

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д.ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



СЕРЕДА
Вера Александровна

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,5-ОКСАДИАЗОЛОВ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. РАН Л.Л.Ферштат

Москва, 2026

Оглавление

Список сокращений.....	4
1. Введение.....	6
2. Обзор литературы.....	11
2.1. Молекулярные гибриды фуроксана с противораковыми свойствами	12
2.1.1. Алкалоиды растительного происхождения и их синтетические аналоги	13
2.1.2. Кумарины.....	17
2.1.3. Терпены	23
2.1.4. Стероиды	32
2.1.5. Макро- и гетероциклические биологически активные соединения	35
2.1.6. Азотсодержащие гетероциклы	46
2.1.7. Известные противораковые агенты	52
2.1.8. Другие соединения	55
2.2. Другие терапевтические агенты, созданные на основе фуроксанов	56
2.2.1. Антигипертензивные и ФДЭ-ингибиторные	56
2.2.2. Антиагрегантные и NO-донорные	59
2.2.3. Противовоспалительные.....	64
2.2.4. Антибактериальные.....	70
2.2.5. Ингибиторы деацетилаз гистонов.....	71
2.2.6. Нейропротекторные.....	73
2.2.7. Фотосенсибилизированные NO-доноры	76
2.2.8. Индукторы фетального гемоглобина	78
2.2.9. Двойные доноры.....	81
2.2.10. Противопаразитарные	82
2.3. Заключение.....	83
3. Обсуждение результатов	85
3.1. Азол-азольная перегруппировка фуроксанилгидразонов: синтез 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов и их 1-оксидов.....	85
3.2. Синтез и исследование реакционной способности 1-аминофуразанил-3-арилтриазенов	89
3.3. Синтез и исследование новых полиазольных соединений, содержащих 2,5-дизамещённые тетразолы	97
3.4. Синтез и исследование молекулярных гибридов тетраацетилгексаазаизовюрцитана и фуроксана	105
3.4.1. Биологическая активность соединения 33	109

3.5.	Синтез и изучение биологической активности молекулярных гибридов сулиндака и фуроксана	111
3.5.1.	Биологические исследования	116
3.5.2.	Молекулярный докинг.....	118
4.	Экспериментальная часть	125
4.1.	Синтез 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов и 2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-оксидов	126
4.2.	Синтез 1-(4-аминофуразан-3-ил)-3-арилтриазенов, 2-арил-2 <i>H</i> -тетразол-5-карбамидоксимов и 3-фуразанилбензо[1,2,3- <i>d</i>]триазин-4(3 <i>H</i>)-онов	128
4.3.	Синтез три- и гексациклических производных 2,5-дизамещённого тетразола, оксадиазолов и 1,2,4-триазола	134
4.4.	Синтез фуроксано-изовюрцитановых гибридов.....	137
4.5.	Синтез гибридов фуроксана и сулиндака.....	142
4.6.	Биологические исследования	150
4.6.1.	Определение острой токсичности соединения.....	150
4.6.2.	Исследование противовоспалительного действия в условиях каррагенинового отека лапы у мышей.....	151
4.6.3.	Исследование противовоспалительного действия в условиях гистаминового отека лапы у мышей	152
4.6.4.	Определение количества свободного NO/NO ₂ при помощи теста Грисса ...	153
4.7.	Молекулярный докинг.....	153
5.	Выводы	156
	Список литературы.....	157
	Благодарности	169

Список сокращений

1,2-ДХЭ – 1,2-дихлорэтан
АДФ – аденозиндифосфат
АНФ – аминонитрофуразан
АТФаза – аденозинтрифосфатаза
АФК – активные формы кислорода
БФСФ – бисфенилсульфонилфуроксан
ГАМК – γ -аминомасляная кислота
ДАФ – диаминофуразан
ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДДХ (DDQ) – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
ДМАП – 4-диметиламинопиридин
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамид
ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия
ДЦК (DCC) – 1,3-дициклогексилкарбодиимид
ДХМ – дихлорметан
ЛД₅₀ – полуметальная доза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НПВС (НПВП) – нестероидное противовоспалительное средство (препарат)
ПТСК – *пара*-толуолсульфокислота
ПЭ – петролейный эфир
pГЦ – растворимая гуанилатциклаза
ТАИВ – 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан
ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы
ТГФ – тетрагидрофуран
ТФК – трифторуксусная кислота
ТФУА – трифторуксусный ангидрид
ТЭА – триэтиламин
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФНО-альфа (TNF- α) – фактор некроза опухоли альфа
ЦОГ – циклооксигеназа
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
Вос – *трет*-бутоксикарбонильная группа
ВОР-Cl – бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид

CC₅₀ – полумаксимальная цитотоксическая концентрация
DABCO – 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DIAD – диизопропилазодикарбоксилат
DIC – *N,N*-диизопропилкарбодиимид
DIPEA – диизопропилэтиламин
DPTS – 4-(диметиламино)пиридиния 4-толуолсульфонат
EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация
EDC (EDCI) – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Fx – фуроксан
Fz – фуразан
GI₅₀ – концентрация, ингибирующая рост клеток на 50%
HATU – *O*-(азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат
HBTU – *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат
HOBT – гидроксibenзотриазол
IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
LDA – диизопропиламид лития
MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид
NBS – *N*-бромсукцинимид
PMP – *para*-метоксифенил
Py – пиридин
PyBop – (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат
RMSD – среднеквадратичное отклонение
SI – индекс селективности
TBAF – фторид тетрабутиламмония
TBTU – *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония тетрафторборат
TBS – *tert*-бутилдиметилсилил
TMS – триметилсилил

1. Введение

Актуальность работы. 1,2,5-Оксадиазолы занимают важное место среди огромного числа известных типов гетероциклов. Фуразаны и их *N*-оксиды, фуроксаны, обладают одними из самых высоких значений энтальпий образования, при этом характеризуются достаточной термической стабильностью и повышенным содержанием азота и кислорода в структуре, что делает их оптимальными структурными блоками для создания энергоёмких материалов нового поколения. Помимо этого, фуроксаны являются мощными и гидролитически стабильными экзогенными донорами оксида азота (NO), что обуславливает их широкий спектр биологической активности и ценность для медицинской химии. NO, будучи малой реакционноспособной молекулой, обладает очень широким спектром биологической активности. Он является одной из ключевых сигнальных молекул, участвуя в регуляции сосудистой деятельности, иммунных и воспалительных ответов, работе мускулатуры, передаче нервных импульсов, агрегации тромбоцитов и апоптозе клеток [1, 2, 3, 4]. Среди всех NO-донорных структур производные фуроксанов выделяются своей устойчивостью в стандартных условиях и благоприятным фармакологическим профилем: трансформируются медленно и не вызывают развития толерантности при продолжительной терапии [4]. Стоит отметить, что синтетический потенциал самого 1,2,5-оксадиазольного ядра до сих пор исследован незначительно. Известно, что производные 1,2,5-оксадиазолов способны претерпевать внутримолекулярные перегруппировки по типу реакции Боултона-Катрицкого (азол-азольная перегруппировка), однако подобного рода превращения детально исследованы лишь на бензаннелированных субстратах. В то же время, расширение области применимости внутримолекулярных перегруппировок в 1,2,5-оксадиазольном ряду позволит не только изучить фундаментальные основы данных процессов, но и создать новые подходы к построению полиазотных гетероциклических систем различного назначения.

Молекулярная гибридизация – это подход, который подразумевает объединение двух или более фармакофорных фрагментов в одной молекуле для получения нового терапевтического агента с оптимизированным фармакологическим профилем. Несмотря на то, что подход «один препарат-одна мишень» лежит в основе классических медицинских исследований, в настоящее время появляется необходимость в более сложных подходах, которые учитывали бы тесные взаимосвязи систем организма, комплексное воздействие лекарственных средств на организм и их взаимодействия друг с другом. Развитие компьютерных методов в биологии помогает получать более полное и исчерпывающее представление о патофизиологических процессах, фармакокинетике, метаболизме и

взаимодействии лекарств на различных уровнях организации вплоть до молекулярного, и это ставит перед учеными новые задачи, решение которых требует более комплексного подхода. Поэтому в настоящее время уже практически необходимо, чтобы действие малых молекул, имеющих фармакологический потенциал, было направлено на несколько аспектов заболевания. В рамках новой парадигмы подход молекулярной гибридизации остаётся актуальным, позволяя не только находить новые перспективные структуры, но и оптимизировать их фармакокинетические свойства [5]. Таким образом, тема изучения синтетического потенциала 1,2,5-оксадиазолов и создание молекулярных гибридов на основе фуроксанов является актуальной.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является изучение синтетического потенциала 1,2,5-оксадиазолов и создание новых молекулярных гибридов на основе фуроксанов. В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить синтетические возможности азол-азольной перегруппировки функциональных производных фуроксана (фуроксанилгидразонов) и фуразана (фуразанилтриазенов);
2. Синтезировать ряд полигетероциклических энергоемких соединений фуразанового ряда, содержащих фрагмент 2,5-дизамещенного тетразола, на основе трансформаций дифуразанилтриазенов и оценить их физико-химические свойства;
3. Разработать методы синтеза молекулярных гибридов фуроксана и 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и оценить биологическую активность полученных соединений;
4. Разработать методы синтеза молекулярных гибридов фуроксана и сулиндака и оценить биологические свойства полученных соединений.

Научная новизна. Расширены границы применимости и определены синтетические возможности азол-азольной перегруппировки на примерах фуроксанилгидразонов и фуразанилтриазенов. Впервые синтезированы 1-аминофуразанил-3-арилтриазены и на основе их трансформации получены 2,5-дизамещённые 2*H*-тетразолы и впервые синтезированы производные 3-(4-аминофуразанил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-она.

Реализован метод синтеза гексациклических энергоёмких структур, содержащих фрагменты 2,5-дизамещённого тетразола, фуразана и 1,2,4-оксадиазола или 1,2,4-триазола, связанных напрямую или посредством азогруппы.

Разработаны методы получения ранее неизвестных фармакологически ориентированных молекулярных гибридов фуроксана с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитаном (ТАИВ) и сулиндаком.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза новых производных 2*H*-1,2,3-триазолов, 2*H*-1,2,3-триазол-1-оксидов и 2*H*-тетразолов на основе азол-азольной перегруппировки функциональных производных 1,2,5-оксадиазола.

Определены физико-химические свойства впервые полученных энергоёмких гексациклических полиазольных структур и выявлена их высокая чувствительность к трению.

Определены NO-донорные свойства впервые синтезированных гибридов сулиндака и фуроксана.

Обнаружено, что впервые синтезированный 4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метилен)бис(оксикарбонил)бис(3-метил-2-оксида-1,2,5-оксадиазолил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан проявляет значительный противовоспалительный эффект в тестах *in vivo*.

Положения, выносимые на защиту

1. Расширение границ применимости азол-азольной перегруппировки на примерах фуроксанилгидразонов и фуразанилтриазенов для синтеза 2*H*-1,2,3-триазолов, 2*H*-1,2,3-триазол-1-оксидов и 2,5-дизамещенных 2*H*-тетразолов.
2. Синтез энергоёмких гексациклических полиазольных структур, содержащих 2,5-дизамещённый 2*H*-тетразол, и определение их физико-химических свойств.
3. Разработка метода синтеза фармакологически ориентированных молекулярных гибридов 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и фуроксана и определение противовоспалительных свойств.
4. Разработка метода получения молекулярных гибридов фуроксана и сулиндака и определение их NO-донорных свойств.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования получаемых соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надёжных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹F, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на конференции Химия и химическая технология в XXI веке (Томск, 2023), X Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023), VII Северо-Кавказском симпозиуме по

органической химии NCOCS-2024 (Ставрополь, 2024), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сириус, 2024), Всероссийском Конгрессе «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений (Владикавказ, 2025), XI Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, 2025).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах, 1 патент и 6 тезисов докладов на международных научных конференциях. Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 24-73-10151).

Структура и объём работы. Данная работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и благодарностей. Материал диссертации изложен на 169 страницах машинописного текста, включает в себя 14 рисунков, 84 схемы и 11 таблиц. Список литературы включает в себя 148 наименований.

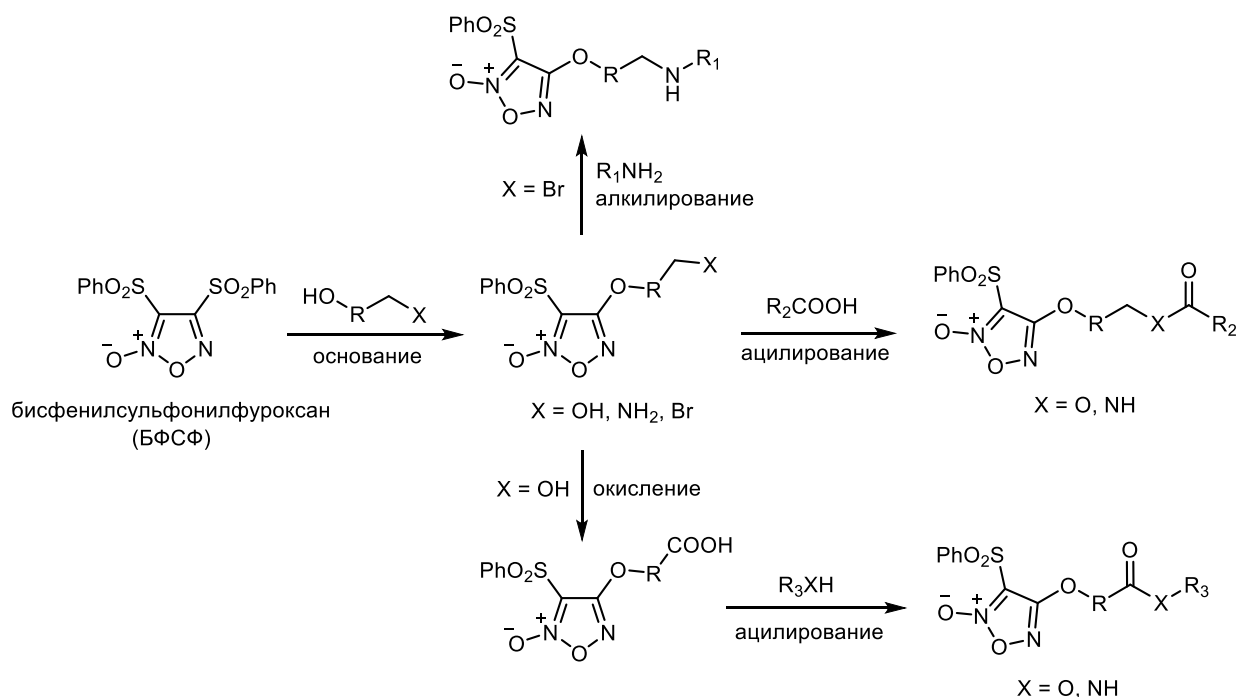
Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам конструирования и функционализации 1,2,5-оксадиазолов, а также молекулярной гибридизации фуроксанов с использованием современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier) и SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полные тексты статей, монографий и книг. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. ЯМР-исследования синтезированных соединений проводились лично автором, сотрудниками Лаборатории азотсодержащих соединений №19, Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 к.х.н. Р.А. Новиковым и А.Н. Фахрутдиновым. Регистрация ИК-спектров и масс-спектров высокого разрешения проводилась в Центре коллективного пользования Института органической химии РАН (ЦКП ИОХ РАН) Рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений проводился в Отделе структурных исследований ФГБУН ИОХ РАН (к.х.н. Д.Б. Виноградов), а также в ФГБУН ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (д.ф.-м.н. И.В. Ананьев). Определение термической стабильности ряда синтезированных соединений методом дифференциально сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа, а также их чувствительности к механическим воздействиям проводилось коллективом лаборатории энергетических материалов ФИЦ ХФ им. Н.Н. Семенова РАН. Биологические исследования *in vitro* проводились в Лаборатории химической регуляции биокатализа ФГБУН ИМБ РАН

им. В.А. Энгельгардта (к.х.н. П.Н. Сольев, к.х.н. А.С. Земская, Козьменко Я.В.), *in vivo* – в Томском НИМЦ РАН и ФГБУН ИПХЭТ СО РАН. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

2. Обзор литературы

В 2017 году был проведён обзор фармакологически ориентированных гибридных фуроксансодержащих структур, полученных и исследованных за 2007-2017 год [6], в настоящем обзоре будет охвачен период с 2015 по 2026 год.

С химической точки зрения, для молекулярной гибридизации удобным субстратом является бисфенилсульфонилфуроксан (БФСФ). Фуроксан является крайне электроноакцепторным фрагментом, поэтому обладает не самой тривиальной реакционной способностью. Реакции нуклеофильного замещения БФСФ с разнообразными спиртами идут в мягких условиях и селективно по четвёртому положению цикла, и это позволяет получать функциональные производные фуроксанов и варьировать структуру линкера (Схема 1). Так, введение в реакцию различных функционализированных спиртов позволяет получать функциональные производные фуроксана. Их дальнейшее ацилирование или окисление реагентом Джонса позволяет получать кислотные производные. Стоит отметить, что в реакции нуклеофильного замещения также охотно вступают 4-нитрофуроксаны.



Подавляющее большинство работ по синтезу фуроксановых гибридов посвящено присоединению фуроксанового цикла к биологически активным структурам через различные линкеры. Однако есть и некоторое количество работ, в которых предложены новые методы получения ранее неизученных фуроксановых производных. В обзоре будут рассмотрены оба эти класса работ. Первая часть обзора будет посвящена поискам новых

противораковых агентов, поскольку эта тема занимает значительный объём в литературе, и вторая часть будет посвящена гибридам, созданным для других терапевтических целей.

2.1. Молекулярные гибриды фуроксана с противораковыми свойствами

Рак является одной из первых причин смертей по всему миру, и рейтинги по заболеваемости и смертям продолжают расти. Рак затрагивает все органы человека и плохо поддаётся лечению. Его успешное лечение осложняется возможным возникновением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) раковых клеток, что делает их резистентными к химиотерапии. Неутешительная статистика придаёт исключительную актуальность поискам новых усовершенствованных противораковых средств, которые могли бы хоть немного облегчить это бремя человечества. Лечение рака – это сложная и комплексная задача, для решения которой крайне желательно создание молекулярных систем со сложными, непрямыми и множественными механизмами действия. Подход молекулярной гибридизации, направленный на объединение фармакологически активных компонентов, позволяет усложнять механизм работы потенциального препарата, при этом с химической точки зрения это довольно простая для реализации стратегия.

Оксид азота (II) обладает ценными свойствами для борьбы с ростом и жизнедеятельностью раковых опухолей, главным образом за счёт способности индуцировать апоптоз и ферроптоз. При больших концентрациях в клетке NO генерирует активные формы кислорода (АФК), которые повреждают ДНК и вызывают различные нарушения в сигнальных киназных каскадах раковых клеток. Однако оксид азота является «обоюдоострым мечом» в биохимии опухолей: характер его действия существенно зависит от концентрации и от чувствительности клеток к этому химическому агенту [7]. Важно, чтобы концентрация оксида азота в клетках лежала в определённом диапазоне, чтобы активировать неблагоприятные для раковых клеток процессы. При слишком низких концентрациях оксид азота обладает пронеопластическими свойствами, то есть благоприятно воздействует на рост и развитие раковых опухолей. Но несмотря на неоднозначное действие оксида азота в раковых клетках, фуроксаны являются ценным фрагментом для создания новых противораковых агентов, поскольку они способны генерировать высокие концентрации NO в клетках. Сложность биохимических процессов с участием оксида азота лишь подчёркивает необходимость создания больших библиотек фармакологически ориентированных соединений и проведения множественных биологических тестов *in vitro* и *in vivo*.

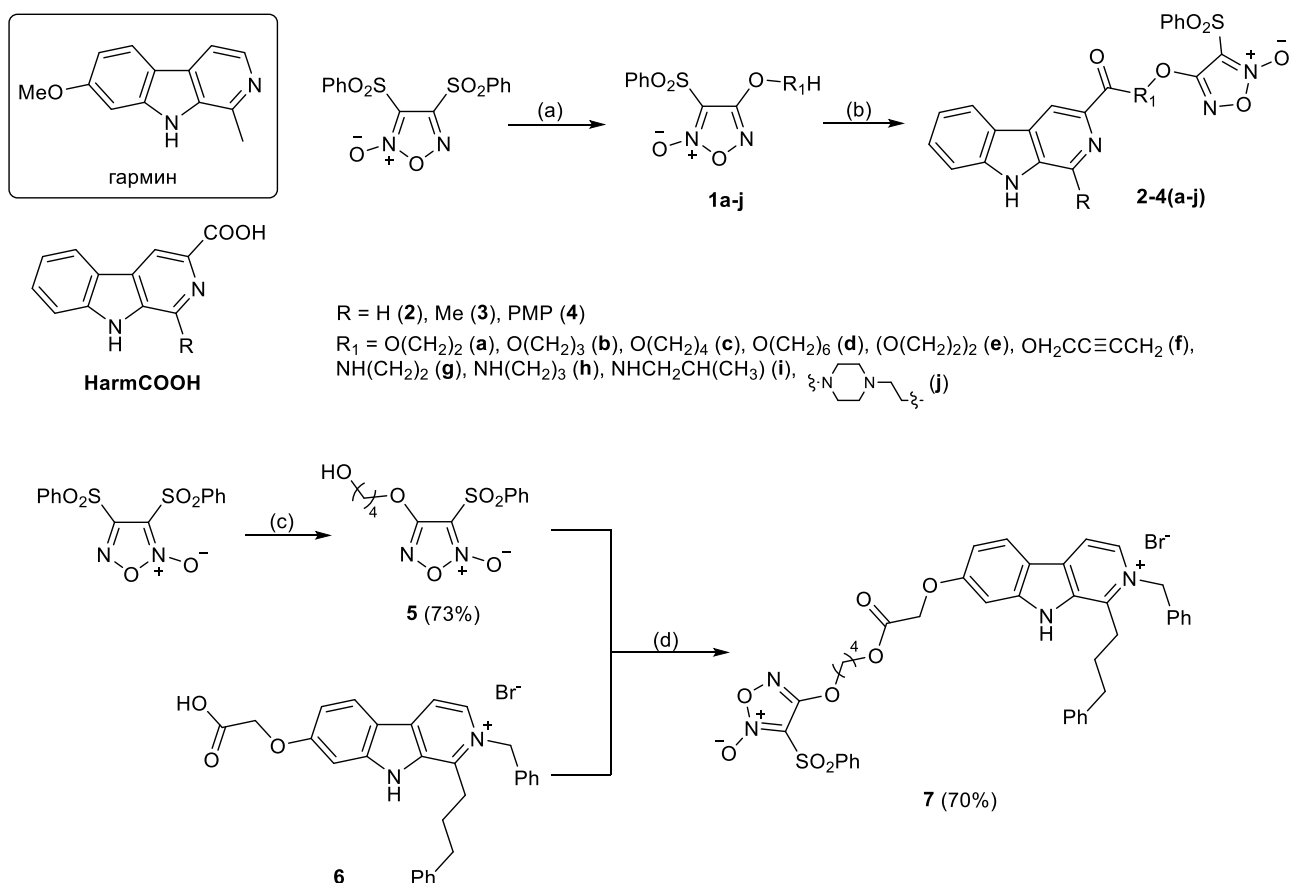
Фуроксановые гибриды, рассмотренные в данном разделе, разбиты на группы по классам исходных соединений для гибридизации.

2.1.1. Алкалоиды растительного происхождения и их синтетические аналоги

В поисках противораковых средств учёные часто обращаются к природным соединениям: они всегда были прямым и непрямым источником противоопухолевых препаратов. В настоящий момент до 60% всех клинически испытанных противораковых средств, проявивших значимую эффективность, являются производными природных соединений [8]. Препараты растительного происхождения вызывают меньше нежелательных побочных эффектов.

Алкалоиды, выделяемые из различных растений, часто проявляют мощную биологическую активность, однако их клиническое применение ограничено, так как они имеют низкую биодоступность и токсичны для человека. Их сочетание с фуроксанами позволяет как преодолеть эти недостатки, так и усилить их антипролиферативную активность.

β -Карболиновые алкалоиды, содержащие трициклическую пиридино[3,4-*b*]индольную систему, весьма распространены в природе. Алкалоиды из этого класса обладают выраженным действием против опухолей, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, а также антидепрессантным, антидиабетическим, антибактериальным, противовоспалительным и противооплазмодиевым действием. Недавние исследования показали, что представитель этого класса гармин обладает различным действием против раковых клеток клеточных линий MDA-MB-231 трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) и MCF-7 рака молочной железы человека. В работе [9] была проведена молекулярная гибридизация фрагментов фуроксана и гармина. Гибридные соединения **2-4(a-j)** были получены последовательностью реакций нуклеофильного замещения в БФСФ и пептидного синтеза с кислотным производным гармина (Схема 2).



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол или алканолламин, NaH, ТГФ, 0°C; (b) HarmCOOH, EDCI, ДМАП или HOBT, сухой ДХМ, r.t.; (c) соответствующий диол, 20% NaOH аq., THF, r.t.; (d) TBUTU, ТЭА, ДМФА, r.t.

Схема 2. Синтез молекулярных гибридов гармина и фуросана

Добавление фуросанового фрагмента привело к усилению антипролиферативных свойств гарминового ядра. Было показано, что практически все полученные гибриды обладают более низкими значениями IC_{50} по отношению к клеткам линий MDA-MB-231 и MCF-7. Одиннадцать гибридов проявили более мощные антипролиферативные свойства, чем доксорубин. Характерно, что уровень NO-донорной активности коррелирует с антипролиферативными свойствами. Так, соединение-лидер **4h** проявляет лучшие NO-донорные способности, обеспечивая концентрацию NO на уровне 65 мкМ в течение 3 часов. Амидные соединения превосходят по NO-донорности сложноэфирные, а *para*-метоксифенилзамещённые превосходят незамещённые и метилзамещённые.

По аналогичной схеме в работе [10] было получено ещё одно гибридное соединение гармина и фуросана **7** (Схема 2). В этой работе для гибридизации использовали бензилированный гармин с кислотным линкером в качестве исходного соединения, вторая часть линкера была создана при помощи присоединения 1,4-бутандиола к БФСФ. Полученный гибрид проявил хорошую антипролиферативную активность против клеточной линии рака печени HepG2, оказавшись более мощным по сравнению с немодифицированным гармином и своим непосредственным прекурсором **6**,

продемонстрировав $IC_{50}=1.79$ мкМ. Также тесты *in vivo* показали, что исследованный гибрид не проявляет острой токсичности в организмах мышей.

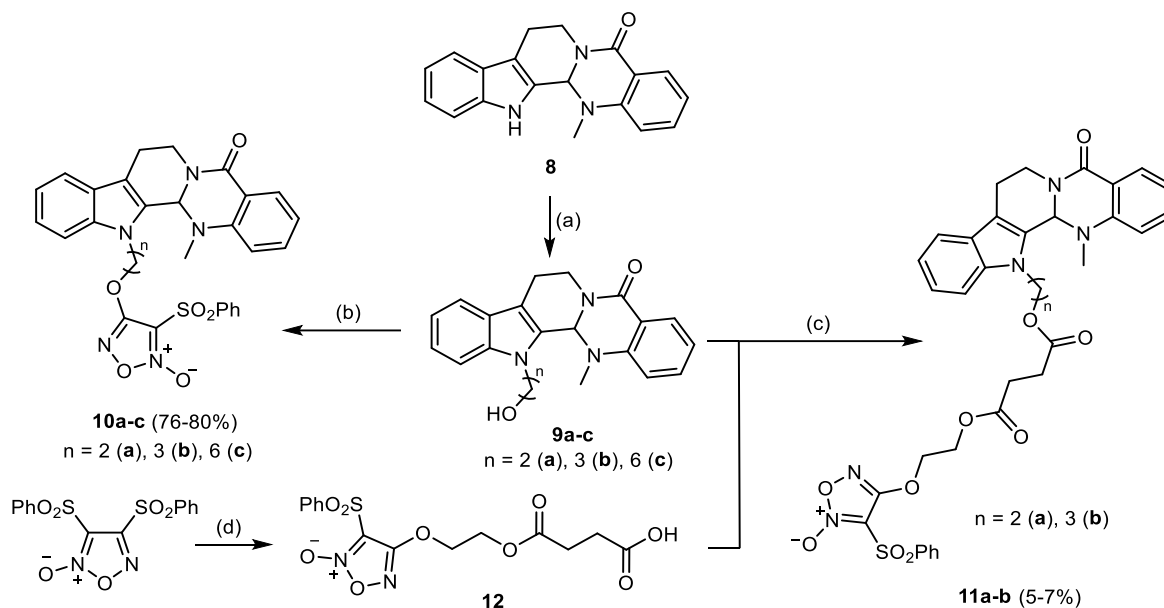
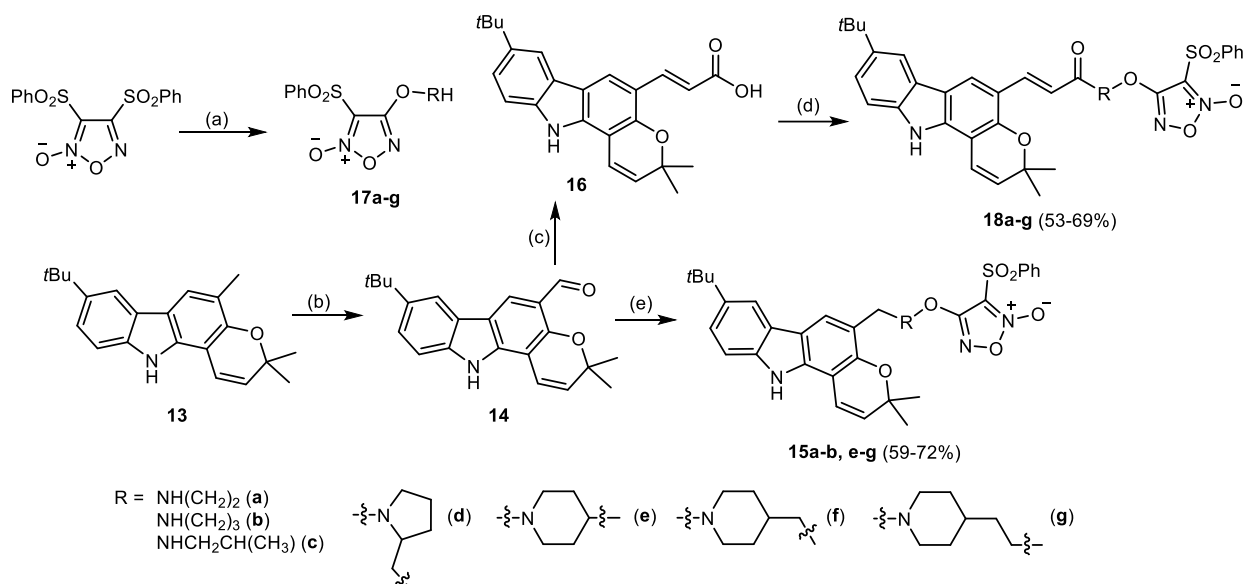


Схема 3. Синтез гибридов фуроксана и эводиамина

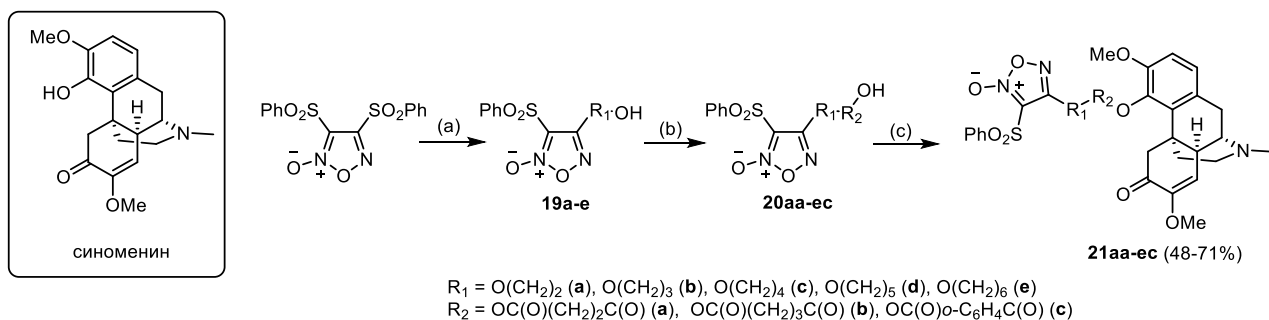
На основе природного алкалоида эводиамина **8** были получены фуроксановые гибридные соединения **10a-c** и **11a-b** с антипролиферативными свойствами [11]. Эводиамин был проалкилирован бромированными первичными спиртами с различной длиной цепи, полученные соединения вводили в реакции нуклеофильного замещения с БФСФ и фуроксаном **12**, содержащим линкер, полученный последовательным присоединением этиленгликоля и сукцинового ангидрида (Схема 3). Полученные гибриды проявили хорошую антипролиферативную активность против раковых клеток линий рака желудка BGC-823, аденокарциномы лёгкого A549 и рака печени Bel-7402, что авторы статьи связывают с высоким уровнем NO-донорности гибридов. BGC-823 оказалась самой чувствительной линией, значения IC_{50} для всех соединений оказались порядка 10-100 нМ.



Реагенты и условия: (a) соответствующий алканолламин, NaOH 30% аq., -15°C (b) ДДХ, ТГФ/MeOH/H₂O, r.t.; (c) малоновая кислота, пиридин, пиперидин, Δ; (d) **17a-g**, HOBT, EDCI, ТГФ, r.t.; (e) **17a-b, e-g**, NaBH(OAc)₃, AcOH, ТГФ, r.t.

Схема 4. Синтез пиранокарбазоло-фуроксановых молекулярных гибридов

Также противораковые свойства проявили гибриды фуроксанов с пиранокарбазольной структурой, которая является центральной для некоторых биологически активных алкалоидов, проявляющих, среди прочих, противоопухолевую активность [12]. Альдегид **14** был получен окислением метильной группы исходного пиранокарбазола **13**. Затем из **14** были получены основания Шиффа, которые в однореакторном варианте были восстановлены триацетоксиборгидридом натрия до аминов **15a-b,e-g**, а также конденсацией Кневенагеля с малоновой кислотой с последующим декарбоксилированием была получена α,β-непредельная кислота **16**, которая затем вводилась в реакции пептидного синтеза с аминокислотами **17a-g** (Схема 4). Так были получены гибриды **18a-g**. Полученные соединения проявляют достаточно мощные антипролиферативные свойства по отношению к клеткам ТНРМЖ MDA-MB-231 (IC₅₀ = 0.05-7.55 мкМ). Соединение-лидер **18a** продемонстрировало низкую токсичность в тестах *in vivo* и оказалось сопоставимо по противоопухолевому действию с паклитакселом.



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, 30% NaOH, 0°C; (b) соответствующий ангидрид, ТЭА, ДМАП, ДХМ, r.t.; (c) синоменин, ДМАП, EDCI, r.t.

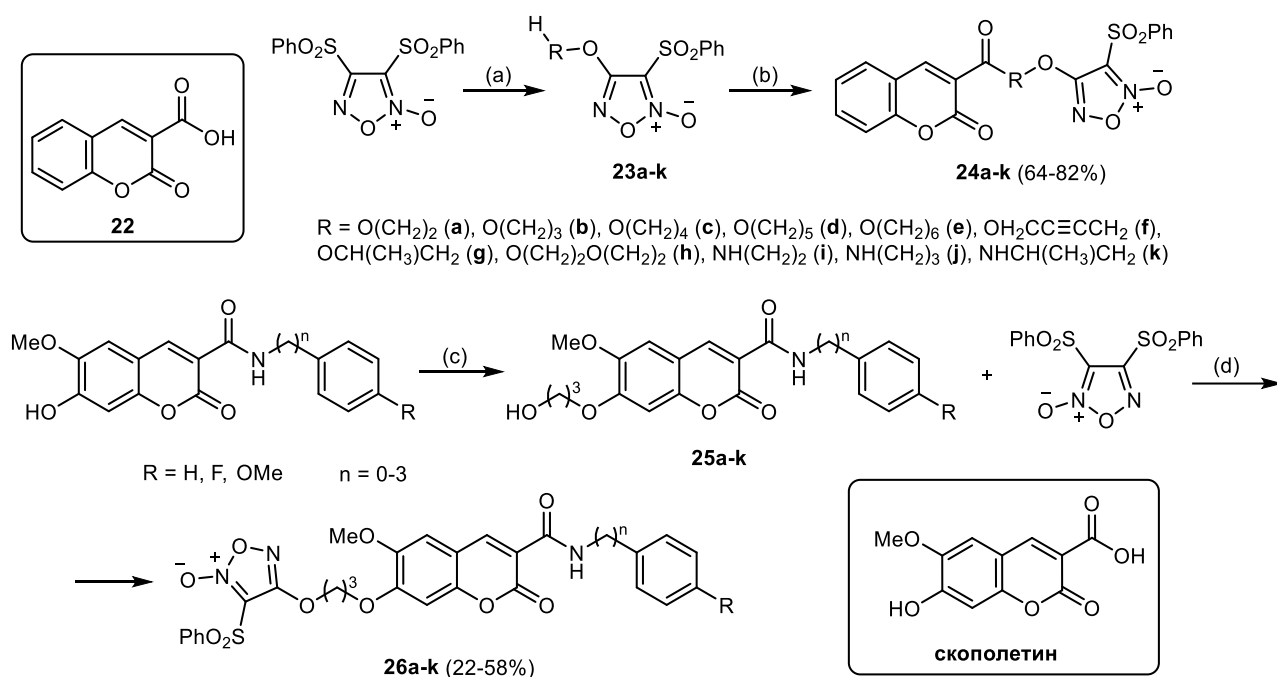
Схема 5. Синтез фуроксановых гибридов синоменина

Гибриды фуроксана и синоменина, природного алкалоида морфинанового типа, проявили антипролиферативные свойства против трёх видов раковых клеток человека: рака лёгкого A549, рака молочной железы MCF-7 и ТНРМЖ MDA-MB-231 [13]. Фуроксан и синоменин были соединены через линкеры, полученные последовательностью реакций БФСФ с различными диолами и ангидридами (Схема 5). Соединение-лидер **21cc** выделяет 39.27 мкмоль/л оксида азота за 180 минут, причём пик концентрации достигается всего за 90 минут. Корреляции между уровнем NO-донорной и противоопухолевой активностями установлено не было, однако были установлены некоторые закономерности структура-свойство. Резкое падение значений IC_{50} для всех исследованных клеточных линий наблюдается у соединений, содержащих фталатный линкер.

2.1.2. Кумарины

Кумарин – давно известная и широко используемая в медицинской химии структура. Природные кумарины демонстрируют разнообразную биологическую активность, и на их основе создано несколько клинически исследованных препаратов. На основе кумарина было получено множество соединений, обладающих противораковой активностью [14].

Гибриды фуроксана и незамещённого кумарина проявили антипролиферативную активность против клеточных линий рака груди MCF-7 и шейки матки HeLa [15]. Различные линкеры были присоединены к БФСФ при помощи реакций нуклеофильного замещения, полученные фуроксановые производные **23a-k** были проацилированы хлорангидридом 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты **22** (Схема 6). Соединение **24i** с аминоксанолильным линкером проявляет $IC_{50} = 0.61$ мкМ относительно MCF-7 и $IC_{50} = 0.88$ мкМ относительно HeLa, а соединение с бутиндиольным линкером **24f** оказалось селективным ингибитором пролиферации клеток рака прямой кишки SW620, не оказывая влияния на здоровые клетки.



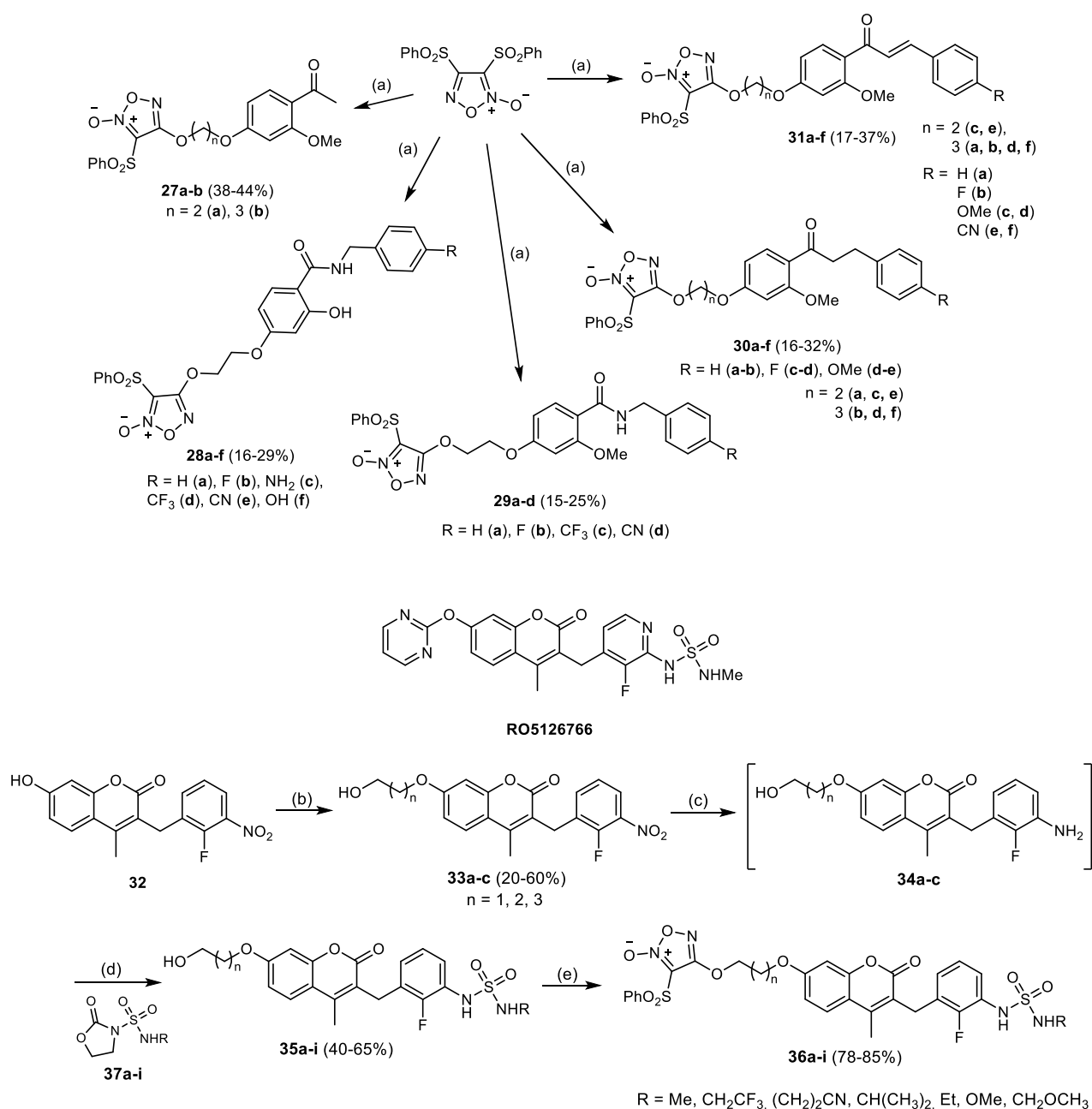
Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH aq. 25%, r.t. или соответствующий аминокспирт, сухой ТГФ, NaH, -5°C; (b) хлорангидрид **22**, ТЭА, ДХМ, r.t.; (c) 3-бром-1-пропанол, K_2CO_3 , KI, ДМФА, 60°C; (d) ДБУ, ДХМ, -15°C.

Схема 6. Синтез молекулярных гибридов фуросана и кумаринов

Скополетин, кумарин растительного происхождения, обладает антипролиферативной активностью, обусловленной индукцией апоптоза и остановкой клеточного цикла, однако она слишком слаба, чтобы использовать его, как самостоятельный противораковый препарат. В работе [16] скополетиновое ядро объединили с фуросаном, это помогло получить соединения с гораздо более выраженной антипролиферативной активностью против клеточных линий MCF-7 и MDA-MB-231: IC_{50} лежит в пределах 0.37-1.54 мкМ. Противоопухолевая активность соединений коррелирует с уровнем их NO-донорной способности. К производному скополетина присоединяли 3-бром-1-пропанол, затем реакцией нуклеофильного замещения с БФСФ были получены гибриды **26a-k** (Схема 6).

В работе 2025 года [17] были изучены гибриды фуросана и *секо*-кумаринов – моноциклических продуктов раскрытия кумаринового кольца. Авторы работы представили обширную библиотеку фуросановых гибридов с разнообразными производными кумарина: в этой работе для соединения БФСФ и производных кумаринов линкеры были синтезированы реакциями нуклеофильного замещения между БФСФ и спиртовыми группами производных *секо*-кумаринов (Схема 7). Активность новых соединений была исследована на четырёх клеточных линиях рака молочной железы: доксорубицин-резистентная MCF-7/ADR, MCF-7, MDA-MB-231 и MDA-MB-468. Полученные соединения проявили выдающуюся активность против раковых клеток доксорубицин-резистентной

линии MCF-7/ADR, превосходя на порядок доксорубин по значениям IC₅₀. Предварительные механистические биологические исследования для соединения **30e** позволяют предположить, что оно проникает в лизосомы раковых клеток, где происходит высвобождение NO, что индуцирует апоптоз. Также было показано, что **30e** индуцирует аутофагию раковых клеток.



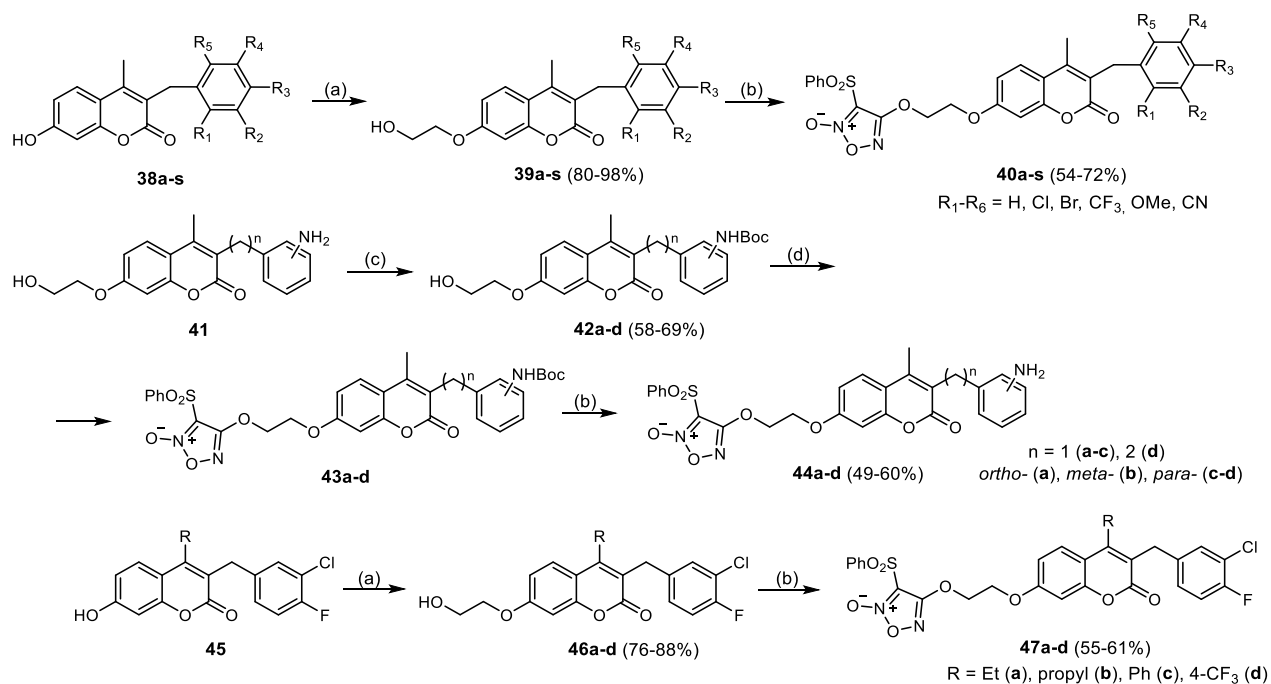
Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ДБУ, сухой ДХМ, r.t.; (b) соответствующий хлоралканол, K₂CO₃, ДМФА, 70°C; (c) H₂, Pd/C, r.t.; (d) **37a-i**, ТЭА, MeCN, 75°C; (e) БФСФ, ДБУ, ДХМ, r.t.

Схема 7. Синтез молекулярных гибридов фурансанов и *секо*-кумаринов; фурансано-кумариновых ингибиторов MEK

На основе бензилкумаринового ядра было разработано соединение **RO5126766**, проходящее I стадию клинических испытаний, как ингибитор MEK (mitogen-activated

protein kinase kinase, киназа митоген-активируемой протеинкиназы) – одной из ключевых киназ в сигнальном пути клеточного цикла RAS/RAF/MEK/ERK. Аллостерические ингибиторы этой киназы проявляют хорошее противоопухолевое действие и низкую токсичность в клинических испытаниях. В работе 2020 года были получены молекулярные гибриды бензилкумаринов и фуроксана **36a-i** [18]. К фенольной группе исходного кумарина **32** присоединялись различные гликоли, затем аминосульфоновые группы были введены при помощи реакций с сульфонилоксазолидинонами **37a-i**. Затем к спиртовой группе линкера были присоединены сульфонилфуроксаны в присутствии ДБУ (Схема 7). Полученные гибриды обладают как MEK-ингибиторной активностью, так и антипролиферативными свойствами по отношению к раковым клеткам, причем антипролиферативная активность коррелирует с MEK-ингибирующей активностью. Эффект соединения-лидера **36h** с пропиленгликолем линкером и метиламиносульфоновой группой в клетках линии ТНРМЖ MDA-MB-231 в пять раз превосходит эффект **RO5126766**. Также соединение **36h** не проявляет токсичности по отношению к здоровым клеткам. Более того, в отличие от **RO5126766** соединение **36h** не только снижает уровни белков pMEK и pERK в клетках, но и индуцирует их апоптоз.

Фуроксановые гибриды бензилкумаринов **40**, **44** и **47**, полученные в работе [19], проявили мощную антипролиферативную активность против шести различных линий раковых клеток немелкоклеточного рака лёгкого, в том числе, линий клеток рака дикого типа (EGFR-отрицательного, не имеющих мутаций в гене эпидермального фактора роста) и линий, резистентных к паклитакселу и цисплатину. Фуроксаны соединены с бензилкумарином также через этиленгликолевый линкер, присоединённый к 6-гидроксигруппе кумарина. Для получения гибридов **44a-d**, содержащих анилиновый фрагмент, аминогруппы на стадии присоединения фуроксана были защищены Вос-группой, которая была удалена на последней стадии (Схема 8). Биологические исследования для соединения-лидера показали, что механизм антипролиферативного действия связан с высвобождением NO в митохондриях раковых клеток, что индуцирует их ферроптоз.



Реагенты и условия: (a) 2-бромэтанол, NaI (кат.), K₂CO₃, ДМФА, 90°C; (b) БФСФ, ДБУ, сухой ДХМ, r.t. (c) Boc₂O, ТЭА, ДМФА, 60°C; (h) 20% ТФК, ДХМ, r.t.

Схема 8. Получение гибридов фуроксанов и бензилкумаринов

Пиперазиновый фрагмент был введён в структуры фуроксано-кумариновых гибридов с целью улучшения их растворимости в воде [20]. Кислоты **50a-c** были получены омылением сложных эфиров **49a-c**, полученных из кумарина **48** аминотилированием по Манниху. Затем при помощи HATU ими были проацилированы спиртовые производные фуроксанов **52a-g**, полученные из БФСФ и различных диолов (Схема 9). Полученные соединения проявляют средние NO-донорные свойства, но мощную антипролиферативную активность против нескольких клеточных линий раковых клеток. Наиболее мощными полученными гибриды оказались в отношении линии HepG2. IC₅₀ соединения-лидера **51g** составила 2.10 мкМ, причем для линии здоровых клеток L02 IC₅₀ превышает 50 мкМ.

Гибриды **57-58** и **60**, полученные из дибензил- и диэтилкумаринов **53-54**, проявили мощную антипролиферативную активность на уровне от нано- до микромолярных концентраций в отношении клеточных линий рака человека MDA-MB-231, колоректальной аденокарциномы WiDr и клеток метастатического рака молочной железы мыши 4T1 [21]. Кумариновые карбоновые кислоты и БФСФ были соединены через этиленгликоль и *N*-(2-гидроксиэтил)пиперазин при помощи реакций пептидного синтеза и нуклеофильного замещения (Схема 9).

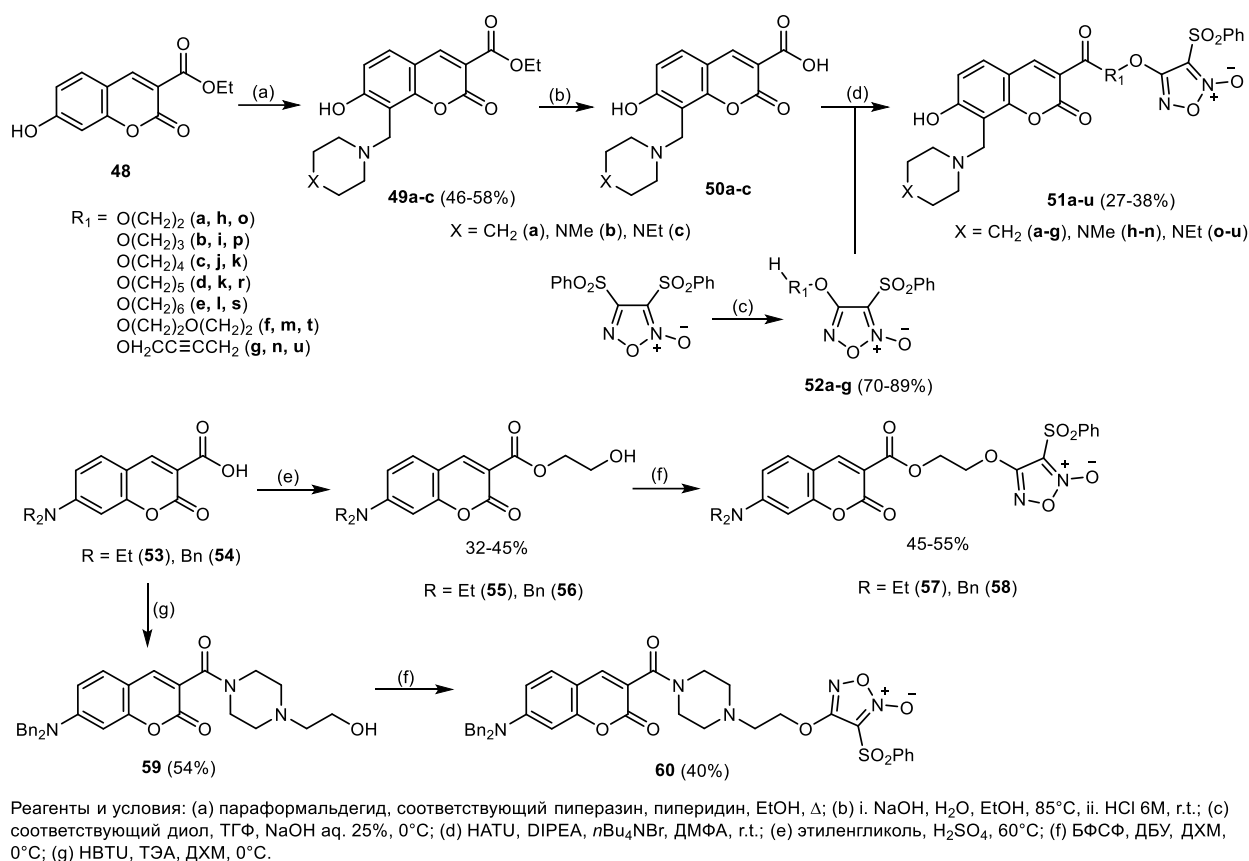
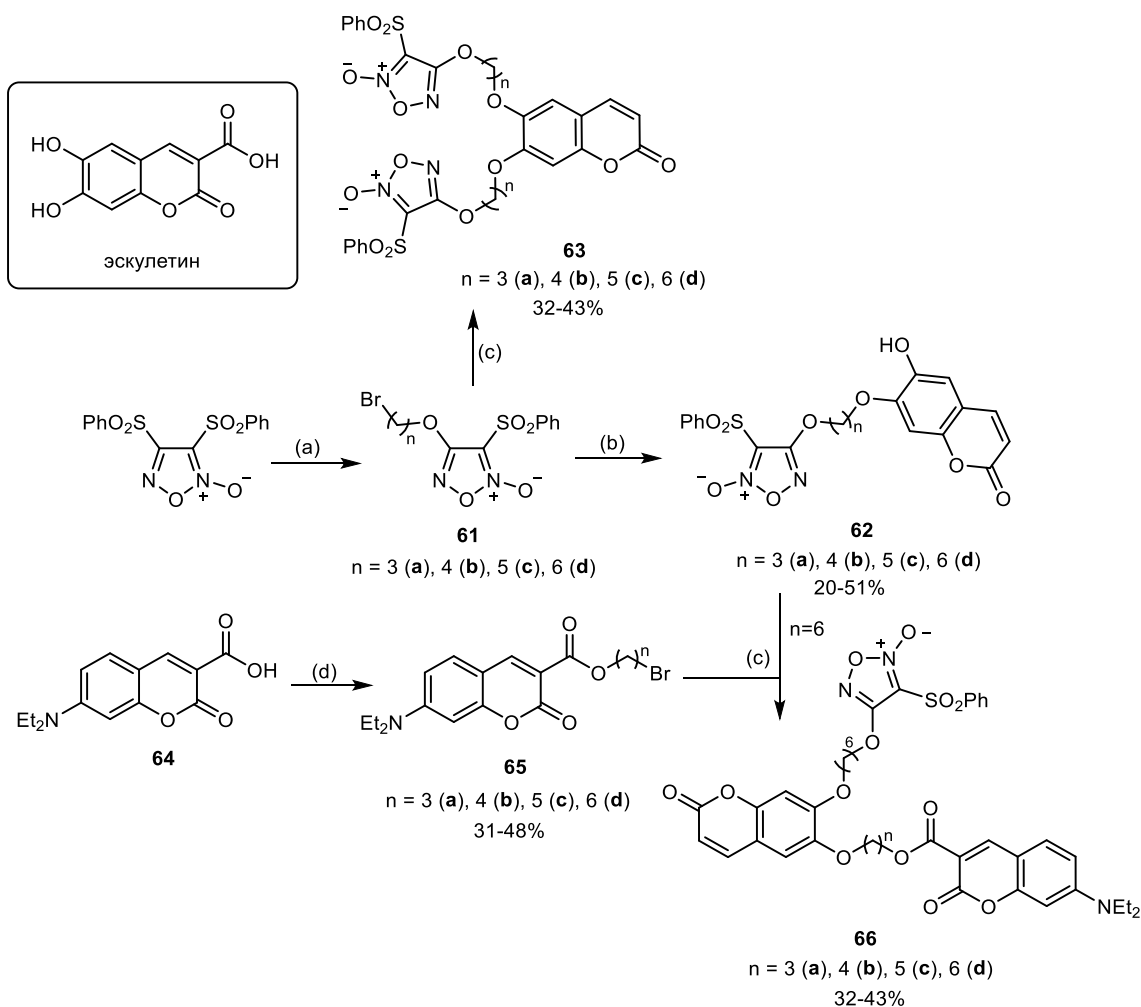


Схема 9. Получение фуруксано-кумариновых гибридов с пиперазиновым фрагментом

Перспективным противоопухолевым действием обладает полученная в 2023 году серия фуруксановых гибридов эскулетина – фенольного соединения кумаринового ряда [22]. В числе прочих, было получено четыре гибрида с диэтиламинокумариновым фрагментом, который позволяет адресно доставлять соединения в митохондрии, что является одной из тактик воздействия на раковые клетки. При помощи реакций нуклеофильного замещения между бромзамещёнными первичными спиртами и БФСФ были получены бромалкоксифуруксаны **61a-d**, которые затем вводились в реакции алкилирования с эскулетином и его производными (Схема 10). Лучшие антипролиферативные свойства против клеточной линии ТНРМЖ MDA-MB-231 проявляет соединение, сочетающее в себе фуруксановый фрагмент и таргетную диэтиламинокумариновую группу. Соединение **66c** подавляет рост опухолей лучше, чем доксорубин: аналогичный результат достигается при вдвое меньшей дозе. При этом, гистологические исследования тканей мышей не выявили токсичности этого соединения. Кроме того, тесты *in vitro* показали, что новые гибриды инициируют апоптоз раковых клеток через митохондриальный сигнальный путь, и что NO-донорный фрагмент (как и таргетный диэтиламинокумариновый фрагмент) существенно усиливает их антипролиферативную активность.



