

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»

На правах рукописи

ЧЕРНОВ ИЛЬЯ НИКОЛАЕВИЧ

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ

14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор фармацевтических наук,

проф. Игидов Назим Мусабекович

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

кандидат биологических наук,

доцент Чащина Светлана Викторовна

Пермь - 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК	Ароилпировиноградные кислоты
ДМФА	Диметилформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
МНН	Международное непатентованное соединение
ВМВС	Внутримолекулярная водородная связь

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Методы синтеза амидов ароилпировиноградных кислот ...	9
1.2. Химические свойства N- замещенных амидов АПК	14
1.3. Взаимодействие амидов ароилпировиноградных кислот с бинуклеофилами	16
1.4. Биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот и продуктов их химических превращений	24
ГЛАВА II. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АПК	31
2.1. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония	31
2.2. Синтез исходных амидов АПК	36
2.3. Синтез енаминоамидов АПК	42
2.4. Взаимодействие енаминоамидов АПК с хлорангидридами карбоновых кислот	52
2.5. Взаимодействие амидов АПК с изоамилнитритом	67
2.6. Взаимодействие амидов АПК с хлоридом фенилдиазония ...	73
ГЛАВА III.	
.....	82
3.1. Острая токсичность	83
3.2. Противомикробная активность	87
3.3. Антигельминтная активность	93
3.4. Анальгетическая активность	94
3.5. Антикоагулянтная активность соединений	102
3.6. Исследование активности соединений при поверхностной анестезии	105
3.6.1. Исследования активности соединений при инфильтрационной анестезии	117
ГЛАВА IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	119
ВЫВОДЫ	124
ЛИТЕРАТУРА	126
ПРИЛОЖЕНИЯ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из важнейших задач фармацевтической науки является поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза. Ароилпировиноградные кислоты (далее АПК) и их функциональные производные, имеющие в своем составе несколько реакционных центров, являются удобными синтонами для синтеза ациклических и гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. Среди них обнаружены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, антикоагулянтную, противовирусную, гипогликемическую, местноанестезирующую, противоопухолевую активность. К настоящему времени из функциональных производных ароилпировиноградных кислот наименее исследованы амиды АПК, поэтому дальнейшее изучение их химических свойств, биологической активности продуктов химических превращений является актуальным.

Цель работы. Целью настоящего исследования является синтез новых производных ароилпировиноградных кислот - аммонийных солей, амидов, изучение их химических свойств с нуклеофильными и электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности продуктов этих реакций.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Получить аммонийные соли на основе реакции ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином.
2. Осуществить синтез новых енаминоамидов АПК, содержащих в своем составе диалкиламиноалкильный фрагмент, изучить их взаимодействие с хлорангидами карбоновых кислот.

3. Изучить взаимодействие амидов АПК с изоамилнитритом и хлоридом фенилдиазония.

4. Провести фармакологический скрининг синтезированных соединений и выбрать наиболее перспективные соединения для углубленных исследований.

Научная новизна.

1. Предложен синтез ранее не известных N-замещенных амидов 4-арил-2-(β,β -диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

2. Установлено, что при взаимодействии енаминоамидов АПК с хлорангидридами карбоновых кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом продукты гетероциклизации - производные пиперазин-2,3,5-трионов.

3. Реакцией амидов АПК с изоамилнитритом впервые получены гидрохлориды N-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, гетероциклизацией которых гидразингидратом получены 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамиды.

4. Показано, что гетероциклизация замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов при действии гидразингидрата протекает с образованием N-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов.

5. На основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений.

6. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие противомикробной, местноанестезирующей, антикоагулянтной, антигельминтной, анальгетической активностью. Выявлены некоторые

закономерности между строением и биологической активностью полученных соединений.

Практическая значимость.

Предложены новые методы синтеза хлоридов N-{2-(((1Z)-1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума, хлоридов N-{2-[(1-[[арил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума, гидрохлоридов 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов, гидрохлоридов N-(4-метилпиридин) 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов, N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов, N-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов. Синтезировано 131 не описанное ранее в литературе соединение, из них 83 прошли фармакологический скрининг. Наиболее перспективными являются хлорид N-{2-(((1Z)-1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума, хлорид N-{2-[(1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума, хлорид N-{2-[(1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-этилфенил)проп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диэтил-1-фурилоксометанаминиума, хлорид N-{2-[(1-[[2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума, 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, которые рекомендуются для дальнейших углубленных исследований.

Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс кафедры общей и органической химии ГБОУ ВПО ПГФА,

кафедры природных и биологически активных соединений ФБОУ ВПО ПГНИУ.

Связь задач исследования с планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ государственной регистрации 01.9.50 00 7426). Тема утверждена на заседании Ученого совета Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 3 от 25 ноября 2010 г.

Личный вклад автора.

Автор непосредственно участвовал в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы, синтезе органических соединений, обработке и обосновании экспериментальных данных, апробации результатов исследований, подготовке и написании научных публикаций по результатам выполненной работы.

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 итоговых научных конференциях профессорско-преподавательского состава Пермской государственной фармацевтической академии в 2010-2013 годах, на конференциях с международным участием, таких как: «Синтез знаний в естественных науках - рудник будущего: проекты, технологии, оборудование.» Пермь, 2011, Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные

проблемы органической химии» Новосибирск, 2012; II-ая Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего» Санкт-Петербург, 2012 г; «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» Международная научно-практическая конференция Москва, 2012 г; IV съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» Москва, 2012 г; «Современная медицина: тенденции развития» Новосибирск, 2013 г; «Наука, образование, общество: тенденции и перспективы» Международная научно-практическая конференция Москва, 2013 г; «Инновации в науке» Новосибирск, 2013 г; «Тенденции и Инновации современной Науки» Краснодар 2013г. I Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации» Санкт-Петербург, 2013 г.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объём и структура диссертации.

Содержание работы изложено на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложений. Список литературы включает 156 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 39 таблиц, 9 схем.

Глава 1 посвящена обзору литературы по синтезу, свойствам и биологической активности амидов ароилпировиноградных кислот и продуктов их химических превращений.

Во 2 главе приводится обсуждение результатов собственных исследований.

В 3 главе приведены результаты изучения фармакологической активности полученных соединений.

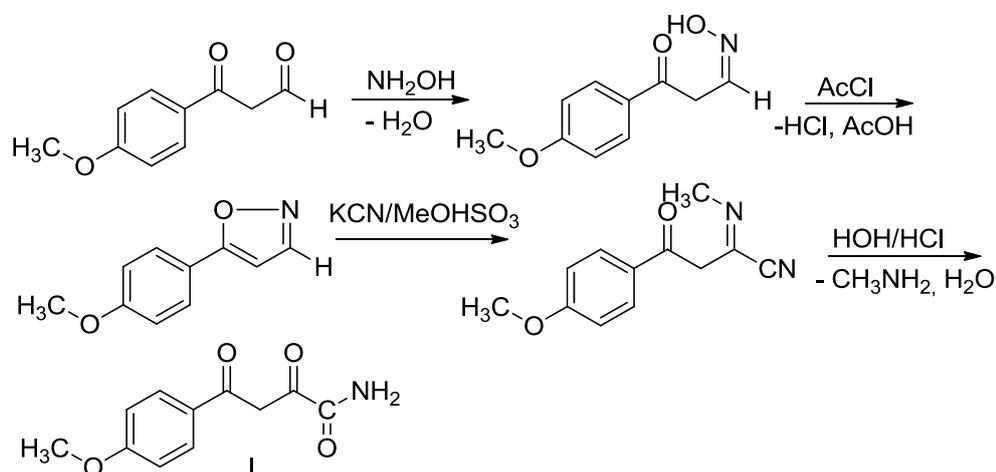
В 4 главе изложена экспериментальная химическая часть исследования.

ГЛАВА I. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ (обзор литературы)

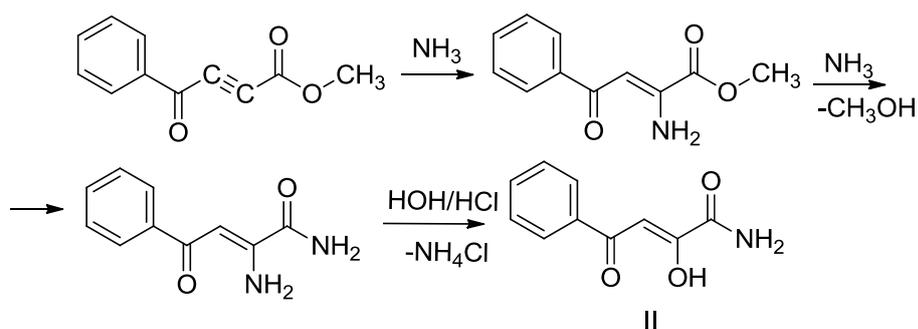
В данном обзоре рассматривается литературный материал по методам синтеза и реакционной способности амидов ароилпировиноградных кислот (далее АПК), а также приводятся краткие сведения о биологической активности продуктов их химических превращений.

1.1. Методы синтеза амидов ароилпировиноградных кислот

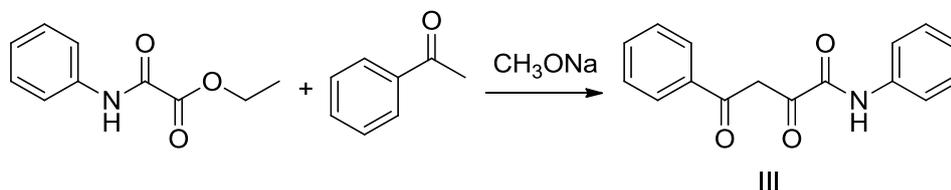
Впервые синтез незамещенного амида анизоилпировиноградной кислоты осуществлен в 1930г [1].



В работе [2] описан синтез незамещенного амида бензоилпировиноградной кислоты II, полученного реакцией метилового эфира 4-оксо-4-фенил-2-бутиновой кислоты с аммиаком.

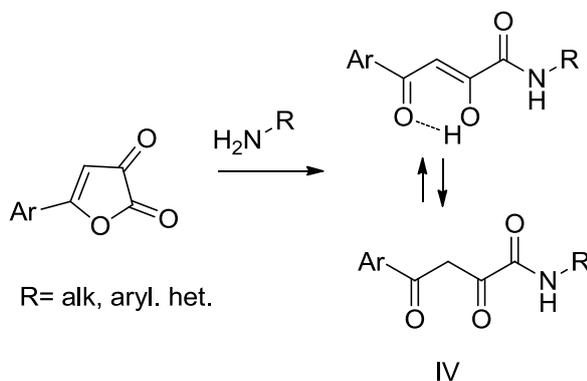


Продуктом конденсации эфира оксаниловой кислоты и ацетофенона в присутствии метилата натрия является N-фениламид бензоилпировиноградной кислоты III [3].

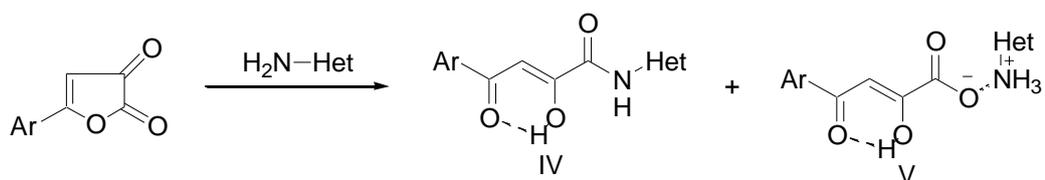


Однако этот метод не нашел широкого применения в органическом синтезе из-за низкого выхода продукта.

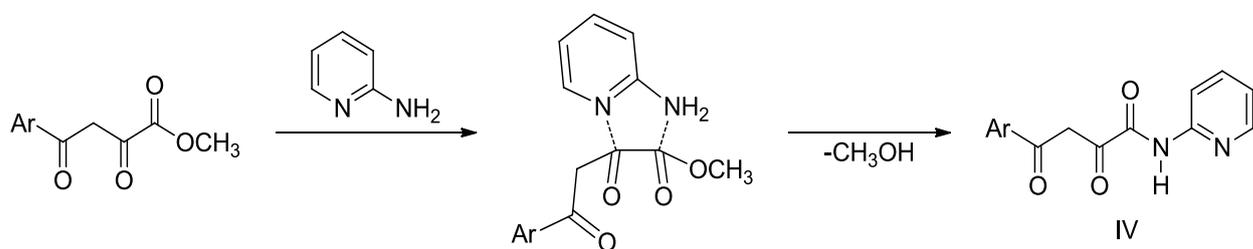
Наиболее препаративным методом получения N-замещенных амидов ароилпировиноградных кислот является дециклизация 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием N-нуклеофилов. Этим методом впервые был получен N-фениламид бензоилпировиноградной кислоты [4]. В дальнейшем этот метод нашел применение в синтезе разнообразных амидов, содержащих алкильные, арильные, гетероциклические заместители [5-39].



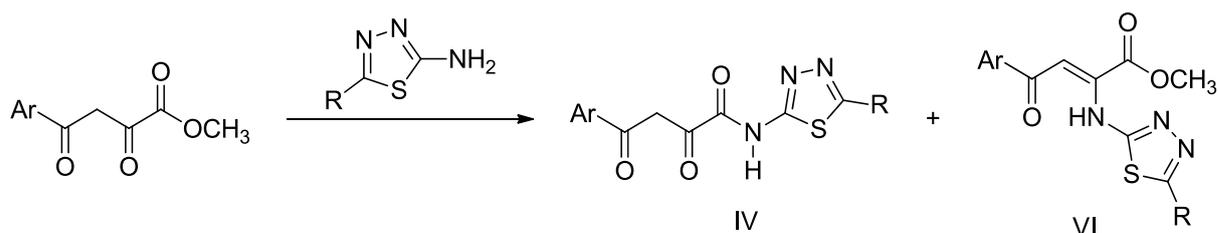
Авторами работ [31, 36, 37] установлено, что кроме основных продуктов реакции дециклизации 2,3-дигидро-2,3-фурандионов - N-(2-, N-(3-, N-(4-пиридил)амидов, N-(5-бром-2-пиридил)амидов и N-(2-тиазолил)амидов АПК IV-образуются минорные продукты - 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты гетериламмония V.



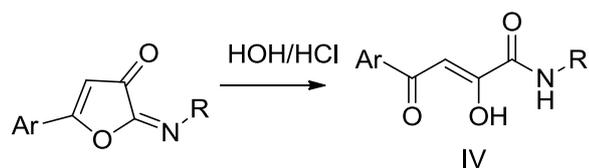
Из других способов получения гетериламидов АПК можно отметить реакцию метиловых эфиров АПК с 2-пиридиламином [40]. Такое протекание реакции авторы объясняют возможной ассоциацией более основного пиридинового атома азота по α -кетонному карбонилу, вследствие чего первичная аминогруппа принимает ориентацию, благоприятную для атаки электрофильного центра сложноэфирной группы.



Однако при взаимодействии эфиров АПК с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами выход целевых продуктов оказался низким вследствие конкурентной реакции образования енаминоэфиров АПК VI [37].

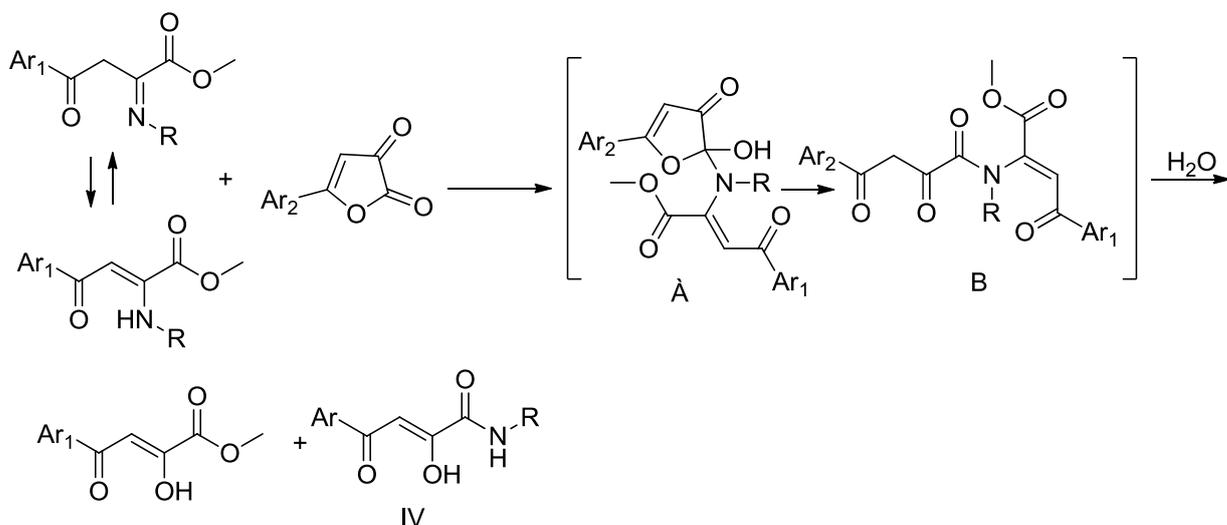


Кислотный гидролиз 5-арил-2-имино-2,3-дигидрофуран-3-онов в водно-диоксановой смеси приводит к раскрытию цикла с образованием амидов АПК IV [10,11].



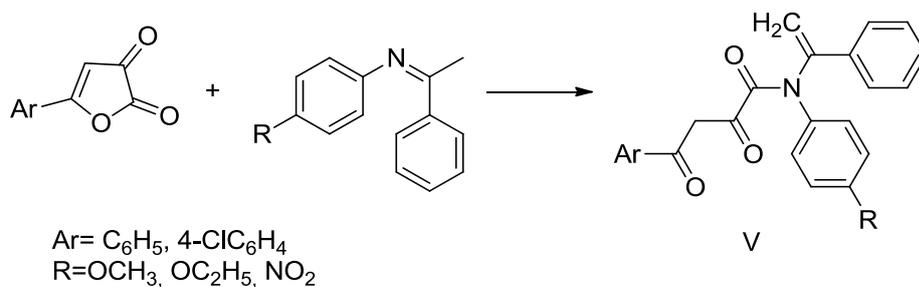
R= CH₂SO₂C₆H₄Me-4, 1-adamanthyl, N=CHCOPh
 Ar= C₆H₅., 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

В результате реакции 2,3-фурандионов с метиловыми эфирами 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот были выделены амиды АПК IV[41].



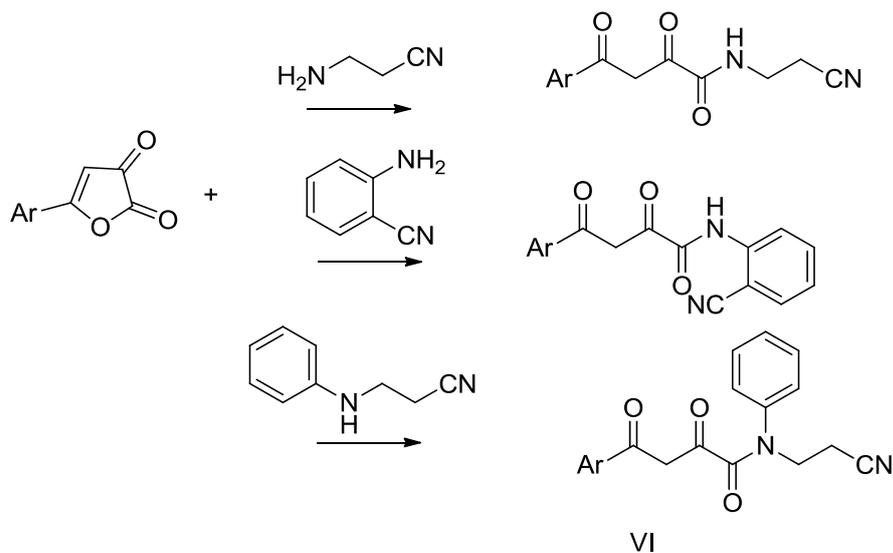
Как считают авторы, нуклеофильная атака вторичной аминогруппы енаминоэфира по лактонному карбонилу цикла приводит к образованию промежуточного полуацетала (А), дециклизующегося с разрывом С²-О связи. Образующийся интермедиат (Б) в присутствии следов влаги гидролизуется до амида IV и эфира АПК.

В результате реакции фурандионов с анилами метиларилкетонов при комнатной температуре или при кипячении в бензоле образуются N-арил-N-α-стириламиды АПК V [42].

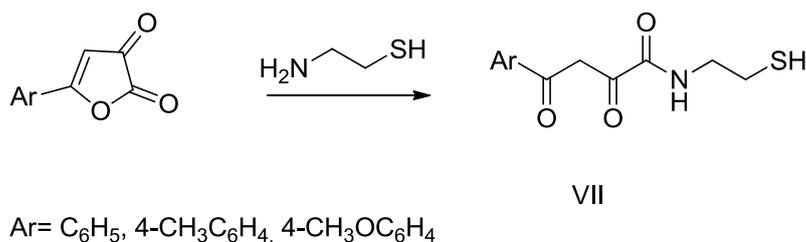


По-видимому, такое протекание реакции объясняется присутствием в анилах метиларилкетонов енаминной формы, которая раскрывает цикл фурандионов с образованием амидов АПК.

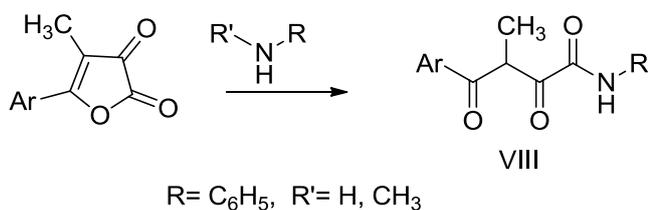
При кипячении фурандионов с аминонитрилами в среде бензола происходит образование продуктов дециклизации - N-(1-метил-1-цианоэтил), N-(o-цианофенил) и N-фенил-N-(цианоэтил) амидов ароилпировиноградных кислот VI [43].



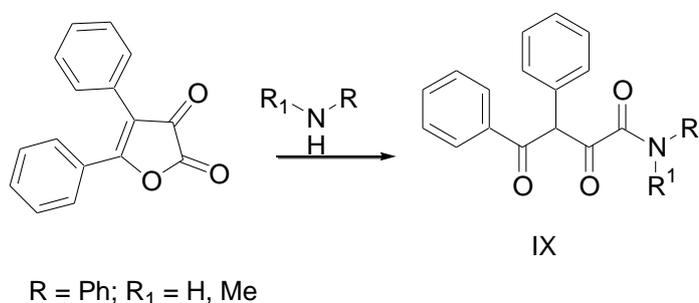
Раскрытие дигидрофурандионного цикла β -меркаптоэтиламино происходит за счет более нуклеофильной аминогруппы при кипячении в течение 1 часа в диоксане с образованием β -меркаптоэтиламидов АПК VII [44].



N-замещенные амиды 4-арил-3-метил-2,4-диоксобутановых кислот VIII получены реакцией 5-арил-4-метил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ариламинами в среде бензола [45,46].



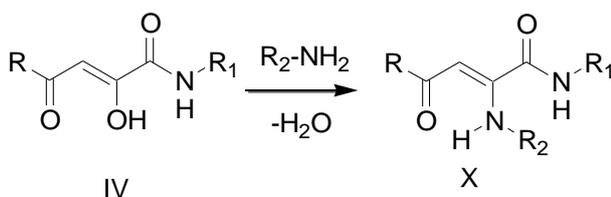
Взаимодействие 4,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона с аминами происходит как реакция дециклизации с образованием замещенных амидов 2,4-диоксо-3,5-дифенилбутановой кислоты IX [47].



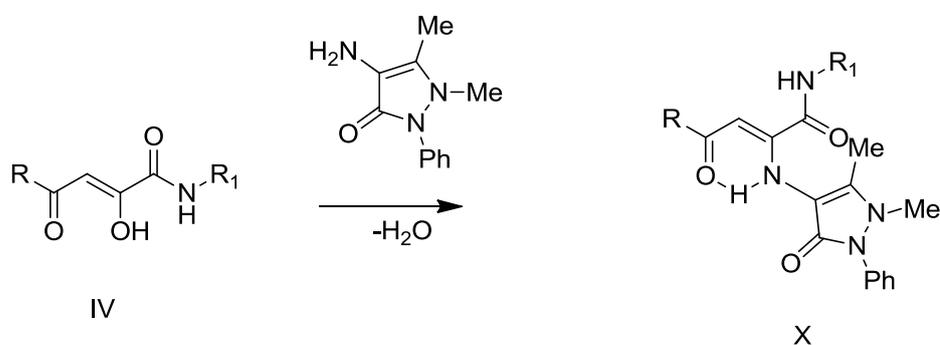
По мнению авторов работ [45-47] амиды VIII, IX существуют только в дикетонной форме.

1.2. Химические свойства N- замещенных амидов АПК

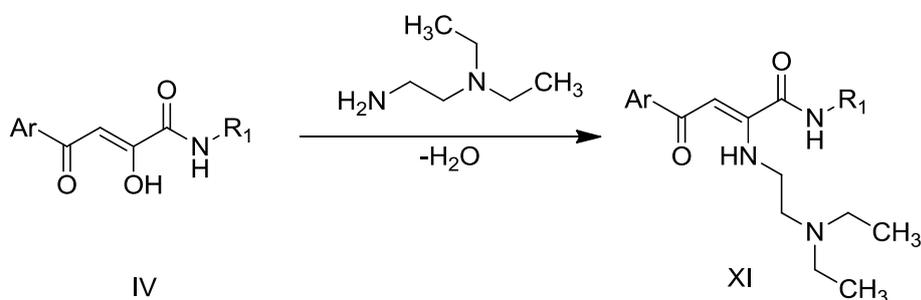
Амиды АПК IV при длительном кипячении в бензоле реагируют с первичными ароматическими аминами, что приводит к образованию амидов 2-аминопроизводных 4-замещенных 4-оксо-2-бутеновых кислот X [48-50].



Аналогично протекает взаимодействие ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновых кислот IV с аминоантипирином. В результате реакции выделены енаминоамиды X, содержащие гетерильный фрагмент во втором положении молекулы [51].

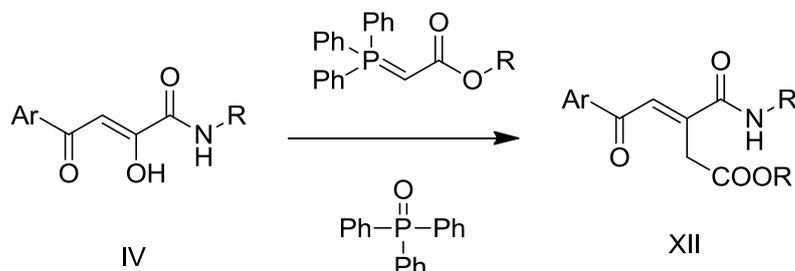


При кипячении амидов АПК IV в среде толуола с N,N-диэтилэтилендиамином в течение 7-15 минут образуются N-замещенные амиды 4-арил-2-(β,β-диэтиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот XI [52-58].



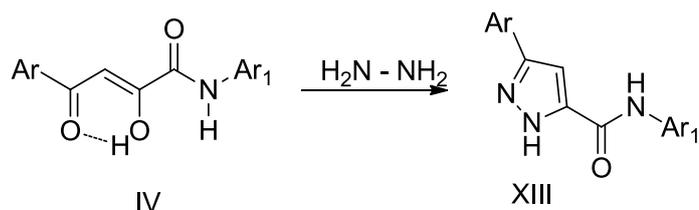
Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄
 R = 2,6-(CH₃)₂C₆H₃, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂

В результате взаимодействия N-ариламинов ароилпировиноградных кислот IV с алкиловыми эфирами трифенилфосфанилиденуксусной кислоты были получены алкиловые эфиры 5-арил-5-оксо-3-(N-фенилкарбамоил)-3-пентеновой кислоты XII [59,60].

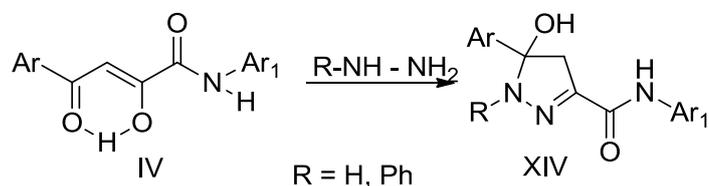


1.3. Взаимодействие амидов ароилпировиноградных кислот с бинуклеофилами

К настоящему времени из химических превращений N-замещенных амидов АПК I с бинуклеофилами наиболее подробно изучены реакции с гидразином, фенилгидразином. Установлено, что взаимодействие N-ариламинов ароилпировиноградных кислот с гидразином приводит к образованию продуктов гетероциклизации - замещенных амидов - 3-арил-1H-пиразол-5-карбоновых кислот XIII [21, 23, 40, 59, 61, 62].

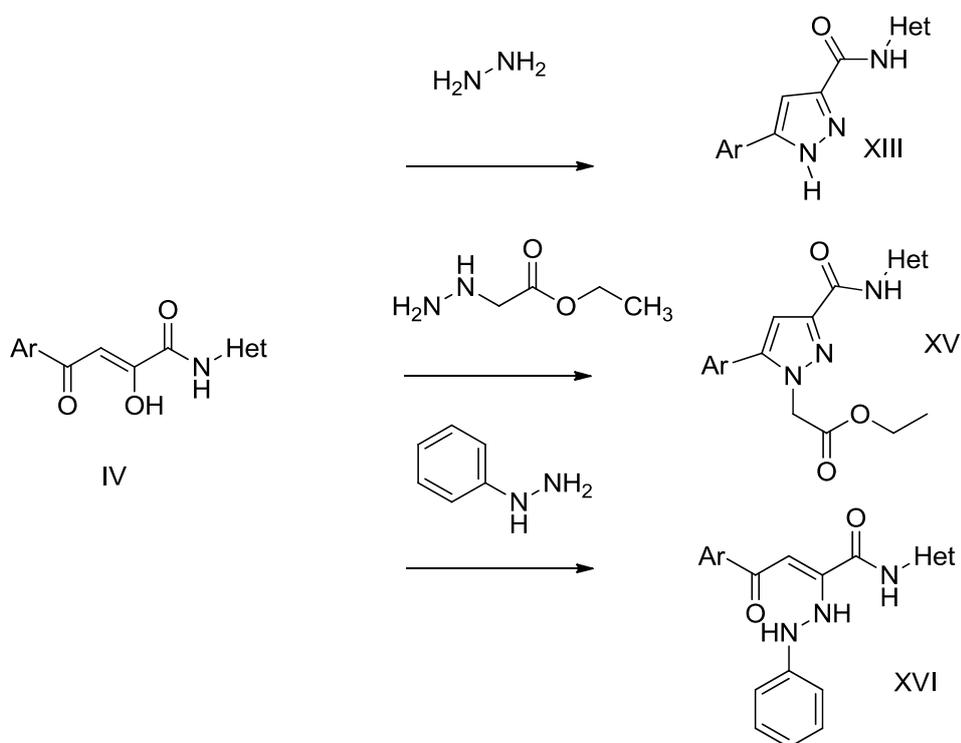


Однако авторы работы [63] придают иную структуру продуктам взаимодействия некоторых амидов с гидразином или фенилгидразином. В результате реакции были выделены амиды 5-арил-2-гидрокси-2-пиразолин-3-карбоновых кислот XIV.

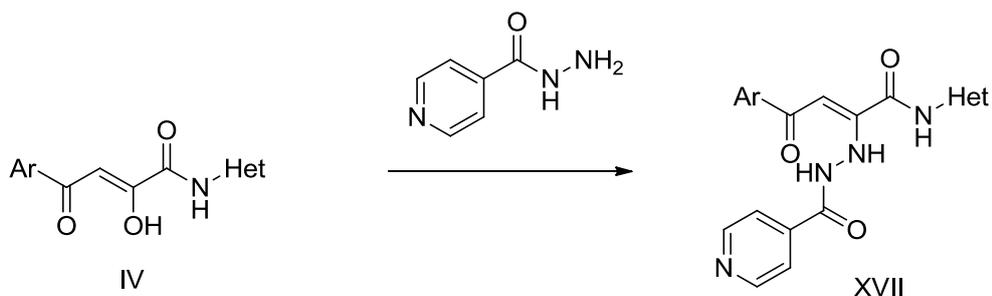


Гетероциклизация N-гетериламидов АПК IV при действии гидразина или этилового эфира гидразинэтановой кислоты протекает при нагревании в среде этилового спирта с образованием соответствующих N-гетериламидов 5-арил-3-пиразолкарбоновых кислот XIII и XV [37,38 40, 64-67].

