая вероятность токсического эффекта

(-) – низкая вероятность токсического эффекта

(±) – возможен токсический эффект

Анализ структуры показал, что соединения имеющие п-нитро заместитель в структуре молекулы, теоретически, обладают мутагенным и канцерогенным действием (**3, 11, 16, 28, 37, 43, 49, 54, 57**). Соединения, имеющие в структуре 1-нафтилметил заместитель могут быть канцерогенными (**23, 30, 44, 51**). Вещества

имеющие в своей структуре 2,4-диметил заместители могут отрицательно влиять на репродуктивную функцию(5, 18, 39, 55, 59).

Соединения 7, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 41, 45 имеют некоторую вероятность ($\text{drug-score} > 0.5$) стать кандидатами в лекарственные средства.

3.2. Прогноз биологической активности в PASS Online

Подобно OSIRIS Property Explorer, российский интернет-сервис PASS Online позволяет сделать прогноз спектров биологической активности соединений [126 – 127] на основе анализа обучающих выборок, содержащих многие тысячи органических молекул, принадлежащих к различным химическим классам и проявляющих множество видов биологической активности.

Результатом работы сервиса является список возможных видов активности с вероятностями их наличия(P_a) или отсутствия(P_i). Если вещество имеет $P_a > 0,7$, то скорее всего оно проявит данный вид биологической активности экспериментально, но это вещество может являться аналогом уже известного лекарственного средства.

Результаты прогноза для $P_a > 0,7$ представлены в таблице 24.

Таблица 24. Прогноз PASS Online для синтезированных соединений

Со- еди- не- ние	R	P_a (>0.7)	P_i	Виды активности
2-ароилциклогексаноны				
1	4-Br C ₆ H ₄	0,799	0,034	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,791	0,028	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,759	0,003	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,744	0,017	Feruloyl esterase inhibitor
		0,744	0,037	Mucomembranous protector

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,740	0,030	Antineurotic
		0,714	0,046	CYP2J substrate
2	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,861	0,012	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,833	0,014	CYP2J substrate
		0,826	0,014	Antieczematic
		0,824	0,025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,802	0,004	Carminative
		0,775	0,042	CYP2C12 substrate
		0,764	0,015	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,756	0,033	Mucomembranous protector
		0,741	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,727	0,027	CYP2J2 substrate
		0,717	0,032	Membrane permeability inhibitor
		0,708	0,009	CYP2B5 substrate
3	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,890	0,007	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,807	0,007	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,806	0,019	Acrocylindropepsin inhibitor
		0,806	0,019	Chymosin inhibitor
		0,806	0,019	Saccharopepsin inhibitor
		0,792	0,004	3-Phytase inhibitor
		0,779	0,004	Alcohol dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,765	0,004	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
		0,754	0,015	Lysase inhibitor

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,752	0,013	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,749	0,016	GST A substrate
		0,749	0,007	L-glutamate oxidase inhibitor
		0,738	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,732	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,720	0,012	Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor
		0,720	0,035	Polyporopepsin inhibitor
		0,710	0,047	CYP2J substrate
		0,703	0,055	Mucomembranous protector
4	3,4- (OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	0,808	0,004	Carminative
		0,800	0,033	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,799	0,019	Antieczematic
		0,793	0,036	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,778	0,022	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,761	0,014	HIF1A expression inhibitor
		0,732	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,717	0,005	MAP kinase stimulant
		0,711	0,007	Cardiovascular analeptic
		0,710	0,016	JAK2 expression inhibitor
		0,708	0,052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,704	0,040	Antineurotic

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
5	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	0,825	0,020	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,793	0,022	CYP2J substrate
		0,791	0,020	Antieczematic
		0,771	0,043	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,742	0,005	Carminative
		0,722	0,047	Mucomembranous protector
		0,710	0,025	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
6	2-фурил	0,799	0,005	Antiallergic
		0,776	0,005	Antiasthmatic
		0,748	0,007	HMGCS2 expression enhancer
		0,743	0,006	Phosphatase inhibitor
		0,777	0,041	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,729	0,046	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,724	0,043	CYP2J substrate
7	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	0,790	0,021	Antieczematic
		0,781	0,039	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,759	0,005	Carminative
		0,756	0,046	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,755	0,005	Cardiovascular analeptic
		0,748	0,033	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,730	0,017	HIF1A expression inhibitor
		0,721	0,030	Membrane permeability inhibitor

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,706	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,702	0,054	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
8	2,4- (Cl) ₂ C ₆ H ₃	0,795	0,022	CYP2J substrate
		0,787	0,038	Phobic disorders treatment
		0,760	0,013	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
		0,753	0,049	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,738	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,731	0,026	CYP2J2 substrate
		0,728	0,042	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,713	0,012	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
2-арилциклопентаноны				
9	4-BrC ₆ H ₄	0,799	0,034	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,791	0,028	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,759	0,003	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,744	0,017	Feruloyl esterase inhibitor
		0,740	0,030	Antineurotic
		0,744	0,037	Mucomembranous protector
		0,714	0,046	CYP2J substrate

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
10	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,861	0,012	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,833	0,014	CYP2J substrate
		0,826	0,014	Antieczematic
		0,824	0,025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,802	0,004	Carminative
		0,775	0,042	CYP2C12 substrate
		0,764	0,015	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,756	0,033	Mucomembranous protector
		0,741	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,727	0,027	CYP2J2 substrate
		0,717	0,032	Membrane permeability inhibitor
		0,708	0,009	CYP2B5 substrate
11	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,890	0,007	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,807	0,007	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,806	0,019	Acrocylindropepsin inhibitor
		0,806	0,019	Chymosin inhibitor
		0,806	0,019	Saccharopepsin inhibitor
		0,792	0,004	3-Phytase inhibitor
		0,779	0,004	Alcohol dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,765	0,004	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
		0,754	0,015	Lysase inhibitor
		0,752	0,013	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
0,749	0,016	GST A substrate		

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,749	0,007	L-glutamate oxidase inhibitor
		0,738	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,732	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,720	0,012	Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor
		0,720	0,035	Polyporopepsin inhibitor
		0,710	0,047	CYP2J substrate
		0,703	0,055	Mucomembranous protector
2-(4-метилбензоил)циклододекан-1-он				
12	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,861	0,012	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,833	0,014	CYP2J substrate
		0,826	0,014	Antieczematic
		0,824	0,025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,802	0,004	Carminative
		0,775	0,042	CYP2C12 substrate
		0,764	0,015	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,756	0,033	Mucomembranous protector
		0,741	0,004	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
		0,727	0,027	CYP2J2 substrate
		0,717	0,032	Membrane permeability inhibitor
		0,708	0,009	CYP2B5 substrate
4,5,6,7-тетрагидроиндазолы				
13	C ₆ H ₅	0,772	0,004	Vascular endothelial growth factor antagonist

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,766	0,004	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
		0,741	0,048	Membrane integrity agonist
		0,717	0,030	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
		0,715	0,045	CYP2J substrate
		0,704	0,054	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
14	4-BrC ₆ H ₄	0,716	0,058	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,712	0,009	HMGCS2 expression enhancer
15	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,722	0,043	CYP2J substrate
16	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,790	0,023	Acrocyllindropepsin inhibitor
		0,790	0,023	Chymosin inhibitor
		0,790	0,023	Saccharopepsin inhibitor
		0,771	0,043	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,740	0,005	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0,729	0,016	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,702	0,022	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
17	3,4- (OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	0,721	0,057	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
18	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–	–	–
19	2-(OCH ₃)	0,786	0,039	Membrane integrity agonist

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
	C ₆ H ₄	0,751	0,048	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,718	0,062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
20	2-фурил	–	–	–
21	2-BrC ₆ H ₄	0,714	0,059	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
22	бензил	0,807	0,035	Membrane integrity agonist
23	CH ₂ - нафтил-1	–	–	–
24	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	0,732	0,062	Phobic disorders treatment
3-R-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пирозолы				
25	C ₆ H ₅	0,772	0,004	Vascular endothelial growth factor antagonist
		0,766	0,004	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
		0,741	0,048	Membrane integrity agonist
		0,717	0,030	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
		0,715	0,045	CYP2J substrate
		0,704	0,054	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
26	4-Br C ₆ H ₄	0,716	0,058	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,712	0,009	HMGCS2 expression enhancer
27	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,722	0,043	CYP2J substrate
28	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,790	0,023	Acrocyllidropesin inhibitor
		0,790	0,023	Chymosin inhibitor

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,790	0,023	Saccharopepsin inhibitor
		0,771	0,043	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,740	0,005	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0,729	0,016	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,702	0,022	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
29	бензил	0,807	0,035	Membrane integrity agonist
30	CH ₂ - нафтил-1	–	–	–
31	2-ClC ₆ H ₄	0,738	0,059	Phobic disorders treatment
		0,722	0,043	CYP2J substrate
32	2- CH ₃ C ₆ H ₄	0,791	0,038	Membrane integrity agonist
		0,721	0,043	CYP2J substrate
33	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	0,732	0,062	Phobic disorders treatment
3-(<i>n</i>-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2H-циклододека[с]пирозол				
34	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,722	0,043	CYP2J substrate
3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы				
35	4-BrC ₆ H ₄	0,787	0,037	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,734	0,018	Feruloyl esterase inhibitor
		0,705	0,039	Antineurotic
36	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,796	0,022	CYP2J substrate
		0,779	0,041	Membrane integrity agonist

