

Марьясов Максим Андреевич

**СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ 5-АРИЛ-1-ГЕТАРИЛ-4-ГЕТЕРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-
ПИРРОЛИН-2-ОНОВ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь 2013

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

Научный руководитель:

Гейн Владимир Леонидович

доктор химических наук, профессор ГБОУ ВПО
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Коркодинова Любовь Михайловна

доктор фармацевтических наук, профессор ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения

Масливец Андрей Николаевич

доктор химических наук, профессор ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры органической химии

Ведущая организация:

ФГБУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук

Защита состоится «03» декабря 2013 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «__» _____ 2013 г. и на сайте ГБОУ ВПО ПГФА <http://www.pfa.ru> «__» _____ 2013 г.

Автореферат разослан «__» _____ 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.068.01,
кандидат фармацевтических наук

Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из главных задач фармацевтической химии является синтез малотоксичных соединений, обладающих различными видами биологической активности. Согласно литературным данным соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиррол-2,3-диона, обладают широким спектром фармакологической активности при сравнительно низкой токсичности.

Одним из удобных методов получения производных пиррол-2,3-диона является известная реакция эфиров ацилпировиноградных кислот с основаниями Шиффа, которые с успехом могут быть заменены на смесь ароматического альдегида и амина. Продукты данной реакции интересны не только как самостоятельный класс органических веществ, обладающих биологической активностью, но и как перспективные объекты с точки зрения комбинаторной химии.

К настоящему времени среди производных пиррол-2,3-дионов найдены вещества, проявляющие антибактериальную, противовирусную, анальгетическую, противовоспалительную, диуретическую, антикоагулянтную, гемостатическую, гипогликемическую и другие виды активности. Принимая во внимание практический интерес к указанным соединениям, следует отметить, что наличие гетероциклических заместителей в 1 и 4 положениях гетероцикла приводит в ряде случаев к значительному повышению активности. Поскольку производные пиррол-2,3-диона, содержащие гетероциклические остатки в данных положениях одновременно, практически не рассматривались в литературе, представлялось интересным получить данные соединения, изучить их свойства и биологическую активность.

Цель работы. Использование трехкомпонентной реакции для получения 5-арилпиррол-2,3-дионов, содержащих гетероциклические заместители в 1 и 4 положениях. Изучение химических свойств и биологической активности полученных веществ.

Задачи исследования

1. Изучить реакцию метиловых эфиров 2-тиеноил- и 2-фураноилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-аминотиазола (2-аминобензотиазола).
2. Исследовать взаимодействие полученных соединений с различными бинуклеофильными реагентами.
3. Показать возможность образования конденсированных гетероциклических систем на основе полученных соединений.
4. Провести анализ результатов исследований биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна. Осуществлен синтез ранее неизвестных 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Исследовано их взаимодействие с бинуклеофильными реагентами. Показано, что в

зависимости от структуры бинуклеофильного реагента в реакциях могут образовываться 3R-аминопроизводные, замещенные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны, пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-оны, пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны и пирроло[3,4-*d*][1,2]дiazепин-5-карбонитрилы

Изучена биологическая активность синтезированных соединений, впервые проведена оценка иммуностимулирующей активности.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов, 5-арил-4-гетероил-3-(2(4)-гидроксифениламино)-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов, 5-арил-3-гидроксиимино-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-онов, 4-арил-3-гетарил-5-тиазол-2-ил-1,4-дигидро-пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов, 4-арил-3-гетарил-5-тиазол-2-ил-2-фенил-4*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов, 3-амино-5-арил-4-гетероил-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов, 3-[2-оксо-2-(2-гетарил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, 6-амино(гидрокси)-1-арил-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-онов. Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы в синтетической органической химии.

В процессе работы синтезировано 111 неописанных в литературе соединений, 29 из них были изучены на наличие противомикробной активности, 11 - на наличие противогрибковой активности, 19 - на наличие анальгетической и 8 на иммуностимулирующей активности. Также у 7 соединений изучена острая токсичность.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 13 работ: 1 монография, 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 статья в научно-практическом журнале Вестник ПГФА, 8 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Апробация. Материалы диссертационной работы были вынесены на обсуждение научно-практической конференции «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (г. Пятигорск, 2011); «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (г. Москва, 2012); «Современные проблемы фармацевтической науки» (г. Пермь, 2012); на конференции молодых ученых «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии» (г. Пермь, 2011); на Всероссийской конференции «Современные проблемы химической науки и образования» (г. Чебоксары, 2012); на II Международной научной конференции «Молодая фармация – потенциал будущего» (г. Санкт-Петербург, 2012); на V Международной научной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2012); на Всероссийской конференции «Химия биологически активных веществ» (г. Саратов, 2012); на III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (г. Пермь, 2012).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, п. 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

Личный вклад автора. Изучены и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по методам получения производных пиррол-2,3-диона реакцией эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и амина, свойствам и биологической активности соединений данного класса. Разработаны методики синтеза и получено 111 неописанных ранее соединений, структура которых подтверждена данными ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии. Результаты проведенных исследований опубликованы в тезисах и научных статьях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 112 страниц машинописного текста состоит из введения, 4 глав, выводов, библиографического списка, включающего 121 наименование работ отечественных и зарубежных авторов, приложения. Работа содержит 25 таблиц, 12 рисунков, 80 схем. Глава первая посвящена обзору литературы по синтезу, химическим свойствам и биологической активности производных пиррол-2,3-диона. Во второй и третьей главах обсуждаются результаты собственных исследований. Четвертая глава содержит результаты исследования биологической активности полученных соединений.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синтез 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов;
2. Взаимодействие 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами;
3. Анализ результатов фармакологических испытаний синтезированных соединений

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных (обзор литературы)

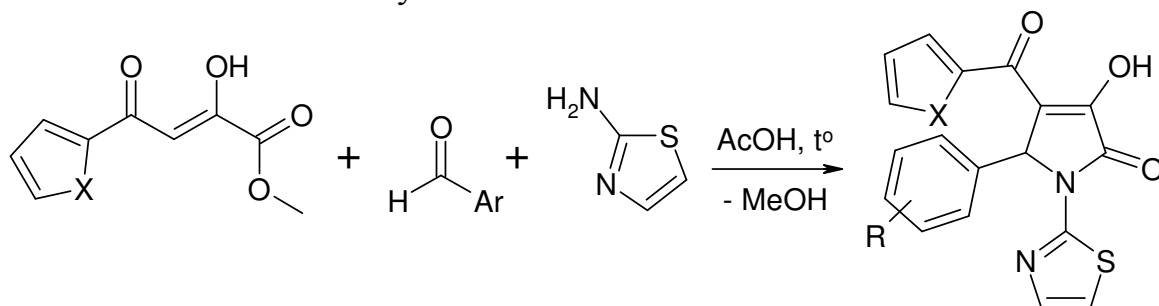
В главе приводятся обобщенные данные литературы по способам синтеза, химическим превращениям и биологической активности 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных.

Глава 2. Синтез и изучение химических свойств 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

В главе представлены результаты собственных исследований получения изучаемых соединений трехкомпонентной реакцией метилового эфира 2-тиеноил(фураноил)пировиноградной кислоты с ароматическим альдегидом и 2-аминотиазолом(2-аминобензотиазолом). Изучена возможность образования конденсированных гетероциклов по реакции полученных соединений с различными бинуклеофильными реагентами. Чистота соединений подтверждена данными спектроскопии и тонкослойной хроматографии в системе бензол : н-бутанол : ледяная уксусная кислота (10:1:1).

2.1 Синтез 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов

Синтез 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов проводился кипячением исходных компонентов в ледяной уксусной кислоте в течение 5-10 минут.



Ia-я, IIa-III

I (X = S); R = H (a); 2-OCH₃ (б); 3-OCH₃ (в); 4-OCH₃ (г); 2-NO₂ (д); 3-NO₂ (е); 4-NO₂ (е₁); 4-OC₂H₅ (ж); 2-OH (з); 3-OH (и); 4-OH (и₁); 4-CH₃ (к); 4-C₂H₅ (л); 4-*i*-Pr (м); 4-*t*-Bu (н); 4-N(CH₃)₂ (о); 2-F (п); 3-F (р); 4-F (с); 2-Cl (т); 4-Cl (у); 3-Br (ф); 4-Br (х); 4-OH-3-OC₂H₅ (ц); C₆H₄R = C₅H₄N-3 (ч); 2-OH-5-NO₂ (ш); C₆H₄R = C₅H₄N-2 (ш₁); 4-OH-3-OCH₃ (ш_х); 2,5-OCH₃ (э); 2,4-Cl (ю); C₆H₄R = 2-C₄H₃S (я).