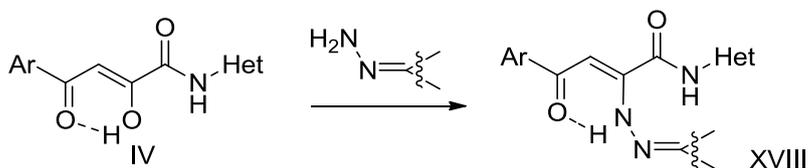
В случае фенилгидразина реакция останавливается на стадии образования 4-арил-2-фенилгидразино-4-оксо-2-бутеновых кислот X. Это, по-видимому, обусловлено пониженной нуклеофильностью вторичной аминогруппы фенилгидразина [68, 69].



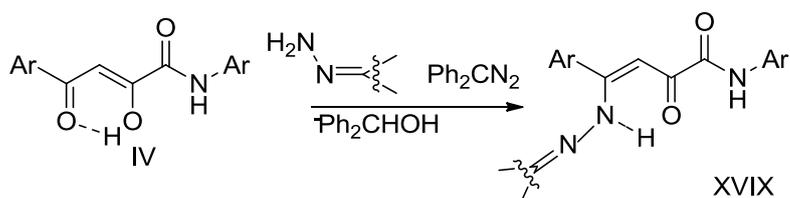
Гидразид изоникотиновой кислоты реагирует с гетериламидами АПК IV как монопнуклеофил по дикарбонильному фрагменту, образуя 4-арил-2-(4-пиридилкарбонилгидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты XVII [69, 70].



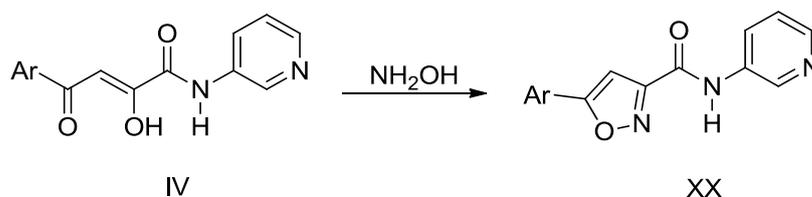
Аналогично вступают во взаимодействие гетериламиды АПК IV с гидразонами бензофенона, фенил(4-бромфенил)кетона, 9-флуоренона, изатина, 1-метил-2,3-диоксоиндола и монобензила. В результате реакции получены 2-илиденгидразинопроводные N-гетериламидов 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот XVIII [25, 37, 68, 69, 71-74].



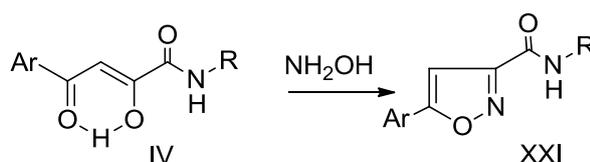
В результате реакции ариламидов АПК с гидразонами диарилкетонов в присутствии дифенилдиазометана в кипящем бензоле получены ариламиды 4-арил-4-диарилметилгидразино-2-оксо-3-бутеновых кислот XIX [75].



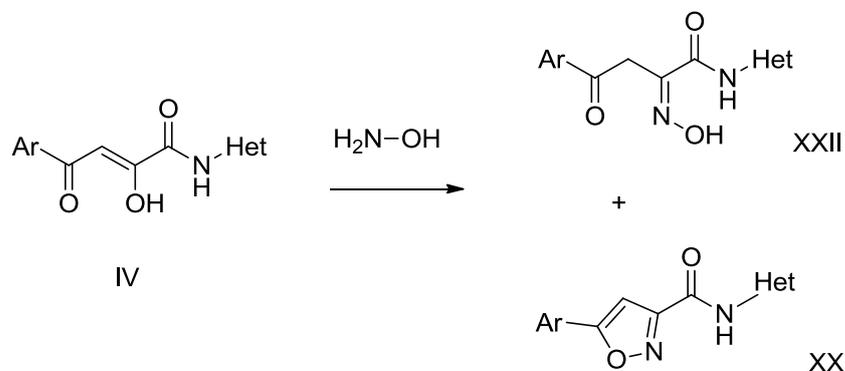
При действии гидросиламина на N-(3-пиридил)амиды ароилпировиноградных кислот происходит гетероциклизация с образованием 3-N-(пиридил)амидов 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот XX [23,68,64,76].



При кипячении ариламидов АПК I с гидроксидом гидроксиламина в этаноле в присутствии калиевой щелочи происходит образование 3-замещенных амидов 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот XXI [77].

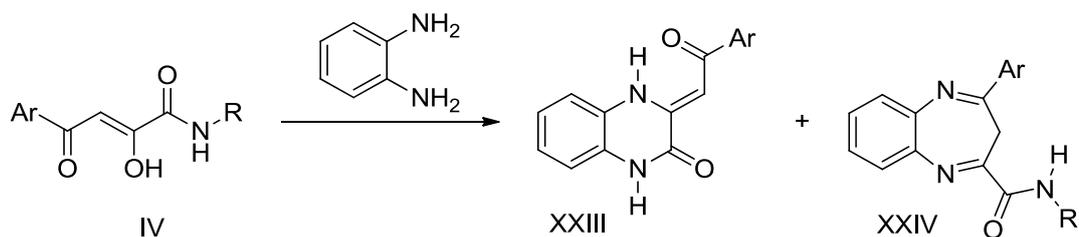


При кипячении N-гетериламидов АПК IV с гидроксидом гидроксиламина в среде этанола, кроме N-гетериламидов 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот XX, были выделены N-гетериламиды 4-арил-2-оксимо-4-оксо-2-бутеновых кислот XXII [38,68,74].

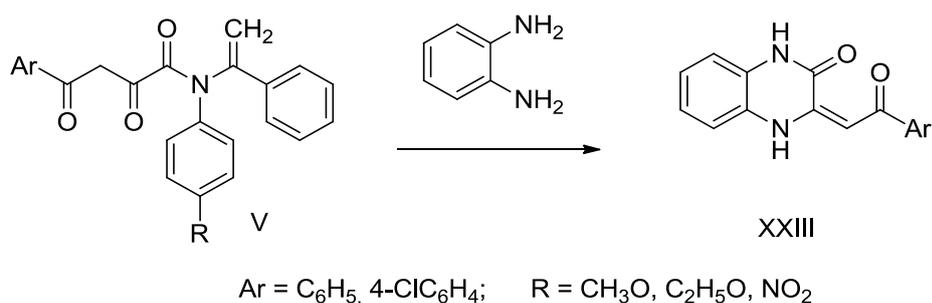


Арил - и гетериламиды АПК IV реагируют с о-фенилендиамином с образованием 3-ароилметил-2-хиноксалона XXIII [16,64,78]. Однако, в результате реакции N-(3-пиридил)амида бензоилпировиноградной кислоты с о-фенилендиамином, кроме хиноксалона XXIII, был выделен второй продукт - 3-пиридиламид 4-фенилбенз[b]дiazепин-2-карбоновой кислоты XXIV [64]. Авторами работы [79] установлено, что при взаимодействии ариламидов АПК с о-фенилендиамином в водном спирте при pH 5,8 образуются с высокими

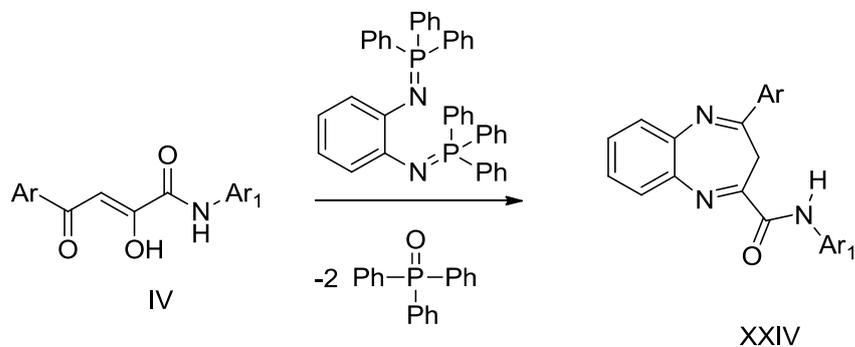
выходами 82-90% только ариламидами 4-арил-1,4-бензо[b]дiazепин-2-карбоновых кислот XXIV.



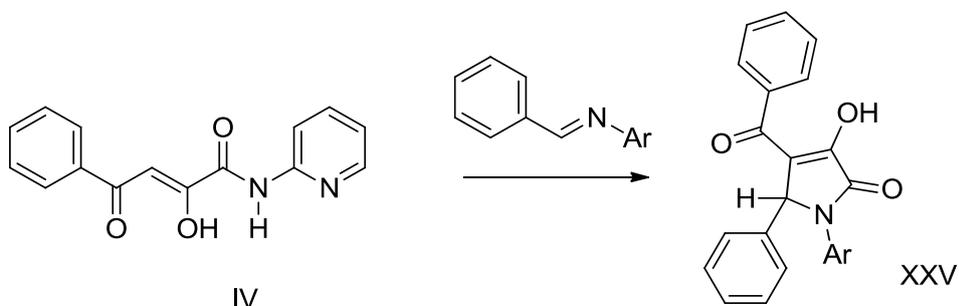
Продуктами реакции N-арил-N-α-стириламидов АПК V с о-фенилендиамином также являются 3-фенацилиден-2,3-дигидро-2-хиноксалони XXIII [42].



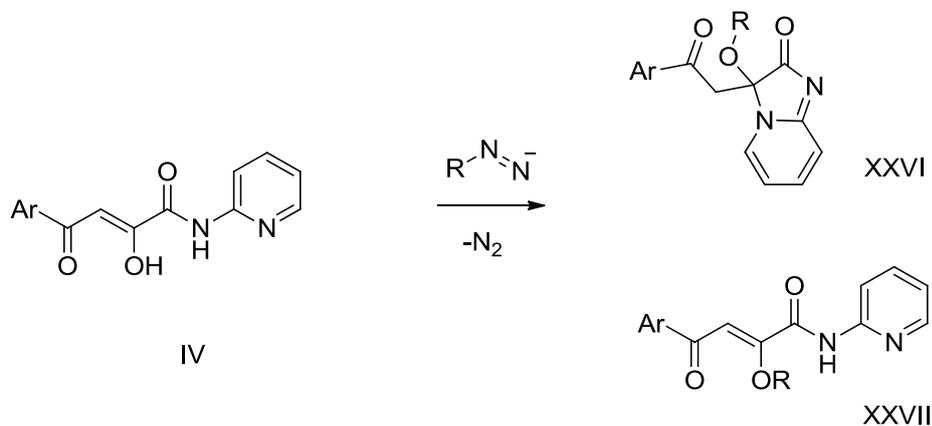
N¹,N²-Бис(трифенилфосфанилиден)бензол-1,2-диамин реагирует с N-ариламидами АПК как бинуклеофил, давая N-ариламидами 4-арил-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-карбоновых кислот XXIV [79].



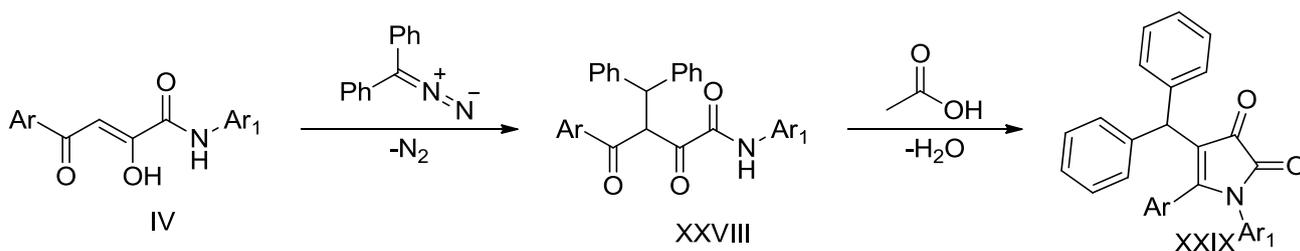
Реакция N-(2-пиридил)амида бензоилпировиноградной кислоты IV с азометинами в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре или при незначительном нагревании ведет к образованию 1,5-диарил-4-ароил-3-гидрокси-2,3-дигидропиррол-2-онов XXV [23, 80].



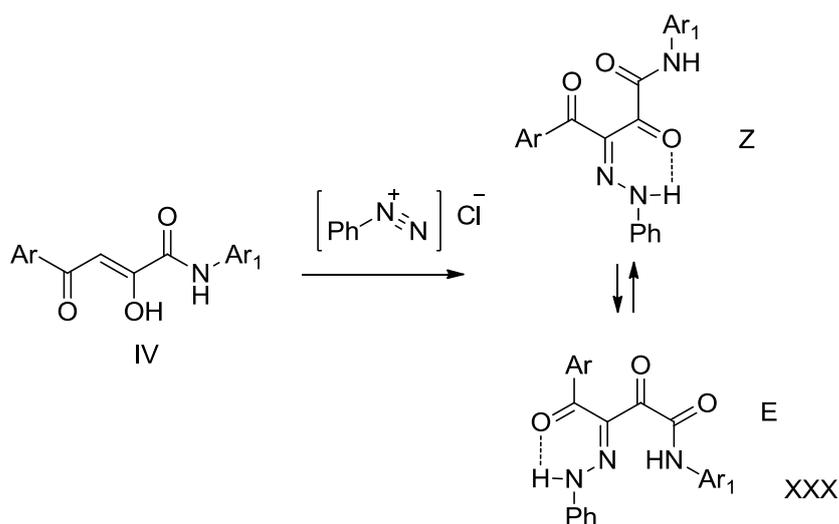
В результате взаимодействия пиридиламидов АПК IV с диазонуклеофилами были получены, в зависимости от условий проведения реакции, либо 3-алкокси-3-(2-арил-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиридины XXVI, либо N-(2-пиридил)амиды 4-арил-2-метокси-4-оксо-2-бутеновых кислот XXVII [37, 81-85].



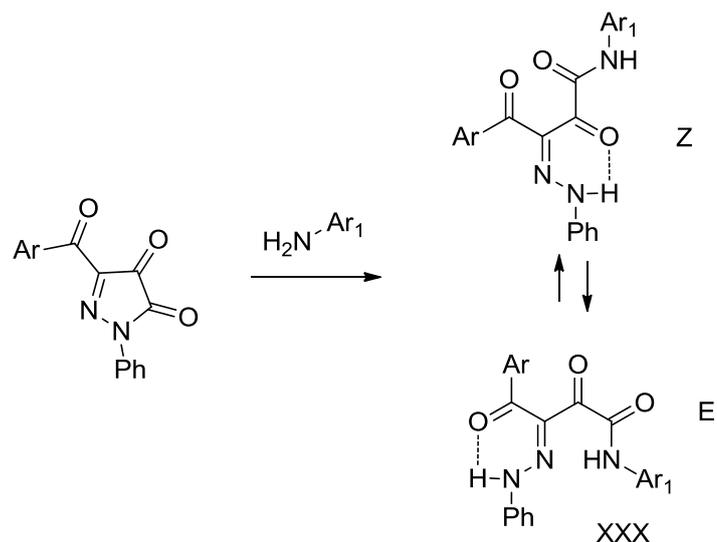
В работе [86] описан синтез ариламидов 4-арил-3-дифенилметил-2,4-диоксобутановых кислот XXVIII реакцией амидов АПК IV с дифенилдиазометаном. При кипячении соединений XXVIII в уксусной кислоте происходит их циклизация в 1,5-диарил-4-дифенилметил-2,3-дигидро-1H-пиррол-2,3-дионы XXIX.



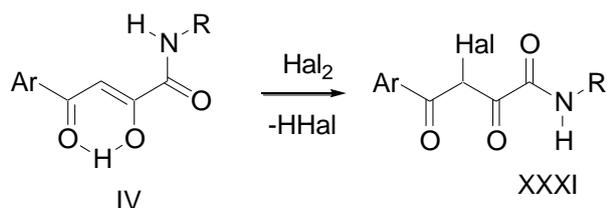
Синтез гидразонопроизводных N-замещенных амидов АПК XXX проведен взаимодействием ариламидов АПК IV с хлоридом фенилдиазония и ограничивается только двумя примерами [87].



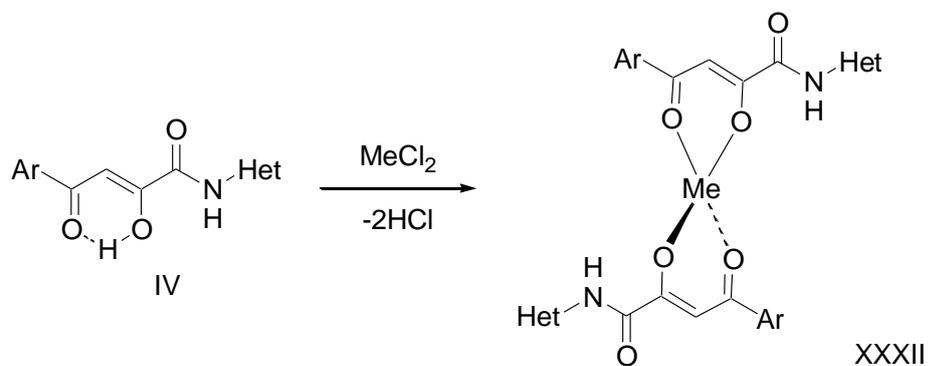
Авторами работы [88] также описан метод получения гидразонопроизводных АПК XXX в результате дециклизации пирозолдионов под действием ариламинов.



Взаимодействие арил (гетерил) амидов АПК IV с бромом или хлором протекает в мягких условиях. В результате реакции образуются замещенные амиды 4-арил-3-галоген-2,4-диоксобутановых кислот XXXI [29,89-97].



Взаимодействие N-гетериламидов АПК IV с хлоридами кадмия, меди, ртути, цинка, марганца, кобальта, никеля в среде этилового или бутилового спирта протекает с образованием бис[3-арил-1-(N-гетерил)карбоксамидо-1,3-пропандионато] соответствующих металлов XXXII [32,37,38,98,99].



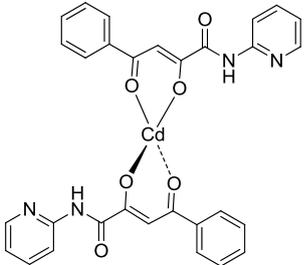
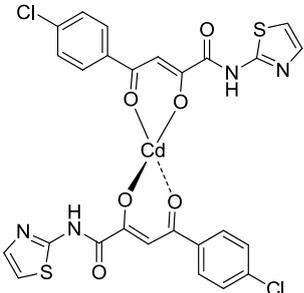
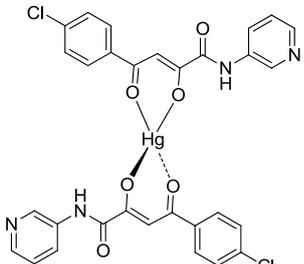
1.4. Биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот и продуктов их химических превращений

Анализ литературных данных показывает, что N-замещенным амидами АПК и продукты их химических превращений обладают широким спектром биологической активности при низкой токсичности.

Противомикробная активность. Эксперименты показали наличие этого вида активности у ариламидов ароилпировиноградных кислот по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [14, 18, 21, 23, 29, 97, 100, 101]. Наибольшую противомикробную активность показали N-4-метилфениламид 2-гидрокси-4-оксо-4-хлорфенил-2-бутеновой кислоты и N-2,6-диметилфениламид 2-гидрокси-4-оксо-4-хлорфенил-2-бутеновой кислоты [29, 102]. Величины минимальной подавляющей концентрации (далее МПК) составляли для *St. Aureus* 2,0 и 0,25 мкг/мл соответственно и для *E. Coli* 3,9 и 2,0 мкг/мл соответственно.

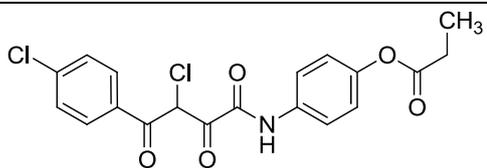
Гетериламиды АПК оказали антибактериальное действие в широком диапазоне [16,23,32,37,76]. Наиболее активен N-(2-бензотиазолил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты с МПК 2.0 мкг/мл по отношению к золотистому стафилококку и 3.9 мкг/мл по отношению к кишечной палочке [103]. Комплексы гетериламидов АПК проявляют более высокую активность по сравнению с исходными амидами. Их противомикробное действие зависит как от природы металла, так и от гетероциклического фрагмента [32,37,38,104-107]. Наиболее активными оказались металлокомплексы ртути и кадмия (таблица 1).

Значение МПК металлокомплексов

Формулы соединений	МПК мкг/мл <i>St. aureus</i>	МПК мкг/мл <i>E. coli</i>
	2,0	2,0
	1,0	1,0
	0,25	2,0

Введение атомов хлора или брома в β -дикарбонильный фрагмент амидов АПК способствует как снижению, так и повышению бактериостатического действия. В данном ряду наивысшей активностью обладает 4-(3-хлор-4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксобутанамидо)фенил пропаноат по отношению к штаммам обеих бактериальных культур (таблица 2)[29,90,91,93].

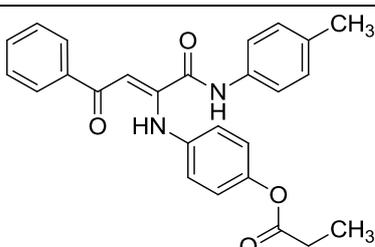
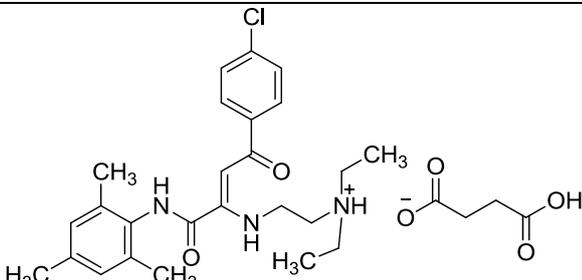
Значение МПК 4-(3-хлор-4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксобутанамидо)фенил пропаноата

Формула соединения	МПК мкг/мл <i>St. aureus</i>	МПК мкг/мл <i>E. coli</i>
	2,0	3,9

В ряду енаминоамидов АПК обнаружены вещества с высокой противомикробной активностью (таблица 3) [29, 54].

Таблица 3

Значение МПК енаминоамидов АПК

Формулы соединений	МПК (мкг/мл) <i>St. aureus</i>	МПК (мкг/мл) <i>E. coli</i>
	62,5	62,5
	7,8	3,9

Противовоспалительная активность. Амиды АПК, их енамино- и енгидразиноподобные в той или иной степени проявляют

антифлогистическое действие [12,23,32,37,38,72,103]. При сравнении антифлогистического действия амидов АПК было установлено, что соединения, содержащие в амидном фрагменте алкильный радикал, не обладают данным видом активности [23].

Самая высокая противовоспалительная активность среди ариламидов АПК обнаружена у (Z)-метил 4-(2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-енамидо)бензоата, который тормозит развитие воспалительного отека, вызванного каррагенином, на 56%. Среди N-гетериламидов АПК выявлены вещества с высоким противовоспалительным действием. Наибольшую активность проявили N-(2-бензотиазолил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [37, 38]. У гетериламидов 3-пиразолкарбоновых кислот происходит снижение активности. Введение во второе положение N-гетариламидов АПК гидразонного фрагмента приводит к увеличению противовоспалительного действия [32]. Значительное увеличение активности происходит у металлокомплексов амидов. Наиболее активным оказался бис{3-фенил-1-[2-(5-метил-1,2,3-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато}марганец [38].

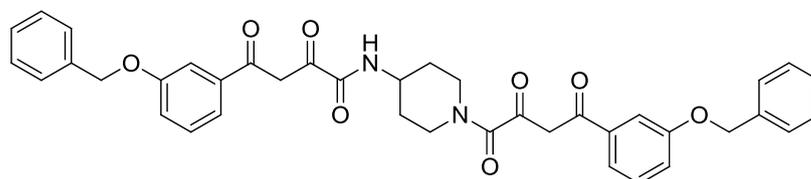
Анальгетическая активность. Сравнительный анализ фармакологического скрининга амидов АПК показал, что их представители обладают анальгетической активностью. Так, установлено, что активность колеблется в широком диапазоне (от $18,05 \pm 2,57$ ($p < 0,01$) до $25,92 \pm 5,71$ ($p < 0,01$) секунд) по тесту «горячая пластинка». В ряду ариламидов АПК наиболее выражено анальгетическое действие у 4-(2-гидрокси-4-оксо-4-(п-толил)бут-2-енамидо)фенил пропаноата [29]. Введение атома галогена в положение 3 амидов АПК часто приводит к увеличению анальгетического эффекта. Так, например, время оборонительного эффекта 2,4-диоксо-4-фенил-3-хлоро-N-(п-толил)бутанамида составляет $28,40 \pm 1,09$ ($p < 0,05$) секунд в сравнении с негалогенированным 2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-N-(п-толил)бут-2-енамидом, у которого время оборонительного рефлекса составляет всего $19,27 \pm 2,28$

($p < 0,001$) секунд.

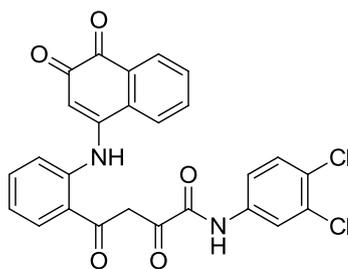
Среди производных амидов АПК выявлены соединения с выраженным анальгетическим действием: N-(2-тиазолил)амид 2-(2-оксо-3-индолинилиденгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, бис{3-фенил-1-[2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3,-пропандионато}марганец [37, 38, 108], 2-((4-бромфенил)амино)-4-оксо-4-фенил-N-(пиридин-4-ил)бут-2-енамид [109] и 4-(4-оксо-4-фенил-2-(п-толиламино)бут-2-енамидо)фенил пропаноат [29].

Другие виды активности. При внутрибрюшинном введении в дозе 300 мг/кг N-алкиламида АПК проявили противосудорожную активность на модели максимального электрошока [7]. Для гетариламидов АПК характерно отсутствие противосудорожной активности [23,40,50]. Бензиламида АПК показали противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А и В, но несколько ниже, чем у препаратов сравнения - ремантадина и адапромина [23].

В работе [110] опубликованы данные об анти-ВИЧ активности некоторых гетариламидов АПК. Так, 4-(3-(бензоил)фенил)-N-(1-(4-(3-(бензоил)фенил)-2,4-диоксобутаноил)пиперидин-4-ил)-2,4-диоксобутанамид эффективно подавляет репликацию вируса иммунодефицита в клеточных культурах, 4-(5-бензоиламино-2-тиенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновая кислота избирательно ингибирует ВИЧ-1 рибонуклеазы Н.

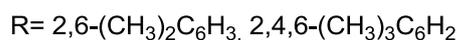
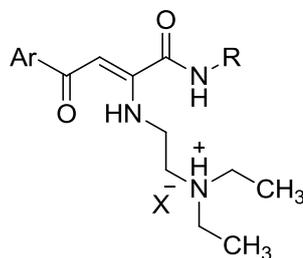


В патенте [111] приведены сведения о противоопухолевой активности в эксперименте на культуре клеток рака легкого N-(3,4-дихлорфенил)-4-(2-((3,4-диоксо-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино)фенил)-2,4-диоксобутанамид.



Среди производных гетариламидов АПК впервые обнаружена гипогликемическая активность. Наибольшую активность проявил N-(2-бензотиазолил)амид-3-бром-2,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-2-бутеновой кислоты [38].

В ряду различных солей амидов АПК, имеющих во втором положении молекулы диэтиламиноэтильный фрагмент, обнаружены вещества с выраженным местноанестезирующим действием [53,54,55,112,113].



Из представленного материала видно, что к настоящему времени химические превращения N-замещенных амидов АПК исследованы только с широко используемыми нуклеофильными реагентами, такими как ароматические и гетероциклические амины, гидразингидрат, о-фенилендиамин, гидроксилламин. В недостаточной степени изучены реакции с алифатическими аминами, электрофильными реагентами. Все это свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования химических превращений амидов АПК, что открывает путь к ранее недоступным ациклическим и гетероциклическим соединениям, обладающих биологической активностью.

Поиск литературных источников для анализа и составления литературного обзора проводился с использованием поисковых интернет-ресурсов SciFinder база данных CAS, U.S.Colambus, Ohio, а также web-ресурса Reaxys база данных Elsevier Information Systems GmbH, Frankfurt, Germany.

ГЛАВА II. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АПК

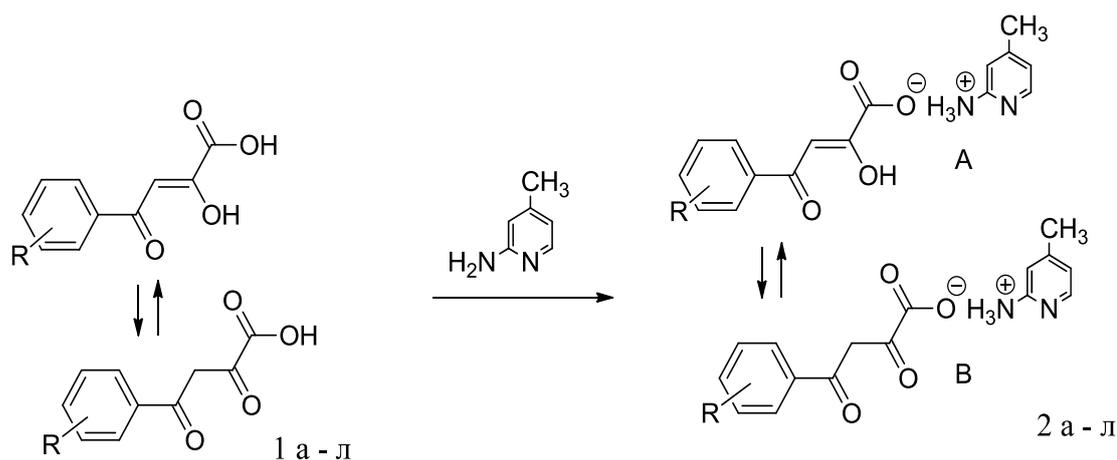
В главе представлены данные о синтезе новых производных АПК: аммонийных солей, амидов, енаминоамидов, хлоридов ациламида, гидразонов, оксимов и гетероциклических систем на их основе. Обсуждается строение, свойства синтезированных соединений.

2.1. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония

Ранее было показано [24,30,32,35,37,114-119], что соли гетероциклических аминов и ароилпировиноградных кислот обладают гипогликемической, антикоагулянтной активностью. В доступной литературе не обнаружено сведений о влиянии 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония на свертывание крови.

Нами получен ряд 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония **2а-и** взаимодействием ароилпировиноградных кислот **1а-л** с 2-амино-4-метилпиридином [120].

Схема 1



R = H (1а,2а), 4-CH₃ (1б,2б), 4-CH₃O (1в,2в), 4-C₂H₅ (1г,2г), 4-C₂H₅O (1д,2д), 2,4-(CH₃)₂ (1е,2е), 3,4-(CH₃O)₂ (1ж,2ж), 4-Br (1з,2з), 4-F (1и,2и), 4-Cl (1к,2к), 1-нафтил (1л,2л)

Полученные соединения **2а-л** представляют собой бесцветные или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в воде, уксусной

кислоте, трудно растворимые в спирте, нерастворимые в гексане, эфире. Температуры и выходы соединений **2а-л** представлены в таблице 4, спектральные характеристики в таблице 5.

В ИК спектрах соединений **2а-л**, снятых в пасте вазелинового масла, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний аммонийной группы в виде одной или двух полос в области $3465-3056\text{ см}^{-1}$, полоса валентных колебаний карбонила карбоксилата-аниона в области $1699-1654\text{ см}^{-1}$, а также полоса валентных колебаний кетонного карбонила, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь, в области $1613-1598\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2а-л**, снятых в растворе ДМСО- d_6 , присутствуют синглет трех протонов метильной группы пиридинского фрагмента при 2,22-2,38 м.д., синглет двух протонов метиленовой группы при 4,18-4,55 м.д. Сигнал метинового протона соединений **2а**, **2е** наблюдается при 6,11-6,21 м.д., у остальных соединений - в области ароматических протонов. Протоны аммонийной группы характеризуются в виде триплета или уширенного сигнала при 6,43-6,59 м.д.