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,730	0,045	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,723	0,053	CYP2C12 substrate
		0,712	0,003	Heat shock protein 27 antagonist
		0,704	0,026	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
37	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,875	0,004	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,816	0,028	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,777	0,025	Acrocyllindropepsin inhibitor
		0,777	0,025	Chymosin inhibitor
		0,777	0,025	Saccharopepsin inhibitor
		0,718	0,020	Lysase inhibitor
		0,708	0,021	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,701	0,011	L-glutamate oxidase inhibitor
38	3,4- (OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	0,781	0,039	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,725	0,015	JAK2 expression inhibitor
		0,708	0,008	Antiallergic
		0,703	0,039	Chlordecone reductase inhibitor
39	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	0,781	0,040	Membrane integrity agonist
		0,738	0,003	Heat shock protein 27 antagonist
40	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	0,731	0,054	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,702	0,008	Antiallergic
3-R-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазолы				
41	C ₆ H ₅	0,822	0,031	Membrane integrity agonist

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,790	0,023	CYP2J substrate
		0,789	0,038	Phobic disorders treatment
		0,769	0,043	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,767	0,011	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,751	0,021	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
		0,737	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,718	0,003	Heat shock protein 27 antagonist
		0,717	0,054	CYP2C12 substrate
		0,717	0,029	CYP2J2 substrate
		0,715	0,024	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
42	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,796	0,022	CYP2J substrate
		0,779	0,041	Membrane integrity agonist
		0,730	0,045	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0,723	0,053	CYP2C12 substrate
		0,712	0,003	Heat shock protein 27 antagonist
		0,704	0,026	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
43	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,875	0,004	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,816	0,028	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,777	0,025	Acrocylindropepsin inhibitor
		0,777	0,025	Chymosin inhibitor
		0,777	0,025	Saccharopepsin inhibitor

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,718	0,020	Lysase inhibitor
		0,708	0,021	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,701	0,011	L-glutamate oxidase inhibitor
44	CH ₂ - нафтил-1	0,728	0,055	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
45	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	0,824	0,025	Phobic disorders treatment
3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидроциклододека[с]-изоксазол				
		0,787	0,037	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
46	4-BrC ₆ H ₄	0,734	0,018	Feruloyl esterase inhibitor
		0,705	0,039	Antineurotic
2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы				
47	4-C ₆ H ₄ Br	0,723	0,034	Antineurotic
48	4- CH ₃ C ₆ H ₄	–	–	–
		0,762	0,046	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
49	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,719	0,006	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
		0,704	0,019	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
50	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–	–	–
51	CH ₂ - нафтил-1	–	–	–

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
52	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	–	–	–
2-спиро-(2-Ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолы				
53	4- CH ₃ C ₆ H ₄	0,743	0,029	Antineurotic
		0,727	0,037	Antieczematic
		0,717	0,049	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) in- hibitor
		0,708	0,066	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
54	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,818	0,027	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,737	0,035	Acrocyllindropepsin inhibitor
		0,737	0,035	Chymosin inhibitor
		0,737	0,035	Saccharopepsin inhibitor
55	-	–	–	–
3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины				
56	4-BrC ₆ H ₄	0,749	0,049	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,730	0,008	HMGCS2 expression enhancer
		0,712	0,013	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
57	4- NO ₂ C ₆ H ₄	0,876	0,004	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
		0,809	0,030	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
		0,791	0,011	Lysase inhibitor
		0,786	0,004	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
		0,783	0,004	Alcohol dehydrogenase (acceptor) inhibitor
		0,778	0,006	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

Со- еди- не- ние	R	P _a (>0.7)	P _i	Виды активности
		0,746	0,033	Acrocyllindropepsin inhibitor
		0,746	0,033	Chymosin inhibitor
		0,746	0,033	Saccharopepsin inhibitor
		0,733	0,005	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
		0,717	0,006	3-Phytase inhibitor
		0,709	0,006	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0,708	0,021	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,701	0,011	L-glutamate oxidase inhibitor
Этиловые эфиры 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот				
58	4-BrC ₆ H ₄	0,813	0,004	Centromere associated protein inhibitor
		0,771	0,009	Prolyl aminopeptidase inhibitor
59	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–	–	–

В результате прогнозирования установлено, что некоторые из полученных нами 1,3-дикетонов с большой долей вероятности ($P_a > 0,7$) могут проявить анти-невротическую, противозэкземную, ветрогонную активность, а соединение **6** (2-(фуран-2-карбонил)циклогексан-1-он) возможно, обладает противоаллергическим и противоастматическим действием.

Среди производных синтезированных 1,2-азолов и изоксазолов велика вероятность обнаружения средств для лечения фобических расстройств. Особенно это касается соединений, имеющих хлор во 2 положении фенильного радикала.

Полученные оксазолы, содержащие 3,4-диметокси заместители в фенильном радикале, возможно, обладают антиаллергическим действием.

Среди остальных соединений можно выделить **47** и **53**, они, предположительно обладают антиневротическим действием, а **53** может проявить ещё и противоэземную активность.

Исходя из данных обоих прогнозов (см. раздел 3.1), можно выделить ряд соединений для выявления соответствующих видов активности:

- соединение **6** подвергнуть испытаниям на антиаллергическую и антиастматическую активность;
- соединения **31**, **33**, **45** проверить на возможность использования их в качестве средств, для лечения фобических расстройств.

3.3. Противомикробная активность синтезированных соединений

Для изучения противомикробной активности синтезированных соединений нами было исследовано наличие противомикробной активности у 47 соединений.

Определение противомикробной активности соединений **1 – 7**, **13 – 23**, **35 – 40** проводили в научно-исследовательской лаборатории БАВ ЕНИ ПГНИУ.

Исследование антибактериальной активности проводили на микроорганизмах *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* на штаммах 906, 6538P. Противогрибковое действие изучено на музейном штамме дрожжеподобного грибка *Candida albicans* 264/624.

Антибактериальное действие выявляли методом двукратных серийных разведений в соответствии с методикой изучения противомикробного действия препаратов [114]. Для культивирования бактерий использовали рыбопептонный агар и бульон (рН 7,2 – 7,4). Исходные разведения микробных тел готовили по оптическому стандарту мутности из суточной агаровой культуры. Для определения противомикробного (бактериостатического и бактерицидного) действия микробную взвесь (микробная нагрузка равна $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел в 1 мл питательной среды) вносили в приготовленные разведения препарата в питательной среде. Результаты опытов учитывали после 20 часового (ингибирующее) и 7-суточного (бактерицидное действие) термостатирования при 37 °С.

Исследования противогрибковой активности проводили также методом двукратных серийных разведений. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел в 1 мл питательной жидкой среды Сабуро. Предварительные результаты учитывали после 48 часов термостатирования при 37 °С. Окончательные результаты регистрировали после высева из опытных пробирок на твердую питательную среду Сабуро с последующей выдержкой в термостате 18 – 24 часа при температуре 37 °С.

Противомикробную активность оценивали по минимально действующей концентрации: МИК (минимальная ингибирующая концентрация) и МБК (минимальная бактерицидная концентрация). Максимально испытанная концентрация соединения составила 1000 мкг/мл. Все препараты растворяли в диметилсульфоксиде.

Исследования антимикробной активности 2-ароилциклогексанонов **1 – 7** (таблица 25) показали, что все эти вещества в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Esherichia coli* неактивны. В то же время 5 веществ обладают слабой антигрибковой активностью (500 – 1000 мкг/мл) в отношении *Candida Albicans*, самым активным среди них оказался 2-ароилциклогексанон **2**, активный в концентрации 500 мкг/мл.

Таблица 25. Противогрибковая активность соединений **1 – 7**

Соединение	R	МИК в отношении <i>Candida albicans</i> , мкг/мл
1	4-BrC ₆ H ₄	1000
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	500
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	>1000
4	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–
5	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	>1000
6	2-фурил	>1000

Соединение	R	МИК в отношении <i>Candida albicans</i> , мкг/мл
7	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	–
контроль: ДМСО		рост

Проведенные исследования производных 3-R-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (**13-23**) показали (таблицы 25 - 26), что все 11 испытанных веществ проявляют антибактериальное действие в отношении *Staphylococcus aureus*. По величине МИК наиболее активен 3-(1-нафтилметил)- 4,5,6,7-тетрагидроиндазол **23** (МИК – 0,5 мкг/мл), а также вещества, замещенные в фенильном цикле на 3,4-диметокси- группы (**17**) и 4-бром (**14**), для которых соответствующие показатели равны 3,9 и 2,0 мкг/мл. По величине МБК также наиболее активен 3-(1-нафтилметил)- 4,5,6,7-тетрагидроиндазол **23** (МБК – 2 мкг/мл), **14** (7,8 мкг/мл), у соединения **17** МБК также достаточно высока (31,2 мкг/мл).

По антигрибковому действию наиболее активным оказался индазол, имеющий в своей структуре *n*-толильный радикал (соединение **2**), у которого величины МИК и МБК в отношении *Candida albicans* равны соответственно 3,9 и 31,2 мкг/мл. Высокая МИК в отношении грибка характерна для 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола **23** (2.0 мкг/мл), а также для 4-бром и 2-метокси-замещенных (7,8 мкг/мл).

Практически все вещества не оказывают действия в отношении кишечной палочки, что можно рассматривать как благоприятный фактор, способствующий сохранению микрофлоры кишечника.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что анти-микробная активность характерна для соединений, содержащих 4,5,6,7-тетрагидроиндазольный фрагмент и замещенный фенил или 1-нафтилметильный радикалы в положении 3. Данному виду активности явно способствуют примерно равные по пространственному объему метильный радикал и атом брома, а также

метокси-группы. Полученные результаты показывают перспективность поиска антибактериальных и антигрибковых средств в ряду 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола.