Реагенты и условия: (a) соответствующих бромалканол, ДБУ, ДХМ, r.t.; (b) эскулетин, K₂CO₃, KI, 60°C; (c) NaOH, KI, 60°C; (d) соответствующий дибромалкан, K₂CO₃, KI, 60°C.

Схема 10. Получение молекулярных гибридов фуросана и эскулетина

2.1.3. Терпены

Дитерпеноиды – обширный класс природных соединений растительного происхождения, которые обладают различными видами биологической активности: противоопухолевой, противовоспалительной и т. д. Растения, содержащие дитерпеноиды, с древних времён использовались в восточной медицине. Мощная биологическая активность этих соединений делает их интересными объектами как для полного синтеза, так и для молекулярной гибридизации. Пристальное внимание уделяется 6,7-секо-дитерпенам, производным *энт*-каурена, как к одним из самых активных терпенов [23]. В работах группы Хи были синтезированы и исследованы молекулярные гибриды фуросанов и 6,7-секо-дитерпенов, полученных из коммерчески доступного оридонина: энмеиноподобного дитерпеноида **67** [24], спиролактонового соединения **68** и его ацетоксипроизводного **69** [25]. Составные линкеры конструировались последовательными реакциями БФСФ с соответствующими диолами и ангидридами дикарбоновых кислот (Схема 11). Затем

спиртовая группа дитерпена была проацилирована кислотной группой линкера, инсталлированного на фуроксан, при помощи EDCI.

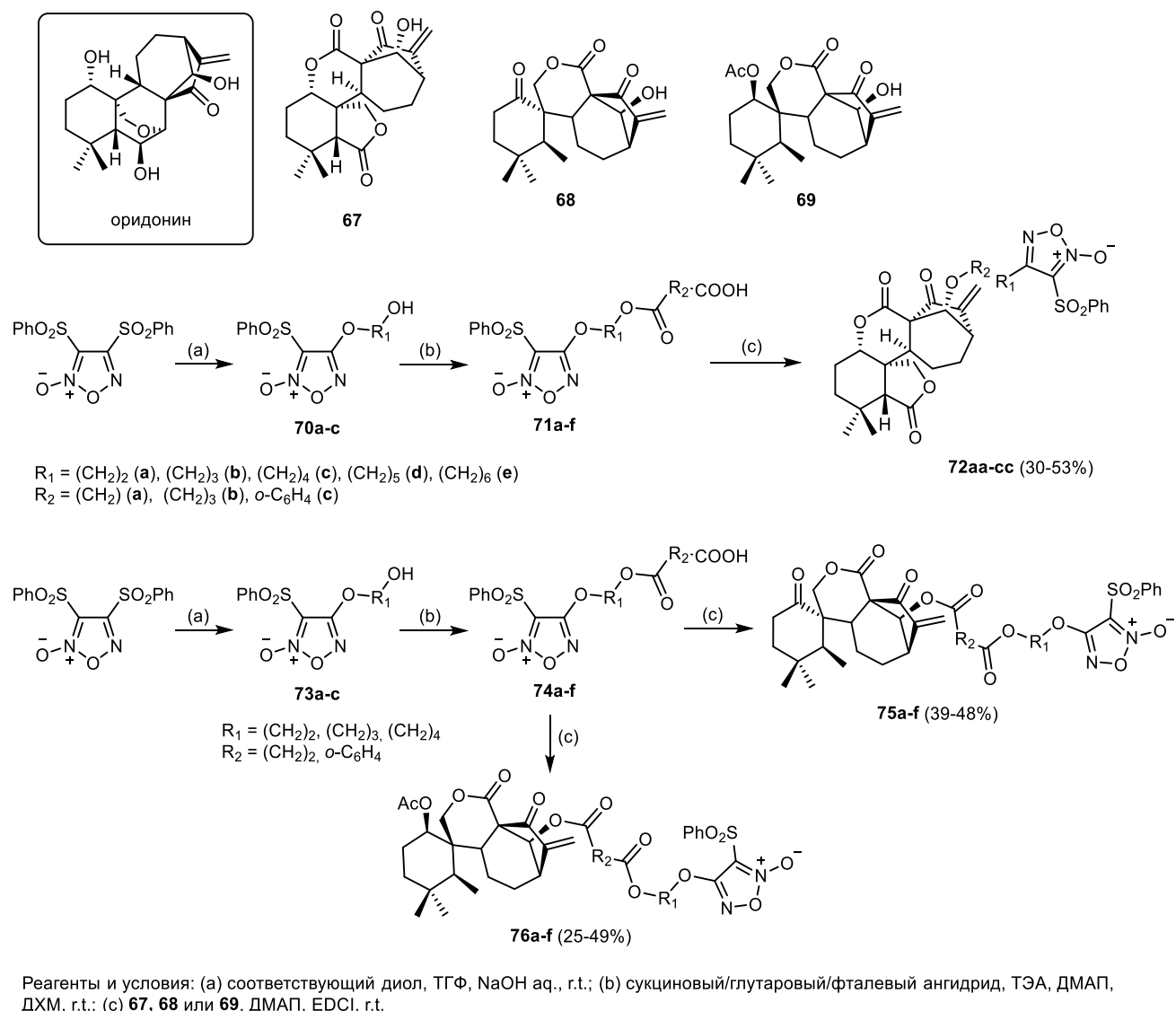


Схема 11. Получение молекулярных гибридов фуруксана и 6,7-секо-дитерпенов

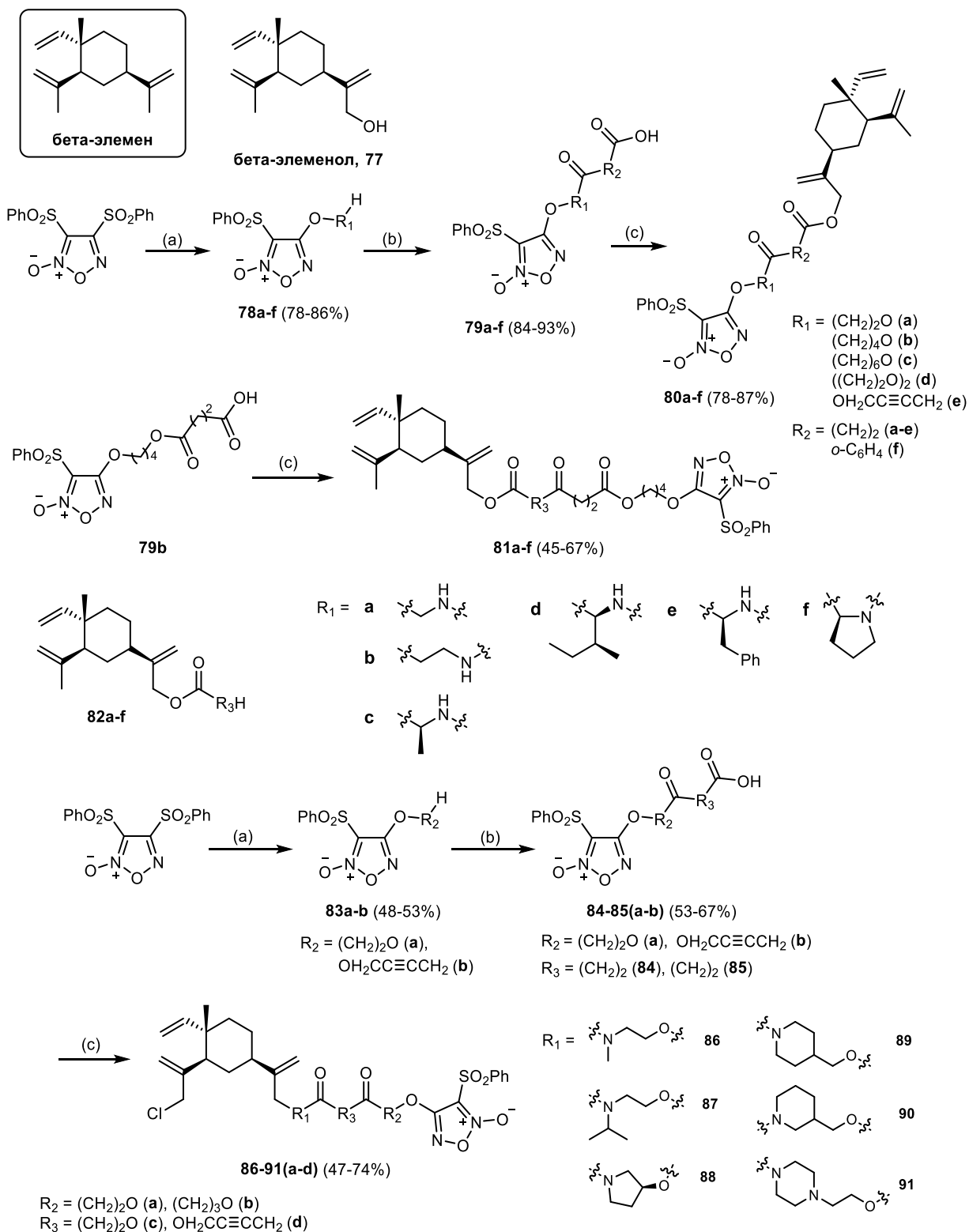
Для полученных гибридов была оценена антипролиферативная активность против четырёх клеточных линий рака: гепатомы Bel-7402, лейкемии K562, рака желудка MGC-803 и рака пищевода CaEs-17. Энмеиновые гибридные соединения продемонстрировали более мощные антипролиферативные свойства, чем исходные фуруксаны, оридонин (для всех исследованных клеточных линий) и дитерпеноид **67** (для Bel-7402, MGC-803 и CaEs-17). Спиролактоновые гибриды оказались более активными, чем оридонин и **68** по отношению к раковым клеткам линий MGC-803 и Bel-7402. Полученные соединения сопоставимы с паклитакселом по антипролиферативной активности относительно данных линий, лучшие показатели IC₅₀ проявляли соединения с фталатными линкерами.

Бета-элемен – соединение из класса сесквитерпенов, выделенное из куркумы ароматной. Множественные исследования подтверждают активность бета-элемена *in vivo*

против глиобластомы, рака печени и рака молочной железы. Существенным преимуществом бета-элемена является отсутствие серьёзных побочных эффектов в клинических исследованиях, однако противоопухолевая активность этого соединения достигает весьма умеренных значений. Недостатком этого соединения является высокая липофильность – по своему составу вещество является чистым углеводородом – и, как следствие, обладает низкой биодоступностью. В работе 2017 года [26] с целью получения более мощных и биодоступных противораковых агентов к бета-элемену были присоединены фуроксаны. Линкеры были синтезированы последовательным присоединением различных диолов и ангидридов карбоновых кислот к БФСФ. Бета-элеменол **77** был проацилирован полученными кислотными производными фуроксанов при помощи EDCI (Схема 12). Антипролиферативный эффект полученных гибридов **80-81** был оценен на трёх линиях раковых клеток: карциномы желудка SGC-7901, аденокарциномы шейки матки HeLa и глиобластомы U87. Как и ожидалось, новые соединения проявили более мощную активность, чем бета-элемен: значения IC_{50} упали на 2-5 порядков. Большинство из гибридов оказались сопоставимы или превосходили по показателю IC_{50} цисплатин. Стоит отметить, что клеточная линия глиобластомы U87 оказалась исключительно чувствительна к полученным соединениям: IC_{50} лежат в диапазоне от 0.002 до 0.154 мкМ. Антипролиферативная активность полученных соединений коррелирует с NO-донорными способностями: тест для соединения **80a** показал, что в присутствии гемоглобина, поглощающего NO, противораковая активность существенно снижается. Также при исследовании цитотоксичности **80a** было обнаружено, что IC_{50} для здоровых клеток печени составляет 30.42 мкмоль/л, что позволяет говорить о его селективности по отношению к опухолевым клеткам.

В 2022 году была опубликована ещё одна работа, посвящённая гибридам бета-элемена и фуроксанов [27]. Авторы работы отказались от бета-элеменолола **77** как исходного соединения, мотивируя это тем, что его присутствие в продуктах метаболизма приведёт к повышению общей токсичности таких гибридов, поскольку спирт окисляется до альдегида *in vivo*. Поэтому в качестве линкеров был взят ряд аминоспиртов (Схема 12) для обеспечения стабильности соединений и, как следствие, повышения их противораковой активности. Как и в работе 2017 года, введение NO-донорного фрагмента существенно усилило антипролиферативную активность бета-элемена. Для полученных соединений были проведены тесты *in vitro* для оценки активности против раковых клеток трёх клеточных линий: U87MG (злокачественная глиома), NCI-H520 (рак лёгкого) и SW620 (колоректальный рак). Все соединения проявили высокие показатели активности: значения IC_{50} для всех изученных клеточных линий лежат в диапазоне 0.3-1.2 мкмоль/л. Несмотря на

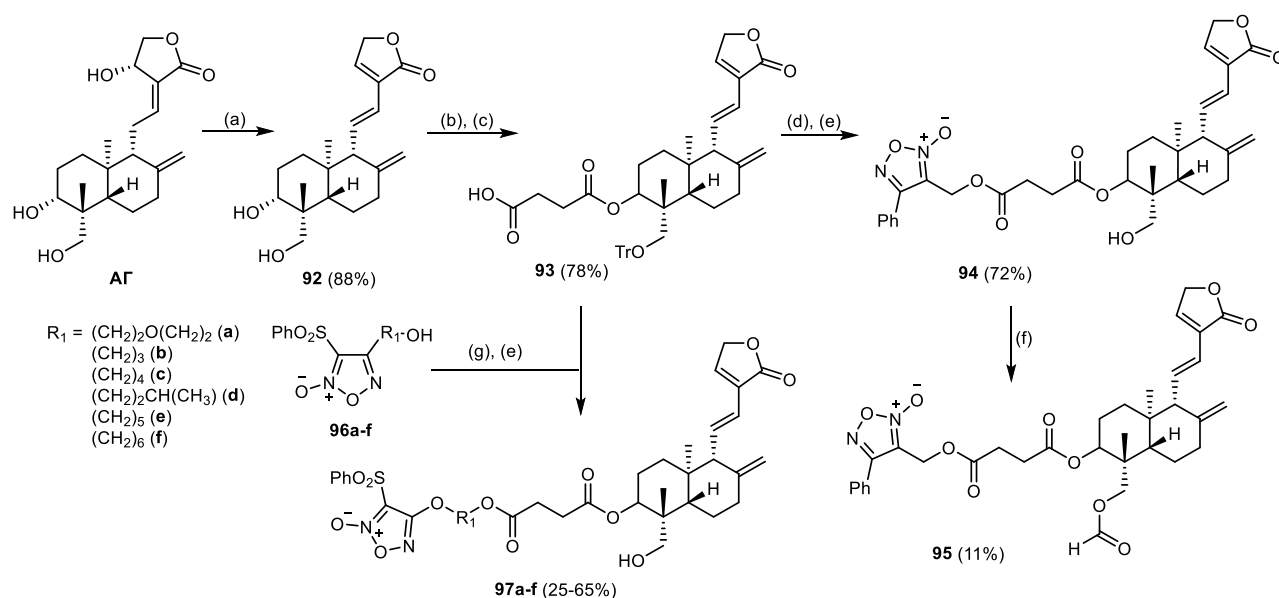
небольшое количество проведенных биологических исследований, данная работа служит хорошим заделом для изучения амидно-связанных бета-элеменово-фуроксановых гибридов.



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH аq., r.t.; (b) соответствующий ангидрид, ТЭА, ДМАП, ДХМ, r.t.; (c) **77** или **82a-f**, ДМАП, EDCI, ДХМ, r.t.

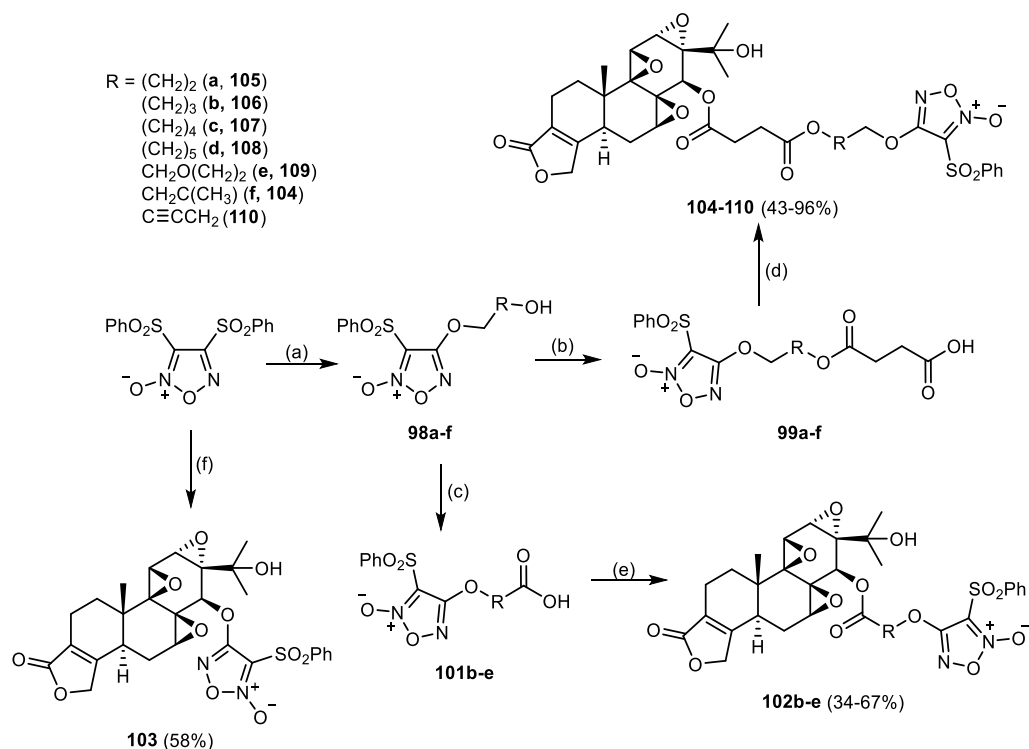
Схема 12. Получение фуроксановых гибридов бета-элемена

Присоединение NO-донорного фрагмента помогло существенно улучшить антипролиферативную активность природных лактоновых дитерпенов андрографолида (АГ) и дегидроандрографолида (ДАГ) [28]. ДАГ **92** был получен из АГ кипячением в пиридине в присутствии окиси алюминия. Для создания дикарбонового линкера ДАГ, одна из спиртовых групп которого была предварительно защищена трифенилметильной группой, был проацилирован сукциновым ангидридом. Полученную кислоту **93** вводили в реакции пептидного синтеза с 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксаном и различными гликолевыми производными БФСФ **96a-f** (Схема 13). Полученные гибриды продемонстрировали достаточно мощную антипролиферативную активность против клеточных линий эритролейкемии K562 и рака молочной железы MCF-7. IC₅₀ Составила 1.55-3.02 мкМ, в то время как для АГ IC₅₀=27 мкМ для K562 и 38 мкМ для MCF-7; для ДАГ IC₅₀=199 мкМ для K562.



Реагенты и условия: (a) пиридин, Al₂O₃, ксилол, ; (b) TrCl, *N*-метилморфолин, ДХМ, r.t.; (c) сукциновый ангидрид, ДМАП, ДХМ, Δ; (d) 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксан, EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.; (e) HCOOH, ДХМ, r.t.; (f) HCOOH, EDCI, ДХМ, r.t. (g) EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.

Схема 13. Получение молекулярных гибридов андрографолида и дегидроандрографолида с фуроксанами



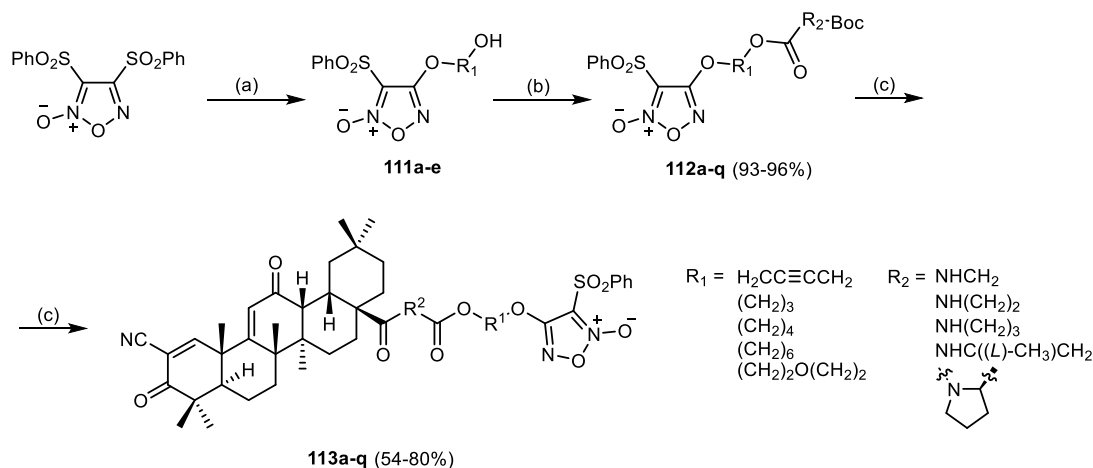
Реагенты и условия: (a) соответствующий галогеналканол, NaOH aq. 25%, от 0°C до r.t.; (b) сукциновый ангидрид, ДМАП, сухой ДХМ, r.t.; (c) реагент Джонса, ацетон, r.t.; (d) TPO, EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.; (e) ДЦК, ДМАП, ДХМ, r.t. (f) NaH, NaOH aq. 25%, ТГФ, от -5°C до r.t.

Схема 14. Получение молекулярных гибридов фуроксана и триптолиденола

В работе [29] были получены гибриды фуроксанов и триптолиденола (ТРО). Триптолиденол – один из дитерпеноидов, выделенных из растения *Tripterygium wilfordii*. Его противораковые свойства не такие мощные, как у родственного триптолида, но он менее токсичен и более водорастворим, что делает его перспективным исходным соединением для создания противораковых средств. Полученные гибриды действуют по двум различным механизмам. Во-первых, их действие вызывает накопление АФК в митохондриях, что приводит к их дисфункции и активирует апоптоз. Во-вторых, полученные соединения ингибируют ключевые ферменты фолатного метаболизма, что также приводит к накоплению АФК в клетках. Гибриды были получены по трём различным схемам. Соединения **104-110** были получены последовательностью нуклеофильного замещения БФСФ с различными галогенированными спиртами, ацилированием сукциновым ангидридом и реакцией ацилирования триптолиденола. Для получения соединений **102b-e** гидроксиалкоксифуроксаны **98a-f** были окислены реагентом Джонса, и триптолиденол был проацилирован полученными кислотами. Наконец, гибридное соединение **103** было получено путём реакции нуклеофильного замещения между триптолиденолом и БФСФ (Схема 14). Антипролиферативная активность триптолиденола была существенно улучшена за счёт присоединения фуроксанов: полученные соединения обладают активностью микро- и субмикромольного уровня по отношению к клеткам линий рака

молочной железы MCF-7, аденокарциномы печени HepG2, рака прямой кишки HCT-116, рака желудка HGC27 и глиобластомы U251.

В работе [30] были получены фуруксановые гибриды 2-циано-3,12-диоксоолеана-1,9(11)-диеновой кислоты (ЦДДО) – синтетического производного биологически активного природного тритерпеноида олеаноловой кислоты. Составные линкеры были синтезированы из диолов и аминокислот. Использование аминокислот в гибридизации было продиктовано ориентацией на белковый транспортер 1 (PerT1). В клетках рака некоторых клеточных линий этот транспортер гиперэкспрессирован, тогда как в норме он экспрессируется только в клетках кишечного эпителия. Из БФСФ нуклеофильным замещением были получены диоловые производные **111a-e**, которые затем вводились в реакции пептидного синтеза с соответствующими Вос-защищёнными аминокислотами. Затем последовательность реакций снятия защитной группы и ацилирования хлорангидридом ЦДДО позволила получить целевые соединения **112a-q** (Схема 15). Полученные гибриды показали хорошую антипролиферативную активность по отношению к клеточным линиям как чувствительного, так и резистентного к фторурацилу рака прямой кишки HCT-8 и HCT-8/5-FU. Тесты *in vitro* и *in vivo* показали, что соединение-лидер **4c** не только обладает более мощным антипролиферативным действием на клетки HCT-8 и HCT-8/5-FU, но и является менее цитотоксичным для здоровых клеток, чем метиловый эфир исходной ЦДДО.

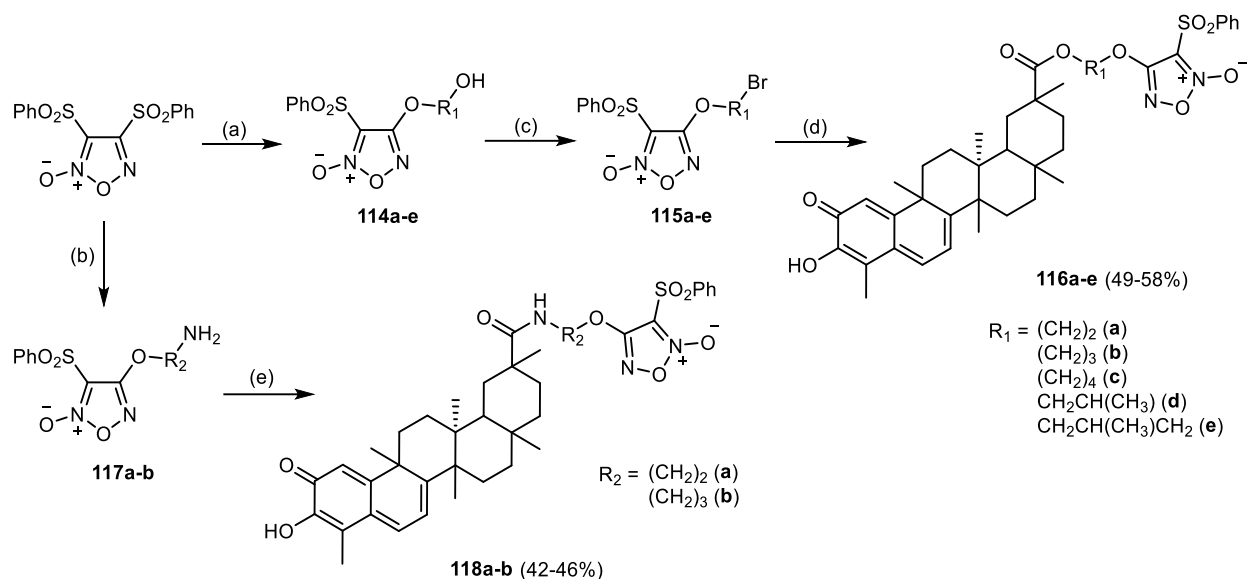


Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaN, 0°C; (b) соответствующая Вос-аминокислота, EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.; (c) i. ТФК, ДХМ, r.t., ii. хлорангидрид ЦДДО, ТЭА, ДХМ, r.t.

Схема 15. Получение гибридов фуруксана и ЦДДО

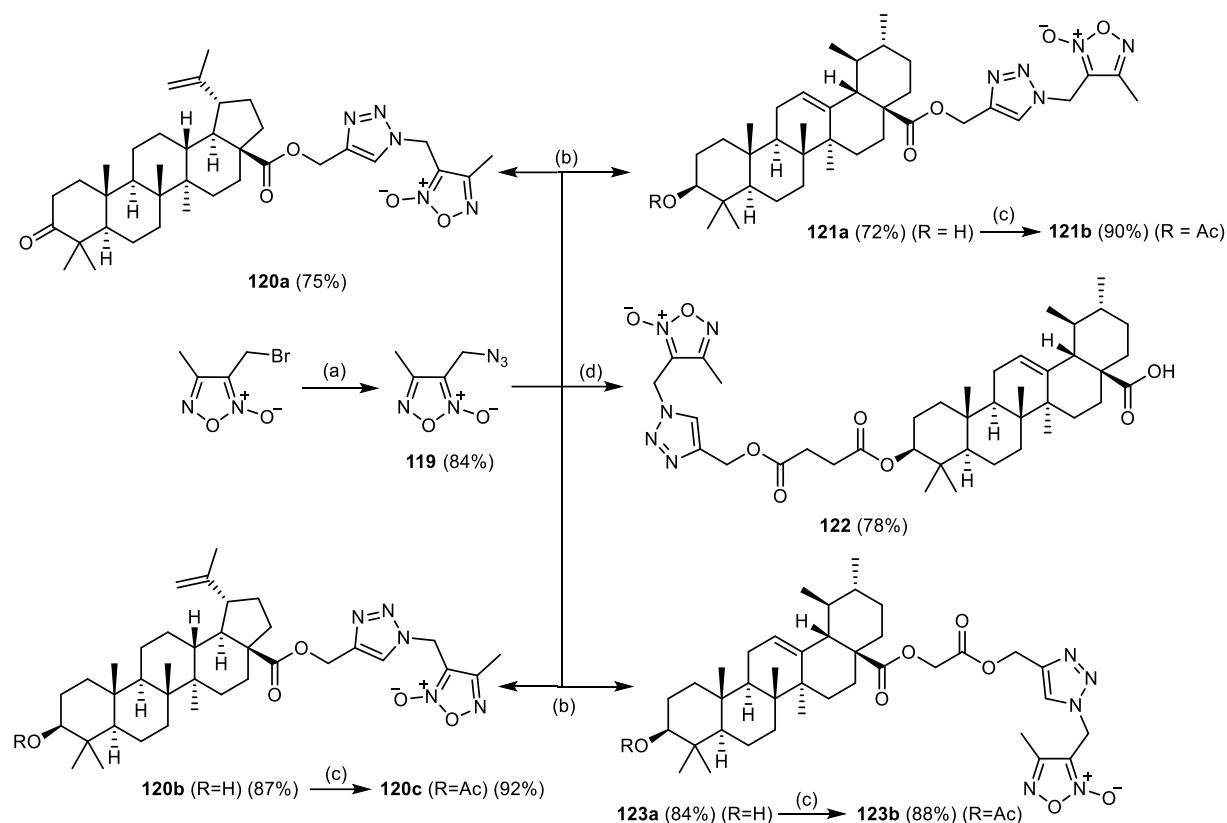
По аналогичной схеме были получены гибриды фуруксанов и другого тритерпеноида природного происхождения, целастрола [31], чью антипролиферативную активность связывают с его способностью ингибировать Hsp90 – шаперон, обслуживающий некоторые онкогенные факторы. При помощи реакции Аппеля из спиртовых производных фуруксанов **114a-e** получали бромалкоксиипроизводные, из которых затем при реакции с целастролом в

основной среде были получены целевые гибриды **115a-e**. Также два амидных гибридных соединения **118a-b** были получены при помощи ацилирования аминоксипроизводных фуроксанов **117a-b**, которые были получены из БФСФ (Схема 16). Полученные соединения проявили антипролиферативную активность микромолярного уровня по отношению к раковым клеткам линий A549, MCF-7, HOS (остеосаркома человека) и HepG2. Стоит отметить, что полученные соединения оказались слабыми NO-донорами, но показатель IC₅₀ коррелирует с уровнем NO-донорной активности: соединение **118b**, превзошедшее по показателям антипролиферативной активности позитивный контроль – метиловый эфир ЦДНО, проявляет самый высокий уровень NO-донорной способности: 6.5 мкМ.



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, NaOH aq. 25%, -15°C; (b) соответствующий амин, ДБУ, ДХМ, -15°C; (c) PPh₃, CBr₄, ДХМ, r.t.; (d) целастрол, NaHCO₃, ДМФА, r.t.; (e) целастрол, PyBop, DIPEA, ДХМ, r.t.

Схема 16. Получение молекулярных гибридов фуроксана и целастрола

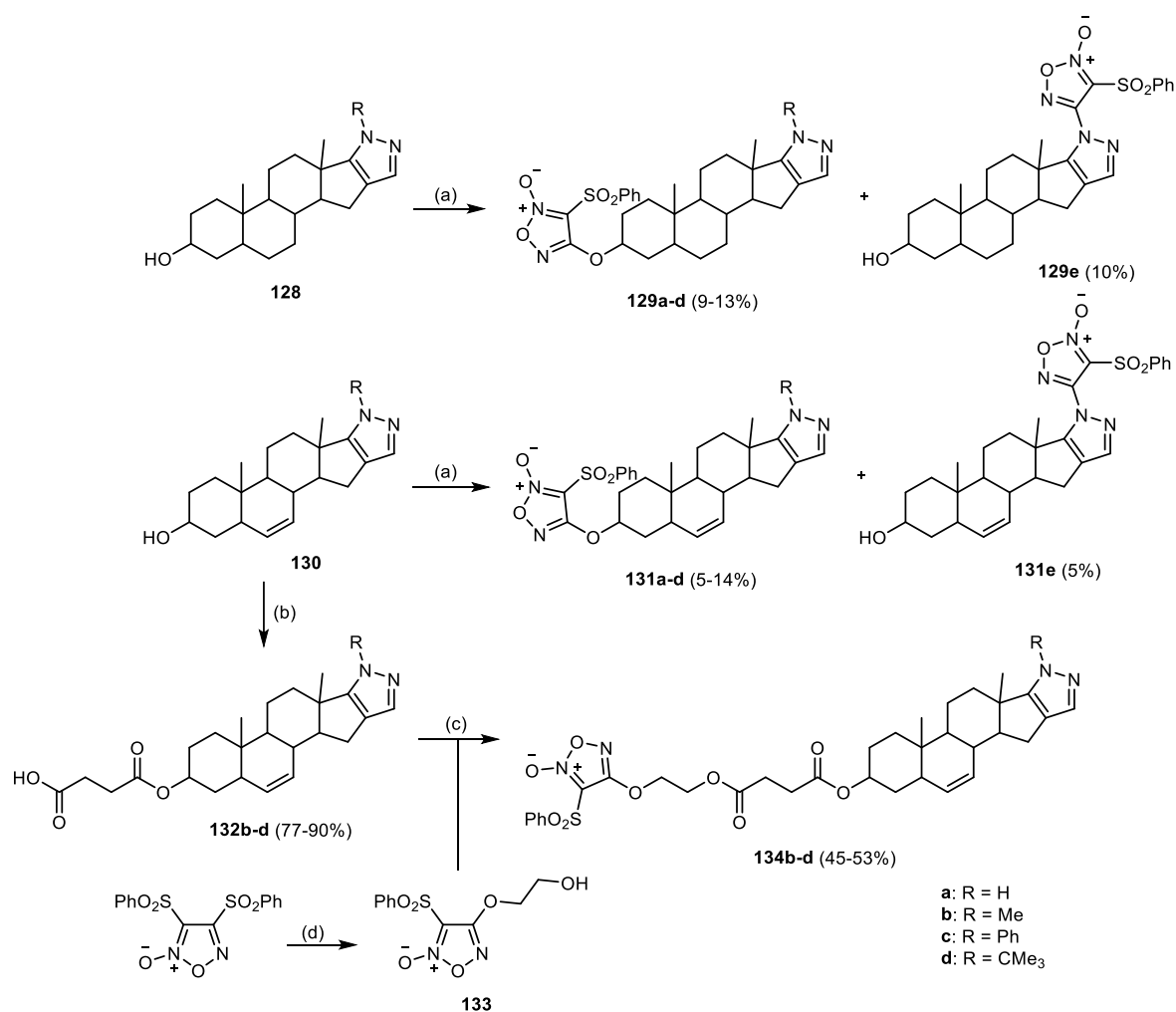


Реагенты и условия: (a) NaN_3 , ДМФА, 50-55°C; (b) пропаргильное производное урсана/лупана, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, ДМФА, 50°C; (c) Ac_2O , ТЭА, р.т.; (d) CuBr , DIPEA, ДМФА, р.т.

Схема 17. Получение гибридов урсана и лупана с фуруксанами

При помощи азид-алкинового циклоприсоединения были получены гибриды фуруксанов и тритерпеноидов урсана и лупана, обладающие антипролиферативным действием [32]. Исходные тритерпеноиды были модифицированы пропаргильной функцией, присоединённой непосредственно через функциональную группу каркаса или линкер, бутандиоловый или гидроксиацетильный. В качестве азидной компоненты для реакции циклоприсоединения из 3-бромметил-4-метилфуруксана был получен азидометилфуруксан **119** (Схема 17). Соединения **121a-b** проявили селективную антипролиферативную активность уровня доксорубина и выше, соответственно, относительно раковых клеток линий HepG2 (**121a**, 12.89 против 10.02 мкМ для доксорубина) и MCF-7 (**121b**, 1.55 мкМ против 4.51 для доксорубина). Производные урсана продемонстрировали более высокую активность по сравнению с лупановыми гибридами, а введение дополнительных линкеров в дополнение к триазольным привело к ослаблению антипролиферативного действия соединения.

производными при помощи ДЦК и ДМАП (Схема 19). Полученные соединения продемонстрировали мощную антипролиферативную активность против раковых клеточных линий MDA-MB-231, SKOV-3 (аденокарцинома яичника), DU145 (рак простаты), и тамоксифен-резистентной линии рака молочной железы HCC1806. Также было обнаружено, что полученные соединения токсичны по отношению к HUVEC – здоровым клеткам пупочной вены. Токсическое воздействие на эти клетки является дополнительным антиангиогенетическим фактором. Соединение-лидер **134c** проявило лучшие значения по отношению ко всем изученным клеточным линиям, проявив IC_{50} в диапазоне от 3 до 103 нМ.

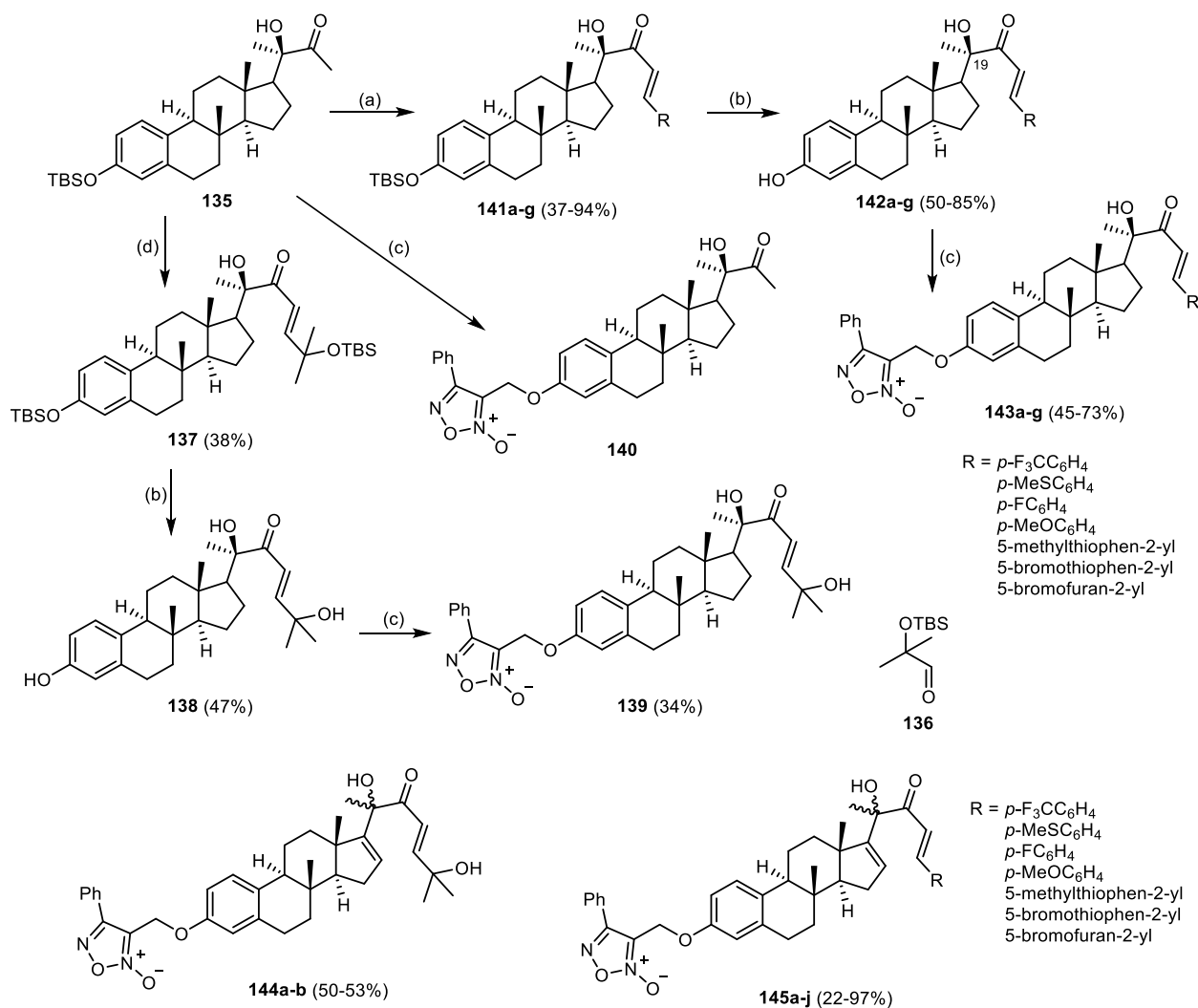


Реагенты и условия: (a) БФСФ, ДБУ, ДХМ, r.t.; (b) сукциновый ангидрид, ДМАП, пиридин, Δ; (c) ДЦК, ДМАП, ДХМ, r.t.; (d) этиленгликоль, NaOH aq. 25%, r.t.

Схема 19. Синтез фураноксанных гибридов пиразостероидов

Гибриды фураноксанных и эстренов проявили антипролиферативную активность в отношении гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 (Схема 20). В работе [35] из TBS-защищённого эстрена **135** были получены фураноксанные производные эстратриена. Введение **135** в кротоновую конденсацию с ароматическими альдегидами и с TBS-защищённым альдегидом **136** позволило получить α,β-непредельные производные эстрена

137 и **141**. Затем защитная группа была удалена, и полученный спирт вводили в реакцию нуклеофильного замещения с мезилоксиметилфенилфуроксаном. Гибрид **140** был получен напрямую реакцией **135** с мезилоксиметилфуроксаном с удалением защитной группы в однореакторном режиме. Из полученных соединений **139** и **143a** продемонстрировали хорошие показатели IC_{50} по отношению к клеткам линии HepG2: 4.69 и 12.5 мкМ соответственно.



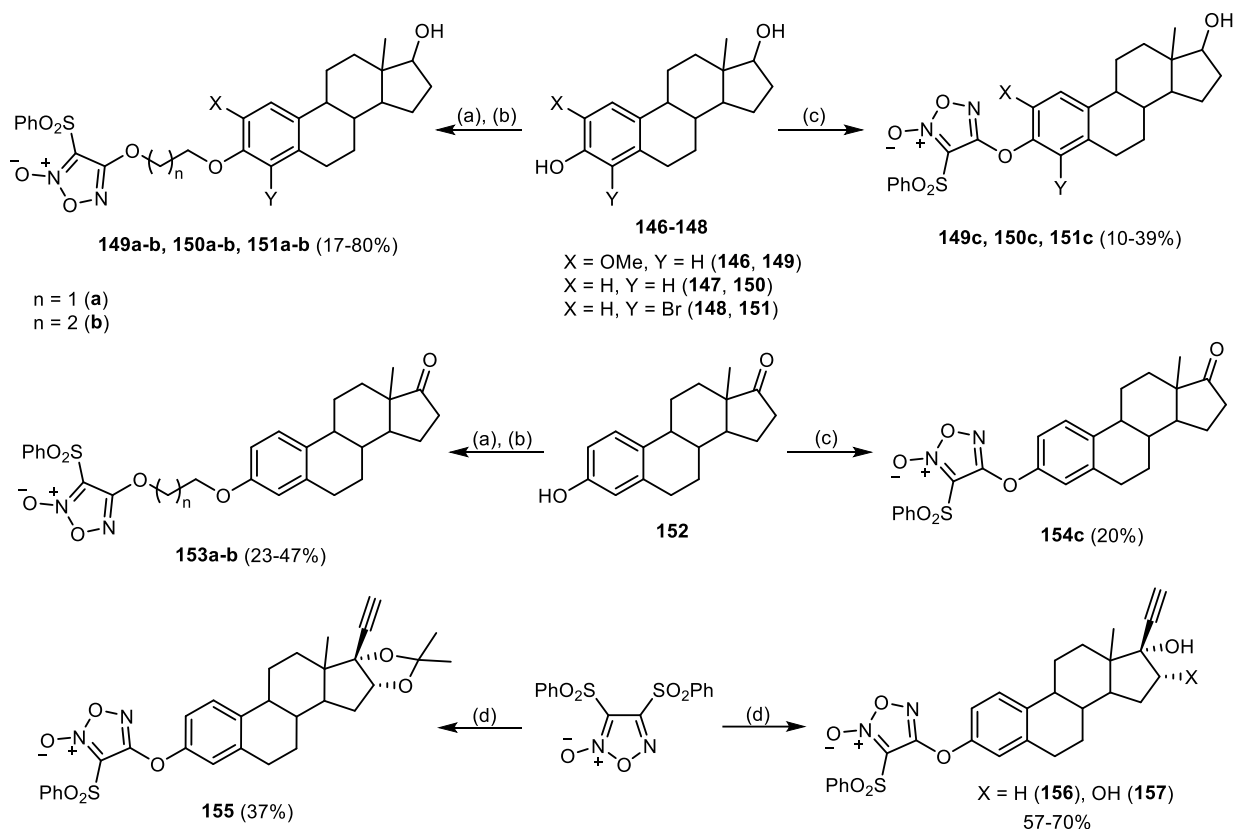
Реагенты и условия: (a) ArCHO , NaOH , ТГФ, 105°C ; (b) TBAF, ТГФ, r.t.; (c) 3-мезилокси-4-фенилфуроксан, NaOH , ТГФ, Δ ; (d) LDA, ТГФ, -78°C , затем **136**, от -78°C до r.t.

Схема 20. Синтез молекулярных гибридов эстранов и фуроксанов

По идентичной синтетической схеме были получены фуроксановые гибриды **144a-b** и **145a-j** с Δ^{16} -ненасыщенным каркасом, эстратетраеном (Схема 20) [36]. Соединения-лидеры проявили хорошую антипролиферативную активность против HepG2 и эрлотиниб-резистентной линии HepG2-R ($IC_{50} = 2.40$ и 3.74 мкМ), и оказались более мощными, чем эрлотиниб ($IC_{50} = 25$ мкМ). Что примечательно, эстратетраеновое соединение **144a** показало двукратное увеличение активности по сравнению с соединением-лидером из серии

производных Δ^{16} -насыщенного эстрона (эстратриена), что указывает на важность этой двойной связи для создания мощных стероидных антипролиферативных агентов против клеток HepG2 и HepG2-R.

Скрининг гибридов фуроксана и различных эстрадиолов позволил обнаружить соединение с наномолярным значением IC_{50} по отношению к раковым клеткам клеточной линии ТНРМЖ MDA-MB-231 [37]. Фуроксаны были присоединены к эстрадиолам **146-148** и **152** через этиленгликолевые или пропандиоловые линкеры при помощи реакций нуклеофильного замещения (**a-b**), либо напрямую к эстрадиолам (**c**) (Схема 21). Вопреки ожиданиям авторов, оказалось, что введение брома в ароматическое кольцо стероидного каркаса гораздо сильнее увеличивает антипролиферативную активность, чем введение метоксигруппы. Соединения с диольными линкерами проявили более мощную активность, чем соединения без линкеров.



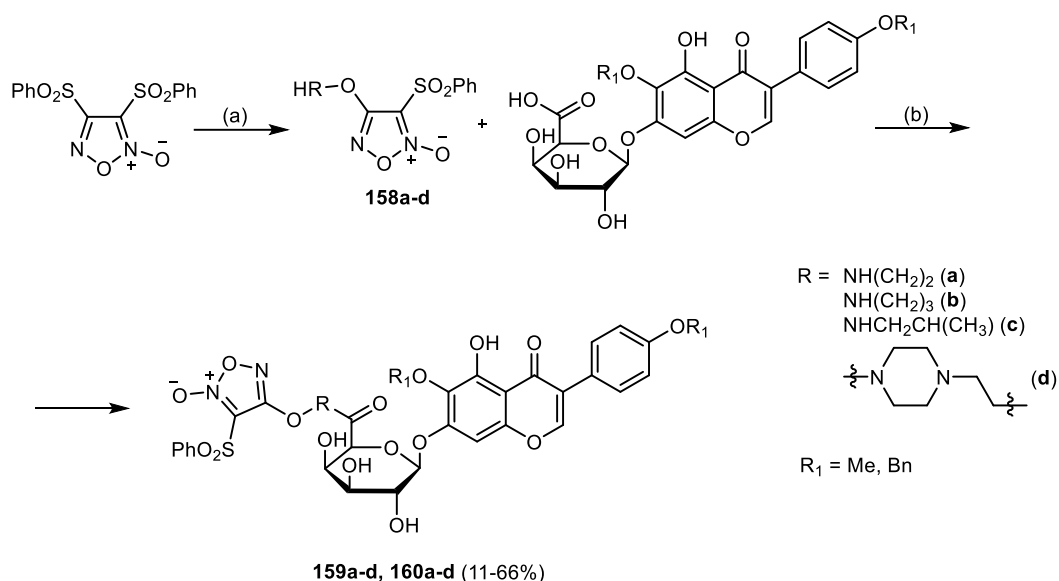
Реагенты и условия: (a) 2-бромэтанол или 3-хлорэтанол, K_2CO_3 , ДМФА, Δ ; (b) БФСФ, ДБУ, ДХМ, r.t.; (c) соответствующий эстрадиол, ДБУ, ДХМ, r.t.

Схема 21. Синтез молекулярных гибридов фуроксанов и эстрадиолов

2.1.5. Макро- и гетероциклические биологически активные соединения

Скутелларин – гликофлавоноид растительного происхождения, основной компонент экстракта *Erigeron breviscapus*. Скутелларин используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также обладает потенциалом для борьбы с раковыми опухолями.

Молекулярная гибридизация скутелларина с фуруксанами позволила получить новые активные NO-донорные соединения с антипролиферативной активностью против раковых клеток линий MCF-7, HCT-116, PC-3 (рак простаты), HepG2 и селективностью в отношении здоровых клеток печени [38]. Гибридные соединения были получены при помощи реакции пептидного синтеза между кислотной группой углеводного фрагмента скутелларина и аминогруппой аминоалкоксифуруксанов **158a-d**, которые были получены из БФСФ (Схема 22). Для улучшения гидролитической стабильности гибридных соединений некоторые спиртовые группы скутелларина были предварительно прометилованы или пробензилированы.

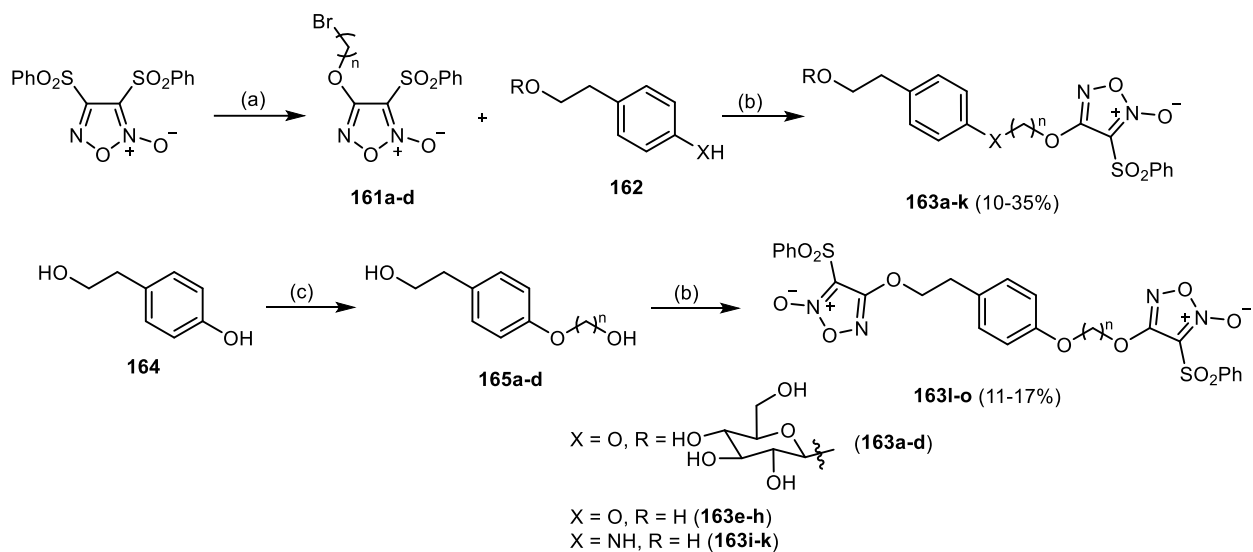


Реагенты и условия: (a) соответствующий аминспирт, NaH, ТГФ, 0°C; (b) HOBT, EDCI, ДМФА, r.t.

Схема 22. Синтез молекулярных гибридов скутелларина и фуруксана

В работе [39] были получены гибриды фуруксанов и салидрозида – природного биологически активного гликозида, а также гибриды его агликона **164** – 4-(2-гидроксиэтил)фенола. Для соединения салидрозида и фуруксана линкеры были синтезированы при помощи присоединения бромсодержащих спиртов к БФСФ. Для получения гибридов агликона **164** и фуруксана диолы были присоединены к агликону, а затем реакция нуклеофильного замещения позволила получить бисфуруксановые структуры **163l-o** (Схема 23). Полученные соединения демонстрируют хорошие показатели антипролиферативной активности против раковых клеток MDA-MB-231, MCF-7, BGC-823 (рак желудка) и A549. Лидером среди полученных соединений оказался бисфуруксанный гибрид агликона **163l**. Гликозидная часть не вносит решающий вклад в антипролиферативные свойства соединений, однако использование мотива салидрозида позволило получить мощный терапевтический агент. Его IC₅₀ составила всего 14 нМ по отношению к линии MDA-MB-231, и тесты на линии здоровых клеток молочной железы

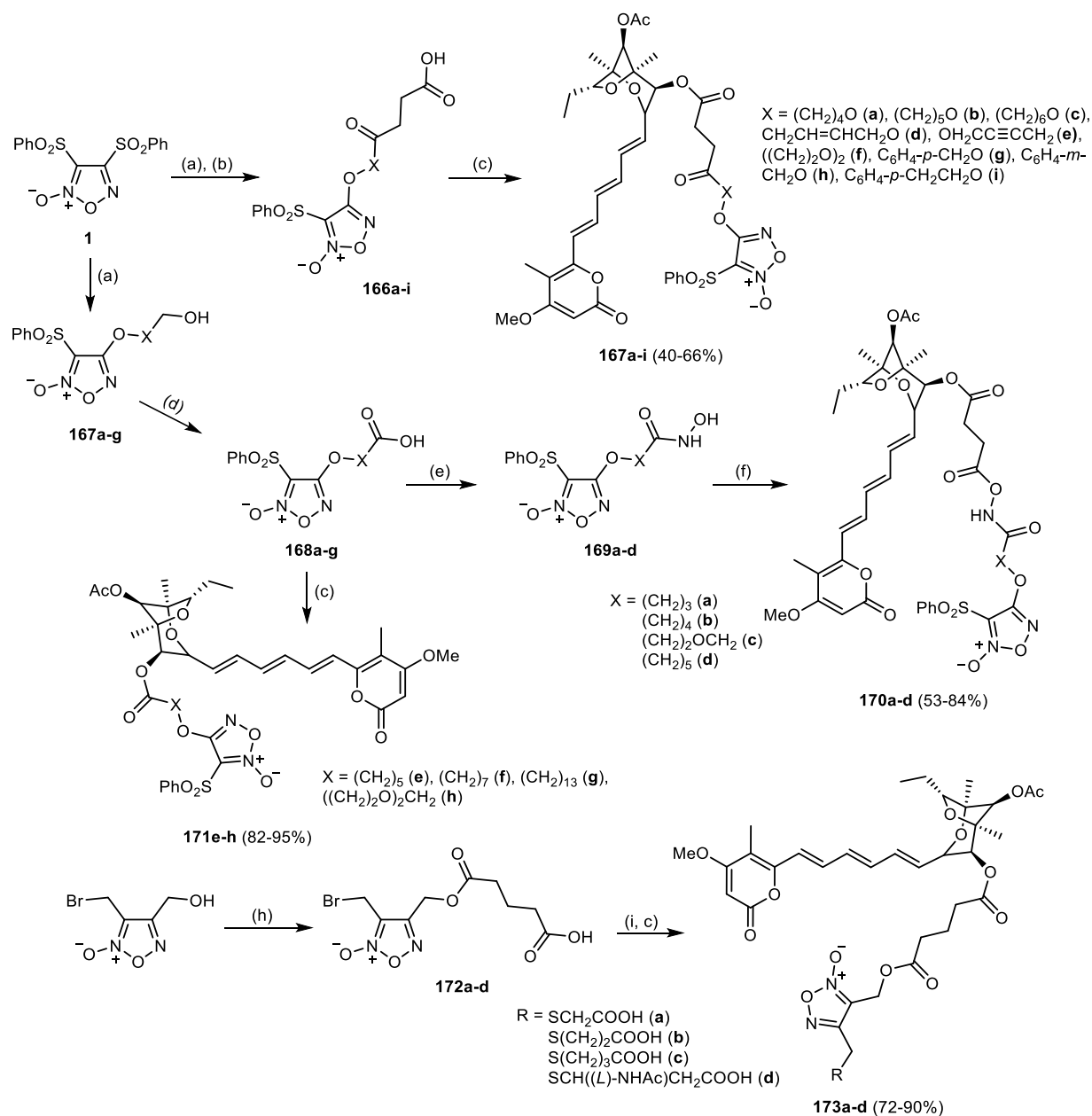
показали, что **163l** менее токсично для здоровых клеток молочной железы, чем доксорубин.