II (X = O); R = H (a); 2-OCH₃ (б); 3-OCH₃ (в); 4-OCH₃ (г); 2-NO₂ (д); 3-NO₂ (е); 4-NO₂ (е₁); 4-OC₂H₅ (ж); 2-OH (з); 3-OH (и); 4-OH (и₁); 4-CH₃ (к); 4-C₂H₅ (л); 4-*i*-Pr (м); 4-*t*-Bu (н); 4-N(CH₃)₂ (о); 2-F (п); 3-F (р); 4-F (с); 2-Cl (т); 4-Cl (у); 3-Br (ф); 4-Br (х); 4-OH-3-OC₂H₅ (ц); C₆H₄ = C₅H₄N-3 (ч); 2-OH-5-NO₂ (ш).

Соединения Ia-я представляют собой светло-желтые, а IIa-ч светло-коричневые вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, ледяной уксусной

кислоте, диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимые в воде.

Установлено, что на протекание реакции влияют характер гетероцикла в исходном эфире, а также характер и положение заместителей в ароматическом альдегиде. Так, выходы соединений I, содержащих цикл тиофена, превышали выходы соединений II, содержащих цикл фурана, что, по-видимому, связано с более хорошей растворимостью последних. Было отмечено, что реакция протекает более быстро и количественно при введении в реакцию ароматического альдегида, содержащего элентроноакцепторный заместитель, который усиливает частичный положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы. Также выход продукта реакции повышался, если заместитель находился в *орто*-и *пара*-положениях альдегида.

В ИК-спектрах соединений Ia, Im и It присутствуют полосы поглощения лактамной ($1698-1719\text{ см}^{-1}$) и кетонной ($1594-1647\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп и уширенная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при $3200-3250\text{ см}^{-1}$.

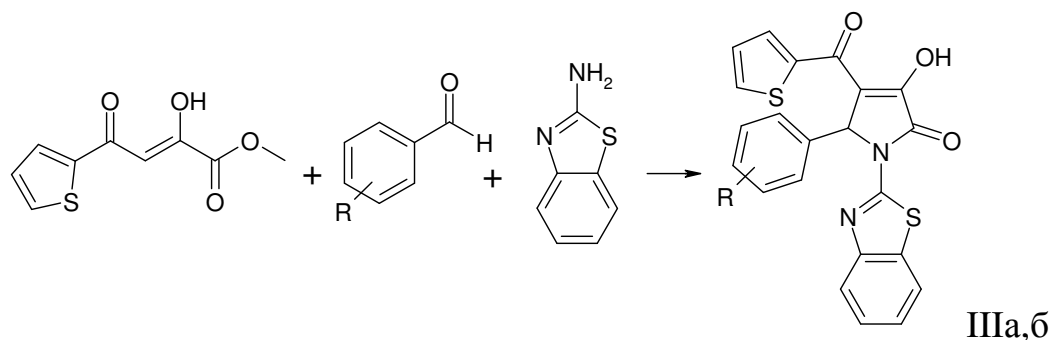
В ЯМР- ^1H -спектрах соединений Ia-я, Па-ш кроме группы сигналов протонов ароматических колец (6,79 - 7,56 м.д.), дублетов протонов тиазолового цикла (7,47 - 8,70 м.д.) и заместителей в положении 4 гетероцикла, наблюдается синглет метинового протона в положении 5 в области 6,01 - 6,51 м.д. Сигнал протона енольного гидроксила сильно уширен вследствие интенсивного обмена. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

В масс-спектрах соединений Ia-я, Па-ш присутствуют пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанные структуры. Характерными для ряда соединений Ia-я являются пики ионов с m/z 111 и 127, что соответствует ионам $[\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-\text{C}=\text{O}]^+$ и $[\text{C}_4\text{NS}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}]^+$; для соединений Па-ч- 95 и 127 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}]^+$ и $[\text{C}_4\text{NS}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}]^+$).

Вывод о существовании соединений преимущественно в енольной форме был сделан на основании данных спектров и качественной реакции комплексообразования: появления вишнево-красного окрашивания при добавлении спиртового раствора FeCl_3 .

2.2 Синтез 5-арил-1-бензотиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов

Представляло интерес изучить протекание трехкомпонентной реакции при замене 2-аминотиазола на 2-аминобензотиазол. Как показали проведенные исследования, реакция протекает аналогично при кипячении смеси реагентов в ледяной уксусной кислоте:



R = H (IIIa); 2-OCH₃ (IIIб)

Соединения IIIa,b представляют собой желто-коричневые вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, ледяной уксусной кислоте, диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимые в воде.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений наблюдается группа сигналов протонов ароматических колец (6,80 - 8,10 м.д.), синглет метинового протона в положении 5 в области 6,30 - 6,52 м.д. и сигналы протонов заместителей (R). Сигнал протона енольного гидроксила сильно уширен, по-видимому, вследствие интенсивного обмена.

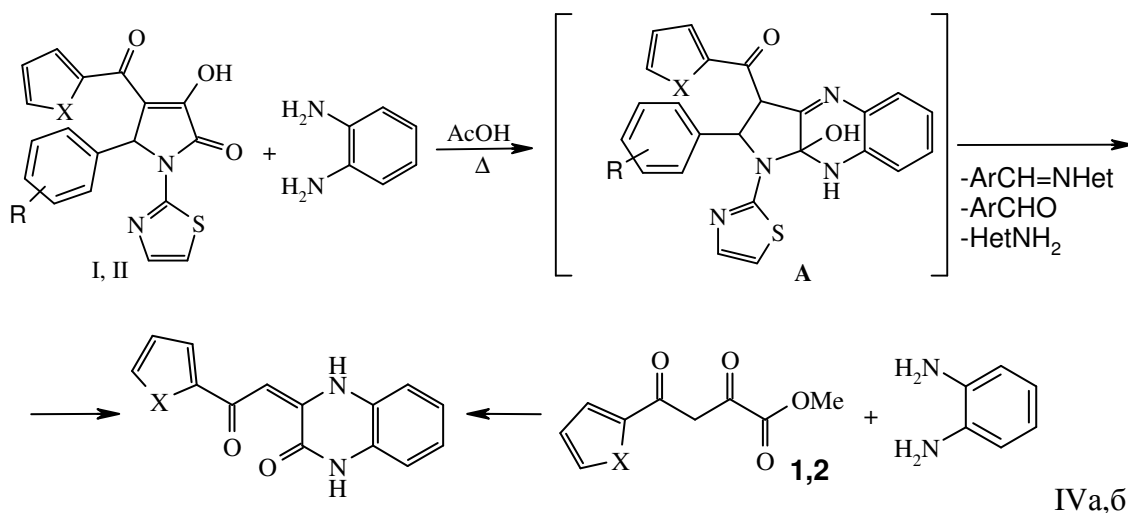
2.3 Взаимодействие 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов с бинуклеофильными реагентами

Принимая во внимание то, что взаимодействие замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов с моонуклеофильными реагентами такими как арил- или алкиламины было ранее изучено, с целью синтеза конденсированных систем из гетероциклов, было актуально изучить взаимодействие 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов с бинуклеофилами. В качестве последних были выбраны такие реагенты как гидразин, гидроксилламин, аминофенолы, фенилендиамины, а также гуанидин и мочевины.

2.3.1 Взаимодействие с фенилендиаминами

Установлено, что при кипячении исследуемых соединений I и II в ледяной уксусной кислоте с *o*-фенилендиаминном в течение 3 ч единственными продуктами реакции оказались 3-[2-оксо-2-(2-гетерил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны IVa,b. Следует отметить, что характер заместителя в ароматическом кольце в положении 5 гетероциклов I, II не оказывает влияния на направление реакции.

Схема реакции, по-видимому, включает первоначальную атаку атомом азота аминогруппы *o*-фенилендиамина атома углерода в положении 3 пирролинона с образованием промежуточного соединения А и расщеплением связей N(1)–C(2) и C(4)–C(5) пирролинового цикла, приводящим к образованию 3-[2-оксо-2-(2-гетарил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов IVa,b с согласованным отщеплением смеси 2-аминотиазола и ароматического альдегида или соответствующего основания Шиффа.



X = S (I, IVa, 1); O (II, IVб, 2); R = H (Ia), 3-OH (Iи), 4-CH₃ (Ik), 4-C₂H₅ (Il), 4-*i*-Pr (Im), 2-Cl (It), 4-Cl (Iy), 4-OH-3-OCH₃ (Iы); 3-OH (Пи), 2-Cl (Пт)

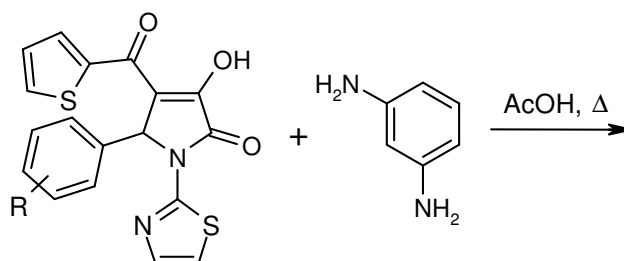
Хиноксалоны IVa,b были также получены встречным синтезом из метиловых эфиров 2-тиеноилпировиноградной и 2-фураноилпировиноградной кислот (1, 2) с *o*-фенилендиамином по описанной методике. При проведении пробы смешанного плавления хиноксалонов, полученных разными методами, не наблюдается депрессии температуры плавления.