Таблица 25. Противомикробная активность соединений **13 – 16, 18 – 23**

Соединение	R	Противомикробная активность, мкг/мл					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Candida albicans</i>	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
13	C ₆ H ₅	–	–	31.2	62.5	62.5	125.0
14	4- BrC ₆ H ₄	–	–	2.0	7.8	7.8	–
15	4- CH ₃ C ₆ H ₄	–	–	7.8	31.2	3.9	31.2
16	4- NO ₂ C ₆ H ₄	>1000	–	15.6	1000	500.0	–
18	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–	–	15.6	62.5	125.0	>1000
19	2-(OCH ₃)C ₆ H ₄	>1000	–	15.6	31.2	7.8	–
20	2-фурил	>1000	–	<500.0	500.0	125.0	250.0
21	2- BrC ₆ H ₄	–	–	15.6	15.6	62.5	250
22	бензил	–	–	31.2	62.5	125	500
23	CH ₂ -нафтил-1	–	–	0.5	2.0	2.0	62.5
контроль: ДМСО		рост		рост		рост	

Таблица 26. Противомикробная активность соединения **17**

Соединение	R	Противомикробная активность, мкг/мл							
		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>St. epidermidis</i>		<i>St. saprophyticus</i>		<i>Candida albicans</i>	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
17	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	3.9	62.5	>15.6	500.0	250.0	>100	>1000	>500
				<31.2			0.0		<1000

Со- еди- не- ние	R	Противомикробная активность, мкг/мл							
		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>St. epidermidis</i>		<i>St. saprophyticus</i>		<i>Candida albicans</i>	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
контроль: ДМСО		рост		рост		рост		рост	

Исследование антимикробной активности 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов **35 – 40** показало (таблица 27), что все эти соединения неактивны в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, 3 соединения активны (МИК 1000 мкг/мл) в отношении грибка *Candida albicans*.

Таблица 27. Противомикробная активность соединений **35 – 40**

Соединение	R	МИК в отношении <i>Candida albicans</i> , мкг/мл
35	4-BrC ₆ H ₄	–
36	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1000
37	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000
38	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–
39	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1000
40	3,4-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	–
контроль: ДМСО	–	рост

Исследование противомикробной активности соединений **9, 11, 12, 24 – 34, 41, 43, 45 – 48, 51, 52** проводили на кафедре микробиологии ПГФА также методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (таблица 28).

Таблица 28. Противомикробная активность синтезированных соединений

Соединение	R	Противомикробная активность, мкг/мл	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
		МПК	МПК
Производные 2-арилциклопентанона			
9	4-BrC ₆ H ₄	–	–
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	250	125
2-(4-Метилбензоил)циклододекан-1-он			
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	250	250
3-(2,4-Дихлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазол			
24	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	15.6	31
Производные 3-R-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразола			
25	C ₆ H ₅	–	–
26	4-Br C ₆ H ₄	–	–
27	4-CH ₃ C ₆ H ₄	250	500
28	4-NO ₂ C ₆ H ₄	–	1000
29	бензил	500	500
30	CH ₂ -нафтил-1	250	250
31	2-Cl C ₆ H ₄	–	–
32	2-CH ₃ C ₆ H ₄	–	–
33	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	–	–
3-(n-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидроциклододека[с]пиразол			
34	4-CH ₃ C ₆ H ₄	500	1000
Производные 3-арил-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазола			
41	C ₆ H ₅	–	–
43	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1000	1000

Соединение	R	Противомикробная активность, мкг/мл	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
		МПК	МПК
45	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	–	–
3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13-декагидроциклододека[c]-изоксазол			
46	4-Br C ₆ H ₄	–	–
Производные 2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназола			
47	4-Br C ₆ H ₄	500	500
48	4-CH ₃ C ₆ H ₄	250	250
51	1-нафтил	250	250
52	3,4,5- (OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	–	–
контроль: ДМСО		рост	рост

Для определения противомикробной активности химических соединений брали навеску 0,05 г и растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, получая таким образом концентрацию рабочего раствора 1:100. Затем смешивали 1 мл разведения препарата 1:100 и 4 мл мясopептонного бульона (МПБ) для получения раствора 1:500. Для опыта брали ряды пробирок, содержащих по 2 мл МПБ. Методом двукратных серийных разведений последовательно переносили 2 мл раствора из одной пробирки в другую. Брали 1 контрольную пробирку со средой без препарата.

Исследования проводили по отношению к двум видам микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Для заражения использовалась суточная агаровая культура, которая смывалась изотоническим раствором хлорида натрия и доводилась по оптическому

стандарту до концентрации $5 \cdot 10^8$ микробных тел в 1 мл, стандартное разведение доводилось еще до содержания $5 \cdot 10^6$ микробных тел в 1 мл.

По 0,1 мл культуры вносилось в пробирки с разведениями препарата и в контрольные. Бактериальная нагрузка составляла $25 \cdot 10^4$ микробных тел в 1 мл.

После заражения пробирки инкубировали при 37°C .

Учет результатов проводилось через 18-20 часов по наличию роста бактерий (помутнению среды) или его отсутствию за счет антибактериального действия препаратов.

Как видно из таблицы 27, наиболее активным оказался 3-(2,4-дихлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазол **24**, минимальная подавляющая концентрация (МПК) составила 15,6 и 31 мкг/мл по отношению к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* соответственно.

Из двух 2-арилциклопентанонов, прошедших испытания, наиболее активным оказалось п-нитро производное **11** (МПК *Escherichia coli* – 250 мкг/мл и *Staphylococcus aureus* – 125 мкг/мл).

Исследования показали, что наиболее активными среди производных 3-арил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пирозола и 2-амино-4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназола оказались соединения, имеющие в своей структуре 1-нафтилметильный радикал, их МПК по отношению к обоим микроорганизмам составила 250 мкг/мл.

Таким образом, в результате исследования противомикробной активности наиболее перспективными для поиска антимикробных препаратов оказались производные 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола, обладающие выраженным антимикробным действием.

3.4. Анальгетическая активность 2-ароилциклогексанонов и 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов

Анальгетическую активность исследовали на беспородных белых мышах массой 18 – 22 г методом термического раздражения «горячая пластинка» [117]. Исследуемые препараты вводили внутривентриально в виде взвеси в 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг. У интактных животных латентный период оборонительного рефлекса не превышал 10 секунд. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке в ответ на термическое раздражение. В качестве стандартного препарата использовали метамизол натрия в дозе 93 мг/кг, что соответствует ED₅₀ при пероральном введении [118, 119].

На основании полученных данных (таблицы 29 и 30) можно сделать вывод о том, что анальгетическая активность характерна как для исходных дикетонов, так и для соответствующих им бензизоксазолов и повышается при наличии в ароматическом ядре двух метильных или метокси-групп.

Таблица 29. Анальгетическая активность 2-ароилциклогексанонов

Соединение	R	Время оборонительного рефлекса, мин
1	4-BrC ₆ H ₄	16.42 ± 1.99 (p<0.05)
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	16.80 ± 1.90 (p<0.01)
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	19.18 ± 3.52 (p<0.05)
4	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	16.25 ± 4.87 (p>0.05)
5	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	21.74 ± 3.23 (p<0.01)
6	2-фурил	15.19 ± 1.62 (p>0.05)
7	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	19.06 ± 3.86 (p<0.05)
контроль: 2% крахмальная слизь		10.75 ± 1.63
метамизол натрия		17.58 ± 1.11 (p<0.01)

Таблица 30. Анальгетическая активность 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов

Соединение	R	Время оборонительного рефлекса, мин
35	4-BrC ₆ H ₄	18.70 ± 2.80 (p<0.05)
36	4-CH ₃ C ₆ H ₄	19.90 ± 3.20 (p<0.05)
37	4-NO ₂ C ₆ H ₄	17.82 ± 2.40 (p<0.05)
38	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	20.56 ± 2.03 (p<0.001)
39	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	19.26 ± 3.50 (p<0.05)
40	3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	16.80 ± 1.90 (p<0.05)
контроль: 2% крахмальная слизь		10.75 ± 1.63
метамизол натрия		17.58 ± 1.11 (p<0.01)

Полученные результаты показывают перспективность поиска анальгетических средств в ряду 2-ароилциклогексанонов и соответствующих им 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов.

3.5. Гипогликемическая активность синтезированных соединений

Скрининговые исследования гипогликемической активности соединений выполнены на самцах белых нелинейных крыс массой 200-220г. В каждой группе эксперимента было по 6 животных.

Изучаемые вещества с учетом малого количества их субстанции инъецировали внутрибрюшинно на 1% крахмальной слизи в скрининговой дозе 25 мг/кг [120]. В контрольной серии опыта животным вводили эквивалентные количества крахмальной слизи.

Содержание глюкозы в крови крыс определяли глюкозооксидазным методом [121] на биохимическом анализаторе StatFax 4500 до, а также спустя 3 и 5 час после введения соединений. В качестве эталона сравнения использовали пероральный противодиабетический препарат гликлазид («Диабетон», Servier, лекарственная форма – таблетка), вводимый через рот в аналогичной дозе.

Поскольку изучение действия сахароснижающих веществ на животных проводилось, согласно существующим рекомендациям, натошак, представляло интерес специальное исследование их ответной реакции на голодание. Для этих целей у животных определяли интенсивность снижения гликемии на фоне лишения пищи при свободном питьевом режиме. Во время между экспериментами их кормили дважды в сутки: в 9-10 утра и 19-20 вечера. Накануне опыта после утреннего кормления пищу, как обычно, оставляли в клетках, вечером же ее остатки изымали и животные, таким образом, включались в эксперимент спустя 12-14 часов голодания [120, 122].

