

УДК 547.589.4:612.352.121:615.014.425'212'276'281

ПОИСК ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РЯДУ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ (ГЕТ)АРИЛАМИДОВ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. Н. А. Пулина¹, *, Ф. В. Собин¹, А. И. Краснова¹

¹Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

*e-mail: fff-2005@mail.ru

Поступила в редакцию 01.03.2023 г.

После доработки 30.03.2023 г.

Принята к публикации 03.04.2023 г.

Обобщены полученные данные по синтезу и поиску биологически активных соединений в ряду металлокомплексов на основе (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. Проведен анализ результатов по антимикробной, противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической, антигипоксической и иммуностропной активности синтезированных соединений. Обсуждена связь химического строения с биологической активностью хелатных комплексов и установлены некоторые закономерности. Выделены перспективные соединения для дальнейших исследований и создания новых отечественных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: металлокомплексы (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, активность

DOI: 10.31857/S0132344X23600182, **EDN:** TGGNTC

Известно, что первые сведения о производных 2,4-диоксобутановых кислот появились в научной литературе конца XIX в. и касались преимущественно синтеза их эфиров [1, 2]. Во второй половине XX–начале XXI в. в России [3–5] и за рубежом [6–10] активно развивается химия и изучение фармакологической активности производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот. Так, обнаружены соединения, обладающие *in vitro* антиоксидантным действием по отношению к клеткам печени [6], найдены потенциальные нейропротективные агенты [7], имеются данные о противоопухолевом действии данного ряда соединений [11, 12]. Перспективны исследования по поиску соединений с противомикробной [13–15] и противовирусной активностью [7–9, 16–19]. Найдены вещества, оказывающие выраженное действие на систему гемостаза [20–23].

Согласно современной концепции металлолигандного гомеостаза [24, 25], комплексообразование с активными и малотоксичными лигандами является одним из актуальных направлений современной медицинской химии. Наличие 1,3-дикарбонильного фрагмента в структуре производных 2,4-диоксобутановых кислот обуславливает возможность процесса активного хелатирования эссенциальными металлами. В настоящее время научные разработки, проводимые в данной области учеными Италии [26–29], США [30], Сербии [31–34], позволили обнаружить соединения с выраженным цитотоксическим, антимикробным и

противовирусным действием. В России научные исследования по синтезу комплексных соединений на основе производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот осуществляются учеными Перми, Екатеринбургa [35–38], Оренбургa [39–41] и др.

Перспективными лигандами для получения биологически активных хелатов служат (гет)ариламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (**1**), которые обладают различными видами фармакологического действия [42–48]. Их химическая модификация до металлокомплексов способна существенно изменить выраженность фармакологической активности, а также привести к обнаружению новых видов биологического действия. В качестве металлов-комплексообразователей авторами выбраны: марганец, кобальт, никель, медь и цинк как эссенциальные элементы; ванадий – микроэлемент с потенциальным влиянием на инсулинорезистентность; кадмий и ртуть для усиления антибактериального действия исходных лигандов.

Цель настоящей работы – обобщить и систематизировать опубликованные за последнее десятилетие результаты научных исследований комплексных соединений (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с целью анализа установленных связей “химическое строение–биологическая активность”, а так-

же поиска потенциальных отечественных фармацевтических субстанций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез металлокомплексов на основе (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот осуществлен взаимодействием (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (**1a-aj**) с сульфатом ванадила или дихлоридами марганца, кобальта, никеля, меди, цинка, кадмия и ртути при соотношении лиганд–

металл 2 : 1, в результате чего были получены соответствующие бис{3-арил-1-[(гет)арил]карбоксамидо-1,3-пропандионато}оксованадий (**2a-x**) или марганец (**3a-i**), кобальт (**4a-n**), никель (**5a-m**), медь (**6a-q**), цинк (**7a-k**), кадмий (**8a-k**), ртуть (**9a-d**). Реакция протекает в среде спирта этилового, смеси вода–спирт этиловый (1 : 1) или смеси 1,4-диоксан–спирт этиловый (1 : 0.5), в результате образуются целевые продукты с высокими выходами (схема 1) [48–54].