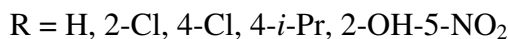
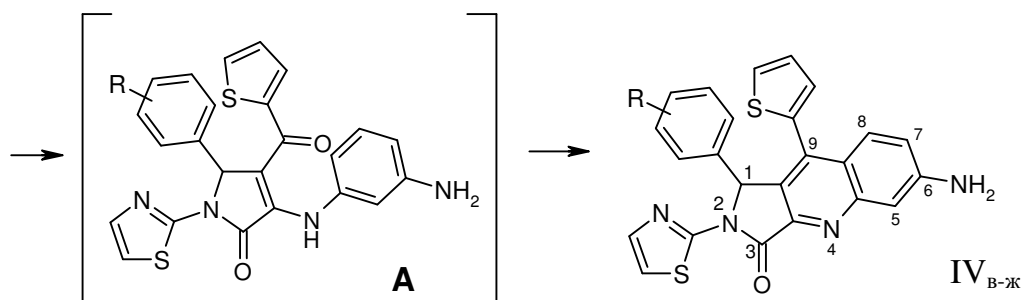
На основании экспериментальных данных можно заключить, что присутствие в положении 4 2-тиеноильного или 2-фураноильного заместителя приводит к расщеплению молекулы 5-арил-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-гидрокси-3-пирролин-2-она с образованием 3-[2-оксо-2-(2-гетарил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов.

Соединение IVa представляет собой светло-оранжевое, а IVб светло-коричневое вещество. Оба соединения растворимы в ДМФА, ДМСО, при нагревании в ледяной уксусной кислоте и диоксане, малорастворимы в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимы в воде.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений IVa,b наблюдается группа сигналов протонов ароматических колец и гетероциклов (7, 01 - 7,40 м.д.), синглет метинового протона в области 6,56 - 6,59 м.д., сигналы протонов NH-групп (11.84-11.86 м.д. и 13.11 м.д.).

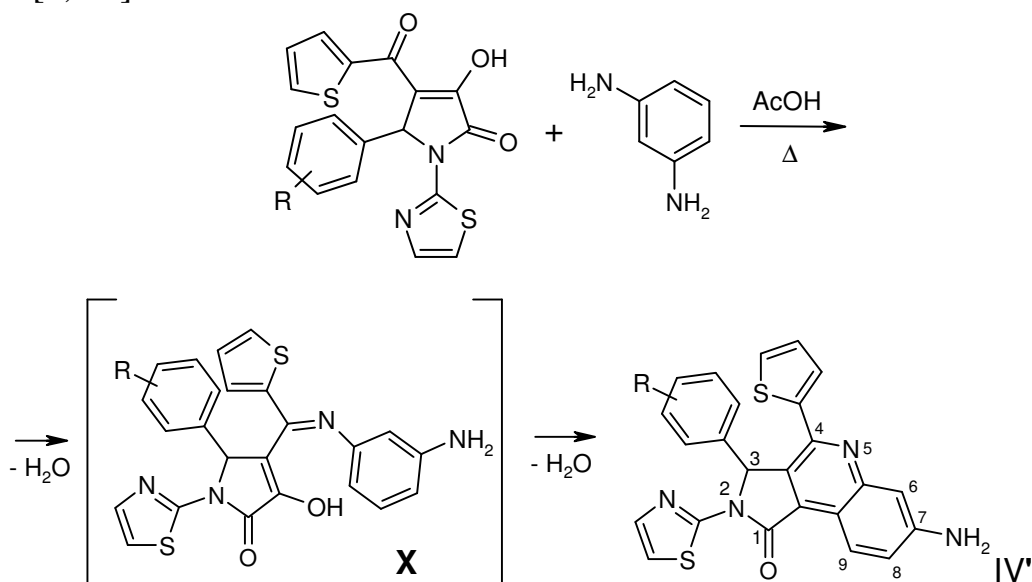
В продолжение изучения химических свойств соединений I в реакцию был введен *мета*-фенилендиамин. Установлено, что в результате нагревания смеси реагентов в среде уксусной кислоты образуются 6-амино-1-арил-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-оны (IVв-ж):





Механизм реакции, по-видимому, включает первоначальную атаку атома углерода в положении 3 пирролинона аминогруппой *m*-фенилендиамина с образованием 3-аминопроизводного (A), которое затем подвергается внутримолекулярной циклизации по реакции электрофильного замещения, обусловленной повышенной электронной плотностью на кольце остатка фенилендиамина.

Другим возможным путем протекания взаимодействия может быть образование 7-амино-3-арил-2-(тиазол-2-ил)-4-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-*c*]хинолин-1-онов:



На основании анализа литературных данных по взаимодействию 4-ароилпиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами, было установлено, что направление реакции с образованием соединений IVв-ж является более вероятным, так как активность карбонильной группы в 3 положении выше и она подвергается атаке в первую очередь. Выбор в пользу структур IVв-ж был сделан также на основании расчетных данных и изучения ЯМР ^{13}C спектров.

Соединения IVв-ж представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимые в воде.

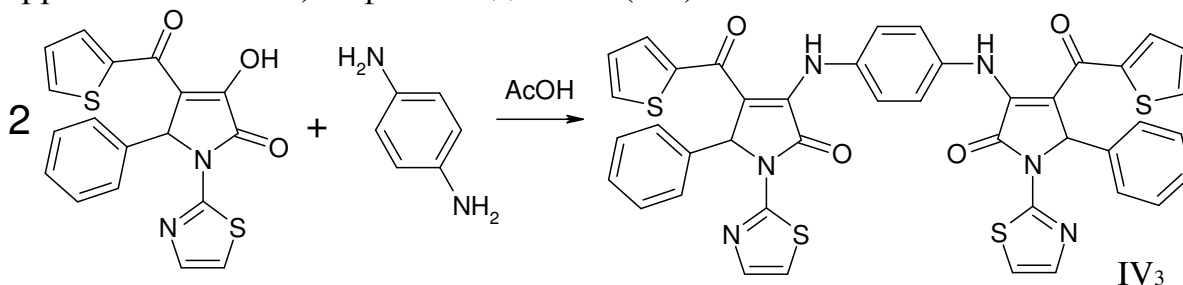
В ИК спектрах соединений наблюдается сигнал лактамной карбонильной группы при $1700\text{-}1720\text{ см}^{-1}$. В масс-спектре соединения IVв наблюдается пик молекулярного иона с $m/z\ 440\ [M^+]$. В ЯМР- ^1H спектрах

соединений регистрируются сигнал метинового протона в первом положении (6.10-6.15 м. д.), группа сигналов протонов ароматических колец (6.94-7.89 м. д.) и характерный для всех соединений дублет протона в седьмом положении в области 8.61-8.76 м. д. В ЯМР ^{13}C спектрах зарегистрированы сигналы 24 атомов углерода, среди которых наблюдается сигнал атома углерода только одной карбонильной группы (С-3, 163.7 м. д.).

Заместитель в ароматическом кольце в 5 положении пиррол-2,3-диона оказывает незначительное влияние на протекание реакции. Это объясняется, по-видимому, тем, что он находится на значительном расстоянии от реакционного центра.

При введении в реакцию пиррол-2,3-диона, содержащего 2-фураноильный заместитель в 4 положении, реакционная смесь осмалывается и выделить продукты реакции не удастся. Это, по-видимому, объясняется тем, что при атаке карбонильной группы в 4 положении происходит дестабилизация фуранового цикла.

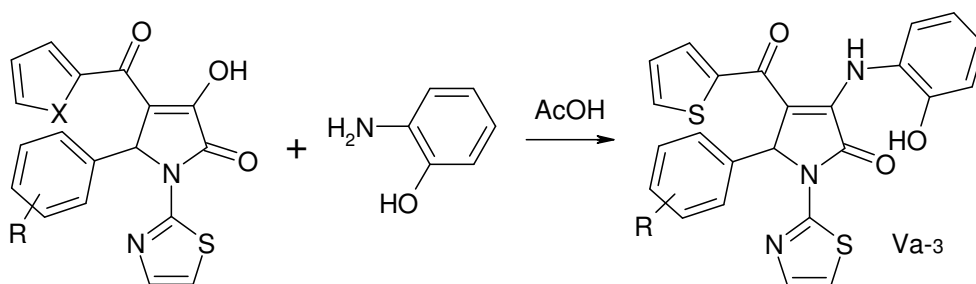
При изучении реакции 3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-5-фенил-3-пирролин-2-она (Ia) с *para*-фенилендиамином установлено, что продуктом реакции является N,N'-ди(1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-5-фенил-3-пирролин-2-он-3-ил)-*n*-фенилендиамин (IV₃):



Соединение IV₃ представляет собой оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимое в воде. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.48 (2H, с, СН-5), 6.83 (4H, д, $J = 2$, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH})_2$), 7.08-7.82 (16H, м, Ar), 7.37-7.47 (4H, 2 д, $(\text{C}_3\text{H}_2\text{NS})_2$), 9.22 (2H, с, NH).