При оценке специфической активности соединений, помимо достоверности отличий по сравнению с контролем, учитывалась стабильность их гипогликемического действия. Вещества с выраженным эффектом обеспечивали его сохранение на протяжении всего периода наблюдения, соединения с умеренным действием – только в одной временной точке.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере «Pentium-4». Результаты исследований обработаны статистически с определением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего M , ошибки среднего m и достоверного уровня значимости p [123]. Минимальный уровень статистической значимости различий принимали соответствующим $p \leq 0,05$. Статистические расчёты выполнялись при помощи программы MS Excel 2007.

Крысы содержались на стандартном пищевом режиме в условиях вивария. Исследования выполнены в соответствии с Европейской конвенцией по защите и использованию позвоночных животных для экспериментальных и других целей EST №123 (1986 г.), ст. 37 и ст. 40 Федерального закона «О лекарственных средствах» (1998 г.), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и требованиями Фармкомитета РФ к проведению доклинических испытаний [124, 120].

В ряду производных 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола достоверное гипогликемическое действие отмечено у соединений **18** – **21** (таблица 31). Наиболее выраженным эффектом при этом обладали вещества **19** (ОСН₃-радикал во 2 положении) и **21** (Br-радикал во 2 положении), уменьшавшие уровень глюкозы в крови животных на 16,6-32,7% за 3 часа и на 13,7-32,7% за 5 часов эксперимента. Причем, соединение **21** в конце исследования по выраженности специфического действия превосходило эталон сравнения гликлазид. Что касается вещества **14** (СН₃-радикал в 4 положении), то оно проявило умеренный эффект, снижая у животных уровень гликемии лишь через 3 часа наблюдения.

Таким образом, наиболее выраженным гипогликемическим действием обладали соединения, имеющие заместитель только во 2 положении.

Таблица 31. Гипогликемическая активность 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов.

Соединение	R	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
		исходный	ч/з 3 часа	ч/з 5 часов	3 часа	5 часов
14	4-BrC ₆ H ₄	4,42 ±0,13	4,27 ±0,15	4,10 ± 0,11	-3,39 ±1,08	7,24 ±3,49
15	4-СН ₃ С ₆ H ₄	4,20 ±0,16	4,22 ±0,21	3,85 ±0,24	+0,48 ±5,93	-8,33 ±4,16
16	4-NO ₂ С ₆ H ₄	4,68 ±0,23	4,67 ±0,21	4,43 ±0,19	-0,21 ±5,48	-5,34 ±4,05
18	2,4- (СН ₃) ₂ С ₆ H ₃	4,17 ±0,18	3,62 ±0,21	3,98 ±0,27	-13,19 ±3,05* ^o	-4,56 ±7,04
19	2- (ОСН ₃)С ₆ H ₄	4,38 ±0,11	2,95 ±0,13	3,78 ±0,16	-32,65 ±3,81*	-13,70 ±2,56*
21	2-BrC ₆ H ₄	4,28 ±0,23	3,57 ±0,21	2,88 ±0,18	-16,59 ±4,42*	-32,71 ±6,68* ^o

Соединение	R	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
		исходный	ч/з 3 часа	ч/з 5 часов	3 часа	5 часов
Гликлазид		4,23 ±0,15	3,17 ±0,10	3,62 ±0,10	-25,06 ±1,40*	-14,42 ±2,58*
Контроль		4,00 ±0,16	3,80 ±0,15	3,75 ±0,18	-5,00 ±2,02	-6,25 ±1,13

Примечание: *-достоверность отличий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$;
° - достоверность отличий по сравнению с гликлазидом при $p \leq 0,05$.

3.6. Острая токсичность некоторых соединений

Определение средней летальной дозы (LD_{50}) проводили по методу Г.Н. Першина [114] путем однократного перорального введения и наблюдения за поведением и гибелью животных в течение 7 суток.

LD_{50} соединений **17, 21 – 23** оказалась более 1000,0 мг/кг. Таким образом, данные соединения относятся по классификации К.К. Сидорова [135] к малотоксичным соединениям.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР- ^1H зарегистрированы на приборе Bruker 300 (300 МГц), Bruker DRX500 (500 МГц) и Mercury – 300 88 (300 МГц). В качестве растворителей использовали дейтерированный хлороформ и диметилсульфоксид, внутренний стандарт ГМДС (0.05 м.д.). ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле и хлороформе. Масс-спектры записаны на приборе Finigan MAT INCOS 50(70эВ, ЭУ). Для интерпретации спектров использована литература [111, 128 – 132].

Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон-этанол-хлороформ, 1:3:6 или хлороформ-ацетон, 9: 1, проявление в ультрафиолете или парами брома.

Элементный анализ выполнен на приборе Leco Corporation CHNS.

Рентгеноструктурное исследование соединения **36**

Кристаллы соединения **36** принадлежат к моноклинной сингонии: $a = 8.279(17)$, $b = 11.382(2)$, $c = 24.807(5)$ Å, $\beta = 91.00(3)^\circ$, $V = 2337,2(8)$ Å³, $M 213.27$, d выч. = 1.212 г/см³, $Z = 8$, пространственная группа $P 2_1/c$. Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом 4-кружном дифрактометре KM-4 (KUMA DIFFRACTION) с χ -4, геометрией методом $\omega/2\theta$ сканирования на монокроматированном MoK α -излучении ($2\theta \leq 50$). Всего измерено 4964 независимых отражений [$R(\text{int}) = 0.0276$]. Поправки на поглощение не вводили ($\mu = 0.076$ мм⁻¹). Структура определена прямым методом по программе SIR 92 [133] с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Все атомы водорода заданы геометрически. Полноматричное анизотропное (неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL-97 [134] завершено при $R_1 = 0.0579$ по 3661 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$. $\text{Goof} = 1.005$.

Рентгеноструктурное исследование соединения 55

Кристаллы соединения **55**: а 8.634 (3), b 19.872 (4), с 14.461 (3) Å, α 90, β 104.97 (3), γ 90°, V 2396.9 (8) Å³, M 434.56, d_{выч} 1.204 г/см³. Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом четырехкружном дифрактометре КМ-4 с χ-геометрией методом ω/2Θ сканирования на монохроматизированном MoKα-излучении (2Θ ≤ 25.1 %). Всего измерено 4036 независимых отражений. Поправки на поглощение не вводили (μ 0.073 мм⁻¹). Структура определена прямым методом по программе SIR92 [133] с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Атомы водорода метильных и ароматических групп заданы геометрически, остальные выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Полноматричное анизотропное (неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL-97 [134] завершено при R₁ 0.1045, wR₂ 0.2103 по 4215 отражениям с I ≥ 2σ(I) и R₁ 0.3386, wR₂ 0.3160 по всем 4036 отражениям. Goof 0.917.

4.1. Методика синтеза бициклических 1,3-дикетонов

2-ароилциклогексаноны и 2-ароилциклопентаноны (1 – 11) и 2-(4-метилбензоил)циклододекан-1-он (12)

В трехгорлой колбе на 250 мл, снабженной капельной воронкой, обратным холодильником и мешалкой, смешивают 0,1 моля енамина, 0,12 моля высушенного над натрием триэтиламина и 150 мл сухого бензола. Нагревают на водяной бане до 35 °С и медленно прибавляют по каплям 0,12 моля хлорангидрида карбоновой кислоты. Оставляют еще на 1 час при 35 °С и затем на ночь при комнатной температуре. Добавив 50 мл 20 %-ой соляной кислоты, кипятят с обратным холодильником. После этого бензольный слой промывают водой до нейтральной реакции. Добавляя разбавленный раствор NaOH, устанавливают в водном слое pH 5-6 и дважды извлекают бензолом. Соединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, отгоняют бензол. В случае, если остаток кристаллический, его от-

фильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из петролейного эфира (70 – 100 °С) в случае маслянистого остатка с ним работают без очистки.

4.2. Методики синтеза гетероциклических соединений на основе бициклических 1,3-дикетонов

3-R-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы (13 – 24), 3-R-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолы (25 – 33), 3-(*n*-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2*H*-циклододека[с]пиразол (34)

К раствору 0,01 моль соответствующего дикетона в 10 мл пропанола-2 прибавляют 0,7 мл (0,015 моль) 70% раствора гидразингидрата. Смесь кипятят 30 минут, охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл ледяной воды. Выпавший осадок кристаллического основания отфильтровывают и сушат (**15, 16, 18, 27, 34**). Основания, образующиеся в виде масла (все остальные) экстрагируют эфиром 3 раза по 30 мл, эфирную вытяжку сушат NaOH. Кристаллические основания **15, 16, 18, 27, 34** растворяют в 100 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлориды, которые отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. В случае маслянистых оснований эфир отгоняют, остаток растворяют в 100 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы (35 – 40), 3-арил-5,6-дигидро-циклопента[с]изоксазолы (41 – 45) и 3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидроциклододека[с]изоксазол (46)

К раствору 0,01 моль соответствующего дикетона в 10 мл пропанола-2 прибавляют раствор смеси 1,40 г (20 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в смеси с 0,8 г (20 ммоль) NaOH. Смесь кипятят 30 минут, охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-пропанола

2-амино-4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы (47 – 52)

Смесь 10 ммоль соответствующего дикетона и 1.81г (10 ммоль) карбоната гуанидина кипятят в 25 мл толуола в течение двух часов. Растворитель отгоняют на водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток обрабатывают избытком раствора NH_3 , далее ледяной водой, образующийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из фракции петролейного эфира с температурой кипения 70 – 100 °С.

2-спиро-(2-Ароилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолы (53, 54) и 1-(2,4-Диметилбензоил)-5-(2,4-ксилил)-1H-бензо[b]1,4-дiazепин 55.