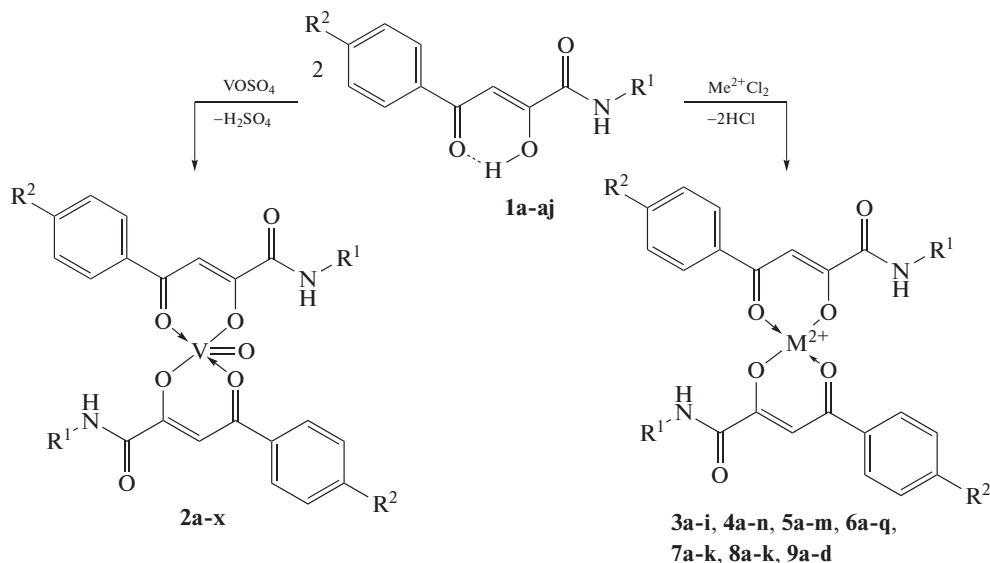


Схема 1.

1: R¹ = 4-CH₃C₆H₄, R² = H (a), CH₃ (b), CH₃O (c), Cl (d); R¹ = 2-C₅H₄N, R² = H (e), CH₃ (f), CH₃O (g), Cl (h); R¹ = C₅H₃BrN, R² = H (i), Cl (j); R¹ = 3-C₅H₄N, R² = H (k), CH₃ (l), CH₃O (m), Cl (n); R¹ = C₃H₂NS, R² = H (o), CH₃ (p), Cl (q); R¹ = C₂H₁N₂S, R² = H (r), CH₃ (s), CH₃O (t), Cl (u); R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (v), CH₃ (w), CH₃O (x), Cl (y); R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (z), CH₃ (aa), CH₃O (ab), Cl (ac); R¹ = C₇H₅N₂, R² = H (ad), Cl (ae); R¹ = C₇H₄NS, R² = H (af), CH₃O (ag), Cl (ah); R¹ = C₃H₄ClNO, R² = Cl (ai); R¹ = C₁₁H₁₁N₂O, R² = H (aj); **2:** R¹ = 4-CH₃C₆H₄, R² = H (a) [53], CH₃ (b) [53], CH₃O (c) [53], Cl (d) [53]; R¹ = 2-C₅H₄N, R² = H (e) [52], CH₃ (f) [52], CH₃O (g) [52], Cl (h) [52]; R¹ = 3-C₅H₄N, R² = H (i) [52], CH₃ (j) [52], CH₃O (k) [52], Cl (l) [52]; R¹ = C₂H₁N₂S, R² = H (m) [52], CH₃ (n) [52], CH₃O (o) [52], Cl (p) [52]; R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (q) [52], CH₃ (r) [52], CH₃O (s) [52], Cl (t) [52]; R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (u) [52], CH₃ (v) [52], CH₃O (w) [52], Cl (x) [52]; **3:** Me²⁺ = Mn²⁺, R¹ = 2-C₅H₄N, R² = Cl (a) [50]; R¹ = C₅H₃BrN, R² = H (b) [50]; R¹ = 3-C₅H₄N, R² = H (c) [51]; R¹ = C₃H₂NS, R² = Cl (d) [50]; R¹ = C₂H₁N₂S, R² = H (e)

[50]; R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (f) [51]; R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (g) [50]; R¹ = C₇H₄NS, R² = H (h) [47], CH₃O (i) [47]; **4:** Me²⁺ = Co²⁺, R¹ = 2-C₅H₄N, R² = H (a) [50], Cl (b) [50]; R¹ = C₅H₃BrN, R² = H (c) [50]; R¹ = 3-C₅H₄N, R² = H (d) [51], Cl (e) [51]; R¹ = C₃H₂NS, R² = H (f) [50], Cl (g) [50]; R¹ = C₂H₁N₂S, R² = H (h) [50], Cl (i) [50]; R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (j) [50]; R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (k) [50]; R¹ = C₇H₄NS, R² = H (l) [47], CH₃O (m) [47], Cl (n) [47]; **5:** Me²⁺ = Ni²⁺, R¹ = 2-C₅H₄N, R² = H (a) [50]; R¹ = C₅H₃BrN, R² = H (b) [50]; R¹ = 3-C₅H₄N, R² = Cl (c) [50]; R¹ = C₃H₂NS, R² = H (d) [50], Cl (e) [50]; R¹ = C₂H₁N₂S, R² = H (f) [50], Cl (g) [50]; R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (h) [50]; R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (i) [50]; R¹ = C₇H₄NS, R² = H (j) [47], CH₃O (k) [47], Cl (l) [47]; R¹ = C₈H₄ClNO, R² = Cl (m) [50]; **6:** Me²⁺ = Cu²⁺, R¹ = 2-C₅H₄N, R² = H (a) [48], Br (b) [48]; R¹ = C₅H₃BrN, R² = H (c) [48]; R¹ = 3-C₅H₄N, R² = H (d) [48]; R¹ = C₃H₂NS, R² = H (e) [48], CH₃ (f) [48], Br (g) [48]; R¹ = C₂H₁N₂S, R² = Cl (h) [48]; R¹ = C₃H₃N₂S, R² = H (i) [48], Cl (j) [48]; R¹ = C₄H₅N₂S, R² = H (k) [48], CH₃ (l) [48], Cl (m)