Реагенты и условия: (а) соответствующий бромалканол, ДБУ, сухой ДХМ, от 0°С до r.t.; (b) БФСФ, ДБУ, сухой ДХМ, от 0°С до r.t.; (с) соответствующий бромалканол, K₂CO₃, KI, сухой ДМФА, r.t.

Схема 23. Синтез молекулярных гибридов салидрозида и фуросана

Фуросаны способны индуцировать ферроптоз раковых клеток, ковалентно связываясь с глутатион-пероксидазой 4 (GPX4). Ауровертины – природные соединения, содержащие необычную 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октановую систему. Ауровертин Б (AVB) является специфическим ингибитором АТФазы, проявляет мощную цитотоксичность и способен инициировать апоптоз клеток. Тем не менее, его высокие токсичность и липофильность осложняют внедрение этого соединения в клиническую практику. С целью улучшить фармакологический профиль ауровертина Б, авторами статьи [40] были разработаны и синтезированы 28 новых молекулярных фуросановых гибридов (Схема 24).

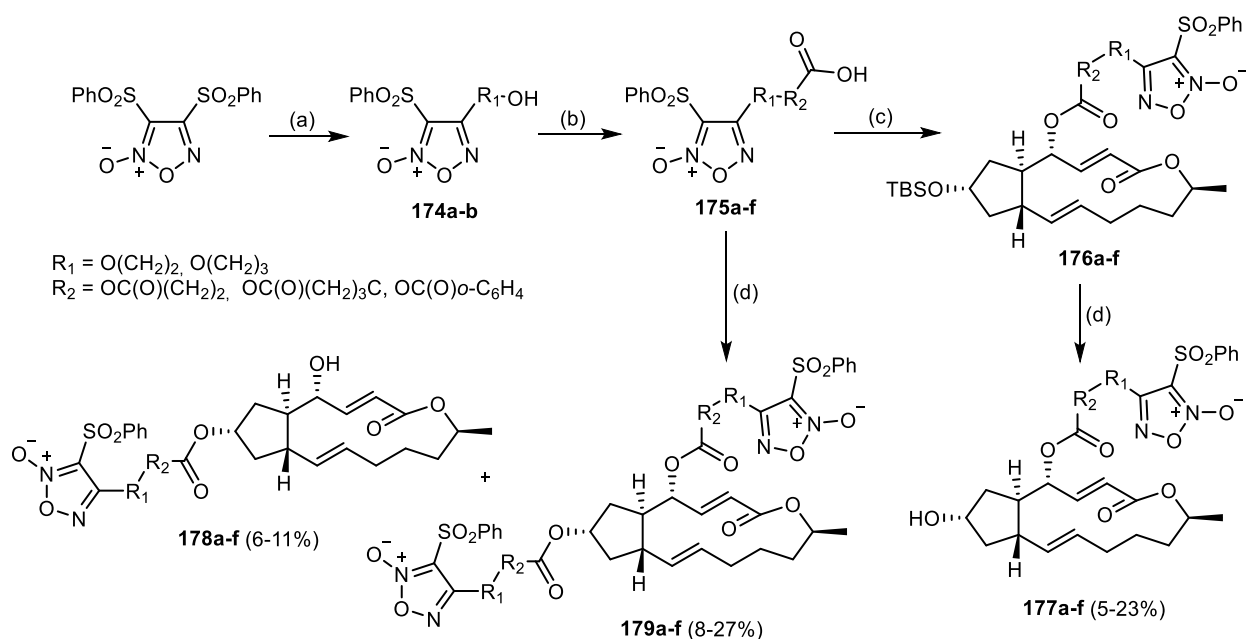


Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH aq. 10%, r.t.; (b) сукциновый ангидрид, ДМАП, сухой ДХМ, r.t.; (c) **AVB**, EDCI, ДМАП, сухой ДХМ, r.t.; (d) реагент Джонса, ацетон, от 0°C до r.t.; (e) изобутилхлорформиат, $NH_2OH \cdot HCl$, ТЭА, ТГФ, от 0°C до r.t.; (f) сукцинат **AVB**, ДМАП, EDCI, ДХМ, r.t. (h) глутаровый ангидрид, ДМАП, ДХМ, r.t.; (i) соответствующий тиол, $NaHCO_3$, KI, MeCN, r.t.

Схема 24. Синтез молекулярных гибридов аувертина Б и фуросана

Гибридные соединения были синтезированы различными комбинациями реакций нуклеофильного замещения БФСФ с различными диолами и ангидридами дикарбоновых кислот и гидроксиламином. В соединения **173a-d** были дополнительно введены тиокислоты. Оценка биологической активности полученных соединений показала, что все они обладают выдающейся активностью против двух клеточных линий ТНРМЖ человека, MDA-MB-231 и рака молочной железы мыши 4T1. Механистические исследования для соединения-лидера **167b** показали, что оно вызывает АФК-индуцированный апоптоз и ферроптоз по GPX4-опосредованному пути, а также обладает антиметастатической

активностью по отношению к клеткам 4T1. Авторы работы связывают это со специфическим повышением экспрессии гена DUSP1, вызываемой воздействием производных аувертина Б. Введение фуруксана помогло снизить токсичность аувертинового ядра: ЛД₅₀ для **167d** составляет 103 мг/кг против 12 для немодифицированного аувертина Б.

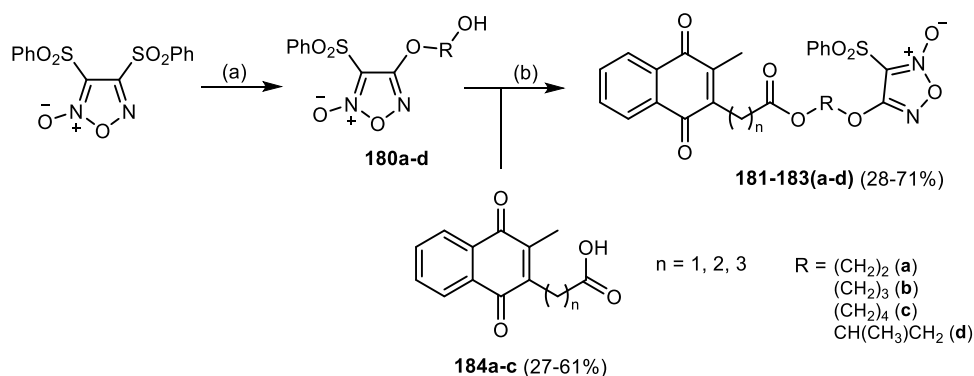


Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH 30% аq., 0°C; (b) соответствующий ангидрид, ТЭА, ДМАП, ДХМ, r.t.; (c) **BFA** или **TBS-BFA**, ДМАП, EDCI, r.t.; (d) **TBAF**, ТГФ, от 0°C до r.t.

Схема 25. Получение гибридов фуруксана и брефельдина А

Перспективными кандидатами в противоопухолевые агенты оказались фуруксановые гибриды брефельдина А (**BFA**), макроциклического антибиотика, блокирующего белковый транспорт в клетках [41]. Линкеры были созданы последовательным присоединением к БФСФ этилен- или пропиленгликоля и сукцинового, глутарового или фталевого ангидрида. Брефельдин содержит две спиртовые группы: гибриды **177-179** были получены замещением как одной из групп, так и обеих. Для получения соединений **177a-f**, селективно замещённых по стерически затруднённой спиртовой группе в 4-м положении более доступная 7-группа была защищена *трет*-бутилдиметилсилильной защитной группой, которая затем была удалена при действии **TBAF** (Схема 25). Примечательно, что в раковых клетках линии HepG2 полученные соединения выделяли примерно в 5 раз больше оксида азота, чем в здоровых клетках печени линии L-02. Это может объяснять селективное антипролиферативное действие полученных гибридов в клетках данного вида рака. Также почти все полученные соединения проявляют активность субмикромольного или микромольного уровня в клетках РС-3 и НТ-29 (рака прямой кишки).

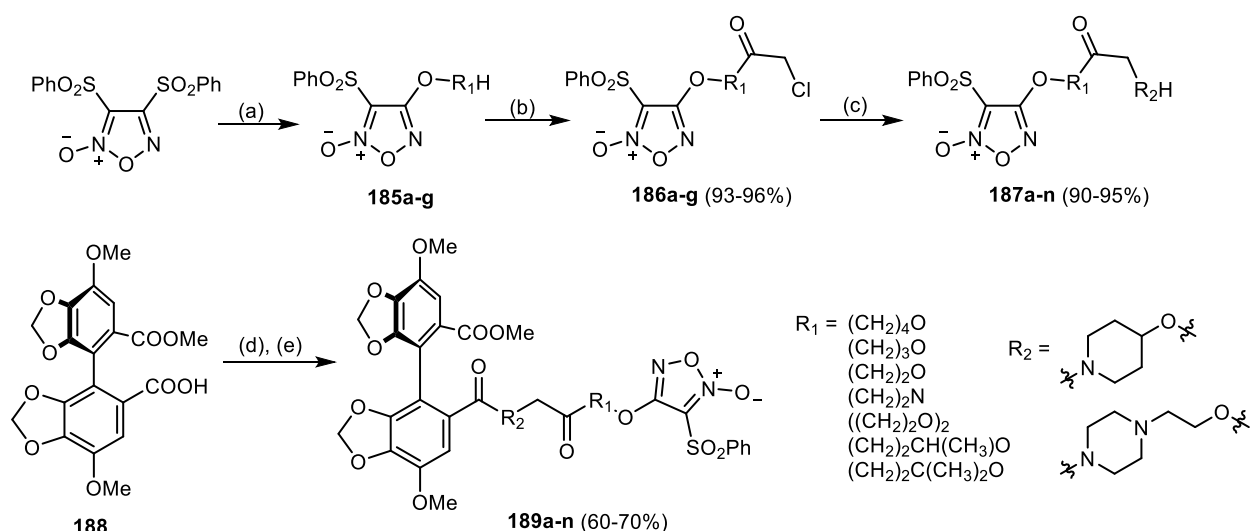
Авторами работы [42] были получены гибриды фуроксанов и плюмбагина – нафтохинона природного происхождения, проявляющего антипролиферативное действие по отношению к клеточным линиям рака молочной железы, легкого, шейки матки, печени и крови. Линкеры были получены при помощи присоединения диолов к БФСФ в щелочных условиях. Гибриды **181-183(a-d)** были получены реакциями между кислотными производными плюмбагина **184a-c** и спиртовыми производными фуроксанов **180a-d**. Полученные гибриды продемонстрировали антипролиферативную активность против клеточной линии ТНРМЖ MDA-MB-231, $IC_{50} = 1.24-5.20$ мкМ, причём активность гибридных соединений превосходит активность плюмбагина. Уровень NO-донорности коррелирует с уровнем антипролиферативной активности. Также введение фуроксана в систему помогло добиться стабильности соединения при разных значениях pH от 6 до 8, что не наблюдается для плюмбагина.



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, NaOH aq. 25%, от -15°C до r.t.; (b) EDCI, ДМАП, сухой ДХМ, от 0°C до r.t.

Схема 26. Получение гибридов фуроксана и плюмбагина

Резистентность раковых опухолей к химиотерапии или множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) является одной из основных причин неудачного лечения и смертей пациентов. На клеточном уровне МЛУ связана с многими факторами, в том числе с гиперэкспрессией АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC-транспортеров), которые выводят противораковые средства из клеток, что снижает эффективность химиотерапии. Эта проблема актуализирует необходимость поиска ингибиторов ABC-транспортеров, и NO-доноры полезны для этих целей по нескольким причинам. Во-первых, обычно NO-донорные противораковые терапевтические агенты не вызывают резистентности, и во-вторых, оксид азота в клеточной среде нитрозирует ABC-транспортеры, что выводит их из строя. Таким образом, введение NO-донорного фрагмента может стать частью успешной стратегии для разработки новых противораковых средств, устойчивых к МЛУ.



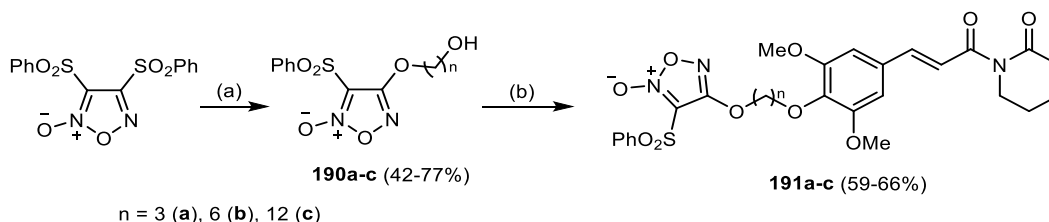
Реагенты и условия: (a) соответствующий диол или аминоалканол, ТГФ, NaOH 30% aq., r.t.; (b) хлоруксусная кислота, EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.; (c) 4-гидроксипиперидин или *N*-(2-гидроксиэтил)пиперазин, диоксан, ДМАП, 40°C; (d) оксалилхлорид, ДХМ, r.t.; (e) **187a-n**, ДМАП, ДХМ, r.t.

Схема 27. Получение гибридов фуруксана и бифендата

Гибриды фуруксанов и бифендата **189a-n**, полученные в работе [43], проявили способность подавлять МЛУ, вызванную гиперэкспрессией ABC-кассетного транспортера гликопротеина Р, и пролиферацию в клетках линии рака крови K562/A02, резистентной к адриамицину. Бифендат – гепатопротекторное средство, применяющееся в Китае для лечения заболеваний печени. В 2007 году у него была обнаружена противоопухолевая активность, обусловленная его способностью подавлять МЛУ, вызванную гиперэкспрессией Р-гликопротеина. Линкеры были сконструированы из трёх частей: диола или аминоэтанола, который присоединялся к БФСФ при помощи нуклеофильного замещения, хлоруксусной кислоты и циклического амина, 4-гидроксипиперидина или *N*-(2-гидроксиэтил)пиперазина (Схема 27). Терминальные спиртовые группы полученных фуруксанов **187a-n** были проацилированы хлорангидридом, полученным из карбоксильного производного бифендата **188**. Введение NO-донорного фрагмента привело к резкому увеличению антипролиферативной активности соединений, и полученные структуры могут быть использованы для борьбы с адриамицин-резистентной лейкемией.

В работе [44] были получены гибриды фуруксанов и пиплартина. Пиплартин (РРТ) – α,β -ненасыщенный пиперидиндион, выделенный из длинного перца. Его антипролиферативное действие ассоциировано с повышением уровня АФК в клетках, также известно, что он связывается с глутатионом, дезактивируя его. Глутатион является одним из агентов борьбы с окислительным стрессом в клетке, его гиперэкспрессия ассоциирована с развитием раковых опухолей и МЛУ. Оксид азота так же, как пиплартин, выводит глутатион из строя, нитрозируя его. Кроме того, глутатион является одним из агентов, инициирующих

высвобождение NO из фуроксанов, и среда, насыщенная глутатионом, должна быть благоприятной для работы NO-донорных агентов. Также, как упоминалось ранее, оксид азота противодействует МЛУ, снижая экспрессию Р-гликопротеина и дезактивируя их в клетках опухолей. Таким образом, введение фуроксанов в молекулу направлено на усиление противоглутатионного действия потенциальных противораковых средств на основе пиплартина и на создание средств против резистентных видов рака.



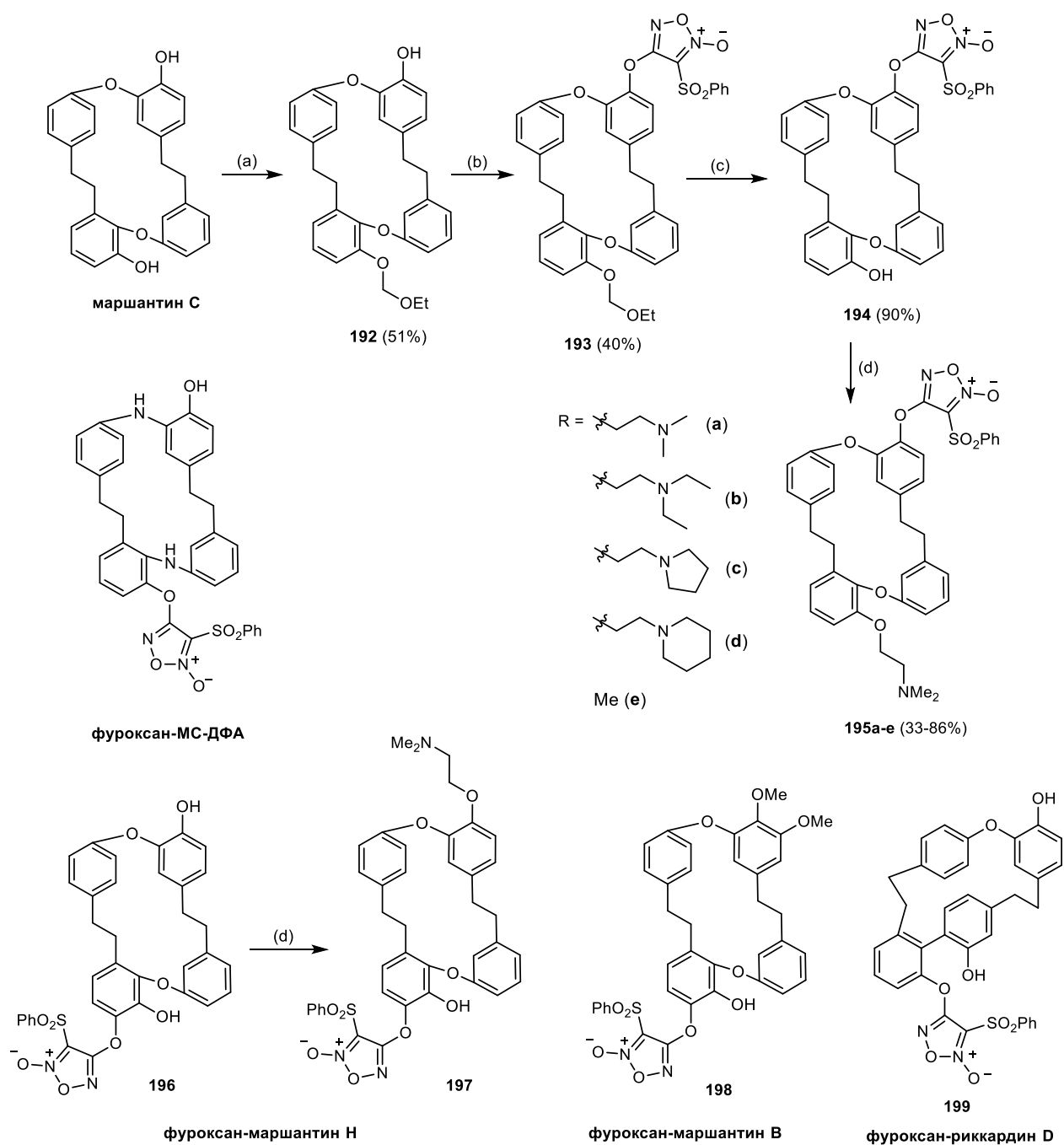
Реагенты и условия: (а) ДБУ, ДХМ, r.t. (**190a-b**) или ТГФ, Δ (**190c**); (b) 4-гидроксипиплартин, DIAD, PPh₃, ТГФ, 0-30°C.

Схема 28. Получение гибридов фуроксана и пиплартина

Гибриды пиплартина были получены по Схема 28: спиртовые производные фуроксанов, полученные из БФСФ и диолов, вводили в реакцию Мицунобу с 4-гидроксипиплартином. Линии PC3 и OVCAR-3 продемонстрировали наибольшую чувствительность к действию полученных соединений. Соединение **191c** продемонстрировало лучшие значения антипролиферативной активности ($\text{IC}_{50} = 50 \text{ nM}$) в отношении клеток рака простаты PC3, при этом также проявив высокую селективность относительно здоровых клеток. Мощная антипролиферативная активность в сочетании с высоким индексом селективности ($\text{SI} = 285.1$) делает соединение **191c** перспективным кандидатом для создания препаратов для лечения рака простаты.

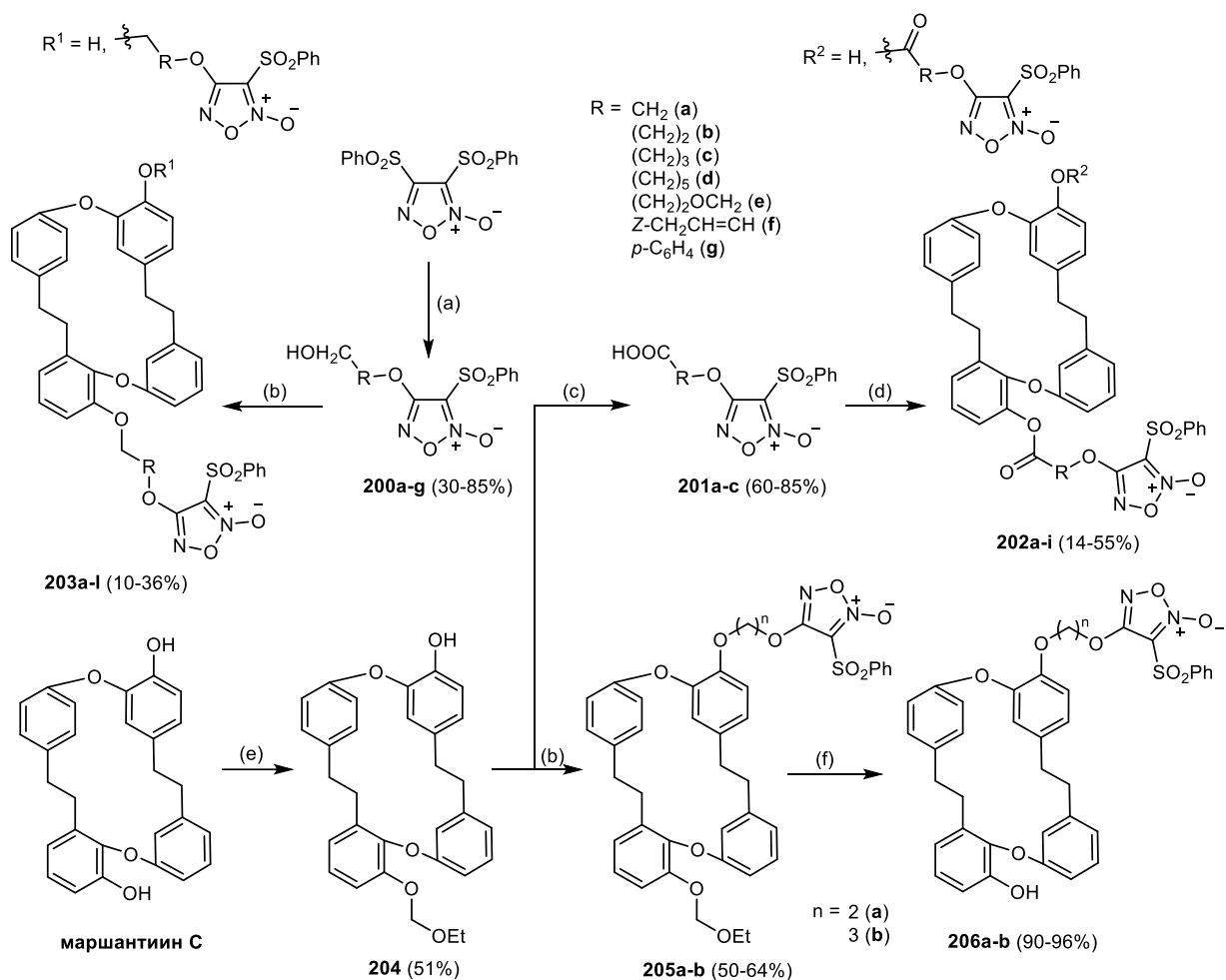
В 2025 году вышли две работы, посвященные фуроксановым гибридам маршантинов, макроциклических бисбибензилов, выделенных из печёночных мхов. Маршантинны обладают ценными противоопухолевыми свойствами за счёт своей способности накапливаться в лизосомах. В работе [45] был проведён синтез и скрининг противораковой активности гибридов фуроксанов с бисбибензилами из семейства маршантинов, обладающими различными значениями pK_a : маршантинов В, С и Н, аминного аналога маршантина С (МС-ДФА), а также риккардина D (Схема 29). Предположительно, значение pK_a соединения соотносится с его лизосомотропными свойствами, поскольку лизосомы обладают слабокислой средой. Конъюгаты были получены реакциями нуклеофильного замещения между спиртовыми группами маршантинов и БФСФ. Полученные соединения были протестированы на раковых клетках обычных и резистентных линий, а также была оценена их токсичность по отношению к здоровым клеткам. Было показано, что самым перспективным потенциалом для создания противораковых NO-донорных гибридов обладает маршантин С: его фуроксанный гибрид

195a проявил лучшие из всей серии показатели антипролиферативной активности по отношению к клеткам паклитаксел-резистентной линии раковых клеток A549/Taxol ($IC_{50} = 0.87$ мкМ). Также, все полученные гибриды маршантина С **195a-e** проявили хорошую антипролиферативную активность по отношению к клеточным линиям MDA-MB-231, MCF-7 и MCF-7/ADR. Было показано, что полученные соединения действительно накапливаются в лизосомах, и что их лизосомотропные свойства в совокупности с NO-донорной способностью коррелируют с уровнем их антипролиферативной активности. Таргетирование противораковых агентов в лизосомы может стать стратегией преодоления МЛУ, поскольку одной из её причин является лизосомная секвестрация – заключение лекарственных свойств в лизосомах и последующий их вывод из клетки, что препятствует их попаданию в ядро. Более подробному изучению этих явлений была посвящена вторая работа этой группы.



Реагенты и условия: (a) хлорметилэтиловый эфир, DIPEA, ДХМ, r.t.; (b) БФСФ, ДБУ, ДХМ; (c) ТФК, ДХМ, r.t.; (d) RCl·HCl, K₂CO₃, ацетон, 60°C или MeI, K₂CO₃, ацетон.

Схема 29. Синтез молекулярных гибридов маршантинов и фуроксанов



Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, NaOH aq. 30%, ТГФ, р.т.; (b) DIAD, PPh₃, ТГФ, р.т.; (c) реагент Джонса, ацетон, р.т.; (d) DCC, ДМАП, ДХМ, р.т.; (e) хлорметилэтиловый эфир, DIPEA, ДХМ, р.т.; (f) ТФК, ДХМ, р.т.

Схема 30. Синтез молекулярных гибридов маршантина С и фуросана

Работа [46] посвящена синтезу и изучению более обширной серии гибридов фуросанов и маршантина С. Маршантин С содержит две спиртовые группы, и при помощи варьирования эквивалентов реагентов в реакциях Мицунобу или пептидного синтеза были получены моно- и дизамещённые гибридные соединения (Схема 30). Кислотные линкеры различной длины были получены путём окисления спиртовых групп в фуросановых производных **200a-g**, которые были получены из различных диолов и БФСФ. Также для получения гибридов со свободной фенольной спиртовой группой, одна из них была предварительно защищена хлорметилэтиловым эфиром. Гибрид **203c** ($R = (CH_2)_3$, $R_1 = H$) проявил мощную селективную антипролиферативную активность против адриамицин-резистентной линии рака молочной железы MCF-7/ADR, ($IC_{50} = 0.024$ мкМ) и против паклитаксел-резистентной линии рака лёгкого A549/T, причём, стоит отметить, что соответствующие адриамицин- и таксол-чувствительные клеточные линии оказались менее восприимчивыми к действию этого соединения. Механистические биологические исследования показали, что **203c** является субстратом (лигандом) Р-гликопротеина.

Гиперэкспрессия этого транспортного белка приводит не только к ускоренному выводу лекарственных средств из клетки, но и к их лизосомной секвестрации. Высвобождение оксида азота в лизосомах восстанавливает проницаемость их мембраны, и препараты, попав в клеточный матрикс, достигают своей цели – ядра. Таким образом, создание гибридных NO-донорных антипролиферативных средств открывает новую стратегию для борьбы с МЛУ раковых клеток.

2.1.6. Азотсодержащие гетероциклы

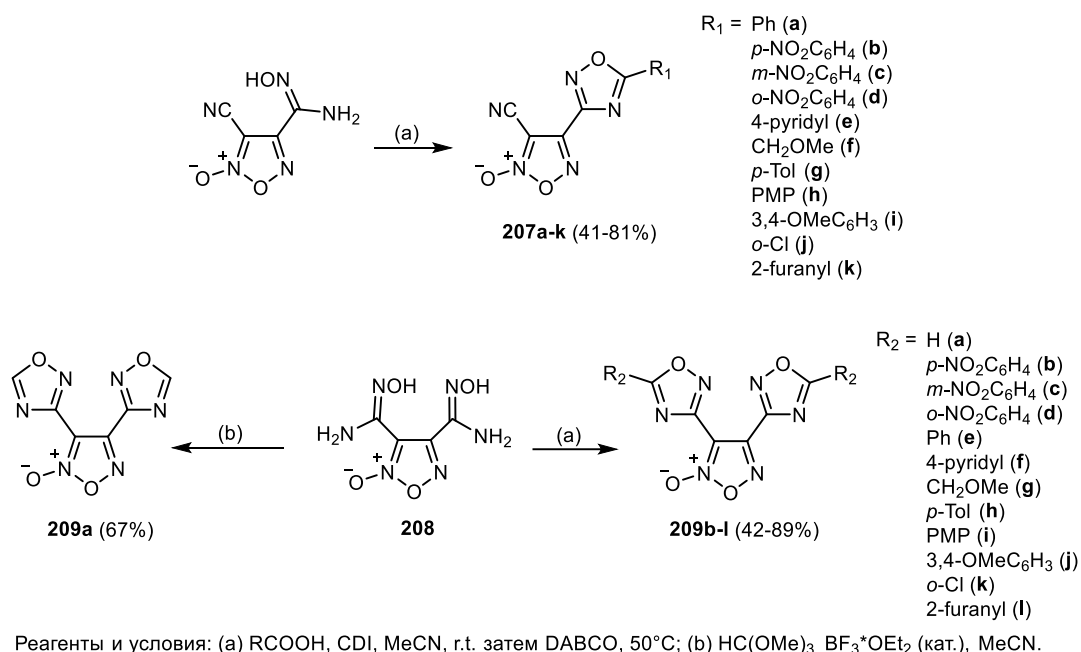


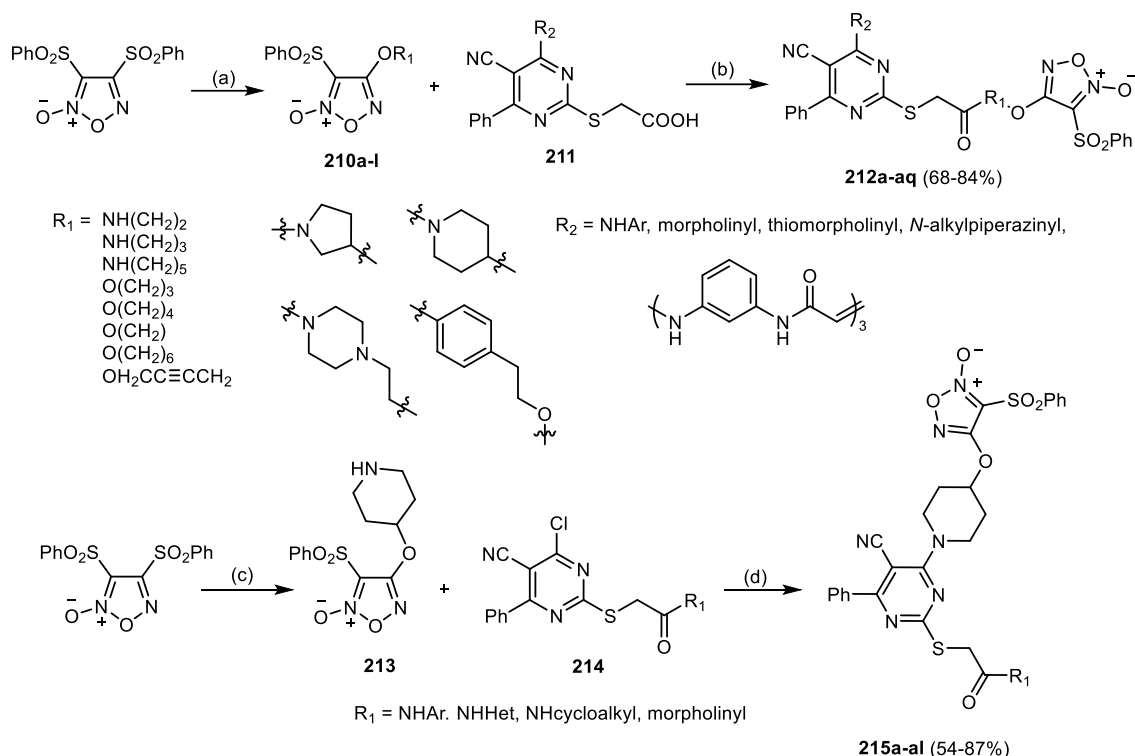
Схема 31. Получение моно- и бис-1,2,4-оксадиазолилфуроксанов

В 2025 году в работе нашей группы [47] была разработана одnoreакторная методика получения циано-(1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов **207a-k** из 3-цианофуроксаниламидоксима. Ацилирование проводилось в мягких условиях в присутствии CDI, дальнейшая циклизация шла при небольшом нагреве в присутствии DABCO (Схема 31). Полученные гетероциклические ансамбли проявили хорошие антипролиферативные свойства против клеточных линий мезотелиомы мышей (A549) и человека (H2957), продемонстрировав значения IC₅₀ от 0.87 до 1.8 мкМ. Кроме того, новые соединения проявили селективность по отношению к раковым клеткам, оказавшись в 2.4-3.6 раз менее цитотоксичными в здоровых фибробластах лёгких. Разработанная методика также была использована для синтеза арилзамещённых бис-1,2,4-оксадиазолилфуроксанов **209b-l** из бисамидоксима фуроксандикарбоновой кислоты [48]. Незамещённый бис(1,2,4-оксадиазолил)фуроксан **209a** был получен циклизацией бисамидоксима **208** с триметилортоформатом в присутствии каталитических количеств эфира трёхфтористого

бора. Антипролиферативные свойства бисоксадиазолилфуроксанов менее выражены по сравнению с монопроизводными, но их действие оказалось более селективным по отношению к здоровым фибробластам лёгких. Индекс селективности для соединений **209d** и **209l** составил 5.7-9.0 при $IC_{50} = 3.0 \pm 0.4$ и 5.0 ± 0.6 мкМ соответственно относительно JU77.

Цианопиримидиновый фрагмент входит в состав многих фармакологически значимых соединений. Цианогруппа устойчива метаболически и по своему электронному эффекту эквивалентна карбонильной, карбоксильной группе или атомам галогенов. Её введение в противоопухолевые соединения может повысить их устойчивость в среде клетки и, как следствие, их активность. В работе [49] были получены гибридные соединения фуроксанов и цианопиримидинового фрагмента **212a-aq** из различных (6-фенил-5-цианопиримидин)тиоуксусных кислот **211**. Спиртовые производные фуроксанов **210a-l**, полученные в результате нуклеофильного замещения в БФСФ, присоединялись к кислотам при помощи реакций пептидного синтеза (Схема 32). Полученные гибриды продемонстрировали выраженную антипролиферативную активность против клеток линий рака желудка MGC-803, рака пищевода Eca-109, PC-3 и MCF-7, IC_{50} для соединения-лидера составила 0.95 мкМ по отношению к клеткам MGC-803.

В работе 2024 года был получен другой ряд гибридов цианопиримидинов и сульфонилфуроксана [50]: фуроксановые и цианопиримидиновые ядра были соединены через пиперидиновый линкер, который был синтезирован при помощи реакции нуклеофильного замещения между БФСФ и 4-гидроксипиперидином. Полученное соединение **213** было проалкилировано хлорцианопиримидином **214**, так были получены гибридные соединения **215a-al** (Схема 32). Многие из полученных соединений продемонстрировали высокую антипролиферативную активность против раковых клеток линий PC-3, MDA-MB-231, MGC-803 и A549, самой чувствительной линией оказалась линия PC-3. Было показано, что соединение-лидер, содержащее 3,4,5-триметоксифенильный заместитель ($IC_{50} = 0.82 \pm 0.08$ мкМ), индуцирует апоптоз по трем путям: воздействуя на митохондрии, при помощи генерации АФК и через активацию некоторых регуляторных белков.



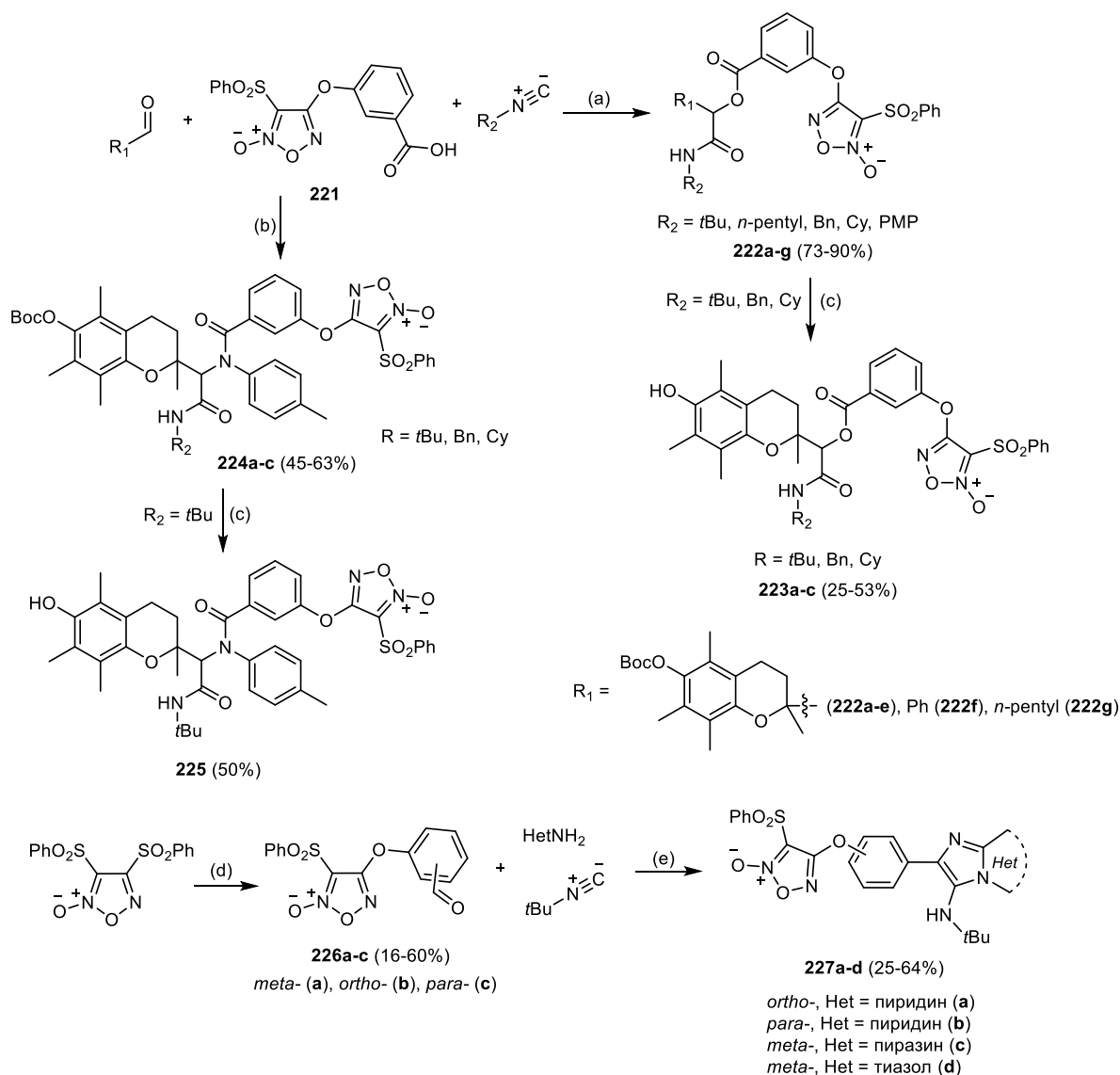
Реагенты и условия: (а) соответствующий диол или алканолламин, ТГФ, NaOH aq. 30%, 0°C; (b) NATU, DIPEA, ДМФА, r.t.; (c) 4-гидроксиперидин, NaOH aq. 30%, ТГФ, 0°C; (d) K₂CO₃, ДМФА, r.t.

Схема 32. Получение фуруксановых гибридов с цианопиримидиновым фрагментом

В работе [51] были синтезированы и изучены гибриды фуруксанов и хинолинов **217a-j** (Схема 33). Для создания линкеров различные диолы были присоединены к БФСФ, и полученные спиртовые производные **216a-e** были проацилированы хинолинкарбоновыми кислотами при помощи EDCI. Известно, что производные хинолинов способны ингибировать фермент топоизомеразу I, что помогает подавить быстрое деление раковых клеток. Фуруксано-хинолиновые гибриды проявили хорошую и селективную антипролиферативную активность микро- и субмикромолярного уровня по отношению к раковым клеткам линий HCT-116, MCF-7, A549, а также по отношению к адриамицин-резистентной линии MCF-7/ADR.

соединений при помощи трёх- и четырёхкомпонентных реакций Пассерини и Уги, причём протоколы были оптимизированы согласно принципам зелёной химии (Схема 34). α -Ацилоксиамиды **222a-g** были получены реакцией Пассерини между альдегидами, 4-(3-карбоксифенокси)-3-(фенилсульфонил)фуроксаном **221** и различными изонитрилами с практически количественным выходом при 60°C при микроволновом облучении в закрытом сосуде без растворителя. Для получения продукта реакции Уги к тем же исходным соединениям был добавлен *para*-толуидин. Однако селективного образования аддукта Уги добиться не удалось, удалось лишь получить приемлемое соотношение продуктов реакций Уги и Пассерини 1.8:1 с общим выходом в 91% при микроволновом облучении в закрытом сосуде при 60°C в этаноле. С некоторых из полученных аддуктов была удалена *tert*-бутоксикарбонильная защита при помощи кипячения или микроволнового облучения с относительно безопасным для окружающей среды 2,2,2-трифторэтанолом. Его использование было также продиктовано наличием чувствительных к кислотам фрагментов в молекулах. Аддукты Пассерини **222f-g** и **223a** и Уги **224a** и **225** представляют собой мощные противоопухолевые агенты, проявляя значения GI₅₀ по отношению к раковым клеткам шести клеточных линий в диапазоне 0.021-5.8 мкМ. Антипролиферативная активность коррелирует с уровнем NO-донорных способностей соединений и нивелируется в присутствии гемоглобина, поглощающего оксид азота. Исследования на здоровых человеческих кератиноцитах HaCaT показали, что соединения **222g** и **224c** селективны в отношении раковых клеток. Стоит отметить, что активность незащищённых соединений **223** и **225** и защищённых **222a-g** и **224a-c** отличается не слишком значительно, при том, что синтетически последние являются более доступными.

В работе 2022 года этой же группы была получена новая серия фуроксановых гибридных соединений, полученных реакцией Гребке-Блэкбёрна-Бьенайме (ГББ), которая является вариацией реакции Уги [55]. Эта трёхкомпонентная реакция протекает между альдегидом, аминоксидом и изонитрилом и приводит к образованию производных замещенного конденсированного имидазола – ценного гетероциклического ядра (Схема 34). Работа впервые описывает реакцию ГББ с фуроксановыми производными. В качестве оптимальных и зелёных условий реакций было выбрано нагревание при 50°C в закрытом сосуде в этаноле с каталитической добавкой трифторуксусной кислоты. Для синтеза 4-формилфенокси-3-фенилсульфонилфуроксанов **226** было изучено два набора условий: в «зелёных» условиях, в 2-метилтетрагидрофуране в присутствии водного раствора NaOH, замещение прошло с выходом 28%. В менее «зелёных» условиях, в ДХМ в присутствии ДБУ, реакция прошла с выходом 60%. Выбор был сделан в пользу более «зелёных» условий, несмотря на проигрыш в выходе.



Реагенты и условия: (a) без растворителя, MW, 60°C; (b) *p*-TolNH₂, EtOH, MW, 60°C; (c) 2,2,2-трифторэтанол, Δ или MW, 100°C; (d) NaOH aq., 2-метилТГФ, r.t. или ДБУ, ДХМ, r.t.; (e) EtOH, ТФК, MW, 60°C.

Схема 34. Получение новых фуроксановых гибридов с антипролиферативными свойствами многокомпонентными реакциями Уги, Пассерини и Гребке-Блэкбёрна-Бьенайме

Фуроксановые гибриды **227a-d** проявили противоопухолевое действие по отношению к раковым клеткам линии T24 рака мочевого пузыря и рака простаты LNCaP. GI₅₀ полученных соединений по отношению к клеткам T24 лежат в диапазоне 0.83-2.99 мкМ, имидазотиазольное производное **227d** проявило наименьший среди серии показатель GI₅₀=0.83 мкМ. Показатели GI₅₀ гибридов относительно рака простаты LNCaP несколько больше и сопоставимы с показателями цисплатина, однако соединение **227c** демонстрирует индекс селективности между раковыми и здоровыми клетками в 10 раз выше, чем цисплатин.

2.1.7. Известные противораковые агенты

В работе [56] была получена серия гибридов фенстатинового ядра и фуруксанов. Соединения **229-230(a-j)** были получены из БФСФ реакциями нуклеофильного замещения между спиртовыми группами фенстатина и диольных производных 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (Схема 35). Измерялась их антипролиферативная активность в отношении клеточных линий рака яичника A2780, рака молочной железы MDA-MB-231, рака прямой кишки HCT-116 и легочной аденокарциномы A549. По своим антипролиферативным свойствам новые соединения превзошли исходные фенстатин и бисфенилсульфонилфуруксан, но не превзошли цисплатин и паклитаксел.

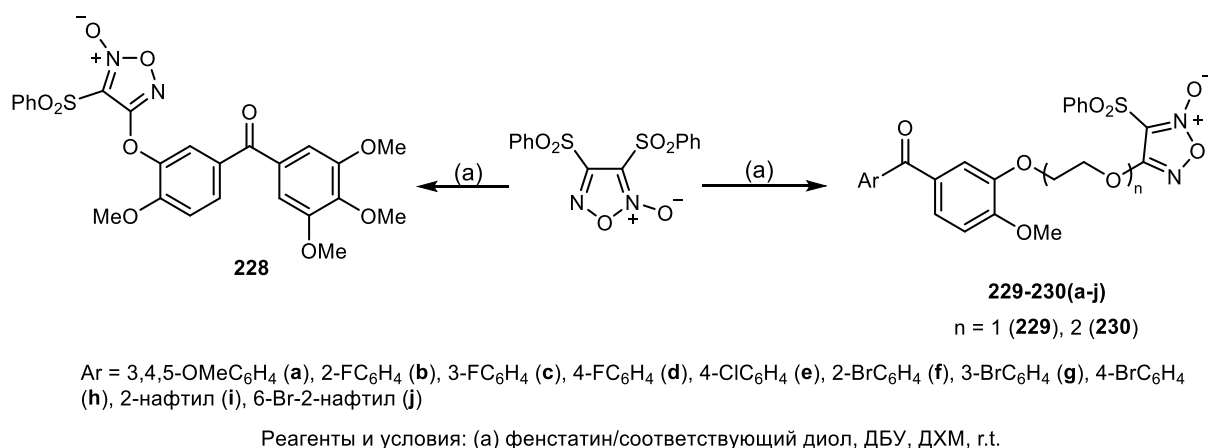
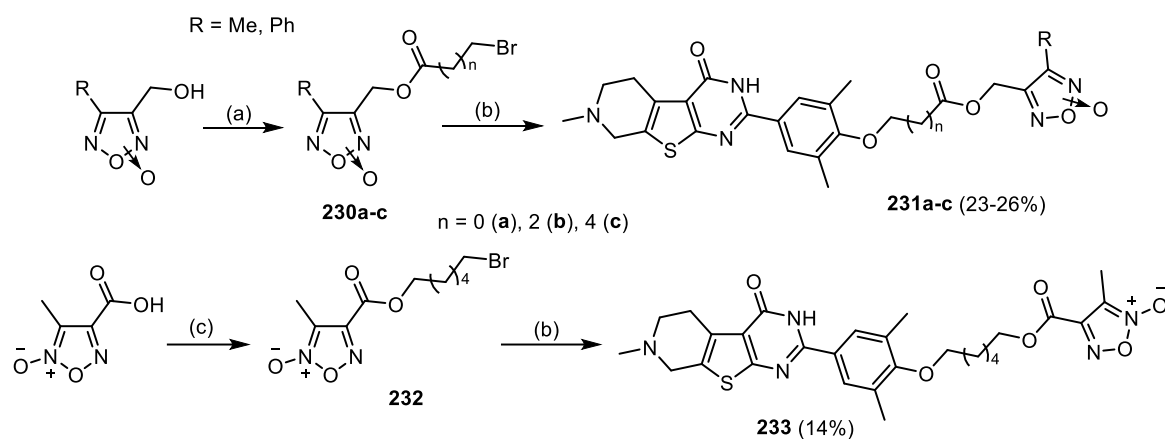


Схема 35. Получение молекулярных гибридов фуросана и фенстатина

В 2023 году в качестве потенциальных средств против рака яичника была получена серия гибридных фуроксановых соединений-ингибиторов белка BRD4 (bromodomain protein 4) на основе полученного ранее ингибитора BRD4 FL-411 тиено[2,3-*d*]пиримидиноновой природы [57]. BRD4 участвует в клеточном цикле и гиперэкспрессирован в клетках при некоторых видах рака простаты, молочной железы, колоректального рака и в том числе рака яичника. Гибридные соединения были получены из метил- и фенилфуроксанов с использованием гликолевых и ацилхлоридных линкеров (Схема 36). Полученные гибридные соединения проявили антипролиферативную активность микромолярного уровня по отношению к клеточным линиям рака яичника SKOV-3, OVCAR-3, SW626, ES-2 и A2780; SKOV-3 оказалась наиболее чувствительной. При этом активность гибридных соединений превзошла активность исходного тиенопиримидинона без NO-донорного фрагмента. Механистические биологические исследования показали, что действие соединения-лидера **231a** приводит к снижению экспрессии BRD4.

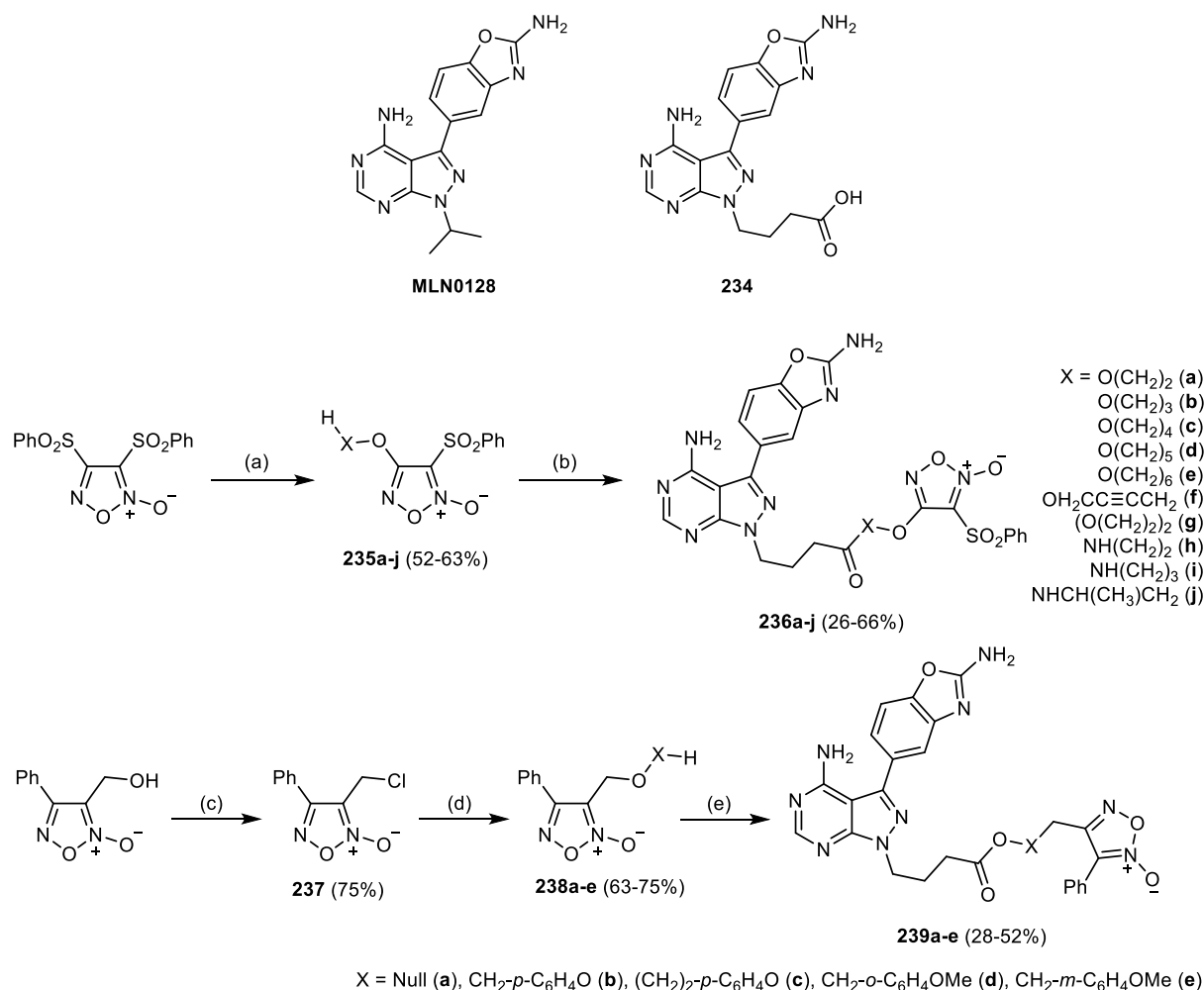


Реагенты и условия: (a) бромацетилбромид или бромбутирил/гексаноилхлорид, ТЭА, ДХМ, r.t.; (b) NaN, ДМФА, r.t.; (c) i. SOCl₂, ДМФА, Δ, ii. 6-бромгексан-1-ол, ТЭА, ДХМ, r.t.

Схема 36. Синтез молекулярных гибридов фуросана и ингибитора BRD4 FL-411

Каскад киназ PI3K/Akt/mTOR – это ключевой сигнальный путь в процессах пролиферации клеток, дифференцирования и апоптоза. Белок mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) – одна из ключевых киназ в этом каскаде. Нарушения в его регуляции характерны для некоторых видов рака, таких как рак печени, лёгких, молочной железы, острая миелоидная лимфома и глиобластома. Поэтому mTOR – одна из ключевых мишеней для поиска новых противораковых средств. NO может оказывать сильное влияние на клеточный цикл: известно, что эта молекула может регулировать несколько сигнальных путей клеточного цикла раковых клеток, в том числе, Akt и mTOR. Кроме того, оксид азота может оказывать положительное влияние на преодоление резистентности к химиотерапии, вызванной мутациями киназ и активацией обходных сигнальных путей. Таким образом, синергия mTOR-ингибиторов и NO-доноров может стать успешной стратегией для создания антипролиферативных средств для терапии рака. Работа 2023 года является первым примером создания гибридов ингибиторов mTOR (третьего поколения) и NO-доноров [58]. В качестве исходного ингибитора mTOR для гибридизации было взято клинически исследованное соединение пиразолопиримидинового ряда MLN0128. Авторами работы было получено два вида фуросановых гибридов: сульфонил- и фенилфуросаны. Линкеры были синтезированы из диолов при помощи реакций нуклеофильного замещения в БФСФ, либо их алкилированием 3-хлорметил-4-фенилфуросаном **237**, полученным из 3-гидроксиметил-4-фенилфуросана кипячением в SOCl₂ с пиридином. Полученные спиртовые производные фуросанов **235a-j** и **238a-e** были проацилированы кислотным производным MLN0128 **234** при помощи EDCI (Схема 37). Полученные соединения не превосходили по своим ингибиторным свойствам MLN0128, однако большинство из них проявляет значения IC₅₀ меньше 20 нМ. На полученном массиве соединений было установлено, что на активность ферментного связывания большее влияние оказывает

природа заместителя у фуросана, нежели природа линкера. Так, лучшее связывание с mTOR продемонстрировали фенилсульфонилзамещённые фуросаны **236a-j**. Также было установлено, что уровень NO-донорной активности коррелирует со сродством гибридных соединений к mTOR. Для соединений, лидирующих в ингибировании mTOR **236a-d,f-j** и **239a** была оценена антипролиферативная активность против трёх клеточных линий рака человека: HepG2, MCF-7 и HL-60 (промиелоцитарная лейкемия). Соединения **236a-d,f,g** продемонстрировали достаточно низкие значения IC₅₀ по отношению ко всем изученным клеточным линиям, сопоставимые со значениями для MLN0128 или ниже. Также, соединения **236c,d,f,g** проявили лишь лёгкую цитотоксичность на уровне 10 мкМ по отношению к здоровым клеткам. Соединение **236f** оказалось лидером как по антипролиферативным свойствам относительно всех изученных клеточных линий рака, так и по NO-донорным свойствам.