Соответствующие кетоны в количестве 10 ммоль кипятят с 1.08г (10 ммоль) *o*-фенилендиамина в 10 мл ледяной уксусной кислоты в течение 30 минут. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывая небольшим количеством аммиака, а затем снова водой, сушат и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины (56, 57)

Смесь 10 ммоль соответствующего дикетона и 1.25г (12 ммоль) ацетата формамида кипятят в 25 мл толуола в течение двух часов. Растворитель отгоняют на водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток обрабатывают избытком раствора NH_3 , далее ледяной водой, образующийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из фракции петролейного эфира с температурой кипения 70 – 100 °С.

Этиловые эфиры 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот (58, 59)

Смесь 10 ммоль соответствующего дикетона и 1.67 г (12 ммоль) гидрохлорида глицина кипятят в 10 мл ДМФА в течение 30 минут. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из фракции петролейного эфира с температурой кипения 70 – 100 °С.

ВЫВОДЫ

1. На основе реакции ацилирования циклических енаминов предложен метод синтеза 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов. Обнаружено, что полученные соединения дают устойчивые гидрохлориды, что делает их перспективными для биологического скрининга.
2. Разработан метод синтеза 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, заключающийся во взаимодействии бициклических 1,3-дикетонов с гидроксиламином. Полученные соединения проявили анальгетическую активность.
3. На примере 2-(2,4-диметилбензоил)-циклогексанона обнаружено превращение под действием о-фенилендиамина при кипячении в уксусной кислоте: образование производного 1,4-добензазепина с последующим ацилированием остатком 2,4-диметилбензойной кислоты.
4. Реакцией бициклических 1,3-дикетонов с ацетатом формамида и карбонатом гуанидина получены соответствующие 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы
5. Кипячением 2-арилциклогексанонов с гидрохлоридом этилглицината в среде диметилформамида синтезированы этиловые эфиры 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновой кислоты.
6. В результате биологических испытаний запатентованы:
 - а. 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, обладающий противомикробными свойствами
 - б. 3-(2-бромфенил) и 3-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлориды обладающие противомикробным действием
 - в. 3-(3,4-диметоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид в качестве анальгетического и противомикробного средства.
7. Для углубленного исследования рекомендован 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, обладающий антимикробным действием (МИК / МБК для *Staphylococcus aureus* 0.5 / 2.0 мкг/мл; для *Candida albicans* 2.0 / 62.5 мкг/мл)

Список используемой литературы

1. Уоринг, А.Дж. Общая органическая химия / А.Дж. Уоринг; под ред. Дж.Ф. Стоддарта; пер. с англ. С.В. Яроцкого; под ред. Н.К. Кочеткова и А.И. Усова – М.: Химия, 1982. – Т.2 – С. 627–633.
2. Хаузер, Ч.Р. Ацилирование кетонов с образованием β -дикетонов или β -кетопальдегидов / Ч.Р. Хаузер, Ф.В. Свемер, Дж.Т. Адамс; под общ. ред. Р. Адамс; пер. с англ. Н.К. Кочеткова и А.Ф. Платэ; под ред. Ю.А. Арбузова // Органические реакции: сб. науч. тр. – М.: Издательство иностранной литературы, 1956. – Вып. 8. – С. 90–332.
3. Вацуро, К.В. Именные реакции в органической химии / К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко – М.: Химия, 1976. – С. 212-213.
4. Ли, Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы химических реакций / Дж.Дж. Ли; пер. с англ. В.М. Демьянович – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006 – С. 163.
5. Enamines: Synthesis, structure and reactions / ed. A.G. Cook – New York: Marcel Dekker, 1969. –515 p.
6. Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of Enamines / ed. Z. Rappoport, Chichester: John Wiley & Sons, 1994. – 1683 p.
7. Stefane, V. Selective Addition of Organolithium Reagents to BF_2 -Chelates of β -Ketoesters / V. Stefane // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12. – № 13. – P. 2900–2903.
8. Шмушкович, Д. Енамины / Д. Шмушкович; пер. с англ. Я.Ф. Комиссарова; под ред. И.Л. Кнунянца // Успехи органической химии – М.: Мир, 1966. – Т. 4 – С. 5–123.
9. Hünig, S. Acylierung von Enaminen / S. Hünig, H. Hoch // Preparative Organic Chemistry – Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1970. – Vol. 14/3 – P. 235-293.
10. Kel'in, A.V. Recent Advances in the Synthesis of 1,3-Diketones / A.V. Kel'in // Curr. Org. Chem. – 2003. – Vol. 7. –№ 16. – P. 1691–1711.

11. Граник, В.Г. Успехи химии енаминов / В.Г. Граник // Успехи химии. – 1984 – Т. 54. – № 4. – С. 651.
12. Dyke, S.F. The Chemistry of Enamines / S.F. Dyke – London: Cambridge Univ. press, 1973. – 93 p.
13. Органикум. Практикум по органической химии: руководство к практ. занятиям / Г. Беккер[и др.]; пер с нем. В.М. Потапова и С.В. Пономарева – М:Мир, 1979 –Т. 2. – 442 с.
14. HMG-CoA reductase inhibitors: design, synthesis, and biological activity of tetrahydroindazole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid sodium salts / P. J. Connolly, C.D. Westin, D.A. Loughney, L.K. Minor // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36. – № 23 – P. 3674–3685.
15. Mild and efficient pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT)-catalyzed C-acylations of enol silyl ethers or ketene silyl (Thio)acetals with acid chlorides / A. Iida, J. Osada, R. Nagase, T. Misaki, Y. Tanabe // Org. Lett. – 2007. – Vol. 9. – № 10. – P. 1859–1862.
16. Chemistry of carbanions. XXII. C- vs. O-acylation of metal enolates / H.O. House, R.A. Auerbach, M. Gall, N.P. Peet // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38. – № 3. – P. 514–522.
17. Beck, A.K. 1,3-diketones by 1:1-reactions of Li-enolates with acid chlorides generation of kinetic enolates with mesityl lithium / A.K. Beck, M.S. Hoekstra, D. Seebach // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 18. – № 13. – P. 1187–1190.
18. New Methyl Dehydroabietate Derivatives: Synthesis and Structural Characterization / A.J.D. Silvestre, S.M.C. Monteiro, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, V.M.S. Felix, P. Ferreira, M.G.B. Drew // Monatshefte für Chemie / Chemical Mon. – 1998. – Bd. 129. – № 11. – P. 1183–1197.
19. Direct synthesis of 1,3-diketones by Rh-catalyzed reductive alpha-acylation of enones / K. Sato, S. Yamazoe, R. Yamamoto, S. Ohata, A. Tarui, M. Omoto, I. Kumadaki, A. Ando // Org. Lett. – 2008. – Vol. 10. – № 12. – P. 2405–2408.

20. A Facile Route to Convert Acetylacetone into Other β -Diketones with Acyl Chlorides Promoted by Samarium Triiodide / W. Hao, Y. Zhang, T. Ying, P. Lu // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26. – № 12. – P. 2421–2427.
21. Efficient synthesis of 2-aryl-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-ones / O. Renault, J. Guillon, P. Dallemagne, S. Rault // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – № 5. – P. 681–683.
22. Normal and Abnormal Heme Biosynthesis. 2.1 Synthesis and Metabolism of Type-III Pentacarboxylic Porphyrinogens: Further Experimental Evidence for the Enzymic Clockwise Decarboxylation of Uroporphyrinogen-III / T.D. Lash, U.N. Mani, E.A. Lyons, P. Thientanavanich, M.A. Jones // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – № 2. – P. 478–487.
23. Nahm, S. N-methoxy-N-methylamides as effective acylating agents / S. Nahm, S.M. Weinreb // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Vol. 22. – № 39. – P. 3815–3818.
24. Hanamoto, T. A facile entry to β,δ -diketo and syn- β,δ -dihydroxy esters / T. Hanamoto, T. Hiyama // *Tetrahedron Lett.* – 1988 – Vol. 29. – № 49. – P. 6467–6470.
25. Stereoselective Reduction of β,δ -Diketo Esters. A Novel Strategy for the Synthesis of Artificial HMG-CoA Reductase Inhibitors / T. Hiyama, G.B. Reddy, T. Minami, T. Hanamoto // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1995. – Vol. 68. – № 1. – P. 350–363.
26. Ying, T. β -Diketone Synthesis by Reaction of α -Haloketones with Acid Chlorides or Acid Anhydrides Promoted by Samarium Triiodide / T. Ying, W. Bao, Y. Zhang // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26. – № 15. – P. 2905–2909.
27. Ying, T. An alternative route to 1,3-diketones promoted by samarium diiodide / T. Ying, W. Bao, W. Xu // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – № 22. – P. 3885–3886.
28. Chen, R. A Novel Synthesis of 1,3-Diketones by Reaction of an α -Bromoketone with Acyl Chlorides Promoted by Gallium Triiodide / R. Chen, H. Wu, Y. Zhang // *J. Chem. Research (S)* – 1999. – P. 666–667.