2.3.2 Взаимодействие с аминофенолами

С целью получения производных 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов, нами было изучено их взаимодействие с *орто*-аминофенолом. Обнаружено, что длительное кипячение изучаемых соединений с избытком *о*-аминофенола в среде ледяной уксусной кислоты приводит к образованию 3-(2-гидроксифениламино)-производных.



X = S (а-ж), O (з);

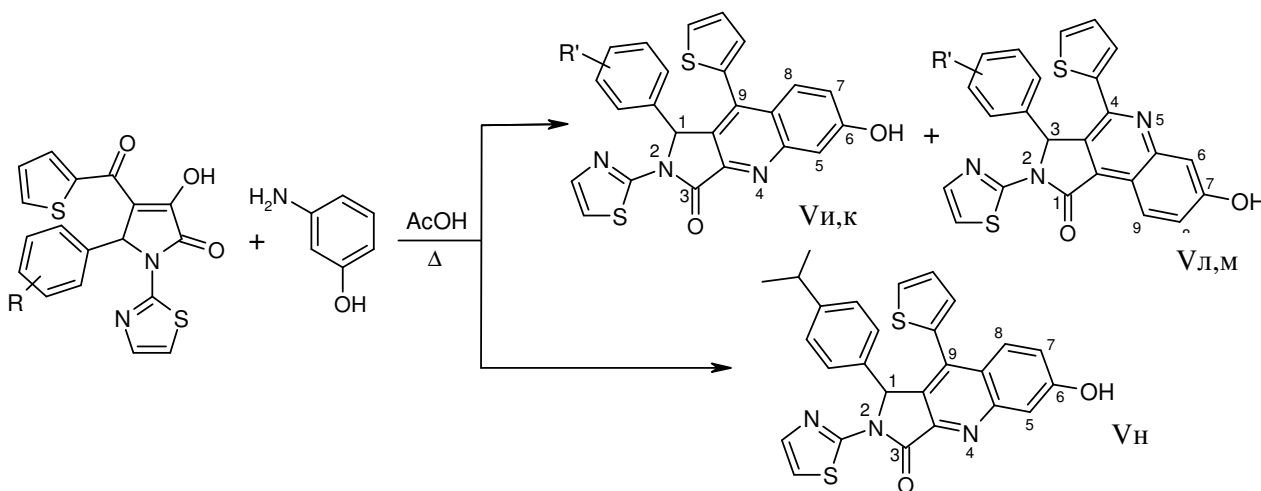
R = H (а), 3-OH (б), 2-Cl (в,з), 4-Cl (г), 4-CH₃ (д), 4-C₂H₅ (е), 4-*i*-Pr (Vж)

Соединения Va-з представляют собой желто-коричневые кристаллические вещества (Vз – темно-красное), растворимые в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимы в воде.

В ИК-спектрах соединений Va-з присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной (1670-1710 см⁻¹) и кетонной (1610-1630 см⁻¹) карбонильных групп, OH (3190-3210 см⁻¹) и NH(3340-3390 см⁻¹) групп.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений Va-з кроме группы сигналов протонов ароматических колец (6,46 - 7,77 м.д.), дублетов тиазолового цикла (7,32 - 7,85 м.д.) и синглета метинового протона в положении 5 в области 6,36 - 6,53 м.д., наблюдаются синглеты OH и NH групп в области 8.95-9.32 м.д. и 9.62-9.86 м.д. соответственно. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. На основании данных спектров установлено, что соединения существуют в енаминной форме.

Продолжая изучение взаимодействия 5-арил-4-(2-тиеноил)-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов с аминофенолами, представляло интерес ввести в реакцию *мета*-аминофенол. Было установлено, что в результате кипячения смеси реагентов в среде ледяной уксусной кислоты в двух случаях образуется смесь 1-арил-6-гидрокси-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-онов (Vi,к) и 3-арил-7-гидрокси-2-(тиазол-2-ил)-4-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1-онов (Vл,м), а в случае соединения Im - 6-гидрокси-1-(4-изопропилфенил)-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-он (Vн):



R = H, 4-Cl, 4-*i*-Pr; R' = H (Vi,л), 4-Cl (Vk,м)

Схема реакции (аналогично получению соединений IVв-ж), по-видимому, включает первоначальную атаку атома углерода в положении 3(4) пирролинона аминогруппой *м*-аминофенола с образованием 3(4)-аминопроизводного, которое затем подвергается внутримолекулярной циклизации по реакции электрофильного замещения, обусловленной повышенной электронной плотностью на кольце остатка аминофенола.

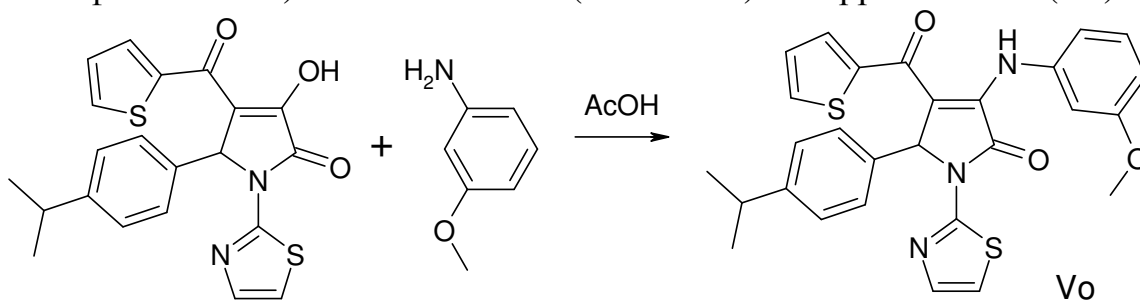
Образование смеси изомеров подтверждено данными ЯМР-¹H-спектроскопии и тонкослойной хроматографии.

Соединения Vi-н представляют собой светло-коричневые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимые в воде.

В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной (1690-1700 см⁻¹) и OH (3190-3210 см⁻¹) групп.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений Vi-н кроме группы сигналов протонов ароматических колец при 6,46 - 7,77 м.д. и синглета метинового протона в положении 1 в области 6,36 - 6,53 м.д., наблюдается синглет OH группы при 8.95-9.32 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

С целью получения новых пирроло[3,4-*b*]хинолин-3-онов, нами была изучена реакция 3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она с производным *м*-аминофенола - *м*-анизидином. Продуктом данного взаимодействия оказался 5-(4-изопропилфенил)-3-(3-метоксифениламино)-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-он (Vo):

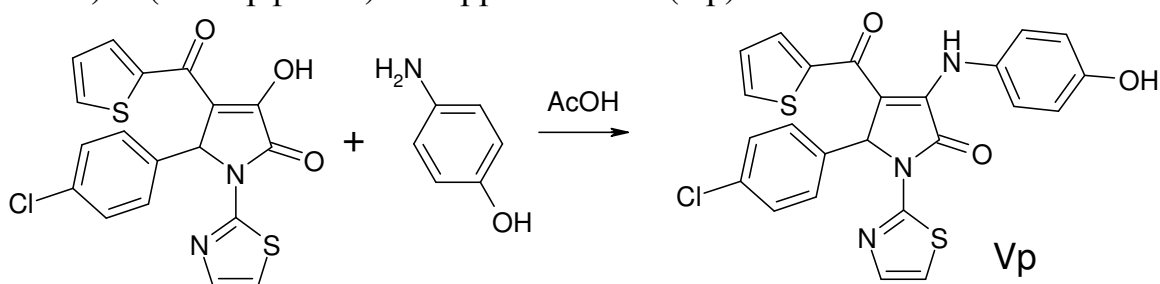


Образование данного соединения обусловлено, по-видимому, недостаточной электронной плотностью на кольце остатка *м*-анизидина для протекания внутримолекулярной циклизации.

Соединение Vo представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, нерастворимое в воде. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (CO), 1700 (CON), 3360 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.36 (1H, с, CH-5), 6.32-7.85 (13H, м, Ar), 3.57 (3H, с, OCH₃), 9.05 (1H, с, NH), 2.72-2.81 (1H, м, CH), 1.01-1.12 (6H, д, *J* = 7, 2 CH₃).