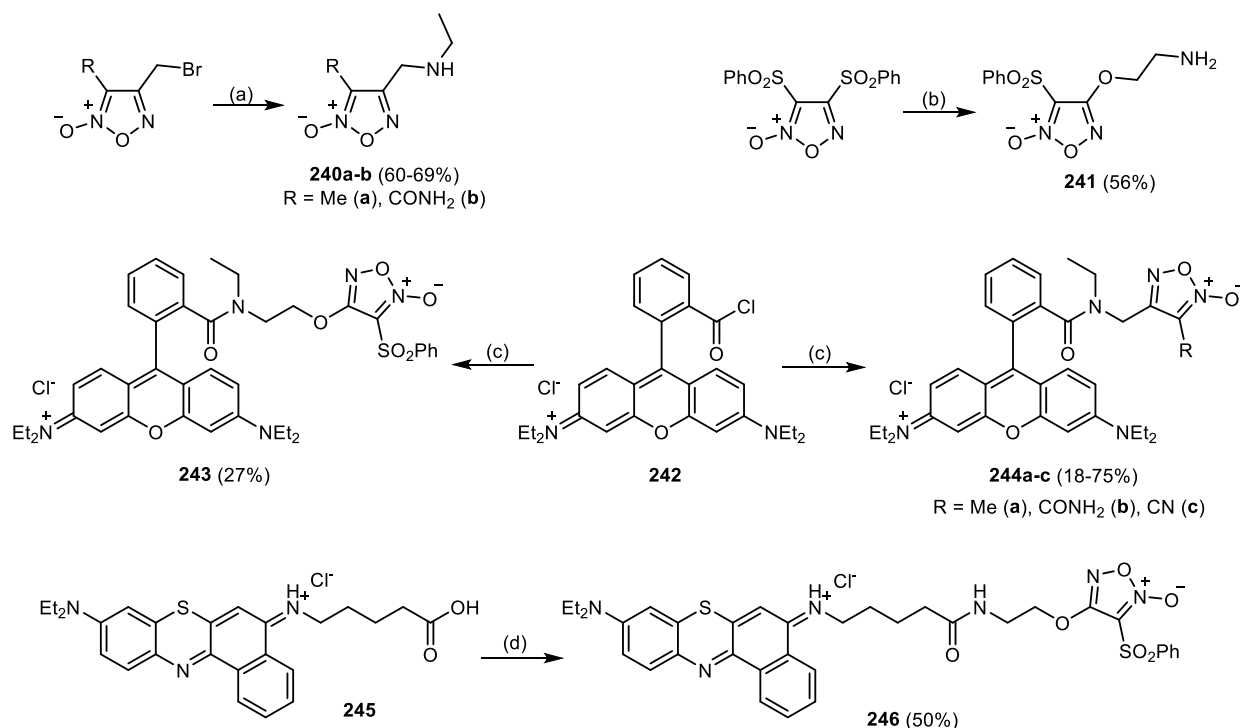


Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH aq. 25%, от 0°C до r.t.; (b) **234**, EDCI, ДМАП, ДМФА, r.t.; (c) SOCl₂, пиридин, ДХМ, от 0°C до r.t.; (d) соответствующий диол, K₂CO₃, KI, MeCN, r.t.; (e) **234**, EDCI, ДМАП, ДМФА, r.t.

Схема 37. Получение mTOR-ингибирующих молекулярных гибридов фуросана и MLN0128

2.1.8. Другие соединения

Группой Gasco были синтезированы и изучены гибриды фуруксанов с митохондриальным зондом, родамином Б, и лизосомальным – фенотиазином [59]. Для создания линкеров к бромметилфуруксанам был присоединён этиламин, а также к БФСФ был присоединён аминоэтанол. Полученные аминопроизводные фуруксанов были проацилированы хлорангидридом родамина Б и кислотным производным фенотиазина при помощи EDC (Схема 38). Конфокальная микроскопия подтвердила, что $57\pm6\%$ митохондрий аккумулируют гибрид **243**, что является хорошим показателем. Таргетирование соединения **246** в лизосомы оказалось не таким эффективным, им окрашиваются только $39\pm5\%$ органелл. Гибридные соединения оказались более цитотоксичными, чем группа сравнения, не содержащая фуруксаны, причем их активность соотносится с показателями NO-донорности. Соединение **243** продемонстрировало самую высокую цитотоксичность по отношению к клеткам линии A549 в промежутке концентраций 1-50 мкМ.

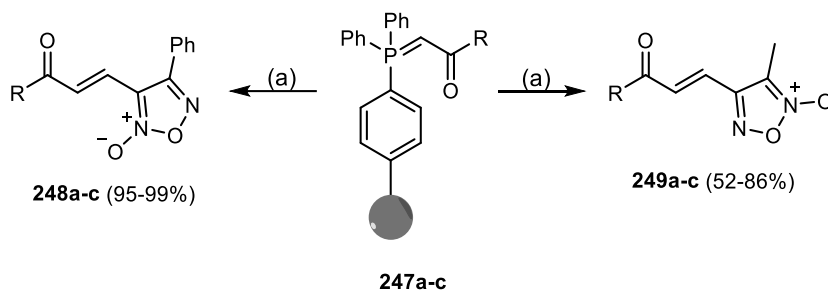


Реагенты и условия: (a) EtNH₂ аq. 70%, MeCN, r.t.; (b) этаноламин, NaH, ТГФ, 0°С; (c) **240a-b** или **241**, ТЭА, ДХМ, r.t.; (d) EDC⁺HCl, HOBT, ДМАП, ДМФА, r.t.

Схема 38. Получение молекулярных гибридов родамина Б и фенотиазина с фуруксанами

В работе [60] был получен ряд фуруксановых халконов **248-249** при помощи реакции Виттига с участием иммобилизованных на полимерном носителе илидов фосфора **247a-c** (Схема 39). Тесты *in vivo* показали, что полученные конъюгаты обладают индукционным действием на ферменты второй фазы и при этом не обладают мутагенным действием, что

делает их перспективным материалом для разработки противоопухолевых хемопревентивных препаратов.



R = Ph (a), 2-OHC₆H₄ (b), 2-naphtyl (c)

Реагенты и условия: (a) соответствующий фуроксанкарбальдегид, THF, r.t.

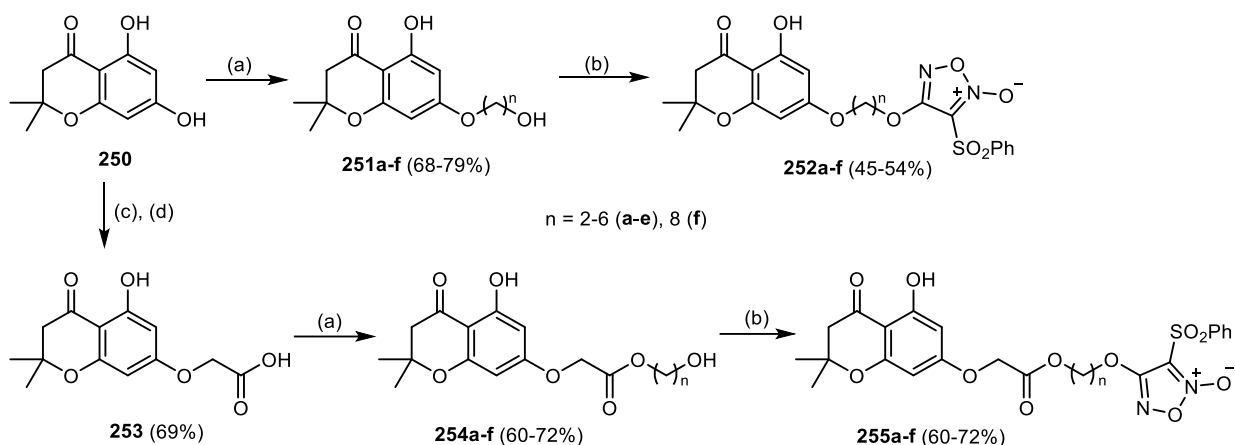
Схема 39. Получение фуроксановых халконов

2.2. Другие терапевтические агенты, созданные на основе фуроксанов

Одной из главных биохимических ролей оксида азота является его участие в каскаде растворимой гуанилатциклазы-циклического гуанозинмонофосфата (pГЦ-цГМФ): NO активирует pГЦ, которая катализирует синтез цГМФ. Это обуславливает вазодилататорное и антиагрегантное свойства оксида азота.

2.2.1. Антигипертензивные и ФДЭ-ингибиторные

Сигнальный путь pГЦ-цГМФ – одна из ключевых терапевтических целей для лечения гипертензии. Ферменты семейства фосфодиэстераз, особенно фосфодиэстераза 5 (ФДЭ5), катализируют распад цГМФ, являясь антагонистом оксида азота в этом сигнальном пути. Таким образом, ФДЭ5 ингибирует действие антигипертензивных препаратов. Идея объединения NO-доноров и ингибиторов ФДЭ5 легла в основу создания новых антигипертензивных агентов. В работе [61] были получены фуроксановые гибриды хроманона – природного флавоноида, обладающего, среди прочих, антигипертензивным и вазодилататорным действием. Его структура была задействована в разработке некоторых потенциальных ингибиторов ФДЭ5.

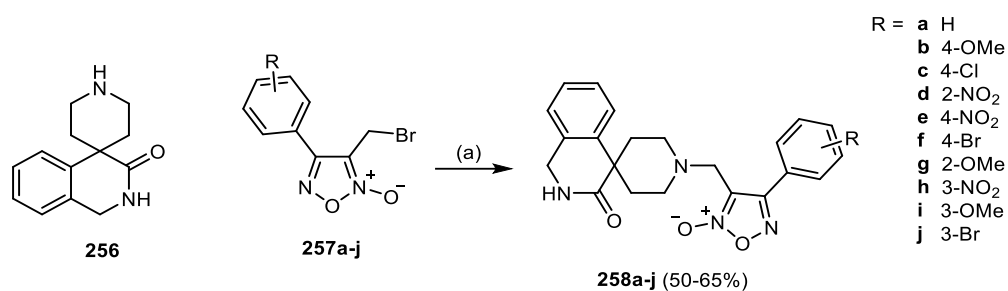


Реагенты и условия: (а) соответствующий бромалканол, K_2CO_3 , ацетон, Δ ; (б) БФСФ, ДБУ, ДХМ, r.t.; (с) метил-2-хлорацетат, K_2CO_3 , ацетон, Δ ; (д) NaOH, H_2O , ТГФ, Δ .

Схема 40. Получение гибридов хроманона и фуросана

Гибриды были получены из хроманона **250** и из его кислотного производного **253**, которое было получено при помощи реакции с метил-2-хлорацетатом и гидролиза полученного сложного эфира. Соединения **250** и **253** были проалкилированы различными бромсодержащими спиртами, затем из полученных спиртов реакцией нуклеофильного замещения с БФСФ были получены фуросановые гибриды **252a-f** и **255a-f** (Схема 40). Соединение **255c** проявило выдающуюся вазодилаторную активность в тестах на изолированной аорте, продемонстрировав $EC_{50} = 0.0215$ мкМ и степень вазодилатации $94.79 \pm 2.48\%$. Исследования цитотоксичности показали, что при концентрациях 5-25 мкМ это соединение не обладает выраженной токсичностью по отношению к здоровым клеткам. Соединения **252c** и **255b-d** продемонстрировали степень вазодилатации больше 90% при концентрациях до 1 мкМ, что соответствует практически полному релаксации аорты. Также молекулярный докинг, проведённый для **255c** позволяет предположить, что это соединение способно ингибировать ФДЭ5.

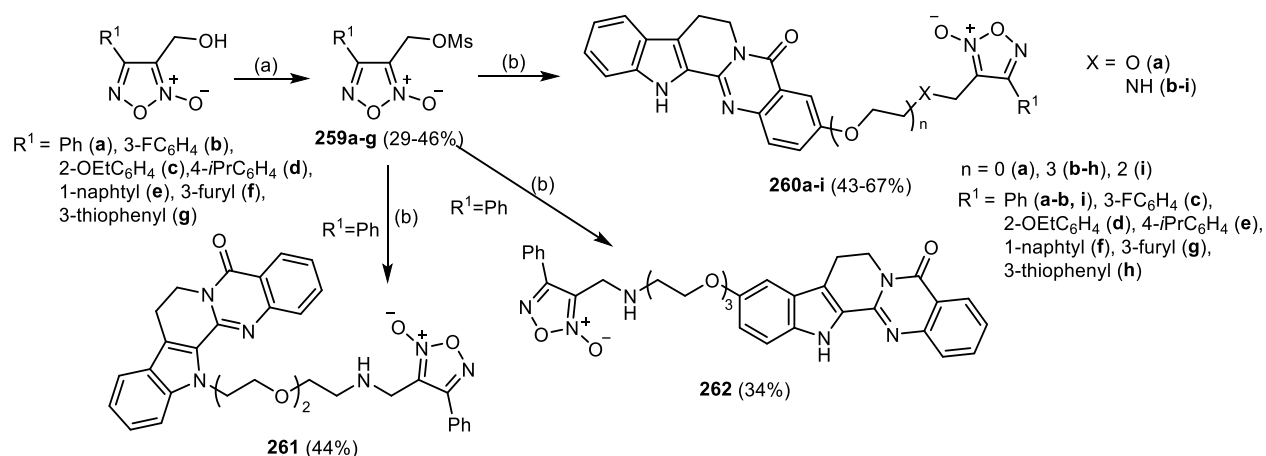
Ингибирование ФДЭ5 также лежит в основе действия препаратов против эректильной дисфункции, таких как силденафил. В работе [62] представлена молекулярная гибридизация спироизохинолинопиперидиновой структуры **256**, которая считается перспективным каркасом для разработки ингибиторов ФДЭ5, и фуросанов (Схема 41). Гидрохлорид **256** был проалкилирован арилбромметилфуросанами **257a-j**, что позволило получить ряд третичных аминов **258a-j**. По ингибиторным способностям соединение **258d** оказалось сопоставимо с силденафилом (1.50 мкМ и 1.43 мкМ для силденафила).



Реагенты и условия: (a) **256***HCl, ДМФА, ТЭА, r.t.

Схема 41. Синтез ФДЭ5-ингибиторных гибридов фуросана

Другой механизм антигипертензивного действия оксида азота задействует кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP) – один из самых мощных белково-вазодилаторов в организме. Синергия NO и H₂S в организме активирует сигнальный путь регуляции уровня CGRP (HNO-TRPA1-CGRP). Антигипертензивные фуросановые молекулярные гибриды были получены на основе хиразолоно-карболинового алкалоида рутеккарпина (Rut) [63]. Присоединение фуросана помогло улучшить его фармакологический профиль: обладая мощным действием на сердечно-сосудистую систему, рутеккарпин страдает от слабой биодоступности и токсичности. Три вида гибридов были получены реакциями нуклеофильного замещения между метилоксиметилфуросанами **259a-g** и азидо-(поли)этиленгликолевыми производными рутеккарпина (Схема 42). Вазодилаторный эффект почти для всех полученных гибридов превосходит эффект немодифицированного рутеккарпина. На примере соединения-лидера **260a** было показано, что такие гибриды действуют на два рецептора TRPV1 и TRPA1 одновременно, промотируя, таким образом, синтез CGRP по двум сигнальным путям, что помогает избежать развития толерантности. Открытие таких гибридов двойного действия – это хороший шаг в разработке мощных антигипертензивных препаратов, не вызывающих толерантности.

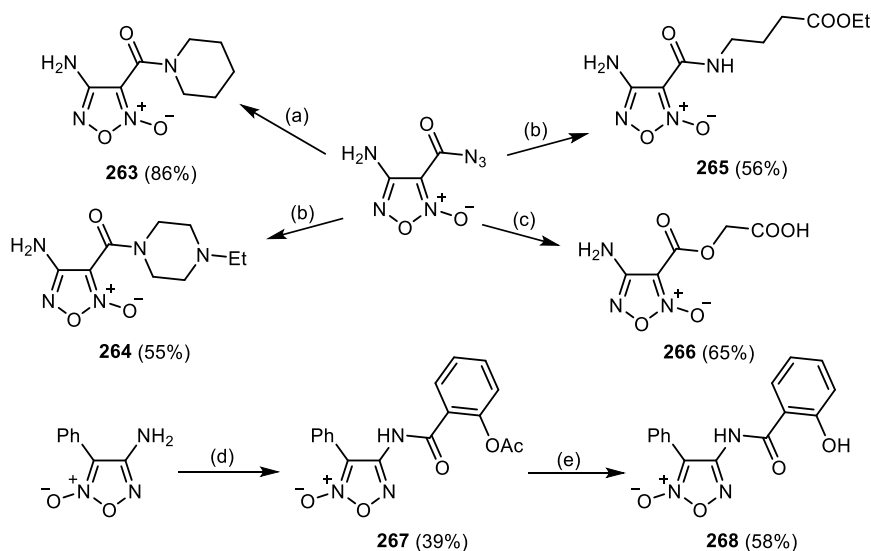


Реагенты и условия: (a) MsCl, ТЭА, ДХМ, от 0°C до r.t.; (b) Rut-амин, K₂CO₃, MeCN, 60°C;

Схема 42. Получение гибридов фуруксана и рутекарпина

2.2.2. Антиагрегантные и NO-донорные

В 2018 году была получена серия антиагрегантных агентов на основе фуруксанов **263-266** при помощи реакций нуклеофильного замещения между 4-амино-3-азидокарбонилфуруксаном и пиперидином, *N*-этилпиперазином, этиловым эфиром γ -аминомасляной кислоты и гликолевой кислотой. Также фуруксанный гибрид аспирина **267** был получен прямым ацилированием 4-амино-3-фенилфуруксана хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты, и соединение **268** было получено деацетилированием полученного амида (Схема 43). Тесты *in vitro* показали, что полученные гибриды действуют селективно против агрегации тромбоцитов, вызванной адреналином, и не проявляют токсичности. Фуруксанные производные **266** и **267** обладают антиагрегационным эффектом, сопоставимым с эффектом от 4-гидроксиметилфуруксан-3-карбоксамида (CAS1609) – одного из наиболее перспективных и изученных фуруксанов с вазодилаторным и антиагрегационным действием. [64].



Реагенты и условия: (a) пиперидин или *N*-этилпиперазин, ТГФ-Н₂О, r.t.; (b) этил-γ-аминобутират гидрохлорид, Na₂CO₃, ТГФ-Н₂О, r.t.; (c) гликолевая кислота, ДБУ, ТГФ-Н₂О, r.t.; (d) хлорангидрид аспирина, Н₂SO₄ (кат.), MeCN, r.t.; (e) ТФК, Н₂О, 65°C.

Схема 43. Получение антиагрегантных фуроксановых гибридов

В работе нашей группы [65] были разработаны новые простые подходы к синтезу различных фуроксано-сиднониминных гибридов. Ключевой стадией в представленной серии синтезов является получение сиднонимина из α-аминонитрила при помощи последовательности реакций диазотирования и циклизации в присутствии NOBF₄. Аминонитрилы **270a-e** для первой серии гибридов были получены при помощи алкилирования аминоэтанольных производных фуроксанов бромацетонитрилом. Полученные в результате NOBF₄-опосредованной циклизации сиднонимины были проацилированы хлорангидридами различных карбоновых кислот. Для второй серии соединений **275a-f** в качестве субстратов для ацилирования были получены сиднонимины, не содержащие фуроксан, затем они так же были проацилированы хлорангидридами фуроксанкарбоновых кислот. Наконец, для единственного представителя третьей серии **276** исходный аминонитрил был получен из фуроксанкарбальдегида. Присоединение цианида, нитрозирование и ацилирование бензоилхлоридом проводилось в одnoreакторном режиме (Схема 44).

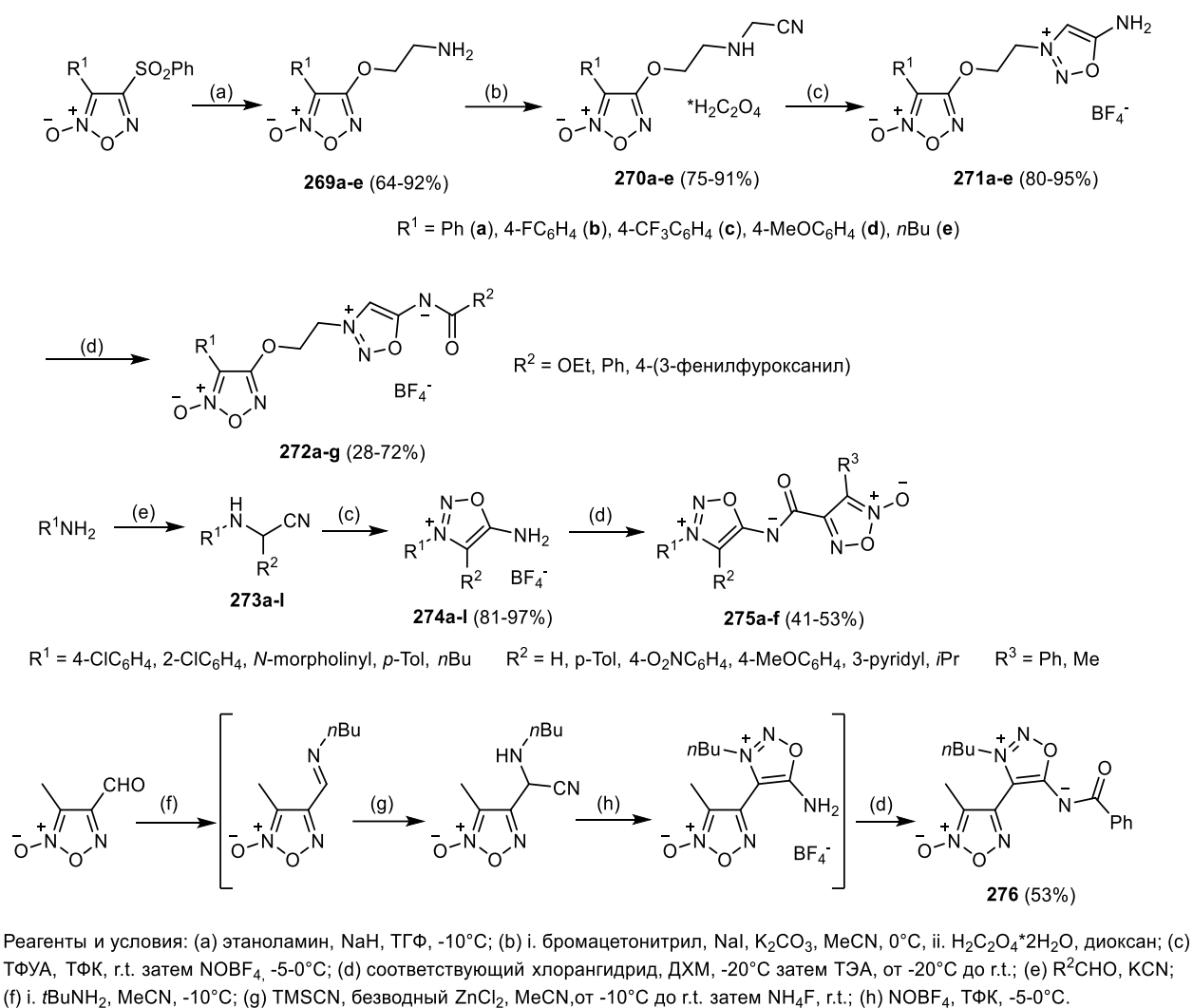


Схема 44. Получение фуроксанилсиднониминов

Для полученных гибридов была определена NO-донирующая активность. Практически все гибриды превзошли молсидомин – препарат сравнения из класса сиднониминов (6% NO). Оксиэтил-связанные соединения **272c,d,f** проявили NO-донорность 20-44%, аналогичные этоксикарбонильные производные **272a,b,e** – выдающиеся показатели в 102-160%, соединения **275a-f** и **276** также проявили хорошие показатели в 21-35%.

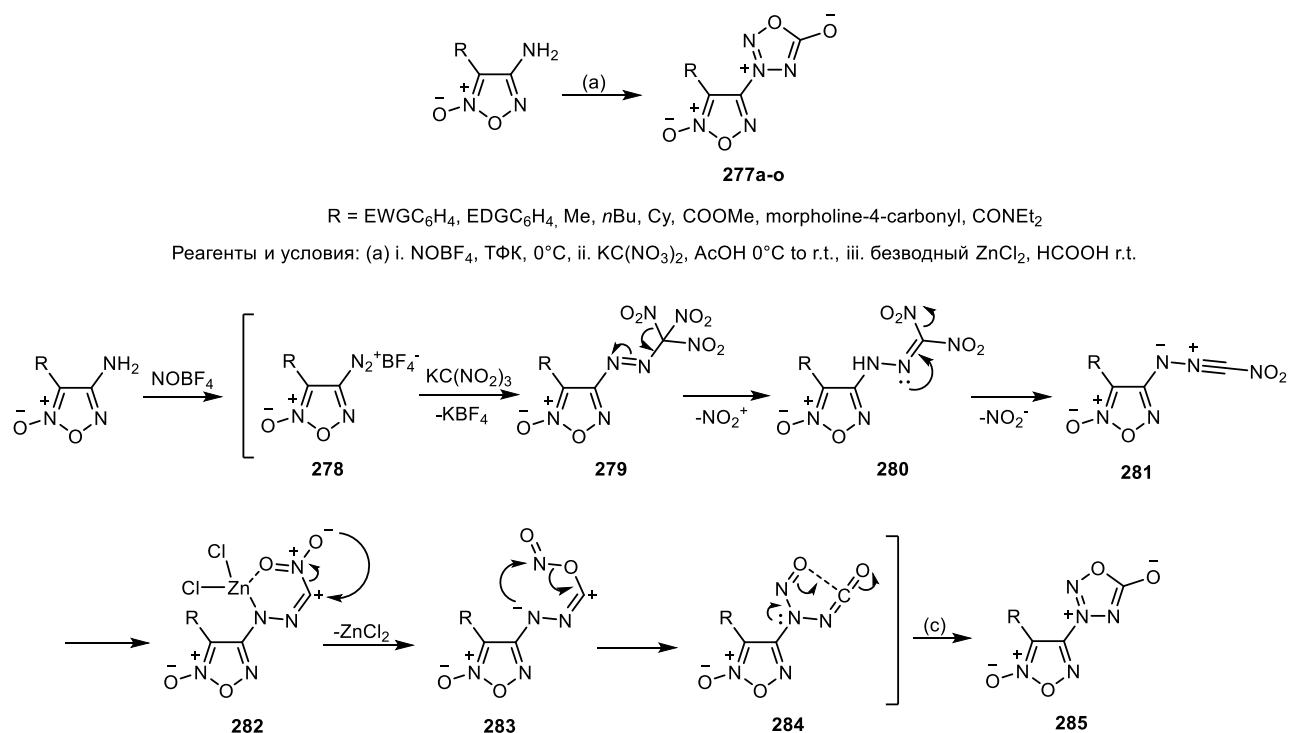


Схема 45. Синтез фуросанилазасиднонов и предполагаемый механизм реакции

В 2019 году был разработан одnoreакторный метод получения 1,2,5-фуросанилазасиднонов **277a-o** [66]. Диазотирование 4-аминофуросанов под действием NOBF₄ в трифторуксусной кислоте и последующее азосочетание с калиевой солью тринитрометана в присутствии хлорида цинка и муравьиной кислоты позволили получить азасидноны. Предполагаемый механизм реакции приведён на Схема 45. Диазониевая соль аминафуросана **278**, полученная диазотированием аминафуросана тетрафторборатом нитрозония, реагирует с калиевой солью тринитрометана, образуя азосоединение **279**. Элиминирование нитрогруппы и нитрит-аниона от **279** приводит к образованию нитрилимина **281**. Атом азота нитрилиминовой части и атом кислорода нитрогруппы координируются по кислоте Льюиса, образуя хелат **282** (вместо кислоты Льюиса может выступать протон), что промотирует нитро-нитритную перегруппировку. Затем внутримолекулярный перенос нитрозогруппы с последующей циклизацией интермедиата **284** завершает образование азасиднона **285**. Азасидноны, как и фуросаны, являются NO-донорными фрагментами, поэтому полученные гибридные гетероциклы представляют хорошую перспективу для создания NO-донорных препаратов. Фуросанилазасидноны с ароматическими заместителями обладают довольно мощными NO-донорными способностями (39-94%), немного уступают им гибриды с алифатическими заместителями (29-37%), оставаясь сопоставимыми по уровню активности с CAS-1609. Фуросанилазасидноны, содержащие дополнительные функциональные группы обладают

выдающимися параметрами, донируя до 195% оксида азота. Показатели выше 100% подтверждают участие обоих гетероциклов в генерации оксида азота.

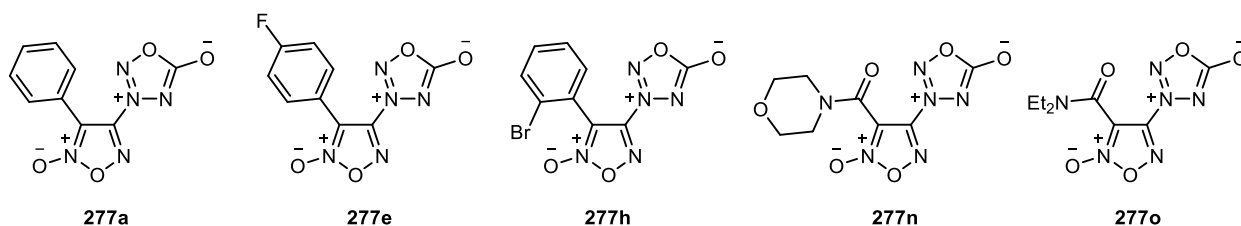


Схема 46. Фуроксанилазасидноны, для которых были определены антиагрегантные свойства

Для пяти соединений из полученного ряда были оценены антиагрегантные свойства (Схема 46) [67]. Фуроксанилазасидноны **277a,e,h,n,o** продемонстрировали практически полное ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванной действием АДФ и адреналина, которые считаются одними из главных агентов, провоцирующих тромбообразование. Действие изученных фуроксанилазасиднонов подавляет агрегацию тромбоцитов почти полностью, что является редким эффектом для антиагрегантных средств. Полученные соединения оказались более эффективными, чем CAS-1609. Кроме того, изучение разложения фуроксанилазасиднонов позволяет предположить, что основным продуктом их биodeградации является нетоксичная для живых организмов бензойная кислота. Также ни одно из изученных соединений не проявило цитотоксичности по отношению к гибридным клеткам эндотелия EaHy 926. Всё это делает полученные фуроксанилазасидноны крайне перспективными материалами для разработки антиагрегантных препаратов.

Из азиδοкарбонилфуроксана в 2024 году нашей группой были получены новые конденсированные фуроксанотриазиноны **287a-h** [68]. Тандем реакций диазотирования и циклизации фуроксановых амидов позволил получить серию новых NO-донорных агентов. Амидные производные фуроксанов были получены нуклеофильным замещением азидной группы в 4-амино-3-азиδοкарбонилфуроксане (Схема 47). Бутилзамещённый триазинон **287f** проявил хорошее значение NO-донорной активности – 37% NO.

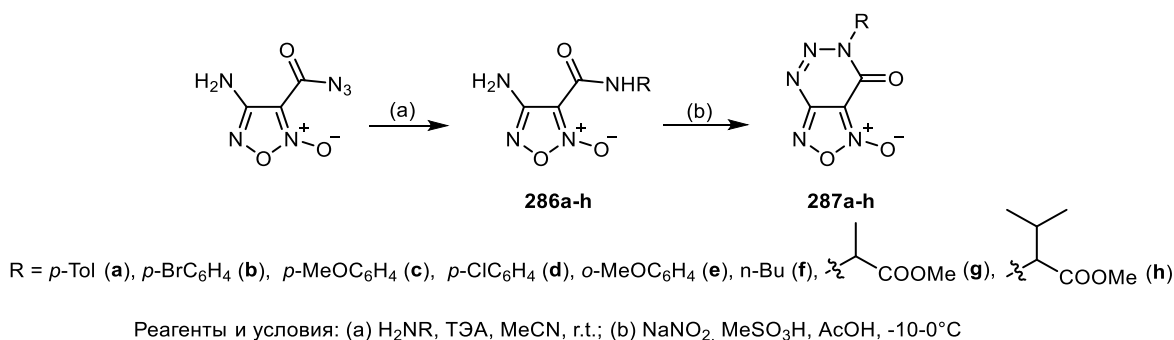
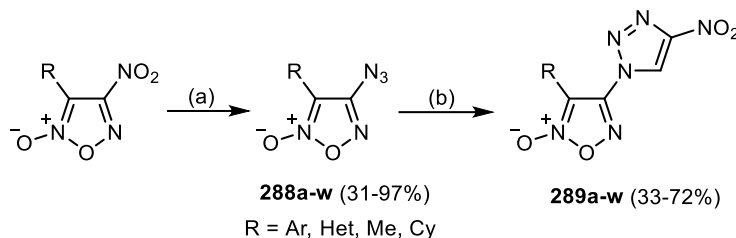


Схема 47. Получение конденсированных фуроксанотриазинонов

Также в 2023 году нашей группой был получен ряд 4-(4-нитро-1,2,3-триазилил)фуроксанов при помощи реакции [3+2]-циклоприсоединения между 4-

азидофуроксанами **288a-w** и диметиламинонитроэтиленом в присутствии каталитических количеств ПТСК [69]. Азидофуроксаны получали при помощи реакции соответствующих нитрофуроксанов с азидом натрия (Схема 48). Разработанная методика получения 4-(4-нитро-1,2,3-триазилил)фуроксанов работает на широком ряде субстратов и полностью региоселективна. Некоторые из полученных триазилилфуроксанов оказались мощными NO-донорами, выделяя до 72% оксида азота.



Реагенты и условия: (a) NaN₃, ДМСО, r.t.; (b) *N,N*-диметиламинонитроэтилен, ПТСК, MeCN, Δ.

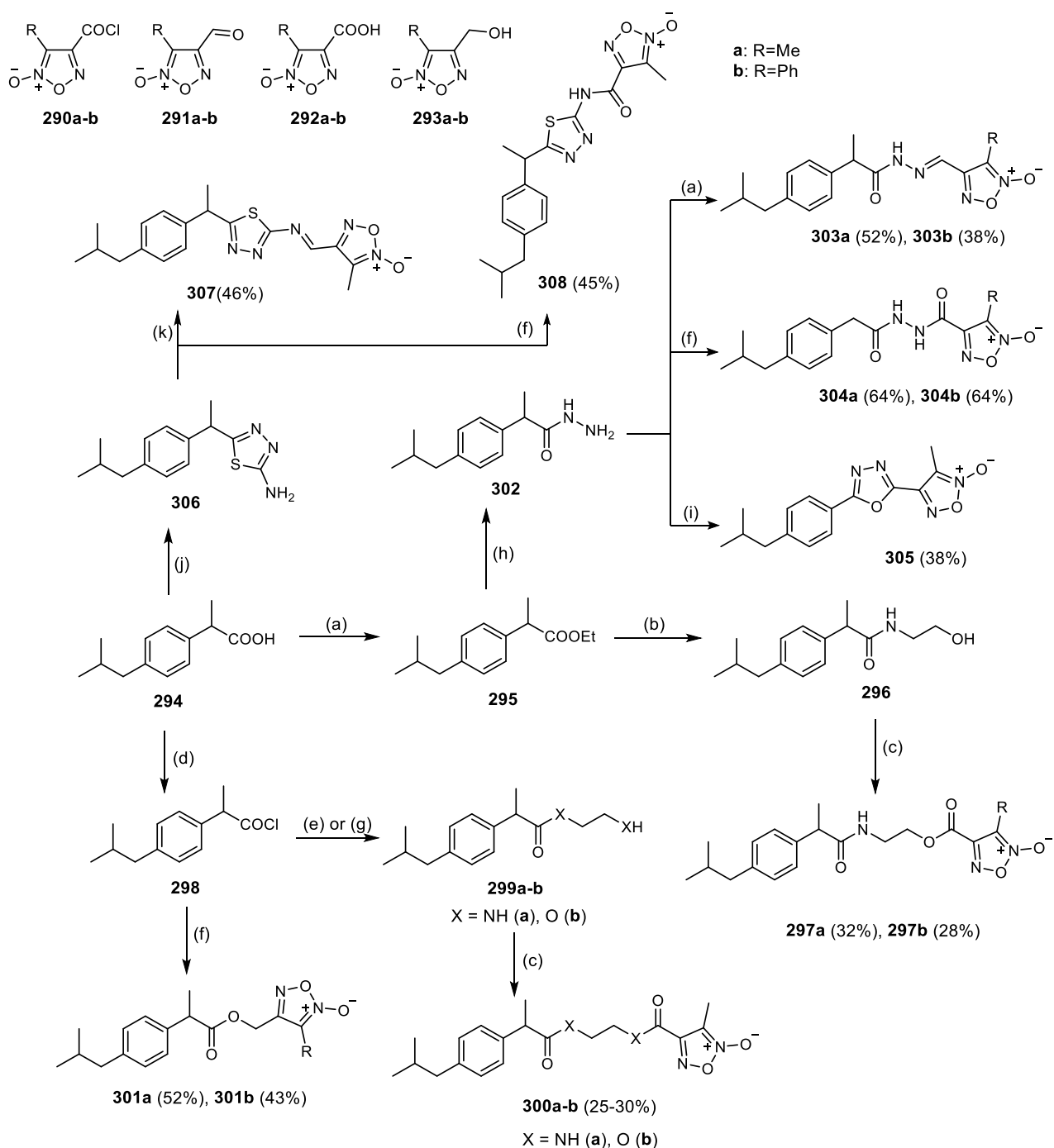
Схема 48. Получение новых 1,2,3-триазольных производных фуроксана

Присоединение NO-донорного фрагмента к НПВС позволяет преодолеть их побочные эффекты, обусловленные взаимодействием с ЦОГ-1, которая принимает участие в синтезе простагландинов, регулирующих нормальное функционирование слизистых ЖКТ.

2.2.3. Противовоспалительные

В работе [70] было получено 13 новых фуроксановых производных ибупрофена, одного из самых распространённых НПВС. Для создания гибридов были использованы как линейные, так и гетероциклические линкеры. Синтез гибридов проводился по нескольким стратегиям. Реакцией этерификации ибупрофена был получен сложный эфир **295**, из которого были получены гидразид **302** реакцией с гидразин-гидратом и *N*-гидроксиэтиламидное производное **296**. Из гидразида были получены основания Шиффа **303a-b** конденсацией с метил- и фенилфуроксановыми альдегидами **291a-b**, смешанные гидразиды **304a-b** были получены ацилированием **302** хлорангидридами фуроксанкарбоновых кислот **292a-b**, и 1,3,4-оксадиазол **305** был получен кипячением **302** с метилфуроксанкарбоновой кислотой в оксихлориде фосфора. В свою очередь, *N*-гидроксиэтиламидное производное **296** также было проацилировано хлорангидридами фуроксанкарбоновых кислот с образованием сложных эфиров **297a-b**. Ацилирование этиленгликоля и этилендиамина хлорангидридом ибупрофена **298**, а затем хлорангидридами фуроксанкарбоновых кислот позволило получить соединения **300a-b** с линейными линкерами. Прямое ацилирование гидроксиметилфуроксанов **293a-b**

хлорангидридом ибупрофена позволило получить гибриды **301a-b**. Наконец, циклизацией ибупрофена с тиосемикарбазидом было получено аминотиадиазольное производное **306**, из которого при помощи реакций с фуроксановым альдегидом и карбоновой кислотой были получены основание Шиффа **307** и амид **308** (Схема 49). Соединения **297a** и **304b** продемонстрировали выдающуюся противовоспалительную активность, обезболивающий эффект и пониженное по сравнению с ибупрофеном ulcerогенное действие. Высокая NO-донорность коррелирует с противовоспалительными свойствами. Было обнаружено, что при pH=1 полученные вещества неспособны выделять NO, что говорит о том, что фуроксаны стабильны в среде желудка, и подтверждает то, что гастропротекторные свойства оксида азота проявляются системно, а не местно. Предположительно, прямое (несистемное) раздражающее действие ибупрофена на слизистую ЖКТ может быть нивелировано модификацией кислотной группы. Соединения, содержащие сложноэфирные связи в линкере, не продемонстрировали снижения ulcerогенного эффекта по сравнению с ибупрофеном, вероятно, из-за гидролитической неустойчивости *in vivo*. Соединения с гетероциклическими линкерами и основание Шиффа не обладают хорошими показателями противовоспалительного, обезболивающего или ulcerогенного действия. Предположительно, причина в том, что в этих соединениях дезактивирована карбонильная группа ибупрофена, участвующая в связывании с ЦОГ-1.

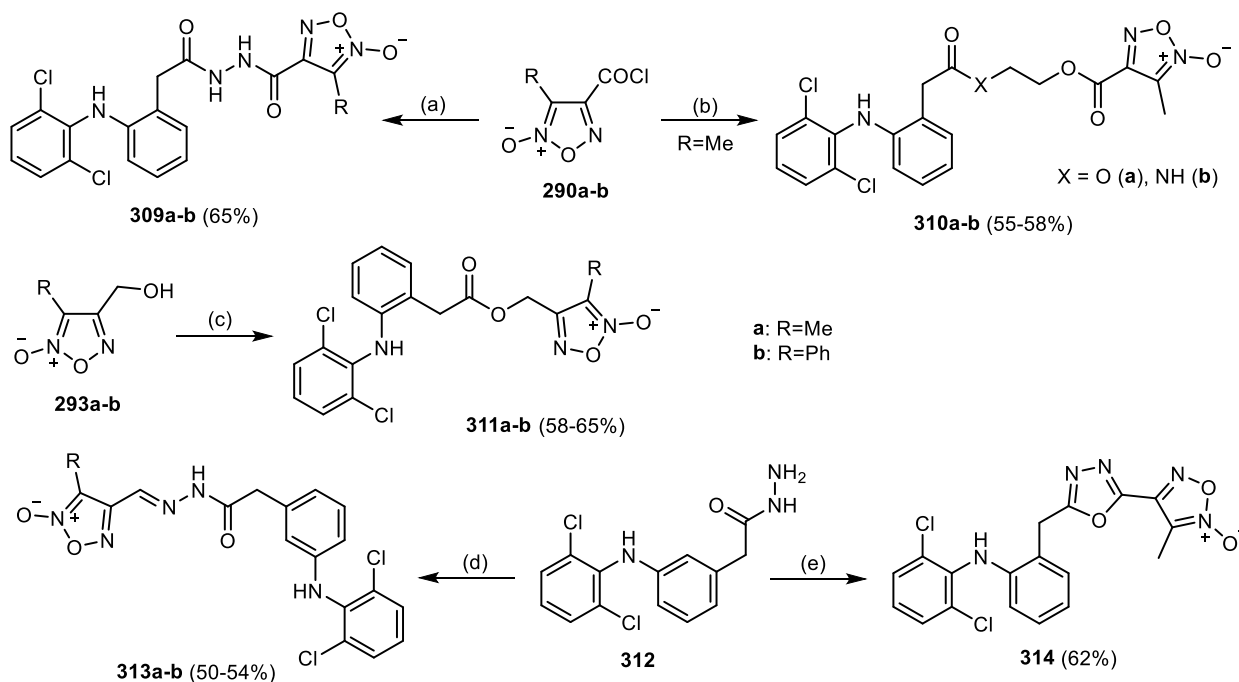


Реагенты и условия: (a) EtOH, конц. H_2SO_4 , Δ ; (b) этаноламин, ДХМ, Δ ; (c) **290a/b**, сухой ТГФ, сухой ДХМ, ТЭА, r.t.; (d) SOCl_2 , Δ ; (e) этиленгликоль, сухой ДХМ, 0°C ; (f) **290a/b** или **293a/b**, сухой толуол, ТЭА, r.t.; (g) i. этилендиамин, AcOH, **298**, r.t., ii. NaOH aq., pH=12; (h) N_2H_4 aq., Δ ; (i) POCl_3 , Δ ; (j) тиосемикарбазид, POCl_3 , Δ ; (k) EtOH, Δ .

Схема 49. Синтез молекулярных гибридов ибупрофена и фуросана

В 2016 году этой же группой была выпущена работа, в которой было получено девять новых фуросановых гибридов диклофенака [71]. Так же, как и в предыдущей работе, были получены смешанные гидразиды **309a-b**, соединения с окси- и аминоэтильным линкером **310a-b**, сложные эфиры **311a-b**, основания Шиффа **313a-b** и 1,3,4-оксадиазол **314** (Схема 50). Введение фуросана также помогло снизить ulcerогенность гибридных соединений, причём по своему противовоспалительному и обезболивающему действию соединения-

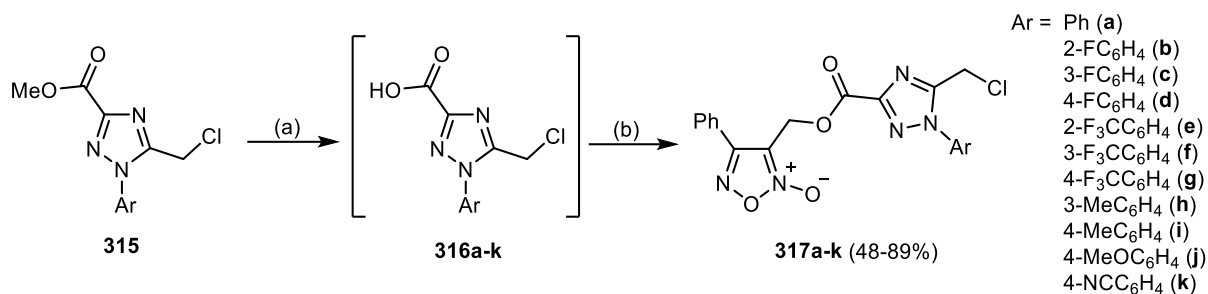
лидеры **310b** и **311a** оказались сопоставимыми с диклофенаком. Как и в случае ибупрофена, линкер с амидной связью оказался самым оптимальным.



Реагенты и условия: (a) ацетогидразид диклофенака, сухой толуол, r.t.; (b) аминоктанольное/этиленгликолевое производное диклофенака, сухой ДХМ, сухой ТГФ, ТЭА, r.t.; (c) хлорангидрид диклофенака, ТЭА, сухой толуол, от 0°C до r.t.; (d) **291a/b**, EtOH, конц. H₂SO₄, Δ; (e) **292a**, POCl₃, reflux.

Схема 50. Синтез молекулярных гибридов диклофенака и фуросана

Молекулярные гибриды фуросана и 1,2,4-триазола обладают противовоспалительными свойствами [72]. Соединения **317a-k** были получены реакциями ацилирования гидроксиметилфенилфуросана 1-арил-5-хлорметил-(1*H*)-1,2,4-триазол-3-карбоновыми кислотами **316a-k** при помощи бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинового хлорида (BOP-Cl) (Схема 51). Полученные соединения проявили хорошую противовоспалительную активность, по значениям IC₅₀ для ЦОГ-2 (5.7-15.3 мкМ) они сопоставимы с ЦОГ-2-селективным целекоксибом (16.5 мкМ). Соединение **317f** проявило выдающееся сродство и селективность к ЦОГ-2 (IC₅₀ = 0.05 мкМ, SI = 209, 142 для целекоксиба), а также, по данным гистологических исследований на мышах, не оказало разрушающего воздействия на слизистую желудка, что является существенным преимуществом перед целекоксибом.

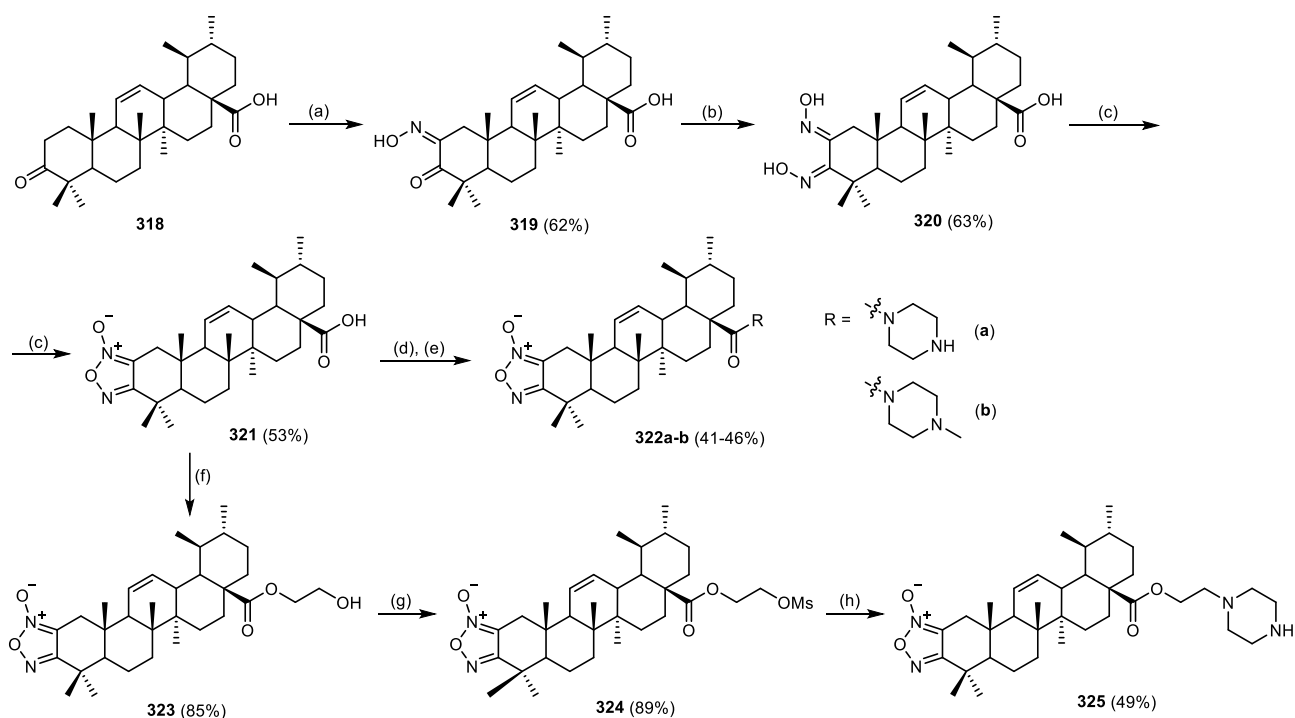


Реагенты и условия: (a) 1N HCl в диоксане, MW, 80°C; (b) 3-гидрокси-метил-4-фенилфуроксан, BOP-Cl, ТЭА, ДХМ, от 0°C до r.t.

Схема 51. Синтез фуроксано-триазольных гибридов с противовоспалительными свойствами.

Работа [73] направлена на создание противовоспалительных молекулярных гибридов урсоловой кислоты, природного пентациклического тритерпеноида, обладающего, среди прочих, перспективным действием против воспалений различного генеза. В качестве мишени в данной работе была использована индуцируемая NO-синтаза (iNOS), которая отвечает за синтез оксида азота в организме. Оксид азота является одним из медиаторов воспаления, поэтому ингибирование iNOS оказывает противовоспалительное действие. Таким образом, как ни парадоксально, действие полученных в этой работе фуроксановых молекулярных гибридов направлено на понижение уровня оксида азота в организме. Такой NO-опосредованный противовоспалительный эффект может быть направлен на лечение заболеваний, связанных с неконтролируемым хроническим воспалением (артрит, сахарный диабет второго типа, астма и т. д.). Исходная урсоловая кислота **318** была пронитрозирована изоамилнитритом в присутствии *трет*-бутилата калия, затем из кетооксима **319** был получен глиоксим **320**, циклизация которого в щелочной среде позволила получить конденсированную фуроксановую систему. Соединения **322a-b** были получены при помощи ацилирования пиперазина и *N*-метилпиперазина кислотой **321**, а в соединении **325** пиперазиновый фрагмент был присоединен через этиленгликолевый линкер. Пиперазиновый фрагмент был присоединен при помощи замещения мезильной группы (Схема 52). Клиническое применение урсоловой кислоты ограничено ввиду её токсичности и побочных эффектов. Введение фуроксана в её структуру позволило не только улучшить ингибирование iNOS, но и снизить токсичность. Ингибирование NO-синтазы для полученных соединений было оценено при помощи теста Грисса *in vitro* в клеточной линии RAW 264.7 (основная клеточная линия, используемая для иммунологических тестов). Соединение-лидер **322b** продемонстрировало 94.96% ингибирования высвобождения NO при концентрации 100 мкМ со значением IC₅₀ 8.58 мкМ, что превосходит позитивный контроль – урсоловую кислоту и гидрокортизон натрия сукцинат. Более того, выживаемость клеток составила 77.98% и IC₅₀ по отношению к здоровым клеткам превышает 100 мкМ, что позволяет назвать это соединение нетоксичным. Таким образом, введение

фуроксанового фрагмента позволило повысить эффективность и снизить токсичность урсоловой кислоты, как противовоспалительного агента.

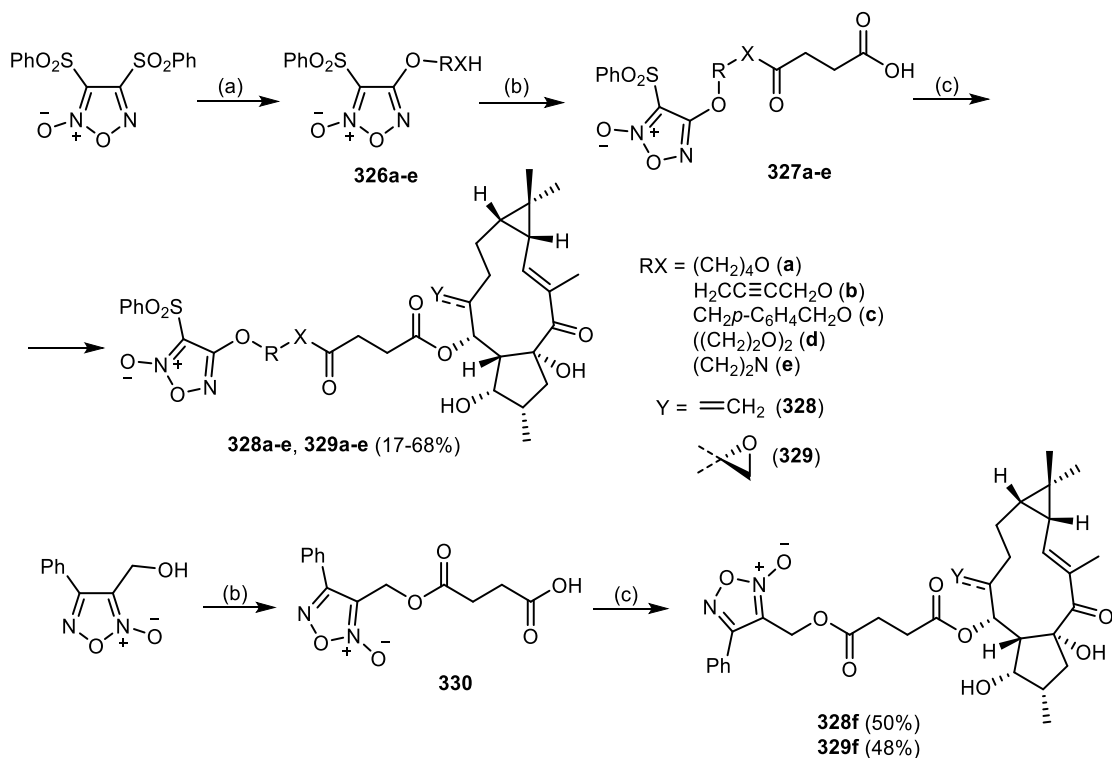


Реагенты и условия: (a) изоамилнитрит, *t*BuOK, *t*BuOH, r.t.; (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, пиридин, 110°C; (c) NaOH, EtOH, NaCl, r.t.; (d) оксалилхлорид, ДХМ, -5°C; (e) ТЭА, ДХМ, r.t.; (f) 2-хлорэтанол, K_2CO_3 , ДМФА, 60°C; (g) MsCl, пиридин, 10°C, r.t.; (h) пиперазин, K_2CO_3 , ДМФА, 60°C.

Схема 52. Синтез молекулярных гибридов фуроксана и урсоловой кислоты

Латиран — макроциклический дитерпеноид растительного происхождения, обладающий противовоспалительными свойствами: было обнаружено, что некоторые производные латирана ингибируют выработку оксида азота при липополисахарид-индуцированном воспалении (ЛПС-воспалении) в клетках RAW264.7. В работе [74] были получены фуроксановые гибриды латиранов — латиrola и эпоксилатиrola, как потенциальные противовоспалительные средства. Линкеры для гибридных соединений были синтезированы из двух фрагментов: сначала к БФСФ был присоединён соответствующий диол или этаноламин, затем дикарбоновый фрагмент при помощи реакции с сукциновым ангидридом. Реакции пептидного синтеза полученных соединений **327a-e** с латиrolом и эпоксилатиrolом позволили получить гибридные молекулы **328-329(a-f)**. Соединения **328f** и **329f** были получены из 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксана, в качестве линкера выступал только фрагмент, полученный из сукцинового ангидрида (Схема 53). Сульфонилфуроксановые гибриды проявили более выдающиеся противовоспалительные свойства, чем фенилфуроксановые: оценка биологических свойств показала, что соединение **329d** является отличным ингибитором выработки оксида азота при ЛПС-индуцированном воспалении в клетках RAW264.7, демонстрируя $\text{IC}_{50} = 0.38 \pm 0.18$ мкМ.

Стоит отметить, что в приведенных работах был исследован ряд азотсодержащих гетероциклов, и среди всех именно фуроксановые гибриды продемонстрировали лучший потенциал, как противовоспалительные агенты.

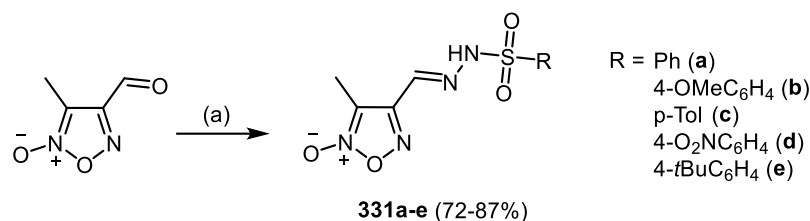


Реагенты и условия: (a) соответствующий диол или *N*-Вос-этаноламин, NaOH aq., ТГФ, r.t.; (b) сукциновый ангидрид, ДМАП, ТЭА, ДХМ, r.t.; (c) латирол или эпоксилатирол, EDCI, ДМАП, ДХМ, r.t.