29. Synthesis of 1,3-Dicarbonyl Compounds by the Oxidation of 3-Hydroxycarbonyl Compounds with Corey-Kim Reagent / S. Katayama, K. Fukuda, T. Watanabe, M. Yamauchi // *Synthesis* – 1988 – Vol. 1988. – № 3. – P. 178–183.
30. Provent, C. Screening of Various Procedures for the Oxidation of A 1,3-Diol with A 2-Benzyllic Position; How to Obtain the 1,3-Diketone? / C. Provent, P. Chautemps, J.-L. Pierre // *Synth. Commun.* – 1995. – Vol. 25. – № 13. –P. 1907–1912.
31. Harris, T. M. Synthesis of polyketide-type aromatic natural products by biogenetically modeled routes / Harris T.M., Harris C.M. // *Tetrahedron.* – 1977. – Vol. 33. – P. 2159–2185.
32. Ellis G. P. (ed.). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* / ed. G.P. Ellis – NJ:Wiley-Interscience, 1977. – Vol. 31. – 1376 p.
33. Джоуль, Дж. Основы химии гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, Г. Смит; пер. с англ. Е.С. Головчинской; под ред. В.Г. Яшунского – М.: Мир, 1975 – 398 с.
34. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист; пер. с англ. Карчавы А.В. и Зайцевой Ф.В.; под ред. Юровской М.А. – М: Мир, 1996. – 463 с.
35. Пешкова, В.М. β-Дикетоны / В.М. Пешкова, Н.В. Мельчакова - М: Наука, 1986. – 200 с.
36. Yet, L. Pyrazoles / L. Yet // *Compr. Heterocycl. Chem.* III. – 2008. – Vol. 4. – P. 1–141.
37. Смит, В.А. Основы современного органического синтеза : учебное пособие / В.А. Смит, А.Д. Дильман. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.
38. Singh, S.P. The reaction of aryl and heteroarylhydrazines with aryl-trifluoromethyl β-diketones / Singh S.P., Kumar V. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – Vol. 43. – № 4. – P. 1003–1014.

39. SmCl₃-catalyzed C-acylation of 1,3-dicarbonyl compounds and malononitrile / Shen Q., Huang W., Wang J., Zhou X. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9. – № 22. – P. 4491–4494.
40. Synthesis of steroidal heterocyclic compounds from a claisen condensation product of a 6-keto sterol / S.U. Siddiqui, U.M. Rao, M. Srinivas, A.H. Siddiqui // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1992. – Vol. 24. – № 3. – P. 355–358.
41. Hombrecher, H.K. Synthesis of Pyrroles via Ethyl N -(3-Oxo-1-alkenyl)glycinates / H.K. Hombrecher, G. Horter // *Synthesis.* – 1990. – Vol. 1990. – № 05. – P. 389–391.
42. Синтез 3-арилазо-1H-пиридазин-4-онов из дифторборных хелатов 1,3-дикетонов / И.В. Кравцов, П.А. Беляков, С.В. Баранин, В.А. Дорохов // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* – 2007. – Вып. 8. – С. 1502–1506.
43. Preparation of Ethyl 3,5-Disubstituted Pyrrole-2-carboxylates from 1,3-Diketones and Ethyl Glycinate Hydrochloride / S. Mataka, K. Takahashi, Y. Tsuda, M. Tashiro // *Synthesis.* – 1982. – Vol. 1982. – № 02. – P. 157–159.
44. Valizadeh, H. Efficient and convenient method for the synthesis of isoxazoles in ionic liquid / H. Valizadeh, M. Amiri, H. Gholipur // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – Vol. 46. – № 1. – P. 108–110.
45. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В.Г. Карцева – М.: IBS PRESS, 2003. – Т. 1. – 621 с.
46. Synthesis, docking studies and anti-inflammatory activity of 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives / O. Rosati, M. Curini, M.C. Marcotulio, A. Macchiarulo, M. Perfumi, L. Mattioli, F. Rismondo, G. Gravotto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – № 10. – P. 3463–3473.
47. Синтез 5-ароилметилпиразолов и их гидразонов из дифторборных хелатов ароилацетонов / В.А. Дорохов, И.В. Кравцов, П.А. Беляков, С.В. Баранин // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* – 2006. – Вып. 5. – С. 867–871.

48. Conversions of 2-(2-Oxo Cyclohexylcarbonyl)Benzoic Acid Derivatives to Pyrazolo[5,1-a]Isoindole and Pyrimidine Ring / J.G. Wolf, Z.V. Voitenko, O.A. Pokholenko, I.S. Kondratov, V.O. Kovtunencko, C. André // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2005. – Vol. 180. – № 1. – P. 163–177.
49. Tetrahydroindazole derivatives as ligands for GABA-A α 5 receptors [Текст]: пат. US6395905B1 США: МПК А61Р25/28 / Н.Д. Bryant, М.С. Chambers; заявитель и патентообладатель Merck Sharp & Dohme Ltd. – № US 09/868,432; заявл. 5.01.2000; опубл. 28.05.2002.
50. Озол, Я. Я. Реакция 2-ароил-1-циклогексанонов и их б-амино-производных с гидразинами / Я.Я. Ozol, Е. Е. Липинш, Г.Я. Дубур // *ХГС* – 1975. – Т. 11, – № 11. – С. 1545–1549.
51. Kumar, V. ChemInform Abstract: Reaction of Hydrazines and Hydroxylamine with Trifluoromethyl- β -diketones: Synthesis of Trifluoromethylpyrazole and Isoxazole Derivatives / V. Kumar, R. Aggarwal, S.P. Singh // *ChemInform.* – 2009. – Vol. 40. – № 11. – P. 2893–2929.
52. Aggarwal, R. Some novel observations on the reaction of 2-hydrazino-3-methylquinoxaline with trifluoromethyl- β -diketones / R. Aggarwal, R. Kumar, S.P. Singh // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – Vol. 130, – № 10. – P. 886–893.
53. Kumar, R. Synthesis, spectral studies and biological activity of 3H-1, 5-benzodiazepine derivatives / R. Kumar, Y.C. Joshi // *Arkivoc.* – 2007. – Vol. 2007. – № 13. – P. 142.
54. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторалкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепинов / О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, М.А. Кравченко, В.И. Салоутин // *Хим.-фарм. ж.* – 2011. – Т. 45. – №2. – С. 13-16.
55. Synthesis and antibacterial properties of β -diketone acrylate bioisosteres of pseudomonic acid A / I. Bennet, N.J.P. Broom, R. Cassels, J.S. Elder, N.D. Masson, P.J. O'Hanlon // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9. – № 13. – P. 1847–1852.

56. Sheikh, J. Antibacterial, antifungal and antioxidant activity of some new water-soluble β -diketones / J. Sheikh, T.B. Hadda // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 22. – № 2. – P. 964–975.
57. Synthesis, biopharmaceutical characterization, antimicrobial and antioxidant activities of 1-(4'-O- β -D-glucopyranosyloxy-2'-hydroxyphenyl)-3-aryl-propane-1,3-diones / J. Sheikh, A. Parvez, H. Juneja, V. Ingle, Z. Chohan, M. Youssoufi, T.B. Hadda // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – № 4. – P. 1390–1399.
58. Antiviral activity of some β -diketones. 4. Benzyl diketones. In vitro activity against both RNA and DNA viruses / G.D. Diana, P.M. Carabateas, R.E. Johnson, G.L. Williams, F. Pancis, J.C. Collins // *J. Med. Chem.* – 1978. – Vol. 21. – № 9. – P. 889–894.
59. Crouse, G.D. Polyfluoro 1,3-diketones as systemic insecticides / G.D. Crouse, M.J. McGowan, R.J. Boisvenue // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – № 9. – P. 2148–2151.
60. Nishiyama, T. Antioxidative activity and active site of 1,3-indandiones with the β -diketone moiety / T. Nishiyama, S. Shiotsu, H. Tsujita // *Polym. Degrad. Stab.* – 2002. – Vol. 76. – № 3. – P. 435–439.
61. Potential prophylactic antitumor activity of retinylidene 1,3-diketones / Acton N., Brossi A., Newton D. // *J. Med. Chem.* – 1980. – Vol. 23. – № 7. – P. 805–809.
62. A UVA filter (4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane): photoprotection reflects photophysical properties / I. Andrae, A. Bringen, F. Bohm, H. Gonzenbach, T. Hill, L. Mulrou, T.G. Truscott // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* – 1997. – Vol. 37. – № 1-2. – P. 147–150.
63. Herbicidal bicyclic 1,3-diketone derivatives [Текст]: пат. WO1989012041A1 Международный: МПК A01N37/08, C07C251/42 / A.J. Liepa, K.N. Winzenberg; заявитель и патентообладатель Dunlena Pty Ltd. – № PCT/AU1989/000237; заявл. 29.05.1989; опубл. 14.12.1989.
64. Tricyclic Pyrazoles. Part 1: Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,4-Dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-based Ligands for CB1 and CB2 Cannabinoid

- Receptors / J. Mussinu, S. Ruiu, A.C. Mule, A. Pau, M.A.M. Carai, G. Loriga, G. Murineddu, G. A. Pinna // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – № 2. – P. 251–263.
65. Tricyclic pyrazoles. Part 2: Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole-based ligands for cannabinoid receptors / G. Murineddu, S. Ruiu, J. Mussinu, G. Loriga, G.E. Grella, M.A.M. Carai, P. Lazzari, Luca Pani, G.A. Pinna // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – № 9. – P. 3309–3320.
66. Tetrahydroindole derivatives and tetrahydroindazole derivatives, and use thereof [Текст]: пат. WO2006133634A1Международный: МПК C07D401/04, A61K31/404 / Y. Wang, M. Xia, G. Xing, T. Zhang; заявитель и патентообладатель Y. Wang, M. Xia, G. Xing, T. Zhang. – № PCT/CN2006/001281; заявл. 12.06.2006; опубл. 21.12.2006.
67. Substituted pyrazole sigma receptor antagonists [Текст]: пат. US7829559B2 США: МПК A61K31/535 / J. C. Arjona, M. R. Cuberes-Altisent, J. Holenz, D. Martínez-Olmo, D. Vaño-Domenech; заявитель и патентообладатель Laboratorios Del Dr. Esteve, S.A. – № US 11/574,364; заявл. 29.12.2005; опубл. 9.11.2010;
68. Tetrahydroindazole, tetrahydrocyclopentapyrazole, and hexahydrocycloheptapyrazole compounds and their use as hmg-coa reductase inhibitors [Текст]: пат. CA2075459A1 Канада: МПК C07D231/54, A61P9/10 / P.J. Connolly, M.P.Wachter; заявитель и патентообладатель P.J. Connolly, O.P. Corporation, M.P. Wachter. – № CA 2075459; заявл. 6.09.1992; опубл. 9.02.1993;
69. Cyclopentyl- and cycloheptylpyrazoles [Текст]: пат. US8252826B2 США: МПК A61K31/41, C07D231/10 / G. M. Benson, K. Bleicher, U. Grether, B. Kuhn, H. Richter, S. Taylor; заявитель и патентообладатель Hoffmann-La Roche Inc. – № US 13/050,031; заявл. 17.03.2011; опубл. 28.08.2012;