При изучении реакции 3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она с *пара*-аминофенолом установлено, что

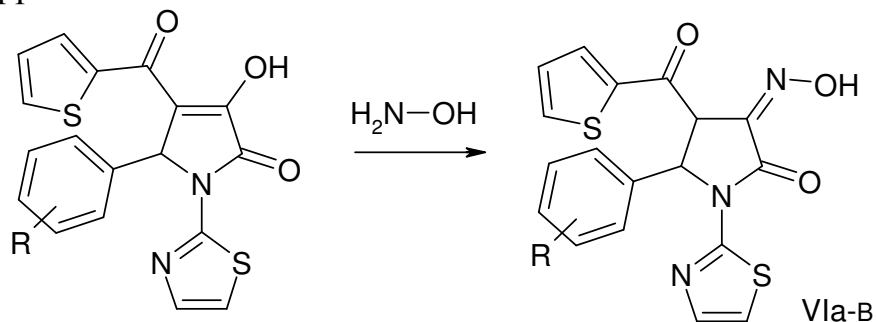
продуктом реакции является 3-(4-гидроксифениламино)-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (Vp):



Соединение Vp представляет собой светло-коричневое кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле, нерастворимое в воде. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.38 (1H, с, CH-5), 6.45-7.71 (13H, м, Ar), 9.05 (1H, с, OH), 9.15 (1H, с, NH).

2.3.3 Взаимодействие с гидросиламином

Взаимодействие 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидросиламином при длительном кипячении в среде этанола в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты приводит к образованию 3-гидроксииминопроизводных. Так на основе соединений Ia, Im и It были получены соответствующие 5-арил-3-гидроксиимино-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-оны.

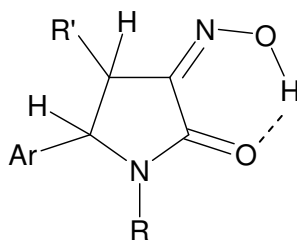


R = H (a), 2-Cl (б), 4-*i*-Pr (в)

Соединения VIa-в – это кристаллические вещества белого-светло-желтого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте, диоксане, этаноле и при нагревании в 2-пропаноле, нерастворимы в воде.

В ИК-спектрах соединений VIa-в присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной ($1700\text{--}1710\text{ см}^{-1}$) и кетонной ($1610\text{--}1660\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп, OH ($3260\text{--}3280\text{ см}^{-1}$) группы.

В ЯМР- ^1H -спектрах соединений VIa-в наблюдается группа сигналов протонов ароматических колец (6,79 - 7,54 м.д.), дублеты протонов тиазолового цикла (7,68 - 8,17 м.д.) и синглет OH группы в области 8.73-8.85 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Также в спектре наблюдаются два сигнала метиновых протонов в виде двух симметричных дублетов при 4.86-5.09 и 6.14-6.54 м.д., $J = 10$ Гц, что свидетельствует о существовании соединений преимущественно в оксимной форме. Данная форма более устойчива, по-видимому, за счет образования внутримолекулярной водородной связи:

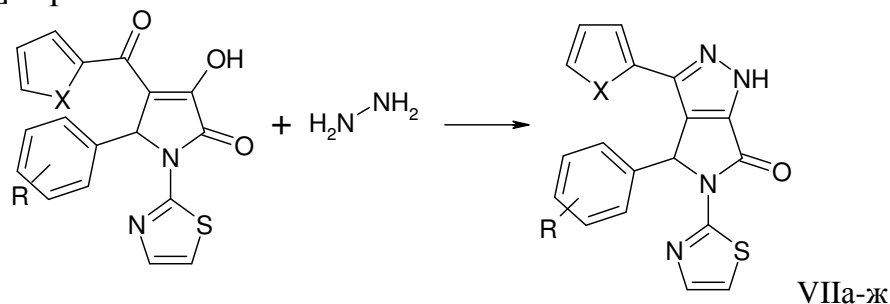


Образование гетероциклической системы пирроло[3,4-*c*]изоксазона не происходит, по-видимому, вследствие низкой нуклеофильности гидроксигруппы в остатке гидросиламина.

2.3.4 Взаимодействие с гидразином и его производными

С целью синтеза новых конденсированных систем из гетероциклов и изучения их биологической активности, была изучена реакция 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов с гидразином.

Кипячение смеси пиррол-2,3-диона и гидразингидрата в течение 3 часов в среде ледяной уксусной кислоты приводит к образованию системы пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-она.



X = S (VIIa-г), O (VIIд-ж); R = H (а), 3-ОН(б, д), 2-Cl (в, е), 4-*i*-Pr (г, ж)

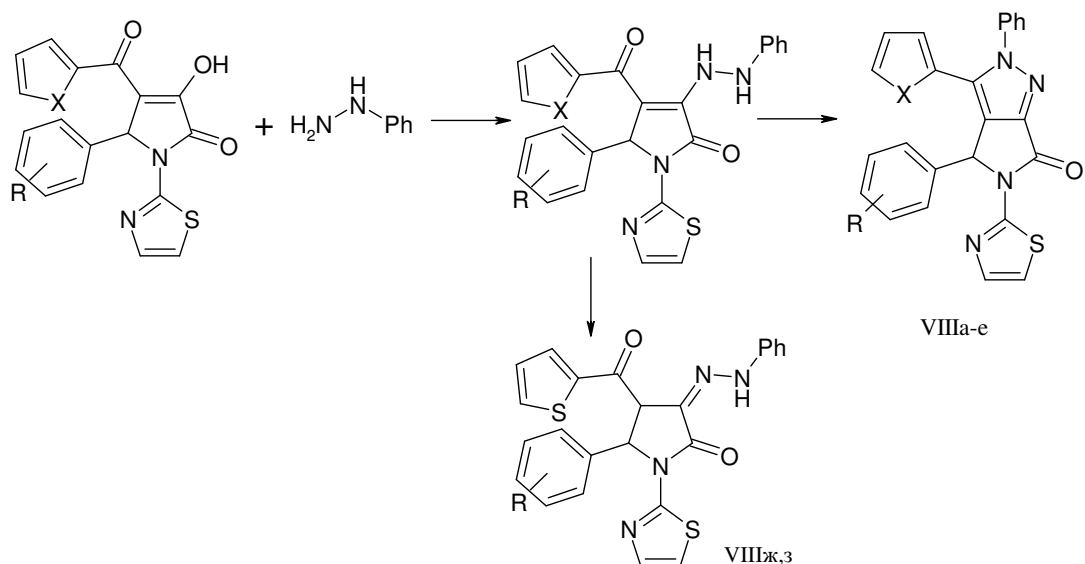
Соединения VIIa-ж – это кристаллические вещества от светло-оранжевого до светло-желтого цвета со слабо-розовым оттенком, растворимые в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, малорастворимы в других органических растворителях, нерастворимы в воде.

В ИК-спектрах соединений VII наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной ($1700\text{--}1710\text{ см}^{-1}$) и NH ($3260\text{--}3280\text{ см}^{-1}$) групп.

В ЯМР- ^1H -спектрах соединений VII наблюдается группа сигналов протонов ароматических колец, дублетов тиазолового цикла (7,68 - 8,17 м.д.) и синглет метиновой группы. Отличительной чертой данной группы соединений является наличие на ЯМР- ^1H спектрах сигнала NH группы в области 14.34-14.43 м.д.

Продолжая исследования по изучению формирования пирроло[3,4-*c*]пиразольного цикла, представляло интерес изучить поведение в данной реакции фенилгидразина.

Было установлено, что в результате длительного нагревания реагентов в среде ледяной уксусной кислоты образуются соответствующие 4-арил-3-гетарил-5-тиазол-2-ил-2-фенил-4*H*-пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-оны.



X = S (а, б, ж, з), О (в-е); R = Н, 3-ОН, 2-Сl, 4-*i*-Pr

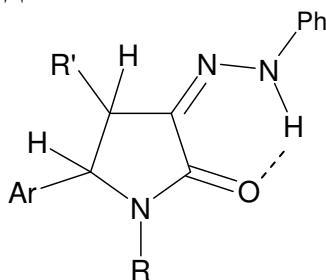
В двух случаях были выделены лишь промежуточные продукты – 3-гидразоны (VIIIж,з).

Соединения VIIa-e – это кристаллические вещества желтого, желто-коричневого цвета, VIIIж,з – желто-оранжевые. Вещества растворимы в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле и в 2-пропанолe, нерастворимы в воде.

В ИК-спектре соединения VIIa наблюдается полоса поглощения, обусловленная валентными колебаниями лактамной (1720 см^{-1}) группы. В отличие от исходных соединений отсутствуют сигналы кетонной и гидроксильной групп. У соединений VIIIж,з присутствуют полосы поглощения лактамной ($1670\text{--}1710\text{ см}^{-1}$) и кетонной ($1590\text{--}1650\text{ см}^{-1}$) групп.