[48]; $R^1 = C_7H_4NS$, $R^2 = H$ (n) [47], CH_3O (o) [47], Cl (p) [47]; $R^1 = C_{11}H_{11}N_2O$, $R^2 = H$ (q) [49]; 7: $Me^{2+} = Zn^{2+}$, $R^1 = 2-C_5H_4N$, $R^2 = H$ (a) [49], Cl (b) [48]; $R^1 = C_5H_3BrN$, $R^2 = Cl$ (c) [48]; $R^1 = 3-C_5H_4N$, $R^2 = H$ (d) [48], Cl (e) [48]; $R^1 = C_3H_2NS$, $R^2 = H$ (f) [48], Cl (g) [48]; $R^1 = C_2H_1N_2S$, $R^2 = Cl$ (h) [49]; $R^1 = C_3H_3N_2S$, $R^2 = H$ (i) [49], Cl (j) [49]; $R^1 = C_7H_5N_2$, $R^2 = Cl$ (k) [49]; 8: $Me^{2+} = Cd^{2+}$, $R^1 = 2-C_5H_4N$, $R^2 = H$ (a) [49], Cl (b) [48]; $R^1 = 3-C_5H_4N$, $R^2 = H$ (c) [49], Cl (d) [48]; $R^1 = C_3H_2NS$, $R^2 = H$ (e) [48], Cl (f) [48]; $R^1 = C_3H_2NS$, $R^2 = H$ (g) [49]; $R^1 = C_4H_5N_2S$, $R^2 = H$ (h) [48], CH_3 (i) [48], Cl (j) [48]; $R^1 = C_7H_5N_2$, $R^2 = H$ (k) [49]; 9: $Me^{2+} = Hg^{2+}$, $R^1 = 2-C_5H_4N$, $R^2 = Cl$ (a) [48]; $R^1 = 3-C_5H_4N$, $R^2 = H$ (b) [48], Cl (c) [48]; $R^1 = C_3H_2NS$, $R^2 = H$ (d) [48], где $R^1 = 2-C_5H_4N$ (2-пиридил), C_5H_3BrN [2-(5-бромпиридил)], $3-C_5H_4N$ (3-пиридил), C_3H_2NS [2-(1,3-тиазолил)], $C_2H_1N_2S$ [2-(1,3,4-тиадиазолил)], $C_3H_3N_2S$ [2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)], $C_4H_5N_2S$ [2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)], $C_7H_5N_2$ [2-бензимидазолил], C_7H_4NS [2-бензо[d]тиазолил], C_8H_4ClNO [2-(5-хлоризоксазолил)], $C_{11}H_{11}N_2O$ (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-4-пиразолил).

Всего синтезировано 139 соединений (2–9), которые представляют собой бесцветные или окрашенные, в зависимости от природы металла, высокоплавкие кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА и смеси ДМСО–1,4-диоксан (1 : 1), малорастворимые в бензоле, хло-роформе, 1,4-диоксане, нерастворимые в воде.

Структура металлокомплексов 2–9 доказана совокупностью данных ИК-, ЯМР 1H -спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-адсорбционного анализа, термогравиметрии, количественным определением состава комплексов, а также подтверждается квантово-химическими расчетами. Согласно полученным данным, (гет)ариламида 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот координируются металлами как бидентатные O–O-лиганды [48–54].

Для полученных металлокомплексов 2–9 были проведены исследования острой токсичности и фармакологический скрининг с целью поиска биологически активных веществ с противомикробной, противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической, антиоксидантной и иммуно-тропной активностью. Острая токсичность соединений изучена на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18–22 г с определением ЛД₅₀ по методу Г.Н. Першина [55]. Противомикробную активность синтезированных соединений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *St. aureus* ATCC 6538-R и *E. coli* ATCC 25922 определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для всех исследуемых веществ

определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл [55]. Препаратами сравнения служили хлоргексидин и диоксидин. Анальгетическую активность соединений определяли на белых нелинейных мышах (самцах) массой 18–22 г при болевом термическом раздражении лап в тесте “горячей пластины” [56]. Препаратами сравнения служил метамизол натрия (50 мг/кг) и диклофенак (50 мг/кг). Противовоспалительную активность полученных соединений определяли в опытах на белых нелинейных крысах обоего пола массой 220–260 г. Соединения вводили перорально за 1 ч до острого воспаления, вызываемого субплантарным введением 0.1 мл 1%-ного раствора каррагинена в заднюю лапу крысы [55]. Препаратом сравнения служил диклофенак в дозе 50 мг/кг. Гипогликемическую активность соединений изучали на белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г. Экспериментальную гипергликемию моделировали подкожным введением аллоксана тригидрата в дозе 170 мг/кг. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора Глюкоза ФКД (Россия) и фотоэлектроколориметра до введения исследуемых соединений, а также через 30 и 120 мин после него [57]. Антигипоксическую активность изучали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией на белых нелинейных мышах массой 18–22 г. Регистрировали продолжительность жизни животных, по которой судили об эффективности исследуемого соединения. Препаратом сравнения служил парацетам в дозе 50 мг/кг, вводимый перорально в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе [57]. О реакции иммунной системы судили по количеству T-, B-лимфоцитов, фагоцитоза [55]. Изучаемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за час до проведения экспериментов. Все синтезированные соединения исследованы на фармакологическую активность.

Результаты фармакологических исследований обработаны статистически с применением *t*-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа. Различия в данных считали достоверными при уровне $p < 0.05$ для всех значений представленных в обзоре. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы Sigma Stat 3.5, а также статистических программ Windows XP (Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Химическая модификация (гет)ариламидов 1 до металлокомплексов 2–9 приводит к снижению острой токсичности по сравнению с исходными лигандами и неорганическими солями. ЛД₅₀ большинства изученных соединений составляет 1500–4800 мг/кг и в целом данные хелаты могут быть отнесены к 4 и 5 классу опасности по классификации химической продукции [58]. Так, для металлокомплексов

Таблица 1. Противомикробная активность наиболее активных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл		Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P/ <i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P/ <i>E. coli</i> ATCC 25922	
3d	62/62		8d	62/62	
3f	125/125		8e	2.0/3.9	
4c	7.8/15.6		8f	1.0/1.0	
7a	31/3.9		9b	3.9/7.8	
7b	31/62		9c	0.25/2.0	
8a	2.0/2.0		Хлоргексидин	125/125	
8c	15.6/62		Диоксидин	62/62	

2d, 3f, 4m и 7a ЛД₅₀ составляет, соответственно, 2800, 4800, 4300, 3500 мг/кг [48, 50, 59, 60]. Отметим, что более безопасны хелаты марганца и кобальта. При переходе к производным, содержащим ванадий и цинк, происходит некоторое увеличение токсического действия. Выявлено, что кадмиевые и ртутные хелаты более токсичны по сравнению с исходными амидами 1, но значительно безопаснее исходных неорганических солей, а также препаратов сравнения [50, 61, 62].

Выявлено, что химическая модификация (гет)ариламинов 1 до комплексных соединений 2–9 приводит к значительному увеличению антибактериальной активности. Наиболее сильный эффект, значительно превышающий активность препаратов сравнения, проявили металлокомплексы кадмия 8a,c,d-f и ртути 9b,c, содержащие в своей структуре фрагменты 2-, 3-пиридила и 2-тиазолила. Хелаты марганца 3 проявили различную активность, в зависимости от строения гетероциклического фрагмента, среди них лидирует соединение 3d, содержащее в структуре 2-тиазолил и оказывающее эффект на уровне диоксидина. Металлокомплекс 3f, имеющий фрагмент 2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолила), проявляет действие лишь на уровне хлоргексидина. Цинковые хелаты 7a,b сопоставимы по активности с диоксидином и также содержат 2-пиридилный заместитель. Производные никеля 5 обладают, в основном, слабым антимикробным действием, независимо от строения гетероциклического и ароматического фрагментов [50, 51]. Остальные изученные металлокомплексы (в том числе хелаты кобальта 4) проявляли специфическую активность различной степени выраженности, при этом их показатели не достигали уровня препаратов сравнения. Результаты наиболее активных производных представлены в табл. 1.

В ряду хелатных комплексов 2–9 нами обнаружены вещества, проявляющие выраженное флоголитическое действие (рис. 1). Установлено, что на их противовоспалительное действие влияют в большей степени строение гетероцикла и характер металлокомплексобразователя. В частности, марганцевый

комплекс 3f оказывает фармакологический эффект на пике воспаления практически в 1.8 раза выше препарата сравнения в исследуемой дозе ($p < 0.05$). Кроме того, он в 6.4 раза менее токсичен, чем диклофенак [59]. В ряду кобальтовых, цинковых и кадмиевых производных наиболее активны соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиридила (соединения 4d,e,7c,d,8c). Замена пиридилного фрагмента на 2-тиазольный и 5-R-1,3,4-тиадиазольный не способствует росту противовоспалительного действия [51, 60]. Никелевые металлокомплексы 5 в основном показывают низкое противовоспалительное действие, существенного влияния природы заместителей в гетероциклической и ароматической части молекулы на проявление фармакологического эффекта не установлено. Однако обнаружено производное 5j с фрагментом бензо[d]тиазола, сопоставимое по выраженности эффекта с препаратом сравнения [48]. Остальные исследованные металлокомплексы проявляли специфическую активность меньшей степени выраженности, не достигая показателей препаратов сравнения.