70. New 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives as paddy field herbicides / T. Hwang, H.R. Kim, D.J. Jeon, K.S. Hong, J.H. Song, C.K. Chung, K.Y. Cho // *Pest Manag. Sci.* – 2005. – Vol. 61. – № 5. – P. 483–490.
71. Herbicidal 2-(5-isoxazolinylyl methyloxyphenyl) -4,5,6,7-tetrahydro -2h-indazole derivatives [Текст]: пат. WO2000050407A1 Международный: МПК C07D413/12, A01N43/80 / К.У. Cho, D.J. Jeon, H.R. Kim, К.М. Kim, J.N. Lee, E.К. Ryu, J.H. Song; заявитель и патентообладатель К.У. Cho, D. J. Jeon, H. R. Kim, К. М. Kim, Korea Res Inst Chem Tech, J.N. Lee, E.К. Ryu, J.H.Song. – № PCT/KR2000/000152; заявл. 24.02.2000; опубл. 31.08.2000;
72. 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives and herbicides containing them [Текст]: пат. US4695312A США: МПК C07D231/56, A01N43/56 / Y. Hayase, T. Ohtsuka, K. Ide, T. Takahashi; заявитель и патентообладатель Shionogi & Co., Ltd. – № US 06/846,051; заявл. 31.03.1986; опубл. 22.09.1987;
73. Rahman, A. Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa* / A. Rahman, S. Malik // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – Vol. 26. – № 23. – P. 2759–2762.
74. Nigellidine — A new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa* / A. Rahman, S. Malik, S. S Hasan, M.I. Choudhary, C. Ni, J. Clardy // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36. – № 12. – P. 1993–1996.
75. Liu, Y. A new alkaloid and its artificial derivative with an indazole ring from *Nigella glandulifera* / Y. Liu, J. Yang, Q. Liu // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2004. – Vol. 52. – № 4. – P. 454–455.
76. Schmidt, A. Heterocyclic Mesomeric Betaines and Analogs in Natural Product Chemistry . Betainic Alkaloids and Nucleobases / A. Schmidt // *Adv. in Heterocycl. Chemistry* – 2003. – Vol. 85. – № 3. – P. 67-171.
77. Synthesis and biological evaluation of indazole derivatives / R.M. Claramunt, C. Lopez, A. Lopez, C. Perez-Medina, M. Perez-Torralba, I. Alkorta, J. Elquero, G. Escames, D Acuna-Castroviejo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – № 4. – P. 1439–1447.

78. Kaumann, A.J. Indazole as an indole bioisostere: 5-HT₄ receptor antagonism / A.J. Kaumann, F.D. King, R.C. Young // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1992. – Vol. 2. – № 5. – P. 419–420.
79. Use of N-alkylamino-heterocyclic compounds for the treatment of migraine [Текст]: пат. US6635639B2 США: МПК А61Р25/04, С07D409/04 / J. Arora, L. Edwards, M. Issac, A. O'Brien, A. Slassi, A. Tehim, T. Xin; заявитель и патентообладатель Nps Allelix Corp. – № US 10/073,130; заявл. 13.02.2002; опубл. 21.10.2003;
80. Sanger, G.J. Selective and functional 5-hydroxytryptamine, receptor antagonism by BRL 43694 (granisetron) / G.J. Sanger, D.R. Nelson // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 159. – № 2. – P. 113–124.
81. Indazole peptidomimetics as thrombin receptor antagonists [Текст]: пат. US7049297B2 США: МПК С07К5/065, А61К31/416 / H.C.Zhang, B.E. Maryanoff, A. Pandey, R.M. Scarborough; заявитель и патентообладатель Ortho-Mcneil Pharmaceutical, Inc. – № US 10/403,218; заявл. 31.03.2003; опубл. 23.05.2006;
82. Development of dihydropyridone indazole amides as selective Rho-kinase inhibitors / K.B. Goodman, H. Cui, S.E. Dowdell, D.E. Gaitanopoulos, R.L. Ivy, C.A. Sehon, R.A. Stavenger, G.Z. Wang, A.Q. Viet, W. Xu, G. Ye, S.F Semus, C. Evans, H.E. Fries, L.J. Jolivette, R.B. Kirkpatrick, E. Dul, S.S. Khandekar, T. Yi, D.K. Jung, L.L Wright, G.K. Smith, D.J. Behm, R. Bentley, C.P. Doe, E. Hu, D. Lee // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – № 1. – P. 6–9.
83. YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase / C. Wu, F. Ko, S. Kuo, F. Lee, C. Teng // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 116. – № 3. – P. 1973–1978.
84. Synthesis and biological properties of new 5-nitroindazole derivatives / V.J. Aran, C. Ochoa, L. Boiani, P. Buccino, H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzales, D. Montero, J.J. Nogal, A. Gomez-Barrio, A. Azqueta, A.L. de Cerain, O.E. Piro, E.E. Castellano // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – № 9. – P. 3197–3207.

85. Lonidamine: a non-mutagenic antitumor agent / R. Forster, A. Campana, E. D'Onofrio, L. Henderson, P. Mosesso, P.S. Barcellona // *Carcinogenesis*. – 1990. – Vol. 11, – № 9. – P. 1509–1515.
86. Enhancement of radiation response of prostatic carcinoma by lonidamine / S. Dudak, A. Lopez, N. Block, B. Lokeshwar // *Anticancer Res.* – Vol. 16. – № 6B. – P. 3665–3671.
87. Lonidamine analogues and their use in male contraception and cancer treatment [Текст]: пат. WO2006023704A2 Международный: МПК C07D471/02, C07D231/04 / G. I. Georg, J. S. Tash, R. Chakrasali, S. R. Jakkaraj; заявитель и патентообладатель Univ Kansas, Univ Kansas Medical Center, G. I. Georg, J. S. Tash, R. Chakrasali, S. R. Jakkaraj. – № PCT/US2005/029505; заявл. 19.08.2005; опубл. 2.03.2006;
88. Borowicz, K.K. 7-Nitroindazole Differentially Affects the Anticonvulsant Activity of Antiepileptic Drugs Against Amygdala-Kindled Seizures in Rats / K.K. Borowiecz, Z. Kleinrok, S.J. Czuczwar // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41. – № 9. – P. 1112–1118.
89. Itzhak, Y. nNOS inhibitors attenuate methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity but not hyperthermia in mice / Y. Itzhak, J.L. Martin, S.F. Ali // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, – № 13. – P. 2943–2946.
90. Kelly, P.A.T. 7-Nitroindazole Reduces Cerebral Blood Flow Following Chronic Nitric Oxide Synthase Inhibition / P.A.T. Kelly, I.M. Ritchie, D.E. McBean // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 885. – № 2. – P. 295–297.
91. NMDA antagonists block expression of sensitization of amphetamine- and apomorphine-induced stereotypy / J.J. Battisti, C.B. Shreffler, N.J. Uretsky, L.J. Wallace // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2000. – Vol. 67. – № 2. – P. 241–246.
92. NMDA receptor antagonist AP5 and nitric oxide synthase inhibitor 7-NI affect different phases of learning and memory in goldfish / X. Xu, T. Russel, J. Bazner, J. Hanilton // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 889. – № 1-2. – P. 274–277.

93. Holscher, C. 7-Nitro Indazole , a Neuron-specific Nitric Oxide Synthase Inhibitor , Produces Amnesia in the Chick / C. Holscher // Learn. Mem. – 1994. – P. 213–216.
94. Fused heterocyclic isoxazoline derivatives and their use as anti-depressants [Текст]: пат. US7501418B2 США: МПК А61К31/445 / J.I. Andrés-Gil, M.J. Alcázar-Vaca, J.M.Bartolomé -Nebreda, F.J.Fernández-Gadea, M.H.M. Bakker, A.A.H. Megens; заявитель и патентообладатель Janssen Pharmaceutica, N.V. – № PCT/EP2003/050377; заявл. 13.08.2003; опубл. 10.03.2009;
95. Tetrahydrobenzoxazole and tetrahydroindazole derivatives as modulators of the mitotic motor protein [Текст]: пат. US20100022530 A1 США: МПК А61К31/4453, C07D261/20 / K. Schiemann, D. Finsinger, F. Zenke; заявитель и патентообладатель Merck Patent GmbH. – № PCT/EP2007/010122; заявл. 22.11.2007; опубл. 28.01.2010;
96. Novel 1,2-benzisoxazole derivatives [Текст]: пат. EP0094833A2 Европейский: МПК C07D413/12, А61К31/423 / S. Naruto, T. Kadokawa, K. Kawashima; заявитель и патентообладатель Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. – № EP19830302789; заявл. 17.05.1983; опубл. 23.11.1983;
97. Novel benzisoxazole derivatives as potent and selective inhibitors of acetylcholinesterase / A. Villalobos, J.F. Blacke, C.K. Biggers, T.W. Butler, D.S. Chapin, Y.L. Chen, J.L. Ives, S.B. Jones, D.R. Liston, A.A. Nagel, D.M. Nason, J.A. Nielsen, I.A. Shalaby, W.F. White // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – № 17. – P. 2721–2734.
98. Benzisoxazole Derivatives [Текст]: пат. US20080207690A1 США: МПК C07D401/14, А61К31/454 / H. Noguchi, I. Sakurada, C. Uchida, N. Waizumi; заявитель и патентообладатель H. Noguchi, I. Sakurada, C. Uchida, N. Waizumi. – № US 11/814,588; заявл. 15.02.2006; опубл. 28.08.2008;
99. Hasegawa, H. Utilization of zonisamide in patients with chronic pain or epilepsy refractory to other treatments: a retrospective, open label, uncontrolled study in a