Схема 53. Синтез молекулярных гибридов латранов и фуроксана

2.2.4. Антибактериальные

Известны примеры разработки дизайна новых антибактериальных соединений на основе фуроксанов. В этой области медицинской химии также находит применение подход молекулярной гибридизации. Будучи электронобогатой системой, фуроксановое кольцо служит в молекулярном дизайне хорошим отрицательно заряженным фрагментом. В работе [75] фуроксаны используются, как биоизостерные фрагменты карбоксильной группы. Опираясь на данные молекулярного докинга, авторы работы разработали фуроксановые сульфонилгидразоны, как потенциальные антибактериальные агенты. Ряд сульфонилгидразонов **331a-e** был получен конденсацией метилфуроксанового карбальдегида с арильными сульфонилгидразинами, и была оценена их активность против *E. Coli* (Схема 54). Соединение **331e** проявило высокую активность против *E. Coli*, хорошую селективность и низкую цитотоксичность.



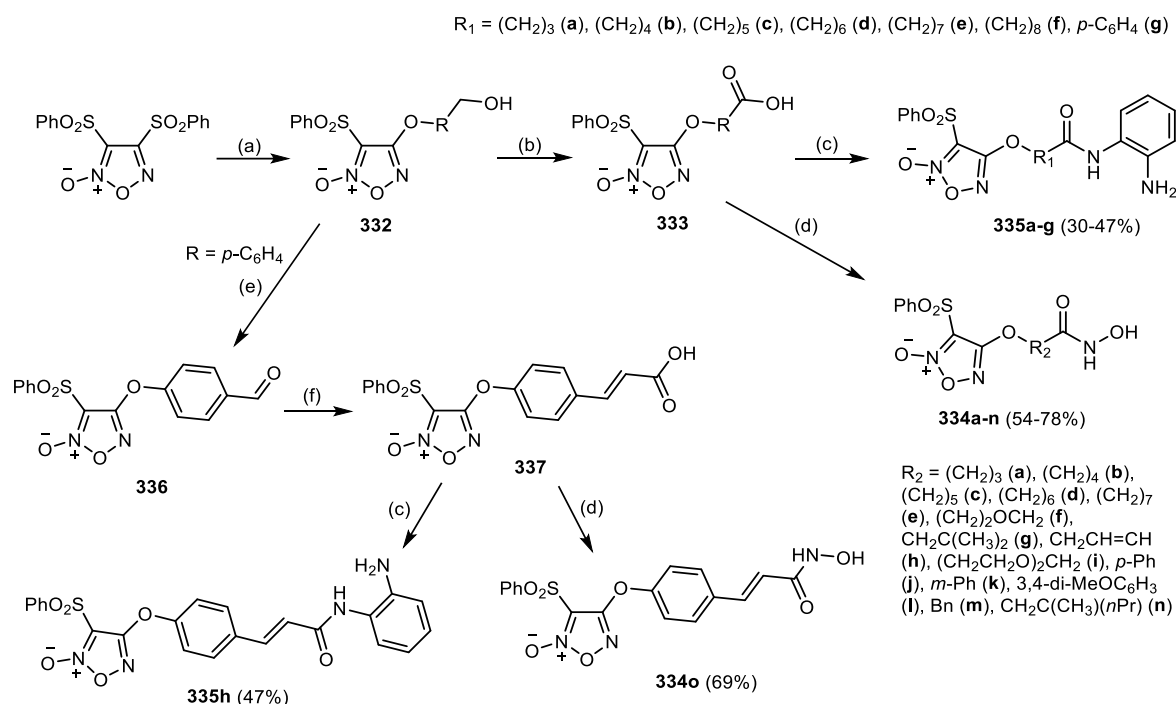
Реагенты и условия: (a) $\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$, MeOH, HCl, Δ .

Схема 54. Синтез фурансановых сульфонилгидразонов

Деацетилазы гистонов (HDACs) – семейство ферментов, играющих важную роль в посттрансляционных модификациях белков, удаляя ацетильные группы с остатков лизина в гистонах и белках другой природы. Деацетилирование гистонов лежит в основе механизма репрессии генов: удаление ацетильных групп приводит к более плотному сворачиванию хроматина, что останавливает экспрессию генов таких участков ДНК. Деацетилазы гистонов рассматриваются, как противораковые мишени, а их ингибиторы – как компоненты комбинированной противораковой терапии. Было обнаружено, что оксид азота благодаря своей нитрозирующей активности способен влиять на структуру и работу деацетилаз гистонов, поэтому синергия NO-доноров и HDAC представляет особый интерес для исследований.

2.2.5. Ингибиторы деацетилаз гистонов

В 2015 году была получена серия фенилсульфонилфурансановых гидроксаматов **334a-o** [76]. Гибридные соединения были получены из БФСФ. Продукты реакций нуклеофильного замещения между БФСФ и различными диолами **332** были окислены реагентом Джонса до соответствующих кислот. Реакция с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии изобутилхлоркарбоната позволила получить целевые гидроксаматы. Из спиртового производного с *para*-фенильным линкером был также получен соответствующий альдегид **336** окислением при помощи хлорхромата пиридиния. Затем присоединением малоновой кислоты с последующим декарбоксилированием была получена непредельная кислота **337**, из которой также был получен гидроксамат **334o** со стирильным линкером (Схема 55). Соединение-лидер **334c** с шестиатомным алкоксильным линкером проявило гораздо более мощную антипролиферативную активность по отношению к клеткам эритролейкемии человека HEL, чем клинический ингибитор деацетилазы гистонов воринонстат, причем добавление гемоглобина, поглотителя оксида азота, привело к умеренному снижению антипролиферативной активности, что демонстрирует роль оксида азота в проявленном эффекте. Соединение **334c** проявило исключительную селективность по отношению к HDAC6.



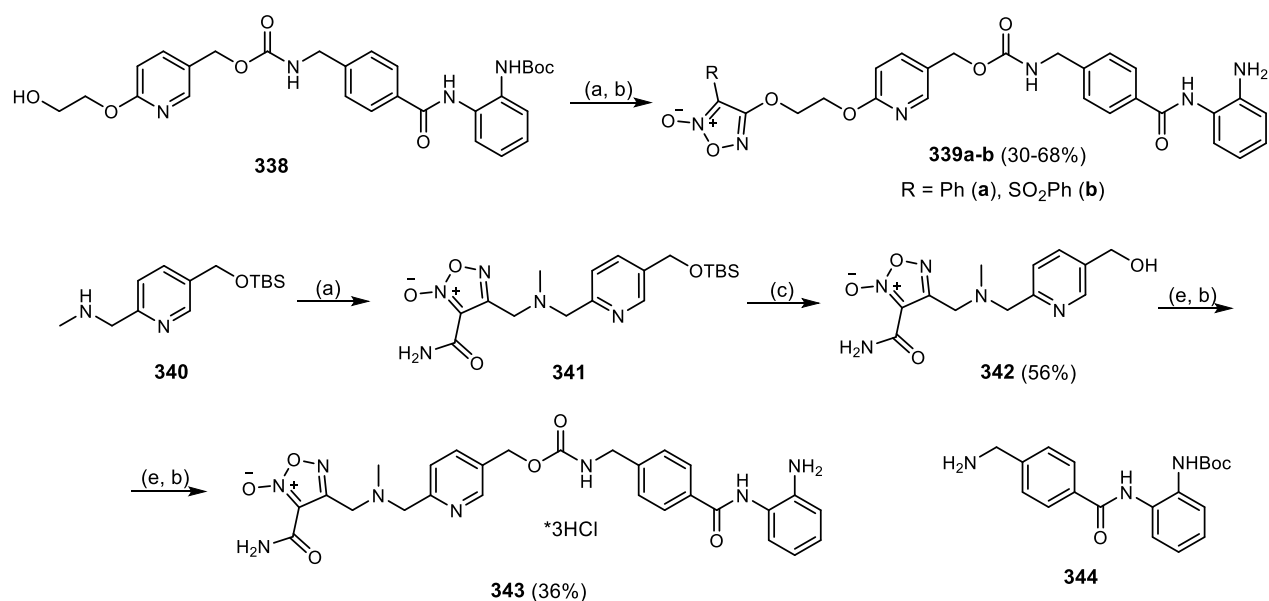
Реагенты и условия: (a) соответствующий диол, ТГФ, NaOH aq. 25%, 5°C; (b) реагент Джонса, ацетон, от 0°C до r.t.; (c) *o*-фенилендиамин, TBTU, ТЭА, ТГФ; (d) изобутилхлоркарбонат, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, ТЭА, ТГФ, MeOH, от 0°C до r.t.; (e) PCC, ДХМ, 0°C; (f) малоновая кислота, пирролидин, пиридин, Δ .

Схема 55. Получение HDAC-ингибиторов с фуроксановыми фрагментами

В 2020 году этой же группой были получены фуроксановые гибриды **335** с ингибитором деацетилазы гистонов I и II класса, MS-275 [77]. Пиридиновый фрагмент в структуре MS-275 был заменён на фуроксановый. Гибридные соединения были получены из БФСФ по схеме, аналогичной с получением гидроксаматных производных, на последней стадии *o*-фенилендиамин присоединяли к кислотам **333**, активированным ТБТУ. Так были получены амиды **335a-g**, амид **335h** был получен из неопределённой кислоты **337** (Схема 55). Трое из полученных соединений продемонстрировали значительное и селективное ингибирование HDAC I класса, а соединения **335c-e**, являясь самыми мощными NO-донорами из полученной серии, демонстрируют двойное действие, проявляя помимо ингибирования HDAC I противоопухолевое действие, и все гибридные соединения оказались более мощными, чем MS-275. Линия колоректального рака HCT116 оказалась наиболее чувствительной к действию полученных соединений.

В работе [78] также были получены фуроксановые гибриды MS-275 **339a-b** и **343**. Структура препарата была полностью сохранена. Этиленгликолевый линкер был изначально присоединен к пиридиновому фрагменту MS-275, затем БФСФ или фенилсульфонилфуроксан присоединяли к **338** реакциями нуклеофильного замещения (Схема 56). Для получения гибридных соединений с метиламинометильным линкером синтез структуры MS-275 был проведён с метиламинометильным пиридином **340**. На первой стадии к аминогруппе был присоединён 4-бромметилфуроксан-3-карбоксамид,

затем удаление защитной группы и присоединение аминсоединения **344** позволило получить гибрид **343**. Ингибиторные свойства полученных соединений по отношению к деацетилазе гистонов оказались сопоставимы с исходным пиридиновым производным. Однако также тесты *in vitro* показали, что новые гибриды обладают мощным вазодилататорным действием, значительно превосходящим этиленгликолевое производное БФСФ. В целом, было показано, что новые соединения обладают уникальным сочетанием свойств, ингибируя деацетилазы гистонов по двум разным механизмам, оказывая влияние на дифференцирование клеток и расширяя сосуды. Такое сочетание свойств может найти применение в терапии сердечно-сосудистых, нервно-мышечных патологий и различных воспалительных процессов.



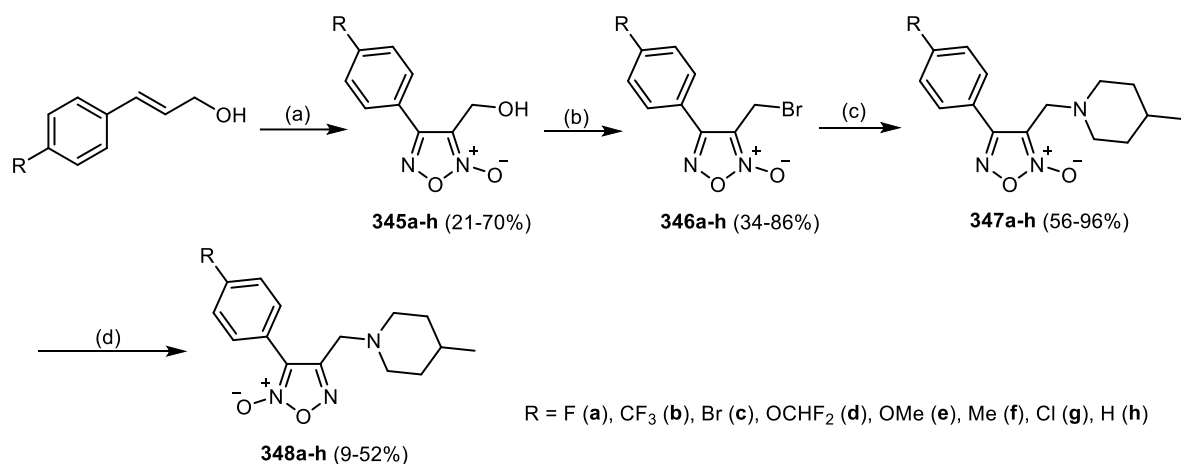
Реагенты и условия: (a) 3-фенил-4-сульфонилфуроксан, ДБУ, MeCN или БФСФ, ДБУ, ДХМ; (b) HCl в 1,4-диоксане, ТГФ, r.t.; (c) NaHCO₃, ацетон, 4-бромметилфуроксан-3-карбоксамид, r.t. (d) AcOH/ТГФ/H₂O (3:1:1), r.t.; (e) CDI, **344**, сухой ТГФ, r.t.

Схема 56. Получение молекулярных гибридов MS-275 и фуроксанов

2.2.6. Нейропротекторные

Терапевтических агентов для лечения нарушений функций ЦНС на основе фуроксанов известно немного: эта тема изучена не очень подробно. Между тем, NO выполняет важные нейропротекторные функции в мозговых тканях за счёт своего действия по пути рГЦ-цГМФ, который управляет нейропротекторными сигнальными каскадами. В 2018 году авторами статьи [79] была разработана и получена серия 3-арилфуроксанов с метилпиперидиновым фрагментом, введённым для увеличения биодоступности соединений. Серия 3-гидроксиметил-4-арилфуроксанов **345a-h** была получена нитрозированием коричных кислот с различными заместителями в фенильном кольце, затем реакцией Аппеля были получены соответствующие бромметилфуроксаны **346a-h**.

Дальнейшей реакцией алкилирования 4-метилпиперидина были получены 4-арилфуроксаны **347a-h**, которые затем были изомеризованы в 3-арилфуроксаны **348a-h** при кипячении в толуоле (Схема 57). Соединение **348a**, содержащее *пара*-фторфенильный заместитель, практически не реагировало на действие эндогенных тиолов. Тем не менее, тесты *in vivo* подтвердили, что его приём у мышей способствует снятию холинергической блокады памяти по NO/цГМФ зависимому механизму и также было показано, что оно проникает через гематоликворный барьер. Таким образом, будучи инертным по отношению к тиолам, которые считаются агентами разрушения фуроксанов и высвобождения NO, **348a** выступает как NO-миметик. Инертность фуроксанового гибрида в этом случае необходима для его стабильного действия в клеточной среде.



Реагенты и условия: (a) NaNO₂, AcOH/ДМФА = 1:1, 0-60°C ; (b) PPh₃, CBr₄, от 0°C до r.t.; (c) 4-метилпиперидин, ТЭА, от r.t. to 60°C; (d) толуол, Δ.

Схема 57. Получение фуроксанов с метилпиперидиновым фрагментом

Оксид азота выполняет несколько важных функций в работе ЦНС. Он участвует в регуляции синаптической пластичности, нейросекреции и циркадных ритмов. Стоит отметить, что, как и в случае с опухолевыми клетками, в зависимости от концентрации он может оказывать как нейропротекторное, так и нейротоксичное влияние. При высоких концентрациях NO является нейротоксином, особенно в условиях окислительного стресса. Но слабые NO-донорные препараты вполне способны оказывать нейропротекторное действие в ЦНС. В работе [80] были получены гибриды фуроксанов и тиакарбоцианинов, как потенциальные антинейродегенеративные агенты. В поисках новых безопасных антинейродегенеративных препаратов тиакарбоцианиновые красители были предложены, как ингибиторы тау агрегации. Их делокализованная π-система представляет собой обширный липофильный фрагмент, который позволяет им проникать через клеточные мембраны и накапливаться в клетках. Гибридные соединения тиакарбоцианинов и фуроксанов были получены в несколько стадий. Реакциями 2-метилбензотиазол-5-ола с 3-фенил-4-фенилсульфонилфуроксаном, БФСФ и 4-бромметилфуроксан-3-карбоксамидом

были получены конъюгаты **350**, **352** и **354**. Затем конденсация амида **355** с триэтилортоформиатом в присутствии пиридина позволила получить бисфуроксанный тиакарбоцианин **356**. Сочетание **350**, **352** и **354** с иммобилизованным гемицианином в присутствии уксусного ангидрида [81] позволило получить монофуроксанзамещенные гибриды **358a-c** (Схема 58). Полученные гибридные соединения обладают антинейродегенеративными свойствами тиакарбоцианинов и нейропротекторными свойствами, обусловленными наличием NO-донорного фуроксана в структуре. Все полученные гибриды активируют рГЦ, что приводит к индуцированию синтеза цГМФ в клетках hCMEC/D3, при этом демонстрируют низкую цитотоксичность по отношению к клеткам эндотелия микрососудов мозга человека. Также они проявляют способность ингибировать агрегацию белка A β ₄₂ и тау агрегацию, и было показано, что фенилфуроксанпроизводное **358a** защищает синаптическую пластичность от A β ₄₂-индуцированного повреждения при долговременной потенциации.

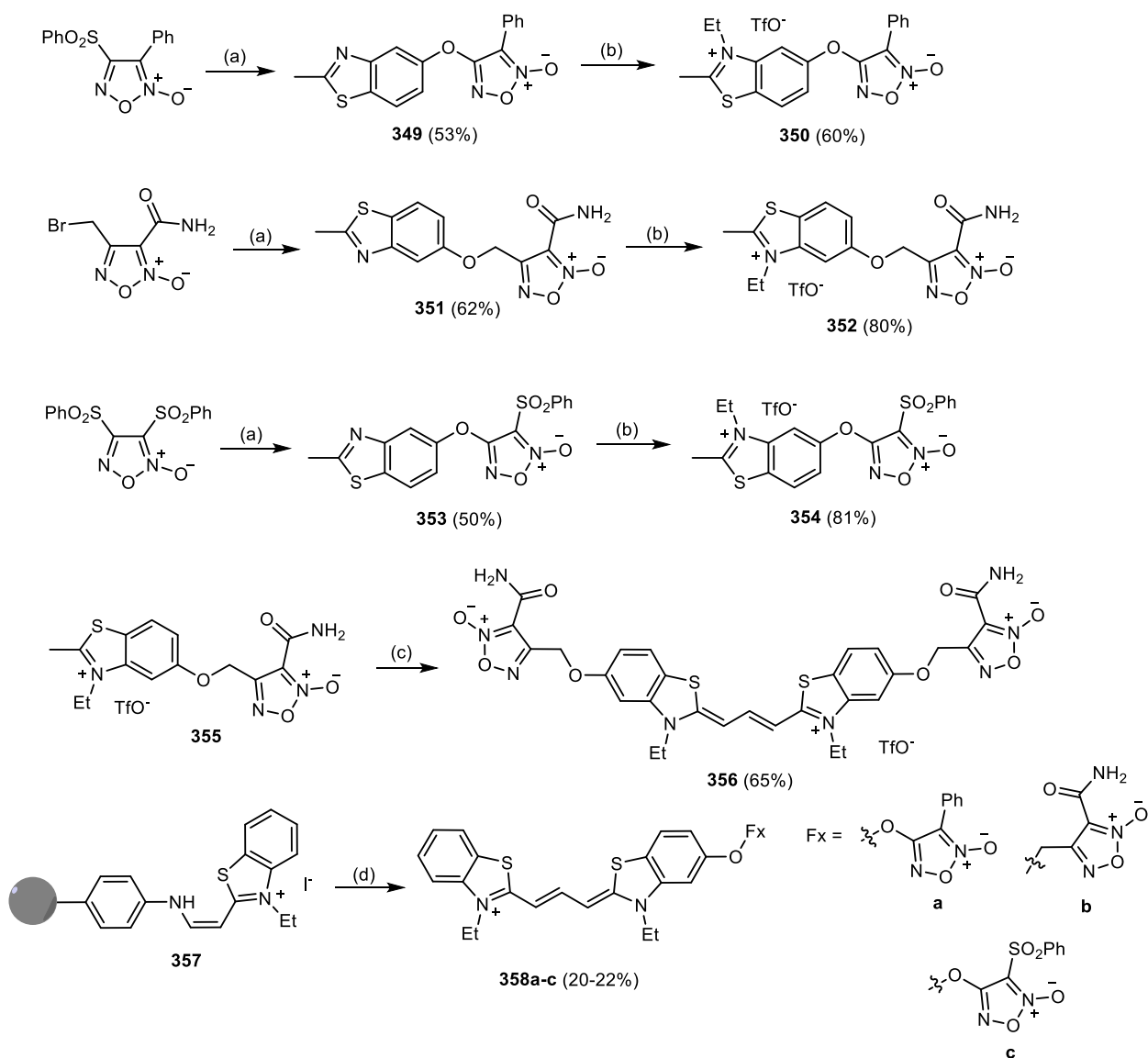
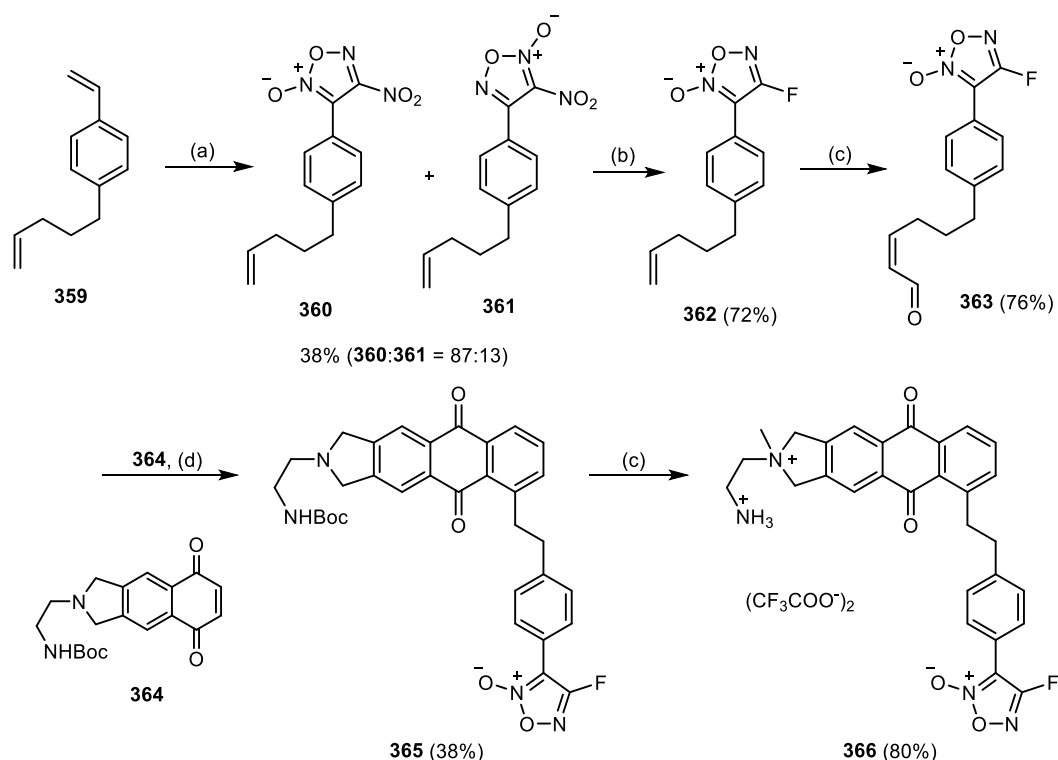


Схема 58. Получение гибридов фуруксанов и тиакарбоцианинов

2.2.7. Фотосенсибилизированные NO-доноры

Группой Matsubara был предложен новый подход к контролю NO-донорной способности фуруксанов – фотосенсибилизация. В 2017 году было получено антрахиноновое производное 3-фторфуруксана **366**, нечувствительное к действию цистеина [82]. Тест Грисса при облучении показал, что выделение NO происходило только в период облучения видимым светом длиной волны 300-400 нм, что связано с изомеризацией **366** в 4-фтор-изомер, который чувствителен к действию тиолов. Таким образом, был сконструирован механизм фотоинициируемого высвобождения NO из фуруксанов. Фуруксан были получен нитрозированием алкенового субстрата **359**. Помимо 4-нитрофуруксана в этой реакции также происходило образование небольшого количества

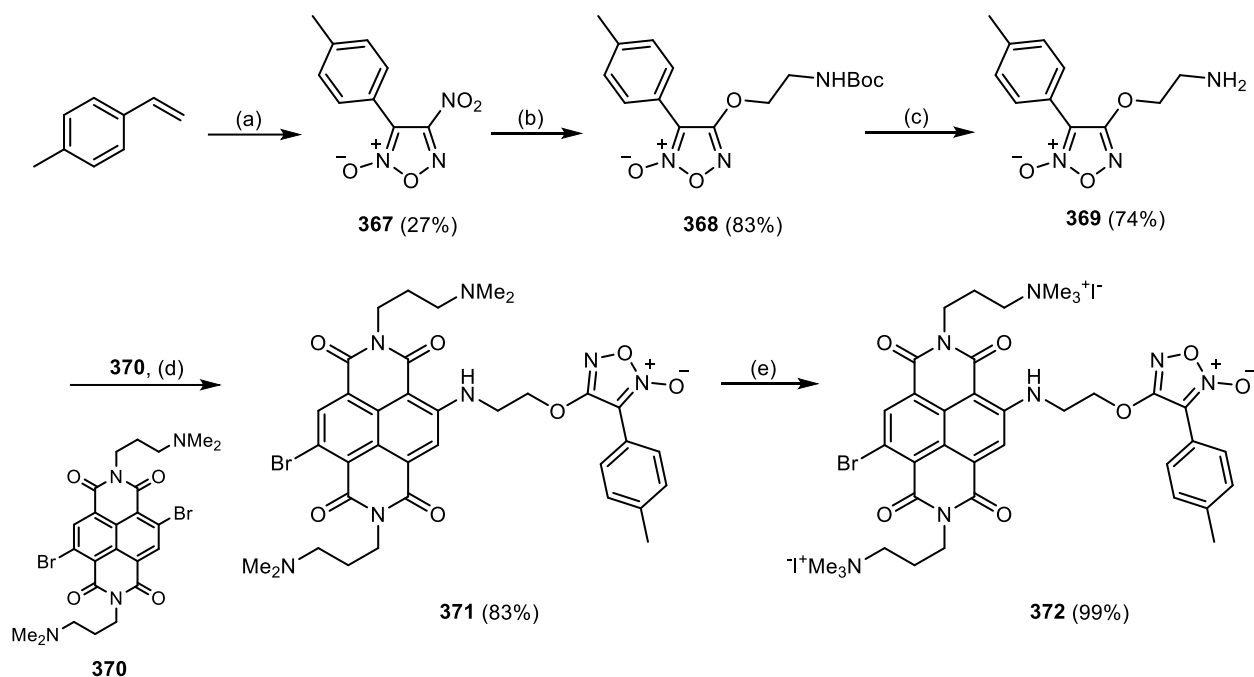
изомерного 3-нитрофуроксана **361**, однако в нуклеофильное замещение с ТВАФ вступал только 4-нитроизомер. Реакция метатезиса позволила присоединить акролеиновый фрагмент. Антрахинон был получен реакцией Дильса-Альдера между **363** и **364** в условиях катализа *L*-пролином и бензойной кислотой [83]. Кватернизация диамина **365** позволила получить фуроксано-антрахиноновый гибрид **366** (Схема 59). Полученный фуроксан выделяет до 34% оксида азота и представляет собой первый пример водорастворимого фотоинициируемого NO-донора на основе фуроксана, открывая новую стратегию для контролируемого NO-донирования в биологических системах.



Реагенты и условия: (a) NaNO_2 , AcOH , ДХМ, r.t. затем 2M HCl , r.t.; (b) ТВАФ, ТГФ, 0°C ; (c) акролеин, катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения, толуол, 100°C ; (d) пролин, бензойная кислота, CHCl_3 , 55°C ; (e) MeI , ДХМ, 40°C затем ТФК, ДХМ, r.t.

Схема 59. Синтез фуроксано-антрахинонового конъюгата

Позже, в 2018 году была разработана и синтезирована фуроксановая система **372** с нафтилдиимидным фрагментом [84]. Арилфуроксаны более стабильны, чем фторфуроксаны, поэтому синтез **372** более эффективен и удобен, чем синтез **366**. Более того, замена антрахинонового фрагмента на нафтилдиимидный приводит к смещению пика поглощения гибрида с 400 нм до 540 нм, что также более оптимально для биологически ориентированных NO-доноров, так как свет с большей длиной волны лучше проникает в ткани. Также, в отличие от **366**, **372** способно к флуоресценции, что делает его удобным для визуализации в клетках, и лучше растворимо в воде.



Реагенты и условия: (a) NaNO_2 , AcOH , ДХМ, r.t. затем 2М HCl , r.t.; (b) *N*-Вос этаноламин, NaOH , ТГФ, 45°C; (c) ТФК, ДХМ, от -15°C до r.t.; (d) **370**, ДМФА, 60°C; (e) MeI , MeCN , 35°C.

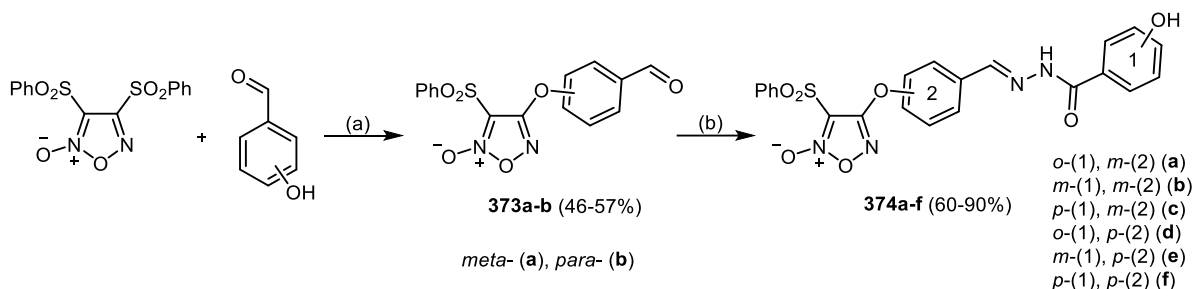
Схема 60. Синтез фуруксано-нафтилимидного конъюгата

Нитрозирование 4-метилстирола позволило получить нитрофуруксан **367**, затем реакция нуклеофильного замещения с Вос-замещенным аминоктанолом и последующим снятием защиты позволили получить линкер. Последующие реакции с бромпроизводным нафтилдиимида позволили получить гибридную структуру **371**, и её метилированием было получено целевое гибридное соединение **372** (Схема 60). Для данного соединения также был проведён тест Грисса при облучении, который показал, что облучение светом $\lambda=420\text{--}600$ нм приводит к высвобождению 16 мкМ оксида азота за 2 ч. Без облучения высвобождения NO зафиксировано не было. Флуоресцентная микроскопия показала, что **372** проникает в раковые клетки клеточной линии HeLa.

2.2.8. Индукторы фетального гемоглобина

Ресвератрол – вещество из класса полифенолов, мощный природный антиоксидант, обладающий разнообразной биологической активностью, в том числе противораковой, антигипертензивной и антиагрегантной. В работе [85] были получены фуруксановые гибриды гидразонов, биоизостерных ресвератролу. При помощи реакции нуклеофильного замещения к фуруксанам был присоединён бензальдегидный фрагмент, из которого затем были получены гидразоны **374a-f** конденсацией с различными бензогидразидами (Схема 61). Некоторые из полученных соединений проявили хорошую ингибиторную активность по отношению к агрегации тромбоцитов, вызванной тремя различными агентами:

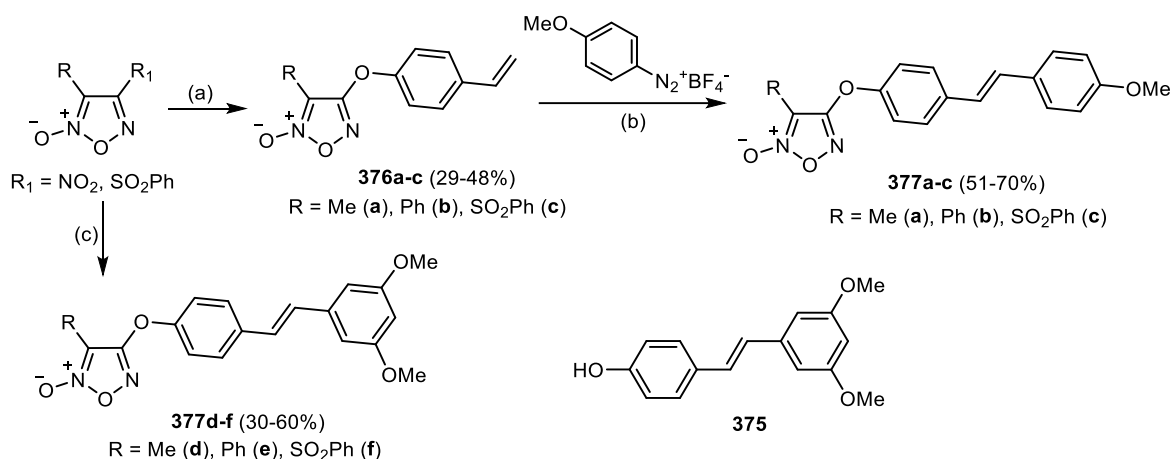
коллагеном, арахидоновой кислотой и АДФ. В случае коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов гибридные соединения выступили лучшими ингибиторами, чем исходные гидразоны, а в случае инициации арахидоновой кислотой введение фуруксана напротив привело к резкому уменьшению ингибиторной активности.



Реагенты и условия: (a) ДБУ, ДХМ, r.t.; (b) соответствующий гидроксibenзогидразид, EtOH, AcOH, r.t.

Схема 61. Синтез гибридов фуруксана и биоизостерных ресвератролу гидразонов

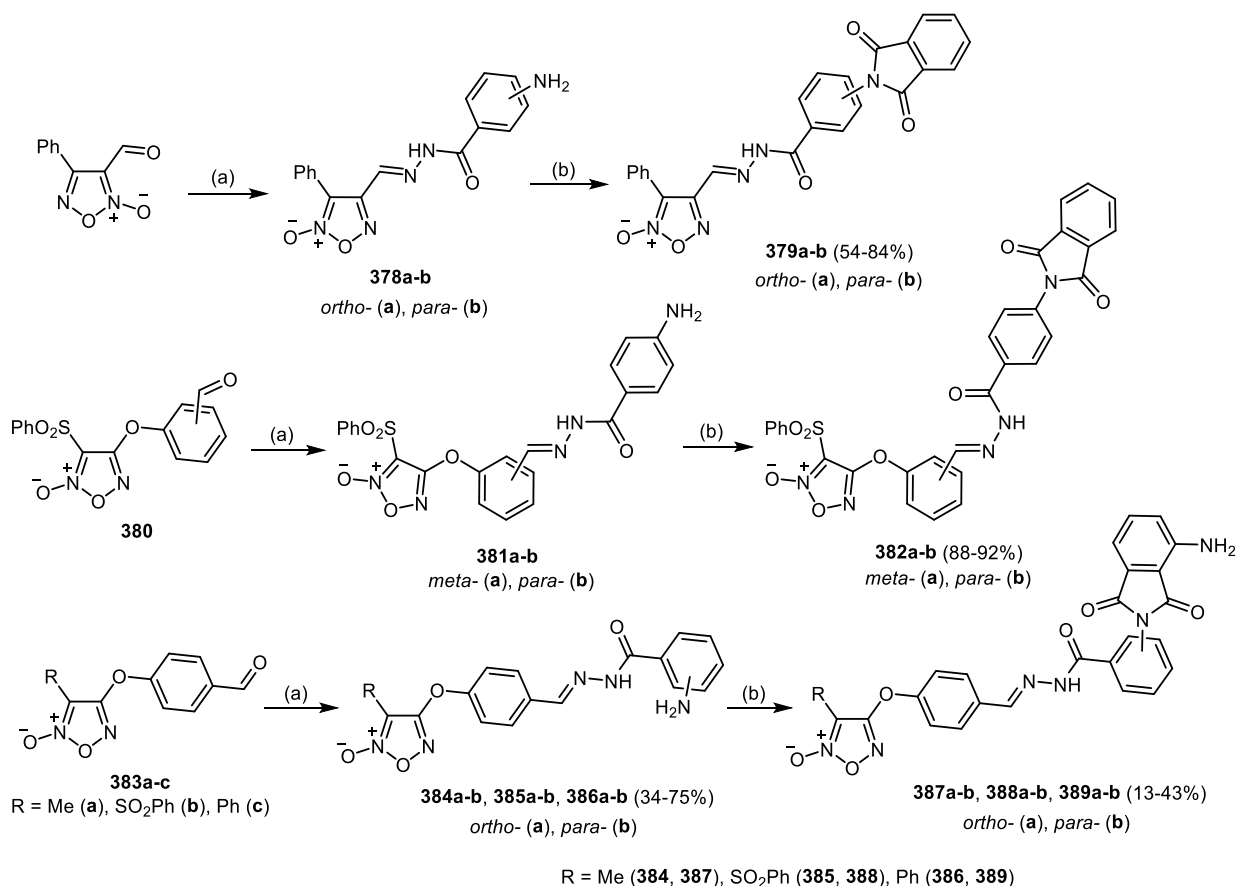
К структуре ресвератрола обратились и авторы работы [86] в поисках новых средств против серповидно-клеточной анемии (СКА). Существует несколько подходов к лечению СКА, и самым перспективным считается повышение уровня фетального гемоглобина HbF. На сегодняшний день гидроксимочевина является одним из самых эффективных клинических препаратов, стимулирующих выработку HbF, но он обладает серьёзными побочными эффектами, что ограничивает его длительное использование. Более того, примерно треть пациентов не отвечают на лечение гидроксимочевинной, что также актуализирует поиск альтернатив. Ресвератрол, так же, как и гидроксимочевина, стимулирует созревание эритроцитов и синтез HbF, и его антиагрегантные, антианальгезирующие и противовоспалительные свойства представляют дополнительную ценность в терапии СКА. Оксид азота играет важную роль в патофизиологии СКА, регулируя вазодилататорные процессы, индуцируя выработку HbF, ингибируя адгезию клеток к эндотелию сосудов и агрегацию тромбоцитов. Таким образом, объединение NO-донорных фуруксанов и ресвератрола было осуществлено с целью разработки новых эффективных средств для лечения СКА. Гибридные структуры были получены двумя разными способами: к нитро- или фенилсульфонилфуруксану реакцией нуклеофильного замещения присоединялось заранее полученное производное ресвератрола **375**, либо к алкенам **376a-c**, полученным также из нитро- или фенилсульфонилфуруксанов и гидроксистирила, реакцией кросс-сочетания типа Хека был присоединён метоксифенильный фрагмент (Схема 62).



Реагенты и условия: (a) 4-гидроксистирил, ДБУ, ДХМ, r.t.; (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, AcONa , бензонитрил, r.t.; (c) **375**, ДБУ, 1,2-ДХЭ, 55°C.

Схема 62. Синтез молекулярных гибридов фуросана и ресвератрола

Для оценки эффективности полученных соединений в терапии СКА были измерены NO-донорная способность, анальгезирующий (антиноцицептивный) эффект *in vivo*, уровень воспалительного цитокина ФНО-альфа и влияние на уровень гамма-глобиновых цепей, которые являются основным компонентом HbF, в стволовых кроветворных клетках CD34^+ *in vitro*. Соединение **377a** проявило 37.3% защиты в антиноцицептивном тесте, снизило уровень ФНО-альфа на 41-63% и удвоило выработку гамма-глобиновых цепей в клетках CD34^+ .



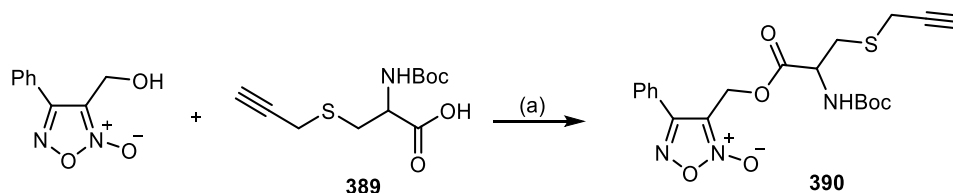
Реагенты и условия: (a) соответствующий аминоксигидразид, EtOH, AcOH, r.t.; (b) фталевый или 3-аминофталевый ангидрид, EDC, ДМАП, ДМФА, r.t.

Схема 63. Синтез фуроксано-фталимидных гибридов

Для терапии СКА были разработаны и синтезированы гибриды фуроксанов с фталимидным фрагментом [87] (Схема 63). Фталимидный фрагмент входит в состав талидомида и помалидомида – средств, способных индуцировать экспрессию генов, отвечающих за синтез HbF в организме. Гибридные соединения были получены из фуроксановых альдегидов: 4-фенилфуроксан-3-карбальдегида и 3-фенилсульфонил-4-(формилфенокси)фуроксанов **380** и **383a-c**. Их конденсация с аминокислотами и дальнейшее присоединение фталевого ангидрида к аминогруппе позволило получить соединения **379a-b** и **382a-b**. Эффективность полученных соединений оценивалась по совокупности следующих эффектов: NO-донорного, антиноцицептивного, подавления выработки ФНО-альфа, и антиагрегантного (для АДФ-индуцированной агрегации). Соединение **382b** проявило выдающиеся результаты всех тестов, а также не проявило ни генотоксичности, ни мутагенных свойств в тестах *in vitro*. В 2021 году были получены фуроксановые гибриды помалидомида **387-389** по аналогичной синтетической схеме [88]. Тесты *in vitro* показали, что соединение **388b** индуцирует синтез гамма-глобинов в клетках CD34+ примерно в той же степени, что и гидроксимочевина.

2.2.9. Двойные доноры

В работе [89] была получена и исследована гибридная молекула, способная донировать как NO, так и H₂S, другой газотрансмиттер в организме млекопитающих. Пропаргилцистеин с предварительно защищённой аминогруппой **389** был присоединён к 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксану при помощи реакции пептидного синтеза (Схема 64). При помощи тестов *in vivo* было установлено, что **390** стимулирует ангиогенез, причём его эффект оказался гораздо сильнее, чем эффект от молекул, донирующих один из компонентов. Кроме того, **390** стимулирует собственный синтез NO и H₂S *in vivo*. Подобные двойные доноры обладают ценным терапевтическим потенциалом для борьбы с последствиями ишемии.

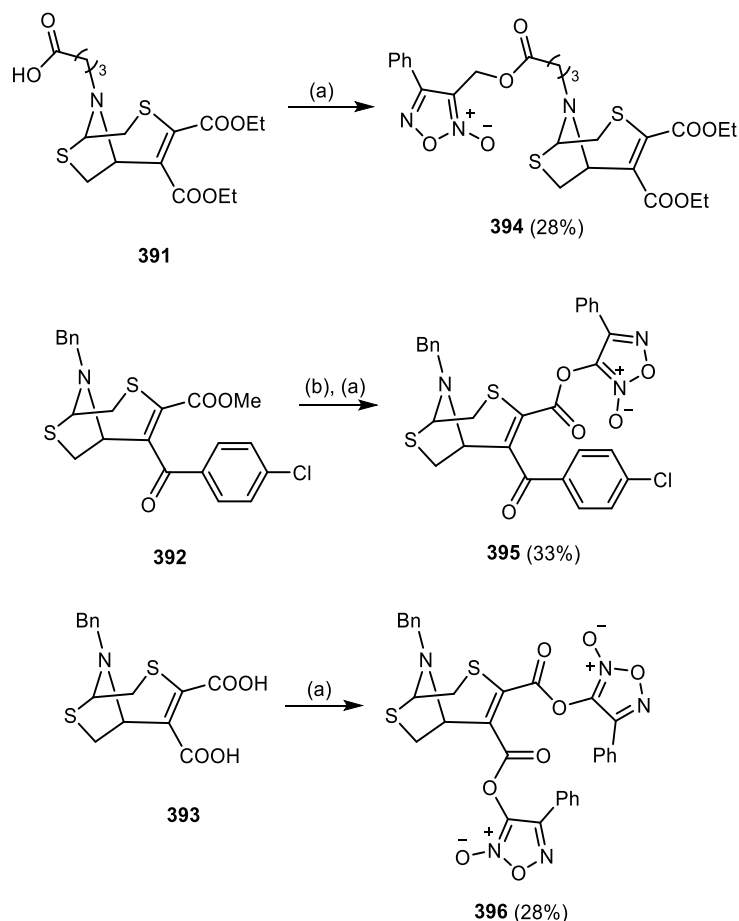


Реагенты и условия: (a) DIC, DPTS, ДХМ, r.t.

Схема 64. Синтез двойного донора NO и H₂S

2.2.10. Противопаразитарные

Некоторое количество работ демонстрируют противопаразитарное действие фуроксанов. В работе [90] был разработан синтетический подход к получению нового тиазолидинил-1,4-тиазепина и были получены его фуроксановые гибриды, как потенциальные противопаразитарные агенты. Три гибридных соединения **394-396** были получены из кислотных производных тиазепинов **391-393** и 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксана реакциями ацилирования при помощи HBTU (Схема 65). Соединения **394** и **395**, содержащие одно фуроксановое ядро, продемонстрировали хорошую активность против трипаномы *Trypanosoma brucei brucei*, проявив $EC_{50} = 2.5 \pm 0.2$ и 2.8 ± 0.7 мкМ. **394** при этом нетоксично по отношению к макрофагам млекопитающих, обладая превосходным индексом селективности $SI > 71$.

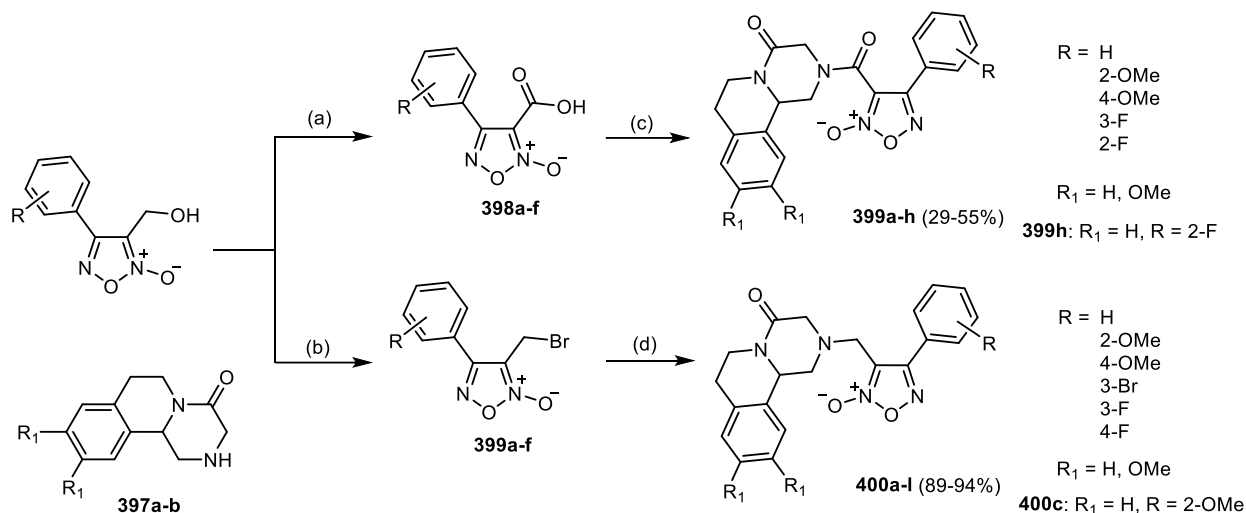


Реагенты и условия: (а) 3-гидроксиметил-4-фенилфуроксан, HBTU, ДМАП, ДХМ; (b) LiOH, H₂O/ТГФ.

Схема 65. Синтез фуроксановых гибридов тиазолидинил-1,4-тиазепина

В работе [91] была получена серия фуроксановых гибридов противогельминтного средства празиквантела. Из различных арилгидроксиметилфуроксанов были получены карбоновые кислоты **398a-f** окислением при помощи реагента Джонса и бромметилфуроксаны **399a-f** бромированием *N*-бромсукцинимидом в присутствии

трифенилфосфина. Полученные производные фуруксанов присоединялись к аминам-прекурсорам празиквантела **397a-b** при помощи реакций алкилирования или ацилирования (Схема 66). Гибриды **399h** и **400c** продемонстрировали активность против незрелых шистосом *in vitro*, которые устойчивы к действию немодифицированного празиквантела.



Реагенты и условия: (a) реагент Джонса, ацетон; (b) PPh_3 , NBS, ДХМ; (c) **397a-b**, EDCI, HOBT, ДХМ, -20°C ; (d) **397a-b**, K_2CO_3 , ацетон.

Схема 66. Синтез фуруксановых гибридов празиквантела

2.3. Заключение

Таким образом, несмотря на то, что больше половины опубликованных в 2015-2026 гг. работ по молекулярной гибридизации производных фуруксана составляют исследования потенциальных противораковых средств, новые фуруксановые гибриды демонстрируют довольно широкий спектр фармакологической активности, имея среди представителей противовоспалительные, противопаразитарные, антиагрегантные, нейропротекторные, антигипертензивные и антибактериальные соединения. В целом, объединение биологически активных структур с фуруксанами позволяет снизить их токсичность и улучшить биодоступность, а добавление NO-донорной функции открывает доступ к дополнительной биологической активности. Стоит подчеркнуть, что практически в каждом случае свойства фуруксана определяются его способностью донировать NO. Оксид азота, являясь газотрансмиттером широкого спектра действия, вносит вклад в противоопухолевое, антигипертензивное, вазодилаторное, антиагрегантное, нейропротекторное, противовоспалительное и противопаразитарное действие гибридного соединения. Способность индуцировать апоптоз и нитрозирующие способности оксида азота ценны для противораковых гибридов. Таким образом, фуруксаны, как одни из самых стабильных и мощных, а также способных раскрываться в среде клетки при действии тиолов NO-доноров,

являются ценным фрагментом для включения в структуры специализированных препаратов. Отдельно стоит отметить фундаментальные работы по созданию подхода к контролю NO-донирования фуроксановых производных при помощи их фотосенсибилизации. Такой подход может стать основой для новых терапевтических стратегий использования NO-доноров.

Молекулярная гибридизация в создании NO-донорных препаратов является удобным и простым инструментом в медицинской химии, не теряющим свою актуальность. Постоянно совершенствующиеся инструменты молекулярной биологии позволяют открывать мельчайшие детали механизмов физиологических и патофизиологических процессов и более осознанно и успешно внедрять фуроксаны в структуру усложняющихся терапевтических агентов. Разработка лекарственного препарата становится более комплексным химико-биологическим процессом, и NO-доноры успешно находят своё место в совершенствующейся медицинской химии. В связи с этим, целью настоящей диссертации является изучение реакционной способности 1,2,5-оксадиазолов, в том числе, фуроксанов, а также синтез и исследование их молекулярных гибридов.

3. Обсуждение результатов¹

Для выполнения задач и достижения целей диссертационной работы исследования проводились в двух направлениях. Первое направление посвящено исследованию реакционной способности фуроксановых гидразонов и фуразановых триазенов, в основном, их азол-азольных перегруппировок, а также синтез новых энергоёмких полиазольных соединений при помощи исследованных реакций. Второе направление исследований посвящено синтезу новых молекулярных гибридов фуроксана и оценке их биологических свойств.

3.1. Азол-азольная перегруппировка фуроксанилгидразонов: синтез 2*H*-1,2,3-триазолов и их 1-оксидов

Азотные гетероциклы – самые распространённые фрагменты фармакологически активных соединений [92, 93, 94]. Однако известные методологии синтеза таких структур часто включают в себя энергозатратные многостадийные синтезы, которые не всегда воспроизводимы и масштабируемы. Таким образом, разработка новых одностадийных методик получения разнообразных азотсодержащих гетероциклических систем остаётся крайне актуальной задачей на сегодняшний день.

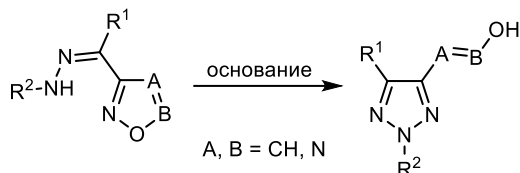
Среди широкого многообразия азотных гетероциклов 1,2,3-триазолы находят бесчисленные применения в фармакологии [95, 96], в разработке антикоррозионных средств [97, 98], как компоненты функционализированных полимеров [99, 100] или высокоэнергетических соединений [101, 102, 103]. 2*H*-1,2,3-Триазол-1-оксиды изучены гораздо меньше, несмотря на близкую структурную связь с соответствующими триазиолами. *N*-Оксидный фрагмент делает 1,2,3-триазол-1-оксиды перспективными для создания не только функциональных органических материалов, но и экзогенных доноров оксида азота [104, 105]. Таким образом, разработка новых подходов к получению 2*H*-1,2,3-триазолов и их *N*-оксидов остаётся актуальной задачей.

Ранее было показано, что 2*H*-1,2,3-триазолы могут быть получены из функциональных производных различных гетероциклов при помощи азол-азольной перегруппировки (Схема 67). В эту перегруппировку вступают азолы, содержащие линейный трёхатомный заместитель с терминальным нуклеофильным фрагментом. Его атака по циклическому атому азота приводит к разрыву соседней эндоциклической связи и образованию нового азола. Известен только один пример получения 5-ацетил-2,4-дифенил-2*H*-1,2,3-триазола **1** при помощи основно-индуцированной перегруппировки

¹В данном разделе использована независимая нумерация соединений.

соответствующего фуроксанилгидразона с последующей реакцией Нефа [106]. Описанный синтез предполагает жесткие условия и выделение при помощи трудоёмкой препаративной ТСХ. С целью разработки более удобных методов синтеза 1,2,3-триазолов при помощи азол-азольной перегруппировки нами был проведён поиск условий для синтеза 1,2,3-триазолов и 1,2,3-триазол-1-оксидов из соответствующих фуроксанилгидразонов.

а) Общий вид азол-азольной перегруппировки



б) Синтез 2H-1,2,3-триазола при помощи перегруппировки фуроксанилгидразона

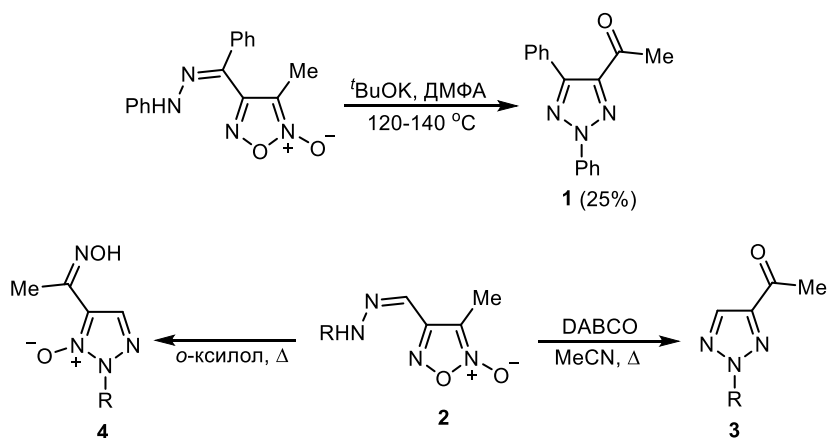
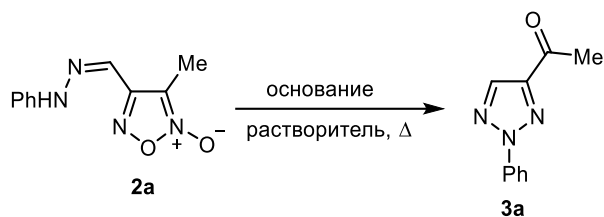


Схема 67. Азол-азольная перегруппировка в синтезе 1,2,3-триазолов

Оптимизация условий проводилась на примере перегруппировки гидразона **2a**, варьировались основания и растворители (Таблица 1). При температурах ниже 50°C реакция не наблюдалась, поэтому все эксперименты проводились при кипячении. При использовании неорганических оснований (NaOH, K₂CO₃) в различных растворителях 2H-1,2,3-триазол **3a** был получен с низким выходом. Использование MeONa, Cs₂CO₃ или CsF позволило получить продукт с немного более высоким выходом, а при использовании NaHMDS или NaNH в реакционной смеси удавалось обнаружить лишь следы **3a**. Использование пространственно нагруженных оснований ДБУ и DABCO также позволило получить триазол **3a**; лучший выход (21%) был достигнут при проведении реакции в ацетонитриле. Использование пиридина и ДМАП оказалось неэффективным. Таким образом, оптимальными условиями для перегруппировки оказалось кипячение в ацетонитриле в присутствии DABCO.

Таблица 1. Оптимизация синтеза 2*H*-1,2,3-триазола **3a**.^a

опыт	основание	растворитель	выход 3a (%)
1	NaOH	MeOH	4
2	K ₂ CO ₃	ДМФА	4
3	K ₂ CO ₃	MeCN	10
4	MeONa	MeOH	15
5	Cs ₂ CO ₃	MeCN	18
6	CsF	MeCN	13
7	NaHMDS	ТГФ	- ^b
8	NaN	ТГФ	- ^b
9	ДБУ	MeCN	20
10	DABCO	MeCN	21
11	DABCO	диоксан	11
12	Pu	- ^c	- ^b
13	ДМАП	MeCN	11

^a Условия реакции: фуросанилгидразон **2a** (0.5 ммоль), основание (0.5 ммоль), растворитель (2.5 мл), кипячение в течение 2-24 ч. ^b Следы продукта **3a** обнаружены на ТСХ. ^c Реакция без растворителя.

В оптимальных условиях азол-азольная перегруппировка была проведена для ряда арилфуросанилгидразонов **2a-f**. Было установлено, что для гидразонов с электроноакцепторными заместителями в фенильном кольце перегруппировка проходит с большим выходом, чем для гидразонов с электронодонорными заместителями. Перегруппировка гидразона **2g** с бензильным заместителем неожиданно привела к образованию азина **4** в качестве единственного продукта реакции. Это позволяет предположить, что окисление субстрата в данном случае является выгодным процессом, поскольку приводит к образованию линейной сопряжённой системы азина. При проведении перегруппировки **2g** в атмосфере аргона азин был получен с выходом лишь 3% от теоретического, что может служить аргументом в пользу аэробной природы окисления.