Судя по спектральным данным, полученные соединения в растворах существуют в двух таутомерных формах **A** и **B**, кроме соединений **2ж** и **2и**.

Соединения **2а-л** со спиртовым раствором хлорида железа дают вишнево-красное окрашивание.

Выходы и температуры плавления 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония **2а-л**

Соединения	Выход, %	Т. пл., С ⁰
2а	85	159-161
2б	80	165-167
2е	79	109-110
2г	86	163-165
2в	83	159-161
2ж	90	136-138
2д	85	170-172
2и	84	168-170
2к	85	174-176
2з	85	172-174
2л	86	139-141

Спектральные характеристики 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-
2-пиридиламмония **2а-л**

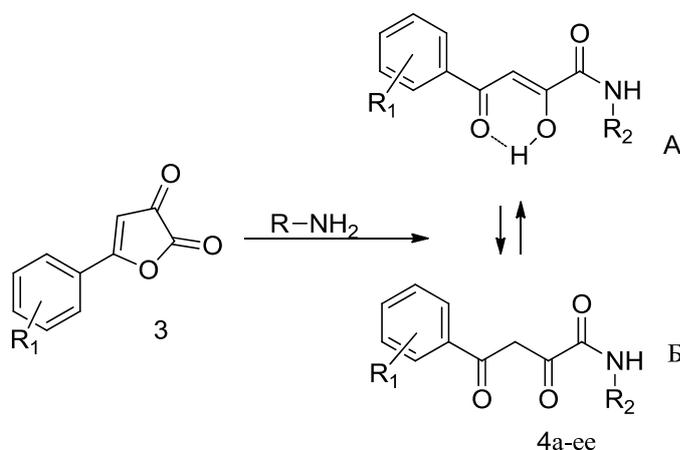
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО- d_6
1	2	3
2а	3174 (NH_3^+), 1686 (COO^-), 1601 ($\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,30 с (3H, CH_3), 4,42 с (2H, CH_2), 6,21 с (1H, CH), 6,59 т (3H, ON^+H_3), 6,99-7,93 м (8H, C_6H_5 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 11,30 уш. с (1H, OH)
2б	3465, 3185 (NH_3^+), 1682 (COO^-), 1598 ($\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,23 с (3H, CH_3), 2,35 с (3H, CH_3), 4,30 с (2H, CH_2), 6,50 уш. с (3H, ON^+H_3), 7,18-7,80 м (8H, CH, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 11,30 уш. с (1H, OH)
2в	3177 (NH_3^+), 1679 (COO^-), 1598 ($\text{CO}_{\text{хел}}$)	-
2г	3277, 3180 (NH_3^+), 1699 (COO^-), 1645 (C=C), 1584 ($\text{CO}_{\text{хел}}$)	1,20 т (3H, CH_2CH_3), 2,26 с (3H, CH_3), 2,69 кв (2H, CH_2CH_3), 4,31 с (2H, CH_2), 6,58 т (3H, ON^+H_3), 7,18-7,80 м (8H, CH, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 11,30 уш. с (1H, OH)
2д	3186 (NH_3^+), 1679 (COO^-), 1608 (C=C, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	1,37 т (3H, OCH_2CH_3), 2,28 с (3H, CH_3), 4,12 кв (2H, OCH_2CH_3), 4,18 с (2H, CH_2), 6,52 уш. с (3H, ON^+H_3), 6,64-7,91 м (8H, CH, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 10,00 уш. с (1H, OH)

1	2	3
2е	3438, 3292 (NH_3^+), 1654 (COO^-), 1613 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,24 с (6H , 2CH_3), 2,38 с (3H , CH_3), 4,22 с (2H , CH_2), 6,11 с (1H , CH), 6,52 уш. с (3H , ON^+H_3), 6,98-7,74 м (6H , C_6H_3 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
2ж	3282, 3170 (NH_3^+), 1669 (COO^-), 1638 ($\text{C}=\text{C}$), 1598 ($\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,27 с (3H , CH_3), 3,89 с (6H , 2OCH_3), 6,43 уш. с (3H , ON^+H_3), 6,78-7,63 м (7H , CH , C_6H_3 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 14,30 уш. с (1H , OH)
2з	3256, 3180 (NH_3^+), 1697 (COO^-), 1599 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,28 с (3H , 2CH_3), 4,29 с (2H , CH_2), 6,54 уш. с (3H , ON^+H_3), 7,24-7,84 м (8H , CH , C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 13,20 уш. с (1H , OH)
2и	3267, 3181 (NH_3^+), 1684 (COO^-), 1603 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,24 с (3H , CH_3), 6,53 уш. с (3H , ON^+H_3), 7,14-7,99 м (8H , CH , C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 13,20 уш. с (1H , OH)
2к	3255, 3188 (NH_3^+), 1682 (COO^-), 1598 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,25 с (3H , CH_3), 6,56 уш. с (3H , ON^+H_3), 7,40-7,89 м (8H , CH , C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$).
2л	3258, 3056 (NH_3^+), 1674 (COO^-), 1584 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,06 с (3H , CH_3), 2,26 с (3H , CH_3), 4,40 с (2H , CH_2), 6,23 уш. с (3H , ONH_3), 6,51 уш. с (3H , ONH_3), 7,47-8,35 (11H , CH , C_{10}H_7 , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)

2.2. Синтез исходных амидов АПК

Исходные амиды ароилпировиноградных кислот **4а-е** нами получены по известной литературной методике [5] взаимодействием 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** с 2,6-диметил-, 2,4,6-триметиланилинами, фенэтиламином и 2-амино-4-метилпиридином [121,122]. Амиды АПК **4и**, **4й**, **4к**, **4м**, **4о**, **4п**, **4р**, **4т**, **4у**, **4ц**, **4ш**, **4щ**, **4ъ**, **4ы** описаны в работах [102,123].

Схема 2



$R_1 = H$ (**4а**, **б**), 4- CH_3 (**4б**, **э**), 4- CH_3O (**4г**, **аа**), 4- C_2H_5 (**4в**, **л**, **х**, **я**), 4- C_2H_5O (**4е**, **вв**), 2,4- $(CH_3)_2$ (**4ф**, **ю**), 3,4- $(CH_3O)_2$ (**4д**, **н**, **ч**, **бб**), 4-Br (**4з**, **с**, **е**), 4-F (**4ё**, **гг**), 4-Cl (**4ж**, **дд**)
 $R_2 = C_6H_5CH_2CH_2$ (**4а-з**), 2,6- $(CH_3)_2C_6H_3$ (**4л**, **н**, **с**), 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$ (**4ф**, **х**, **ч**),
 4-метилпиридил-2 (**4ъ-е**)

Полученные соединения **4а-з**, **4л**, **4н**, **4с**, **4ф**, **4х**, **4ч**, **4ш-е** представляют собой бесцветные, желтоватые или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе, трудно растворимые в бензоле, этилацетате, ацетонитриле, этаноле, пропанол-2, не растворимые в воде и гексане. Температуры и выходы синтезированных соединений **4** приведены в таблице 6, а спектральные характеристики в таблице 7.

В ИК-спектрах соединений **4** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH группы в области $3394 - 3290 \text{ см}^{-1}$, амидного

карбонила в области 1712 - 1692 см^{-1} , кетонного карбонила и двойных связей в области 1617-1554 см^{-1} .

Соединения **4** существуют в растворе ДМСО- d_6 преимущественно в енольной форме А, о чем свидетельствует наличие синглета метинового протона при 6,49 - 6,97 м.д. или в области ароматических протонов при 6,64 - 8,15 м.д. Присутствие в спектрах ЯМР ^1H соединений **4л**, **4с**, **4ф**, **4х**, **4ч** синглета протонов метиленовой группы при 4,48 - 4,52 м.д. обусловлено второй минорной дикетонной формой Б.

Таблица 6

Выходы и температуры плавления N- замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот **4а-её**

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., С ⁰
1	2	3	4	5
4а	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	70	74-76
4б	4-CH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	72	104-105
4в	4-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	82	83-85
4г	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	82	80-82
4д	4-(CH ₃ O) ₂	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	88	109-111
4е	4-C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	98	121-123
4ё	4-F	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	75	82-84
4ж	4-Cl	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	78	87-89
4з	4-Br	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	93	95-97
4л	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	97	144-146
4н	3,4(CH ₃ O) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	78	138-140
4с	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	79	145-147

Продолжение таблицы 6				
	2	3	4	5
4ф	2,4-(CH ₃) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	51	145-147
4х	4-C ₂ H ₅	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	86	125-127
4ч	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	87	163-165
4ь	H	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	48	136-138
4э	4-CH ₃	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	52	180-182
4ю	2,4-(CH ₃) ₂	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	65	156-158
4я	4-C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	64	140-142
4аа	4-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	49	128-130
4бб	3,4-(CH ₃ O) ₂	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	66	179-181
4вв	4-C ₂ H ₅ O	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	64	164-166
4гг	4-F	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	80	170-172
4дд	4-Cl	4-CH ₃ C ₅ H ₃ N-2-ил	85	169-171
4ее	4-Br	4-CH ₃ C ₆ H ₃ N-2-ил	60	167-169

Таблица 7

Спектральные характеристики N- замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., CDCl_3
1	2	3
4а	3381 (CONH), 1691 (CONH), 1606 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,11-7,91 м (12H, CH, NH, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 15,15 уш. с (1H, OH)
4б	3325 (CONH), 1664 (CONH), 1608 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,39 с (3H, CH_3) 2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6,93-7,83 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4), 15,42 уш. с (1H, OH)
4в		1,23 т (3H, CH_3CH_2), 2,63 кв (2H, CH_3CH_2), 2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6,91-7,85 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4), 15,4 уш. с (1H, OH)
4г		2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,81 с (3H, CH_3O), 6,81-7,91 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4)
4е		1,41 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) 2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4,03 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6,79-7,90 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4), 15,52 уш. с (1H, OH)
4ё		2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6,65-8,36 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4), 15,21 уш. с (1H, OH)
4ж	3372 (CONH), 1641 (CONH), 1597, 1554 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,84 т (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,59 кв (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6,90-7,85 м (11H, CH, NH, C_6H_5 , C_6H_4), 15,10 уш. с (1H, OH)

Продолжение таблицы 7

1	2	3
4з		2,84 т (2H, CH ₂ -CH ₂), 3,59 кв (2H, CH ₂ -CH ₂), 6,85-7,77 м (11H, CH, NH, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 14,63 уш. с (1H, OH)
4л*	3244 (CONH), 1673 (CONH), 1656, 1610 (C=C, CO _{хел})	1,15 т (3H, CH ₃ CH ₂), 2,15 с (6H, 2CH ₃), 2,61 кв (2H, CH ₃ CH ₂), 4,50 с (2H, CH ₂), 7,12-7,92 м (8H, CH, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,01 (1H, CONH)
4н	3248 (CONH), 1694 (CONH), 1668, 1596 (C=C, CO _{хел})	
4с*	3388 (CONH), 1694 (CONH), 1596 (C=C, CO _{хел})	2,15 с (6H, 2CH ₃), 4,51 с (2H, CH ₂), 6,64-7,84 м (8H, CH, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,02 (1H, CONH)
4ф**		2,09 с (6H, 2CH ₃), 2,23 с (6H, 2CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃), 4,39 с (2H, CH ₂), 6,73-7,57 м (6H, CH, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₂), 9,84 (1H, CONH)
4х		1,24 т (3H, CH ₃ CH ₂), 2,25 с (6H, 2CH ₃), 2,61 кв (2H, CH ₃ CH ₂), 6,83 с (2H, C ₆ H ₂) 7,17 д, 7,84 д (5H, CH, C ₆ H ₄), 8,36 (1H, CONH)
4ч*		2,10 с (6H, 2CH ₃), 2,23 с (3H, CH ₃), 3,83 с (6H, 2CH ₃ O), 4,49 с (2H, CH ₂), 6,81-7,69 м (6H, CH, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₃), 9,82 (1H, CONH)
4ь	3320 (CONH), 1692 (CONH), 1608 (C=C, CO _{хел})	2,36 с (3H, CH ₃), 6,82 с (1H, CH), 7,16-8,13 м (8H, C ₆ H ₅ , C ₅ H ₃ N), 9,38 с (1H, CONH), 15,10 с (1H, OH)
4э*	3312 (CONH), 1696 (CONH), 1608, 1572 (C=C, CO _{хел})	2,36 с (3H, CH ₃), 2,39с (3H, CH ₃), 4,52 с (2H, CH ₂), 6,97 с (1H, CH), 7,09-8,14 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,85 с (1H, CONH)

1	2	3
4ю	3290 (<u>CONH</u>), 1692 (<u>CONH</u>), 1617 (C=C, CO _{хел})	
4я*	3304 (<u>CONH</u>), 1692 (<u>CONH</u>), 1608 (C=C, CO _{хел})	1,23 т (3H, CH ₂ CH ₃), 2,25 с (3H, CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 2,74 кв (3H, CH ₂ CH ₃), 4,50 с (2H, CH ₂), 6,49 с (1H, CH), 6,93-8,15 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,83 с (1H, <u>CONH</u>)
4аа	3304 (<u>CONH</u>), 1696 (<u>CONH</u>), 1608,1564 (C=C, CO _{хел})	2,37 с (3H, CH ₃), 3,83 с (3H, CH ₃ O), 6,85-8,13 м (8H, 1H, CH, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,40 уш. с (1H, <u>CONH</u>)
4бб	3364 (<u>CONH</u>), 1696 (<u>CONH</u>), 1608,1588 (C=C, CO _{хел})	2,37 с (3H, CH ₃), 3,91 с (6H, 2CH ₃ O), 6,81-8,13 м (7H, 1H, CH, C ₆ H ₃ , C ₅ H ₃ N), 9,45 уш. с (1H, <u>CONH</u>)
4вв	3376 (<u>CONH</u>), 1712 (<u>CONH</u>), 1612 (C=C, CO _{хел})	1,41 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 4,08 кв (3H, OCH ₂ CH ₃), 6,82-8,13 м (8H, CH, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,36 с (1H, <u>CONH</u>), 15,30 уш. с (1H, OH)
4гг		2,37 с (3H, CH ₃), 6,83-8,13 м (8H, CH, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,37 уш. с (1H, <u>CONH</u>)
4дд*		2,28 с (3H, CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 4,48 с (2H, CH ₂), 6,82-8,14 м (8H, CH, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,71 уш. с (1H, <u>CONH</u>)
4ее*	3394 (<u>CONH</u>), 1696 (<u>CONH</u>), 1616,1580 (C=C, CO _{хел})	2,26 с (3H, CH ₃), 2,32 с (3H, CH ₃), 4,08 с (2H, CH ₂), 6,52-8,18 м (9H, CH, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N, <u>CONH</u>)

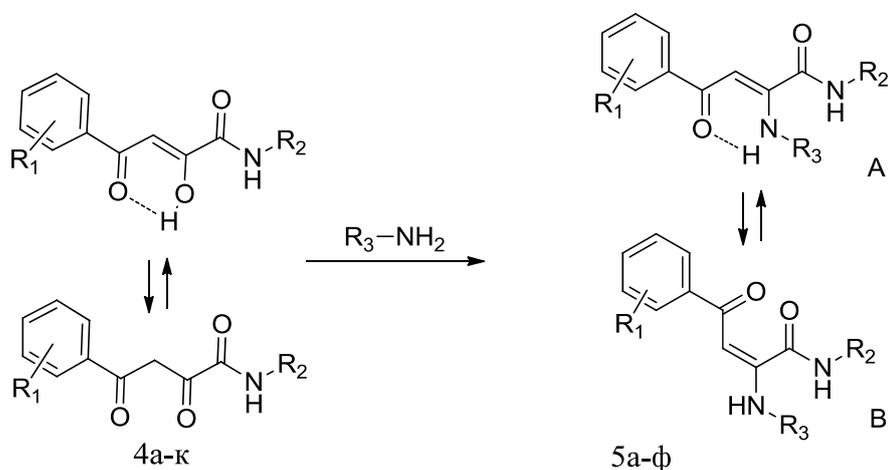
* спектр снят в ДМСО-d₆** спектр снят в ДМСО-d₆+CDCl₃

2.3. Синтез енаминоамидов АПК

Как было показано в обзоре литературы (раздел 1.2), N-(2,6-диметилфенил)- и 2,4,6-трифениламины 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот вступают в реакцию с N,N-диэтиламиноэтиламином с образованием енаминоамидов АПК, которые проявляют местноанестезирующую активность.

В целях продолжения исследований реакционной способности N-замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, а также для поиска новых биологически активных веществ, нами изучено их взаимодействие с N,N-диметиламиноэтиламином и N,N-диэтиламиноэтиламином. При нагревании эквимольных количеств реагентов в среде толуола или бензола в течение 7-14 минут были выделены N-(2,6-диметилфенил)-, 2,4,6-триметилфениламины 4-арил 2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **5а-ф** [124-128].

Схема 3



$R_1 = H$ (5а,й), 4- CH_3 (5б,к), 4- CH_3O (5д,н), 4- C_2H_5 (5г,м,у), 4- C_2H_5O (5ё,п), 4-Br (5и,т), 4-F (5ж,р), 4-Cl (5з,е), 2,4- $(CH_3)_2$ (5в,л), 3,4- $(CH_3O)_2$ (5е,о); $R_2 = 2,6-(CH_3)_2C_6H_3$ (а-и), 2,4,6- $(CH_3)_3C_6H_2$ (5й-т); $R_3 = (CH_2)_2N(CH_3)_2$ (5а-г), $(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ (5у,ф)

Полученные соединения **5а-ф**, представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в бензоле, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе, ацетоне,

малорастворимые в ацетонитриле, эфире, пропаноле-2, и нерастворимые в гексане, воде. Температуры и выходы синтезированных соединений **5** приведены в таблице 8, а спектральные характеристики в таблице 9

В ИК спектрах соединений **5** присутствует полоса поглощения NH группы амидного фрагмента в области $3240-3184\text{ см}^{-1}$, амидного карбонила в области $1658-1652\text{ см}^{-1}$, а также полоса поглощения валентных колебаний кетонного карбонила, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь при $1616-1562\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5** обнаружены сигналы метиновых протонов енаминокетонной формы В (Е-конфигурация) в области 5,55- 5,94 м.д. и енаминокетонной формы А (Z-конфигурация) в области 5,75-6,10 м.д., ароматические протоны в области 6,71-7,84 м. д., синглет протона амидной группы в области 8,79-10,14 м.д. и триплет протона вторичной аминогруппы в области 10,60-10,83 м.д.

В масс-спектре соединения **5д** обнаружены пики со следующими значениями m/z : 396 (8.0) $[\text{M}+1]^+$, 351 (5.0) $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{N}]^+$, 275 (100.0) $[\text{M}-2,4-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}]^+$, 246 (9.0) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COCH}_2]^+$, 135 (18.0) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, что также подтверждает предложенную структуру

Енаминоамиды ароилпировиноградных кислот **5** не дают окрашивание с 10% спиртовым раствором хлорида железа III.

Таблица 8

Выходы и температуры плавления N-(2,6-диметилфенил)- 2,4,6-триметилфениламинов 4-арил 2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **5а-ф**

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Выход, %	Т. пл., С ⁰
1	2	3	4	5	6
5а	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	57	158-160
5б	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	53	186-188
5в	2,4-(CH ₃) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	60	102-104
5г	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	80	115-117
5д	4-CH ₃ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	63	147-148
5е	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	83	103-104
5ё	4-C ₂ H ₅ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	73	125-127
5ж	4-F	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	63	150-152
5з	4-Cl	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	66	148-150
5и	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	65	180-182
5й	H	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	49	119-121

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
5к	4-CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	80	145-147
5л	2,4-(CH ₃) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	62	115-117
5м	4-C ₂ H ₅	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	62	65-67
5н	4-CH ₃ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	72	101-103
5о	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	76	130-132
5п	4-C ₂ H ₅ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	75	135-137
5р	4-F	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	58	122-123
5с	4-Cl	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	72	130-132
5т	4-Br	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	63	127-129
5у	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	75	82-84
5ф	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	82	121-123

Спектральные характеристики N-(2,6-диметилфенил)- 2,4,6-
 триметилфениламинов 4-арил 2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-
 бутеновых кислот **5a-ф**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., CDCl_3
1	2	3
5a	3224 (<u>CONH</u>), 1658 (<u>CONH</u>), 1580, 1602 (<u>C=C</u> , <u>CO_{хел}</u>)	2,23 с (6H, 2CH ₃), 2,28 с (6H, 2CH ₃), 2,58 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,45 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,94 с (1H, CH), 7,02 - 7,83 м (8H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃), 10,05 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,60 т (1H, NH)
5б*		2,06 - 2,30 гр. с (15H, 5CH ₃), 3,18 уш. с (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,61 уш. с (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,71 с (1H, CH), 7,01-7,72 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃) 8,95 с (1H, <u>NHCO</u>), 10.63 уш. с (1H, NH)
5в		2,06 - 2,30 гр. с (18H, 6CH ₃), 2,51 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,17 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,58 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,55 с (1H, CH), 5,75 с (1H, CH), 6,96-7,75 м (6H, 2C ₆ H ₃), 8,79 уш. с (1H, <u>NHCO</u>), 10,73 уш. с (1H, NH), 14,43 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 9

1	2	3
5Г*	3240 (<u>CONH</u>), 1658 (<u>CONH</u>), 1602, 1562 (C=C, CO _{хел})	1,18 т (3H, <u>CH₃CH₂</u>), 2,23 с (6H, 2CH ₃), 2,59-3,28 гр. с(10H, CH ₂ -CH ₂ , 2CH ₃), 3,69 кв (2H, CH ₃ <u>CH₂</u>), 6,05 с (1H, CH), 7,06 с (3H, C ₆ H ₃), 7,25 д, 7,76д (4H, C ₆ H ₄), 10,19 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,39 уш. с (1H, NH)
5Д		2,23 с (6H, 2CH ₃), 2,27 с (6H, 2CH ₃), 2,59 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,61 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,80 с (3H, CH ₃ O), 5,92 с (1H, CH), 6,08 с (1H, CH), 6,78 – 7,80 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 9,14 уш. с (1H, <u>NHCO</u>), 10,75 уш. с (1H, NH)
5е		2,23 с (6H, 2CH ₃), 2,27 с (6H, 2CH ₃), 2,53 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,26 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,62 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂) 3,89 с (6H, 2CH ₃ O), 5,94 с (1H, CH), 6,10 с (1H, CH), 6,73 -7,44 м (6H, 2C ₆ H ₃), 9,23 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,75 уш. с (1H, NH), 14,61 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 9

1	2	3
5ë*		1,38 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 2,26 с (12H, 4CH ₃), 2,53 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,49 кв (2H, NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 4,10 кв (2H, O <u>CH</u> ₂ CH ₃), 5,95 с (1H, CH), 6,95 д, 7,80 д (4H, C ₆ H ₄), 7,12 с (3H, C ₆ H ₃), 10,06 с (1H, CONH), 10,63 т (1H, NH)
5ж		2,25 с (6H, 2CH ₃), 2,28 с (6H, 2CH ₃), 2,65 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,31 кв (2H, NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,61 кв (2H, NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,92 с (1H, CH), 6,08 с (1H, CH), 7,06 - 7,97 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 9,22 с (1H, NH), 10,95 т (1H, NH), 14,41 т (1H, NH)
5з*	3216 (CONH), 1656 (<u>CO</u> NH), 1536, 1594 (C=C, CO _{хел})	2,22 с (6H, 2CH ₃), 2,29 с (6H, 2CH ₃), 2,63 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,54 кв (2H, NH- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,95 с (1H, CH), 7,04 с (3H, C ₆ H ₃), 7,44 д, 7,84 д (4H, C ₆ H ₄), 10,14 с (1H, <u>NH</u> CO), 10,61 т (1H, NH)
5и	3224 (CONH), 1656 (<u>CO</u> NH), 1634, 1580 (C=C, CO _{хел})	2,18 - 2,38 гр. с (12H, 4CH ₃), 2,81 т (2H, <u>CH</u> ₂ CH ₂), 3,31-3,6 гр. с (2H, <u>CH</u> ₂ CH ₂), 5,84 с (1H, CH), 6,03 с (1H, CH), 6,85 - 7,71 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 8,79 с (1H, NH), 10,83 т (1H, NH)

Продолжение таблицы 9

1	2	3
5й	3218 (<u>CONH</u>), 1654 (<u>CONH</u>), 1599, 1558 (C=C, CO _{хел})	2,26 с (15H, 5CH ₃), 2,58 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,56 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,89 с (1H, CH), 6,02 с (1H, CH), 6,82 с (2H, C ₆ H ₂), 7,16 - 7,75 м (5H, C ₆ H ₅), 8,95 с (1H, CONH), 10,82 т (1H, NH)
5к		2,09 - 2,35 гр. с (18H, 6CH ₃), 2,52 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,51 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,88 с (1H, CH), 5,99 с (1H, CH), 6,91 с (2H, C ₆ H ₂), 7,14 д , 7,69 д (4H, C ₆ H ₄), 8,95 с (1H, CONH), 10,75 уш. с (1H, NH)
5л	3184 (<u>CONH</u>), 1652 (<u>CONH</u>), 1616, 1574 (C=C, CO _{хел})	2,13 - 2,37 гр. с (21H, 7CH ₃), 2,55 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,44 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,72 с (1H, CH), 6,81 с (2H, C ₆ H ₂), 6,82 с (2H, C ₆ H ₂), 6,95-7,39 м (3H, C ₆ H ₃), 9,85 с (1H, CONH), 10,33 уш. с (1H, NH)
5м	3229 (<u>CONH</u>), 1654 (<u>CONH</u>), 1601, 1580 (C=C, CO _{хел})	1,23 т (3H, <u>CH₃</u> -CH ₂), 2,15 - 2,27 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,52 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 2,67 кв (2H, CH ₃ - <u>CH₂</u>), 3,48 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,94 с (1H, CH), 6,91 с (2H, C ₆ H ₂), 7,28 д , 7,79 д (4H, C ₆ H ₄), 10,00 с (1H, CONH), 10,68 т (1H, NH)

Продолжение таблицы 9

1	2	3
5н*		2,21 с (6H, 2CH ₃), 2,26 с (3H, CH ₃), 2,77 с (6H, (CH ₃) ₂ N), 3,51 т (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,73 кв (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,83 с (3H, CH ₃ O), 6,11 с (1H, CH), 6,94 с (2H, C ₆ H ₂), 7,04 д, 7,92 д (4H, C ₆ H ₄), 10,20 с (1H, CONH), 10,46 т (1H, NH)
5о		2,09 - 2,28 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,63 т (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,59 кв (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,85 с (6H, 2CH ₃ O) 5,92 с (1H, CH), 6,04 с (1H, CH), 6,71-7,43 м (5H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₃), 8,92 с (1H, CONH), 10,75 уш. с (1H, NH)
5п		1,33 т (3H, CH ₃ -CH ₂ O), 2,18-2,25 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,55 т (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 2,64 кв (2H, CH ₃ -CH ₂ O), 4,04 кв (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,89 с (1H, CH), 6,02 с (1H, CH), 6,81 с (2H, C ₆ H ₂), 7,56 д, 7,73 д (4H, C ₆ H ₄), 8,92 с (1H, CONH), 10,68 т (1H, NH)
5р		1,88 - 2,33 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,61 т (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 3,51 кв (2H, NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,79 с (1H, CH), 6,02 с (1H, CH), 6,83 с (2H, C ₆ H ₂), 7,07 д, 7,79 д (4H, C ₆ H ₄), 8,88 с (1H, CONH), 10,77 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 9

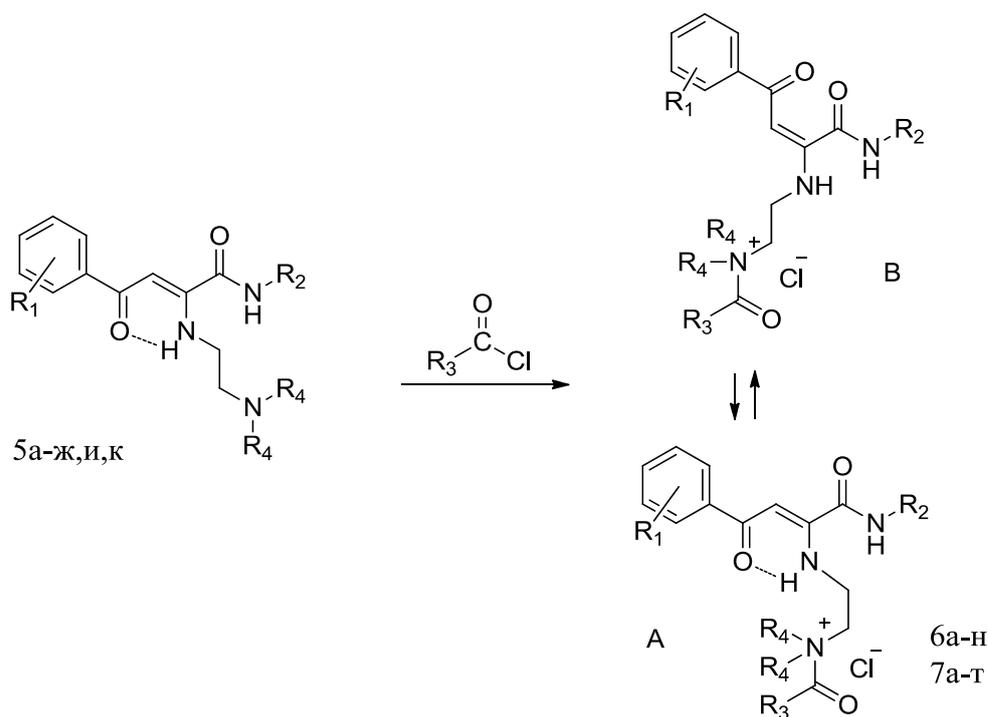
5с		2,08 - 2,38 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,45 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,44 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,84 с (1H, CH), 5,96 с (1H, CH), 6,79 с (2H, C ₆ H ₂), 7,20 д , 7,73 д (4H, C ₆ H ₄), 9,12 с (1H, CONH), 10,85 уш. с (1H, NH)
5т		2,02 - 2,38 гр. с (15H, 5CH ₃), 2,81 т (2H, NH-CH ₂ - <u>CH₂</u> -N(CH ₃) ₂), 3,68 кв (2H, NH- <u>CH₂</u> -CH ₂ -N(CH ₃) ₂), 5,84 с (1H, CH), 6,02 с (1H, CH), 6,84 с (2H, C ₆ H ₂), 7,55 д, 7,68 д (4H, C ₆ H ₄), 8,79 с (1H, CONH), 10,79 уш. с (1H, NH)
5у*		1,18 уш. с (9H, 3CH ₃), 2,23 с (6H, CH ₃), 2,60-3,30 гр. с (8H, 4CH ₂), 3,68 уш. с (2H, CH ₂), 6,05 с (1H, CH), 7,05 с (3H, C ₆ H ₃), 7,14 д, 7,76 д (4H, C ₆ H ₄), 10,22 с (1H, CONH), 10,44 т (1H, NH)
5ф*		0,99 - 1,35 гр. с (6H, 2CH ₃), 2,24 с (6H, CH ₃), 3,08 - 3,33 гр. с (8H, 4CH ₂), 3,70 уш. с (2H, CH ₂), 6,04 с (1H, CH), 6,99 - 7,77 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,28 с (1H, CONH), 10,45 уш. с (1H, NH)

* спектр снят в ДМСО-d₆

2.4. Взаимодействие енаминоамидов АПК с хлорангидами карбоновых кислот

В продолжение исследования реакционной способности енаминоамидов АПК нами изучено их взаимодействие с хлорангидами карбоновых кислот. В результате реакции енаминоамидов **5** с ацетилхлоридом и 2-фурилоилхлоридом в среде абсолютного бензола или толуола при комнатной температуре были выделены хлориды N-{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума **6а-н** [129,130] и хлориды N-{2-[(1-[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7а-т** соответственно.

Схема 4



$R_1 = \text{H}$ (6а, и, 7а,и), 4- CH_3 (6б, й, 7б, й), 4- CH_3O (6д, л, 7г, л), 4- C_2H_5 (6г, 7в, к), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (6ё, м, 7е, н), 4- Br (6з, 7з, р), 4- F (7ё, о), 4- Cl (6ж, н), 2,4- $(\text{CH}_3)_2$ (6в, к), 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2$ (6е, 7д, м); $R_2 = 2,6-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (6а-д, 7а-з, с, т), 2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (6и-н, 7и-р); $R_3 = \text{CH}_3$ (6а-н), фурил (7а-т); $R_4 = \text{CH}_3$ (6а-н, 7а-р), C_2H_5 (7с, т)

Полученные соединения **6,7** – бесцветные или желтые кристаллические вещества, растворимые в воде, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе, этаноле, малорастворимые в бензоле, толуоле, не растворимые в эфире и гексане. Температуры и выходы полученных соединений приведены в таблице 10,11 спектральные характеристики – в таблице 12.