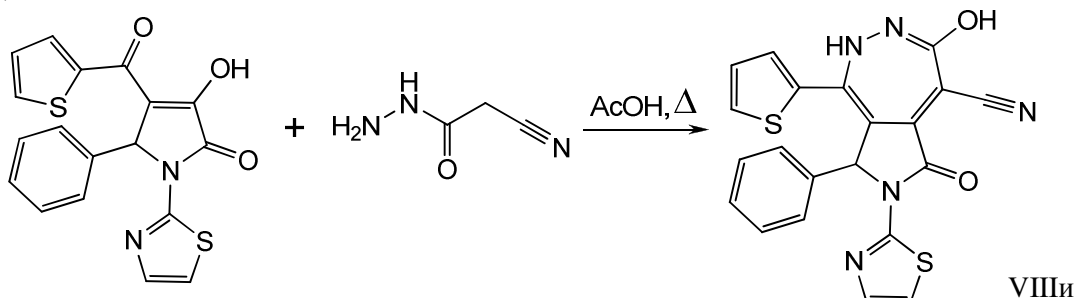
В масс-спектрах соединений присутствуют пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанные структуры.

В ЯМР- ^1H -спектрах соединений VIII наблюдается группа сигналов протонов ароматических колец (6,53 - 8,26 м.д.) и синглет метиновой группы (6.47-6.75 м.д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. У соединений VIIIж,з присутствуют сигнал NH группы (11.82-11.84 м.д.) и сигналы двух метиновых групп (4.70-4.80 м.д.; 6.07-6.37 м.д.), что свидетельствует о существовании соединений в гидразонной форме. Данная форма более устойчива, по-видимому, за счет образования внутримолекулярной водородной связи:



Далее нами в реакцию был введен гидразид цианоуксусной кислоты. При изучении его взаимодействия с 3-гидрокси-4-(2-тиеноил)-1-тиазол-2-ил-

5-фенил-3-пирролин-2-оном (Ia) в среде уксусной кислоты было установлено, что продуктом реакции является 4-гидрокси-6-оксо-8-фенил-7-тиазол-2-ил-1-(тиофен-2-ил)-2,6,7,8-тетрагидро-пирроло[3,4-*d*][1,2]дiazепин-5-карбонитрил (VIIIи):



Данное соединение – это кристаллическое вещество желто-коричневого цвета, растворимое в ДМФА, ДМСО, в ледяной уксусной кислоте и диоксане, при нагревании в этаноле, нерастворимое в воде.

В ИК-спектре присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями CN (2300 см^{-1}), лактамной (1720 см^{-1}), OH (3120 см^{-1}) и NH (3440 см^{-1}) групп.

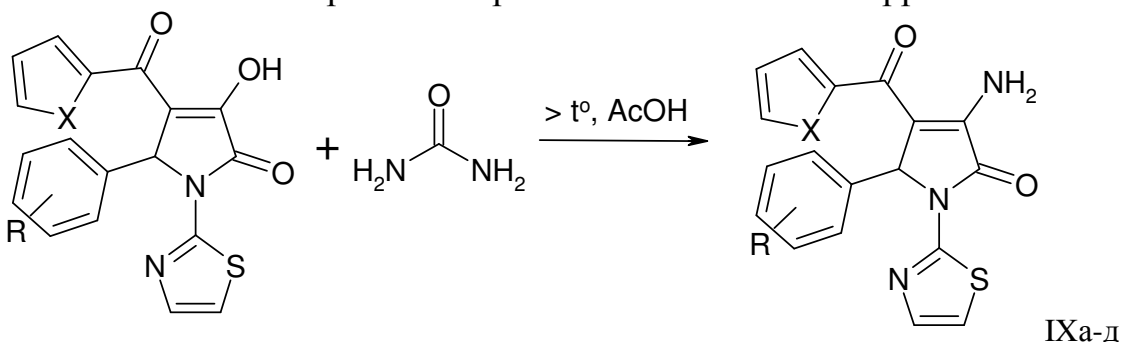
В масс-спектре соединения присутствует пик молекулярного иона с m/z 431 и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанную структуру.

В ЯМР- ^1H -спектре соединения VIIIи наблюдается группа сигналов протонов ароматических и гетероциклических колец в области 7,08 - 8,03 м.д., синглет метинового протона при 6.18 м.д., а также сигнал протона NH группы при 12.83 м.д. Сигнал протона OH группы (10.90 м.д.) сильно уширен, по-видимому, вследствие интенсивного обмена.

Наличие OH группы подтверждается также качественной реакцией со спиртовым раствором FeCl_3 .

2.3.5 Синтез 3-амино-5-арил-4-гетероил-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов

В продолжение изучения химических свойств 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов, представляло интерес изучить их взаимодействие с таким бинуклеофилом как мочевины. Как показали проведенные исследования, реакция протекает с разложением мочевины и образованием 3-амино-5-арил-4-гетероил-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов.



X = S (а-в), O (г,д); R = H, 2-Cl, 4-*i*-Pr

Соединения IXa-д представляют собой светло-коричневые или желто-коричневые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО,

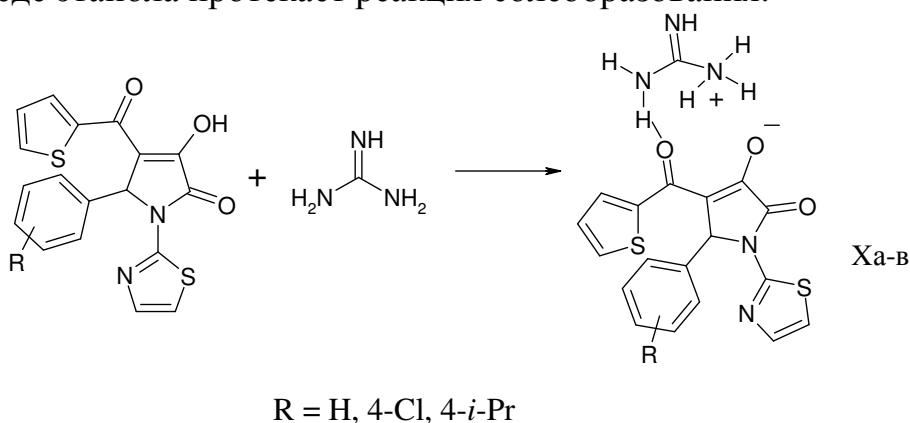
ледяной уксусной кислоте, диоксане, при нагревании в этиловом спирте, нерастворимые в воде.

В масс-спектрах соединений присутствуют пики молекулярных ионов и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанные структуры.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений IXa-д кроме группы сигналов протонов ароматических колец (6,56 - 7,64 м.д.), дублетов тиазолового цикла (7,56 - 8,13 м.д.) и синглета метинового протона в положении 5 в области 6,20 - 6,71 м.д., наблюдается сигнал протонов первичной аминогруппы в основном в области 7,70 - 7,98 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

2.3.6 Синтез гуанидиновых солей 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-онов

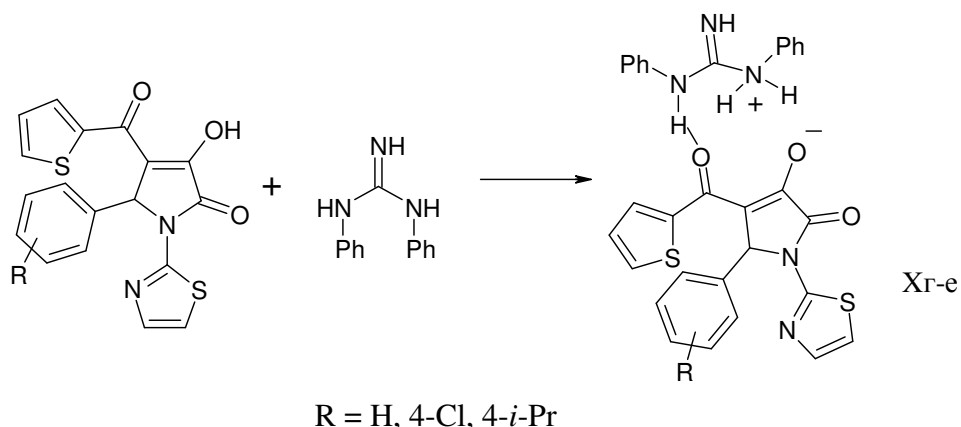
Впродолжение изучения химических свойств соединений I было исследовано их взаимодействие с гуанидином. Установлено, что при нагревании в среде этанола протекает реакция солеобразования:



Соединения Ха-в представляют собой светло-желтые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, ледяной уксусной кислоте, диоксане, этиловом спирте.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений Ха-в кроме группы сигналов протонов исходных соединений присутствует синглет протонов гуанидина, по интенсивности сигнала соответствующий пяти протонам (6,56 - 7,64 м.д.), что отчетливо наблюдается в спектрах, снятых с подавлением отдельных сигналов.