Прошедшие биологический скрининг хелатные комплексы увеличивали время латентного периода оборонительного рефлекса мышей в различной степени (рис. 2). Для медных 6 и ртутных 9 хелатов значимого анальгетического действия выявлено не было. Наименее активны никелевые и кадмиевые комплексы 5a и 8a, а также оксованадиевые хелаты на основе ариламинов 2c,d, уступающие по силе действия препаратам сравнения [54, 63]. Кобальтовый хелат 4d сопоставим по силе действия с препаратами сравнения, а соединение 4f превосходит эффект метамизола натрия через 30 мин после введения [54]. Однако наибольшую активность проявил марганцевый комплекс 3f, который по силе действия превышает метамизол натрия практически в 2 раза ($p < 0.05$). Кроме того, как было показано ранее, он обладает высокой флоголитической активностью, что делает его перспективным для дальнейших исследований [59].

Было установлено, что введение в структуру исходных амидов 1 металлов комплексобразователей

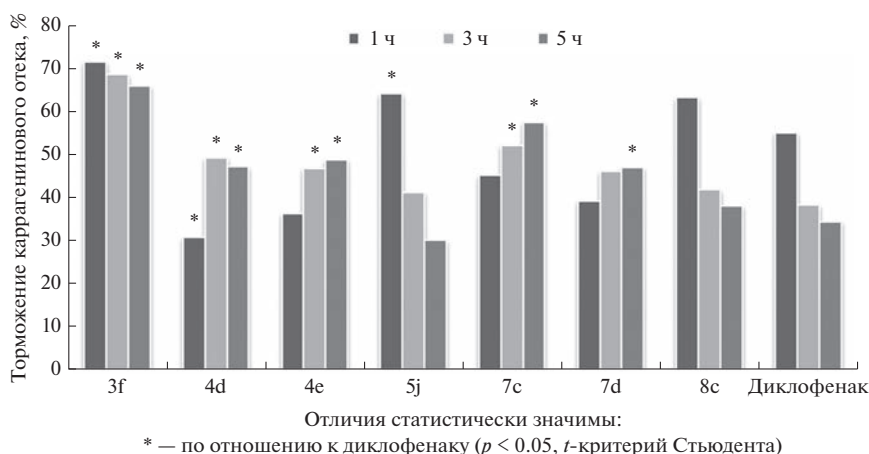


Рис. 1. Сравнительная характеристика противовоспалительной активности наиболее активных соединений и диклофенака.

значительно потенцирует сахароснижающий фармакологический эффект полученных соединений. Наибольший вклад в его проявление вносит оксованадий, марганец, цинк и кадмий, а также химическое строение лиганда. Так, ариламидные производные 2с, d, содержащие в своей структуре ванадил, в 1.1–1.3 раза превосходили по выраженности гипогликемического действия субстанцию метформина на 2-м часе наблюдения и действовали наравне с эталоном на 30 мин опыта, превосходя в 1.4–2.6 раза эффект ванадила сульфата во все сроки наблюдения ($p < 0.05$) [60, 63, 64]. Цинковые и кадмиевые хелаты 7с, d, 8а на основе 2(3)-(5-R)-пиридиламидов, а также кадмиевый металлокомплекс 8к на основе 2-бензимидазолиламида проявили выраженные гипогликемические свойства, превосходящие по активности исходные лиганды ($p < 0.05$) [53, 62, 63]. В ряду марганцевых комплексов наибольший вклад вносят фрагменты 1,3,4-тиадиазола и бензо[d]тиадиола. Большинство кобальтовых и никелевых хелатов независимо от природы гетероцикла практически не влияют на уровень сахара в крови животных. Исключение составляет кобальтовый хелат 4т, оказывающий выраженное гипогликемическое действие [48, 52, 63]. Результаты наиболее активных соединений представлены на рис. 3.

При выявлении взаимосвязи “структура–антигипоксическая активность” установлено, что наибольший эффект присущ оксованадиевым комплексам 2с, d, эффект которых уступает по силе действия парацетаму, однако значительно превышает активность ванадила сульфата. На выраженность антигипоксического действия не оказывает значимого влияния характер заместителя при C¹, при этом увеличение активности среди металлокомплексов на основе 4-метилфениламида кислоты наблюдается при наличии в арильном фрагменте электроно-акцепторного заместителя. Изученные цинковые хелаты 7с, d уступают по выраженности эффекта препарату-эталону, а также комплексам ванадия. У кадмиевого хелата 8к пол-

ностью отсутствует влияние на продолжительность жизни животных в условиях нормобарической гиперкапнии [63, 65]. Остальные изученные хелаты проявляли специфическую активность меньшей степени выраженности и не достигали показателей препаратов сравнения.