В ИК спектрах соединений **6,7**, снятых в пасте вазелинового масла, имеются характеристические полосы валентных колебаний NH группы амидного фрагмента при 3200-3186 см^{-1} и амидного карбонила при 1668 - 1644 см^{-1} . Смещение полосы валентных колебаний кетонного карбонила в низкочастотную область при 1628-1592 см^{-1} свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) и существовании соединений **7** в кристаллическом состоянии в енаминокетонной форме (А).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **6,7**, снятых в растворе дейтерохлороформа, отмечено содержание только одной енаминокетонной формы В (Е-конфигурация). Это подтверждается наличием только одного сигнала метинового протона при 5,78-6,10 м.д.

Вместе с тем, присутствие в спектрах соединений **6а, 6е, 6ё, 7ё** синглетов двух метиновых протонов при 5,92-6,13 м.д. и 6,12-6,38 м.д. соответственно обусловлено содержанием двух форм - А и В.

Таблица 10

Выходы и температуры плавления хлоридов N-{2-[[((1Z)-1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума **ба-н**

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Т. пл., С ⁰
1	2	3	4	5	6	7
ба	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	90	107-109
бб	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	90	120-122
бв	2,4-(CH ₃) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	90	119-120
бг	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	80	106-107
бд	4-CH ₃ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	90	99-100
бе	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	80	128-130
бё	4-C ₂ H ₅ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	90	120-122
бж	4-Cl	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	91	117-119

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7
бз	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	91	118-120
би	H	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	92	118-120
бй	4-CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	93	85-87
бк	2,4-(CH ₃) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	83	98-100
бл	4-CH ₃ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	95	115-118
бм	4-C ₂ H ₅ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	90	121-123
бн	4-ClC ₆ H ₄	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃	CH ₃	91	121-124

Таблица 11

Выходы и температуры плавления хлоридов N-{2-[(1-{{(арил)амино}карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7а-г**

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Т. пл., С ⁰
1	2	3	4	5	6	7
7а	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	50	147-149
7б	4-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	72	145-147
7в	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	42	140-142
7г	4-CH ₃ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	82	144-146
7д	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	42	147-149
7е	4-C ₂ H ₅ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	31	155-157
7ё	4-F	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	38	123-125
7ж	4-Cl	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	53	130-132
7з	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	CH ₃	85	110-112
7и	H	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	95	133-135

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
7й	4-CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	96	83-85
7к	4-C ₂ H ₅	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	92	129-131
7л	4-CH ₃ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	82	134-136
7м	3,4-(CH ₃ O) ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	80	121-123
7н	4-C ₂ H ₅ O	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	55	137-139
7о	4-F	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	60	132-135
7п	4-Cl	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	90	121-123
7р	4-Br	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	α- фурил	CH ₃	57	125-127
7с	4-Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	C ₂ H ₅	77	148-150
7т	4-C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	α- фурил	C ₂ H ₅	79	147-149

Спектральные характеристики соединений **7, 8**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., CDCl_3
1	2	3
6а	3200 (CONH), 1664 (CO), 1608, 1592 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{CO}_{\text{хел}}$)	2,07-2,87 гр. с (15H, 5 CH_3), 3,29 т (2H, CH_2 CH_2), 3,87 кв (2H, CH_2CH_2), 6,07 с (1H, CH), 6,22 с (1H, CH), 7,02 – 8,04 м (8H, C_6H_5 , C_6H_3), 9,17 с (1H, NHCO), 10,72 т (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., 75 МГц: 40,22 (CH_3), 43,40 (CH_3), 57,87 (CH_3), 92,37 (CH), 127,34, 127,97, 128,38, 128,53, 131,85, 132,51, 135,36, 138,92 (C в C_6H_5 , C_6H_3), 157,73 ($\text{C}=\text{O}$), 162,93 ($\text{C}=\text{O}$), 190,94
6б		2,01-2,78 гр. с (18H, 6 CH_3), 3,32 уш. с (2H, CH_2CH_2), 3,86 уш. с (2H, CH_2CH_2), 6,10 с (1H, CH), 6,89 – 7,79 м (7H, C_6H_4 , C_6H_3), 8,68 уш. с (1H, NHCO), 10,25 т (1H, NH).
6в		2,06-2,81 гр. с (21H, 7 CH_3), 3,33 уш. с (2H, CH_2CH_2), 3,88 уш. с (2H, CH_2CH_2), 5,78 с (1H, CH), 6,69 – 7,75 м (6H, 2 C_6H_3), 8,42 уш. с (1H, NHCO), 10,20 уш. с (1H, NH)
6г		1,15 т (3H, CH_3CH_2), 2,07-2,79 гр. с (17H, 5 CH_3 , CH_3CH_2), 3,24 уш. с (CH_2CH_2), 3,74 уш. с (CH_2CH_2), 6,08 с (1 H, CH), 6,70 – 7,87 м (7H, C_6H_4 , C_6H_3), 8,71 с (1H, NHCO), 10,67 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 12

1	2	3
бд		2,00-2,77 гр. с (15H, 5CH ₃), 3,30 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,69 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,82 с (3H, CH ₃ O), 6,08 с (1H, CH), 6,63 -7,94 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 8,85 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,39 уш. с (1H, NH)
бе		2,02 - 2,81 гр. с (21H, 7CH ₃), 3,36 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,36 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,77-3,90 гр. с (8H, CH ₂ CH ₂ , 2CH ₃ O), 6,10 с (1H, CH), 6,38 с (1H, CH), 6,63 - 7,98 м (6H, 2C ₆ H ₃), 8,89 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,46 уш. с (1H, NH)
бё	3186 (NH), 1668 (C=O), 1600 (C=O, C=C)	1,42 т (3H, <u>CH₃CH₂O</u>), 2,20-2,85 гр. с (15H, 5CH ₃), 3,29 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,85 кв (CH ₂ CH ₂), 4,05 кв (<u>CH₃CH₂O</u>), 6,13 с (1H, CH), 6,20 с (1H, CH), 6,88 д, 7,89 д (4H, C ₆ H ₄) 6,92 - 7,26 м (3H, C ₆ H ₃), 8,99 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,68 т (1H, NH)
бж	1664 (C=O), 1628 (C=O, C=C).	2,02 - 2,81 гр. с (15H, 5CH ₃), 3,32 уш. с (CH ₂ CH ₂), 3,92 уш. с (CH ₂ CH ₂), 6,07 с (1H, CH), 6,98 - 7,96 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 8,77 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,91 уш. с (1H, NH).
бз		2,03 - 4,21 гр. с (18H, 5CH ₃ , 2CH ₂), 6,10 с (1H, CH), 6.89 - 7,79 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 8,68 с (1H, <u>NHCO</u>), 10,25 т (1H, NH)

Продолжение таблицы 12

1	2	3
би		2,14 - 4,23 гр. с (22H, 6CH ₃ , 2CH ₂), 6,48 - 7,90 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₂ , CH, CONH)
бй		2,01 - 4,21 гр. с (25H, 7CH ₃ , 2CH ₂), 6,07 - 7,93 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , CH, CONH) 10.13 уш. с (1H, NH)
бк		1,81 - 3,92 гр. с. (28H, 8CH ₃ , 2CH ₂), 6,32-7,98 м (7H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₂ , CH, CONH), 9,99 уш. с (1H, NH)
бл		2.00 - 3.82 гр. с (25H, 6CH ₃ , CH ₃ O, 2CH ₂), 6,06 с (1H, CH), 6,63 - 7,97 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ ,) 8.72 уш. с. (1H, CONH), 10,25 уш. с. (1H, NH)
бм		1,35 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 2,02 - 4,9 гр. с (24H, 6CH ₃ , 2CH ₂ , CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 6,06 - 7,93 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ ,), 8,65 уш. с (1H, CONH), 10,52 уш. с (1H, NH)
бн	1668 (C=O), 1628, 1592 (C=O, C=C).	2,03 - 4,80 гр. с (22H, 6CH ₃ , 2CH ₂), 6,05 - 8,39 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , CH, CONH), 10,17 уш. с (1H, NH)
7а	3088 (NH), 1698, (C=O), 1651, 1582 (C=O, C=C)	2,31 с (6H, 2CH ₃), 2,82 с (6H, 2CH ₃), 3,34 т (2H, CH ₂), 3,90 кв (2H, CH ₂), 6,22 с (1H, CH), 6,99-8,03 м (11H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃ , α-фурил), 8,83 с (1H, <u>CONH</u>), 10,78 т (1H, NH)

Продолжение таблицы 12

1	2	3
7б	3147 (NH), 1665, (C=O), 1604, 1581 (C=O, C=C)	2,30 с (6H, 2CH ₃), 2,39 с (3H, CH ₃), 2,84 с (6H, 2CH ₃) 3,45 уш. с (2H, CH ₂) 3,91 кв (2H, CH ₂), 6,26 с (1H, CH), 6,99-7,96 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 9,98 с (1H, CONH), 10,73 т (1H, NH)
7в	3165 (NH), 1667, (C=O), 1651, 1604 1577 (C=O, C=C)	
7г	3171 (NH), 1666, (C=O), 1611, 1597 1586 (C=O, C=C)	
7д	1690 (C=O), 1666, 1583 (C=O, C=C)	1,41 т (3H, CH ₃ CH ₂ O), 2,18 - 2,83 с (12H, 4CH ₃), 3,25 уш. с (2H, CH ₂). 3,97 уш. с (4H, CH ₂ , CH ₃ CH ₂ O), 6,11 с (1H, CH), 6,75-7,97 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 8,51 с (1H, CONH), 10,57 уш. с (1H, NH)
7е	3159 (NH), 1705, (C=O), 1663, 1588 (C=O, C=C)	
7ё	3290 (NH), 1700, (C=O), 1665, 1576 (C=O, C=C)	2,15 - 2,33 с (12H, 4CH ₃), 2,71 т (2H, CH ₂) 3,55 кв (2H, CH ₂) 3,69 кв (2H, CH ₂), 5,92 с (1H, CH), 6,12 с (1H, CH), 6,96 - 7,76 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 9,01 с (1H, CONH), 10,63 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 12

1	2	3
7ж	3219 (NH), 1706, (C=O), 1646, 1579 (C=O, C=C)	2,22 - 2,87 с (12H, 4CH ₃), 3,34 т (2H, CH ₂), 3,90 кв (2H, CH ₂), 6,16 с (1H, CH), 6,91- 7,97 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 8,98 с (1H, CONH), 10,76 т (1H, NH)
7з	3141 (NH), 1703, (C=O), 1661, 1602, 1581 (C=O, C=C)	2,15 - 2,86 с (15H, 5CH ₃), 3,34 т (2H, CH ₂), 3,89 кв (2H, CH ₂), 6,19 с (1H, CH), 6,99- 8,03 м (10H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₂ , α- фурил), 8,77 с (1H, CONH), 10,75 т (1H, NH)
7и	1667 (C=O), 1603, 1579 (C=O, C=C)	2,16 - 2,81 с (18H, 6CH ₃), 3,35 т (2H, CH ₂) 3,89 кв (2H, CH ₂), 6,16 с (1H, CH), 6,90 - 7,93 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , α- фурил), 8,65 с (1H, CONH), 10,71 т (1H, NH)
7й		2,16 - 2,81 с (15H, 5CH ₃), 3,33 т (2H, CH ₂), 3,85 – 3,69 м (8H, CH ₂ , 2CH ₃ O), 6,18 с (1H, CH), 6,84-7,72 м (8H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₂ , α-фурил), 8,69 с (1H, CONH), 10,65 т (1H, NH)
7к	3141 (NH), 1705 (C=O), 1652, 1596, 1580 (C=O, C=C)	1,42 т (3H, CH ₃ CH ₂ O), 2,21-2,81(15H, 5CH ₃), 3,34 т (2H, CH ₂), 3,86-4,15 м (4H, CH ₂ , CH ₃ CH ₂ O), 6,15 с (1H, CH), 6,92 - 7,32 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , α- фурил), 8,40 с (1H, CONH), 10,71 т (1H, NH)
7л		2,15 - 2,84 с (15H, 5CH ₃), 3,37 т (2H, CH ₂) 3,92 кв (2H, CH ₂), 6,14 с (1H, CH), 6,92 - 7,97 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , α- фурил), 8,49 с (1H, CONH), 10,79 т (1H, NH)

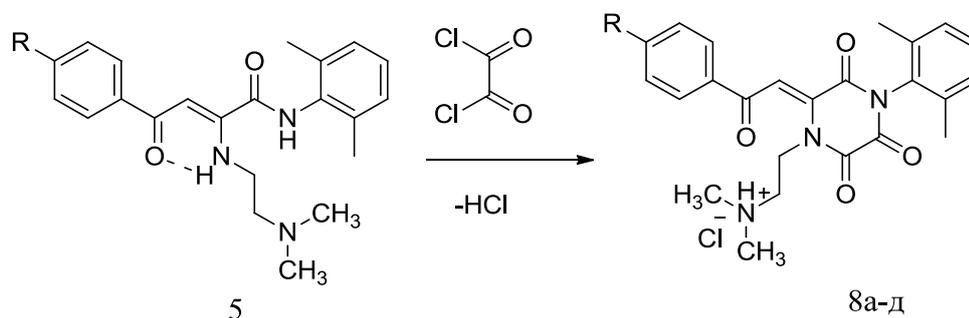
Продолжение таблицы 12

1	2	3
7 _М		2,16 - 2,82 с (15H, 5CH ₃) 3,34 т (2H, CH ₂) 3,89 кв (2H, CH ₂), 6,13 с (1H, CH), 6,83- 7,97 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₂ , α- фурил), 8,82 с (1H, CONH), 10,75 т (1H, NH)
7 _Н	1711 (C=O), 1669 (C=O), 1641 (C=O), 1606, 1582 (C=O _{хел} , C=C)	1,34 т (6H, 2CH ₂ -CH ₃), 2,23 с, 2,32 с, 2,46 с (6H, 2CH ₃), 3,12 уш. с (4H, 2CH ₂ -CH ₃), 3,34 - 4,60 гр с (4H, CH ₂ -CH ₂), 6,18 с (1H, CH), 6,46 - 7,89 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 9,36 с (1H, CONH), 10,80 т (1H,NH)
7 _с	3179 (NH), 1671 (C=O), 1606, 1572 (C=O _{хел} , C=C)	1,34 т (6H, 2CH ₂ -CH ₃), 2,23 с, 2,32 с, 2,46 с (6H, 2CH ₃), 3,12 уш. с (4H, 2CH ₂ -CH ₃), 3,34 -4,60 гр. с (4H, CH ₂ -CH ₂), 6,18 с (1H, CH), 6,46 - 7,89 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 9,36 с (1H, CONH), 10,80 т (1H,NH)
7 _Т	1711 (C=O), 1669 (C=O), 1641 (C=O), 1606, 1582 (C=O _{хел} , C=C)	1,25 т (3H, CH ₂ -CH ₃), 1,37 т (6H, 2CH ₂ - CH ₃), 2,26 с, 2,31 с, 2,34 с (6H, 2CH ₃), 2,71 кв (2H, CH ₂ -CH ₃), 3,14 уш. с (4H, 2CH ₂ - CH ₃), 3,40 уш. с, 3,97 уш. с (4H, CH ₂ -CH ₂), 6,25 с (1H, CH), 7,08 – 7,87 м (10H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , α- фурил), 9,70 с (1H, CONH), 10,77 т (1H,NH)

Ранее было установлено, что ариламины 2-ариламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот вступают в реакцию гетероциклизации при действии оксалилхлорида с образованием 1,6-диарил-6-фенацилиден-2,3,5-триоксопиперазинов [131].

С целью дальнейшего исследования химического поведения енаминоамидов, имеющих во втором положении молекулы алкиламинный фрагмент, нами изучено их взаимодействие с оксалилхлоридом. При их кипячении в среде абсолютного хлороформа были выделены гидрохлориды 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов **8а-д**.

Схема 5



R= H (8а), CH₃ (8б), CH₃O (8в), C₂H₅O (8г), Cl (8д)

Полученные соединения **8а-д** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, уксусной кислоте, малорастворимые в спирте, диоксане и нерастворимые в ацетоне, хлороформе, бензоле, толуоле, эфире и алканах. Температуры плавления и выходы полученных соединений приведены в таблице 13, спектральные характеристики – в таблице 14.

В ИК спектрах соединений **8** имеются полосы поглощения валентных колебаний протона аммонийной группы в области 3416 - 3337 см⁻¹, кетонного карбонила в высокочастотной области 1751 - 1741 см⁻¹, а также валентных колебаний амидных карбониллов в области 1707 - 1602 см⁻¹ и двойной связи в области 1594 - 1571 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ^1H присутствуют синглет протонов метильных групп ароматического кольца при 1,95 - 1,97 м.д., протонов метильных групп алкильного фрагмента при 2,88 - 2,92 м.д. и двух триплетов этиленового фрагмента при 3,39 - 3,45 м.д. и 4,37 - 4,38 м.д. соответственно. Сигнал метинового протона присутствует в области ароматических протонов при 6,93 - 8,04 м.д., уширенный сигнал протона аммонийной группы при 11,03 - 11,41 м.д.

Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H сигнала протона амидной группы и отрицательная проба со спиртовым раствором хлорида железа (III) позволяет опровергнуть альтернативную структуру пирролдиона

В масс- спектре соединения **8в** имеются пики молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями массовых чисел m ($I_{\text{отн.}}$, %): 450 (100) $[\text{M}+1]^+$, 405 (56) $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{N}]^+$, 377 (5) $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]^+$, 135 (78) $[\text{4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$. Такой характер фрагментации также подтверждает предложенную структуру замещенных пиперазин - 2,3,5 - трионов **8**.

Таблица 13

Температуры и выходы гидрохлоридов 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., $^{\circ}\text{C}$
8а	H	64	259-261
8б	CH_3	51	241-243
8в	CH_3O	53	253-255
8г	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	56	261-263
8д	Cl	57	255-257

Спектральные характеристики гидрохлоридов 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов **8а-д**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО- d_6
8а	3416 (N^+H), 1751, 1707, 1690, 1656, 1616, 1594, 1578 (CO, C=C)	1,95 с (6H, 2CH ₃), 2,92 (6H 2CH ₃), 3,45 т (2H, CH ₂), 4,39 т (2H, CH ₂), 7,05-8,02 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃ , CH), 11,03 уш. с (N^+H)
8б	3410 (N^+H), 1747, 1688, 1664, 1615, 1602, 1571 (CO, C=C)	1,95 с (6H, 2CH ₃), 2,35 (3H, CH ₃), 2,88 (6H 2CH ₃), 3,43 т (2H, CH ₂), 4,37 т (2H, CH ₂) 6,93 - 8,02 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , CH), 11,41 уш. с (N^+H)
8в	3337 (N^+H), 1741, 1691, 1656, 1608, 1578 (CO, C=C)	1,97 с (6H, 2CH ₃), 2,92 с (6H 2CH ₃) 3,43 т (2H, CH ₂), 3,82 с (3H, CH ₃ O) 4,39 т (2H, CH ₂) 6,95 - 7,99 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , CH), 11,18 уш. с (N^+H)
8г		1,33 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 1,97 с (6H 2CH ₃), 2,90 с (6H 2CH ₃), 3,43 т (2H, CH ₂), 4,09 кв (3H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 4,39 т (2H, CH ₂), 6,94- 7,97 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , CH), 11,18 уш. с (N^+H)
8д	3415 (N^+H), 1741, 1690, 1612, 1594, 1588 (CO, C=C)	1,95 с (6H, 2CH ₃), 2,90 (6H, 2CH ₃) 3,45 уш. с. (2H, CH ₂), 4,38 т (2H, CH ₂) 7,06- 8,04 м (8H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , CH) 11,12 уш. с (N^+H)

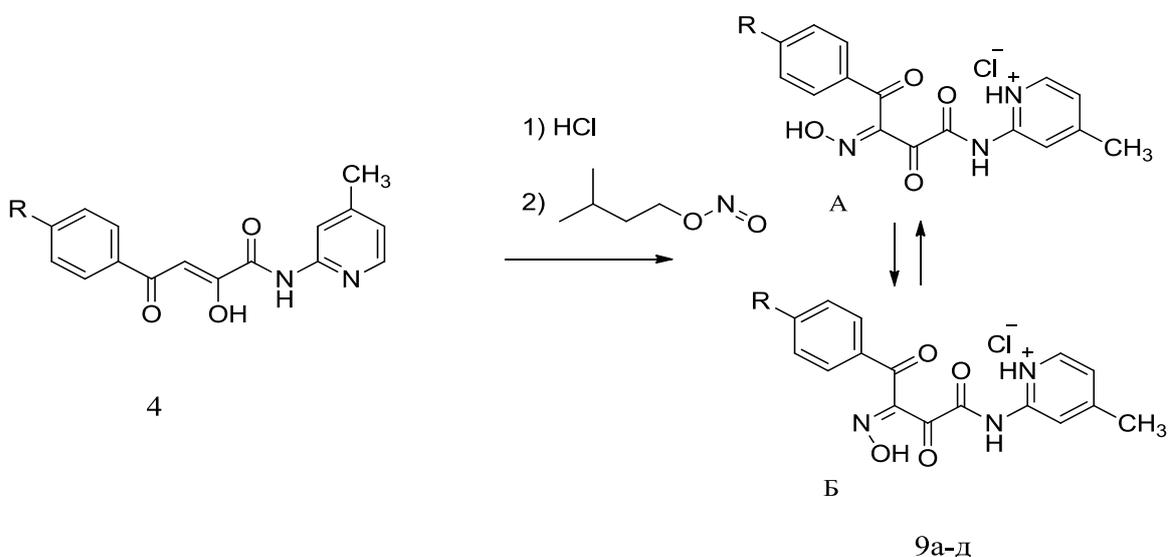
2.5. Взаимодействие амидов АПК с изоамилнитритом

Известно, что 1,3-дикарбонильные соединения взаимодействуют с нитрозирующими агентами с образованием оксимов [132].

В литературе отсутствуют сведения о взаимодействии амидов АПК с изоамилнитритом и другими нитрозирующими агентами. Нами было установлено, что при взаимодействии гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов-4-оксо-4-арил-2-бутеновых кислот в абсолютном этаноле, насыщенном хлороводородом, с 2х кратным избытком изоамилнитрита при охлаждении происходит образование гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9а-д**.

Полученные соединения **9а-д** представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, хлороформе, трудно растворимые в уксусной кислоте, спирте, ацетонитриле, воде, не растворимые в толуоле, бензоле, эфире и гексане. Температуры плавления и выходы полученных соединений приведены в таблице 15, спектральные характеристики – в таблице 16.

Схема 6



В ИК спектрах синтезированных соединений **9** имеется широкая полоса валентных колебаний протона оксимной группы в области 3592 - 3397 см^{-1} , валентных колебаний NH группы в области 3413-3194 см^{-1} , кетонного карбонила в высокочастотной области 1787-1774 см^{-1} , а также валентных колебаний амидного карбонила в области 1657-1676 см^{-1} и валентных колебаний C=N связи в области 1599-1584 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **9** присутствуют синглет трех протонов метильной группы пиридинового цикла при 2,61-2,63 м.д., мультиплет ароматических протонов при 7,08-8,63 м.д. и уширенный сигнал протона амидной группы в области 10,02-10,25 м.д. Сигнал протона оксимной группы наблюдается при 12,50-12,87 м.д. и 13,19-13,60 м.д. Удвоение сигнала происходит за счет присутствия двух форм – А и Б.

В масс-спектре соединения **9в** обнаружены пики со следующими значениями m/z : 356 (8.0) $[\text{M}+1]^+$, 149 (100.0) $[\text{4-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, 121 (14.0) $[\text{4-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4]^+$. Такой характер фрагментации не противоречит предложенной структуре.

Таблица 15

Температуры плавления и выходы гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9**

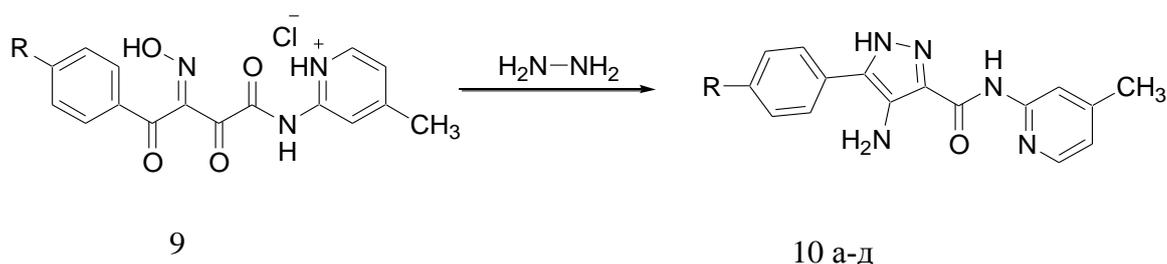
Соединение	R	Выход, %	Т. пл., $^{\circ}\text{C}$
9а	CH_3	66	150-152
9б	C_2H_5	88	157-159
9в	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	95	143-145
9г	F	90	133-135
9д	Br	90	149-151

Спектральные характеристики гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов
4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9**

Соединение	ИК- спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО- d_6
9а	3397 (ОН), 3194 (NH), 1787, 1671, 1653, 1599, 1576 (CO, C=N, CO _{хел})	2,45 с (3H, CH ₃), 2,63 с (3H, CH ₃), 7,17-8,60 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 10,06 с (1H, CONH), 12,57 с (1H, OH), 13,27 с (1H, OH), 13,68 (1H, N ⁺ H)
9б		1,26 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂), 2,63 с (3H, CH ₃), 2,74 кв (2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂), 7,30-8,62 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 10,02 с (1H, CONH), 12,57 с (1H, OH), 13,25 с (1H, OH)
9в	3493 (ОН), 3379 (NH) 1782, 1657, 1599, 1570 (CO, C=N, CO _{хел})	1,41 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 2,63 с (3H, CH ₃), 4,19 кв (2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 7,08-8,63 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 10,02 с (1H, CONH), 12, 50 с (1H, OH), 13,19 с (1H, OH)
9г	3592 (ОН), 3397 (NH), 1779, 1676, 1651, 1594, 1576 (CO, C=N, CO _{хел})	2,63 с (3H, CH ₃), 7,14-8,59 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 10,11 с (1H, CONH), 12, 69 с (1H, OH), 13,40 с (1H, OH)
9д	3509 (ОН), 3413(NH), 1774, 1672, 1656, 1583, 1566(CO, C=N, CO _{хел})	2,61 с (3H, CH ₃), 7,46-8,59 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 10,25 с (1H, CONH), 12, 87с (1H, OH), 13,60 с (1H, OH)

Действие гидразингидрата на гидрохлориды N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9** приводит к образованию продуктов гетероциклизации - 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов **10а-д**.

Схема 7



R= CH₃ (10а), C₂H₅ (10б), C₂H₅O (10в), F (10г), Br (10д)

Полученные соединения **10а-д** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, толуоле, уксусной кислоте, малорастворимые в ацетоне, спирте, ацетонитриле, не растворимы в воде, эфире и гексане. Температуры плавления и выходы полученных соединений приведены в таблице 17, а спектральные характеристики – в таблице 18

В ИК-спектрах соединений **10** имеются полосы валентных колебаний NH групп в области 3418 - 3347 см⁻¹ и 3345 - 3266 см⁻¹, валентных колебаний амидного карбонила в области 1676 - 1673 см⁻¹ и валентных колебаний C=N и C=C связей в области 1617 - 1566 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **10**, наряду с синглетом трех протонов метильной группы пиридинового цикла в области 2,31 - 2,35 м.д., обнаружены уширенный сигнал двух протонов аминогруппы в области 4,91 - 5,12 м.д., мультиплет ароматических протонов в области 6,87-8,20 м.д., синглет протона

амидной группы в области 9,15-9,53 м.д. и сигнал протона NH-группы цикла в области 13,31-13,50 м.д.

В масс-спектре соединения **10в** обнаружены пики со следующими значениями m/z : 338 (9.0) $[M+1]^+$, 248 (100.0) $[M-4-CH_3C_5H_3N]^+$, 147 (5.0) $[4-C_2H_5OC_6H_4CN]^+$, что также подтверждает предложенную структуру.

Таблица 17

Выходы и температуры плавления 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., C ⁰
10а	CH ₃	96	266-268
10б	C ₂ H ₅	97	223-225
10в	C ₂ H ₅ O	95	239-241
10г	F	95	264-266
10д	Br	87	297-299

Спектральные характеристики 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-
пиразол-3-карбоксамидов

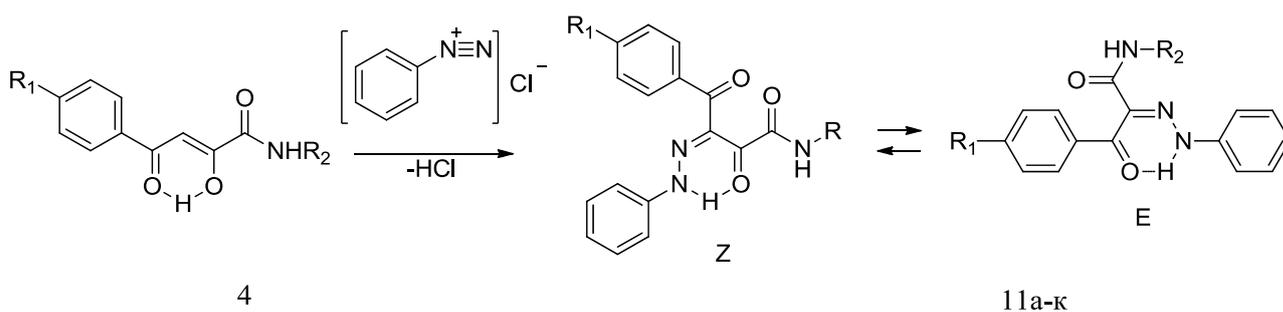
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО- d_6
10а	3347 (NH), 3266 (NH), 1673 (CO), 1607, 1567 (C=C, C=N)	2,33 с (3H, CH ₃), 2,35 с (3H, CH ₃), 5,01 с (2H, NH ₂), 6,98-8,20 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,53 с (1H, CONH), 13,45 уш. с (1H, NH)
10б	3380 (NH), 3290 (NH), 1675 (CO), 1611, 1568 (C=C, C=N)	1,17 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂), 2,31 с (3H, CH ₃), 2,63 кв (2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂), 4,91 с (2H, NH ₂), 6,87-8,11 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,15 с (1H, CONH), 13,19 с (1H, NH)
10в	3410 (NH), 3345 (NH), 1673 (CO), 1612, 1566 (C=C, C=N)	1,33 т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O), 2,35 с (3H, CH ₃), 4,05 кв (2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O), 4,92 с (2H, NH ₂), 6,97-8,20 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,29 с (1H, CONH), 13,31 с (1H, NH)
10г	1674 (CO), 1617, 1566 (C=C, C=N)	2,35 с (3H, CH ₃), 5,05 с (2H, NH ₂), 6,98- 8,20 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₃ N), 9,29 с (1H, CONH), 13,44 с (1H, NH)
10д	3418 (NH), 3344 (NH), 1678 (CO), 1611, 1568 (C=C, C=N)	2,35 с (3H, CH ₃), 5,16 с (2H, NH ₂) 6,98- 8,20 м (7H, C ₆ H ₄ , C ₄ H ₃ N), 9,31 с (1H, CONH), 13,50 с (1H, NH)

2.6. Взаимодействие амидов АПК с хлоридом фенилдиазония

Ранее было показано, что ароилпировиноградные кислоты (АПК) и их эфиры вступают в реакцию азосочетания с солями арилдиазония по активированной метиленовой группе, образуя их 3-арилгидразонопроизводные [133,134]. Литературные данные об участии амидов ароилпировиноградных кислот в реакциях азосочетания с солями диазония ограничиваются двумя примерами [87]. В литературе также описан метод получения 3-арилгидразонов-4-арил-2,4-диоксобутирамидов действием ариламинов на 3-ароил-1-фенил-4,5-пиразолдионы [87,88].