Аналогично протекает взаимодействие изучаемых соединений I, если в реакцию ввести N,N'-дифенил гуанидин:



Соединения Xг-е представляют собой светло-коричневые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, ледяной уксусной кислоте, диоксане, этиловом спирте.

В ЯМР-¹H-спектрах соединений Xг-е кроме группы сигналов протонов исходных соединений присутствуют симметричные уширенные синглеты протонов NH групп связанных с фенильным радикалом при 8,07 - 8,21 м.д. и 10.23-10.42 м.д., а также протонов самих радикалов.

Глава 3. Экспериментальная часть

В третьей главе приведены методы синтеза полученных соединений, указаны приборы, с помощью которых устанавливалась структура полученных соединений.

Глава 4. Биологическая часть

Глава включает результаты исследований биологической активности синтезированных соединений. Противомикробная и противогрибковая активности полученных соединений были изучены на кафедре микробиологии с курсом гигиены и экологии Пермской государственной фармацевтической академии к.х.н. доцентом Ворониной Э. В. под руководством заведующего кафедрой профессора Одеговой Т. Ф.

4.1 Противомикробная активность была исследована у 29 соединений. Для данных соединений были определены МПК в отношении фармакопейных штаммов: *Gr* + *S. Aureus* ATCC 6538 – Р, *Gr* – *E. Coli* ATCC 25922.

Силу противомикробного эффекта соединений сравнивали с активностью диоксидина, МПК которого в отношении указанных штаммов составляет 62,5 мкг/мл (*S. Aureus*) и 1000 мкг/мл (*E. Coli*). Установлено, что соединения обладают слабой активностью, которая колеблется от 250 до 1000 мкг/мл.

4.2 Противогрибковая активность была изучена у 11 соединений, для которых была определена МПК в отношении фармакопейного штамма *C. Albicans* ATCC 24433. Действие изучаемых соединений сравнивали с действием хлоргексидина и флуконазола (7,0-15 мкг/мл и 8-32 мкг/мл соответственно). Полученные данные показывают, что 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-оны практически не обладают противогрибковой активностью (МПК = 1000 мкг/мл).

4.3 Острая токсичность

Определение острой токсичности проводили на мышах обоего пола массой от 18 до 22 г. Экспериментальным животным вводили исследуемые вещества (Ia, Ib, Ic, It, Ia, IIIa, IIIб) в 3% крахмальной слизи однократно перорально в диапазоне дозировок от 100 до 2000 мг/кг. Контрольной группе вводили перорально 3% крахмальную слизь.

В течение всего периода наблюдения за лабораторными животными не было выявлено симптомов интоксикации. ЛД₅₀ исследуемых соединений при однократном пероральном введении составляет >2000 мг/кг.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что полученные соединения относятся к умеренно опасным.

4.4. Анальгетическая активность исследована у 19 соединений.

Для определения анальгетической активности использован метод термического раздражения («горячая пластинка» по Эдди и Леймбах). Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно, в виде взвеси в 2% крахмальной слизи, за 30 мин до помещения животного на металлическую пластинку, нагретую до 55°C. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали метамизол-натрия (анальгин) в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀). Наблюдения проводили через 30 мин, 1 и 2 ч (табл. 1). Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$.

Таблица 1

Анальгетическая активность исследуемых соединений

№ п/п	Соединение	Доза в/б, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с	Достоверность
1	Ia	50	16,20± 3,02	$p < 0,01$
2	Iз	50	18,10 ± 0,62	$p < 0,05$
3	Iи	50	19,08±3,76	$p < 0,05$
4	Iм	50	19,70 ± 0,86	$p < 0,05$
5	Iп	50	18,40 ± 1,03	$p < 0,05$
6	Iр	50	17,20 ± 0,58	$p < 0,1$
7	Iс	50	19,30 ± 0,58	$p < 0,05$
8	Iт	50	17,18±1,62	$p < 0,01$
9	Iя	50	17,23 ±4,80	$p < 0,25$
10	IIa	50	20,30 ± 0,54	$p < 0,1$
11	IIм	50	20,42 ± 1,04	$p < 0,05$
12	IIн	50	19,67 ± 0,70	$p < 0,05$
13	IIIa	50	19,18±3,50	$p < 0,05$
14	IVe	50	20,60 ± 0,60	$p < 0,05$
15	Vж	50	21,33 ± 0,75	$p < 0,05$
16	VIв	50	19,30 ± 0,46	$p < 0,05$
17	VIIг	50	20,80 ± 1,16	$p < 0,05$
18	VIIIб	50	18,40 ± 0,51	$p < 0,05$
19	IXв	50	20,00 ± 0,27	$p < 0,05$
20	(2% крахм.слизь)	50	10,60±0,51	
21	Метамизол-натрий	93 (LD ₅₀)	16,33±3,02	$p < 0,01$

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что для проявления анальгетического действия необходимо наличие заместителя в арильном остатке в положении 5 в молекуле 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-она. При этом максимальный анальгетический эффект наблюдается при наличии заместителя в *пара*-положении. Природа заместителя оказывает незначительное влияние на силу действия, но более активными оказались соединения с углеводородным радикалом (Iм, IIм, IIн), что, возможно, связано с увеличением массы всей молекулы.

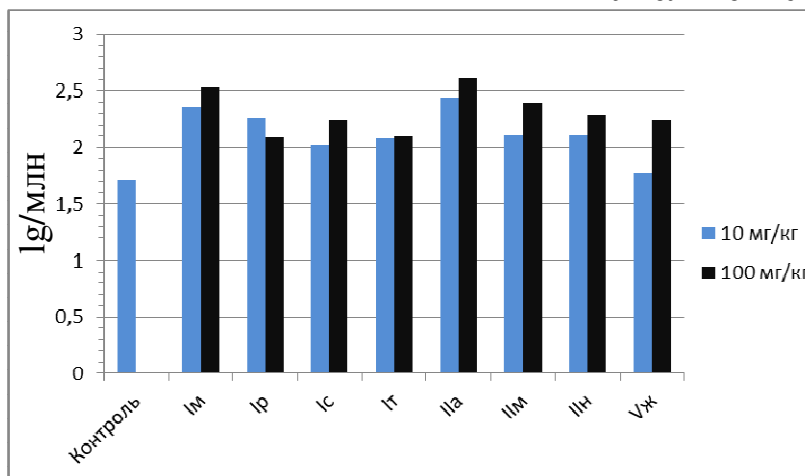
В пользу этого говорит и увеличение активности 3-аминопроизводных (IVе, Vж, VIв, VIIг, IXв) по сравнению с исходным соединением Iм и более выраженная активность соединения IIIа по сравнению соединением Ia. В данных рядах активность находится в прямой зависимости от массы и размера радикала, а значит, и молекулы в целом. Также на активность может влиять полярность молекулы. Так, из соединений близких по структуре, более активным оказывалось более полярное (IIIа>Iа, IIм>Iм).

Учитывая результаты первичных испытаний, можно резюмировать, что среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 4 гетероцикла 2-тиеноильный и 2-фураноильный остатки и в положении 1 тиазоловый фрагмент целесообразен поиск веществ, обладающих анальгетическим действием при сравнительно низкой токсичности.

4.5 Иммуностимулирующая активность была изучена у 8 соединений. Определение иммуностимулирующей активности проводили на беспородных белых мышах-самцах, массой 17-22 г. Животных иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана в разовой дозе 10^8 клеток/0,2 мл 0,9 % NaCl. Исследуемые соединения вводили в дозах 10 и 100 мг/кг за 1 час до иммунизации. Оценку активности проводили определением количества антителобразующих клеток (АОК) в селезенке на 5-е сутки методом локального гемолиза в геле агарозы.

Установлено, что внутрибрюшинное введение соединений приводит к увеличению количества АОК в селезенке мышей (рис. 1).

Рисунок 1
Увеличение числа АОК



Число зон гемолиза, каждая из которых соответствует одной IgM-АОК, подсчитывали при боковом освещении. Результаты, учитывая log-нормальное распределение данных, выражали в виде $\log_{10}$ АОК на 1 млн ядродержащих клеток и на весь орган (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования иммуностимулирующей активности

Соединение	Доза, мг/кг	Кол-во АОК, lg/млн	Кол-во АОК, lg/орг
Контроль	-	1,7114	4,1783
Im	10	2,3476	4,6319
	100	2,5407	4,8097
Ip	10	2,2618	4,5464
	100	2,0945	4,5478
Ic	10	2,0250	4,3352
	100	2,2497	4,4281
It	10	2,0775	4,4641
	100	2,0969	4,4035
Pa	10	2,4470	4,7443
	100	2,6171	4,8741
Pm	10	2,1085	4,2867
	100	2,3923	4,6703
Pn	10	2,1056	4,4021
	100	2,2817	4,5367
Vж	10	1,7722	4,0109
	100	2,2504	4,5442

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что среди соединений ряда 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов целесообразен поиск веществ с иммуностимулирующим действием.