Для наиболее активного с гипогликемической точки зрения оксованадиевого хелата 2d были также проведены исследования иммуотропной активности на фоне аллоксаниндуцированного диабета. Было установлено, что введение металлокомплекса устраняло иммуносупрессию клеточного звена иммунитета, уменьшало выраженность аутоиммунных процессов, восстанавливало количество лейкоцитов у крыс с экспериментальным сахарным диабетом до уровня интактных животных, стабилизировало общее количества лимфоцитов. Кроме того, происходило восстановление количества моноцитов и уменьшение числа плазматических клеток. Следует отметить, что увеличение числа моноцитов до контрольного уровня свидетельствовало не только об устранении иммуносупрессии, но и восстановлении кооперации клеточного и гуморального звеньев иммунитета [63, 66].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о перспективности поиска новых фармацевтических субстанций в ряду комплексных соединений на основе (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот. Следует выделить два наиболее активных соединения: *bis*{3-фенил-1-[2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато}марганец (3f), оказывающий противовоспалительное, анальгетическое и антимикробное действие; *bis*[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадий (2d), обладающий гипогликемической активностью с дополнительными иммуотропным и антигипоксическим эффектами. Для веществ-лидеров разработана стратегия дальнейшего фармакологического изучения, проводится

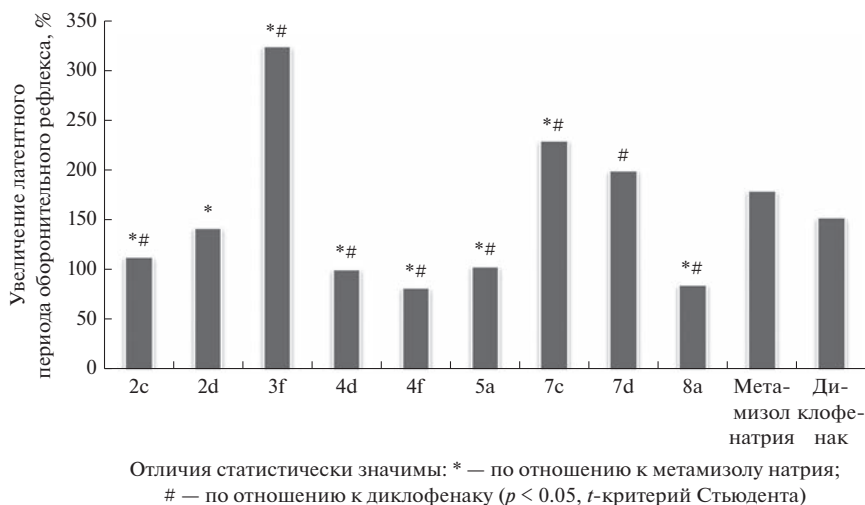


Рис. 2. Сравнительная характеристика анальгетической активности наиболее активных соединений, метамизола натрия и диклофенака.

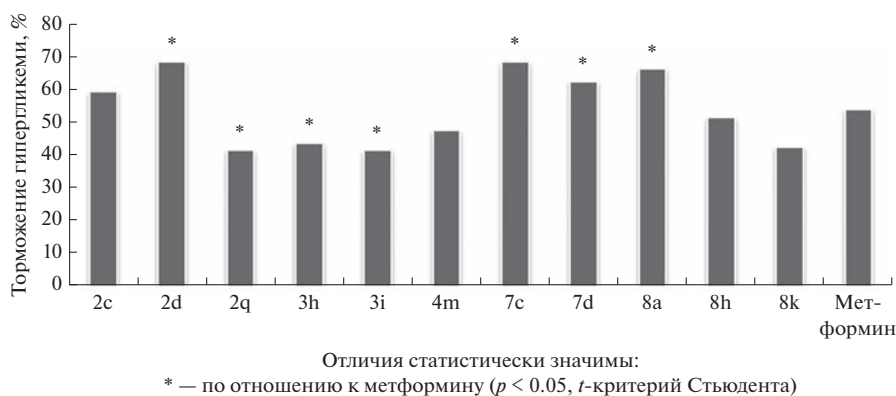


Рис. 3. Сравнительная характеристика гипогликемической активности наиболее активных соединений и метформина через 120 мин после введения.