С целью дальнейшего исследования химического поведения амидов АПК в реакции с солями диазония, особенностей строения, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с хлоридом фенилдиазония. В результате реакции азосочетания амидов **4** с хлоридом фенилдиазония в диоксане в присутствии ацетата натрия были выделены N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды **11a-к** [135].

Схема 8



$R_1 = \text{H}$ (11a, e), C_2H_5 (11б, ж), CH_3O (11в, з), F (11г,и), Cl (11д, й), Br (11к);
 $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$ (11a-д), $2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (11e-к)

Соединения **11a-к** представляют собой желтые или оранжевые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде,

диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде и гексане. Температуры плавления и выходы полученных соединений приведены в таблице 19, спектральные характеристики - в таблице 20.

В ИК спектрах соединений **11а-к**, снятых в пасте вазелинового масла, имеются полосы поглощения валентных колебаний NH группы амидного фрагмента в области 3360 - 3221 см^{-1} , амидного карбонила в области 1692 - 1664 см^{-1} , кетонных карбонильных групп в области 1620 - 1544 см^{-1} . Валентные колебания группы NH гидразонного фрагмента проявляются в низкочастотной области 3172 см^{-1} (**11б**), 3183 см^{-1} (**11к**) или отсутствуют вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с кетонными карбонилами, что не противоречит литературным данным о строении близких по структуре гидразоноамидов [88].

В спектрах ЯМР ^1H соединений **11**, кроме сигналов протонов ароматических ядер и связанных с ними заместителей, присутствуют по два сигнала протона гидразонной группы в области 11,79 - 13,34 и 13,18 - 13,75 м.д., при этом суммарная интенсивность соответствует одному протону. Такой характер сигналов свидетельствует о существовании этих соединений в растворах в виде смеси Z и E-изомеров. Спектральные характеристики соединений **11** согласуются с таковыми описанных ранее близких по структуре гидразоноамидов [88].

У соединения **11е** наблюдается один набор сигналов, что характерно одной форме.

В масс-спектре соединения **11в** имеются пики молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями m/z (I, %): 430 (5,0) $[\text{M}+1]^+$, 309 (100,0) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}]^+$, 281 (50,0) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}]^+$, 253 (4,0) $[\text{4}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COC}=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5]^+$, 135 (18,0) $[\text{4}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$. Такой характер фрагментации хорошо согласуется со структурой гидразоноамидов АПК 11.

Таблица 19

Температуры плавления и выходы N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., С ⁰
11а	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	63	172-175
11б	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	60	169-170
11в	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	67	141-143
11г	F	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	61	185-187
11д	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	65	184-186
11е	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	86	172-174
11ё	CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	85	185-187
11ж	C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	85	161-163
11з	CH ₃ O	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	87	196-197
11и	F	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	97	215-217
11й	Cl	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	96	211-213
11к	Br	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	74	213-215

Спектральные характеристики N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО- d_6
11a	3344 (NH), 1692 (C=O), 1588, 1564 (CO _{хел.} , C=C, C=N)	2,26-3,52 гр. с (4H, CH ₂ CH ₂), 7,00 – 7,74 м (16H, 3C ₆ H ₅ , NH), 9,57 с (1H, NH), 12,86 с (1H, NH)
11б	3360 (NH), 1692 (C=O), 1600, 1560 (CO _{хел.} , C=C, C=N).	1,21 т (3H, CH ₂ CH ₃), 2,35-3,52 гр. с (6H, CH ₂ –CH ₂ , CH ₂ CH ₃), 7,01 - 7,69 м (15H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , NH), 9,54 с (1H, NH), 12,87 с (1H, NH)
11в*	3322 (NH), 3172 (NH), 1692, 1675 (C=O)	2,65-3,69 гр. с (4H, CH ₂ –CH ₂), 3,79 с (3H, OCH ₃), 3,88 с (3H, OCH ₃), 6,87 - 8,05 м (15H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , NH), 9,09 с (1H, NH), 13,06 с (1H, NH), 13,47 с (1H, NH)
11г	3328 (NH), 1688 (C=O), 1600, 1544 (CO _{хел.} , C=N)	2,37-3,52 гр. с (4H, CH ₂ –CH ₂), 7,03 - 7,77 м (15H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , NH), 9,62 с (1H, NH), 12,84 с (1H, NH),
11д	3328 (NH), 1688 (C=O), 1616, 1548 (CO _{хел.} , C=N)	2,36-3,53 гр. с (4H, CH ₂ –CH ₂), 7,03 - 7,80 м (15H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , NH), 9,66 с (1H, NH), 12,84 с (1H, NH)
11e	3203 (NH), 1673, 1654 (C=O), 1595 (CO _{хел.} , C=N)	2,12 с (3H, CH ₃), 2,28 с (3H, CH ₃), 6,98 - 7,95 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃ , CONH), 13,37 с (1H, NH)

Продолжение таблицы 20

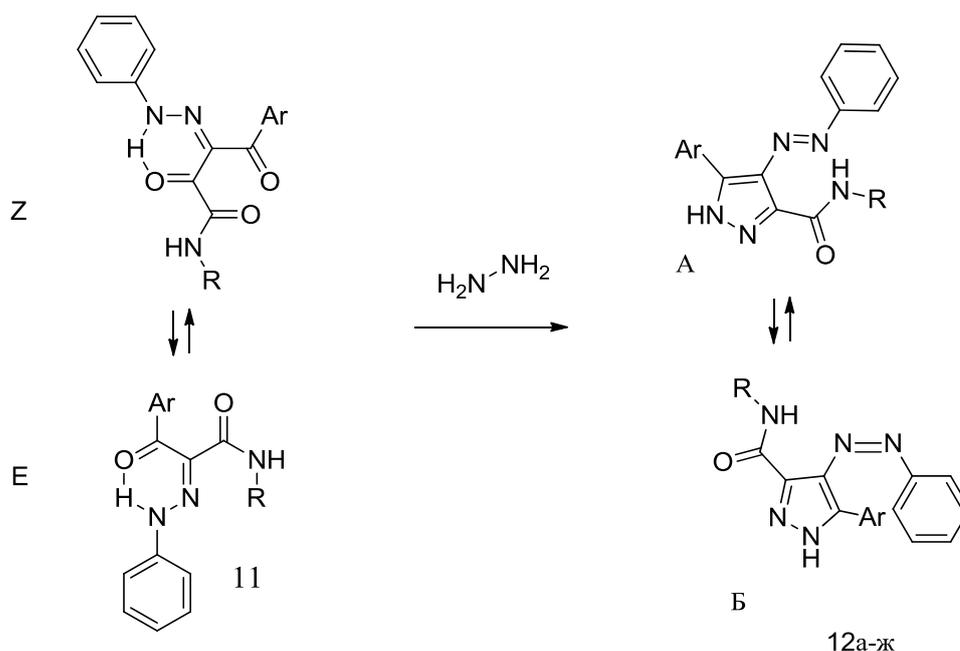
11ё	3282 (NH), 1635 (C=O), (CO _{хел} , C=N)	1684, 1602	2,24 с (3H, CH ₃), 2,27 с (3H, CH ₃), 2,44 с (3H, CH ₃), 7,08 - 7,88 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,07 с (1H, NH), 10,16 с (1H, NH), 11,97 с (1H, NH), 13,35 с (1H, NH)
11ж	3232 (NH), (NH), 1664, (CO _{хел} , C=N)	3096 1620	1,24 т (3H, CH ₂ CH ₃), 2,21 с (3H, CH ₃), 2,26 с (3H, CH ₃), 2,74 кв (2H, CH ₂ CH ₃), 6,99 - 7,84 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 9,96 с (1H, NH), 10,05 с (1H, NH), 11,79 с (1H, NH), 13,18 с (1H, NH)
11з	3367 (NH), (NH), 1717, 1639, 1597, (CO _{хел} , C=N)	3196 1691, 1572	2,21 с (3H, CH ₃), 2,25 с (3H, CH ₃), 3,87 с (3H, CH ₃ O), 7,07 - 7,98 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,16 с (1H, NH), 10,23 с (1H, NH), 11,77 с (1H, NH), 13,29 с (1H, NH)
11и*	3230 (NH), 1645, 1602 (C=O), 1592 (CO _{хел} , C=N)	1662, 1602	2,21 с (3H, CH ₃), 2,37 с (3H, CH ₃), 7,08 - 8,09 м (13H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , CONH), 13,53 с (1H, NH), 13,88 с (1H, NH)
11й*	3227 (NH), 1642 (C=O), (CO _{хел} , C=N)	1667, 1595	2,15 с (3H, CH ₃), 2,27 с (3H, CH ₃), 6,98 - 7,90 м (13H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃ , NH), 13,34 с (1H, NH), 13,75 уш, с (1H, NH)
11к	3221 (NH), (NH), 1665, 1644 (C=O), 1587 (CO _{хел} , C=N)	3183 1644	2,23 с (3H, CH ₃), 2,27 с (3H, CH ₃), 7,04 - 7,90 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,06 с (1H, NH), 10,16 с (1H, NH), 12,26 с (1H, NH), 13,40 с (1H, NH)

* спектр снят в CDCl₃

С целью продолжения изучения химических свойств N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды **11** были вовлечены во взаимодействие с гидразингидратом. В результате реакции выделены N-замещенные-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразол-3-карбоксамиды **12 а-ж**.

Полученные соединения **12** представляют собой желтые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде и гексане. Температуры плавления и выходы полученных соединений приведены в таблице 21 спектральные характеристики - в таблице 22.

Схема 9



Ar = C_6H_5 (12а,в), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (12г), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (12б,д), 4- FC_6H_4 (12е), 4- ClC_6H_4 (12ё), 4- BrC_6H_4 (12ж);

R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ (12а,б), 2,6- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (12в-ж)

Температуры плавления и выходы N-замещенных 5-арил-4-фенилазо-1H-пиразол-3-карбоксамидов **12а-ж**

Соединение	Ar	R	Выход, %	Т. пл., С ⁰
12а	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	72	193-195
12б	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	75	205-207
12в	C ₆ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	86	234-236
12г	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	96	209-211
12д	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	87	184-186
12е	4-FC ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	82	218-220
12ё	4-ClC ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	86	217-219
12ж	4-BrC ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	81	235-236

Спектральные характеристики N-замещенных 5-арил-4-(фенилазо)-1H-пиразол-3-карбоксамидов **12а-ж**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} , (ваз. масло)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., ДМСО-d6
1	2	3
12а	3167 (NH), 1639 (CONH), 1601 (C=C, C=N)	2,89 т (2H, CH ₂), 3,68 кв (2H, CH ₂), 7,12-7,94 м (15H, 3C ₆ H ₅) 8,89 т (CONH), 10,17 т (CONH), 13,74 с (NH), 14,04 с (NH), 14,48 с (NH)
12б	3159 (NH), 1639 (CONH), 1592 (C=C, C=N)	2,49 кв (2H, CH ₂), 2,90 т (2H, CH ₂), 3,83 с (3H, CH ₃ O) 7,12-7,94 м (15H, CONH, C ₆ H ₄ 2C ₆ H ₅), 10,07 уш. с (NH)
12в		2,25 с (3H, CH ₃), 2,32 с (3H, CH ₃), 7,10 – 8,00 м (13H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃), 10,12 с (CONH), 11,72 с (CONH) 14,04 с (1H, NH), 14,59 с (1H, NH)
12г	3199 (NH), 1650 (CONH), 1610, 1565 (C=C, C=N)	2,26 с (6H, 2CH ₃), 2,39 с (3H, CH ₃), 7,05 – 7,79 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 11,94 с (CONH)
12д	3208 (NH), 1656 (CO), 1564 (C=C, C=N)	2,28 с (6H, 2CH ₃), 3,85 с (3H, CH ₃ O) 7,13 – 7,96 м (12H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₃), 10,18 уш. с, (CONH), 11,78 уш. с (CONH) 13,90 уш. с (1H, NH), 14,49 уш. с (1H, NH)

Продолжение таблицы 22

1	2	3
12е		2,25 с (3H, CH ₃), 2,30 с (3H, CH ₃), 7,11 – 8,02 м (12H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃), 10,09 с (CONH), 11,62 с (CONH), 14,04 с (1H, NH), 14,61 с (1H, NH)
12ё	3196 (NH), 1647 (CO), 1606, 1567 (C=C, C=N)	2,24 с (6H, 2CH ₃), 7,05– 7.95 м (12H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃), 10,70 с (CONH), 14,23 с (1H, NH), 14,27 с (1H, NH)
12ж	3221 (NH), 1655 (CO), 1596, 1564 (C=C, C=N)	2,27 с (6H, 2CH ₃), 7,14 – 7.96 м (12H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃), 11,08 с (CONH), 11,60 с (CONH) 14,11 с (1H, NH), 14,67 с (1H, NH)

В ИК-спектрах соединений **12** имеются полосы валентных колебаний NH групп в области 3221 - 3159 см⁻¹, валентных колебаний амидного карбонила в области 1656 - 1639 см⁻¹ и валентных колебаний C=N и C=C связей в области 1610 - 1564 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **12а-ж**, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними заместителей, присутствуют по два сигнала протонов амидной группы в области 8.89-11.78 м.д. и NH группы пиразольного цикла в области 11.94-14.67 м.д., что подтверждает присутствие в растворах двух формах А и Б.

ГЛАВА III. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Анализ литературных данных показал, что амиды АПК и их производные обладают широким спектром биологического действия при низкой токсичности.

Фармакологическому скринингу было подвергнуто 83 соединения на наличие местноанестезирующей, анальгетической, противомикробной, антикоагулянтной и антигельминтной активности. Изучена острая токсичность наиболее активных соединений.

Исследование анальгетической активности проводилось в лаборатории биологически активных веществ ФГБОУ ВПО ПГНИУ под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р.Р.

Противомикробная активность изучена на кафедре микробиологии ГБОУ ВПО ПГФА под руководством заведующей кафедрой, доктора фармацевтических наук, профессора Одеговой Т.Ф.

Изучение местноанестезирующей, антикоагулянтной, антигельминтной активности и острой токсичности проводилось на кафедре физиологии и патологии ГБОУ ВПО ПГФА под руководством заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора Сыропятова Б.Я.

Оценка биологической активности осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». В качестве эталонов сравнения были использованы типичные представители, а также современные высокоэффективные лекарственные средства соответствующих фармакологических групп [136].

Животные, использованные в экспериментах, содержались в типовом виварии с естественным 12-часовым свето-теневым циклом, при температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 Общие требования к испытательным лабораториям) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Группы для исследования формировались методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя. В день эксперимента кормление животных осуществляли после окончания исследований.

3.1. Острая токсичность.

Токсичность при внутрибрюшинном, внутривенном и пероральном введении определяли экспресс-методом В.В. Прозоровского [137] на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18-24 г. Исследуемое вещество и препарат сравнения [145-147] вводили однократно в виде водного раствора или взвеси в 2% крахмальной слизи из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного в возрастающих дозах. Каждую дозу вводили двум животным. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней, причем в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировали их общее состояние и поведение, состояние шерстного покрова, определяли массу тела. В каждой группе животных учитывали число смертельных исходов за весь срок наблюдения. Результаты обрабатывали статистически с вычислением средней смертельной дозы (LD_{50}) при $p \leq 0,05$ [136].

Результаты определения острой токсичности представлены в таблице 23. Токсичность определялась у 8 соединений, которые обнаружили высокую биологическую активность. В связи с тем, что у соединения **7н** в скрининговых испытаниях была выявлена антигельминтная активность, возникла необходимость оценить его токсичность при пероральном пути введения. Для соединения **2к**, которое исследовалось на антикоагулянтную активность, кроме токсичности при внутрибрюшинном пути введения, была определена токсичность при внутривенном введении. Острая токсичность препаратов сравнения приведена в таблице 24.

Таблица 23

Острая токсичность соединений в опытах на мышах

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Класс токсичности по ГОСТ 12.1.007-76
бз	184 (130÷250)	3
бн	547 (400÷750)	3
бй	690 (500÷950)	3
7а	224 (190÷250)	3
2к	224 (144÷285) 146 (110÷200)**	3
7т	178 (150÷210)	3
7с	730 (530÷1000)	3
7н	2580 (2100÷3200) *	3

* острая токсичность при пероральном пути введения

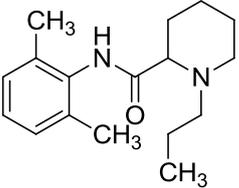
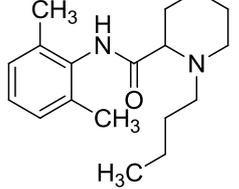
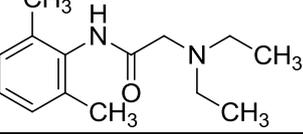
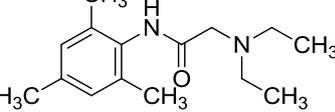
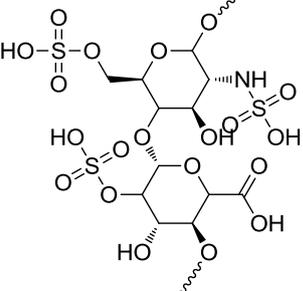
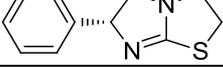
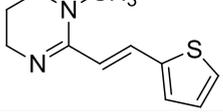
** острая токсичность при внутривенном пути введения

Все исследованные соединения относятся к умеренно опасным веществам. Соединения, обнаружившие местноанестезирующую активность (**6з, 6н, 6й, 7а, 7т, 7с**), оказались менее токсичными, чем препараты сравнения – известные местные анестетики. Меньшая токсичность предполагает их безопасное обращение и применение, давая им конкурентное преимущество перед препаратами сравнения (таблица 24).

Соединение **7н**, обладающее антигельминтной активностью, оказалось менее токсичным, чем препарат сравнения левамизол, и сравнимым по токсичности с пирантелом (в последнем случае достоверных различий ЛД₅₀ не выявлено).

Для соединения **2к**, у которого при скрининговых испытаниях была обнаружена антикоагулянтная активность, возникла необходимость сопоставления его токсичности с токсичностью препарата сравнения гепарина. С этой целью была определена токсичность при внутривенном пути введения. Установлено, что исследуемое соединение уступает по токсичности гепарину.

Острая токсичность препаратов сравнения

МНН препарата сравнения	Формула	ЛД ₅₀ в/б, мг/кг	Класс токсичности по ГОСТ 12.1.007-76
Ропивакаина гидрохлорид		115 (80÷150)	3
Бупивакаин гидрохлорид		90 (70÷105)	3
Лидокаина гидрохлорид		128 (110÷150)	3
Тримекаина гидрохлорид		168 (158÷178)	3
Гепарин*		1780	
Левамизол**		282 (159÷419)	3
Пирантел**		4470 (2983÷5815)	3

* острая токсичность при внутривенном пути введения

** острая токсичность при пероральном пути введения

3.2. Противомикробная активность

Наличие противомикробной активности было исследовано у 45 синтезированных соединений.

Определение противомикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Метод рекомендован Министерством Здравоохранения Российской Федерации, Фармакологическим комитетом [136,140].

Для определения противомикробной активности синтезированных соединений брали навеску 0,05 г и растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, получая, таким образом, концентрацию рабочего раствора 1:100. Исходное разведение препарата готовили на мясопептонном бульоне в разведении 1:500 путем смешивания (1 мл разведения препарата 1:100 и 4 мл мясопептонного бульона (далее МПБ)). Для опыта брали ряды пробирок, содержащих по 2 мл МПБ. Использовали метод двукратных серийных разведений путем последовательного переноса 2 мл раствора из одной пробирки в другую. Брали 1 контрольную пробирку со средой без препарата.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных культур, устанавливали по отсутствию признаков роста в питательных средах.

Исследования проводили по отношению к трем видам тест – микробов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. При росте на плотной питательной среде при температуре $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение 18-20 часов получают гладкие колонии, с ровными краями, с равномерно золотистой пигментацией. При росте на жидкой питательной среде в течение 18-20 часов возникает равномерное помутнение бульона без пленки и слизистого осадка на дне. При микроскопии наблюдают однородные по величине, расположенные в виде гроздьев кокки с хорошо выраженной грамположительной окраской.

Escherichia coli ATCC 11229. При росте на плотной питательной среде при температуре $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ в течение 18-20 часов формируются плосковыпуклые опалово – мутные колонии 0,3-0,5 см в диаметре с ровными или слегка волнистыми краями, могут быть слизистые колонии. При росте на жидкой питательной среде в течение 18-20 часов возникает диффузное помутнение и образование осадка либо пленки. При микроскопии наблюдают грамотрицательную мелкую палочку со слегка закругленными концами и перитрихиаально расположенными жгутиками.

Candida albicans ATCC 24433. На жидкой питательной среде (жидкая среда Сабуро), при pH 7,2-7,4 в течение 48 часов обнаруживается рост в виде равномерной мути и осадка на дне. При микроскопии: клетки овальные, иногда с отростками, расположены отдельно, цепочками или группами.

Для заражения используется суточная агаровая культура, которая смывается изотоническим раствором хлорида натрия и доводится по оптическому стандарту до концентрации 500 млн. микробных тел в 1 мл, стандартное разведение доводится еще до содержания 5 млн. микробных тел в 1 мл.

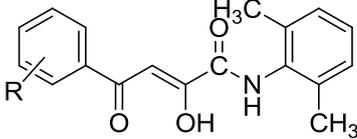
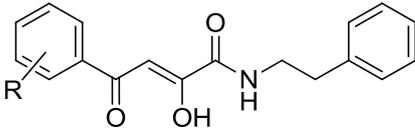
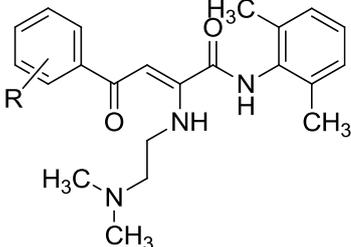
По 0,1 мл культуры вносится в пробирки с разведениями препарата и в контрольные пробирки. Бактериальная нагрузка составляет 250 тыс. микробных тел в 1 мл. После заражения пробирки инкубируют при 37°C . Учет результатов проводится через 18-20 часов по наличию роста бактерий (помутнению среды) или его отсутствию за счет антибактериального действия синтезированных соединений. В качестве эталона сравнения использован антибактериальный препарат – гидроксиметилхиноксалиндиоксид [141] и противогрибковый флуконазол. Результаты микробиологических испытаний представлены в таблице 25.

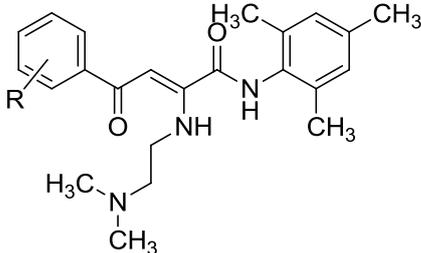
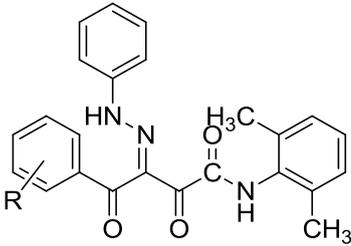
Таблица 25

Противомикробная и противогрибковая активность аммонийных солей, амидов, енаминоамидов, гидразонамидов и пиразолкарбоксамидов АПК

Соединение	R	МПК, мкг/мл <i>S. aureus</i>	МПК, мкг/мл <i>E. coli</i>	МПК, мкг/мл <i>C. albicans</i>
1	2	3	4	5
2б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1000	1000	1000
2е	2,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1000	1000	1000
2в	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	250	250	1000
2г	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	1000	1000	500
2л	Нафт-1-ил	250	1000	1000
2и	4-FC ₆ H ₄	1000	1000	1000
4б	H	1000	1000	-
4э	4-CH ₃	1000	1000	-
4я	4-C ₂ H ₅	500	1000	-
4дд	4-Cl	250	1000	-

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
				
4Л	4-C ₂ H ₅	1000	1000	-
4Н	3,4-(CH ₃ O) ₂	500	1000	-
4с	4-Br	500	1000	-
				
4б	4-CH ₃	н/а	н/а	-
4Г	4-CH ₃ O	1000	1000	1000
4Д	3,4-(CH ₃ O) ₂	1000	1000	-
4Ж	4-Cl	500	1000	-
				
5а	H	1000	1000	1000
5б	4-CH ₃	1000	1000	1000
5в	2,4-(CH ₃) ₂	31	62	-
5Г	4-C ₂ H ₅	500	1000	1000
5Д	4-CH ₃ O	н/а	н/а	1000
5е	3,4-(CH ₃ O) ₂	1000	н/а	500
5ё	4-C ₂ H ₅ O	500	1000	1000
5ж	4-F	1000	1000	1000
5з	4-Cl	500	1000	1000

1	2	3	4	5
				
5й	H	500	н/а	1000
5к	4-CH ₃	1000	н/а	1000
5л	2,4-(CH ₃) ₂	250	1000	500
5н	4-CH ₃ O	1000	н/а	500
5п	4-C ₂ H ₅ O	500	1000	500
5р	4-F	1000	н/а	н/а
5с	4-Cl	1000	н/а	1000
5т	4-Br	1000	н/а	1000
				
11ё	4-CH ₃	500	500	-
11ж	4-C ₂ H ₅	1000	н/а	-
11з	4-CH ₃ O	1000	н/а	-
11й	4-Cl	1000	н/а	-
11к	4-Br	1000	1000	-

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
12в	H	1000	1000	-
12г	4-CH ₃	500	500	-
12д	4-CH ₃ O	1000	1000	-
12е	4-F	1000	1000	-
12ж	4-Br	1000	н/а	-
12ё	4-Cl	н/а	н/а	-
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид		62,5-1000	3,9-62,5	-
Флуконазол		-	-	<8 – 32

Как видно из таблицы 24, исследованные соединения выраженного противомикробного действия не проявили. В результате исследования установлено, что все испытанные соединения оказались либо малоактивными (МПК 250-1000 мкг/мл), либо неактивными (МПК больше 1000 мкг/мл). Самым активным оказалось соединение **5в**, активность которого не превышает 31 и 62 МПК, мкг/мл в отношении *S. Aureus* и *E. Coli* соответственно. Все исследованные соединения по антимикробной активности уступают препаратам сравнения. Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод, что дальнейшее исследование антимикробной и противогрибковой активности в ряду производных амидов ароилпировиноградных кислот нецелесообразно.

3.3. Антигельминтная активность

Наличие антигельминтной активности было исследовано у 10 синтезированных соединений. Антигельминтная активность изучалась на земляных червях (*Lumbricina*) [142]. В 0,5% раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол.

Таблица 26

Антигельминтная активность четвертичных солей енаминоамидов АПК

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Продолжительность жизни червей, мин	P
6л	4-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	16,2±5,58	P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
7а	H	H	фурил	15,9±4,92	P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
7е	4-C ₂ H ₅ O	H	фурил	25,1±0,91	P ₁ <0,001
7п	4-Cl	CH ₃	фурил	Более 200	
7н	4-C ₂ H ₅ O	CH ₃	фурил	5,0±0,19	P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
7м	3,4-(CH ₃ O) ₂	CH ₃	фурил	Более 200	
7ё	4-F	H	фурил	Более 200	
7з	4-Br	H	фурил	Более 200	
7в	4-C ₂ H ₅	H	фурил	15,9±1,01	P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
7д	3,4-(CH ₃ O) ₂	H	фурил	23,9±4,42	P ₁ <0,001
Пирантел				215,0±0,37	
Левамизол				20,2±2,08	

P₁ – в сравнении с пирантелом, P₂ – в сравнении с левамизолом

Как видно из таблицы 26, найдены соединения, превосходящие по активности препарат сравнения пирантел, в том числе одно соединение **7н** – более активное, чем левамизол [148]. Следует учесть, что соединение **7н** имеет меньшую токсичность по сравнению с левамизолом и достоверно не отличается по токсичности от пирантела.

3.4. Анальгетическая активность.

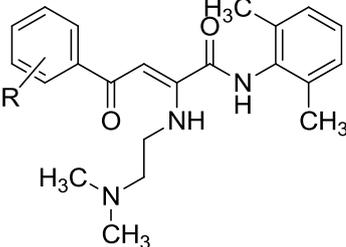
Скринингу на анальгетическую активность было подвергнуто 37 соединений с использованием методов «горячая пластинка» и «уксусные корчи»[136]

Метод "горячая пластинка". Анальгетическая активность соединений была изучена на нелинейных белых мышах массой 18-22 г по методике термического раздражения "горячая пластинка". Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг, после чего животных помещали на нагретую до 53,5⁰С металлическую пластинку. Исследования проводили через 0,5, 1,0, 1,5, 2 часа после введения соединения. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на «горячей пластинке» с момента помещения на горячую поверхность до момента облизывания задних лапок. Скорость этой реакции измеряли в секундах [136]. Максимальной длительностью латентного периода (период cut off) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект» в дозе 93 мг/кг (ЕД50) [121, 122, 124, 125, 128, 135,]. Результаты исследований представлены в таблицах 27-31.

Таблица 27

Анальгетическая активность N-(2,6-диметилфенил)-4-арил 2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутенамидов по методу «горячая пластинка» через 2 часа после введения.

		
Соединение	R	Время защитного рефлекса, с
5а	H	26,22±3,84***
5б	4-CH ₃	22,76±3,58***
5в	2,4-(CH ₃) ₂	24,22±3,68***
5г	4-C ₂ H ₅	18,00±1,19*
5д	4-CH ₃ O	18,60±1,47*
5е	3,4-(CH ₃ O) ₂	12,00±1,70
5ё	4-C ₂ H ₅ O	16,80±1,24*
5ж	4-F	23,20±2,31***
5з	4-Cl	20,27±3,50***
5и	4-Br	13,00±1,57
Метамизол натрия		16,33±3,02*
Контроль 2% крахм. слизь		10,20±0,37

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

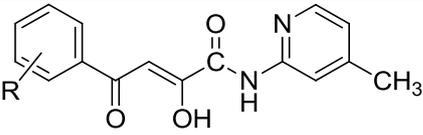
**- различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при $p < 0,05$

Как видно из данных таблицы 27, среди N-(2,6-диметилфенил)-4-арил 2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутенамидов обнаружены вещества, обладающие анальгетической активностью. Соединения, имеющие в пара-положении ароматического кольца этильную - **5г**, метокси - **5д** или этокси-группу-**5ё**, по анальгетической активности сравнимы с метамизолом натрия. Введение метильной группы **5б** в пара-положение ароматического кольца молекулы или двух метильных групп в орто- и пара-положения **5в** позволяет получить производные, превосходящие по эффективности метамизол натрия. Выраженное анальгетическое действие оказывали пара-фтор-(**5ж**) и пара-хлор-(**5з**) производные. Время пребывания на горячей пластинке было достоверно большим при $p < 0,05$ по сравнению с эталонным препаратом. Пара-бром-производное **5и** при исследовании по данной методике оказалось малоактивным. Соединение, не содержащее заместителя в ароматическом кольце **5а**, проявило выраженный анальгетический эффект, достоверно отличающийся от действия препарата сравнения.

Данные по изучению анальгетической активности N-(4-метилпиридин-2-ил)4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутенамидов представлены в таблице 28.

Таблица 28

Анальгетическая активность N-(4-метилпиридин-2-ил)4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутенамидов методом «горячая пластинка» через 2 часа после введения.

		
Соединение	Формула	Время защитного рефлекса, сек.
4ь	H	23,86±4,64***
4э	4-CH ₃	24,20±3,68***
4ю	2,4-(CH ₃) ₂	22,40±2,82***
4я	4-C ₂ H ₅	18,74±2,62*
4аа	4-CH ₃ O	22,20±3,55*
4бб	3,4-(CH ₃ O) ₂	19,88±2,34*
4вв	4-C ₂ H ₅ O	19,76±2,30*
4гг	4-F	22,40±3,47*
4дд	4-Cl	18,70±2,62*
4ее	4-Br	28,20±5,32***
Метамизол натрия		16,33±3,02
Контроль 2% крахм. слизь		10,20±0,37

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

** - различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при $p < 0,05$

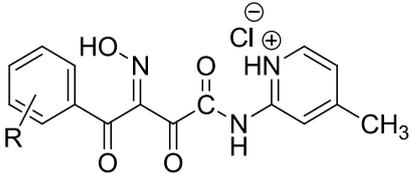
Эксперименты показали, что все исследованные производные N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутенамиды обладают выраженной анальгетической активностью. У ряда соединений анальгетическое действие оказалось более выраженным, чем у метамизола натрия (при $p < 0,05$). Так, наиболее эффективными оказались пара-метил-4э, орто-пара-диметил -4ю

и пара-бром-производное **4е**, а также соединение, не содержащее заместителей в ароматическом кольце **4ь**. [121,122]

Результат исследований аналгетической активности гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9** представлен в таблице 29.