Заключение

Полученные в ходе работы результаты свидетельствуют о перспективности исследований в данной области. Так, 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-3-пирролин-2-оны не только обладают выраженной анальгетической и иммуностимулирующей активностью, но и являются удобными объектами для построения конденсированных систем гетероциклов.

Соединение Па (3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-5-фенил-4-(2-фураноил)-3-пирролин-2-он), проявившее наибольшую иммуностимулирующую активность и обладающее выраженным анальгетическим действием может быть рекомендовано для углубленного изучения.

Выводы

1. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров 2-тиеноил(фураноил)пировиноградной кислоты с ароматическим альдегидом и 2-аминотиазолом образуются 5-арил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-пирролин-2-оны.
2. Установлено, что в реакциях 5-арил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-пирролин-2-оны с гидроксиламином, *м*-анизидином, *о*- и *п*-аминофенолом образуются соответствующие 3-аминопроизводные.
3. Впервые обнаружено, что при взаимодействии изучаемых соединений с *о*-фенилендиамином, образуются 3-[2-оксо-2-(2-гетерил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны.
4. Реакция 1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-пирролин-2-онов с мочевиной протекает как аминирование по положению 3 и приводит к образованию 3-амино-5-арил-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-пирролин-2-онов.
5. Установлено, что реакция с 5-арил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил(фураноил))-3-пирролин-2-онами гуанидина и *N,N'*-дифенилгуанидина останавливается на стадии солеобразования.
6. Реакция изучаемых соединений с гидразингидратом и фенилгидразином приводит к образованию 4-арил-3-гетарил-5-тиазол-2-ил-1,4-дигидро(2-фенил-4*H*)-пирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов.
7. Установлено, что в реакции 5-арил-3-гидрокси-1-тиазол-2-ил-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-онов с *м*-фенилендиамином и *м*-аминофенолом образуются 6-амино-1-арил-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-оны и 1-арил-6-гидрокси-2-(тиазол-2-ил)-9-(тиофен-2-ил)-1*H*-2-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3(2*H*)-оны соответственно.
8. Изучены противомикробная, противогрибковая, анальгетическая, иммуностимулирующая активности и острая токсичность синтезированных соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. **Марьясов М. А.** Тетрагидропиррол-2,3-дионы : монография / М. А. Марьясов, В. Л. Гейн. – Пермь : Перм. гос. фармацев. акад., 2013. – 155 с. : ил.
2. **Гейн, В. Л.** Образование 3-[2-оксо-2-(2-гетерил)этилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов в реакции 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-тиазолил-3-пирролин-2-онов с *о*-фенилендиамином / В. Л. Гейн, М. А. Марьясов, Т. А. Силина // *Химия гетероцикл. соединений.* –2012. – № 6. – С. 1042–1044.
3. **Синтез и биологическая активность 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-тиофеноил-3-пирролин-2-онов / М. А. Марьясов [и др.] //** *Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация.* – 2012. – Вып. 18/4, № 10.– С. 148–151.

4. Синтез и анальгетическая активность 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов и их производных / В. Л. Гейн, М. А. Марьясов, Т. А. Силина, Р. Р. Махмудов // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, вып. 10. – С. 35–39.

5. Синтез, изучение физико-химических свойств и биологической активности продуктов циклизации на основе метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот / **М. А. Марьясов** [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. / Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2011. – Вып. 66. – С. 583–585.

6. **Марьясов, М. А.** Синтез и биологическая активность 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-тиеноил-3-пирролин-2-онов / М. А. Марьясов, Т. А. Силина, В. Л. Гейн // Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии : материалы шк.-конф. молодых ученых, посвящ. 80-летию хим. фак. Перм. гос. нац. исслед. ун-та / Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2011. – С. 57.

7. Синтез и биологическая активность 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-тиофеноил-3-пирролин-2-онов / **М. А. Марьясов** [и др.] // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития : материалы II Междунар. науч.-практ. конф. (28.12.2011). – Москва, 2012. – С. 124–126.

8. **Марьясов, М. А.** Синтез и взаимодействие 5-арил-4-(2-гетероил)-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом / М. А. Марьясов, Т. А. Силина, В. Л. Гейн // Фармация и общественное здоровье : материалы V Междунар. науч.-практ. конф. 18 апр. 2012 г. / Урал. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2012. – С. 95–96.

9. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов / **М. А. Марьясов** [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. : материалы Рос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых «Современные проблемы фармацевтической науки», посвящ. 75-летию ПГФА. – 2012. – № 9. – С. 97–98.

10. **Марьясов, М. А.** Синтез 5-арил-4-(2-гетероил)-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов и их взаимодействие с *o*-аминофенолом / М. А. Марьясов, Т. А. Силина, В. Л. Гейн // Современные проблемы химической науки и образования : сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева (Чебоксары, 19–20 апр. 2012) : в 2 т. / Чуваш. гос. ун-т. им. И. Н. Ульянова. – Чебоксары, 2012. – Т. 1 – С. 128–129.

11. **Марьясов, М. А.** Синтез и биологическая активность 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиофеноил)-3-пирролин-2-онов / М. А. Марьясов, Т. А. Силина, В. Л. Гейн // Молодая фармация – потенциал будущего : тез. II Всерос. науч. конф. 18–19 апр. : в 3 ч. / Санкт-Петербург. гос. хим.-фармац. акад. – Санкт-Петербург, 2012. – Ч. 1. – С. 75–76.

12. Синтез и биологическая активность 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-онов / **М. А. Марьясов** [и др.] // Химия биологически активных веществ : межвуз. сб. науч. тр. Всерос. шк.-конф.

молодых ученых, аспирантов и студентов с междунар. участием / Нац. исслед. Саратов. гос. ун-т им. Н. Г. Чернышевского.– Саратов, 2012. – С. 96–97.

13. **Марьясов, М. А.** Синтез и изучение реакционной способности 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов / М. А. Марьясов, В. Л. Гейн, Т. А. Силина // Техническая химия. От теории к практике : сб. ст. III Междунар. конф. г. Пермь, 15-19 окт. 2012 г. / Ин-т техн. химии Урал. отд-ния Рос. акад. наук. – Пермь, 2012. – С. 207-211.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность доценту, к.х.н. Ворониной Э. В. за проведение исследований по противомикробной и противогрибковой активности; заведующему кафедрой физики и математики, доценту, к.физ.-мат.н. Вахрину М. И. за содействие в записи спектров ЯМР¹H и ЯМР¹³C (Пермская государственная фармацевтическая академия); научному сотруднику РИЦ «Фарматест» Бабушкиной Е. Б. за содействие в записи ИК-спектров; доценту, к.ф.н. Махмудову Р. Р. за проведение исследований по анальгетической активности и острой токсичности (Пермский государственный национальный исследовательский университет); профессору, д.м.н. Гейну С. В. за проведение исследований иммуностимулирующей активности (Институт экологии и генетики микроорганизмов).

Марьясов Максим Андреевич (Россия)

Трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров замещенных пировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-аминотиазола (2-аминобензотиазола) получены 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Изучено их взаимодействие с *o*-, *m*- и *p*-фенилендиамином, *o*-, *m*- и *p*-аминофенолом, *m*-анизидином, гидроксиламином, гидразин-гидратом, фенилгидразином, гидразидом цианоуксусной кислоты, мочевиной, гуанидином, N,N'-дифенилгуанидином. Получено 111 новых соединений, структура которых подтверждена ИК- и ЯМР ^1H спектроскопией. Чистота соединений проверена методом тонкослойной хроматографии. У ряда полученных веществ были изучены противомикробная, противогрибковая, анальгетическая и иммуностимулирующая активности и острая токсичность.

Maxim Mariasov (Russia)

The 5-aryl-1-heteryl-4-heteroyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones was synthesized by the three-component reaction of methylic esters of substituted pyruvic acids with a mixture of aromatic aldehydes and 2-aminothiazole (2-aminobenzothiazole). The interaction of new compounds with *o*-, *m* and *p*-phenylenediamine, *o*-, *m*- and *p*-aminophenole, *m*-anisidine, hydroxylamine, hydrazine hydrate, phenylhydrazine, hydrazide of cyanoacetic acid, urea, guanidine and N,N'-diphenylguanidine was studied. The structures of 111 new compounds were confirmed by IR and NMR sperctoscopy. The purity of obtained compounds was checked by thin layer chromatography. Antimicrobial, antifungal, analgesic and immunostimulating activities and acute toxicity of some compounds were studied.