подбор методов идентификации и очистки, а также формируется пул технологических параметров для их субстанций с целью создания возможных лекарственных форм. В частности, для производного 3f более рациональна разработка мягких лекарственных форм (мази, суппозитории), а для хелата 2d — твердых пероральных лекарственных форм (таблетки, капсулы). Выявленные закономерности могут быть использованы в целенаправленном синтезе новых металлокомплексных производных на основе 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках госзадания ПГФА (тема № 1022042500005-7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beyer C., Claisen L.* // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1887. № 2. P. 2178.
2. *Brömme E., Claisen L.* // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1888. № 1. P. 1131.
3. *Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Залесов В.В. и др.* Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов. Пермь: Изд-во Перм. гос. ун-та, 1994. 211 с.
4. *Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салютин В.И. и др.* // *Успехи химии.* 2001. Т. 70. № 11. С. 1039 (*Perevalov S.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. et al.* // *Russ. Chical Rev.* 2001. V. 70. № 11. P. 921).
5. *Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.* // *Хим.-фарм. журн.* 2004. Т. 38. № 2. С. 10 (*Kozminykh V.O., Kozminykh E.N.* // *Pharm. Chem. J.* 2004. V. 38. P. 67).
6. *Williams H.W.R., Eichler E., Randall W.C. et al.* // *J. Med. Chem.* 1983. № 26. P. 1196.
7. *Drysdale M.J., Hind S.L., Jansen M. et al.* // *J. Med. Chem.* 2000. № 43. P. 123.
8. *Pais G.C.G., Zhang X., Marchand C. et al.* // *J. Med. Chem.* 2002. № 45. P. 3184.
9. *Maurin C., Bailly F., Cotelle P.* // *Tetrahedron.* 2004. № 60. P. 6479.
10. *Maurin C., Bailly F., Mbemba G. et al.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. № 14. P. 2978.
11. *Juranić I.O., Tošić A.V., Kolundžija B. et al.* // *Mol. Divers.* 2014. V. 18. № 3. P. 577.