Изученная основно-индуцируемая перегруппировка хорошо масштабируема. Выход триазола в реакции на 5 ммоль составил 20%. Все полученные соединения были охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрией высокого

разрешения, а для триазола **3a** и азина **4** был выполнен рентгеноструктурный анализ, однозначно подтвердивший их структуры.

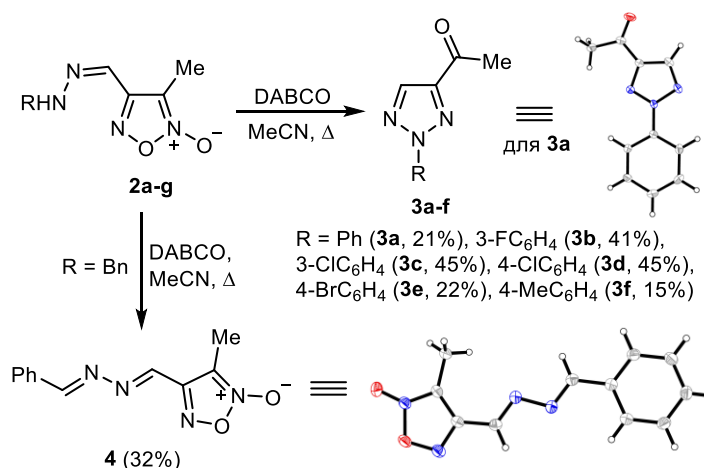


Схема 68. Получение 1,2,3-триазолов **3a-f** и азина **4**

При продолжительном кипячении в *o*-ксилоле в отсутствие оснований фуроксанилгидразоны претерпевают перегруппировку, приводящую к образованию *2H*-1,2,3-триазол-1-оксидов **5**. Несмотря на то, что основная часть исходного субстрата разлагается в этих условиях, удаётся выделить небольшое количество триазол-1-оксидов с (гидроксиимино)этильным заместителем в 5-м положении триазольного кольца.

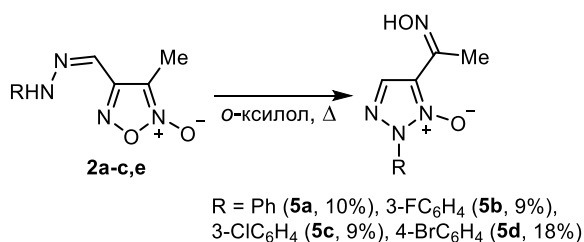


Схема 69. Получение 1,2,3-триазол-1-оксидов **5a-d**

Предполагаемые механизмы основно- и термически индуцированной перегруппировок представлены на Схема 70. При действии сильного основания гидразон **2** депротонируется, полученный *N*-центрированный анион претерпевает азол-азольную перегруппировку, и образуется *2H*-1,2,3-триазол **7**. Последующая реакция Нефа завершает образование ацетил-1,2,3-триазолов **3**. Термическая перегруппировка происходит, предположительно, через образование динитрозоэтилена. Известно, что при повышенных температурах (>110 °C) фуроксановое кольцо раскрывается с образованием динитрозоэтиленового интермедиата, который затем может циклизоваться в другой региоизомер. Это свойство фуроксанов обычно используется, чтобы регулировать соотношение региоизомеров. В нашем случае, как мы полагаем, при нагревании фуроксанилгидразонов образуется динитрозоэтилен **8**, который, замыкаясь по гидразоновому концу, образует *2H*-1,2,3-триазол-1-оксиды **5**.

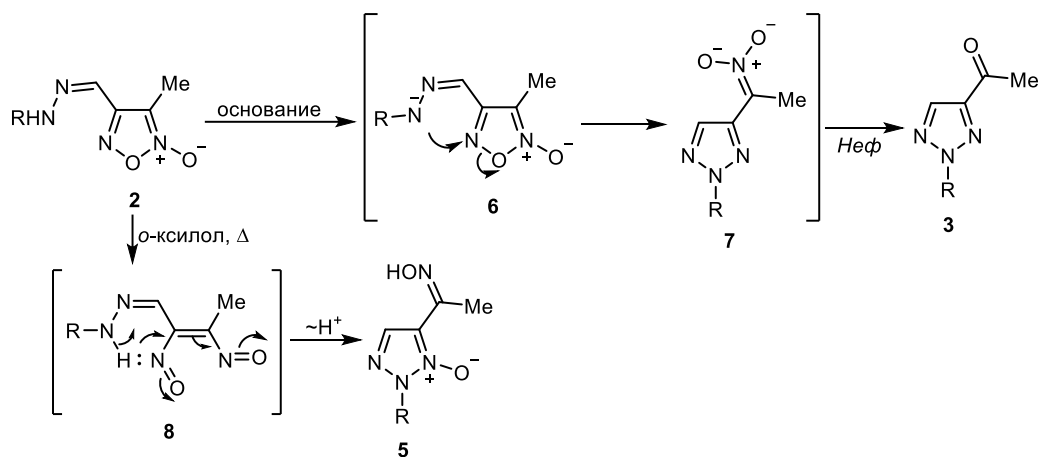


Схема 70. Предполагаемый механизм азол-азольных перегруппировок фуросанилгидразонов

Данные РСА для **3a** (номер CCDC: 2287317). $C_{10}H_9N_3O$ ($M_r = 187.20$), триклинная сингония, пространственная группа $P\bar{1}$, $a = 5.6693(3)$, $b = 7.2303(3)$ and $c = 11.6096(5)$ Å, $V = 443.38(4)$ Å³, $Z = 2$, $d_x = 1.402$ г/см³, коэффициент поглощения: 0.096 мм⁻¹, $F(000) = 196$, R -фактор 0.0535 , $wR = 0.1129$ для 2404 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$.

Данные РСА для **4** (номер CCDC: 2289518). $C_{11}H_{10}N_4O_2$ ($M_r = 230.23$), моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $a = 6.9334(2)$, $b = 12.2596(4)$ and $c = 12.9102(4)$ Å, $V = 1070.43(6)$ Å³, $Z = 4$, $d_x = 1.429$ г/см³, коэффициент поглощения: 0.858 мм⁻¹, $F(000) = 480$, R -фактор 0.0346 , $wR = 0.0982$ для 4147 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$.

3.2. Синтез и исследование реакционной способности 1-аминофуразанил-3-арилтриазенов

В продолжение исследований новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклов при помощи азол-азольной перегруппировки в ряду 1,2,5-оксадиазолов нами была впервые получена серия 1-аминофуразанил-3-арилтриазенов и была изучена их перегруппировка в 2,5-дизамещённые 2*H*-тетразолы. В литературе описано два примера перегруппировки симметричных фуразанилтриазенов.

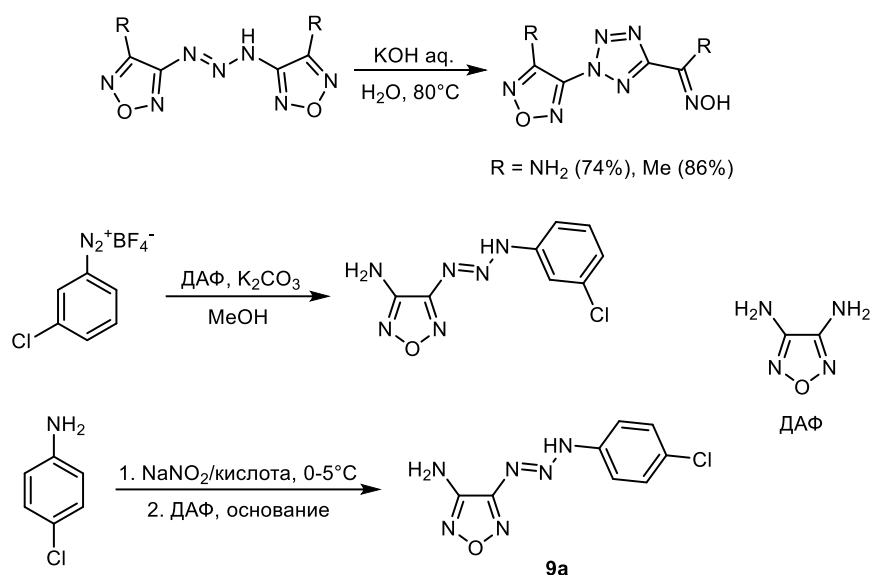


Схема 71. Изученные подходы к синтезу фуразанилтриазенов

Первоначальной стратегией синтеза фуразанилтриазенов было азосочетание тетрафторборатов арилдiazония с диаминофуразаном (ДФ) в метаноле в присутствии основания. Однако в присутствии карбоната калия образования триазена не наблюдалось. Триазен **9a** удалось выделить при однореакторном проведении двух синтетических стадий: генерировании диазониевой соли анилина с ее последующим *in situ* азосочетанием с диаминофуразаном в присутствии карбоната калия (Схема 71). В качестве диазотирующего агента был использован водный раствор нитрита натрия. Оптимальной средой для реакции оказался 20% водный раствор HCl, при использовании раствора с концентрацией как выше, так и ниже, продукт получался с более низким выходом. При использовании трифторуксусной кислоты триазен **9a** был выделен со средним выходом (47%).

Таблица 2. Оптимизация получения триазена **9a**

опыт	кислота	основание	выход 9a , %
1	HCl конц.	K ₂ CO ₃ (тв.)	48
2	HCl 10%	K ₂ CO ₃ (тв.)	65
3	HCl 20%	K ₂ CO ₃ (тв.)	76
4	ТФК	K ₂ CO ₃ (тв.)	47
5	HCl 20%	КОН (тв.)	32
6	HCl 20%	AcONa (нас. p-p)	4
7	HCl 20%	AcONa (тв.)	17

Условия реакции: анилин (4 ммоль), 20% HCl (10 мл), NaNO₂ (4 ммоль) в 1 мл воды. Перемешивали при 0°C 30 мин, затем по частям добавляли избыток основания до нейтральной реакции

Оптимальным основанием для разрушения диазониевой соли оказался карбонат калия. Обычно используемый для получения арильных триазенов ацетатный буфер оказался неэффективным для получения фуразансодержащих триазенов: при использовании насыщенного раствора ацетата натрия фуразанилтриазен **9a** был выделен с очень низким выходом (4%). Использование твёрдого AcONa позволило получить чуть больше триазена, но выход остался неудовлетворительным (17%). При использовании твёрдого гидроксида калия триазен был выделен также с невысоким выходом (32%).

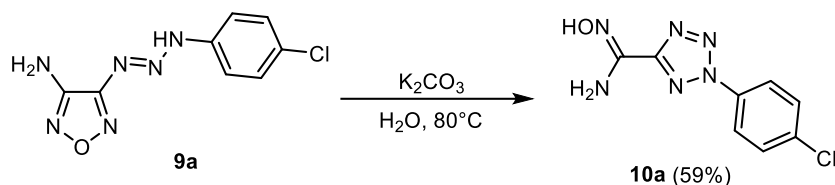


Схема 72. Азол-азольная перегруппировка триазена **9a**

Использование литературных условий для азол-азольной перегруппировки фуразанилтриазена **9a** [107] позволило получить тетразол **10a** с выходом 25%. Замена KOH на K₂CO₃ привела к увеличению выхода до 59%.

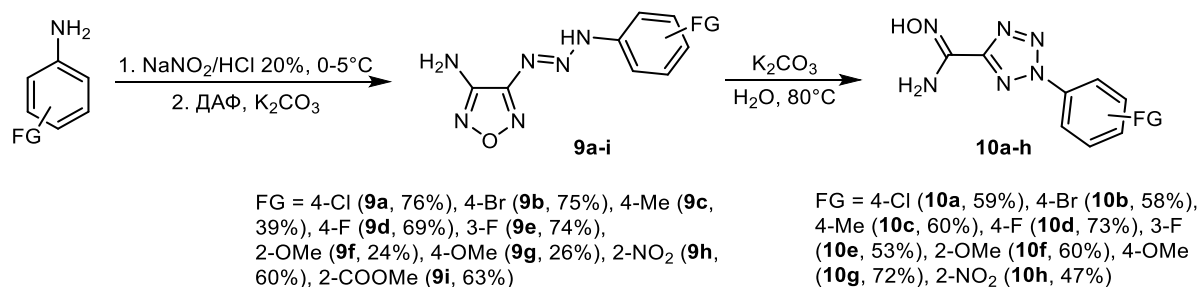


Схема 73. Получение фуразанилтриазенов и 2,5-дизамещенных 2H-тетразолов

В оптимизированных условиях была получена серия триазенов **9a-i** и тетразолов **10a-h**. Разброс выходов для различных арильных заместителей оказался достаточно большим: триазены с электроноакцепторными заместителями в арильном кольце были получены с невысокими выходами, тогда как реакция для анилинов с электроноакцепторными заместителями проходила с выходами от умеренных до хороших. Азол-азольная перегруппировка триазенов в тетразолы оказалась нечувствительна к электронным эффектам заместителей в фенильном кольце: для всей серии исходных триазенов она прошла со средними или хорошими выходами. Стоит отметить, что в найденных нами условиях азол-азольной перегруппировки триазен **9i**, полученный из метилантрилата, не превращался в соответствующий тетразол.

В ЯМР-спектрах триазена и тетразола с *para*-метоксифенильными заместителями наблюдается удвоение сигналов арильного фрагмента, второй сигнал проявляется с интенсивностью от 10% (в спектре триазена) до 70% (в спектре тетразола) от интенсивности

основного сигнала. При этом в ИК-спектрах удвоения полос не наблюдается. Предположительно, это объясняется формированием прочных водородных связей между метоксигруппой и протонными группами, которые стабилизируют *E/Z*-изомеры. Интересно, что в ЯМР спектрах *орто*-замещенных метокси-изомеров, такого двоения сигналов не наблюдается. Это может быть объяснено тем, что *орто*-метоксигруппа задействована в формировании прочной внутримолекулярной водородной связи, которая определяет конформацию молекулы (Схема 74).

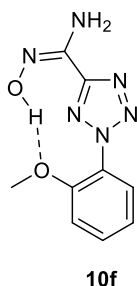


Схема 74. Предполагаемая внутримолекулярная водородная связь в **10f**

В рамках изучения синтетического потенциала полученных фуразанилтриазенов была осуществлена цепочка превращений триазена **9i** в производные бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-она. В присутствии триэтиламина из субстрата **9i** S_N2 -циклизацией был получен 3-(4-аминофуразанил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-он **11**. Азосоединение **12** было получено с высоким выходом (83%) реакцией окислительного азосочетания **11** при использовании перманганата калия в соляной кислоте, ацетонитрил был добавлен для улучшения растворимости исходного соединения. Стоит отметить, что эта реакция проходит только на загрузках до 250 мг. Азосоединение **12** обладает крайне низкой растворимостью, что не позволяет снять спектры ЯМР с его раствора (вещество было охарактеризовано при помощи твердотельной спектроскопии ЯМР). Однако низкая растворимость не коррелирует с его термостойкостью: продукт **12** обладает сравнительно высокой температурой начала разложения ($T_d = 174.2^\circ\text{C}$). При помощи последовательностей реакций диазотирования и нуклеофильного замещения с азидом натрия из бензотриазинона **11** были получены азидопроизводные **13** и **14**. Известно, что триазиновое кольцо в бензотриазинонах способно раскрываться при действии нуклеофилов [108, 109]: результат реакции диазониевой соли соединения **11** с азидом натрия контролировался количеством добавляемого в систему азиды. При аккуратном добавлении одного эквивалента водного раствора NaN_3 удавалось выделить продукт замещения диазогруппы азид-анионом, а при добавлении избытка NaN_3 помимо такого замещения происходило разрушение триазинонового кольца с образованием диазидного производного *N*-фуразанилбензамида

14. Выход в реакции удалось увеличить с 39 до 85% за счёт нагревания реакционной смеси до 60°C.

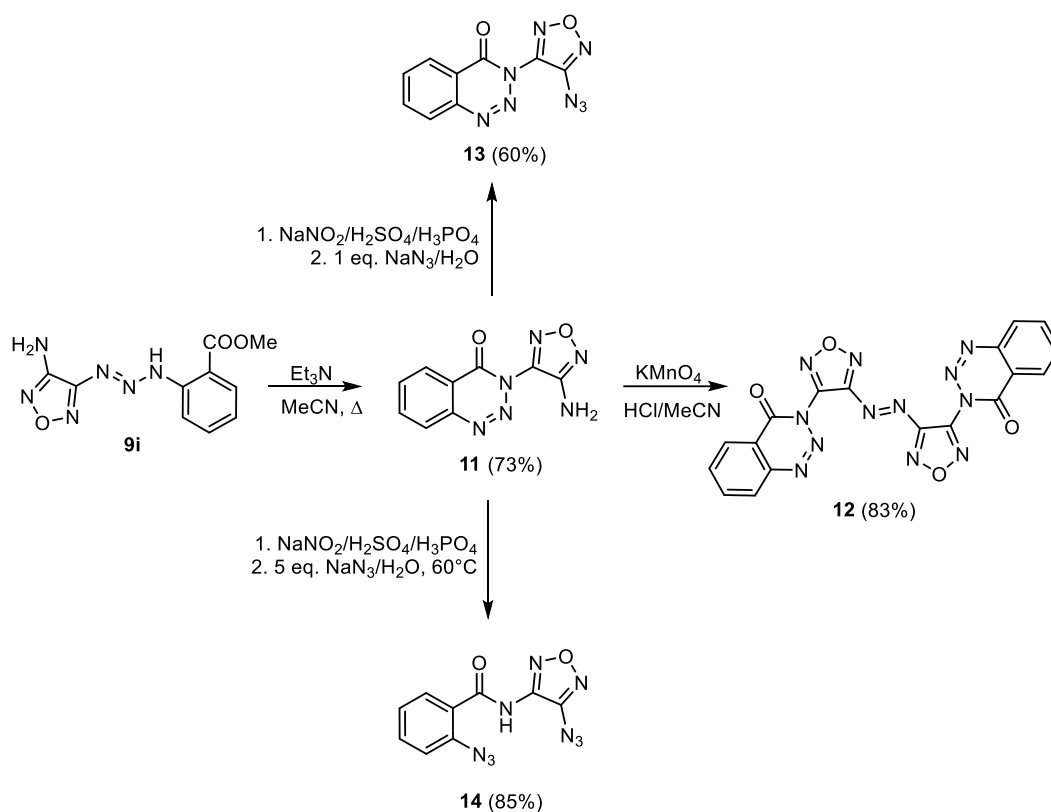


Схема 75. Синтез 3-(4-аминофуразанил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-она и его производных

Нами были предприняты многочисленные попытки по расширению ряда полученных соединений. Не увенчались успехом попытки получить триазены из амина-*пара*-толил- и аминонитрофуразана (АНФ), а также из ДАФ и гидрохлорида метилового эфира глицина.

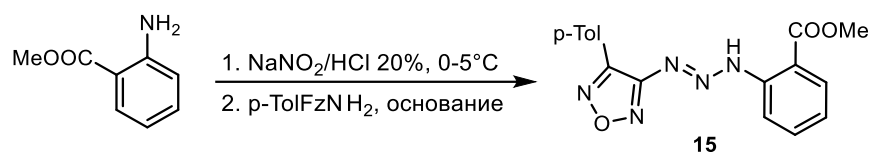


Таблица 3. Условия, использованные для получения триазена 15

субстрат	дiazотирующий агент	среда	2-я компонента	pH, основание	результат
анилин	NaNO ₂ aq.	HCl 20%	твёрдый фуразан	1-7, K ₂ CO ₃ тв.	<i>a</i>
анилин	NaNO ₂ aq.	HCl 20%	фуразан, p-p в MeOH	1-7, K ₂ CO ₃ тв.	<i>a</i>
анилин	NaNO ₂ aq.	HCl 20%	фуразан, p-p в MeOH	1-7, K ₂ CO ₃ 10% водн. p-p	<i>a</i>
анилин	NaNO ₂ aq.	HCl 20%	фуразан, p-p в MeOH	7-9, K ₂ CO ₃ 10% водн. p-p	<i>a</i>
анилин	изоамилнитрит	MeCN	-	-	<i>b</i>
анилин	изоамилнитрит	Et ₂ O	твёрдый фуразан	-	<i>a</i>
фуразан	NOBF ₄ *	MeOH	анилин	4, AcONa	<i>d</i>

a – выделен исходный фуразан; *b* – нет диазотирования; *c* – выделено азосоединение; *d* – исходное соединение деградировало; *выделение диазониевой соли

В Таблица 3 приведены краткие данные о попытках получить фуразанилтриазен с *para*-толильным заместителем. Были использованы различные стратегии сочетания двух компонент и диазотирующие агенты. Сначала, по аналогии с ариламинофуразанилтриазенами, диазотировали анилин, затем к диазониевой соли добавляли аминифуразан и основание. Однако из реакционной смеси был выделен только исходный фуразан. Аналогичный результат был получен для реакции между *para*-броманилином и аминонитрофуразаном (Схема 76). Чтобы исключить влияние растворимости фуразана в реакционной среде на образование триазена, его растворяли в метаноле и добавляли в раствор диазониевой соли, но это не оказало влияния на результат. Мы предположили, что фуразан может быть неустойчив в кислой среде, но даже когда раствор фуразана в метаноле добавляли после доведения pH раствора диазониевой соли анилина до 7-8, из реакционной смеси был выделен только исходный фуразан. Использование изоамилнитрита вместо нитрита натрия также не помогло получить триазен. Наконец, были предприняты попытки сочетать с анилином выделенную диазониевую соль

аминофуразана, полученную при помощи NOBF_4 [110]. Однако при добавлении ацетата натрия в метанольный раствор диазониевой соли и анилина реакции не наблюдалось. Также, как и в случае с ДАФ, сочетание амино-*para*-толилфуразана или АНФ с тетрафторборатом *meta*-хлорфенилдиазония не привело к образованию триазена. Также ни одним из использованных нами способов не удалось получить триазен из ДАФ и гидрохлорида метилового эфира глицина. Тетрафторборат аминофуразанилдиазония не вступал в реакцию с метилглицинатом в присутствии ацетата натрия или пиридина, диазотирование метилглицината и последующее сочетание с ДАФ также не помогло получить нужный продукт.

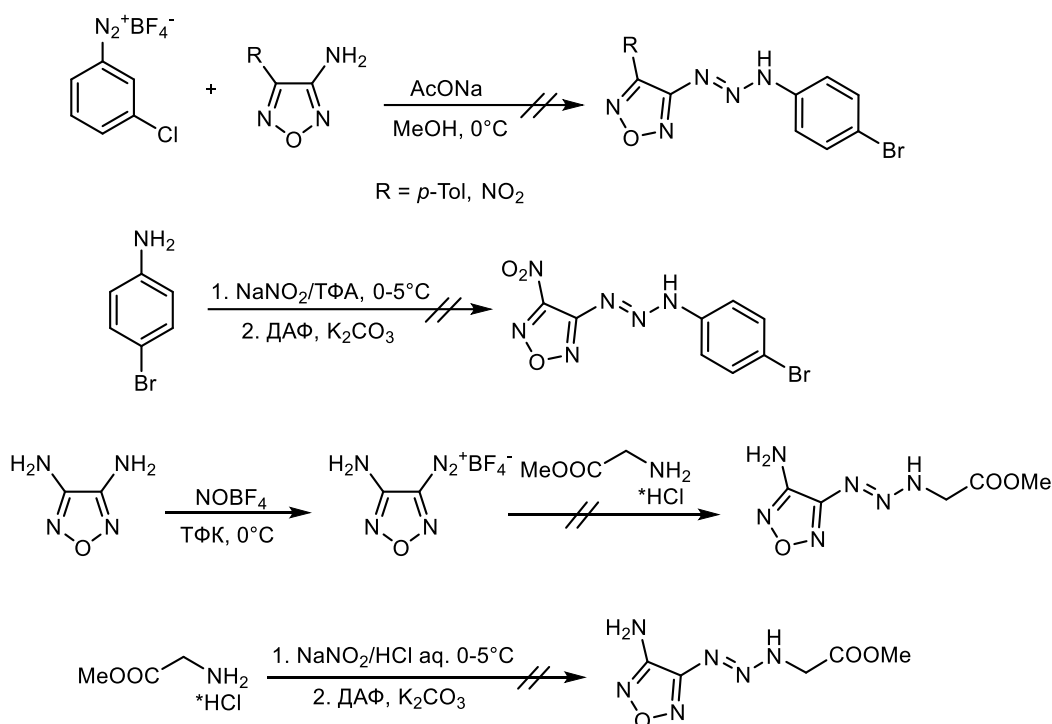


Схема 76. Отрицательные результаты получения фуразанилтриазенов

Для расширения ряда фуразанзамещённых бензотриазинонов были предприняты попытки получить триазены с дополнительными заместителями в бензольном кольце. Однако к нашему разочарованию, циклизацию триазена **9j**, полученного из 5-нитро-2-аминобензоата в присутствии оснований (морфолин, триэтиламин, DABCO в EtOH или MeCN) осуществить не удалось. Из 3-метил-5-нитро- и 5-фтор-2-аминобензоата не удалось получить даже триазены, и на этом попытки синтезировать серию соединений были прекращены. Бензотриазиноновое ядро могло бы представлять интерес для синтеза энергоёмких соединений: триазиновое кольцо содержит три атома азота, в то время как конденсированное бензольное кольцо могло бы вносить вклад в термостойкость соединений. Поскольку циклизацией триазена **9j** соответствующий нитробензотриазинон получить не удалось, были предприняты попытки нитрования азосоединения **12**.

Нитрование проводилось смесью концентрированных азотной и серной кислот при различных температурах. При комнатной температуре и при 50°C из реакционной смеси было выделено только исходное азосоединение **12**, а при повышении температуры до 70°C азосоединение деградировало без образования желаемого нитросоединения. Поскольку попытки модификации бензотриазинового каркаса эксплозофорными фрагментами не увенчались успехом, особое внимание было уделено получению энергоёмких соединений на основе 2,5-дизамещённого 2*H*-тетразола.

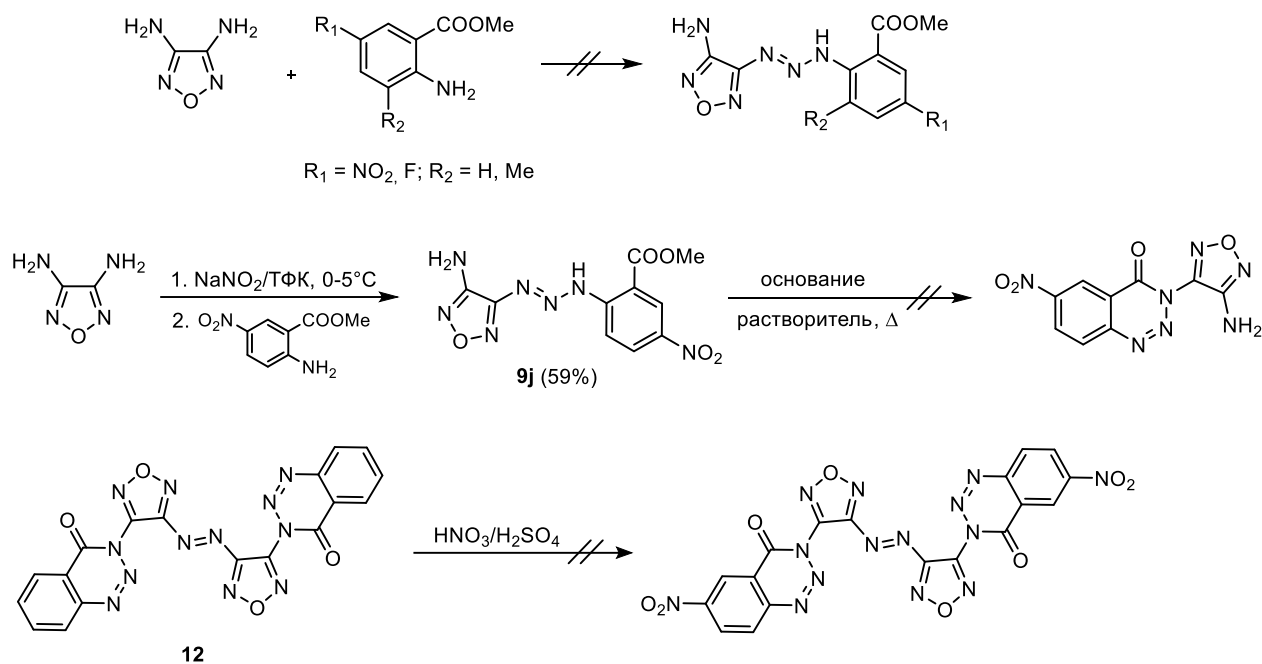
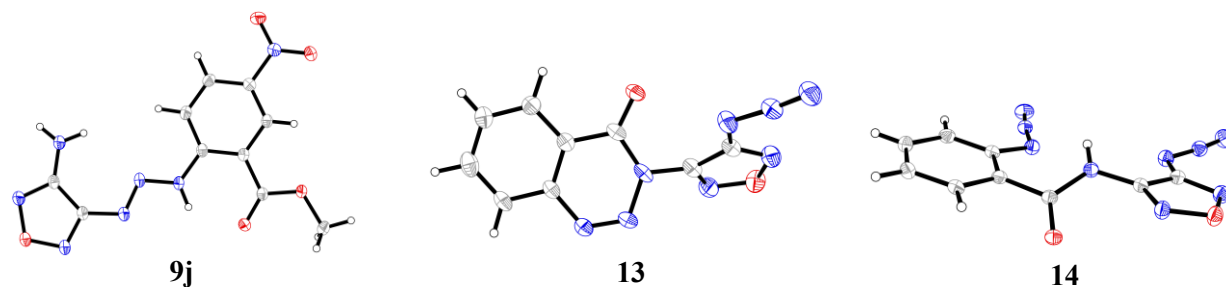


Схема 77. Отрицательные результаты получения бензотриaziнонов и предполагаемая схема нитрования **12**

Структуры соединений **9j**, **13** и **14** были однозначно установлены при помощи РСА. Температуры плавления фуразанилбензотриaziнонов были установлены при помощи ДСК. Азидофуразаны **13** и **14** имеют аналогичные характеристики, обладая плотностями 1.66 и 1.64 г/см³, и температурами начала разложения 128.0 и 128.2°C, соответственно.



Данные РСА для **9j**. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_5$ ($M_r = 365.32$), триклинная сингония, пространственная группа $P\bar{1}$, $a = 6.30671(8)$, $b = 10.74965(17)$, $c = 12.04362(12)$ Å, $V =$

801.629(18) Å³, $Z = 2$, $d_x = 1.513$ г/см³, коэффициент поглощения: 1.051 мм⁻¹, $F(000) = 380$, R -фактор 0.0358, $wR = 0.1026$ для 3281 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$.

Данные РСА для **13**. C₉H₅N₉O₂ ($M_r = 256.20$), триклинная сингония, пространственная группа $P\bar{1}$, $a = 7.3303(3)$, $b = 7.8085(3)$, $c = 9.7949(4)$ Å, $V = 513.23(4)$ Å³, $Z = 2$, $d_x = 1.658$ г/см³, коэффициент поглощения: 1.093 мм⁻¹, $F(000) = 260$, $R_I = 0.0484$, $wR = 0.1337$ для 2086 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$.

Данные РСА для **14**. C₉H₄N₈O₂ ($M_r = 271.22$), триклинная сингония, пространственная группа $P\bar{1}$, $a = 5.11982(12)$, $b = 9.75980(19)$, $c = 11.4028(2)$ Å, $V = 549.96(2)$ Å³, $Z = 2$, $d_x = 1.638$ г/см³, коэффициент поглощения: 1.083 мм⁻¹, $F(000) = 276$, R -фактор 0.0390, $wR = 0.1072$ для 2273 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$.

3.3. Синтез и исследование новых полиазольных соединений, содержащих 2,5-дизамещённые тетразолы

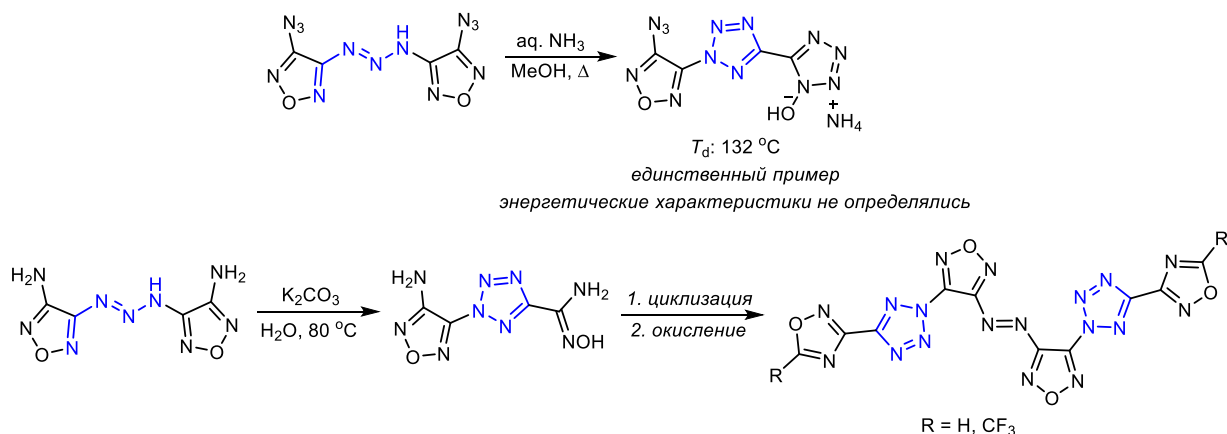


Схема 78. Энергоёмкие соединения, содержащие 2,5-дизамещённый тетразол

Энергоёмкие материалы сохраняют свою актуальность в качестве объектов передовых исследований в области органической химии и наук о материалах. Высокоэнергетические соединения имеют огромное значение для развивающейся аэрокосмической промышленности, технологий сварки взрывом и других родственных областей промышленности [111, 112]. Известные энергоёмкие материалы, такие как тринитротолуол (TNT), гексоген (RDX) и октоген (HMX), получают из дешёвого сырья, но их производство наносит огромный вред экологии [113, 114]. Более того, растущие запросы к энергоёмким материалам требуют возможностей тонкой настройки их физико-химических характеристик путём грамотного сочетания азот- и кислородсодержащих фрагментов в их составе [115]. Получение таких структур остаётся непростой задачей для синтетиков. В последние годы существенного прогресса в этом вопросе помогло достичь использование различных азолов в синтезе энергоёмких материалов нового поколения [116,

117, 118, 119]. Возможность получать азолы с различными эксплозифорными заместителями делает такой подход крайне эффективным для модуляции физико-химических свойств целевых энергоёмких соединений. В рамках этого подхода удалось достичь значительных успехов в создании полигетероциклических молекул, заключающих в себе несколько видов азолов, соединённых напрямую или через азо-линкеры [120, 121, 122]. Среди азолов с высоким содержанием азота тетразол обладает самой высокой энтальпией образования. Поэтому именно он является одним из самых перспективных азолов для разработки энергоёмких соединений с высокой энтальпией образования. Кроме того, детонация тетразолов сопровождается выделением безопасного для окружающей среды азота, как одного из главных продуктов разложения. Это делает тетразол важным гетероциклом в создании энергоёмких соединений с улучшенными экологическими характеристиками [123, 124]. Тетразолсодержащие энергоёмкие соединения обычно содержат 5-монозамещённые и 1,5-дизамещённые тетразолы, тогда как 2,5-дизамещённые тетразолы встречаются редко [125, 126]. В 2024 году был получен пример тригетероциклического соединения, содержащего 2,5-дизамещённый тетразол [127]. Несмотря на то, что физико-химические характеристики этого соединения не были предоставлены, оно продемонстрировало умеренную термическую стабильность ($T_d = 132^\circ\text{C}$). В рамках нашего исследования был осуществлён синтез серии полиазольных соединений, содержащих фрагмент 2,5-дизамещённого тетразола. Были представлены синтетическая стратегия получения новых 2,5-дизамещённых тетразолов, сочленённых с 1,2,5- и 1,2,4-оксадиазолами и набор физико-химических характеристик для них: экспериментально определённые термическая стабильность и механическая чувствительность, и рассчитанные детонационные характеристики. Синтез данной серии соединений включает в себя синтез фуразано-тетразольного ядра при помощи азол-азольной перегруппировки симметричного 1,3-ди(аминофуразанил)триазена **17**.

Цепочка превращений, использованная для получения целевых азольных ансамблей с центральным тетразольным фрагментом, представлена на Схема 79. Исходя из коммерчески доступного диаминофуразана **16** (ДАФ) при помощи тандема реакций диазотирования и азосочетания был получен триазен **17**, который затем был введён в основно-индуцированную азол-азольную перегруппировку, согласно протоколу получения серии тетразолов **10a-h**, что позволило получить функционализированный тетразолилфуразан **18** с выходом 80%. Полученный амидоксим вводили в реакции циклизации с различными электрофилами. Циклизации с бромцианом, трифторукусным ангидридом и триметилортоформиатом позволили получить производные 5-амино-, 5-трифторметил- и незамещённого 1,2,4-оксадиазола **19**, **20** и **21**. Для получения целевых

соединений **22** и **23** трициклические аминосоединения **20** и **21** были введены в реакцию окислительного азосочетания. Для дополнительной демонстрации синтетического потенциала трициклического соединения **21**, содержащего незамещённый 1,2,4-оксадиазольный фрагмент, нами было получено 1,2,4-триазольное производное **25** через стадию получения амидразона **24**. Известно, что монозамещённые 1,2,4-оксадиазолы способны претерпевать раскрытие цикла при действии сильных нуклеофилов, таких как гидразин. Образующийся при этом интермедиат реагирует со второй молекулой гидразина, и происходит отщепление семикарбазида с формированием 1,2,4-триазольного цикла. К сожалению, нам не удалось получить продукты окислительного азосочетания аминов **19** и **25**: в обоих случаях реакция привела к образованию неразделимой смеси неидентифицируемых продуктов.

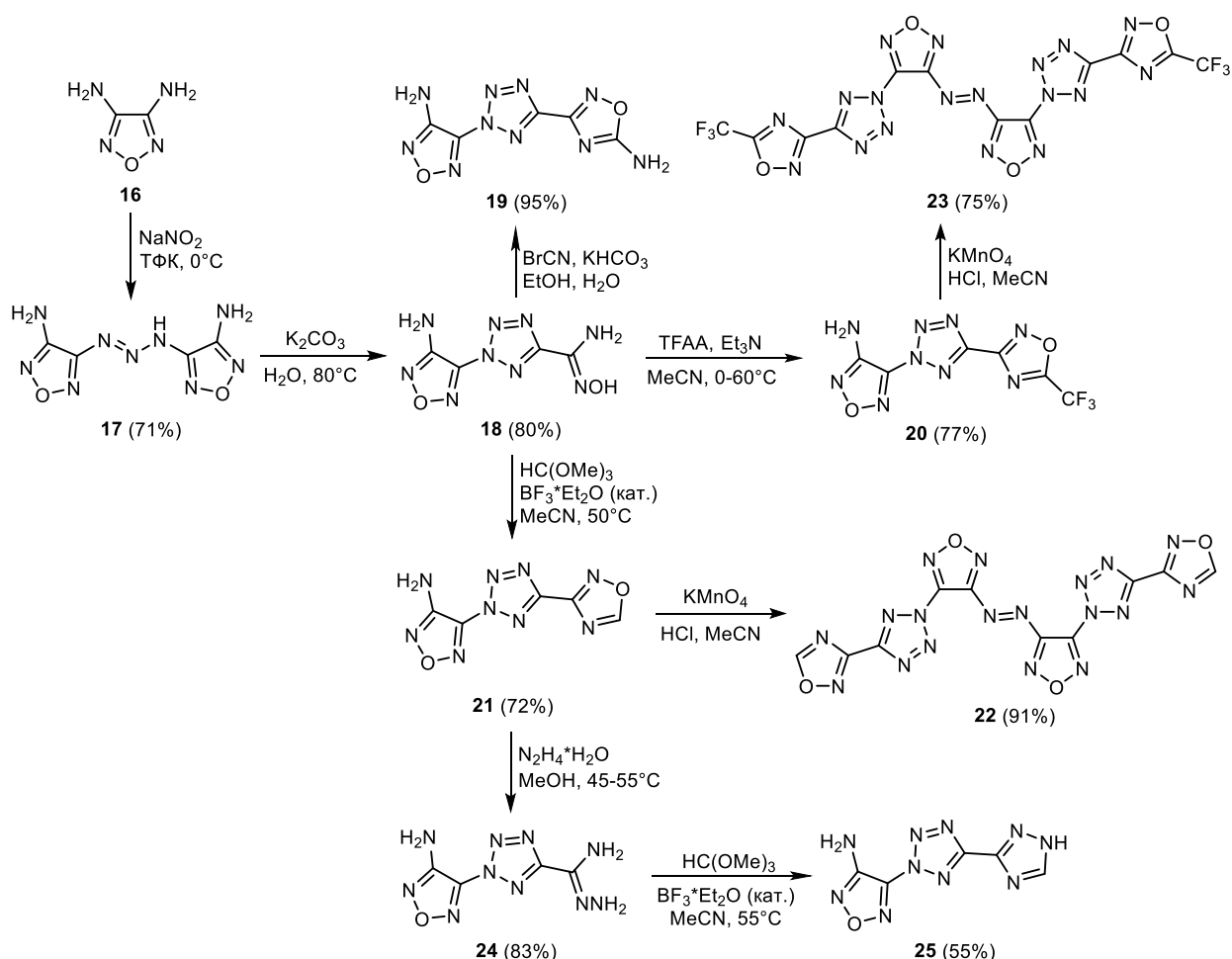


Схема 79. Синтез полиазольных соединений, содержащих 2,5-дизамещённый тетразол

Все полученные целевые соединения были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. ^{15}N ЯМР-спектры азосоединений **22** и **23** представлены на Рис. 1.

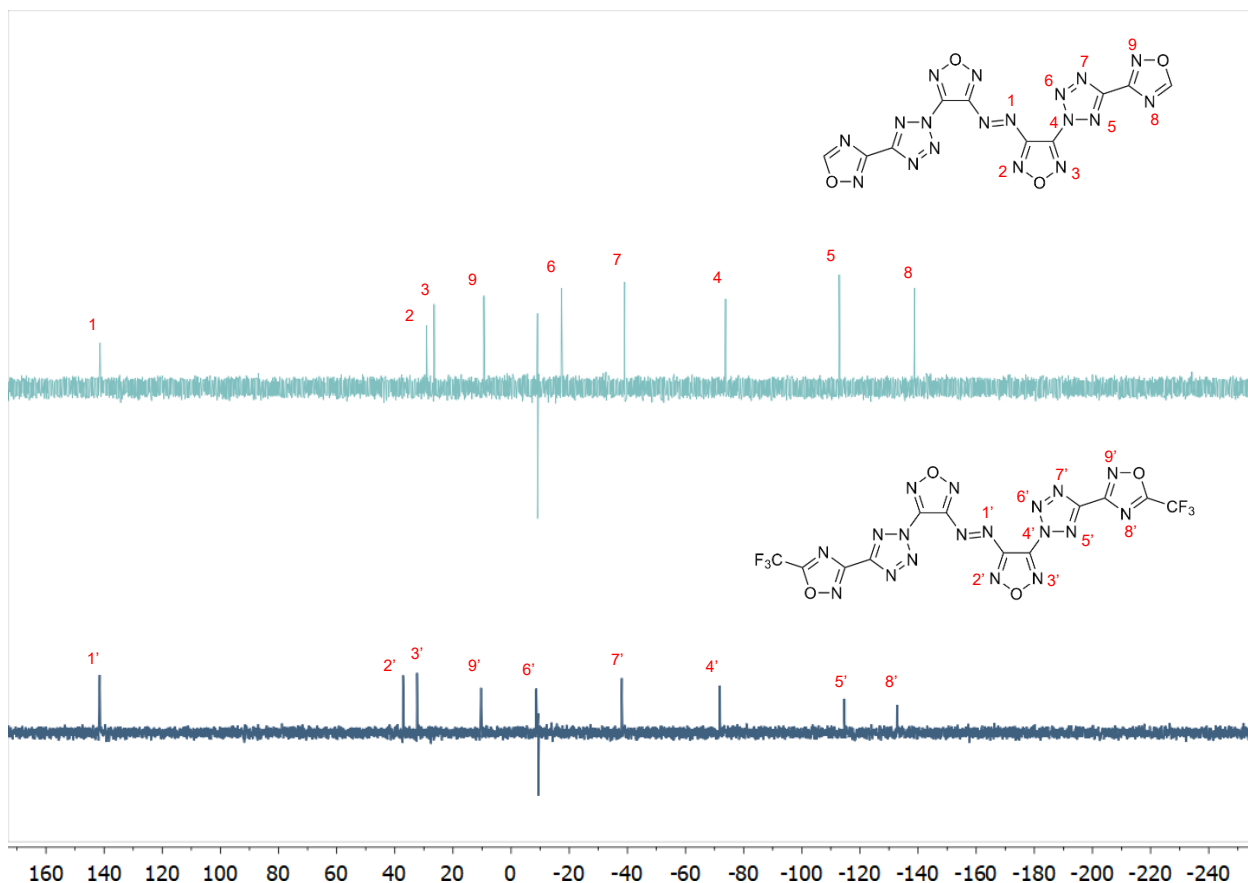


Рис. 1. ^{15}N ЯМР-спектры соединений **22** и **23**

Сигналы атомов азота азогрупп практически совпадают для обоих соединений и расположены в области слабого поля, их химический сдвиг составляет 141 м.д. Сигналы атомов фуразанового кольца немного смещены в область сильного поля (29.1 и 26.5 м.д. для **22**; 37.2 и 37.4 м.д. для **23**). Химический сдвиг атомов N(2) 1,2,4-оксадиазольных колец также идентичен для двух соединений и составляет 9-10 м.д. Сигналы всех четырёх атомов азота тетразольного фрагмента в соединениях **22** и **23** различны (для **22**: -17.3 м.д. (N3), -39.1 м.д. (N4), -73.8 м.д. (N2), -112.8 м.д. (N1); для **23**: -8.7 м.д. (N3), -38.1 м.д. (N4), -71.8 м.д. (N2), -114.6 м.д. (N1)). Самые сильнополюсные сигналы для обоих азосоединений соответствуют атомам N(4) 1,2,4-оксадиазольных колец. Отнесение химических сдвигов было выполнено на основе литературных данных для аналогичных соединений [128, 129].

Структура соединений **19** и **22** была однозначно установлена при помощи РСА монокристаллов (номер CCDC: 2432519 (**19**), 2432520 (**22**)).

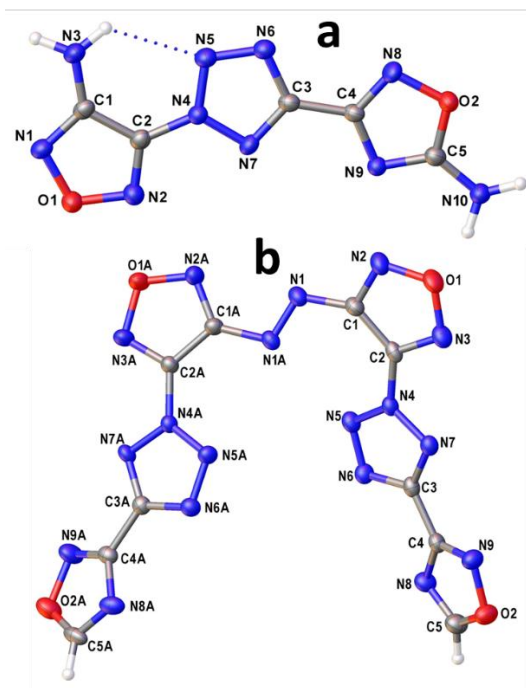


Рис. 2. Кристаллическая структура молекул **19** и **22**

Амин **19** имеет практически плоскую конфигурацию в кристаллической упаковке, что указывает на значительную роль π - π -сопряжения в стабилизации его конформации. Среднее квадратичное отклонение от плоскости, составленной из неводородных атомов, составляет всего 0.027 Å, а торсионные углы N9-C4-C3-N7 и N7-N4-C2-N2 составляют 4.9(4)° и 1.0(4)°, соответственно. Конформация молекулы дополнительно стабилизирована внутримолекулярной водородной связью N3-H...N5 (её длина составляет 2.922(3) Å, угол NHN при нормализованной NH-связи составляет 121.8°). Выраженное π - π -сопряжение и внутримолекулярная водородная связь могут выступать дополнительными факторами повышенной термостабильности соединения **19** относительно азосоединения **22**.

Молекулы **19** образуют бесконечные цепи в кристалле, образуя водородные связи между атомами N3-H...N1 и N10-H...N9 (N3...N1 3.003(3) Å, N3-H-N1 158.9°, N9...N10 2.946(3) Å, N9-H-N10 164.2°). Эти цепи образуют слоистую структуру за счёт относительно сильного π -стэкинга (кратчайшее расстояние между атомами составляет 3.198(3) Å). Среди контактов между слоями наиболее выражены водородные связи N10-H...N8 (N10...N8 3.105(3) Å, N10-H-N8 169.9°).

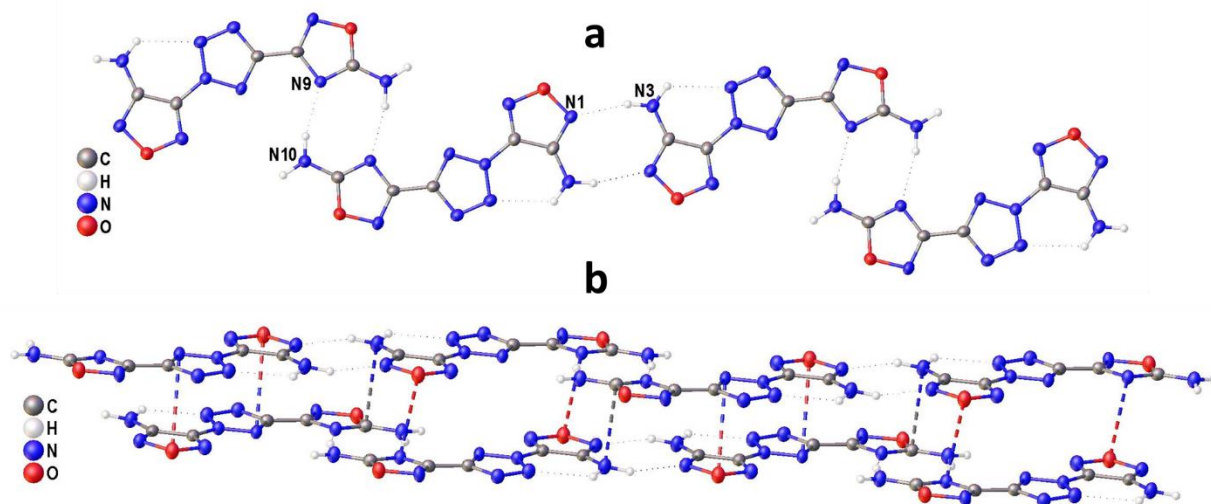


Рис. 3. Кристаллическая упаковка соединения **19**: фрагмент бесконечной водородно-связанной цепи (a) и фрагмент слоя, стабилизированного стэкинговыми взаимодействиями (b)

В структуре соединения **22** наблюдаются две кристаллографически независимые молекулы. Их конформации значительно различаются за счёт того, что один из тетразольных фрагментов развёрнут относительно плоскости фуразана. Среднеквадратичное отклонение неводородных атомов молекул от общей плоскости превышает 2.8 Å. Тем не менее, для каждого гетероцикла в обеих молекулах наблюдается π -сопряжение с соседними фрагментами: углы между атомами N7-C3-C4-N9 составляют 7.3(2)°, 10.3(2)°, 13.9(2)° и 19.7(2)°, N3-C2-N4-N7 – 13.5(2)°, 15.3(2)°, 31.7(2)° и 155.5(2)°, угол C2-C1-N1-N1 составляет 175.9(2)°, 14.2(2)°, 167.4(2)° и 20.5(2)°. Согласно квантовохимическим расчётам на уровне PBE0-D3/def2TZVP, более симметричная структура **B** менее энергетически выгодна. Её полная электронная энергия (при нормализованных СН-связях) на 4.7 ккал/моль выше, чем для структуры **A**, что согласуется с тем, что оптимизированная геометрия молекулы близка к более компактной структуре **A** (вне зависимости от выбора исходной геометрии).

Конформационные различия двух независимых молекул соединения **22** обуславливают нетривиальную упаковку в кристалле. Все четыре СН-группы терминальных оксадиазольных фрагментов участвуют в формировании водородных связей СН...N, причём как молекулы типа **A**, так и молекулы типа **B** образуют независимые цепочечные структуры. Структуры **A** связываются в цепи между собой через водородные связи C5B-H...N1C (3.394(2) Å) и C5C-H...N2C (3.545(2) Å), в то время как структуры **B**, хоть и являются более симметричными, формируют ветвящиеся водородные связи C5-H...(N1,N2A) (3.493(2) и 3.508(2) Å). Эти две цепи связаны между собой водородными связями C5A-H...N5C (3.331(2) Å), которые формируются между молекулами разного вида. Эти связи могут быть причиной стабилизации невыгодной конформации **B** в кристалле. 3D-

структура соединения **22** стабилизирована многочисленными взаимодействиями типа N... π (3.058(2)-3.312(2) Å) и π ... π (не меньше 3.11 Å).

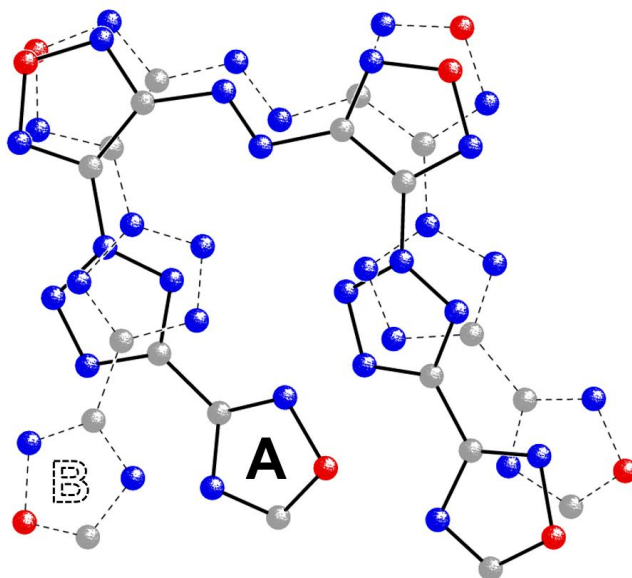


Рис. 4. Две независимые молекулы **A** и **B** в кристаллической структуре соединения **22**

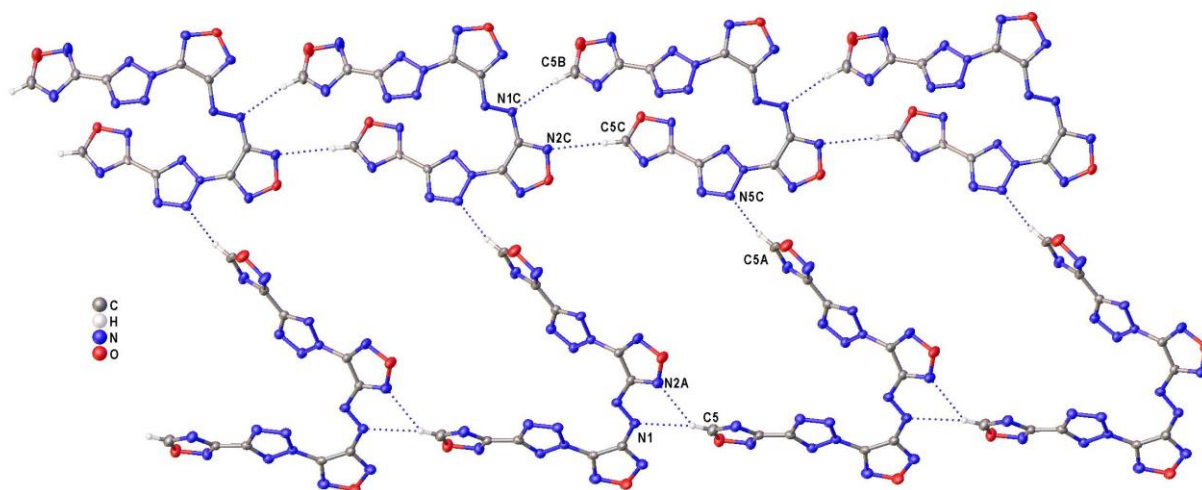


Рис. 5. Фрагмент бесконечной цепи в кристаллической упаковке **22**

Термическая стабильность соединений **19-25** была определена при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (Рис. 6). Трициклические соединения **19**, **20**, **21** и **25** демонстрируют характерные значения температуры начала разложения около 140°C. Азо-мостиковые гетероциклические ансамбли **22** и **23** экзотермически разлагаются при более низких температурах, до 92°C для **23**. Разложение соединения **22** в ходе термического анализа переходит во взрыв. Физико-химические свойства и параметры детонации синтезированных тетразольных производных **19**, **22** и **23** приведены в Таблица 4. Все полученные энергоёмкие вещества обладают высокими значениями плотностей (1.72-1.74 г/см³) и высоким совокупным содержанием азота и

кислорода (55-73%). При исследовании на чувствительность к трению соединение **22** взрывается при минимальной силе трения инструмента – 5 Н. Введение CF_3 -групп в молекулу ожидаемо приводит к улучшению показателей чувствительности. Две аминогруппы в структуре соединения **19** обуславливают снижение его чувствительности до уровня тетранитрата пентаэритрита (PETN), что считается нижней допустимой границей данной характеристики для производства. По детонационным характеристикам соединения **19** и **22** превосходят TNT, в то время, как характеристики трифторметильного производного **23** их не превосходят. Расчёт детонационных параметров проводился с использованием набора эмпирических уравнений приложения PILEM[130].