Таблица 29

Аналгетическая активность гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот методом «горячая пластинка» через 2 часа после введения.

		
Соединение	Формула	Время защитного рефлекса, с.
9а	4-CH ₃	20,20±0,66***
9б	4-C ₂ H ₅	21,20±0,97***
9в	4-C ₂ H ₅ O	19,50±0,22*
9г	4-F	19,90±0,71*
Метамизол натрия		16,33±3,02
Контроль 2% крахм. слизь		10,20±0,37

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

**- различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при $p < 0,05$

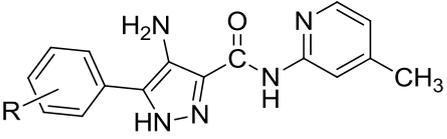
Исследованные соединения, относящиеся к ряду гидрохлоридов N-(4-метилпиридин-2-ил)амидов-4-оксо-4-арил-2-бутеновых кислот проявили выраженную аналгетическую активность, обнаруживаемую методом «горячая пластинка». Достоверно значимые отличия от препарата сравнения отмечены при изучении активности пара-метил-**9а** и пара-этил-производных **9б**.

Остальные соединения этого ряда оказывают аналгезирующее действие, не отличающееся от действия метамизола натрия.

Активность 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов приведена в таблице 30

Таблица 30

Аналгетическая активность 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов методом «горячая пластинка» через 2 часа после введения.

		
Соединение	Формула	Время защитного рефлекса, с.
10а	4-CH ₃	25,30±0,72***
10б	4-C ₂ H ₅	21,40±0,83***
10в	4-C ₂ H ₅ O	20,90±1,44*
10г	4-F	20,10±0,24*
Метамизол натрия		16,33±3,02
Контроль 2% крахм. слизь		10,20±0,37

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

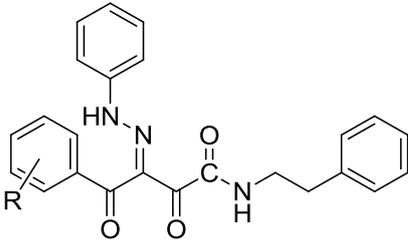
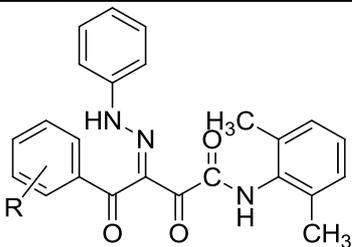
**- различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при $p < 0,05$

Представленные в таблице 30 производные 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамиды оказывали аналгетический эффект, обнаруживаемый методом «горячая пластинка». Наиболее активными оказались соединения, содержащие в пара-положении ароматического кольца метильный **10а** или этильный заместители **10б**. После их введения время пребывания подопытных животных на горячей пластинке увеличивалось и достоверно отличалось от такового после введения метамизола натрия.

Остальные соединения этого ряда при исследовании данным методом не отличались от препарата сравнения.

Метод «уксусных корчей» Оценку анальгетических свойств N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов **10 а-к** изучали на беспородных мышах-самцах массой 18-22 г. на модели «уксусных корчей» [136, 149]. Исследуемые соединения в дозе 25 мг/кг вводили внутрибрюшинно в виде взвеси 2% крахмальной слизи за 30 мин до внутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты, а препарат сравнения (метамизол натрия) вводили в дозе 55 мг/кг соответствующей ЕД₅₀ по тесту «уксусных корчей» [149]. В течение последующих 15 мин. после инъекции подсчитывали количество корчей для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Каждое соединение исследовали на 6 животных. Животным контрольной группы вводили только 2% крахмальную слизь. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием t критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$ [143].

Анальгетическая активность N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов методом «уксусные корчи»

				
Соединение	R	Количество корчей	%, к контролю	Активность, %
11а	H	14,6±1,26*	57,94	42,06*
11б	4-C ₂ H ₅	16,0±1,36	63,49	36,51
11в	4-CH ₃ O	18,3± 1,32	72,62	27,38
11г	4-F	19,8±1,21	78,57	21,43
11д	4-Cl	18,6±1,27	73,81	26,19
				
11е	4-CH ₃	13,2±1,08*	52,38	47,62*
11ж	4-C ₂ H ₅	17,8±1,52	70,63	29,37
11й	4-Cl	19,6±1,22	77,78	22,22
11к	4-Br	13,8±1,53*	54,76	45,24*
Контроль 2% крахм. Слизь		25,2±2,32	100	-
Метамизол натрия		10,6±1,38	42,6	57,9

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

Анализ экспериментальных данных (табл. 31) показывает, что среди испытанных соединений выраженную анальгетическую активность проявили соединения **11a**, **11e**, **11z**, которые в дозе 25 мг/кг вызывали у животных уменьшение количества укусных корчей на 42,06%, 47,62 %, 45,24% соответственно при $p < 0,05$. При этом ни одно из исследованных соединений не превосходило по данному виду активности метамизол натрия.

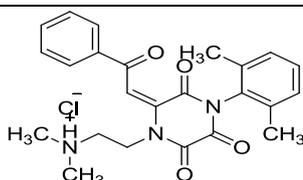
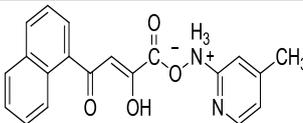
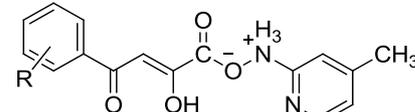
Следует отметить, что среди N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов анальгетическая активность методом «укусные корчи» обнаружена впервые. [135]

3.5. Антикоагулянтная активность соединений

Изучение свертывания крови проводили с помощью коагулометра «Минилаб 701». Использовали цитратную (3,8%) кровь беспородных кроликов в соотношении 9:1. Для определения активности *in vitro* в кювету коагулометра помещали 100 мкл крови и добавляли 100 мкл 0,2% раствора соединения, в контрольных исследованиях вместо вещества добавляли 100 мкл изотонического раствора хлорида натрия или гепарина. Гепарин использовали в концентрации 1 ЕД/мл крови. Затем пробы инкубировали в течение 60 сек. Добавляли 100 мкл 1% раствора хлорида кальция и приступали к измерению времени свертывания цельной крови [144]. Антикоагулянтную активность оценивали по изменению времени свертывания. Полученные результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32

Антикоагулянтная активность соединений в опытах *in vitro*

Соединение	R	Время свертывания, с; контроль	Время свертывания, с; опыт	% изменения свертываемости	P
1	2	3	4	5	6
8a		137.7±13.08	224.3±22.43	-63.0%	<0.01
2Л		151.7±11.60	340.6±42.54	-124.5%	<0.01
					
2a	H	150.5±12.85	220.4±14.25	-46.4%	<0.01
2б	4-CH ₃	150.8±12.92	182.7±19.60	-21.2%	>0.05
2e	2,4-(CH ₃) ₂	156.8±12.32	285.1±50.04	-81.8%	<0.05
2г*	4-C ₂ H ₅	121.6±9.40	214.9±20.21	-76.7%	<0.01
2в	4-CH ₃ O	141.6±11.50	268.6±22.70	-90.1%	<0.001
2ж	3,4-(CH ₃ O) ₂	144.6±8.96	188.1±16.81	-30.1%	<0.05
2д	4-C ₂ H ₅ O	152.4±10.66	287.9±44.20	-88.9%	<0.02
2и	4-F	157.6±13.74	298.1±24.80	-89.1%	<0.01
2к	4-Cl	155.5±10.30	607.6±101.8	-290.7%	<0.01

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6
2з*	4-Br	116,2±7,48	229,3±17,70	-97,3%	<0.001
7з	4-Br	174,8±14,93	243,1±28,1 0	-39,1	>0.05
7б	4-CH ₃	159.1±12.49	220.7±25.6 8	-38.7	>0.05
7н	4-Cl	179.4±23.07	240.3±31.29	-33.9	>0.05
7л	4-CH ₃ O	151.2±14.13	237.0±31.3	-56.7	>0.05
7й	4-CH ₃	160.2±29.36	177.4±23.14	-10.7	>0.05
Гепарин		145.7±9.64	618.3±55.88	-324.4%	<0.001

Примечание * в стандартной концентрации кровь не свертывалась, поэтому использован 0,1% раствор соединений.

Из полученных результатов видно, что все исследуемые вещества увеличивают время свертывания крови. Наиболее высокой активностью из исследуемых соединений обладают аммонийные соли N-(4-метилпиридин-2-ил) 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты **2**. Выраженная антикоагулянтная активность наблюдается у соединений, имеющих в арильном заместителе атом галогена по сравнению с соединениями **2и, к, з**, имеющими незамещенное ароматическое кольцо. Присутствие этильной группы в пара-положении ароматического кольца у соединения **2г** в значительно усиливает

антикоагулянтные свойства вещества. Проявление высокой активности веществ обусловлено присутствием этокси-группы в пара-положении ароматического кольца **2д** или наличием двух метильных групп в орто- и пара- положениях **2е**.

3.6. Исследование активности соединений при поверхностной анестезии.

Местноанестезирующую активность соединений изучали методом Ренье [136]. В опыте использованы ненаркотизированные кролики - самцы массой 2,0-3,5 кг. Кролика помещали в специальный ящик с отверстием, фиксирующим голову. Определяли порог чувствительности роговицы глаза кролика к тактильному воздействию, производимому петлей из тонкой металлической проволоки.

Исходную чувствительность роговицы глаза кролика (контроль) определяли дважды с интервалом в 5 минут. Раствор исследуемого вещества в объеме 0,4 мл инстиллировали в конъюнктивальный мешок глаза кролика за 2 раза, с интервалом 30 секунд. Первое определение поверхностной анестезии проводили на 8 минуте опыта и повторяли на 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 минутах (всего 13 определений). Каждый раз отмечали количество прикосновений одинаковой силы и ритма, вызывающее смыкание век.

За индекс Ренье, характеризующий степень анестезии, принимали среднюю величину, вычисленную из суммы величин, полученных при испытании исследуемого вещества в течение 60 мин. Отсутствие мигательного рефлекса в течение 1 мин (100 прикосновений) расценивали как показатель полной анестезии. Максимальный индекс Ренье для высокоактивных веществ равен 1300, минимальный - 13 для неактивных соединений.

Исходя из полученных данных, отражающих изменения чувствительности роговицы под воздействием местноанестезирующего соединения, определяли начало (для активных веществ с 1 минуты после

введения), длительность полной (100%) анестезии, общую продолжительность анестезии. [136]

Была исследована местноанестезирующая активность 33 соединений, относящихся к четвертичным солям енаминоамидов АПК. Исследованы 1% водные растворы. Активность каждого соединения исследована в опытах на 6 - 8 кроликах. В качестве препаратов сравнения были взяты наиболее известные и высокоэффективные представители группы местноанестезирующих препаратов, широко применяемые в медицине – лидокаин, тримекаин, ропивакаин и бупивакаин [145-147]

Результаты исследований представлены в таблицах 33-37.

Таблица 33

Активность при поверхностной анестезии хлоридов N-{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино}этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума

Соединение	R	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
1	2	3	4
6а	H	902,0±96,7 ^{a,b}	47,5±3,3 ^{a,b}
6б	4-CH ₃	н/а	
6в	2,4-(CH ₃) ₂	1033,7±84,6 ^{a,b}	55,0±2,9 ^{a,b}
6г	4-C ₂ H ₅	274,2±71,0	28,7±1,3
6д	4-CH ₃ O	н/а	
6е	3,4-(CH ₃ O) ₂	н/а	

Продолжение таблицы 33			
1	2	3	4
бё	4-C ₂ H ₅ O	1159,7±73,6 ^{a,b}	65,0±2,9 ^{a,b}
бж	4-Cl	1091,0±15,0 ^{a,b}	48,8±5,2
бз	4-Br	1300,0±0,0 ^{a,b,c,d}	82,5±2,5 ^{a,b,c}
Лидокаин		552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин		559,0±26,1, p<0,05	31,8±4,4
Ропивакаин		1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин		1218,0±29,3	94,0±3,5

Примечание.

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

Соединение **ба**, не содержащее заместителя в ароматическом кольце, оказывает достаточно выраженный местноанестезирующий эффект, превосходя по глубине и продолжительности анестезии препараты сравнения лидокаин и тримекаин, практически не уступает ропивакаину и достоверно уступает бупивакаину. Введение в пара-положение ароматического кольца метильной группы **бб** или метоксигруппы **бд** приводит к полному исчезновению активности при данном виде анестезии. Неактивным оказалось также соединение, содержащее в мета- и пара- положениях метоксигруппы **бе**. У соединения **бг**, содержащего пара-положении этильный заместитель, обнаружена анестезирующая активность, уступающая всем препаратам сравнения. Соединения **бё** и **бв**, содержащие в своей структуре этоксигруппу и две метильные группы в орто- и пара-положениях ароматического кольца, оказывают выраженное местноанестезирующее действие, не уступающее по

глубине и продолжительности действия ропивакаину и превосходящее по этим показателям активность лидокаина и тримекаина. Присутствие галогенов в качестве заместителей в ароматическом кольце приводит к повышению местноанестезирующей активности. Так, соединение **бз** превосходит по глубине анестезии наиболее эффективный из препаратов сравнения бупивакаин и не уступает ему по продолжительности действия.

Таблица 34

Активность при поверхностной анестезии хлоридов N-{2-[[((1Z)-1-[(2,4, 6-триметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума

Соединение	R	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
би	H	872,3±85,7 ^{a,b}	50,0±5,0
бй	4-CH ₃	1097,5±121,1 ^{a,b}	60,0±5,3 ^{a,b}
бк	2,4-(CH ₃) ₂	1200,5±39,1 ^{a,b}	65,0±2,0 ^{a,b}
бл	4-CH ₃ O	679,7±28,2	32,5±2,5
бм	4-C ₂ H ₅ O	996,5±83,1 ^{a,b}	50,0±2,0 ^{a,b}
бн	4-Cl	1278,5±21,5 ^{a,b,c}	66,3±3,1 ^{a,b}
Лидокаин		552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин		559,0±26,1,	31,8±4,4
Ропивакаин		1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин		1218,0±29,3	94,0±3,5

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

Эксперименты показали, что представленные соединения оказывают выраженный местноанестезирующий эффект при нанесении на роговицу глаза кролика. Соединение **би**, не содержащее заместителя в ароматическом кольце, превосходит по глубине анестезии препараты сравнения лидокаин и тримекаин, не уступая им по продолжительности действия. Введение метильной группы в пара-положение, а также двух метильных групп в орто- и пара-положения ароматического кольца **бй** и **бк** позволяет получить соединения с высокой анестезирующей активностью. Глубина анестезии и ее продолжительность достоверно превышали показатели лидокаина и тримекаина и не уступали таковым у ропивакаина и бупивакаина. Аналогичные результаты были получены при исследовании соединения **бм**, содержащего в пара-положении ароматического кольца этоксигруппу. Замена этоксигруппы в положении 4 на метоксигруппу приводит к снижению активности. Так, соединение **бл** оказывает практически такое же анестезирующее действие, как лидокаин и тримекаин. Атом хлора, введенный в пара-положение ароматического кольца, позволяет получить высокоактивное соединение **бн**, которое по глубине анестезирующего эффекта не отличается от бупивакаина, несколько уступая ему по продолжительности, и превосходит лидокаин, тримекаин и ропивакаин.

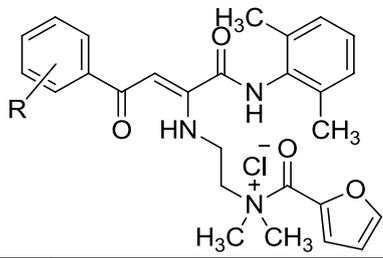
Соединения **би-н**, представленные в таблице 33, отличаются от ряда соединений **ба-з** (таблица .32) тем, что в амидной части молекулы содержат заместитель 2,4,6-триметилфенил, что делает их сходными по структуре с тримекаином.

Сравнение активности 2,6-диметилфенил- и 2,4,6-триметилфенил-производных, имеющих одинаковые заместители в ароматическом кольце, позволило выявить следующее. Достаточно выраженную активность при поверхностной анестезии проявили соединения, не содержащие заместителя в ароматическом кольце **ба**, **би**, а также содержащие электронодонорные заместители: $\text{H}_2\text{C}_5\text{O}$ в пара-положении (соединения **бё** и **бм**) или две группы

CH₃ в орто- и пара- положениях **бв**, **бж**. Самыми эффективными при данном виде анестезии оказались производные, имеющие галогены в качестве заместителей в пара-положении ароматического кольца. Так, соединения **бж**, **бз** и **бн** по активности не уступают таким анестетикам, как ропивакаин и бупивакаин.

Таблица 35

Активность при поверхностной анестезии хлоридов N-{2-[(1-{{(арил)амино}карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7**

			
Соединение	R	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
7а	H	1300,0±0,0 ^{a,b,c,d}	71,3±2,4 ^{a,b,c}
7б	4-CH ₃	844,7±96,0 ^{a,b}	43,7±5,1 ^b
7в	4-C ₂ H ₅	н/а	
7г	4-CH ₃ O	406,5±82,1	40,0±2,0
7д	3,4-(CH ₃ O) ₂	н/а	
7е	4-C ₂ H ₅ O	496,8±85,4	26,7±4,6
7ё	4-F	734,6±87,3	37,0±3,4
7з	4-Br	948,0±97,6 ^{a,b}	50,0±2,0 ^{a,b}
Лидокаин		552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин		559,0±26,1	31,8±4,4
Ропивакаин		1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин		1218,0±29,3	94,0±3,5

^a – различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b -различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

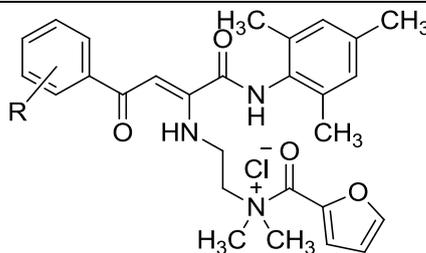
^c -различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

Среди фураилированных производных были обнаружены соединения, обладающие выраженной активностью при поверхностной анестезии. Наиболее активным оказалось соединение **7а**, не содержащее заместителей в ароматическом кольце. Во всех опытах глубина анестезии, вызванной нанесением раствора этого соединения на роговицу, была максимальной, индекс Ренье составлял 1300. Данный результат достоверно превышает показатели, полученные при исследовании всех препаратов сравнения, в том числе ропивакаина и бупивакаина. Продолжительность анестезии при исследовании соединения **7а** превышала таковую у ропивакаина и уступала продолжительности действия бупивакаина.

Введение в пара-положение ароматического кольца метильной или этильной группы приводит к снижению местноанестезирующей активности у соединений **7б** и **7в**. Использование в качестве заместителей этоксигруппы **7е** или атома фтора **7ё** позволяет получить производные, проявляющие активность на уровне лидокаина и тримекаина и уступающие ропивакаину и бупивакаину. Соединения, имеющие хлор и бром в качестве заместителя **7ж**, **7з**, обладают более выраженным анестезирующим действием, чем лидокаин и тримекаин, и не уступают по глубине и продолжительности анестезии ропивакаину.

Активность при поверхностной анестезии хлоридов N-{2-[(1-
 {[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-
 диметил-1-фурилоксометанаминиума (7)



Соединение	R	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
7и	H	400,0±151,9	24,3±5,1
7й	4-CH ₃	752,5±135,2 ^{a,b}	53,8±1,3 ^{a,b}
7л	4-CH ₃ O	207,0±77,9	22,8±3,6
7м	3,4-(CH ₃ O) ₂	н/а	
7н	4-C ₂ H ₅ O	1060,8±94,7 ^{a,b}	60,7±6,5 ^{a,b}
7о	4-F	932,5±133,3 ^{a,b}	58,8±2,4 ^{a,b}
7п	4-Cl	н/а	
7р	4-Br	н/а	
Лидокаин		552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин		559,0±26,1,	31,8±4,4
Ропивакаин		1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин		1218,0±29,3	94,0±3,5

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

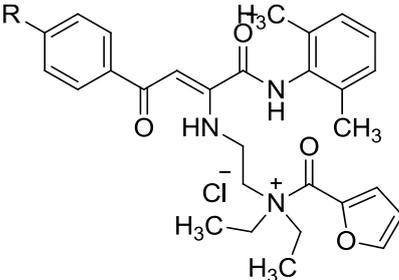
^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

В ряду фураилированных производных, содержащих в амидной части молекулы 2,4,6-триметилфенильный фрагмент, также были найдены соединения, обладающие активностью при поверхностной анестезии. Следует отметить, что все они по глубине и продолжительности анестезирующего эффекта уступают ропивакаину и бупивакаину. У соединения **7и**, не содержащего заместителей в ароматическом кольце, продолжительность и глубина анестезии практически не отличались от аналогичных показателей лидокаина и тримекаина. Метильная или этокси-группа в пара-положении ароматического кольца (соединения **7й** и **7н**) повышают анестезирующую активность по сравнению с лидокаином и тримекаином.

У галогенпроизводных этого ряда показатели, характеризующие поверхностную анестезию, существенно различались. Так, введение атома фтора в пара-положение ароматического кольца позволило получить производное **7о**, оказывающее выраженный анестезирующий эффект, превосходящий действие лидокаина и тримекаина. Однако пара-хлор- и пара-бром-замещенные производные **7п** и **7р** активностью при поверхностной анестезии не обладают.

Сопоставление результатов, полученных при оценке местноанестезирующих свойств фураилированных производных, отличающихся строением амидной части молекулы (2,6-диметилфенил- и 2,4,6-триметилфенил-производные), показало, что наличие в ароматическом кольце определенных заместителей отражается на биологической активности молекулы. Установлено, что выраженная активность обнаруживается у соединений при наличии этоксигруппы или атома фтора в положении 4 ароматического кольца. Бромированные производные в одном случае были активными **7з**, в другом случае активности не проявляли **7р**. Соединения, не содержащие заместителей в ароматическом кольце, проявляли либо среднюю **7и**, либо высокую активность **7а**.

Активность при поверхностной анестезии хлоридов N-{2-[(1-
 {[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-
 диэтил-1-фурилоксометанаминиума (7)

			
Соединение	R	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
7с	Br	1225,7±40,4 ^{a,b,c}	107,5±4,0 ^{a,b,c,d}
7т	C ₂ H ₅	1237,3±17,9 ^{a,b,c}	115,8±14,7 ^{a,b,c,d}
Лидокаин		552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин		559,0±26,1	31,8±4,4
Ропивакаин		1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин		1218,0±29,3	94,0±3,5

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

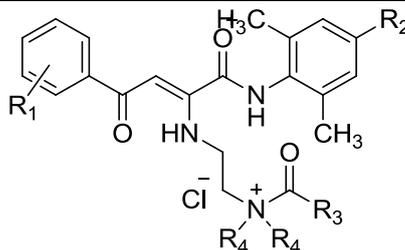
^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

Соединение **7с** по глубине анестезии не уступает бупивакаину и превосходит его по продолжительности эффекта. Соединение **7т** по глубине и продолжительности анестезии не уступает бупивакаину и существенно превосходит по этим показателям все остальные препараты сравнения.

Соединения-«лидеры» среди изученных соединений при поверхностной анестезии приведены в таблице 38. Обнаружено, что удлинение углеродной цепи алифатического радикала при четвертичном атоме азота приводит к увеличению продолжительности анестезии **7с** и **7т**. Замена ацетильного заместителя при четвертичном атоме азота на фурильный приводит к повышению чувствительности молекулы к изменениям в ароматической части молекулы. Анализируя данные таблиц 33-37, можно увидеть следующую закономерность: при введении галогена в пара-положение ароматического кольца молекулы происходит либо увеличение местноанестезирующей активности (соединения **6н**, **6ж**, **6з**), либо незначительное снижение активности **7ё**, **7з** по сравнению с производными, не содержащими заместителя в этой части молекулы **6и**, **6а**, **7а**. Можно предположить, что введение галогенов в пара-положение бензольного кольца позволит получить соединения с местноанестезирующей активностью. Однако соединения **7п** и **7р** оказались неактивными (таблица 38) вопреки ожидаемому результату. Вероятно это связано со значительным увеличением молекулярной массы соединений, что затрудняет взаимодействие с натрий-зависимыми каналами клеточных мембран [150].

Таблица 38

Активность при поверхностной анестезии *соединений-«лидеров»* среди изученных веществ.



Соединение	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
бв	H	CH ₃	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂	1033,7±84,6 ^{a,b}	55,0±2,9 ^{a,b}
бё	H	CH ₃	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	1159,7±73,6 ^{a,b}	65,0±2,9 ^{a,b}
бж	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	1091,0±15,0 ^{a,b}	48,8±5,2
бз	H	CH ₃	CH ₃	4-Br	1300,0±0,0 ^{a,b,c,d}	82,5±2,5 ^{a,b,c}
бй	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	1097,5±121,1 ^{a,b}	60,0±5,3 ^{a,b}
бк	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂	1200,5±39,1 ^{a,b}	65,0±2,0 ^{a,b}
бн	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl	1278,5±21,5 ^{a,b,c}	66,3±3,1 ^{a,b}
7а	H	фурил	CH ₃	H	1300,0±0,0 ^{a,b,c,d}	71,3±2,4 ^{a,b,c}
7н	CH ₃	фурил	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	1060,8±94,7 ^{a,b}	60,7±6,5 ^{a,b}
7с	H	фурил	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1225,7±40,4 ^{a,b,c}	107,5±4,0 ^{a,b,c,d}
7т	H	фурил	C ₂ H ₅	Br	1237,3±17,9 ^{a,b,c}	115,8±14,7 ^{a,b,c}
Лидокаин					552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин					559,0±26,1	31,8±4,4
Ропивакаин					1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин					1218,0±29,3	94,0±3,5

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при p<0,05

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при p<0,05

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при p<0,05

^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при p<0,05

3.6.1. Исследования активности соединений при инфильтрационной анестезии

На наличие активности при инфильтрационной анестезии были проверены 6 соединений, проявившие выраженную активность при поверхностной анестезии.

Инфильтрационная анестезия достигается при пропитывании тканей раствором анестетика. Опыты проведены на 45 белых нелинейных крысах обоего пола массой 190-250 г. Обезболивающее действие соединений исследовали с помощью видоизмененного метода Bülbbring и Waida(1945) при электрическом раздражении кожи животного[136]. На предварительно депилированном участке кожи животного находили точки, раздражение которых вызывало сокращение подкожных мышечных волокон. Электрическую стимуляцию кожи животных производили с помощью лабораторного электростимулятора ЭСЛ-2. Определяли порог электрического раздражения в вольтах. Животным внутрикожно (0,05 мл) и подкожно (0,45 мл) вводили 1% растворы исследуемых веществ. По изменению величины порога раздражения в процентах к исходной величине оценивали глубину анестезии. Увеличение порогового значения в два и более раза считали 100% анестезией. По времени увеличения порога раздражения определяли продолжительность анестезии в минутах. Препаратами сравнения служили лидокаин и тримекаин [145].

Результаты исследований представлены в таблице 39.

Активность соединений при инфильтрационной анестезии в опытах на крысах.

Соединение	Глубина анестезии, %	Продолжительность анестезии, мин
6з	100,0±0	88,0±25,1
7а	100,0±0	131,4±11,1*
7н	62,5±17,3	45,0±15,5
6м	60,0±14,1	26,3±7,5
7с(1048)	100,0±0	106,2±8,9*
7т1049	100,0±0	150,0±6,3*
Лидокаин	100,0±0	78,8±3,8
Тримекаин	100,0±0	196,3±3,8

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

Как видно из таблицы, при инфильтрационной анестезии соединения **7а**, **7п** и **7р** превосходят по продолжительности анестезии препарат сравнения лидокаин и не уступают по этому показателю препарату сравнения тримекаину, по глубине анестезирующего действия соединения не отличаются от препаратов сравнения (глубина анестезии во всех случаях составляла 100%).

Соединение **6з** оказывало практически такой же эффект при инфильтрационной анестезии, как лидокаин и уступало по продолжительности действия тримекаину.

Соединения **6н** и **6м** уступали по глубине и продолжительности действия препаратам сравнения.

ГЛАВА IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ИК - спектры записаны на приборах Specord M-80, ФСМ-1201 в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР ^1H получены на приборах Varian-MERCURYplus 300 (300.05 МГц), TeslaBS-567A(100 МГц) в DMSO-d_6 и CDCl_3 , внутренний стандарт –ГМДС. Масс-спектры соединений сняты на масс-спектрометре серии MicrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics (Бремен, Германия), оснащённым электроспрей источником ионизации, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kd Scientific (скорость потока 180 мкл/час). Для интерпретации спектров использована литература [151-156]. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol 254 UV» или «Sorbfil» в системе эфир-бензол-ацетон (10:9:1), пятна детектировали парами йода.

4-Арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония

2а-и

К раствору 0.01 моль соответствующей 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (1а-д) в 20 мл этанола приливали раствор 1,08 г (0.01 моль) 4-метил-2-пиридиламина в 20 мл этанола и смесь нагревали в течение 2-4 минут. Раствор охлаждали до 0°C , выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2. Получили бесцветные кристаллические соединения (2а-л), температуры плавления и выходы, которых приведены в таблице 4, а спектральные данные - в таблице 5.

5-Арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионы.

К 0.01 моль соответствующей ароилпировиноградной кислоты добавляли ацетилхлорид (6 мл) смесь выдерживали при 50°C в течение 20 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного толуола [4]

Амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот 4а-е

0,01 моль соответствующего 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандиона растворяли в абсолютном хлороформе (15 мл) и добавляли 0.01 моль соответствующего амина, растворенного в 10 мл абсолютного хлороформа, и кипятили в течение 2-3 мин. Раствор упаривали, сухой остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила или пропанола-2. Температуры плавления и выходные спектральные характеристики ранее полученных амидов 4и, 4й, 4к, 4м, 4о, 4п, 4р, 4т, 4у, 4ц, 4ш, 4щ, 4ъ, 4ы описаны в работах [102,123]., соединений 4а-е представлены в таблице 6 спектральные данные – в таблице 7

N-Замещенные амиды 4-арил 2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот 5а-х

К раствору 0.01 моля соответствующего N-замещенного амида 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты (4), растворенного в 15-20 мл абсолютного толуола, при перемешивании добавляли раствор соответствующего (0.01 моля) N,N-диалкиламиноалкиламина и кипятили в течение 7-14 минут. Смесь оставляли на 1 сутки при комнатной температуре. Раствор выпаривали, смолу затирали гексаном, сухой остаток перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Константы, выходы и спектральные характеристики соединений (5а-х) представлены в таблицах 8, 9.

Хлориды N-{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминума ба-н.

К раствору 0.001 моль соответствующего N-замещенного амида 4-арил-2-(2-N,N-диметиламиноэтилдиамино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты 5а-ф, растворенного в 30-50 мл абсолютного толуола, при перемешивании добавляли раствор 0,13г (0.001 моль) ацетилхлорида 10-15 мл абсолютного

толуола, перемешивали в течение 45-75 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром. Температуры и выходы соединений **6** представлены в таблице 10 спектральные данные – в таблице 12.

Хлориды N-{2-[(1-[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума 7а-г

К раствору 0.001 моль соответствующего N-замещенного амида 4-арил-2-(2-N,N-диметиламиноэтилдамино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты(5а-г),растворенного в 30-50 мл толуола, при перемешивании добавляли раствор 0,0785 г (0.001 моль) хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты в 10-15 мл абсолютного толуола, перемешивали в течение 45-75 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром. Константы и выходы соединений (7а-н) представлены в таблице 11, спектральные данные – в таблице 12.

6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов 8а-д.

К раствору 0.01 моль соответствующего N-замещенного амида 4-арил-2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты(5а, б, д, е) в 30-50 мл хлороформа, к полученному раствору по каплям, при перемешивании добавляли раствор (0.01 моль) 1,26 г оксалилхлорида в 15 мл хлороформа. Полученную реакционную смесь выдерживали сутки при комнатной температуре, далее упаривали растворитель, сухой остаток перекристаллизовывали из этанола. Константы и выходы соединений **8** представлены в таблице 13, спектральные данные – в таблице 14.