- VA hospital / H. Hasegawa // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20. – № 5. – P. 577–580.
100. Benzisoxazole und Benzisothiazolederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen [Текст]: пат. DE1992604474 D1 Германия: МПК C07D275/06 /J. Peglion, J. Vian; заявитель и патентообладатель Adir Et Compagnie. – № DE1992604474; заявл. 08.01.1992; опубл. 12.10.1995;
101. Neue 3-Охо-2,1-benzisoxazol-1(3H)-carboxamide zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen [Текст]: пат. DE19960917 A1 Германия: МПК C07D413/06, C07D261/20 / C. Fuerstner, B. Riedl, J. Ergueden, F. Boes, B. Schmidt, F.J. Van Der Staay, W. Schroeder, K.H. Schlemmer, T. Moriwaki, N. Yoshida; заявитель и патентообладатель Bayer Ag. – № DE1999160917; заявл. 17.12.1999; опубл. 21.06.2001;
102. Combination Therapy with Zidovudine Prevents Selection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants Expressing High-Level Resistance to L-697,661, a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor / S. Staszewski, F.E. Massari, A. Kober, R. Göhler, S. Durr, K.W. Anderson, C.L. Schneider, J.A. Waterbury, K.K. Bakshi, V.I. Taylor, C.S. Hildebrand, C. Kreisl, B. Hoffstedt, W. A. Schleif, H. von Briesen, H. Rübsamen-Waigmann, G.B. Calandra, J.L. Ryan, W. Stille, E.A. Emini, V.W. Byrnes // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 171. – № 5. – P. 1159–1165.
103. Biological evaluation of novel benzisoxazole derivatives as PPAR δ agonists / S. Sakuma, T. endo, T. Kanda, H. Nakamura, S. Yamasaki, T. Yamakawa // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – № 10. – P. 3255–3264.
104. Synthesis of novel 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole derivatives as antiproliferative agents: a structure-activity relationship study / S.B.B. Pasad, K. Vinaya, C.S.A. Kumar, S. Swarup, K.S. Rangappa // *Invest. New Drugs.* – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 534–542.

105. Several 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives were synthesized from treatment of 4-amino-2-hydroxy acetophenone by different aldehyde substitution with the hope that different substituent formed at the third position show significant antimicrobial activity / A. Sharma, S.P. Gupta, N. Upmanyu, S. Jain, G. Gard // *Der Pharma Chem.* – 2011. – Vol. 3. – № 3. – P. 253–264.
106. New synthetic benzisoxazole derivatives as antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory agents / C.M. Shivaprasad, S. Jagadish, T. R.Swaroop, C.D.Mohan, R. Roopashree, K.S.S.Kumar, K.S. Rangappa // *Eur. J. Chem.* – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 402–407.
107. α -substituted benzyl heterocyclic derivatives, intermediates for producing the same, and pesticides containing the same as active ingredient [Текст]: пат. WO1997012863A1 Международный: МПК C07D233/22, A01N43/50 / Н. Kai, Т. Ohtsuka, А. Takase; заявитель и патентообладатель Н. Kai, Т. Ohtsuka, Shionogi & Co, А. Takase. – № PCT/JP1996/002765; заявл. 25.09.1996; опубл. 10.04.1997;
108. New 3-substituted-2,1-benzisoxazoles: Synthesis and antimicrobial activities [Электронный ресурс] / А. Chaker, Е. Najahi, О. Chatriant, А.Valentin, N. Tene, М. Treilhou, F. Chabchou, F. Nerveu // *Arab. J. Chem* – 2013– Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535213003092>
109. Synthesis and in vitro antibacterial activity of cephalosporins with a pyridinium substituent carrying an isoxazole moiety at the C-3 position / Н. Park, Н. Choi, J. Jang, S. Choi, J. Rhee, М. Chang // *Arch. Pharm. Res.* – 2001. – Vol. 24. – № 2. – P. 89–94.
110. Титце, Л Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер; пер. с нем. К.В. Аванесян, Е.Л.Король, И.Д. Цеймах и В.А. Черноиванов; под ред. Ю.Е. Алексеева – М.: Мир, 1999. – 704 с.
111. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / Ю.М. Воловенко [и др.]. – М.: МБФНП (ICSPF), 2011 . – 704 с.

112. Физические методы в химии гетероциклических соединений / ред. Катрицкий А.Р. – Ленинград : Химия, 1966, – с. 109.
113. Nombrecher, H.K. Synthesis of Pyrroles via Ethyl N-(3-Oxo-1-alkenyl)glycinates / H.K. Nombrecher, G. Horter // *Synthesis*. – 1990. – P. 389–391.
114. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971, – С. 109.
115. Машковский, М.Д. Лекарственные средства – М.: Новая волна, 2010, – С. 917 – 924.
116. Зиганшина, Л.Е. Большой справочник лекарственных средств / Л.Е. Зиганшина, В.К. Лепихина, В.И. Петрова; под. ред. Р.У. Хабриева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 – 3344 с.
117. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D. Leimbach // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1953. – Vol. 107. – № 3. – P. 385–393.
118. Колла, В.Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В.Э. Колла, Б.Я. Сыропятов – М.: Медицина, 1998 – С. 14.
119. Сигидин, Я.А. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман – М.: Медицина, 1988 – 240 с.
120. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Миронов А.Н. [и др.]. – Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012 – 944 с.
121. Цюхно, З.И. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З.И. Цюхно, В.Н. Славнов, Н.И. Панченко. – Киев.: Здоровье. – 1981 – 238 с.
122. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. — М.: ВНИЦБАВ, 2000. — 135 с.

123. Правила лабораторной практики: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010г. №708н // Российская газета — 2010. — № 5319
124. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Гос. изд. мед. лит. – 1963 – 151 с.
125. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / С.А. Lipinski, F.Lombardo, В.В. Dominy, P.J. Feeney // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – Vol. 23. – P. 3–25.
126. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, № 10. - С. 21–26.
127. Поройков, В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов // Журн. Рос. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. - 2006. - № 2. - С. 66-75.
128. Беллами, Л. Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Дж. Беллами; пер. с англ. под ред. Ю.А. Пентина. – М.: Изд-во Иностранной литературы, 1963. – 592 с.
129. Казицина, Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс- спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицина, Н.Б. Куплетская. – М.: МГУ, 1979 – 237 с.
130. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч.; пер. с англ. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006 – 438 с.
131. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл; под ред. Н. Сергеева; пер. с англ. Н. Сергеева, Б. Тарасевича. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011 – 560 с.

132. Гордон, А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / А. Гордон, Р. Форд – М.: Мир, 1976 – 541 с.
133. Sir92 - a program for automatic solution of crystal structures by direct methods / A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori and M. Camalli // J. Appl. Cryst. – 1994. – Vol. 27. – P. 435.
134. Sheldrik, G.M. Shelx97. Programs for Crystal Structure Analysis / G.M. Sheldrik // University of Gottingen, Germany 1998. - 2332s.
135. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральном способе введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
136. Ковалевская, В.Т. Прогнозирование риска развития микрососудистых осложнений и полинейропатии при сахарном диабете 2 типа / В.Т. Ковалевская, М.М. Батюшин, В.И. Кудинов, В.П. Терентьев, Ю.А. Рудакова // Сахарный диабет. – 2007. – № 2. С. 29-32.
137. Салтыков, Б.Б. Диабетическая микроангиопатия / Б.Б. Салтыков, В.С. Пауков - М.: Медицина, – 2002. – 48 с.
138. Ефимов А.С. Сорбитоловый путь обмена глюкозы при стрептозотоциновом диабете разной длительности и тяжести // Пробл. эндокринолог. – 1984. – Т. 30. – № 2. – С. 71-76.
139. Лиманская, Г.Ф. Современные проблемы лечения сахарного диабета бигуанидами / Г.Ф. Лиманская, А.В. Щербак, И.Г. Обросова и др. // Пробл. эндокринолог. – 1985. – Т. 31. – № 1. – С. 84-87.
140. Галенок, В.А. Десинхронизация околосуточных ритмов кислородного баланса тканей и реологических свойств крови при сахарном диабете I типа / В.А. Галенок, И.А. Кривошеева, В.Е. Диккер и др. // Тер. арх. – 1988. – Т. 60. – №.9. – С. 27-31.
141. Вахрушева, Л.Л. Применение гипербарической оксигенации при сахарном диабете у подростков / Л.Л. Вахрушева, В.А. Маслов, В.И. Пахомов и др. // Пробл. эндокринолог. – 1992. – Т. 38. – № 4. – С. 45.

142. Шварц, В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 43-48.
143. Аракелова, Э.А. Мембраноатакующий комплекс как показатель гиперактивации комплемента при сахарном диабете 2 типа / Э.А. Аракелова, М.Р. Овсепян, А.С. Бояджян, А.А. Аракелян, А.А. Геворкян, А.А. Мамиконян // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 17-20.