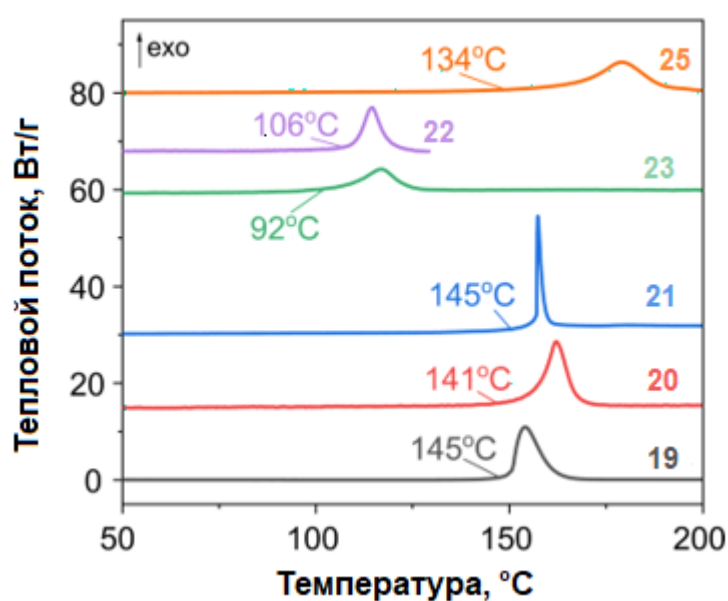


Рис. 6. Кривые ДСК для соединений **19-21**, **23** и **25**. Скорость нагрева 5°C/мин

Таблица 4. Физико-химические и эксплуатационные характеристики соединений **19**, **22** и **23**

	19	22	23	TNT	PETN
формула	$C_5H_4N_{10}O_2$	$C_{10}H_2N_{18}O_4$	$C_{12}F_6N_{18}O_4$	$C_7H_5N_3O_6$	$C_5H_8N_4O_{12}$
$M^{[a]}$ (г/моль)	236	438	574	227	316
$\rho^{[b]}$ (г/см ³)	1.74	1.72*	1.74	1.65	1.78
$T_d^{[c]}$ (°C)	145	106	92	295	165
N ^[d] (%)	59.3	57.5	43.9	18.5	17.7
N+O ^[e] (%)	72.9	72.1	55.1	60.8	78.5
$\Omega_{CO}^{[f]}$ (%)	-33.9	-25.6	-22.3	-24.7	+15.2
ΔH_f° ^[g] [кДж/моль (кДж/г)]	414 (1.8)	1419 (3.2)	96 (0.2)	-46 (-0.2)	-612 (-1.9)
$\nu_D^{[h]}$ (км/с)	7.6	7.9	6.9	6.9	8.4
$P_{C-J}^{[i]}$ (ГПа)	25	28	23	19	29
IS ^[j] (Дж)	4	ND	ND	30	3
FS ^[k] (Н)	200	<5	20	>360	70

[a] Молярная масса. [b] Плотность, измеренная на газовом пикнометре при 298 К. [c] Температура начала разложения (данные ДСК, 5 К/мин). [d] Содержание азота. [e] Содержание азота и кислорода. [f] кислородный баланс (до CO) для $C_aH_bO_cN_d$, $1600(c-a-b/2)/MW$. [g] Расчётная стандартная энтальпия образования. [h] Скорость детонации. [i] Давление детонации. [j] Чувствительность к удару. [k] Чувствительность к трению. *плотность по данным PCA, скорректированная к RT. ND – не определено.

3.4. Синтез и исследование молекулярных гибридов тетраацетилгексаазаизовюрцитана и фуроксана

1,2,5-Оксадиазолы сохраняют свою важность не только в создании энергоёмких соединений, но и как NO-донорные фрагменты в медицинской химии. Вторая часть данного диссертационного исследования посвящена созданию новых молекулярных гибридов фуроксанов и перспективных биологически активных фрагментов: тетраацетилгексаазаизовюрцитана и сулиндака.

2,6,8,12-Тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (ТАИВ) – производное гексаазаизовюрцитана – каркасного гетероциклического амина, интерес к химии которого возрос в последней четверти прошлого века. Гексанитропроизводное этого амина, известное как CL-20, является мощным взрывчатым веществом. Токсикологические исследования CL-20 выявили его биологическую активность и показали, что оно способно к биотрансформации в живых организмах. Аналогичные исследования для ТАИВ, который является его прекурсором, установили, что он проявляет высокую противосудорожную активность, купируя коразол-индуцированную блокаду ГАМК-рецепторов, действуя как ГАМК-миметик [131]. Кроме этого, различные исследования демонстрируют противовоспалительную и анальгезическую, антигипоксическую и противометастатическую активность производных ТАИВ [132]. Таким образом, ТАИВ является перспективным биологически активным фрагментом, и создание его молекулярных гибридов с NO-донорными фуроксанами может привести к открытию новых соединений с мощным фармакологическим потенциалом. Нами впервые были получены конъюгаты ТАИВ и фуроксанов с триазольными линкерами при помощи реакций медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). В качестве группы сравнения были получены триазольно-связанные гибриды ТАИВ и фуразана, а также два арилтриазольных производных, полученных из фенилацетилена и этиниланизола.

ТАИВ является вторичным амином, поэтому первоначальной идеей стратегии получения молекулярных гибридов было проведение реакции с производными удобных для получения фуроксанкарбоновых кислот (Схема 80). Ацилирование хлорангидридом 3-метилфуроксан-4-карбоновой кислоты не привело к желаемому результату: ТАИВ остался инертен в условиях реакции. Использование активаторов карбоновых кислот также не помогло добиться реакции между кислотой и амином. Поэтому были рассмотрены стратегии объединения двух фрагментов при помощи линкеров. В литературе описано лишь несколько способов функционализации ТАИВ с получением функциональных производных. Один из них – ацилирование хлорацетилхлоридом в ДМФА, позволяющее получить бисхлорацетильное производное ТАИВ, тетраацетилдихлорацетилизовюрцитан (ТАДХИВ) [133]. Этот способ был использован нами для первоначальной функционализации ТАИВ. Последующее нуклеофильное замещение хлорид-аниона на азидную группу позволило получить азидоацетилпроизводное **27**, азидную компоненту для клик-реакции (Схема 80). Ацетиленовые производные фуроксанов и фуразана были получены разными способами. Соединения **28** и **29** были получены реакциями между хлорангидридом 3-метилфуроксан-4-карбоновой кислоты и пропаргиловым спиртом или пропаргиламином. Проп-2-ин-1-илоксипроизводные **30** и **31** были получены реакциями

нуклеофильного замещения между соответствующими нитрофуроксанами и пропаргиловым спиртом в присутствии ДБУ. Наконец, пропаргильное производное фуразана **32** было получено по литературной методике реакцией между аминонитрофуразаном и пропаргиловым спиртом в ТГФ в присутствии водного раствора КОН [134].

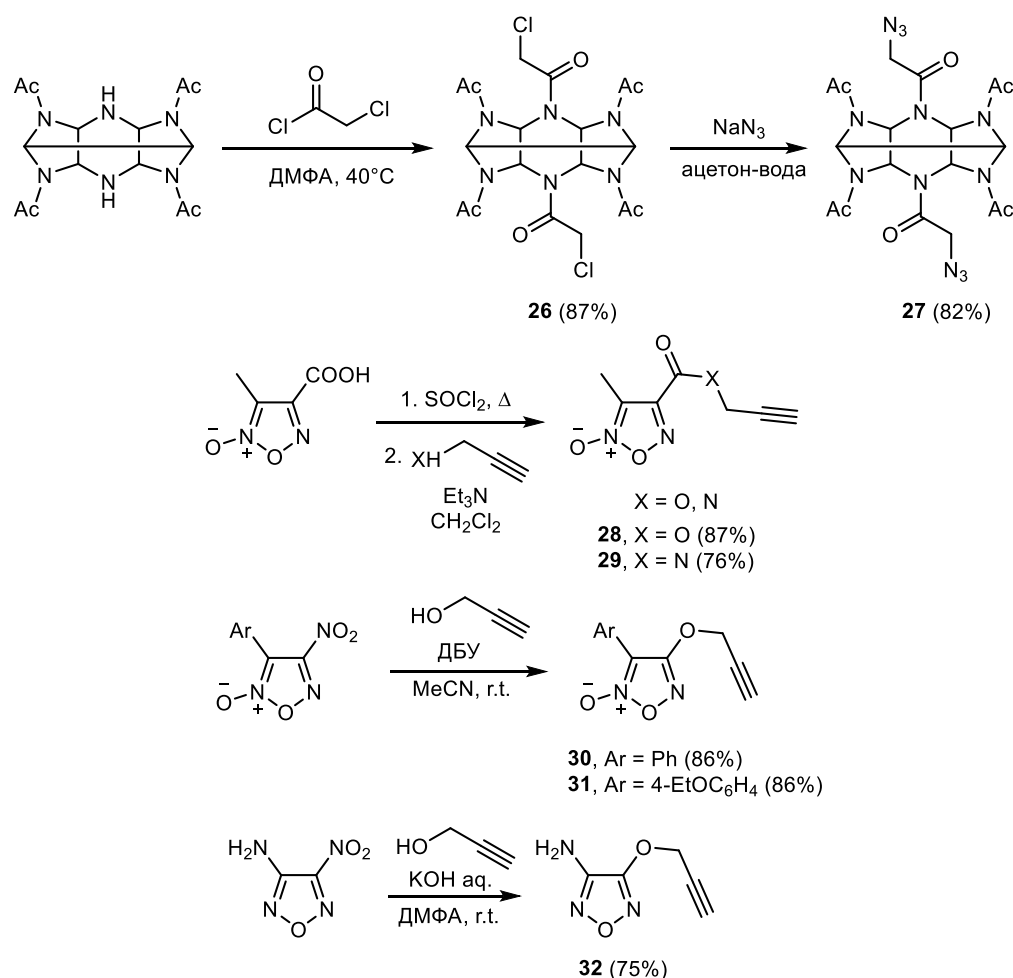


Схема 80. Функционализация ТАИВ и синтез пропаргильных производных фуроксана и фуразана

Клик-реакция проводилась в присутствии 5 мольн. % пентагидрата сульфата меди и 10 мольн. % аскорбата натрия. Система растворителей, позволяющая добиться полной конверсии и максимального выхода, для каждого из пропаргильных соединений была составлена из воды и ацетонитрила или ТГФ в различных соотношениях. Оптимальные системы для каждой реакции приведены в Таблица 5. Для производных фуроксановых кислот и фуразана **28-29** и **32** была использована система вода:MeCN = 4:1. Реакция с производным фенилфуроксана **30** проводилась в смеси с преобладанием ацетонитрила, MeCN:вода = 2:1. Для *para*-этоксифенилпроизводного **31** вместо ацетонитрила использовали ТГФ, сохранив соотношения растворителя и воды. Наконец, для реакций производного **30** с фенилацетиленом и этиниланизолом оптимальной оказалась смесь ТГФ:вода = 4:1. Эти реакции также проходят в системах ДМФА-вода и ДМСО-вода (4:1),

но были выбраны системы с ТГФ, поскольку следы ДМФА и ДМСО остаются в целевых триазолах, и в этом случае требуется их дополнительная очистка. Целевые гибриды были получены с выходами 71-95%. Реакция проводилась при комнатной температуре в течение 24 часов.

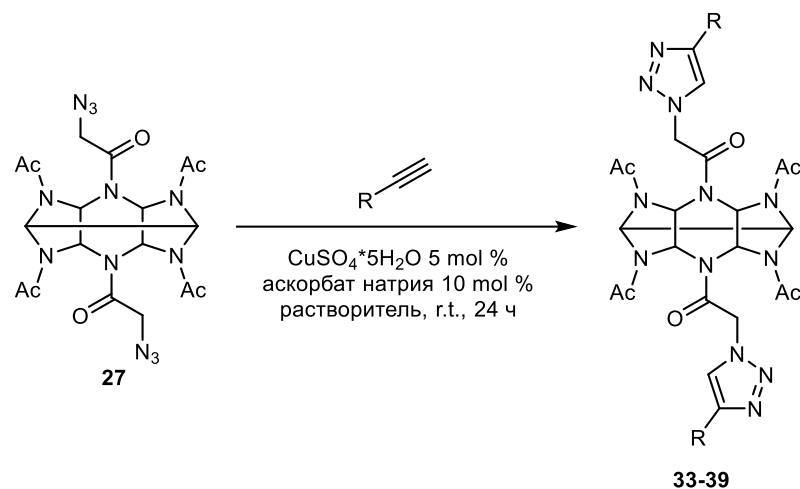
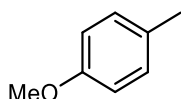


Таблица 5. Системы растворителей для реакций CuAAC

соединение	R =	система растворителей	выход, %
33		вода:MeCN = 4:1	72
34		вода:MeCN = 4:1	73
35		MeCN:вода = 2:1	95
36		ТГФ:вода = 2:1	95
37		вода:MeCN = 4:1	87
38		ТГФ:вода = 4:1	71



Помимо успешной серии синтезов триазольно-связанных гибридов были предприняты попытки получить производные ТАИВ с другими линкерами. Однако, как и в случае с 3-метилфуроксан-4-карбоновой кислотой, реакции ТАИВ с Вос-защищёнными ГАМК и глицином в присутствии активаторов карбоновых кислот (CDI, TBTU) осуществить не удалось, также оказалась безуспешной попытка ацилировать ТАИВ хлорангидридом Вос-ГАМК. ТАДХИВ также оказался достаточно инертен: он не вступал в реакцию алкилирования *пара*-аминофенола, реакцию Финкельштейна с 4-(2-аминоэтокси)-3-*n*-бутилфуроксаном и реакцию с фталимидом калия (Схема 81).

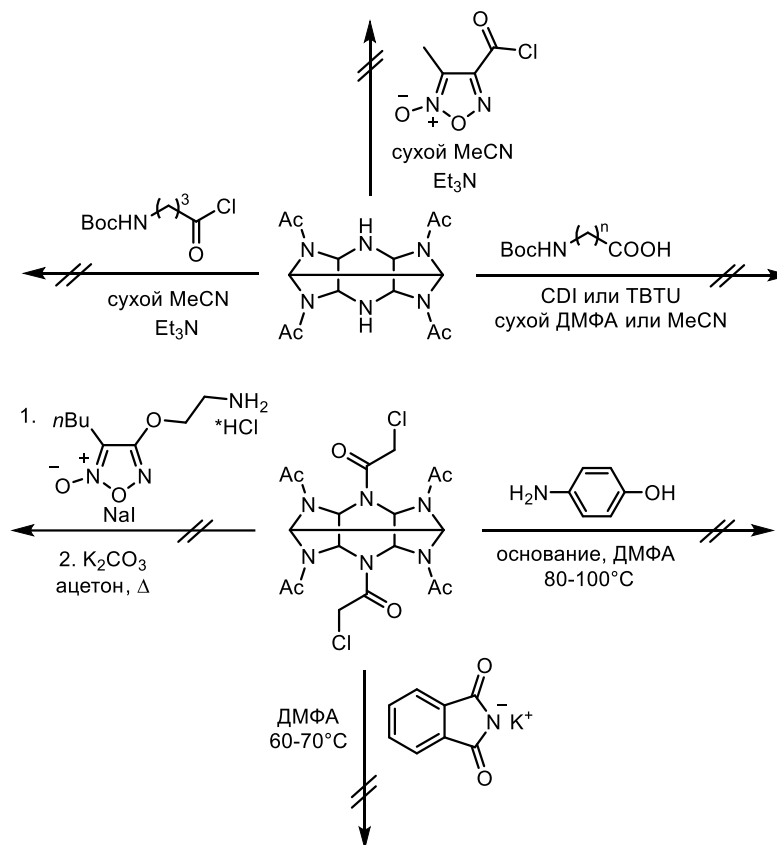


Схема 81. Отрицательные результаты функционализации ТАИВ

3.4.1. Биологическая активность соединения 33

Для соединения **33** были определены острая токсичность и противовоспалительные свойства *in vivo*. Согласно результатам исследования острой токсичности, проведенного на мышах обоих полов, исследуемое вещество можно отнести к 3 классу опасности (ЛД₅₀ находится за пределами 2000 мг/кг), ГОСТ 12.1.007-76. «Классификация и общие

требования безопасности» [135]. При оценке массы тела, характера экскреции, состояния шерсти, состояния кожных покровов, слизистых оболочек, аппетита, дыхания, подвижности, походки и других показателей при осмотре мышей после введения **33** не было выявлено признаков отклонения от здоровья в течение 14 суток наблюдения.

Противовоспалительные свойства **33** были изучены в условиях моделей каррагенинового и гистаминового отёков лапы у мышей.

Таблица 6. Показатели антиэкссудативной активности **33** на модели каррагенинового отёка лапы у мышей

группа наблюдения, доза (количество животных)	масса экссудата ($X \pm m$), мг	прирост массы экссудата ($X \pm m$), %	угнетение воспаления, %
Через 1 ч после введения флогогена			
1. контроль, (n=10)	56.6 $\pm$ 7.1	31.4 $\pm$ 4.5	0
2. диклофенак, 10 мг/кг (n=10)	50.3 $\pm$ 4.2	25.0 $\pm$ 3.8	20.4
3. 33 , 25 мг/кг (n=10)	54.7 $\pm$ 5.9	29.1 $\pm$ 3.4	7.3
4. 33 , 50 мг/кг (n=10)	58.9 $\pm$ 8.2	29.8 $\pm$ 4.4	5.1
5. 33 , 100 мг/кг (n=10)	47.2 $\pm$ 3.1	25.9 $\pm$ 4.7	17.5
Через 3 ч после введения флогогена			
1. контроль, (n=10)	67.7 $\pm$ 7.1	35.6 $\pm$ 3.6	0
2. диклофенак, 10 мг/кг (n=10)	37.6 $\pm$ 4.4 (1-2) P<0.01	19.5 $\pm$ 2.2 (1-2) P<0.01	45.2
3. 33 , 25 мг/кг (n=10)	30.4 $\pm$ 4.2 (1-3) P<0.01	17.1 $\pm$ 2.1 (1-3) P<0.01	52.0
4. 33 , 50 мг/кг (n=10)	50.4 $\pm$ 9.8	25.1 $\pm$ 4.6	29.5
5. 33 , 100 мг/кг (n=10)	42.5 $\pm$ 4.8 (1-5) P<0.01	22.1 $\pm$ 2.7 (1-5) P<0.01	37.9

Примечание: перед уровнем значимости P указаны номера сравниваемых групп.

На пике каррагенинового воспаления в группах животных, получавших **33** в диапазоне доз 25-100 мг/кг, отмечалась дозозависимая «куполообразная» антиэкссудативная активность с максимальным эффектом в дозе 25 мг/кг. В этот период наблюдения у мышей, получавших вещество в этой дозе, угнетение воспаления составило 52%: масса отёка оказалась в 2.2 раза меньше контрольного уровня, и был зафиксирован его минимальный прирост – 17.1 $\pm$ 2.1 мг. В группе применения **33** в дозе 50 мг/кг (4) было отмечено снижение прироста в 1.4 раза и снижение массы экссудата в 1.3 раза в сравнении с соответствующими значениями контроля, что соответствует угнетению воспалительной реакции на 29.5%. Эффективность **33** в дозе 100 мг/кг на пике реакции составила 37.9%:

масса и прирост экссудата снизились в 1.6 раза относительно соответствующих значений контроля. Таким образом, при однократном превентивном введении в желудок **33** оказывает «куполообразную» дозозависимую антиэкссудативную активность, сравнимую с эффектом диклофенака, как через 1 ч (100 мг/кг), так и через 3 ч (25 мг/кг, 100 мг/кг) после инъекции флогогена. Максимальную противовоспалительную активность, превышающую 50% угнетения экссудации, **33** продемонстрировало на пике воспалительной реакции через 3 ч после введения флогогена.

Таблица 7. Показатели антиэкссудативной активности **33** на модели гистаминового отёка лапы у мышей

группа наблюдения, доза (количество животных)	масса экссудата ($X \pm m$), мг	прирост массы экссудата ($X \pm m$), %	угнетение воспаления, %
1. контроль, (n=10)	74.5±6.8	38.9±4.0	0
2. 33 , 25 мг/кг (n=10)	58.2±8.6	28.4±4.5	27.0
3. 33 , 50 мг/кг (n=10)	32.6±5.4	15.3±2.7	60.7
	(1-3) P<0.01	(1-3) P<0.01	
4. 33 , 100 мг/кг (n=10)	29.0±4.0	15.0±1.4	61.4
	(1-4) P<0.01	(1-4) P<0.01	

Примечание: перед уровнем значимости P указаны номера сравниваемых групп.

При однократном внутрижелудочном введении в диапазоне доз 25-100 мг/кг **33** значительно ослабило гистаминовый экссудативный отек конечности мышей в сравнении с группой контроля. В дозе 25 мг/кг отмечалось 27% угнетения воспаления, что выражалось в снижении массы экссудата в 1.3 раза на фоне уменьшения прироста его массы в 1.4 раза относительно соответствующих показателей контроля. В группе применения дозы 50 мг/кг угнетение воспаления достигло значительного значения в 60.7% и сохранилось на этом уровне для вдвое большей дозы 100 мг/кг, достигнув значения 61.4%. Совокупность полученных данных на двух моделях острого воспаления свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии вещества **33**.

3.5. Синтез и изучение биологической активности молекулярных гибридов сулиндака и фуроксана

Сулиндак – нестероидный противовоспалительный препарат сульфинилинденовой природы, открытый во второй половине XX века и одобренный для медицинского использования в 1976 году. За последние 20 лет было опубликовано множество исследований, демонстрирующих, что биологическая активность сулиндака выходит за рамки ингибирования циклооксигеназ и включает в себя разнообразное противоопухолевое [136, 137, 138] и нейропротекторное [139, 140] действие. В 2020 году было опубликовано

исследование, в котором было показано, что антинеопластический эффект производных сулиндака обусловлен его действием не на ЦОГ, а на ФДЭ-5 и ФДЭ-10, связывание с которыми запускает каскад биохимических реакций, приводящих к ингибированию роста и иммунитета раковых опухолей. Более того, наиболее перспективными для противораковой терапии являются именно ЦОГ-индифферентные молекулы, поскольку это делает их более безопасными препаратами [141]. Противораковая активность сулиндака объясняется не только его способностью ингибировать ФДЭ: в литературе описаны разнообразные механизмы его воздействия на опухоли, в том числе и случаи, когда действующим веществом является не сам сулиндак, а его метаболиты, сульфид [138] и сульфен [142]. Несколько работ затрагивают тему синергии сулиндака и NO-донорных препаратов: в работе [143] изучен фармакологический потенциал NO-донорного производного сулиндака: в метаболическом пути сулиндака образуется H_2S , что делает изученное соединение двойным донором. Объединение H_2S - и NO-донорных свойств эффективно действует против сердечной дисфункции, состояния с мультифакторным патогенезом, для которого монотерапия обычно оказывается неэффективной. В работе 2014 года был получен ряд гибридов сулиндака и различных NO-донорных фрагментов: нитроэфирных групп, сиднониминов и фуроксанов, были определены их NO-донорные свойства и показано, что они проявляют противоопухолевую активность по отношению к раковым клеткам клеточной линии PC3 [144]. Нами был получен новый ряд фуроксановых производных сулиндака, были изучены их цитотоксичность и NO-донорные способности. Также при помощи молекулярного докинга была оценена перспективность полученных соединений для разработки потенциальных противовоспалительных препаратов с улучшенным фармакологическим профилем.

В разработке новых противовоспалительных средств важной остаётся задача достижения селективности к ЦОГ-2. ЦОГ существует в виде двух изоформ, обе из которых выполняют медиаторные функции в биохимическом пути воспаления, но ЦОГ-1 также участвует в физиологическом функционировании слизистых желудка, почек, сосудистой деятельности и агрегации тромбоцитов, в то время как ЦОГ-2 больше ассоциирована с ответом на травмы, болью, жаром и другими симптомами воспаления [145]. В продолжительной терапии неселективное воздействие на ЦОГ приводит к язвенной болезни ЖКТ, кровотечениям и повреждениям почек, поэтому преодоление неселективности НПВС остаётся релевантным для повышения их безопасности. Структурно две изоформы ЦОГ очень близки, но активный центр ЦОГ-2 немного объёмнее. Поэтому модификация НПВС с низкой селективностью объёмными заместителями может помочь добиться её повышения. В литературе по теме гибридизации НПВС описаны соединения с линкерами различной

природы и геометрии. Есть примеры как жёстких гетероциклических, так и лабильных линкеров различной длины. Присоединение объёмных заместителей к кислотному остатку индометацина помогла получить более ЦОГ-2-селективные и менее ульцерогенные противовоспалительные агенты [146]. В работе [147] получены более эффективные и безопасные гибриды индометацина с различными азотсодержащими гетероциклами, среди которых 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-триазол и 1,3,4-тиадиазол. Среди гибридов ибупрофена и фуроксана с линкерами разнообразной природы лидерами по противовоспалительному действию и безопасности для желудка оказались оксиэтиламидносвязанный гибрид и смешанный гидразид [70]. Принимая во внимание разнообразие успешных примеров гибридизации НПВС, нами было разработано несколько стратегий получения гибридов сулиндака и фуроксана. Учитывая доступность карбогидразидов 3-метил- и 4-аминофуроксанов, была рассмотрена возможность гибридизации сулиндака через получение смешанных гидразидов с последующим получением 1,3,4-оксадиазольно-связанных гибридов. Также было предложено получение оксиэтиламидносвязанных гибридов в качестве представителей соединений с лабильными линкерами с относительно прочной амидной связью и объёмными заместителями, исходя из готовых гидрохлоридов аминоксиэтильных арилфуроксанов. Продукт ацилирования 4-амино-3-гидроксиметилфуроксана был получен, как гибрид с самым коротким линкером, а самый объёмный линкер был получен в триазольно-связанном гибриде при помощи реакции CuAAC.

1,3,4-Оксадиазолы **42-43** были получены из смешанных гидразидов **40-41**. Циклизация проводилась при помощи тозилхлорида в присутствии триэтиламина. Смешанные гидразиды **40-41**, в свою очередь, были получены при помощи каплинга сулиндака и соответствующих фуроксановых гидразидов в присутствии TBTU и триэтиламина. Таким же образом были получены оксиэтиламидно-связанные гибриды **46** и **47**. Сложный эфир 4-амино-3-гидроксиметилфуроксана **48** был получен при помощи аналогичной реакции с другим активатором – CDI. Триазольно-связанный гибрид **51** был получен реакцией между пропаргильным производным сулиндака **49** и 4-азидометил-3-метилфуроксаном **50**, который был получен реакцией нуклеофильного замещения из доступного 3-метил-4-хлорметилфуроксана. Соединение **49** было получено ацилированием пропаргилового спирта при помощи CDI так же, как и структура **48** (Схема 82).

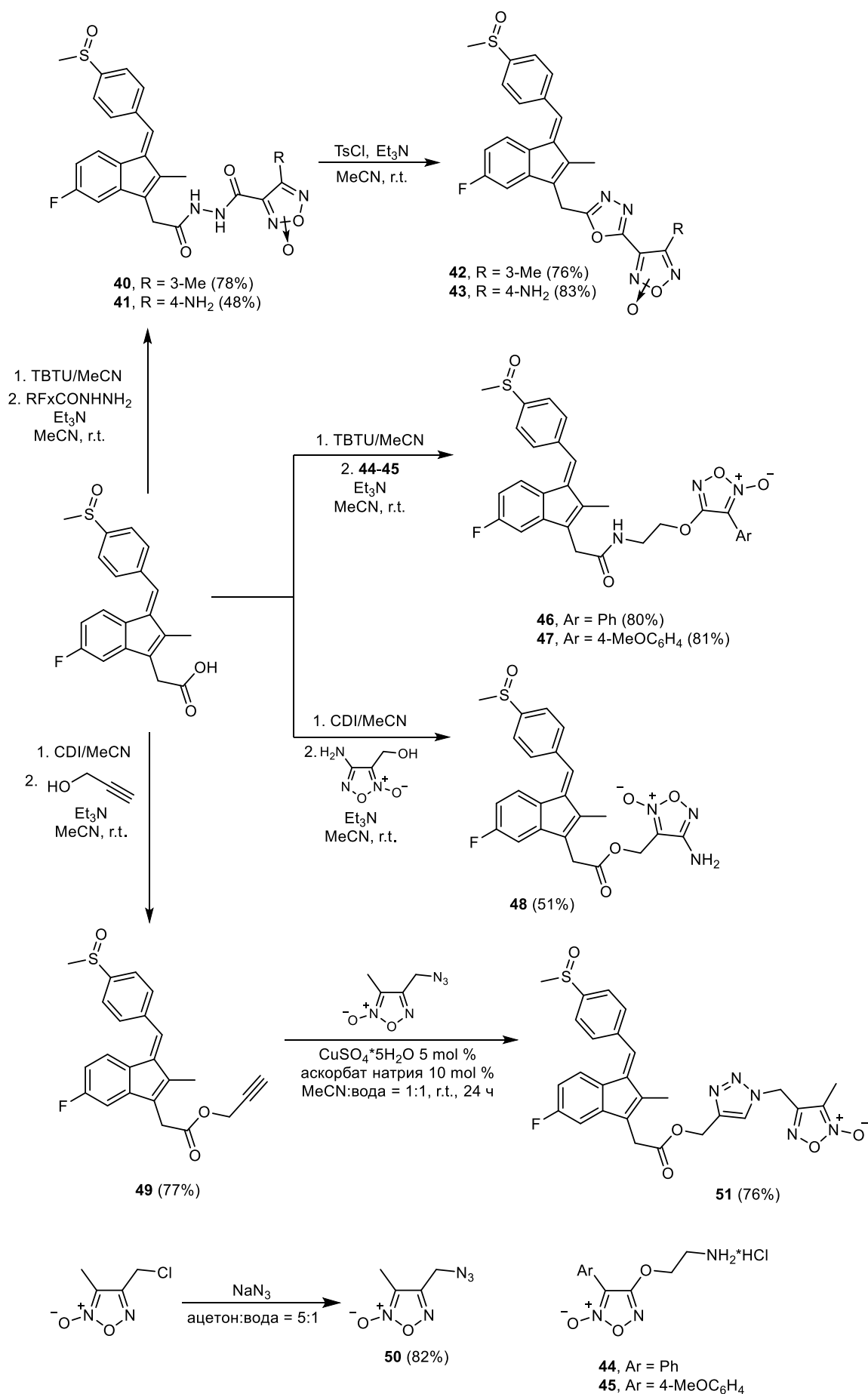


Схема 82. Синтез молекулярных гибридов сулиндака и фуросана

С фармакокинетической точки зрения, сулиндак является пролекарством. В организме сулиндак метаболизируется до соответствующего сульфида, который является активным веществом, вступающим в биохимические реакции. Поэтому, в качестве дополнительных структур для исследования нами были получены сульфидные производные оксадиазольных гибридов **42** и **43**: **55** и **56**. Данные гибриды были получены по аналогии с сульфоксидными производными, единственное отличие в синтетическом протоколе заключалось в использовании инертной атмосферы аргона (Схема 83). Проведение реакций в атмосфере воздуха приводило к очень низким выходам и сильному загрязнению продукта.

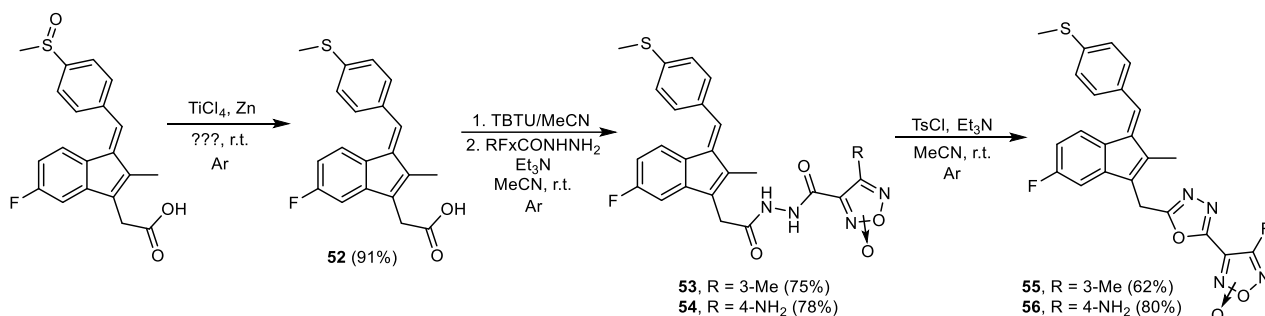


Схема 83. Получение восстановленных форм гибридов **42** и **43**

Были предприняты попытки получить 1,2,4-оксадиазольно-связанные гибриды сулиндака и фуроксана, принимая во внимание мощные NO-донорные способности, проявленные (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанами, полученными ранее нашей группой [47, 48]. Однако, реакция сулиндака с различными (фуроксанил)карбамидоксимами останавливалась на стадии образования ацилоксима **57** (Схема 84). При попытках осуществить циклизацию в присутствии оснований ацилированный амидоксим либо оставался инертным в условиях реакции, либо деградировал. Важно отметить, что в случае нулевой конверсии в течение длительного времени добавление большего количества основания или нагрев приводили к постепенной деградации ацилированного полупродукта.

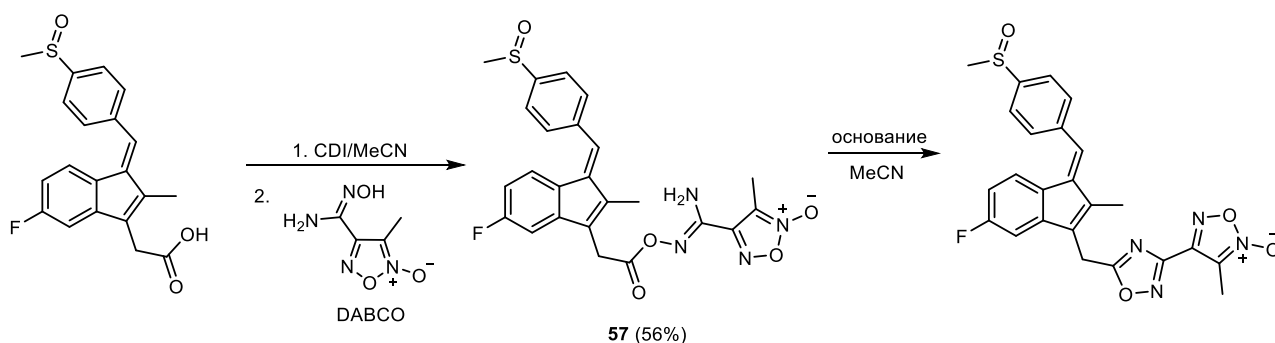


Схема 84. Реакция сулиндака с 3-метилфуроксан-4-карбамидоксимом

Таблица 8. Используемые условия циклизации ацилоксима **57** (Схема 84)

опыт	основание (экв.)	температура, °C	результат
1	Cs ₂ CO ₃ (2)	25	<i>a</i>
2	Cs ₂ CO ₃ (1)	25	<i>a</i>
3	K ₂ CO ₃ (1)	25	<i>a</i>
4	TBAF (1)	25	<i>a</i>
5	TBAF (0.1)	25	<i>b</i>
6	KHF ₂ (0.1)	25	<i>b</i>
7	CsF (0.2)	25	<i>b</i>
8	CsF (0.2)	55	<i>a</i>
9	ДБУ (1)	25	<i>a</i>
10	ДМАП (1)	25	<i>b</i>
11	DIPEA (1)	25	<i>b</i>
12	Et ₃ N (1)	25	<i>b</i>
13	DABCO (1)	25	<i>b</i>
14	DABCO (2)	25	<i>b</i>
15	DABCO (2)	55	<i>b</i>

Условия реакции: ацилоксим (0.5 ммоль), основание, MeCN (1 мл), 24 ч.
a – деградация исходного соединения, *b* – нет реакции

3.5.1. Биологические исследования

Для оценки биологического потенциала полученных гибридов были проведены тест Грисса и МТТ-тест в раковых клетках линий A549 (аденокарцинома лёгкого) и MDA-MB-231 (ТНРМЖ) на цитотоксичность.

Определение цитотоксичности при помощи МТТ-теста

МТТ-тест проводился в 96-луночном планшете спустя 24 ч после добавления тестируемых соединений. Согласно литературным данным [144], острая токсичность (CC₅₀ < 50 мкМ) проявляется спустя 24 ч или не проявляется совсем. Соединение **47** проявляеткратно более высокую токсичность (CC₅₀ = 64 и 70 мкМ), чем другие вещества, среди всех полученных гибридов. Соединение **46** обладает более выраженной цитотоксичностью по отношению к раку молочной железы (CC₅₀ = 75 мкМ), будучи практически нетоксичным для клеток A549 (CC₅₀ = 278 мкМ). Остальные гибриды являются нетоксичными по отношению к изученным клеточным линиям (CC₅₀ > 300 мкМ).

Таблица 9. Результаты МТТ-теста для гибридов фуроксана и сулиндака

соединение	МТТ-тест, A549 (мкМ)	МТТ-тест, MDA-MB-231 (мкМ)
40	>300	>300
41	>300	>300
42	>300	>300
43	>300	>300
46	278	75
47	64	70
48	>300	>300
51	>300	>300
55	>300	-
56	>300	-
57	>300	>300

Определение количества свободного NO/NO₂

Количество высвобождаемого NO для полученных гибридов фуроксана и сулиндака было определено при помощи теста Грисса. В качестве препарата сравнения был выбран классический, широко используемый в клинической практике NO-донорный препарат – нитроглицерин. Для оценки гидролитической стабильности полученных фуроксановых гибридов, а также принимая во внимание наличие метилсульфидной группы в соединениях **55** и **56**, тест Грисса был проведен в фосфатно-солевом буфере без добавления тиольных агентов для свежеприготовленных растворов гибридов и для растворов после цикла заморозки-разморозки. Затем, для оценки NO-донорного потенциала был проведен тест в фосфатно-солевом буфере с добавлением цистеина (концентрация исследуемых веществ – 1 мМ, концентрация нитроглицерина – 1.1 мМ). Соединения **41-43** и **55-57** проявляют хорошую гидролитическую стабильность, сохраняя показатели донирования оксида азота на уровне порядка после цикла заморозки-разморозки. Из них оксадиазольно-связанные гибриды **42-43**, а также ацилоксим **57** проявляют лучшие показатели NO-донорных способностей, выделяя 262.5, 447.8 и 164.8 мкМ оксида азота, соответственно. Оксиэтиламидно-связанные гибриды **46-47**, сложный эфир **48** и триазольно-связанное соединение **51** оказались менее гидролитически устойчивыми, что выразилось в повышении уровня выделяемого NO после заморозки-разморозки до уровня 200-250 мкМ в гибридах **46-47**, и 160 мкМ для соединений **48** и **51**. Сульфидный метилфуроксанный 1,3,4-оксадиазол **55** донирует оксид азота на уровне одного порядка в диапазоне концентраций от 66.3 до 84.7 мкМ как при наличии, так и в отсутствие цистеина, что может свидетельствовать о его самопроизвольном разрушении с выделением оксида азота ввиду наличия в структуре метилсульфидной группы. Однако показатели его аминового аналога

56 (5.6 мкМ для свежего раствора и 21.1 мкМ для теста с цистеином) ставят под сомнение такой механизм. С другой стороны, подобная разница в уровне NO-донорности может быть связана с положением *N*-оксида в фуроксановом фрагменте. Показатели NO-донорности смешанных гидразидов немодифицированного сулиндака **40-41** соотносятся похожим образом: метилпроизводное **40** проявляет умеренную гидролитическую стабильность и хороший показатель NO-донорной активности в 82.3 мкМ NO, тогда как его аминовый аналог, хотя и выделяет примерно в 2 раза меньше NO (45.9 мкМ), практически не деградирует после заморозки. Таким образом, лучшим NO-донорным потенциалом среди изученных соединений обладают 1,3,4-оксадиазолы **42-43** и ацилированный оксим **57**.

Таблица 10. Результаты теста Грисса для гибридов фуроксана и сулиндака

соединение	тест Грисса в фосфатно-солевом буфере, свежий раствор (мкМ NO/NO ₂)	тест Грисса в фосфатно-солевом буфере, раствор после замораживания (мкМ NO/NO ₂)	тест Грисса в фосфатно-солевом буфере, раствор с добавлением <i>L</i> -Cys (мкМ NO/NO ₂)
40	ND	47.1 ± 18.6	82.3 ± 8.8
41	3.2 ± 0.9	4.8 ± 0.6	45.9 ± 16.1
42	45.2 ± 6.4	8.5 ± 0.5	262.5 ± 50.0
43	31.7 ± 3.7	14.9 ± 3.4	447.8 ± 36.5
46	63.3 ± 26.0	249.6 ± 31.6	89.2 ± 6.7
47	10.6 ± 0.7	205.6 ± 23.0	22.9 ± 6.3
48	58.1 ± 9.9	162.4 ± 22.0	35.7 ± 1.9
51	24.2 ± 0.4	159.5 ± 1.6	38.4 ± 1.8
55	84.7 ± 35.6	110.4 ± 23.3	66.3 ± 21.7
56	5.6 ± 0.4	14.3 ± 2.8	21.1 ± 2.7
57	13.4 ± 5.1	12.5 ± 2.3	164.8 ± 26.6
нитроглицерин	53.6 ± 7.0	-	75.4 ± 9.5

3.5.2. Молекулярный докинг

Оценка аффинности связывания производных сулиндака с изоформами ЦОГ

Для оценки потенциала полученных соединений в разработке противовоспалительных средств был проведён молекулярный докинг. Были получены расчётные оценки сродства гибридов **40-43**, **46-47** и **51** с активными центрами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Таблица 11).

Таблица 11. Результаты молекулярного докинга производных сулиндака к изоформам
циклооксигеназы

Соединение	<i>S</i> -score (ЦОГ-2), ккал/моль	RMSD (ЦОГ-2), Å	<i>S</i> -score (ЦОГ-1), ккал/моль	RMSD (ЦОГ-1), Å	ΔS , ккал/моль
40	-6.61	1.292	-6.93	1.842	0.32
41	-6.46	1.473	-6.92	2.497	0.44
42	-6.58	1.588	-5.73	1.486	-0.85
43	-6.51	1.633	-4.58	2.38	-1.93
46	-6.41	2.142	-6.97	3.033	0.56
47	-9.3	4.233	-8.65	3.72	-0.65
51	-7.32	2.133	-7.16	1.615	-0.16
сулиндак	-7.05	0.998	-6.13	1.018	-0.92

Анализ селективности соединений

Сулиндак, изученный, как соединение сравнения, демонстрирует умеренную селективность к ЦОГ-2 ($\Delta S = -0.92$ ккал/моль), что согласуется с литературными данными о его неселективном профиле действия. Среди исследованных фуроксановых гибридов были выявлены соединения с различными профилями селективности: соединения **42** и **43** проявляют селективность к ЦОГ-2, а соединения **41** и **46** селективны к ЦОГ-1. Соединение **43** демонстрирует максимальную селективность к ЦОГ-2 ($\Delta S = -1.93$ ккал/моль), превышающую селективность сулиндака больше, чем в два раза. По энергии связывания с ЦОГ-2 **43** сопоставимо с сулиндаком (-6.51 ккал/моль), в то время как его сродство к ЦОГ-1 существенно ниже (-4.58 ккал/моль). Гибрид **42** по своей селективности сопоставим с сулиндаком ($\Delta S = -0.85$ ккал/моль). Соединения **41** и **46** демонстрируют немного более выраженное связывание с ЦОГ-1 ($\Delta S = 0.44$ и 0.56 ккал/моль соответственно) по сравнению с ЦОГ-2.

Анализ пространственной организации комплексов

Для визуализации результатов докинга и выявления ключевых особенностей связывания фуроксановых гибридов сулиндака в программном пакете MOE 2019.01.02 были созданы 2D-карты взаимодействия лигандов с аминокислотными остатками. Легенда взаимодействий представлена на Рис. 7.

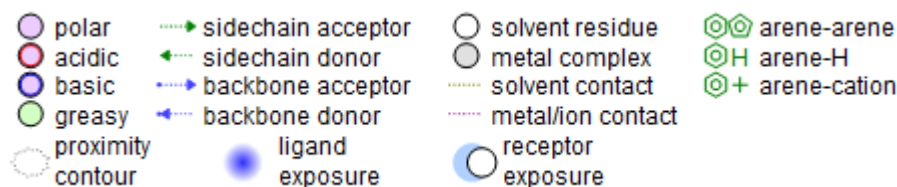


Рис. 7. Легенда карт взаимодействий лиганд-активный центр фермента

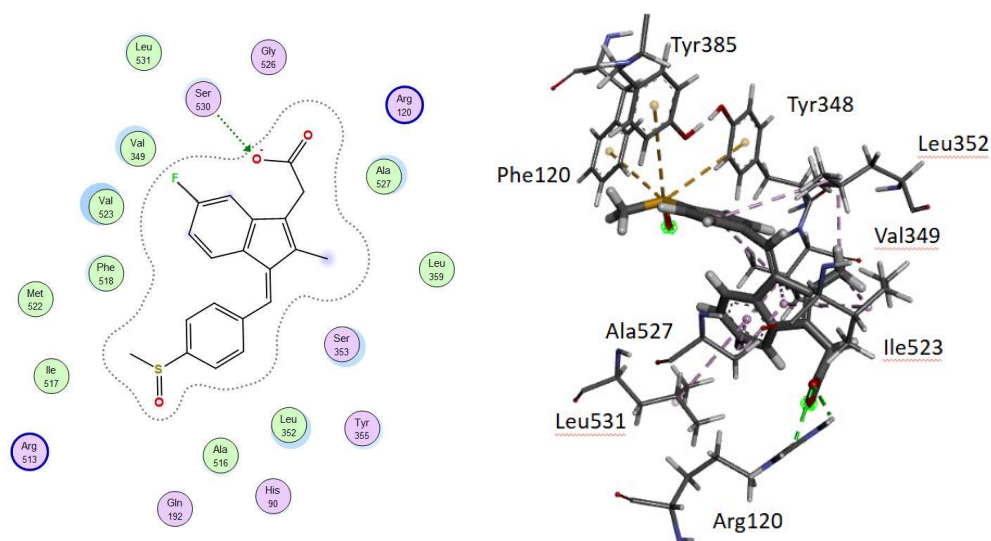


Рис. 8. Карта взаимодействий сулиндака с 6COX. Фрагмент сайта связывания сулиндака с 6COX

Метилфуроксанный смешанный гидразид **40** (Рис. 9) и производный 1,3,4-оксадиазол **42** (Рис. 10) занимают в активном центре ЦОГ-2 положение, схожее с сулиндаком (Рис. 8), что согласуется с низкими значениями RMSD (1.29 и 1.59 Å соответственно). Эти соединения образуют водородные связи с ключевыми аминокислотными остатками Arg120 и Arg513, расположенными на входе в гидрофобный канал ЦОГ-2. Зона контакта **42** с активным центром расширена за счёт выгодных Н-π и π-π взаимодействий их ароматических фрагментов с остатками Ser530, Tyr355 и Trp387.

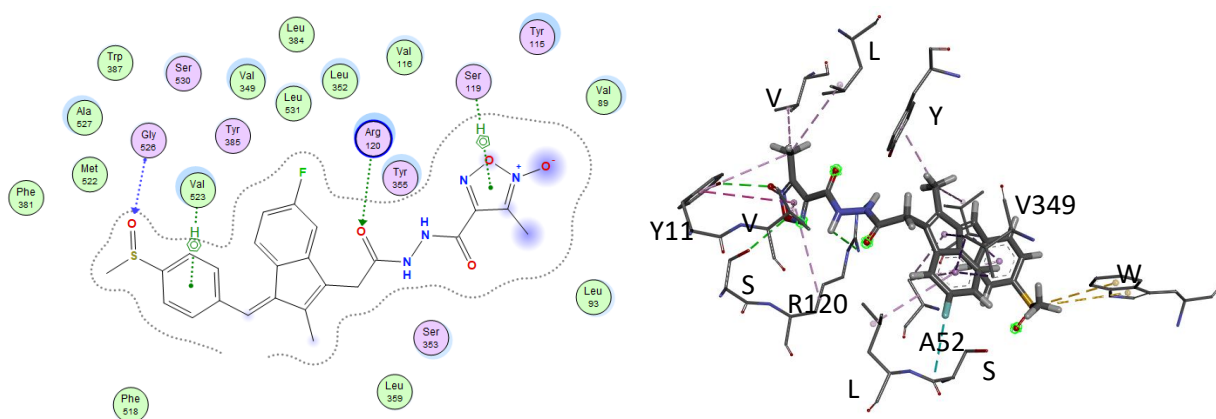


Рис. 9. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **40** с 6COX

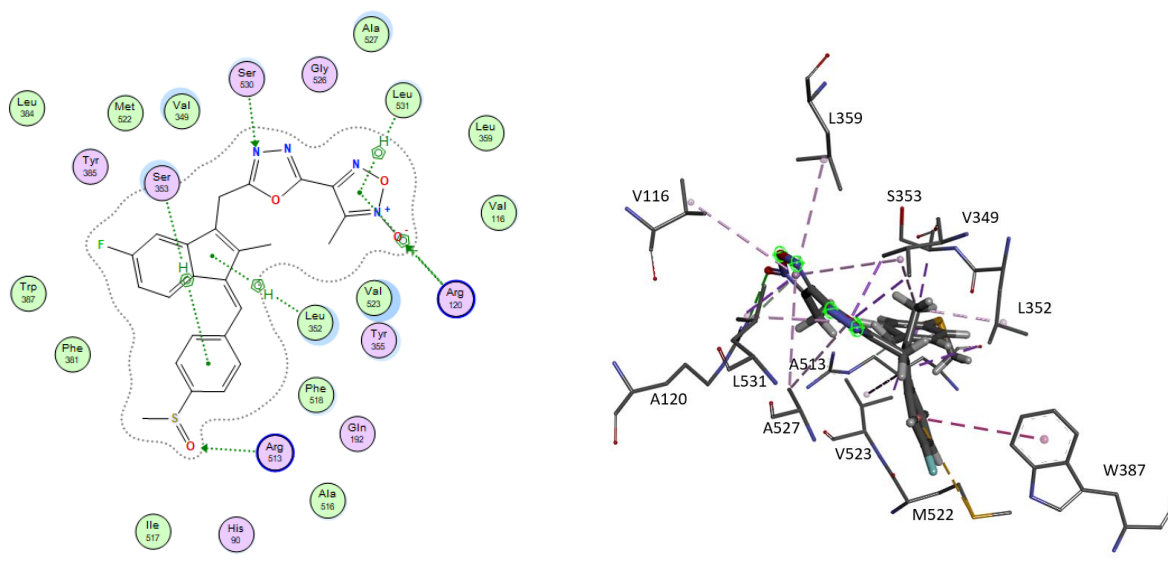


Рис. 10. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **42** с 6COX

1,3,4-Оксадiazол **43**, несмотря на отличную от сулиндака ориентацию в сайте связывания (Рис. 11) (RMSD = 1.63 Å), демонстрирует уникальный профиль селективности. Данное соединение преимущественно контактирует с остатками, характерными для ЦОГ-2, избегая стерических конфликтов с Val523, что может объяснять его высокую селективность.

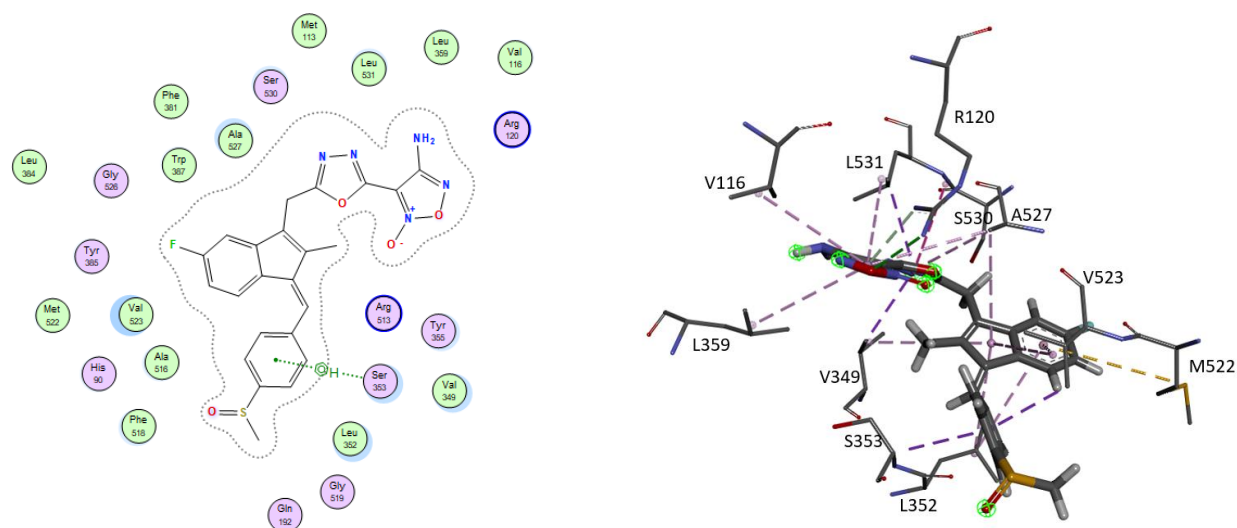


Рис. 11. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **43** с 6COX

Соединение **47** демонстрирует наибольший S-score как с ЦОГ-2 (-9.30 ккал/моль), так и с ЦОГ-1 (-8.65 ккал/моль). Однако несмотря на формально высокую расчётную энергию взаимодействия, его положение в активном центре не воспроизводит конформацию сулиндака, значения RMSD для данного соединения (4.23 Å для ЦОГ-2 и 3.72 Å для ЦОГ-1) существенно превышают пороговое значение 2.0 Å. Это может быть объяснено тем, что молекула **47** имеет слишком большой объём, что создаёт стерические затруднения при попытке воспроизведения эталонной конформации в активном центре (Рис. 12). Данная поза была признана артефактом алгоритма поиска конформаций и исключена из дальнейшего рассмотрения.

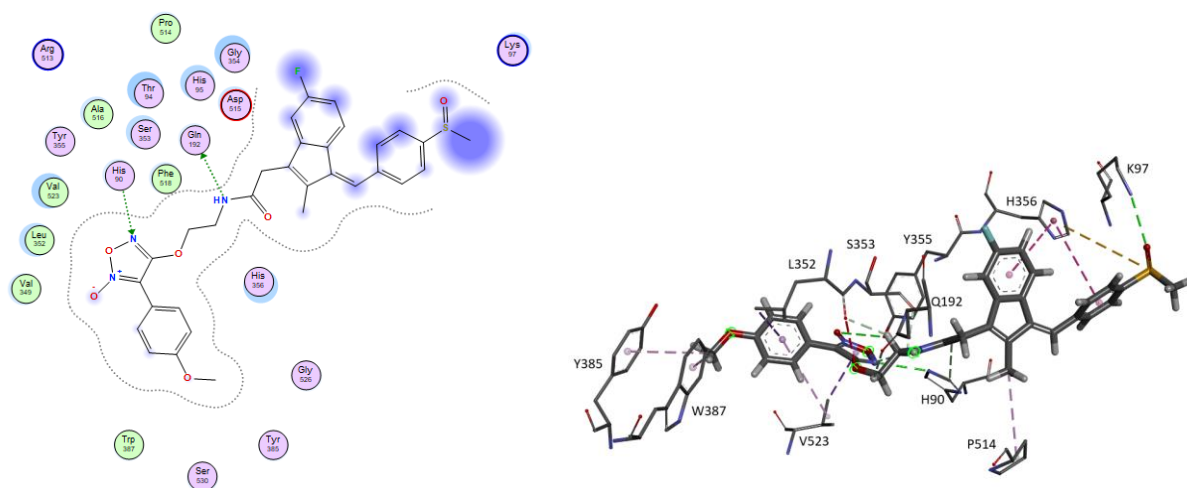


Рис. 12. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **47** с 6COX

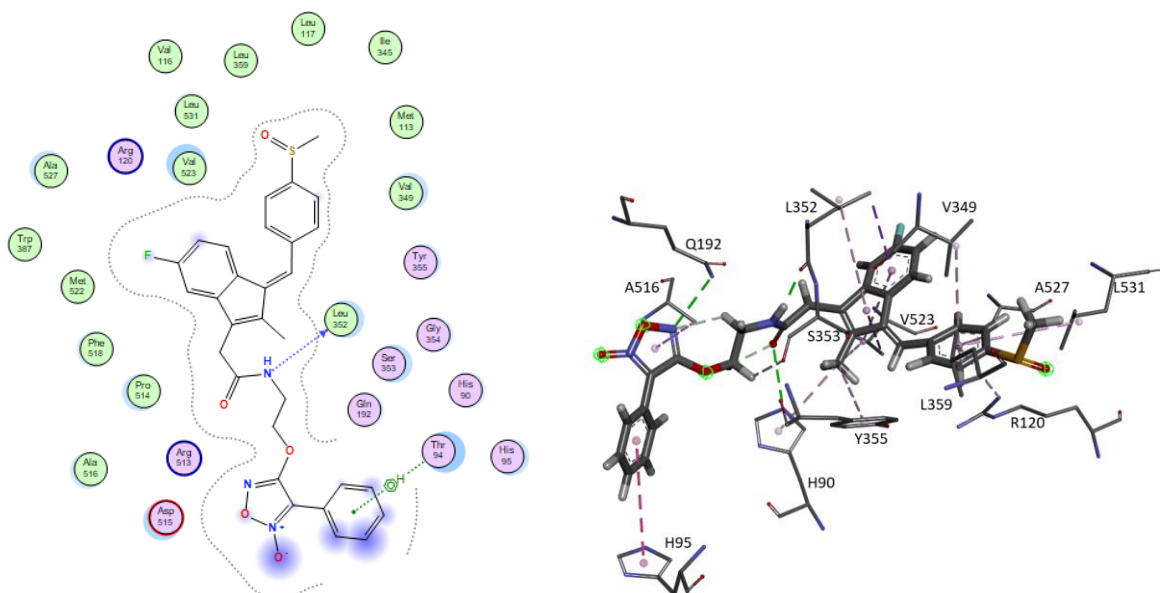


Рис. 13. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **46** с 6COX

Триазольно-связанный гибрид **51** также занимает альтернативное положение в активном центре ЦОГ-2 ($\text{RMSD} = 2.13 \text{ \AA}$), ориентируясь отличным от сулиндака образом (Рис. 14). При этом соединение имеет высокую аффинность к обеим изоформам, что может быть связано с его способностью образовывать множественные нековалентные взаимодействия с консервативными остатками активного сайта.