ГидрохлоридыN-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот 9а-д

Через суспензию 0.01 моль соответствующего N-4-пиридиламида4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты (4) в 25 мл спирто-хлороформного

раствора (1:1) пропускали ток хлороводорода до полного насыщения раствора. К полученному раствору добавляли 2,34 г изоамилнитрита. (2х кратный избыток) Реакционную смесь выдерживали сутки в прохладном темном месте. Растворитель упаривали сухой остаток перекристаллизовывали из пентан-1-ола. Константы и выходы соединений **10** представлены в таблице 12, спектральные данные – в таблице 13.

4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамиды 10а-д

К раствору 0,01 моль соответствующего гидрохлорида N-(4-метилпиридин-2-ил)амида 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановой кислоты **9** в 25 мл спирта прибавляли 0,5 мл гидразингидрата (3х кратный избыток 70% гидразингидрата). Реакционную смесь нагревали 2-5 мин. до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этанола. Температуры и выходы соединений **11** представлены в таблице 14, спектральные данные – в таблице 15

N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды 11а-к

К раствору 0,01 моля соответствующего амида АПК (1) в 100 мл диоксана при перемешивании и охлаждении до 0-5 °С по каплям добавили раствор соли фенилдиазония, полученного из 0.01 моль анилина, 0.01 моль нитрита натрия, 0.7 мл концентрированной хлороводородной кислоты и 4 мл воды. Добавили 2.0 г ацетата натрия и продолжили перемешивание до полного выпадения осадка, если осадок не образовывался, то реакционную смесь выливали в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из спирта или ацетонитрила. Константы и выходы соединений **11** представлены в таблице 16, спектральные данные – в таблице 17.

N-замещенные-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразалон-3-карбоксамиды**12а-ж.**

К 0.01 моль соответствующего раствора N-замещенного 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразино)бутанамида **11** в 15 мл уксусной кислоты добавляли 0,5 мл гидразингидрата, реакционную смесь доводили до кипения и оставляли на сутки при комнатной температуре, после чего реакционную смесь выливали в 100 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Температуры и выходы соединений **12** представлены в таблице 18, спектральные данные – в таблице 19

Выводы

1. Установлено, что при взаимодействии ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином образуются 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония.

2. Реакция амидов ароилпировиноградных кислот с N,N-диметиламиноэтиламином и N,N-диэтиламиноэтиламином приводит к образованию N-замещенных амидов 4-арил 2-(2-N,N-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

3. Показано, что в результате реакции енаминоамидов АПК с хлорангидридами уксусной и фуран-2-карбоновой кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом продукты гетероциклизации – 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионы.

4. В результате реакции амидов АПК с изоамилнитритом получены гидрохлориды N-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, а при взаимодействии с хлоридом фенилдиазония – N-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамиды, гетероциклизация которых при действии гидразингидрата приводит к образованию соответствующих 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов и N-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов.

5. При фармакологическом скрининге 83 синтезированных соединений, выявлены вещества, обладающие местноанестезирующей, анальгетической, антикоагулянтной и антигельминтной активностью.

6. Для углубленных фармакологических исследований предлагаются соединения:

а) хлорид N-{2-[(1Z)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино}этил}-N,N-диметил-1-оксоэтанаминиума **63**, хлорид N-{2-[(1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-

ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7а**, хлорид N-{2-[(1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-(4-этилфенил)проп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диэтил-1-фурилоксометанаминиума **7г**, обладающие местноанестезирующей активностью.

б) хлорид N-{2-[(1-[(2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7н**, проявляющий антигельминтную активность.

в) 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония **2з**, обладающий прямой антикоагулянтной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anthoxanthins. Part XV . Transition from a Flavylum Salt to a Flavone, illustrated by a New synthesis of Scutellarein Tetramethyl Ether / Robinson; Schwarzenbach // Journal of the Chemical Society; (1930).- p. 822,826.
2. Researches on Acetylenic Compounds. Part XXIII The Preparation and Properties of α -Acetylenic γ -Keto-esters. /E. R. H. Jones, T. Y. Shen, and M. C. Whiting. Jones et al // Journal of the Chemical Society; (1950).- p. 236–240.
3. Синтез и свойства ариламинов арилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, С.П. Тендрякова, Ю.А. Налимова [и др.] // Журн. орган. химии. – 1977. – Т.13, № 3. – С. 529–531.
4. 5-Арил-2,3-фурандионы. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Плахина [и др.] Химия гетероцикл. соедин. 1975 № 11, С1468–1470
5. Химия оксалильных производных метилкетонов. IX. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с аммиаком и ароматическими аминами / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, С.П. Тендрякова [и др.] // Журн. орган. химии. – 1978. – Т. 14, № 1. – С. 160–163.
6. А.с. 727632 –78 СССР Способ получения амидов арилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, Ю.А. Налимова, С.П. Тендрякова, Г.Д. Плахина // Открытия и изобретения. – 1980. – Бюл. № 14.
7. А.с. 769992 – 80 СССР Замещённые амиды арилпировиноградных кислот, проявляющие противосудорожную активность / Ю.С. Андрейчиков, В.С. Залесов, С.П. Тендрякова и др. // Открытия и изобретения. – 1981. – Бюл. № 38.
8. А.с. 1345598 СССР. МКИ С 07Д 213/75. Способ получения N-пиридил-2-амидов арилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова (СССР).– №4006127, заявл. 13.01.86.
9. Синтез амидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот, представляющих биологический интерес / И.А. Колесникова, Т.А. Коклина, А.В. Милютин, Д.Д.

Некрасов // Всеросс. науч. конф. «Изыскание и изучение новых фармакологических средств». – Пермь, 1989. – С. 38–39.

10. Синтез, свойства и биологическая активность 2-[N-(11-Адамантил)-4-имино]-4-R1-5-N-R-фенил-2,3-дегидро-3-фуранонов и продуктов их гидролиза / Т.Н. Янборисов, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков и др. // Хим.-фарм. журн. – 1989. – Т. 23, № 12. – С. 1470–1473.

11. А.с. 1715805 СССР Способ получения N-(1-адамантил)амидов 4-п-R-фенил-2,4-диоксобутановых кислот / Т.Н. Янборисов, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков // Открытия и изобретения.– 1992. – № 8.

12. Пат. № 2021262 РФ. МКИ С 07Д 213/78, А61 К31/44. N-(5-бром-2-пиридил)амид п-метилбензоилпировиноградной кислоты, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активность / А.В. Милютин, Ю.Я. Назметдинов, В.Э. Колла, Ю.С. Андрейчиков (РФ).– № 5014207/04, заявл. 02.07.91; опубл. 15.10.94, Бюл. № 19.– С.97.

13. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с 4-амино-3-R-1,2,4-(4Н)-триазолами и антимикробная активность продуктов реакций / Т.Н. Янборисов, Н.Н. Касимова, А.В. Милютин [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1995. – Т. 29, № 8. – С. 29–31.

14. Амиды и гидразиды ароилпировиноградных кислот. 4. Синтез и фармакологическая активность некоторых амидов ароил- и пивалоилпировиноградных кислот / Е.Н.Козьминых, А.В.Милютин, В.О. Козьминых [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т.30, № 11. – С. 21–25.

15. Потенциально биологически активные α -нафтиламиды ароилпировиноградных кислот / Р.Р. Махмудов, В.А. Сафин, А.В. Милютин [и др.] // Междунар. науч. конф. «Перспективы развития естественных наук на Западном Урале». – Пермь, 1996 – Т. 1. – С. 43.

16. Синтез и биологическая активность замещённых пиридиламидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, Ф.Я. Назметдинов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т.30, №5. – С. 47–49.

17. Синтез, свойства и биологическая активность некоторых амидов ароил и пивалоилпировиноградных кислот / Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Милютин А.В. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1996.– Т.31, №1.– С.21–25
18. 1,3,4,6–Тетракарбонильные соединения. 2. Синтез биологически активных 2–гидрокси–2,3–дигидро–3–пирролонов и замещённых амидов ароилпировиноградных кислот / Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов, Г.А. Шавкунова и др. // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т. 30, № 7. – С. 31–35.
19. Синтез, свойства и биологическая активность β –ациламиноэтиламидов и β –арилсульфониламиноэтиламидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин Р.Р. Махмудов, Ю.С. Андрейчиков [и др.] // Хим.-фарм. журн.– 1996.– Т.30, №6.– С. 20–22.
20. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. 5. Синтез и биологическая активность некоторых ариламидов ароилпировиноградных кислот / А.В. Милютин, Е.Н. Козьминых, И.В. Крылова и др. // Науч. тр. НИИФ «Фармацевтическая наука и практика в новых социально–экономических условиях». – М. – 1997. – Т. XXXVI – Ч.II – С. 13–17.
21. Синтез и биологическая активность 3–пиридиламидов 4–арил–2–гидрокси–4–оксо–2–бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, Ф.Я. Назметдинов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т.31, № 1. – С. 32–35.
22. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. 10. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность ариламидов 4–арил–2–ариламино–4–оксо–2–бутеновых кислот / А.О. Беляев, Е.Н. Козьминых, Р.Р. Махмудов [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2004. – Т.38, вып.7. – С. 19–21.
23. Синтез, свойства и биологическая активность амидов и β –N–ацилгидразидов ацилпировиноградных кислот: автореф. дисс.... докт. фарм. наук / Милютин Александр Владимирович. – Пермь, 1998. –33 с.

24. Катаев С.С. Производные ароилпировиноградных кислот в реакциях с диазосоединениями и их трифенилфосфазинами: дис. ...канд. хим. наук.: 02.00.03: защищена 24.06.99 / Катаев Сергей Сергеевич. – Пермь, 1999. – 158с.
25. Биологически активные соединения, полученные на основе производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.Е. Гаврилова, Е.А. Глебова, В.В. Залесов [и др.] // Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов: материалы Всерос. науч. конф., посвящ. 95-летию Уфим. НИИВС им. И.И. Мечникова. – Уфа, 2000. – Ч.2. – С. 48–51.
26. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 11. – С. 1039 – 1058.
27. Синтез и биологическая активность гетериламидов и солей 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.В. Ковыляева, Р.Р. Махмудов, С.С. Катаев [и др.] // Актуальные проблемы органической химии: тез. докл. – Новосибирск, 2001. – С. 139.
28. Синтез и биологическая активность N-(1,3-тиазол-2-ил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / В.О. Козьминых, А.В. Милютин, Р.Р. Махмудов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т.38, №12. – С. 21–24.
29. Аминопроизводные 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот: синтез, строение, свойства и биологическая активность: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02.: защищена 16.02.2004 / Беляев Андрей Олегович. – Курск, 2004. – 161с.
30. Синтез и фармакологическая активность солей ароилпировиноградных кислот с гетериламинами / С.С. Катаев, Н.В. Кутковая, Р.Р. Махмудов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, №3. – С. 16–18.
31. Биологическая активность гетериламидов ароилпировиноградных кислот и их солей / К.В. Яценко, В.В. Юшков, Н.А. Пулина [и др.] // Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология,

здравоохранение, фармация): материалы науч.–практ. конф. – Ростов н/Д, 2006. – С. 60–61.

32. Мокин П.А. Синтез, свойства, биологическая активность N-гетериламидов α -оксокарбоновых кислот и продуктов их химических превращений: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. / Мокин Павел Александрович. – Пермь, 2007. – 145 с

33. Пулина, Н.А. Взаимодействие гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с хлоридами двухвалентных металлов / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин // Башк. хим. журн. – 2007. – Т. 14, №3. – С. 52–56.

34. Гетериламиды α -оксокислот в синтезе биологически активных соединений / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, В.В. Юшков, В.И. Вахрин, Т.Ф. Одегова, П.А. Мокин, Ф.В. Собин, К.В. Яценко, М.В. Томилов // Вестник Перм. гос. фарм. акад.– Пермь, 2007.– №2.– С. 33–35.

35. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Пулина Н.А., Залесов В.В., Юшков В.В., [и др.] // Вопр. биол., мед.и фарм. химии. – 2008. – №2. – С. 37–40

36. Синтез, строение, свойства тиadiaзолиламидов ароилпировиноградных и ароилуксусных кислот / Н.Е. Гаврилова, Н.А. Пулина, В.В. Залесов [и др.] // Техническая химия: от теории к практике: сб. тр. междунар. науч. конф. – Пермь, 2008. – С. 320–324.

37. Пулина, Н.А. Синтез соединений на основе химических превращений производных α -оксокарбоновых кислот и их биологическая активность: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02: защищена 21.04.2009 / Пулина Наталья Алексеевна. – Пермь, 2009. – 328с.

38. Синтез, свойства, биологическая активность соединений на основе химических превращений N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02. / Собин Федор Владимирович. – Пермь, 2011. – 163 с.

39. Синтез и поиск биологически активных водорастворимых веществ в ряду производных гетериламидов α -оксокислот /Н.А. Пулина., П.А. Мокин., Ф.В. Собин [и др.] // Мед. Вестн Башкортостана. 2006. Т. 4, №1. С. 200–202
40. Синтез и биологическая активность гетериламидов ароилпировиноградных и 5-арилпиразол-3-карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова [и др.] // Хим.-фарм. журн.– 1990.– Т.24, №7.– С. 33–35.
41. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с эфирами β -аминокротоновой и 2-ариламино-4-оксо-2-бутеновой кислот /Козьминых Е.Н., Армагинова Г.А., Шавкунова Н.М., Игидов Н.М., Березина Е.С., Козьминых В.О. // Журнал органической химии. 1997. Т. 33. Вып. 2 С256–259
42. Химия оксалильных производных метилкетонов. XXVI. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с основаниями Шиффа / Ю.С.Андрейчиков, Ю.В. Ионов // Журн. орган.химии. – 1982. – Т.18, № 11. – С. 2430–2435
43. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с алифатическими и ароматическими аминонитрилами / Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Руденко М.А., Коновалов А.Ю. // Химия гетероцикл. соедин. -1987. - № 6. - С 740–743
44. Химия оксалильных производных метилкетонов XXIX. Взаимодействие 5-арил-2,3-дегидро-2,3-фурандионов с тиофенолами и меркаптанами / Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Крылова И.В.// Журн. орган.химии.– 1982 – Т.18–Вып. 1, С.193–198
45. Влияние характера растворителя и заместителей в нуклеофиле на кинетику не катализируемой и катализируемой уксусной и дифенилфосфиновой кислотами реакции 4-метил-5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с ариламинами / Козлов А.П., Сажнев С.С., Козлова Г.А., Андрейчиков Ю.С.// Журн. орган.химии. – 2000 – Т.36– Вып. 3, С.436–440

46. Дециклизация 5-арил-4-метил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием нуклеофильных реагентов / Залесов В.В., Козлов А.П. // Журн. орган.химии. – 2002 – Т.38 –Вып. 10, С.1544–1547
47. Пятичленные 2,3-диоксо гетероциклы XXII 4,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-фурандион: синтез и реакции с аминосоединениями / Масливец А.Н., Тарасова О.К., Андрейчиков А.С. // Журн. орган.химии. – 1992.– Т. 28. –Вып. 6, С.1287–1295.
48. Химия оксалильных производных метилкетонов. Кинетика реакций ариламидов ароилпировиноградных кислот с анилином / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, Л.Н. Курдина // Журн. орган.химии. – 1983. – Т.19, вып.2. – С. 378–385.
49. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. XXXII. Общий кислотный катализ реакции ариламидов ароилпировиноградных кислот с анилином / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, Л.Н. Курдина // Журн. орган. химии. - 1983. - Т.19. № 2. - С. 386-391.
50. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 11*. Синтез, биологическая активность N-(1,3-тиазол-2-ил) амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Е.Н. Козьминых, А.В. Милютин Р.Р. Махмудов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. - Т.38, №12. - С.21-24.
51. Рубцов, А.Е. Синтез и химические превращения N-замещенных 3-имино-3-Н-фуран-2-онов : Дис. ... канд. хим. наук: /Рубцов Александр Евгеньевич. – Пермь, 2007.– 150 с.
52. Бородин, А.Ю. Противомикробная активность енаминоамидов пивалоилпировиноградной кислоты [Текст] / А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, Т.Ф. Одегова // Химия поликарбонильных соединений: материалы научн.-практ.

школы- конф., посвящ. 75- летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. - С.12-13.

53. Поиск местных анестетиков в ряду производных ацилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Т.В. Бородин, Н.М. Игидов [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы ежегодной конференции. – Екатеринбург, 2010.

54. Сукцинат N-(2,4,6-триметилфенил)амида 2-(N,N-диэтил-аминоэтиламино)-4-оксо-4-(4-метилфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющий местноанестезирующую и противомикробную активность /. А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, С.В. Чащина [и др.] // Патент 2009138210\04(054078) РФ. МПК С07С 237/20, А61Р23/02, А61К 31/167. Заявлено 15.10.2009

55. Гидрохлорид N-(2,6-диметилфенил)амида 2-(β-N,N-диэтил-аминоэтиламино)-4-оксо-4-(4-этоксифенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющий местноанестезирующую активность /Бородин, Н.М. Игидов, С.В. Чащина [и др.] // Патент 2009111169/04(015135) РФ. МПК С07С 237/20, А61К 31/67, А61Р 23/02. А.Ю. (РФ).- заявлено 26.03.2009.

56. Бородин, А.Ю. Сравнительная характеристика гипертензивной активности 3- и 6-метил-2-пиридиламидов некоторых карбоновых кислот / А.Ю.Бородин, А.В. Захматов, Сыропятов Б.Я. [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке: материалы четвертой научно-практической конференции РУДН. - Москва, 2003. - С.98.

57. Бородин, А.Ю. Синтез, биологическая активность 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 5-фенилоксадиазолиламмония / А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, Т.Ф. Одегова [и др.] // Современ. Состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения: материалы Российской научн.-практ. конф. ПГФА, проводимой в рамках межд. выставки « Медицина и здоровье». – Пермь, 2008. - С. 193-196.

58. Бородин, А.Ю. Синтез и биологическая активность аммонийных солей ацилпировиноградных кислот / А.Ю. Бородин, М.С. Носова, Н.М. Игидов [и др.] // Проблеми ситнзу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій. Матеріали української науково-практичної конференції посвященої пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Алексеевича Петюнина –Харьков, 2009 -С. 39
59. Расщепление цикла 2,5-диокси-2,5-дигидро-2-пирролона гидразином с образованием ариламида пиразолкарбоновой кислоты /Ю.А. Андрейчиков, А.Н. Масливец, Л.И. Смирнова // Журн. орган.химии. – 1987 – Т.23 –Вып. 10, С.2254–2255
60. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. XII. Взаимодействие ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с эфирами трифенилфосфоранилиденуксусной кислоты / В.О. Козьминых, В.И. Гончаров, Е.Н Козьминых // Журн. Общей. Химии. 2006. Т. 76, вып. 7. С. 1088.
61. Синтез и биологическая активность, производных 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот и гетероциклических соединений, полученных на их основе: автореф.. ... канд. фарм. наук: 15.00.02.: защищена 03.02.1998 / Махмудов Рамиз Рагибович. – Пермь, 1998.- 20с.
62. Пятичленные 2,3- диоксогетероциклы VIII.* Взаимодействие 1-арил -4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с вторичными алифатическими аминами / А. Н. Масливец, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // Журн. Орган. Химии, –1988.–Т. 24– Вып. 10 С. 2205-2207
63. Игидов Н.М. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот Сообщение 7.* Взаимодействие амидов ароилпировиноградных кислот с гидразином и фенилгидразином / Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Н.В. Колотова [и др.] // Известия академии наук. Серия химическая, 1999.–№7–С. 1396-1398
64. Синтез, свойства и биологическая активность 3-пиридиламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / А.В. Милютин, Л.Р. Амирова, И.В. Крылова [и др.] // Хим.-фарм. журн. - 1996.- Т.31, №1.- С.32-35.

65. Синтез, строение и биологическая активность N-гетериламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1H-пиразол-3-карбоновых кислот / Н.А. Пулина, П.А. Мокин // Альманах современной науки и образования. – Тамбов: Грамота, 2007. – №6: Медицина, химия, биология. – С. 116–119.
66. Синтез биологически активных производных пиразол-3-карбоновой кислоты на основе эфиров и амидов ароилпировиноградных кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке: материалы VI междунар. науч.-практ. конф. – М: Изд-во РУДН, 2005. – С. 415.
67. Синтез и биологическая активность гетериламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1H-пиразол-3-карбоновых кислот / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов [и др.] // Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств: материалы Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА. – Пермь, 2007. – С. 94–97
68. Pulina, N.A. Synthesis and search of biologically active compounds in the group of heterylamide derivatives of 4-aryl-2,4-dioxobutenoic acids / Pulina N.A., Sobin F.V. // V International Conference chemistry of nitrogen containing Heterocycles, CNCH, Kharkov, Ukraine, 2009. - Book of Abstracts Vol. 1. – P. 64.
69. Синтез, свойства, биологическая активность соединений на основе химических превращений N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02. / Собин Фёдор Владимирович. – Пермь, 2011. – 163 с.
70. Поиск биологически активных соединений на основе реакций N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот с изониазидом / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, М.И. Вахрин [и др.] // Актуальные проблемы медицинской науки и образования: матер. II Междунар. науч. конф. – Пенза, 2009. – С. 206-207.
71. Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия гетериламидов ароилпировиноградных кислот с гидразонами бензофенона и 9-флуоренона / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, В.В. Залесов [и др.] // Приоритеты

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

72. Мокин, П.А. Изучение противовоспалительной активности среди производных гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / П.А. Мокин, К.В. Яценко // Науки о человеке: тез.докл. VII конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2006. – С. 143-144.

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

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

75. Пименова Е.В. Взаимодействие эфиров и ариламидов ароилпировиноградных кислот с гидразонами диарилкетонов в присутствии дифенилдиазометана. / Пименова Е.В. // Химия поликарбонильных соединений: материалы регион. науч.-практ. молодеж. шк.-конф.- Пермь, 2009. С.69-70.

76. Амирова, Л.Р. Поиск биологически активных соединений в ряду пиридиламидов ароилпировиноградных кислот / Л.Р.Амирова, С.Ю.Медведева, И.А.Трапезникова // Актуальные вопросы медицины: тез.докл. юбилейн. конф. РАМН.- М., 1994.- Ч.II.- С.198

77. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин [и др.] // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, №11. – С. 1039-1058.

78. Андрейчиков, Ю.С. Взаимодействие о-фенилендиамина с производными ароилпировиноградных кислот / Ю.С. Андрейчиков, С.Г. Питиримова, С.П. Тендрякова // Журн. орган.химии.- 1978.- Т.14, вып.1.- С.169-172.

79. Синтез и биологическая активность ариламинов 4-арил-1,5-бензо[b]дiazепин-2-карбоновых кислот / В.В. Залесов, Н.В. Кутковая, Л.Н. Курдина // Хим.-фарм. журн.- 2004.- Т.38, №4.- С. 12-14
80. Милютин, А.В. Образование 1,5-диарил-4-арилтетрагидропиррол -2,3-дионов в реакции N-(2-пиридил)амида арилпировиноградной кислоты с основаниями Шиффа / А.В. Милютин, В.Л. Гейн, Ю.С. Андрейчиков // Журнал общ. химии - 1992.- Т.62, вып.11.- С. 2633-2634.
81. Гаврилова, Н.Е. Внутримолекулярная гетероциклизация гетериламинов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот под действием диазоалканов / Н.Е. Гаврилова, В.В. Залесов, С.С. Катаев // Азотистые гетероциклы и алкалоиды / под ред. В.Г.Карцева, Г.А.Толстикова.- М., 2001.- Т.2.- С. 74
82. Залесов, В.В. Взаимодействие амидов арилпировиноградных кислот с диазоалканами / В.В. Залесов, С.С. Катаев // Достижения современной фармацевтической науки и образования - практическому здравоохранению: тез.докл.- научн. практ. конф.- Пермь, Перм. гос. фарм. акад., 1997.- С.80.
83. Залесов, В.В. Синтез и химические свойства 2-пиридиламинов арилпировиноградных кислот / В.В. Залесов, С.С. Катаев // 80 лет фармацевтическому образованию и науки на Урале: итоги и перспективы: тез. докл. науч. практ. конф.- Пермь: Перм. гос. фарм. акад., 1998.- С. 80-81.
84. N-(2-Пиридил)амиды 2,4-диоксобутановых кислот в реакциях с диазоалканами / С.С. Катаев, Н.Е. Гаврилова, В.В. Залесов // Химия гетероцикл. соединений.- 2003.- №10.- С. 1506-1513.
85. Синтез и молекулярная структура гидрохлоридов 3-(2-арил-2-оксоэтил)-3-метокси-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиридинов / З.Г. Алиев, Л.О. Атовмян, С.С. Катаев [и др.] // Химия гетероцикл. соединений.- 2007.- №3.- С. 464-468.
86. Химия оксалильных производных метилектонов XLVII.* Взаимодействие ариламинов арилпировиноградных кислот с дифенилдиазометаном / Е.В.

Бригаднова, А.Н. Масливец, Ю.С. Андрейчиков // Журн. орган.хим. – 1990 – Т.26 –Вып. 2, С. 327–330

87. Синтез и антимикробная активность производных 4-арил-3-фенилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот / Е.В. Пименова, Р.А. Хаматгалеев, Э.В. Воронина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т.33, №8. – С. 22-23

88. Пятичленные 2,3 –диоксогетероциклы XXXVIII. взаимодействие 3–ароил–1–фенил–4,5–дигидро–1Н–4,5–пиразолдионов с ариламинами. / Е.В. Пименова, Масливец А.Н., Шуров С.Н., [и др.] // Журн. орган. хим. – 1995. – Т. 31 Вып. 4 С. 604–609

89. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. 9. Синтез, антимикробная и анальгетическая активность замещённых амидов 4-арил-3-галоген-2,4-диоксобутановых кислот [Текст] / Е.Н.Козьминых, А.О.Беляев, Е.С.Березина и др. // Хим.-фарм. журн. - 2002. - Т.36, № 12. - С. 9-11.

90. Противомикробная активность амидов 4-арил-3-галоген-3-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [Текст] / В.В. Новикова, А.О. Беляев, Е.С. Лиманский и др. // III Тихоокеанская науч.-практ. конф. студ. и мол. учён. с междунар. участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. (г. Владивосток 25 апреля 2002 г.) - Владивосток, 2002. - С. 8.

91. Анальгетическая активность амидов 4-арил-3-галоген-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [Текст] / А.О.Беляев, Е.Н.Козьминых, Р.Р.Махмудов и др. // III Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». (г. Москва 29 – 31 марта 2002 г.) – М., 2002. - С.103-104.

92. Беляев, А.О. Реакции галогенирования ароилпировиноградных кислот и их производных [Текст] / А.О.Беляев. Е.Н.Козьминых, В.О.Козьминых // Межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высш. образ. на Урале

«Актуальные проблемы фарм. науки и образования: итоги и перспективы». - Пермь, 2001. - С.32.

93. Противомикробная активность замещённых амидов 4-арил-2,4-диоксо-3-хлорбутановых кислот [Текст] / А.О.Беляев, Е.Н.Козьминых, В.О.Козьминых и др. // 68-я итог.науч. сессия КГМУ и отделения медико-биолог. наук Центрально-Черноземного научн. центра РАМН. – Курск, 2002. – Ч.2. – С. 191-192.

94. Antimicrobial activity of arylamides of 4-aryl-2,4-dioxo-3-chlorobutanoic acids [Text] / A.O.Belyaev, E.N.Kozminykh, T.F.Odegova, et al. // Intern. J. «Ecology and Life (Science, Education, Culture)». Issue 7. - Novgorod the Great, 2002. - P.12-13.

95. Beljaev A.O. Halogenation of aroylpyruvic acids and their amino derivatives / A.O. Beljaev, E.N. Kozminykh, V.O. Kozminykh [Text] // Межвуз. науч.-практ. конф. «Вузы и регион. Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы». - Пермь, 2002. - С.109.

96. А.с. 623356 СССР. Фениламид β -бромбензоилпировиноградной кислоты, проявляющий анальгетическую активность / Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина, Е.Л.Пидэмский [и др.] // Открытия и изобретения. - 1978. - Бюл. № 33.

97. А.с. 750971 СССР. Аниlid β -бром-п-толуилпировиноградной кислоты, проявляющий противомикробную активность / Ю.С.Андрейчиков, Г.Д.Плахина, А.Н.Плаксина // Открытия и изобретения. - 1980. - Бюл. № 27.

98. Пулина, Н.А. Взаимодействие гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с хлоридами двухвалентных металлов / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин // Башк. хим. журн. – 2007. – Т. 14, №3. – С. 52-56.

99. Синтез и антимикробная активность комплексных соединений на основе N-гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А. Пулина,

П.А. Мокин, В.В. Юшков [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т.42, №7. – С. 14-16.

100. Продукты реакции между гетеро[а]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы и арил-О (R) гетериламинами и их фармакологическая активность./ И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова [и др.] // Хим.-фарм. журн. –2000. – Т.34, №12. – С. 13-16

101. Синтез и биологическая активность ароилпирувоиламинобензонитрилов и 3-фенацилиден-6[7]-циано-3,4-дигидро-2-хиноксалонов / Ю.С. Андрейчиков, Д.Д. Некрасов, С.Г. Питиримова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1989. – , №8. – С. 946-949.

102. Пат. 2429225 РФ. N-Замещенные амиды 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющие противомикробную активность / Мельникова Н.А., Одегова Т.Ф., Бородин А.Ю. [и др.] – № 2009138209 Зарегистр. 20.09.2011

103. Пат. 239662 РФ. 2-(бензотиазолил)амид 2гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, обладающий противомикробной и противовоспалительной активностью / Н.А. Пулина, В.В. Юшков, Ф.В. Собин [и др.] – № 2008119880/04; заявл. 19.05.2008; опубл. 10.08.2010, Бюл. №22.

104. Изучение антимикробной активности комплексных соединений на основе гетериламидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин, Ф.В. Собин [и др.] // Человек и лекарство: сб. материалов XIV Рос.национ. конгр. - М., 2007.- С.868.

105. Изучение противомикробной активности металлокомплексов марганца, кобальта, никеля на основе производных ароилпировиноградных кислот / Н.А. Пулина, Ф.В. Собин, Т.Ф. Одегова [и др.] // Вопр. биол., мед.и фарм. химии. – 2010. – №10. – С. 40-43.

106. Комплексные соединения на основе N-гетериламидов α -оксокислот как перспективные биологически активные субстанции / Н.А. Пулина, П.А. Мокин, Ф.В. Собин [и др.] // Результаты фундаментальных и прикладных исследований

для создания новых лекарственных средств: тез. докл. Всерос. науч. симпозиума.- М., 2008.- С.164-165.

107. Синтез биологически активных металлокомплексных соединений марганца, кобальта, никеля на основе N-гетериламидов ароилпировиноградных кислот/ Ф. В. Собин, Н.А. Пулина, Е. В Федоренко [и др.] // Фармация из века в век: сб. науч. трудов. Часть VI. Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. СПб.:Изд-во СПХФА, 2008. – С. 167-169.

108. Пат. 2401837 РФ. N-(2-Тиазолил)амид 2-(2-оксо-3-индолинилиден)гидразино-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты, обладающий противомикробной и анальгетической активностью / Н.А. Пулина, В.В. Юшков, Ф.В. Собин, Т.Ф. Одегова, М.И. Вахрин, К.В. Яценко, Е.Н. Федоренко (РФ). – заявл. 19.05.2008; опубл. 20.10.2010, Бюл. №29.

109. Синтез и анальгетическая активность гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот / Н.А пулина, Ф.В. Собин, В.Ю. Кожухарь[и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – №1. – С. 14-17.

110. Novel dimeric aryldiketo containing inhibitors of HIV-1 integrase: Effects of the phenyl substituent and the linker orientation / Zeng, Li-Fan; Jiang, Xiao-Hua; Sanchez, Tino; Zhang, Hu-Shan // Bioorganic and Medicinal Chemistry; vol. 16; nb. 16; (2008); p. 7777 – 7787

111. Patent; Emory University; Min, Jaeki; Du, Yuhong; Thepchatrri, Pakk; Liotta, Dennis C.; Fu, Haiian; Wo2010/42500; (2010); (A2) English

112. Бородин, А.Ю. Местноанестезирующая активность гидрохлоридов енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / А.Ю. Бородин, С.В. Чащина, Е.С. Абдуллина [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы ежегодной конференции. – Екатеринбург, 2009. – С. 43–44.