12. *Mihajlovic K., Joksimović N., Radisavljević S. et al.* // J. Mol. Struct. 2022. № 1270. P. 133943.
13. *Drakulić B.J., Stavri M., Gibbons S. et al.* // ChemMed-Chem. 2009. V. 4. № 12. P. 1971.
14. *Svijetic I.N., Verbic T.Z., Resende P.E. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2017. № 143. P. 1474.
15. Пулина Н.А., Липатников К.В., Дубровина С.С. и др. Пат. РФ 2717243 С2 // Б.И. 2020. № 8. 8 с.
16. *Stevaert A., Dallochio R., Dessi A. et al.* // J. Virol. 2013. V. 87. № 19. P. 10524.
17. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Кузнецов А.С. и др. Пат. РФ 2655609 С2 // Б.И. 2018. № 16. 8 с.
18. *Sanna V., Youssef M.F., Pala N. et al.* // ASC Med. Chem. Lett. 2020. № 11. P. 857.
19. *Fernández-García Y., Ter Horst S., Bassetto M. et al.* // Antiviral Res. 2020. № 183. P. 104947.
20. Пулина Н.А., Сыропятов Б.Я., Собин Ф.В. и др. Пат. РФ 2461550 С2 // Б.И. 2012. № 26. 6 с.
21. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Старкова А.В. и др. Пат. РФ 2663624 С1 // Б.И. 2018. № 22. 7 с.
22. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Старкова А.В. и др. Пат. РФ 2679450 С2 // Б.И. 2019. № 5. 8 с.
23. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 8. С. 1497 (*Pulina N.A., Kozhukhar V.Y., Kuznetsov A.S. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2017. № 8. P. 1497).
24. *Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А. и др.* // Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17. № 4. С. 3.
25. *Barnhamabc K.J., Bush A.I.* // Chem. Soc. Rev. 2014. № 43. P. 6727.
26. *Sechi M., Vacchi A., Carcelli M. et al.* // J. Med. Chem. 2006. № 49. P. 4248.
27. *Vacchi A., Biemmi M., Carcelli M. et al.* // J. Med. Chem. 2008. № 51. P. 7253.
28. *Vacchi A., Carcelli M., Compari C. et al.* // J. Med. Chem. 2011. № 54. P. 8407.
29. *Carcelli M., Rogolino D., Sechi M. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. № 83. P. 594.
30. *Landry B.R., Turnbull M.M., Twamley B.* // J. Chem. Crystallogr. 2007. № 37. P. 81.
31. *Drakulić B.J., Stavri M., Gibbons S. et al.* // ChemMed-Chem. 2009. № 4. P. 1971.
32. *Joksimović N., Baskić D., Popović S. et al.* // Dalton Trans. 2016. № 45. P. 15067.
33. *Joksimović N., Janković N., Petronijević E. et al.* // J. Med. Chem. 2020. № 16. P. 78.
34. *Joksimović N., Petronijević E., Radisavljević S. et al.* // RSC Adv. 2022. № 16. P. 30501.
35. *Saloutin V.I., Perevalov S.G.* // J. Fluor. Chem. 1999. № 96. P. 87.
36. *Shchur I.V., Shchegolkov E.V., Burgart Ya.S. et al.* // Polyhedron. 2020. № 177. P. 114279.
37. *Shchegolkov E.V., Shchur I.V., Burgart Ya.S. et al.* // Polyhedron. 2021. № 194. P. 114900.
38. *Saloutin V.I., Burgart Ya.S., Edilova Yu.O. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2021. V. 70. № 5. P. 839.
39. *Козьминых В.О., Муковоз П.П., Кириллова Е.А. и др.* // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. 2009. № 1. С. 128.
40. *Козьминых В.О., Кириллова Е.А., Виноградов А.Н. и др.* // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. 2009. № 4. С. 135.
41. *Кунавина Е.А., Козьминых В.О., Сизенцов А.Н. и др.* // Журн. общ. химии. 2019. Т. 89. № 1. С. 78.
42. *Андрейчиков Ю.С., Милютин А.В., Крылова И.В. и др.* // Хим.-фарм. журн. 1990. Т. 24. № 7. С. 33 (*Andreychikov Yu.S., Milutin A.V., Krylova I.V. et al.* // Pharm. Chem. J. 1990. V. 24. P. 473).
43. *Милютин А.В., Аморова Л.Р., Назаметдинов Ф.Я. и др.* // Хим.-фарм. журн. 1996. Т. 30. № 6. С. 47 (*Andreychikov Yu.S., Milutin A.V., Krylova I.V. et al.* // Pharm. Chem. J. 1996. V. 30. P. 332).
44. *Козьминых В.О., Милютин А.В., Махмудов Р.Р. и др.* // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38. № 12. С. 21 (*Kozminykh V.O., Milutin A.V., Makhmudov R.R. et al.* // Pharm. Chem. J. 2004. V. 38. P. 665).
45. Пулина Н.А., Залесов В.В., Юшков В.В. и др. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2008. № 2. С. 37.
46. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И. и др. // Фармация. 2009. № 7. С. 36.
47. Пулина Н.А., Краснова А.И., Собин Ф.В. и др. // Бюл. сиб. мед. 2011. № 5. С. 86.
48. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Юшкова Т.А. и др. // Хим.-фарм. журн. 2014. Т. 48. № 8. С. 20 (*Pulina N.A., Sobin F.V., Yushkova T.A. et al.* // Pharm. Chem. J. 2014. № 8. P. 505).
49. Пулина Н.А., Залесов В.В., Мокин П.А. // Баш. хим. журн. 2007. № 3. С. 52.
50. Пулина Н.А., Мокин П.А., Юшков В.В. и др. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42. № 7. С. 14 (*Pulina N.A., Mokin P.A., Yushkov V.V. et al.* // Pharm. Chem. J. 2008. № 7. P. 389).
51. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Одегова Т.Ф. и др. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2010. № 10. С. 40.
52. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Краснова А.И. и др. // Хим.-фарм. журн. 2011. Т. 45. № 5. С. 18 (*Pulina N.A., Sobin F.V., Krasnova A.I. et al.* // Pharm. Chem. J. 2011. № 5. P. 275).
53. Пулина Н.А., Краснова А.И., Юшкова Т.А. и др. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2013. № 4. С. 26.
54. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Коньшина Т.М. // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 5. С. 19.
55. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Хабриева Р.У. М.: Медицина, 2005. 828 с.
56. Гацура В.В. Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974. 39 с.
57. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
58. *Юрасова А.А., Макарова А.С., Скобелев Д.О.* // Токсикол. вест. 2011. № 1. С. 2.
59. Пулина Н.А., Юшков В.В., Собин Ф.В. и др. Пат. РФ 2396263 С2 // Б.И. 2010. № 22. 7 с.
60. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И. и др. Пат. РФ 2432355 С2 // Б.И. 2011. № 30. 7 с.
61. Пулина Н.А., Юшков В.В., Мокин П.А. и др. Пат. РФ 2342364 С1 // Б.И. 2008. № 36. 5 с.
62. Пулина Н.А., Юшков В.В., Юшкова Т.А. и др. Пат. РФ 2364591 С1 // Б.И. 2009. № 23. 6 с.
63. Краснова А.И. Дисс. канд. фарм. наук. Пермь: Перм. гос. фарм. акад., 2011.
64. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И. и др. // Вест. РУДН. Сер. Медицина. 2010. № 4. С. 423.
65. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И. // Хим.-фарм. журн. 2015. Т. 49. № 7. С. 29 (*Pulina N.A., Yushkova T.A., Krasnova A.I.* // Pharm. Chem. J. 2015. № 7. P. 459).
66. Юшкова Т.А., Краснова А.И., Пулина Н.А. // Росс. иммунол. журн. 2014. № 3. С. 58.