113. Синтез и свойства N-замещенных амидов 4-арил-2-(β,β-диэтиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот / А.Ю. Бородин, Е.С. Абдуллина, Н.М. Игидов [и др.] // Химия поликарбонильных соединений:

материалы научн.–практ. школы– конф., посвящ. 75– летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. – Пермь, 2009. – С.7–9.

114. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот/Н.А.Пулина, В.В.Залесов, В.В. Юшков, П.А.Мокин, Ф.В.Собин, Т.Ф.Одегова, Б.Я. Сыропятов, К.В. Яценко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2008.-№2,– С. 37-40.

115. Синтез и гипогликемическая активность аммонийных солей ароилпировиноградных кислот/ Т.В. Бородина Г.Н. Пестов И.П. Булатов Н.М.Игидов В.П.Котегов// Актуальные проблемы современной науки и образования, Материалы всероссийской научно-практической конф, с международным участием. Уфа. 2010-Т.II,-С. 611-614.

116. Сравнительная оценка влияния 4-хлорфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноата и гепарина на свертывание крови / Старкова А.В., Собин Ф.В., Сыропятов Б.Я., Пулина Н.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013.- Т. 76.- № 10.- С. 25-26.

117. 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеноат тиазолиаммония, обладающий антикоагулянтной активностью Пулина Н.А., Сыропятов Б.Я., Собин Ф.В., Ковалёва М.Ю., Антонов С.Г., Вахрин М.И. патент на изобретение RUS 2461550 15.10.2009

118. Синтез и антикоагулянтная активность производных α -оксокарбоновых кислот / Н.А.Пулина, Ф.В. Собин, Б.Я.Сыропятов, [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2012.- Т. 46.- № 12.- С. 15-18.

119. 2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеноат бензотиазолиламмония, обладающий гипогликемической активностью Пулина Н.А., Юшков В.В., Юшкова Т.А., Собин Ф.В., Краснова А.И., Залесов В.В., Вахрин М.И. патент на изобретение RUS 2412177 11.01.2009

120. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония и их влияние на свертывающую систему крови / И.Н. Чернов

А.В. Старкова Н.М. Игидов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. - №22 (141) .- Белгород, 2012. – С.11-13.

121. Чернов И.Н. Поиск соединений с анальгетической активностью в ряду метилзамещенных пиридиламидов ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов Н.М. Игидов Р.Р. Махмудов // Синтез знаний в естественных науках рудник будущего: проекты, технологии, оборудование. Материалы международной конференции. Пермь, 2011. Том 2. С. 583-586

122. Анальгетическая активность N-4-метилпиридиламидов ароилпировиноградных кислот / Чернов И.Н. Махмудов Р.Р. Бабушкина Е.Б. [и др.] // Журнал «Естественные и технические науки» Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития. Материалы IV Международной научно-практической конференции Москва, (25.06.2012) С 61-64

123. Бородин, А.Ю. Синтез, свойства и биологическая активность енаминоамидов ацилпировиноградных кислот: автореф. дисс. канд. фарм. наук./ Перм. гос. фарм. ак.- Пермь. - 2011. – 24с

124. Поиск биологически активных веществ среди продуктов химических превращений бензоилпировиноградной кислоты / М.К. Никитина, Кирсанова С.С., И.Н. Чернов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармацев. акад.– 2011 №8 С. 93-95

125. Чернов, И.Н. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных амидов 2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-4-арил-2-бутеновых кислот / И.Н.Чернов, Н.М Игидов, Р.Р. Махмудов. // Синтез знаний в естественных науках рудник будущего: проекты, технологии, оборудование: материалы международной конференции. Пермь, - 2011. - Том 2. - С. 579-582

126. Чернов, И.Н. Направленный синтез веществ, обладающих местноанестезирующей активностью, на основе ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Н.М. Игидов, С.В. Чащина // Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» 9-14 июля 2012, Новосибирск С 42-43

127. Чернов, И.Н. Модификация метода синтеза енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / И. Н. Чернов Н. М. Игидов // Тезисы II-ой Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация — потенциал будущего» 18 -19 апреля 2012 года Часть III Санкт-Петербург, 2012.- С 57-58
128. Биологическая активность енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Н.А. Мельникова, П.В. Зубов [и др.] // Фармация. 2013 – №6. С. 49-50
129. Местноанестезирующие свойства новых производных ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, С.В. Чащина, М.С. Демидова [и др.] // Материалы Международной междисциплинарной научной конференции «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 27 мая – 01 июня, 2013, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2013. – Т. 1. – С. 31
130. Синтез и местноанестезирующая активность новых производных ароилпировиноградных кислот / И. Н. Чернов, С. В. Чащина, Н. М. Игидов, [и др.] // Хим.-фармац. журн. 2014. – Т.48, № 1 – С 11-13
131. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот с аминосоединениями: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / С.П. Тендрякова. – Пермь, 1981. – 175с.
132. Синтез, структура, туберкулостатическая активность, и токсичность фторалкил-содержащих 3-гидроксимино-1,5-бензодиазепинов / О. Г. Худина, Ю. В. Бургарт, М. А. Кравченко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2011. – Т.45, №2. – С. 13–16.
133. Пятичленные 2,3 –диоксогетероциклы XXIII. Синтез 1–арил–3–ароил–4,5–дигидро–4,5–пиразолдионов и их взаимодействие с водой и спиртами. / Е.В. Пименов, Андрейчиков Ю.С. // журн. орган.хим. – 1992. – Т. 28 Вып. 2 С. 376–389.

134. Химия оксалильных производных метилкетонов. Сообщение 6. 1–(хиноксалон–2–ил–3)–1–фенилазоацетофеноны / Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. [и др.] // Хим.–фарм. журн. – 1977. – Т.11, №4. – С. 17–19.
135. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов.[Электронный ресурс] / И.Н. Чернов, Е.В. Буканова, Р.Р. Махмудов [и др.] // Современ. пробл. науки и образования. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/115-11962>
136. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / А.Н. Миронов Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 197с.
137. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.В. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. - 1978. - № 4. - С. 497-502
138. Prolonged analgesia with liposomal bupivacaine in a mouse model./ Grant GJ; Vermeulen K; Langerman L; Zakowski M; Turndorf H // Reg Anesth. 1994 Jul-Aug; 19(4):264-269.
139. Some Pharmacological Studies of Ropivacaine in comparison With bupivacaine / Hala Mohamed Nagiub, Mervat Mohamed // The Egyptian Journal of Hospital Medicine (June 2001) Vol.- 3 P. 126 – 140
140. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. указ.-под общей редакцией члена корреспондента РАМН проф. Р.У. Хабриева. - М., 2005. – С. 515-532
141. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и терапия различных форм гнойной инфекции / Е.Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – №5. – С. 150-155.
142. Modes of Action of Anthelmintic Drugs / R.J. Martin // The Veterinary journal 1997.- Vol. 154.- 11-34 P.

143. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький 2-е изд., - 1963.-152 с
144. Анализатор показателей гемостаза «минилаб 701». Техническое описание и инструкция по эксплуатации. -М.: А/О Юнимед, -2002. - 36 с
145. Studies on Lokal Anesthetics. Xylocain a new synthetic drug / N. Lofgren // Ivar Haeggstroms. Stockholm, 1948.- P. 121.
146. Zavareh H.S. et al. Process for preparing Levobupivacaine and analogues thereof.//United States Patent № 5777124, 1998.
147. Ekenstam В.Т., Bovin С. L-N-n- propylpipercolic-acid-2,6-xylidide.// UnitedStatesPatent №4695576, 1987.
148. Антигельминтная активность новых производных ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, А.В. Кравченко, М.А. Ахметшин [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад.– 2014.- №12 С. 100-101.
149. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных средств / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, С. М. Дроговоз и др. — М. : ФК МОЗ СССР, 1983. — 16 с
150. Лекарственные средства в анестезиологии. Местные анестетики / Крежечковская В.В., Вахтангишвили Р.Ш. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 192с. – (Медицина для вас).
151. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / Ю.М. Воловенко [и др.]. – М.: МБФНП (ICSPF), 2011 . – 704 с.
152. 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.
153. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч.; пер. с англ. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006 – 438 с.
154. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл; под ред. Н. Сергеева; пер. с

англ. Н. Сергеева, Б. Тарасчевича. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011 – 560 с.

155. Казицина, Л.А. Применение УФ -, ИК-, ЯМР- и масс- спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицина, Н.Б. Куплетская. – М.: МГУ, 1979 – 237 с.

156. Гордон, А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / А. Гордон, Р. Форд – М.: Мир, 1976 – 541 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по УВР ГБОУ ВПО ПГФА

Минздрава России



д.ф.н., проф., И.В. Алексеева

«01» сентября 2014 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук Чернова Ильи Николаевича, на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот».

Методы получения, химические структуры и физико-химические свойства новых производных амидов ароилпировиноградных кислот внедрены в учебный процесс (лекция: «Аминокислоты, пептиды. Понятие о белках») кафедры общей и органической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

зав. кафедрой общей и органической
химии ГБОУ ВПО ПГФА,
д. хим. наук, проф.

В.Л. Гейн

ст. преп. кафедры общей и органической
химии ГБОУ ВПО ПГФА
к. хим. наук.

Н.Н. Першина

«01» сентября 2014г.

«Утверждаю»

Проректор по научной работе и
инновациям ФГБОУ ВПО ПГНИУ

Д. Г. М. Н. профессор

В.Н. Катаев

2014г.

АКТ

О внедрении результатов научных исследований аспиранта кафедры общей и органической химии ГБОУ ВПО ПГФА Чернова И.Н. в научно-исследовательскую и учебную работу лаборатории биологически активных соединений кафедры природных и биологически активных соединений ФГБОУ ВПО ПГНИУ.

Настоящий акт составлен в подтверждение того, что синтезированные аспирантом Черновым И.Н., в процессе выполнения диссертационной работы, органические соединения, производные ароилпировиноградных кислот используются для выполнения научной и учебной работы, внедрены в практический курс обучения студентов химического и биологического факультетов в лаборатории биологически активных веществ ФГБОУ ВПО ПГНИУ. Выявленные зависимости биологического действия от структуры синтезированных соединений могут быть использованы в поиске новых биологически активных веществ.

Зав. научно-исследовательской лабораторией
биологически активных соединений ПГНИУ

к. фарм. н., доцент

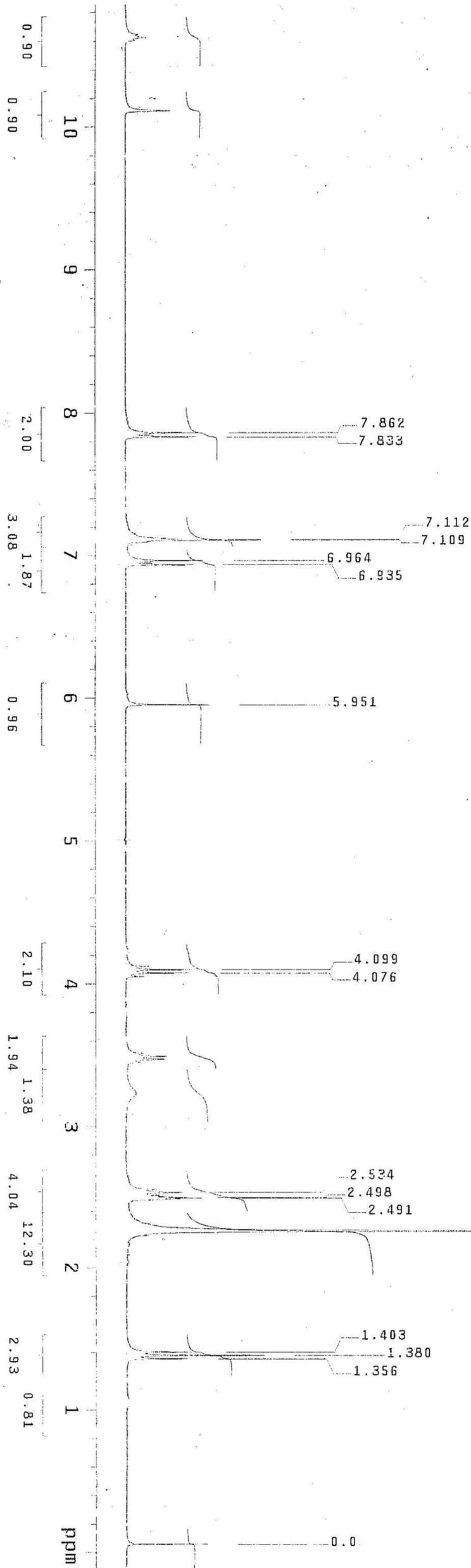
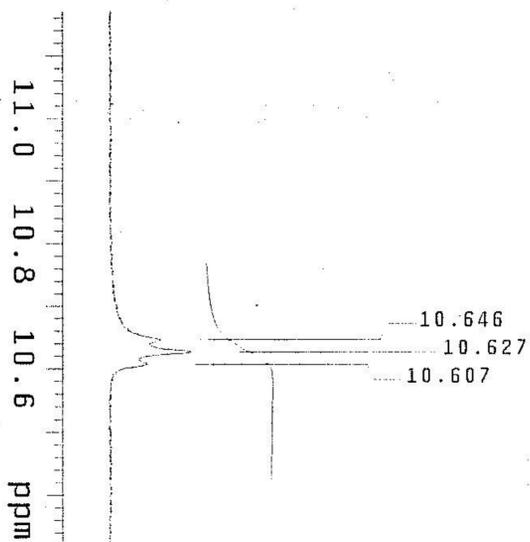
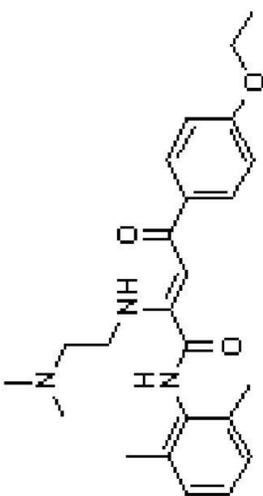
Махмудов Р.Р.

IL-19

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO
 Temp. 40.0 C / 313.1 K
 Mercury-300BB "perm300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 18.0 degrees
 Acq. time 1.987 sec
 Width 6006.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE HI, 300.0525040 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-300BB "perm300"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 63.0 degrees

Acq. time 1.993 sec

Width 6006.0 Hz

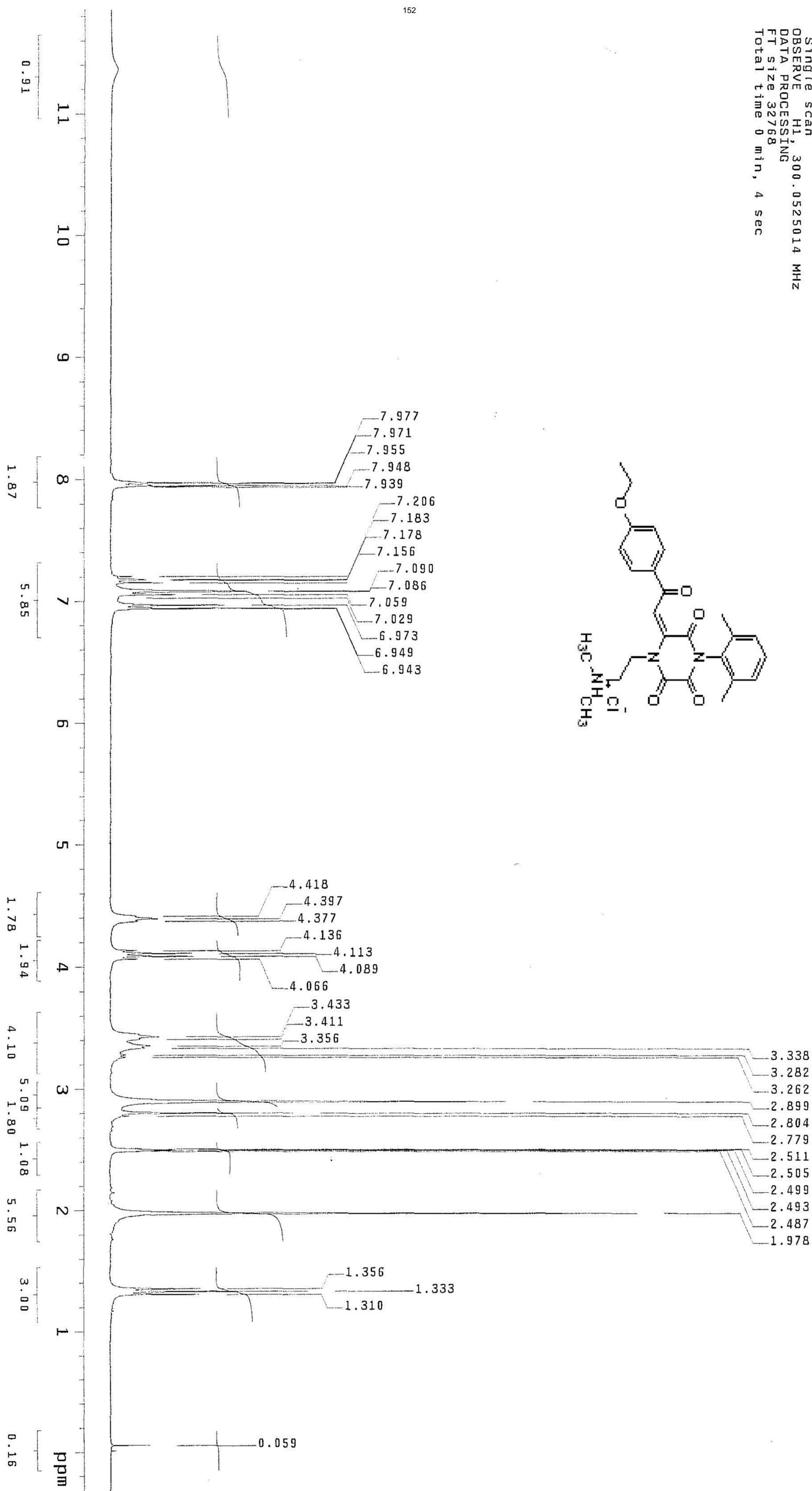
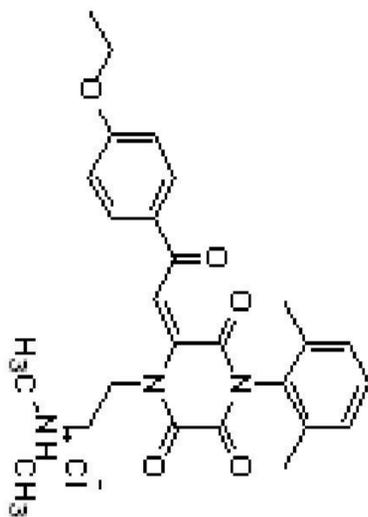
Single scan

OBSERVE H1, 300.0525014 MHz

DATA PROCESSING

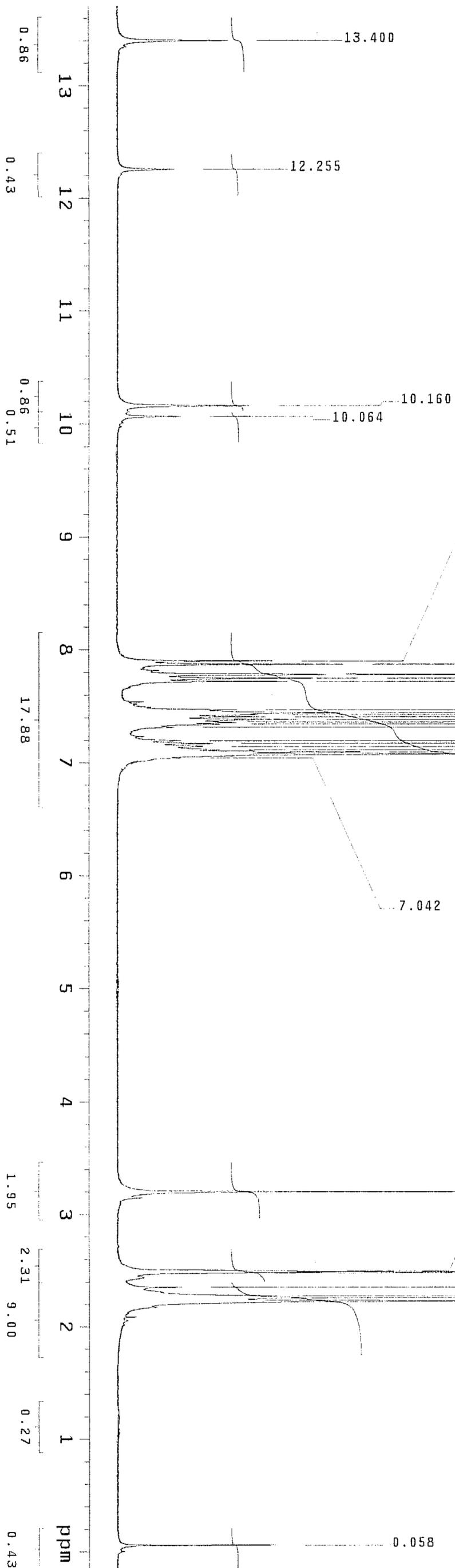
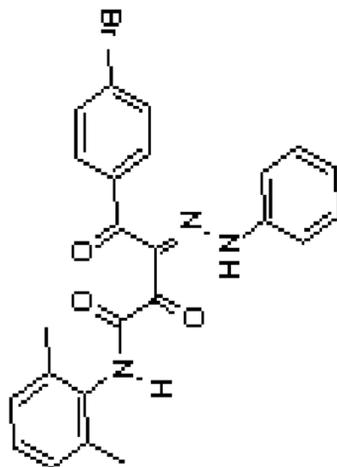
FT size 32768

Total time 0 min, 4 sec



Pulse Sequence: szpu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-30088 "perm300"

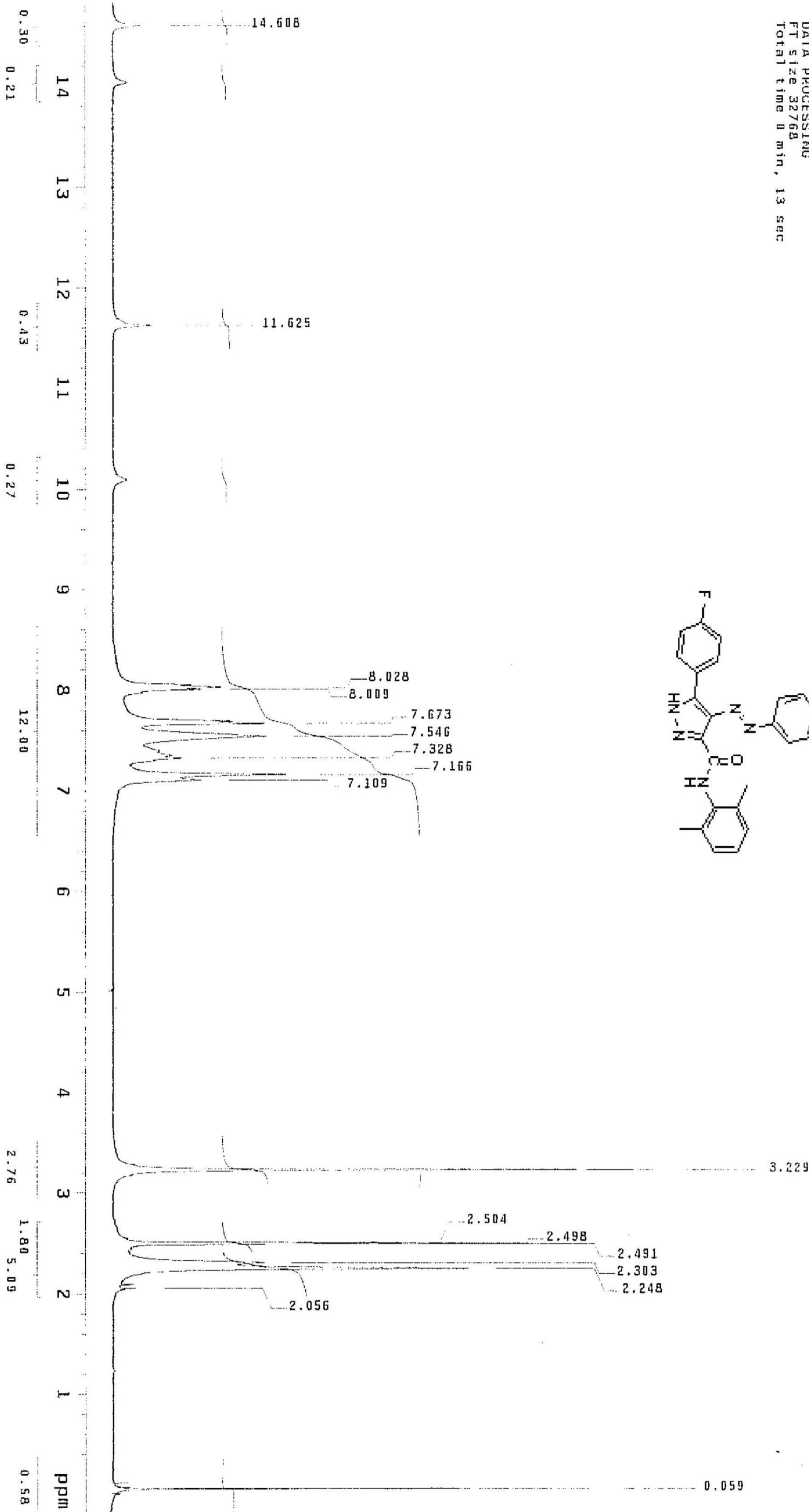
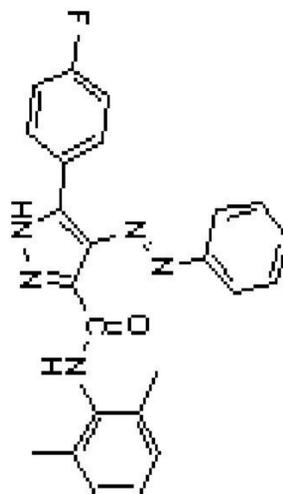
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 61.6 degrees
Acq. time 1.816 sec
Width 6006.0 Hz
4 repetitions
OBSERVE H1, 300.0525051 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 12 sec



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "perm300"

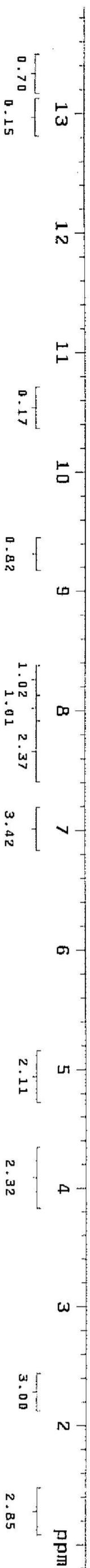
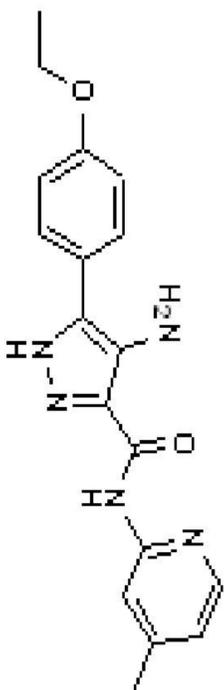
Relay delay 1.000 sec
Pulse 63.0 degrees
Acq. time 1.995 sec
Width 6006.0 Hz
4 repetitions
OBSERVE HI, 300.0525033 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 8 min, 13 sec



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: acetone
Ambient temperature
Mercury-300BB "perm300"

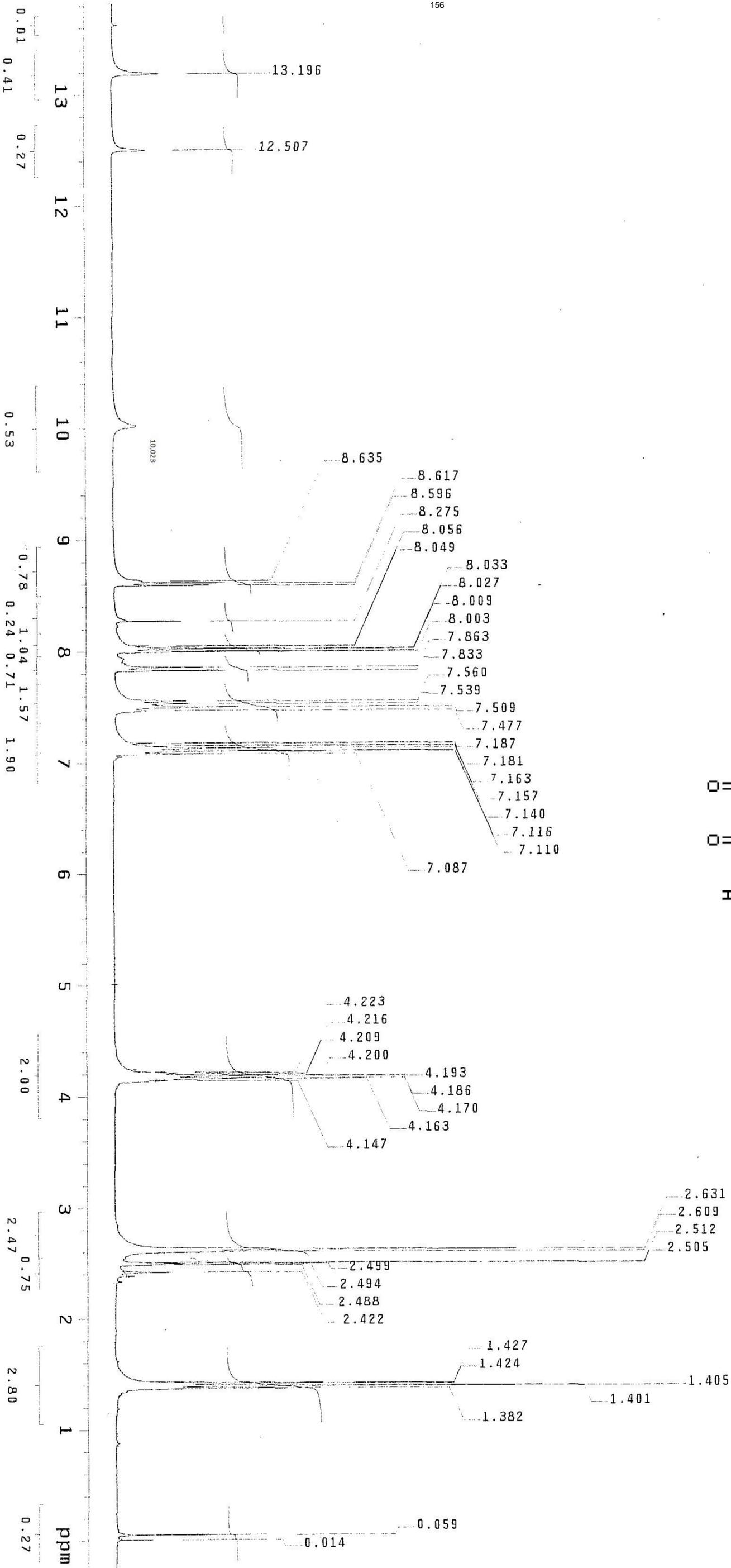
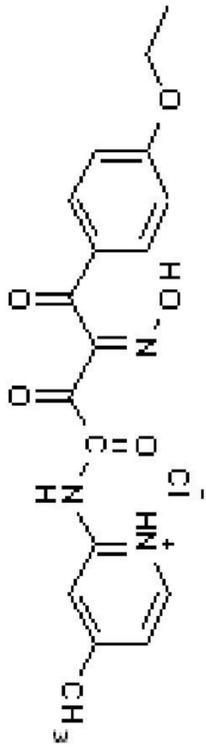
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.000 sec
Width 6006.0 Hz
49 repetitions
OBSERVE H1, 300.0525009 MHz
DECUPLE H1, 300.0535205 MHz
Power 0 dB
off during acquisition
on during delay
single frequency
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 32768
Total time 2 min, 30 sec



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "perm300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 72.0 degrees
Acq. time 1.989 sec
Width 10010.0 Hz
4 repetitions
OBSERVE H1, 300.0525021 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 0 min, 14 sec



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "perm300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 75.8 degrees
 Acq. time 1.813 sec
 Width 6006.0 Hz
 4 Repetitions
 OBSERVE H1, 300.0510824 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 12 sec