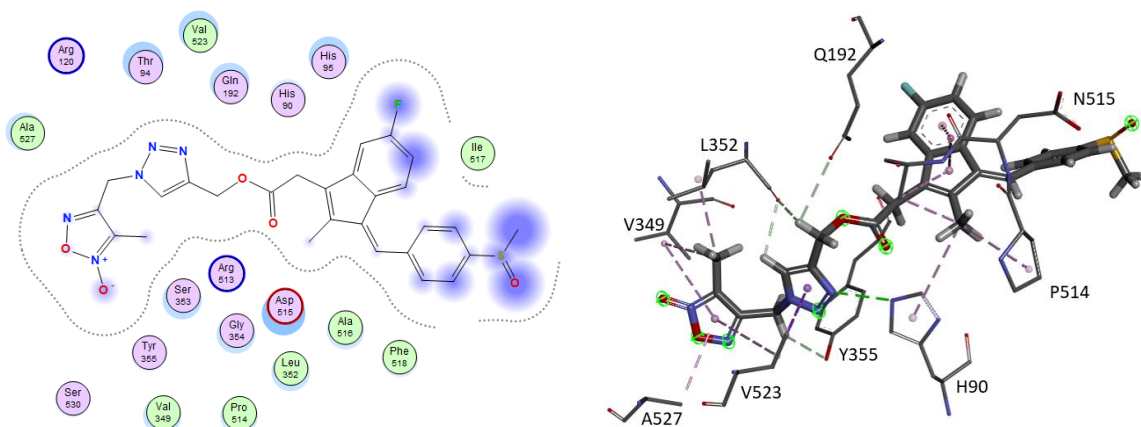


Рис. 14. Карта взаимодействий и фрагмент сайта связывания **51** с 6COX

Структурные детерминанты селективности

Полученные данные позволяют выделить несколько структурных факторов, влияющих на селективность производных сулиндака:

1. Соединения с умеренно увеличенным объемом по сравнению с сулиндаком (**40** и **42**) сохраняют способность к эффективному связыванию, тогда как чрезмерно объемные структуры (**47**) не отвечают критериям специфического связывания.

2. Введение протяженных ароматических фрагментов способствует образованию дополнительных Н-π и π-π взаимодействий с аминокислотными остатками гидрофобного канала ЦОГ-2 (Ser530, Tyr355, Trp387).
3. Способность образовывать водородные связи с Arg120 и Arg513 является критической для прочного связывания. Соединения, сохраняющие эту способность (**40**, **42**), демонстрируют профили связывания, схожие с сулиндаком. Избегание стерических конфликтов с остатком Val523, характерным для ЦОГ-2 (в отличие от Ile523 в ЦОГ-1), может служить дополнительным фактором селективности, что наблюдается для гибрида **43**.

Выводы по результатам молекулярного моделирования

1. Гибрид **42** демонстрирует прочное связывание с активным центром ЦОГ-2 при сохранении умеренной селективности. Данное соединение рекомендовано для дальнейшего биологического тестирования.
2. Соединение **43** показывает максимальную селективность к ЦОГ-2 среди всех исследованных структур ($\Delta S = -1.93$ ккал/моль), что делает его перспективным кандидатом для разработки селективных ингибиторов ЦОГ-2 с улучшенным профилем безопасности.
3. Соединение **51** показало высокую аффинность к обеим изоформам ЦОГ при отсутствии выраженной селективности, что может быть интересно для создания неселективных НПВС с усиленной активностью.
4. Гибриды **41** и **46**, продемонстрировавшие умеренную селективность к ЦОГ-1, представляют интерес для дальнейшего изучения кардиопротекторных и антитромбоцитарных свойств.
5. Структура **47**, несмотря на высокую расчетную энергию связывания, была исключена из дальнейшего рассмотрения из-за высокого RMSD.

Полученные результаты компьютерного моделирования обосновывают целесообразность последующего биологического тестирования соединений **42** и **43** как наиболее перспективных кандидатов в селективные ингибиторы ЦОГ-2.

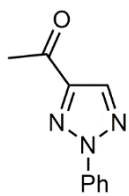
4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах «Bruker AV300» (^1H , 300.13 МГц); «Bruker AM300» (^1H , 300.13 МГц; ^{13}C , 75.47 МГц) в CDCl_3 , DMCO-d_6 или ацетоне- d_6 . В качестве внутреннего стандарта для съёмки ^1H и ^{13}C ЯМР спектров использовали химические сдвиги сигналов остаточных протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя (CDCl_3 : δH 7.26 м.д., δC 77.16 м.д.; DMCO-d_6 : δH 2.50 м.д., δC 39.52 м.д.; ацетон- d_6 : δH 2.05 м.д., δC 29.84 м.д. (CH_3), 206.26 м.д. (CO)). В качестве внешнего стандарта для съёмки ^{15}N ЯМР спектров использовался CH_3NO_2 , для съёмки ^{19}F ЯМР спектров – CCl_3F (δF = 0.0 м.д.). Температуры плавления определяли на приборе «Stuart STПЛ20» без уточнения. ИК спектры регистрировали на спектрометре «Bruker «Alpha» в диапазоне 400 – 4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}). Спектры НПВО регистрировались на спектрометре ИнфралЮМ ФТ-08 в диапазоне 400 – 4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}). Масс-спектры высокого разрешения регистрировались на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс (m/z) – 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя («Electrospray Calibrant Solution, Fluka»). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в CH_3CN , скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C. Элементный анализ выполнен на приборе «EuroVector EA». Ход реакций контролировали при помощи тонкослойной хроматографии на пластинах «Merck 60 F-254», с визуализацией хроматограмм при УФ облучении при $\lambda=254$ нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 0.060 – 0.200 мм, 60 Å («Acros Organics»). Растворители перед использованием были очищены по стандартным методикам и перегнаны. Коммерчески доступные реагенты использовались без дополнительной очистки. Термический анализ веществ был проведён при помощи аппарата «Netzsch STA449F3». Образцы (0.2 – 3 мг, в зависимости от скорости их тепловыделения) помещают в алюминиевые тигли с проколотыми крышками. Исследованные образцы нагревают до 600°C с постоянной скоростью нагрева 5 $\text{K}\cdot\text{мин}^{-1}$. Чувствительность к удару была определена при помощи машины ВАМ-типа. Полученные значения чувствительности к удару (IS) представляют собой энергию капель, соответствующую 50% вероятности взрыва, полученной с помощью анализа Брюсетона. Рентгеноструктурные исследования проводились на четырёхосевых дифрактометрах «Rigaku Synergy S» с детектором HyPix6000HE (CuK_α -излучение, 100К, каппа-геометрия, графитовый монохроматор, ω -

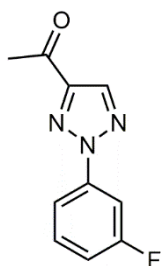
сканирование) и «Bruker Quest D8» с детектором Photon-III (MoK α -излучение, 100K, каппа-геометрия, графитовый монохроматор, ω -сканирование).

4.1. Синтез 2H-1,2,3-триазолов и 2H-1,2,3-триазол-1-оксидов

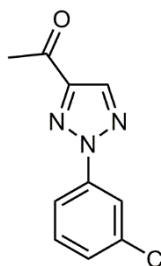
Общая методика синтеза 2H-1,2,3-триазолов 3a-f: соответствующий фуроксанилгидразон **2a-f** (0.5 ммоль) суспензировали в ацетонитриле (2.5 мл), добавили DABCO (56 мг, 0.5 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении 12 ч, затем вылили в воду (15 мл) и проэкстрагировали ДХМ (3x10 мл). Объединённые органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl (10 мл) и высушили над MgSO₄. Растворитель упарили, продукт был очищен колоночной хроматографией (ПЭ:ДХМ = 1:1, нанесение из элюента).



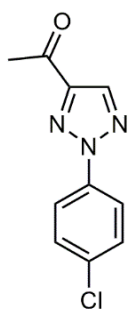
5-Ацетил-2-фенил-2H-1,2,3-триазол 3a. Выход 20 мг, жёлтый порошок, T_{пл} 102-104°C. ИК (KBr) ν , см⁻¹: 1683, 1327, 1220, 756, 672. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8.21 (с, 1H, CH), 8.15-8.09 (м, 2H, C₆H₅), 7.55-7.47 (м, 2H, C₆H₅), 7.45-7.38 (м, 1H, C₆H₅), 2.69 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 192.3, 148.0, 139.5, 136.1, 129.6, 128.7, 119.5, 27.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₁₀H₁₀N₃O: 188.0818, найдено: 188.0817 [M+H]⁺.



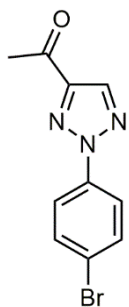
5-Ацетил-2-(3-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол 3b. Выход 42 мг (41%), бледно-жёлтый порошок, T_{пл} 78-80°C. ИК (KBr) ν , см⁻¹: 1687, 1609, 1493, 1229, 876. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8.22 (с, 1H, CH), 7.94 (дт, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H, C₆H₄), 7.87 (дт, J = 9.6, 2.3 Гц, 1H, C₆H₄), 7.49 (тд, J = 8.3, 5.9 Гц, 1H, C₆H₄), 7.13 (тдд, J = 8.3, 2.5, 1.0 Гц, 1H, C₆H₄), 2.70 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 192.1, 163.2 (д, J = 247.7 Гц), 148.3, 140.7, 136.3, 131.0 (д, J = 8.9 Гц), 115.6 (J = 21.3 Гц), 115.1 (д, J = 3.3 Гц), 107.4 (д, J = 27.2 Гц), 27.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₁₀H₉FN₃O: 206.0724, найдено: 206.0728 [M+H]⁺.



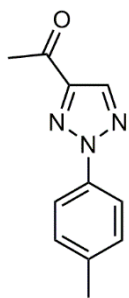
5-Ацетил-2-(3-хлорфенил)-2H-1,2,3-триазол 3c. Выход 57 мг (46%), жёлтый порошок, T_{пл} 120-122°C. ИК (KBr) ν , см⁻¹: 1689, 1594, 1488, 1324, 782. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8.22 (с, 1H, CH), 8.18-8.14 (м, 1H, C₆H₄), 8.07-8.00 (м, 1H, C₆H₄), 7.50-7.37 (м, 2H, C₆H₄), 2.70 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 192.1, 148.3, 140.3, 136.4, 135.5, 130.7, 128.7, 119.8, 117.6, 27.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₁₀H₈³⁵ClN₃NaO: 244.0248, найдено: 244.0253 [M+Na]⁺; m/z вычислено для C₁₀H₈³⁷ClN₃NaO: 246.0219, найдено: 246.0225 [M+Na]⁺.



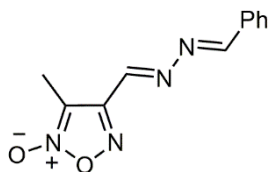
5-Ацетил-2-(4-хлорфенил)-2H-1,2,3-триазол 3d. Выход 50 мг (45%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 116-118°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1690, 1490, 1325, 967, 837. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.21 (с, 1H, CH), 8.12-8.04 (м, 2H, C_6H_4), 7.53-7.44 (м, 2H, C_6H_4), 2.69 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ : 192.1, 148.2, 138.0, 136.3, 134.5, 129.8, 120.8, 27.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_9^{35}ClN_3O$: 222.0429, найдено: 222.0435 $[M+H]^+$; m/z вычислено для $C_{10}H_9^{37}ClN_3O$: 224.0400, найдено: 224.0411 $[M+H]^+$.



5-Ацетил-2-(4-бромфенил)-2H-1,2,3-триазол 3e. Выход 30 мг (22%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 100-102°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1687, 1487, 1326, 966, 825. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.21 (с, 1H, CH), 8.07-7.95 (м, 2H, C_6H_4), 7.70-7.57 (м, 2H, C_6H_4), 2.68 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ : 192.0, 148.3, 138.5, 136.3, 132.7, 122.5, 121.0, 27.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_9^{79}BrN_3O$: 265.9924, найдено: 265.9926 $[M+H]^+$; m/z вычислено для $C_{10}H_9^{81}BrN_3O$: 267.9903, найдено 267.9908 $[M+H]^+$.



5-Ацетил-2-(*p*-толил)-2H-1,2,3-триазол 3f. Выход 30 мг (15%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 76-78°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1686, 1493, 1328, 1218, 814. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.19 (с, 1H, CH), 8.03-7.93 (м, 2H, C_6H_4), 7.34-7.26 (м, 2H, C_6H_4), 2.68 (с, 3H, CH_3 -CO), 2.41 (с, 3H, CH_3 -C). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 192.3, 147.8, 138.8, 137.4, 135.9, 130.1, 119.4, 27.5, 21.2. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{11}H_{12}N_3O$: 202.0975, найдено: 202.0969 $[M+H]^+$.

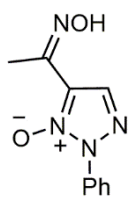


4-((*E*)-(((*E*)-Бензилиден)гидразинилиден)метил)-3-метилфуроксан 4 был получен согласно общей методике получения соединений **3**. Выход 37 мг (32%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 154-156°C. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.67 (с, 1H, CH-Ph), 8.61 (с, 1H, CH-C=N), 7.90-7.82 (м, 2H, C_6H_5), 7.54-7.43 (м, 3H, C_6H_5), 2.50 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ : 165.0, 153.4, 151.0, 133.2, 132.5, 129.3, 129.1, 9.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{11}N_4O_2$: 231.0877, найдено: 231.0878 $[M+H]^+$.

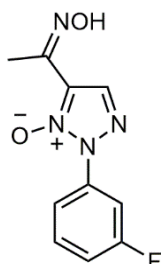
Общая методика синтеза 2H-1,2,3-триазол-1-оксидов 5a-d

Соответствующий фуроксанилгидразон **2a-f** (0.5 ммоль) суспензировали в *o*-ксилоле (2.5 мл), полученную смесь кипятили в течение 18 ч. Растворитель упарили, и остаток растёрли в диэтиловом эфире. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (2x2 мл) и высушили на воздухе.

5-(1-(Гидроксимино)этил)-2-фенил-2H-1,2,3-триазол-1-оксид 5a. Выход 10 мг (10%), коричневый порошок, $T_{пл}$ 158-162°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3207, 1498, 1295, 915, 760. 1H ЯМР

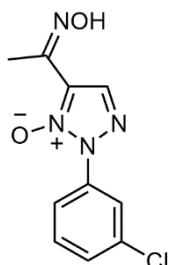


(300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.85 (с, 1H, NOH), 8.22 (с, 1H, CH), 7.86-7.79 (м, 2H, C_6H_5), 7.66-7.53 (м, 3H, C_6H_5), 2.25 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 144.4, 134.4, 132.4, 129.5, 129.2, 125.2, 123.9, 10.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{11}N_4O_2$: 219.0877, найдено: 219.0886 $[M+H]^+$.



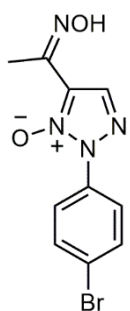
2-(3-Фторфенил)-5-(1-(гидроксимино)этил)-2H-1,2,3-триазол-1-оксид 5b.

Выход 9 мг (9%), коричневый порошок, $T_{пл}$ 177-186°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3236, 1603, 1496, 1213, 874. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.88 (с, 1H, NOH), 8.26 (с, 1H, CH), 7.85-7.57 (м, 3H, C_6H_4), 7.47-7.36 (м, 1H, C_6H_4), 2.25 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 161.6 (д, $J = 242.1$ Гц), 144.2, 135.3 (д, $J = 4.8$ Гц), 132.8, 131.1 (д, $J = 8.4$ Гц), 125.4, 119.4, 116.3 (д, $J = 20.6$ Гц), 110.7 (д, $J = 26.3$ Гц), 10.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_9FN_4NaO_2$: 259.0602, найдено: 259.0609 $[M+Na]^+$.



2-(3-Хлорфенил)-5-(1-(гидроксимино)этил)-2H-1,2,3-триазол-1-оксид 5с.

Выход 11 мг (9%), коричневый порошок, $T_{пл}$ 157-163°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3220, 1585, 1489, 906, 791. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.89 (с, 1H, NOH), 8.26 (с, 1H, CH), 8.02-7.98 (м, 1H, C_6H_4), 7.86-7.79 (м, 1H, C_6H_4), 7.65-7.60 (м, 2H, C_6H_4), 2.25 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 144.3, 135.4, 133.3, 132.9, 130.9, 129.3, 125.4, 123.2, 122.1, 10.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{10}^{35}ClN_4O_2$: 253.0487, найдено: 253.0496 $[M+H]^+$; m/z вычислено для $C_{10}H_{10}^{37}ClN_4O_2$: 255.0458, найдено: 255.0466 $[M+H]^+$.



2-(4-Бромфенил)-5-(1-(гидроксимино)этил)-2H-1,2,3-триазол-1-оксид 5d.

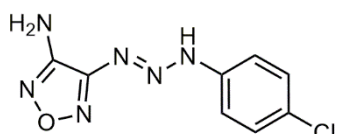
Коричневый порошок, выход 26 мг (18%), $T_{пл}$ 157-173°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3245, 1287, 1010, 909, 824. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.78 (с, 1H, NOH), 8.21 (с, 1H, CH), 7.88-7.74 (м, 4H, C_6H_4), 2.25 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 144.1, 133.5, 132.6, 132.0, 129.9, 125.2, 122.1, 10.6. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{10}^{79}BrN_4O_2$: 296.9982, найдено: 296.9980 $[M+H]^+$; m/z вычислено для $C_{10}H_{10}^{81}BrN_4O_2$: 298.9962, найдено: 298.9963 $[M+H]^+$.

4.2. Синтез 1-(4-аминофуразан-3-ил)-3-арилтриазенов, 2-арил-2H-тетразол-5-карбамидоксимов и 3-фуразанилбензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3H)-онов

Общая методика синтеза 1-(4-аминофуразан-3-ил)-3-арилтриазенов 9a-j². Анилин (4 ммоль) суспензировали в 10 мл 20% HCl, смесь охладил до 0-5°C. Затем по каплям

² Из-за выраженной таутомерии в триазенах их ЯМР анализ не всегда даёт удовлетворительные результаты[148]. По этой причине не приведены ^{13}C ЯМР спектры для триазенов **1a-j** и 1H ЯМР спектр для триазена **1h**. Также, принимая во внимание их чувствительность к нагреву, не были определены их температуры плавления. Продукты следующих стадий были исчерпывающе охарактеризованы.

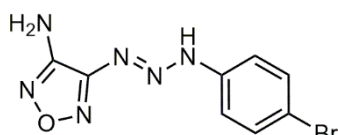
добавили раствор NaNO_2 (4 ммоль, 276 мг) в 1 мл воды. Смесь перемешивали 30 мин при $0-5^\circ\text{C}$, затем внесли диаминофуразан (4 ммоль, 400 мг). Затем, не прекращая охлаждения, в смесь добавили порциями K_2CO_3 , пока pH не стал равен 7. Образовавшийся хлопьевидный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в токе воздуха. Примечание: маточный раствор после фильтрования следует сохранить, чтобы получить больше осадка. Образование триазена может занять до двух дней. *Внимание:* твёрдые фуразанилтриазены легко разлагаются в присутствии влаги. Их следует высушивать как можно быстрее. Также следует избегать их нагрева.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(4-хлорфенил)триазен 9a. Выход

725 мг (76%), коричневый порошок. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3487, 1681, 1624, 1492, 1421, 1396, 1282, 1092, 1009, 819. ^1H ЯМР (300 МГц,

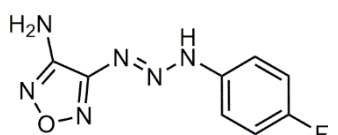
DMSO-d_6) δ : 13.35 (ш.с., 1H, NH), 7.50-7.36 (м, 4H, C_6H_4), 6.16 (с, 2H, NH_2). HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClN}_6\text{O}$: 237.0297, найдено: 237.0294 $[\text{M-H}]^-$, m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6^{37}\text{ClN}_6\text{O}$: 239.0268, найдено: 239.0269 $[\text{M-H}]^-$.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(4-бромфенил)триазен 9b. Выход

850 мг (75%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1624, 1528, 1510, 1489, 1419, 1282, 1272, 1073, 1006, 815, 805, 564, 497.

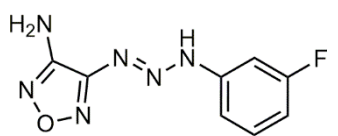
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 13.34 (ш.с., 1H, NH), 7.63-7.50 (м, 2H, C_6H_4), 7.42-7.29 (м, 2H, C_6H_4), 6.14 (с, 2H, NH_2). HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{BrN}_6\text{O}$: 282.9937, найдено: 282.9938 $[\text{M+H}]^+$, m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8^{81}\text{BrN}_6\text{O}$: 284.9917, найдено: 284.9921 $[\text{M+H}]^+$.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(4-фторфенил)триазен 9c. Выход

610 мг (69%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1625, 1505, 1430, 1392, 1283, 1224, 1009, 823, 508, 495. ^1H ЯМР (300

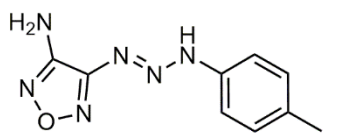
МГц, DMSO-d_6) δ : 13.29 (ш.с., 1H, NH), 7.61-7.20 (м, 4H, C_6H_4), 6.12 (с, 2H, NH_2). HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_6\text{O}$: 221.0593, найдено: 221.0587 $[\text{M-H}]^-$.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(3-фторфенил)триазен 9d. Выход

660 мг (74%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1604, 1468, 1436, 1403, 1282, 1270, 1144, 841, 769, 743, 675, 639, 522. ^1H

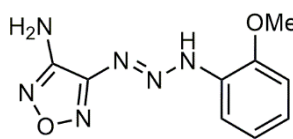
ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ : 12.23 (ш.с., 1H, NH), 7.55-7.12 (м, 3H, C_6H_4), 7.02-6.88 (м, 1H, C_6H_4), 5.77 (с, 2H, NH_2). HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_6\text{O}$: 221.0593, найдено: 221.0600 $[\text{M-H}]^-$.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(п-толил)триазен 9e. Выход 340 мг

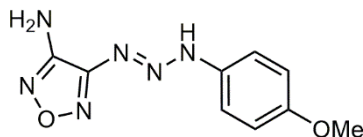
(39%), жёлтый порошок. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1626, 1509, 1391, 1282, 1014, 808, 747, 614, 560, 504, 497. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-

δ : 13.14 (ш.с., 1H, NH), 7.38-7.10 (м, 4H, C₆H₄), 6.11 (с, 2H, NH₂), 2.30 (с, 3H, CH₃). HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₁₁N₆O: 219.0989, найдено: 219.0989 [M+H]⁺.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(2-метоксифенил)триазен 9f. Выход 230 мг (24%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , см⁻¹: 1483, 1403, 1266, 1245, 1112, 1005, 735, 641. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ :

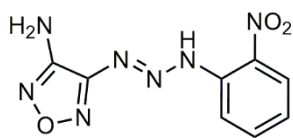
12.74 (ш.с., 1H, NH), 7.51-7.35 (м, 1H, C₆H₄), 7.22-6.89 (м, 3H, C₆H₄), 6.20 (с, 2H, NH₂), 3.85 (с, 3H, CH₃). HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₁₁N₆O₂: 235.0938, найдено: 235.0939 [M+H]⁺.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(4-метоксифенил)триазен 9g.

Выход 260 мг (27%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , см⁻¹:

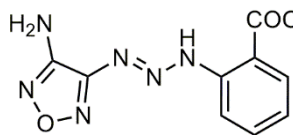
1507, 1388, 1245, 1033, 1010, 817, 812, 797, 612, 514. ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-*d*₆) δ : 11.96 (ш.с., 1H, NH), 8.09-8.02*³ (м, C₆H₄), 7.49-7.41 (м, 2H, C₆H₄), 7.23-7.15* (м, C₆H₄), 7.04-6.98 (м, 2H, C₆H₄), 5.70 (с, 2H, NH₂), 3.92* (с, CH₃), 3.82 (с, 3H, CH₃). HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₉N₆O₂: 233.0792, найдено: 233.0788 [M-H]⁻.



1-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-(2-нитрофенил)триазен 9h. Выход

600 мг (60%), коричневый порошок. ИК (НПВО), ν , см⁻¹: 1611, 1494, 1442, 1433, 1338, 1276, 1182, 738. HRMS (ESI): m/z вычислено для

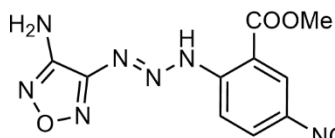
C₈H₆N₇O₃: 248.0538, найдено: 248.0545 [M-H]⁻.



Метил-2-(3-(4-аминофуразан-3-ил)триазен-1-ил)бензоат 9i.

Выход 660 мг (63%), жёлтый порошок. ИК (НПВО), ν , см⁻¹: 1677, 1494, 1431, 1408, 1319, 1251, 1233, 1205, 1189, 1162, 1086, 1046,

1003, 750, 642, 557. ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-*d*₆) δ : 12.90 (ш.с., 1H, NH), 8.15-8.05 (м, 1H, C₆H₄), 7.96-7.88 (м, 1H, C₆H₄), 7.74-7.65 (м, 1H, C₆H₄), 7.32-7.23 (м, 1H, C₆H₄), 5.82 (с, 2H, NH₂), 3.99 (с, 3H, CH₃). HRMS (ESI): m/z вычислено для C₁₀H₉N₆O₃: 261.0742, найдено: 261.0735 [M-H]⁻.



Метил-2-(3-(4-аминофуразан-3-ил)триазен-1-ил)-5-

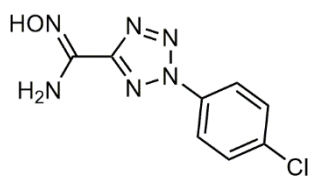
нитробензоат 9j. Диаминофуразан (50 мг, 0.5 ммоль)

растворили в 1 мл ТФК, смесь охладили до 0°C. Внесли 35 мг NaNO₂ (0.5 ммоль), перемешивали 1 ч при 0°C. Затем добавили 100 мг (0.5 ммоль) метил-2-амино-5-нитробензоата, и убрали охлаждение. Через 5 мин выпал осадок, смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Затем осадок отфильтровали, промыли водой. В случае наличия примеси азо-соединения (ТСХ-контроль в ДХМ), осадок промывали ДХМ до исчезновения пятна примеси на ТСХ. Высушили на воздухе. Выход 90

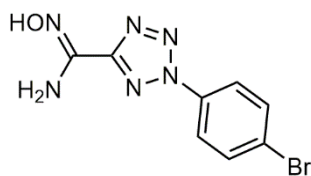
³ Здесь и далее знаком * отмечены сигналы малой фракции изомеров в спектрах *n*-метоксифенилзамещённых соединений

мг (59%), жёлтый порошок. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1708, 1620, 1587, 1515, 1342, 1261, 1183. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 12.94 (с, 1H, NH), 8.68 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, C_6H_3), 8.46 (дд, $J = 9.3, 2.7$ Гц, 1H, C_6H_3), 8.07 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, C_6H_3), 6.37 (с, 2H, NH_2), 3.96 (с, 3H, CH_3). HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_5\text{Na}$: 330.0557, найдено: 330.0564 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

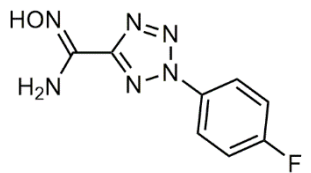
Общая методика синтеза 2H-тетразолов 10a-h. Соответствующий фуразанилтриазен (1 ммоль) добавили к 4%-ному водному раствору K_2CO_3 (415 мг, 3 ммоль). Полученную смесь нагрели до 80°C и перемешивали при данной температуре до полной конверсии (ТСХ-мониторинг в $\text{EtOAc}:\text{ДХМ} = 1:1$). Осадок, образовавшийся по мере охлаждения смеси до комнатной температуры, отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (2x3 мл) и высушили на воздухе.



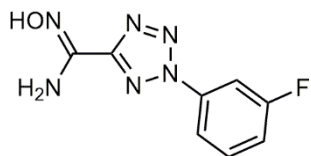
2-(4-Хлорфенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10a. Выход 141 мг (59%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}} 195\text{-}197^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3440, 3337, 1680, 1606, 1491, 1088, 1003, 947, 827. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 10.27 (с, 1H, NOH), 8.16-8.09 (м, 2H, C_6H_4), 7.80-7.72 (м, 2H, C_6H_4), 6.14 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMCO-d_6) δ : 160.0, 142.0, 134.8, 134.7, 130.2, 121.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7^{35}\text{ClN}_6\text{ONa}$: 261.0262, найдено: 261.0264 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7^{37}\text{ClN}_6\text{ONa}$: 263.0233, найдено: 263.0232 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-(4-Бромфенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10b. Выход 160 мг (57%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}} 207\text{-}209^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3465, 1666, 1489, 1414, 1006, 967, 831. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 10.30 (с, 1H, NOH), 8.12-8.00 (м, 2H, C_6H_4), 7.96-7.84 (м, 2H, C_6H_4), 6.17 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMCO-d_6) δ : 160.0, 142.0, 135.2, 133.1, 123.2, 121.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{BrN}_6\text{O}$: 282.9937, найдено: 282.9943 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8^{81}\text{BrN}_6\text{O}$: 284.9917, найдено: 284.9922 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

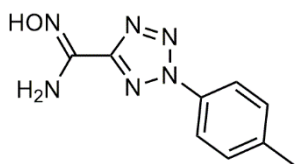


2-(4-Фторфенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10c. Выход 162 мг (73%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}} 195\text{-}199^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3453, 3354, 1590, 1506, 1239, 1216, 1005, 963, 844. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 10.25 (с, 1H, NOH), 8.22-8.08 (м, 2H, C_6H_4), 7.62-7.48 (м, 2H, C_6H_4), 6.12 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMCO-d_6) δ : 162.6 (д, $J = 247.9$ Гц), 142.1, 132.6, 122.6 (д, $J = 9.1$ Гц), 117.1 (д, $J = 23.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6) δ : -110.50. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_6\text{O}$: 223.0738, найдено: 223.0742 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



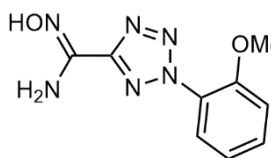
2-(3-Фторфенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10d. Выход 118 мг (53%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}} 175\text{-}180^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3478, 3373, 1688, 1609, 1586, 1493, 1470, 1225, 1006, 949, 881, 792.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.28 (с, 1H, NOH), 8.09-7.88 (м, 2H, C_6H_4), 7.83-7.64 (м, 1H, C_6H_4), 7.59-7.41 (м, 1H, C_6H_4), 6.14 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 162.3 (д, $J = 246.3$ Гц), 160.0, 142.0, 137.1 (д, $J = 10.6$ Гц), 132.3 (д, $J = 9.1$ Гц), 117.3 (д, $J = 21.1$ Гц), 116.1, 107.7 (д, $J = 27.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -109.92. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_6\text{O}$: 223.0738, найдено: 223.0743 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



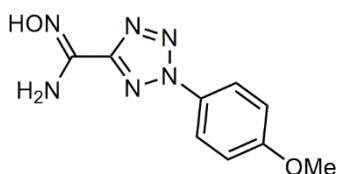
2-(*n*-Толлил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10e. Выход 130 мг (60%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}}$ 240°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3451, 3354, 1683, 1592, 1509, 1279, 1008, 952, 819. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.22 (с, 1H, NOH), 8.07-7.90 (м, 2H, C_6H_4), 7.58-7.37 (м, 2H, C_6H_4), 6.10 (с, 2H, NH_2).

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 159.8, 142.2, 140.3, 133.9, 130.5, 119.9, 20.7. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}$: 219.0989, найдено: 219.0991 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(2-Метоксифенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10f. Выход 140 мг (60%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}}$ 213°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3440, 3295, 3179, 1663, 1502, 1284, 1012, 943, 755. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.19 (с, 1H, NOH), 7.75-7.59 (м, 2H, C_6H_4), 7.44-7.32 (м, 1H, C_6H_4), 7.25-7.14 (м, 1H, C_6H_4), 6.07 (с, 2H, NH_2), 3.83 (с, 3H, CH_3).

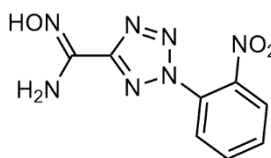
^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 159.5, 153.4, 142.2, 132.9, 127.4, 125.2, 120.7, 113.3, 56.2. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_2$: 235.0938, найдено: 235.0939 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(4-Метоксифенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10g.

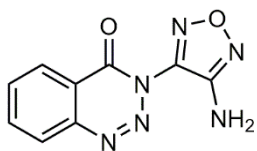
Выход 168 мг (72%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}}$ 194°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3460, 3359, 1677, 1592, 1511, 1439, 1258, 1016, 951, 833.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.20 (с, 1H, NOH), 8.08-7.96 (м, 2H, C_6H_4), 7.25-7.14 (м, 2H, C_6H_4), 7.02-6.86* (м, C_6H_4), 6.09 (с, 2H, NH_2), 3.86 (с, 3H, CH_3), 3.75* (с, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 160.5, 159.7*, 142.2, 129.5, 121.7, 115.1, 114.5*, 55.7, 55.3*. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_2$: 235.0938, найдено: 235.0939 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



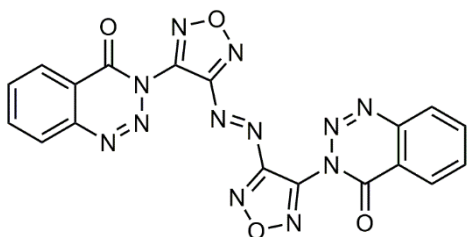
2-(2-Нитрофенил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 10h. Выход 117 мг (47%), коричневый порошок, $T_{\text{пл}}$ 156-158°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1670, 1607, 1592, 1535, 1351, 966, 779, 744.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.33 (с, 1H, NOH), 8.37-8.28 (м, 1H, C_6H_4), 8.17-7.93 (м, 3H, C_6H_4), 6.15 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 160.3, 143.3, 141.8, 135.0, 132.9, 128.3, 127.6, 125.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_7\text{O}_3$: 250.0683, найдено: 250.0684 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-(4-Аминофуразан-3-ил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-он 11. К

суспензии метил-2-(3-(4-аминофуразан-3-ил)триазен-1-илбензоата (1.01 г, 4 ммоль) в 20 мл ацетонитрила добавили триэтиламин (1.11 мл, 8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 1-2 ч до полной конверсии (ТСХ-мониторинг в EtOAc:ДХМ = 1:1). По окончании реакции растворитель упарили и к остатку добавили 10 мл холодного этанола. Осадок отфильтровали, промыли 5 мл холодного этанола и высушили на воздухе. Выход 690 мг (73%), светло-коричневый порошок, $T_{пл}$ 181.9°C. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1686, 1642, 1540, 1343, 1134, 934, 777, 685, 495. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.39-8.32 (м, 2H, C₆H₄), 8.25-8.17 (м, 1H, C₆H₄), 8.09-8.01 (м, 1H, C₆H₄), 6.63 (с, 2H, NH₂). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 154.7, 153.9, 145.2, 142.9, 136.3, 134.1, 128.9, 125.0, 120.1. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₆N₆O₂Na: 253.0444, найдено: 253.0451 [M+Na]⁺.

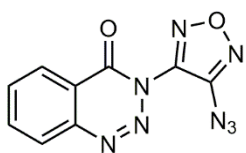


(*E*)-3,3'-(диазен-1,2-диилбис(фуразан-4,3-

диил))бис(бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-он) 12.

Аминофуразанилбензотриазинон (85 мг, 0.37 ммоль) растворили в смеси 0.8 мл концентрированной HCl и 0.8 мл ацетонитрила. Полученный раствор охладили на водно-ледяной бане, и по каплям добавили суспензию 70 мг (0.44 ммоль) KMnO₄ в 1 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. При сохранении тёмной окраски по прошествии этого срока избыток перманганата нейтрализовали 10%-ным водным раствором щавелевой кислоты. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 70 мг (83%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 174.2°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1708, 1572, 1461, 1318, 1128, 1036, 1022, 938, 778, 682. ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ssЯМР) δ : 158.8, 152.5, 141.4, 134.7, 131.9, 127.7, 123.4, 118.4. ^{15}N ЯМР (60.8 МГц, ssЯМР) δ : 45.8, 32.9, 31.8, 23.1, -7.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₁₈H₉N₁₃O₄: 479.0684, найдено: 479.0684 [M+Na]⁺.

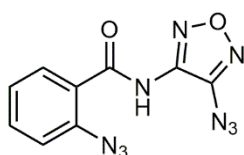
Диазониевая соль 3-(4-аминофуразан-3-ил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-она 11. Нитрит натрия (90 мг, 1.3 ммоль) растворили в 1.5 мл концентрированной H₂SO₄. Раствор охладили до 0-5°C и порциями внесли аминофуразанилбензотриазинон (300 мг, 1.3 ммоль). Затем по каплям осторожно добавили 1.5 мл H₃PO₄ при температуре, не превышающей 7°C. Полученную смесь перемешивали 1 ч при 0-5°C, и полученный таким образом раствор диазониевой соли был использован для дальнейших реакций.



3-(4-Азидофуразан-3-ил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-он 13. Раствор

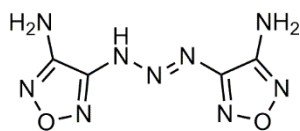
азидата натрия (85 мг, 1.3 ммоль) в 1 мл воды по каплям добавили к раствору диазониевой соли **11** при 0-5°C. Для нивелирования экзотермического эффекта в смесь добавили несколько кусочков дроблёного льда. По

окончании добавления раствора азиды смесь вылили в 20 мл холодной воды, проэкстрагировали EtOAc (3x7 мл). Объединённые органические слои промыли 5 мл воды и высушили над безводным MgSO₄. Затем растворитель упарили, целевое вещество очистили колоночной хроматографией (ДХМ:гексан = 2:1, нанесение из элюента). Выход 200 мг (60%), белый порошок, T_{пл} 128.0°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 2146, 1709, 1522, 1330, 1164, 932, 776, 680. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8.48-8.43 (м, 1H, C₆H₄), 8.34-8.27 (м, 1H, C₆H₄), 8.15-8.06 (м, 1H, C₆H₄), 8.00-7.92 (м, 1H, C₆H₄). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 154.3, 151.1, 154.8, 143.2, 136.5, 134.2, 129.7, 125.9, 119.7. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₅N₈O₂: 257.0530, найдено: 257.0532 [M+H]⁺.

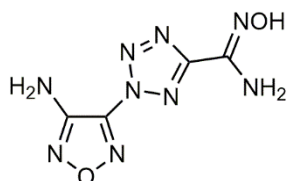


2-Азидо-N-(4-азидофуразан-3-ил)бензамид 14. Выход 301 мг (85%), коричневый порошок, T_{пл} 128.2°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3285, 2144, 1683, 1552, 1504, 1478, 1395, 1296, 1242, 757, 589. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 11.24 (с, 1H, NH), 7.72-7.59 (м, 2H, C₆H₄), 7.54-7.42 (м, 1H, C₆H₄), 7.37-7.29 (м, 1H, C₆H₄). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d₆) δ : 165.1, 149.7, 145.3, 137.6, 133.0, 130.0, 125.6, 125.1, 119.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₉H₄N₉O₂: 270.0493, найдено: 270.0490 [M-H]⁻.

4.3. Синтез три- и гексациклических производных 2,5-дизамещённого тетразола, оксадиазолов и 1,2,4-триазола

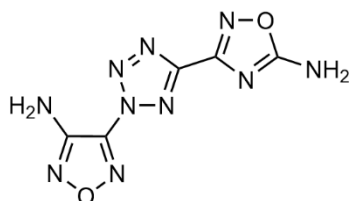


1,3-Бис(4-аминофуразан-3-ил)триазен 17. Нитрит натрия (345 мг, 5 ммоль) порциями добавили к охлаждённой до 0°C суспензии диаминофуразана (500 мг, 5 ммоль) в ТФК (6.5 мл) так, чтобы температура не поднималась выше 5°C. Полученную смесь перемешивали 1 ч при 0°C, затем добавили 500 мг (5 ммоль) диаминофуразана одной порцией. Охлаждение убрали, и перемешивали ещё 20 мин после того, как раствор нагрелся до комнатной температуры. Затем реакционную смесь вылили в смесь воды со льдом, осадок отфильтровали, промыли водой (2x5 мл) и высушили на воздухе. Выход 750 мг (71%), жёлтый порошок. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 13.85 (ш.с., 1H), 6.15 (ш.с., 4H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d₆) δ : 150.7. m/z вычислено для C₄H₅N₉NaO₂: 234.0458, найдено: 234.0463 [M+Na]⁺.



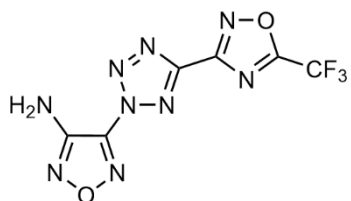
2-(4-Аминофуразан-3-ил)-2H-тетразол-5-карбамидоксим 18. Триазен 17 (4.63 г, 22 ммоль) внесли в раствор K₂CO₃ (9.09 г, 66 ммоль) в воде (218 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C, пока исходное соединение полностью не растворилось, затем охладили до комнатной температуры. В смесь добавили 10% водный раствор HCl, пока pH не стал равен 7. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x10 мл) и

высушили на воздухе. Выход 3.69 г (80%), жёлтый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.42 (с, 1H), 6.92 (с, 2H), 6.40 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 160.1, 150.7, 142.4, 141.6. m/z вычислено для $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_9\text{O}_2$: 212.0639, найдено: 212.0646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



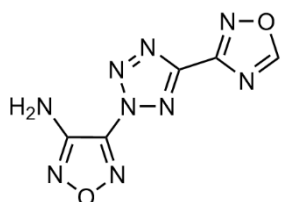
2-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2Н-тетразол 19. Амидоксим **18** (3.0 г, 14 ммоль) добавили к раствору KHCO_3 (7.01 г, 70 ммоль) в воде и этаноле (10.5 мл). Затем в смесь порциями внесли BrCN (6.04 г, 57 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем вылили в 100 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x10 мл) и высушили на воздухе. Выход 3.14 г (95%), белый порошок, T_d : 145°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3471, 3327, 1676, 1641, 1583, 1498, 1449, 1405, 1268, 1229, 988. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.36 (с, 2H), 6.78 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 172.9, 159.1, 156.5, 151.2, 142.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_{10}\text{O}_2$: 237.0591, найдено: 237.0591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2Н-тетразол 20. Суспензию амидоксима **18** (1.5 г, 7 ммоль) и триэтиламина (1.95 мл, 14 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) охладил на ледяной бане, и по каплям добавили к ней ТФУА (4.9 мл, 35 ммоль).

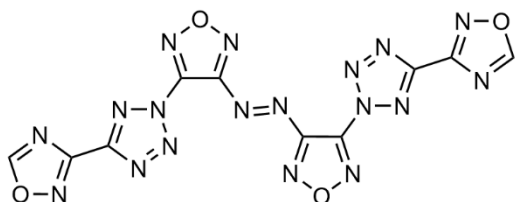
После добавления смесь нагрели до 60°C и перемешивали 1 ч до полной конверсии (ТСХ-мониторинг в $\text{EtOAc}:\text{ДХМ} = 1:1$). Затем растворитель упарили, и остаток растворили в смеси воды (7 мл) и метанола (7 мл). Смесь перемешивали при кипении 1 ч, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x10 мл) и высушили на воздухе. Выход 1.55 г (77%), розовые иглы, T_d : 141°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3427, 3332, 1638, 1560, 1248, 1226, 1203, 1181, 1152, 989. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6.85 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.3 (к, $J = 44.7$ Гц), 159.8, 154.5, 151.2, 142.9, 115.5 (к, $J = 273.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -64.6. m/z вычислено для $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_9\text{NaO}_2$: 312.0176, найдено: 312.0178 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



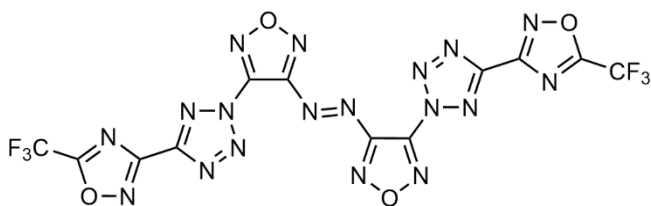
2-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2Н-тетразол 21. Триметилортоформиат (2.1 мл, 19 ммоль) добавили к суспензии амидоксима (800 мг, 3.8 ммоль) в ацетонитриле (19 мл), затем добавили 3 капли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Смесь перемешивали при 50°C в течение

2 ч, затем вылили в 100 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 610 мг (72%), бежевый порошок. T_d : 145°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.07 (с, 1H), 6.83 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 169.0, 158.4, 155.5, 151.2, 142.8. Спектральные характеристики совпадают с литературными данными[107].

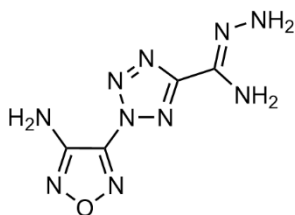
Общая методика синтеза азо-соединений 22 и 23. Раствор соответствующего амина (4 ммоль) в смеси 37% HCl (8 мл) и ацетонитрила (4 мл для **22**, 10 мл для **23**) охладил до 10-15°C. KMnO₄ (0.77 г, 4.9 ммоль) суспензировали в минимальном количестве воды, и по каплям добавили к исходному раствору. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x10 мл) и высушили на воздухе.



4,4'-Азобис[3-(5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)фуразан] 22. Выход 800 мг (91%), оранжевый порошок, T_d : 106°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3126, 1581, 1534, 1290, 1098, 992, 898, 710. ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-d₆) δ : 9.67 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, ацетон-d₆) δ : 169.0, 159.7, 158.4, 157.7, 147.1. ¹⁵N ЯМР (60.8 МГц, ДМСО-d₆) δ : 141.4, 29.1, 26.5, 9.4, -17.3, -39.1, -73.8, -112.8, -138.8. Элементный анализ: вычислено (%) для C₁₀H₂N₁₈O₄: C, 27.41; H, 0.46; N, 57.53. Найдено (%): C, 27.23; H, 0.69; N, 57.39.

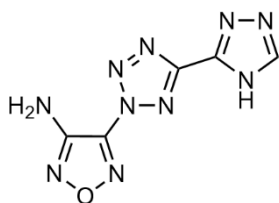


4,4'-Азобис[3-(5-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)фуразан] 23. Выход 900 мг (75%), оранжевый порошок, T_d : 92°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1604, 1578, 1328, 1260, 1223, 1184, 1151, 1002. ¹³C ЯМР (75.5 МГц, ацетон-d₆) δ : 167.8 (к, J = 45.2 Гц), 161.3, 158.5, 156.6, 147.1, 116.8 (к, J = 273.0 Гц). ¹⁵N ЯМР (60.8 МГц, ацетон-d₆) δ : 141.5, 37.2, 32.4, 10.3, -8.7, -38.1, -71.8, -114.6, -132.7. ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ацетон-d₆) δ : -66.3. m/z вычислено для C₁₂F₆N₁₈NaO₄: 597.0146, найдено: 597.0150 [M+Na]⁺.



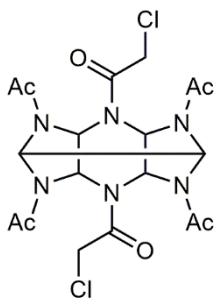
2-(4-Аминофуразан-3-ил)-2H-тетразол-5-карбогидразонамид 24. Суспензию **20** (1.69 г, 7.3 ммоль) в MeOH (35 мл) нагрели до 55°C. Затем по каплям добавили гидразин гидрат (1.5 мл), и полученную смесь перемешивали при 45°C 30 мин. Затем образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x10 мл) и высушили на воздухе. Выход 1.28 г (83%), ярко-жёлтый порошок, T_d : 163-164°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3474, 3403, 3372, 3332, 3195, 1656, 1629, 1580, 1267, 1231, 981, 872. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ : 6.88 (с, 2H), 6.03 (с, 2H), 5.69 (с, 2H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-d₆) δ : 161.7, 150.6, 142.4, 133.6. m/z вычислено для C₄H₇N₁₀O: 211.0799, найдено: 211.0800 [M+H]⁺.

2-(4-Аминофуразан-3-ил)-5-(1,2,4-триазол-3-ил)-2H-тетразол 25. Амидразон **24** (105 мг, 0.5 ммоль) и триметилортоформиат (275 мкл, 2.5 ммоль) смешали в ацетонитриле (2 мл), в смесь добавили 1 каплю BF₃·Et₂O. Реакционную смесь перемешивали при 55°C 8 ч, затем

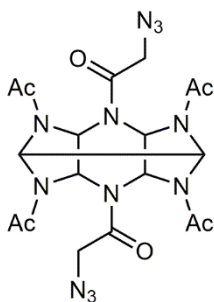


образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (2x3 мл) и высушили на воздухе. Выход 61 мг (55%), белый порошок, T_d : 134°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3431, 3335, 3149, 2861, 1650, 1632, 1601, 1563, 1480, 1442, 1275, 1241, 1211, 1001, 901. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 14.80 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 6.79 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 159.6, 159.3, 151.2, 145.7, 142.9. m/z вычислено для $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_{10}\text{O}$: 221.0642, найдено: 221.0645 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

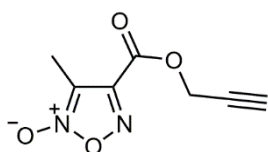
4.4. Синтез фуросано-изовюрцитановых гибридов



4,10-бис(2-хлорацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (ТАДХИВ) 26. 3.02 г (9 ммоль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана суспензировали в 13 мл ДМФА. При перемешивании по каплям добавили 5 мл (63 ммоль) хлорацетилхлорида, перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Затем ДМФА и избыток хлорацетилхлорида отогнали под вакуумом, остаток растёрли в холодной воде, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом и высушили на воздухе. Выход 3.81 г белого порошка (87%), $T_{\text{пл}}$ 257.0-260.0°C. ИК, (KBr), ν , cm^{-1} : 3045, 3015, 2111, 1672, 1434, 1390, 1362, 1289, 1166, 982, 791, 627. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.04-6.26 (м, 6H, CH), 5.00-4.59 (м, 4H, CH_2), 2.11-1.91 (м, 12H, CH_3). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.2, 167.6, 167.2, 165.7, 73.5, 71.6, 69.1, 66.1, 62.3, 42.7, 41.6, 21.9, 21.7, 20.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$: 511.0870, найдено: 511.0868 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$: 513.0842, найдено: 513.0846 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

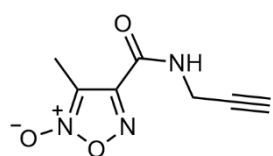


4,10-бис(2-азидоацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 27. 3 г (6 ммоль) 4,10-бис(2-хлорацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана суспензировали в смеси 30 мл ацетона и 15 мл воды, затем добавили 2 г (31 ммоль) азидата натрия. Смесь кипятили при перемешивании в течение 7 ч, затем охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 2.46 г белого порошка (82%), $T_{\text{пл}}$ 227.0-229.0°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3049, 2110, 1667, 1439, 1409, 1362, 1292, 1255, 1163, 947, 715, 657. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.07-6.15 (м, 6H, CH), 4.68-4.42 (м, 4H, CH_2), 2.15-1.90 (м, 12H, CH_3). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.1, 167.6, 167.2, 73.5, 69.1, 65.3, 63.6, 63.4, 62.2, 49.5, 30.7, 21.9, 20.8. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_{12}\text{O}_6$: 525.1683, найдено: 525.1674 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Пропаргильный эфир 3-метилфуросан-4-карбоновой кислоты 28. 1 г (7 ммоль) 3-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3-карбоновой кислоты растворили в 4 мл SOCl_2 , добавили 4-5 капель ДМФА,

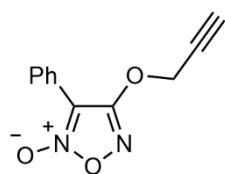
кипятили при перемешивании в течение 10 ч. Затем упарили тионилхлорид, остаток разбавили 2-3 мл CCl_4 , и снова упарили растворитель. Полученный хлорангидрид растворили в 15 мл сухого ДХМ и по каплям добавили к охлаждённому до 10°C раствору 490 мкл (8.3 ммоль) пропаргилового спирта в 20 мл сухого ДХМ. При перемешивании добавили 975 мкл (7 ммоль) триэтиламина. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь промыли водой (3x10 мл), органический слой отделили, высушили над безводным MgSO_4 , и упарили растворитель. Выход 1.14 г коричневой жидкости (89%). ИК, (KBr, тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3287, 1748, 1619, 1473, 1313, 1244, 1098, 1041, 692. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.00 (д, $J = 2.5$ Гц, 2H, CH_2), 2.60 (т, $J = 2.4$ Гц, 1H, CH), 2.38 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 157.5, 148.7, 112.2, 76.8, 75.9, 54.1, 8.7. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 205.0220, найдено: 205.0229 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



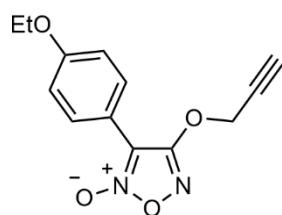
N-пропаргил-3-метилфуросан-4-карбоксамид 29. Амид был синтезирован по той же методике, что 28. Выход 946 мг коричневого вещества (76 %), $T_{\text{пл}}$ $60-63^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3282, 1692, 1668, 1612, 1471, 1137, 1044, 677, 639. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.06 (с, 1H, NH), 4.24 (дд, $J = 5.5, 2.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.41 (с, 3H, CH_3), 2.32 (т, $J = 2.6$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 157.0, 150.5, 78.1, 72.8, 29.3, 8.6. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$: 182.0560, найдено: 182.0556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика синтеза 3-арил-4-(проп-2-ин-1-илокси)фуросанов 30-31.

Пропаргиловый спирт (60 мкл, 1.4 ммоль) растворили в ацетонитриле. Добавили 150 мкл (1.4 ммоль) ДБУ. Затем добавили 1 ммоль нитрофуросана, реакционная смесь потемнела. По окончании реакции смесь вылили в воду (ТСХ-мониторинг в ДХМ:гексан = 1:1). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.

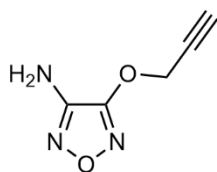


3-Фенил-4-(пропаргилокси)фуросан 30. Выход 186 мг, бежевый порошок (86%), $T_{\text{пл}}$ $76-77^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3291, 1602, 1438, 1161, 986, 771, 689, 642. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.17-8.06 (м, 2H, C_6H_5), 7.57-7.44 (м, 3H, C_6H_5), 5.13 (д, $J = 2.4$ Гц, 2H, CH_2), 2.69 (т, $J = 2.4$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 161.4, 130.7, 129.0, 126.4, 122.2, 107.7, 77.6, 76.2, 58.1. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 217.0608, найдено: 217.0616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-(4-Этоксифенил)-4-(пропаргилокси)фуросан 31. Выход 234 мг, бежевый порошок (90%), $T_{\text{пл}}$ $115-116^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3249, 1597, 1473, 1369, 1311, 1163, 1120, 993, 849. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.12-8.03 (м, 2H, C_6H_4), 7.04-6.96 (м, 2H, C_6H_4), 5.12 (д, $J = 2.4$ Гц, 2H, CH_2), 4.09 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.68 (т, $J = 2.4$ Гц, 1H, CH), 1.44 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР

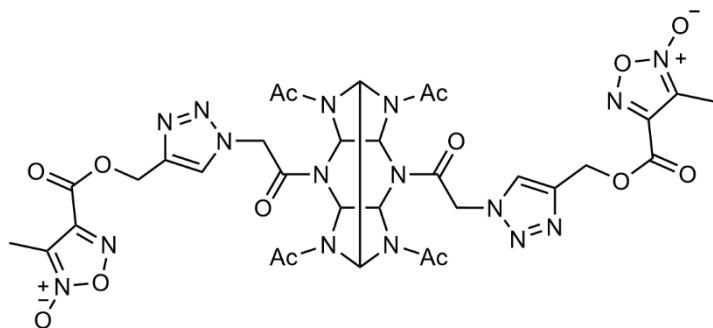
(CDCl₃, δ, м.д.): 161.4, 160.7, 128.0, 114.9, 114.1, 107.7, 77.5, 76.2, 63.8, 58.0, 14.8. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₁₃H₁₂N₂O₄: 261.0870, найдено: 261.0875 [M+H]⁺.



3-Амино-4-(пропаргилокси)фуразан 32. АНФ (200 мг, 1.5 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФА, добавили пропаргиловый спирт (133 мкл, 2.3 ммоль). Охладили на ледяной бане, и по каплям добавили раствор 176 мг КОН в 220 мкл воды. По окончании реакции (ТСХ-мониторинг в

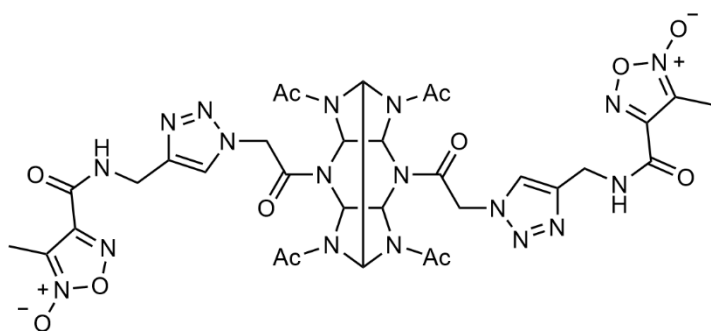
гексан:EtOAc = 5:1) реакционную смесь вылили в воду, проэкстрагировали 3x5 мл EtOAc. Органический слой отделили, промыли насыщенным раствором NaCl (2x5 мл), осушили над MgSO₄, растворитель упарили. Выход 157 мг желтого порошка. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 4.96 (д, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.65 (т, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH). ¹H ЯМР-спектр совпадает с литературными данными [134].

Общая методика синтеза триазольно-связанных гибридов ТАИВ и фуроксана 33-39. 2 ммоль соответствующего алкина растворили в соответствующем растворителе (см. Таблица 5), общий объём системы растворителей – 5 мл). К полученному раствору добавили 500 мг (1 ммоль) 4,10-бис(2-азидоацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и воду. Затем в смесь внесли 12 мг (0.05 ммоль) CuSO₄·5H₂O и 20 мг (0.1 ммоль) аскорбата натрия. Перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе.



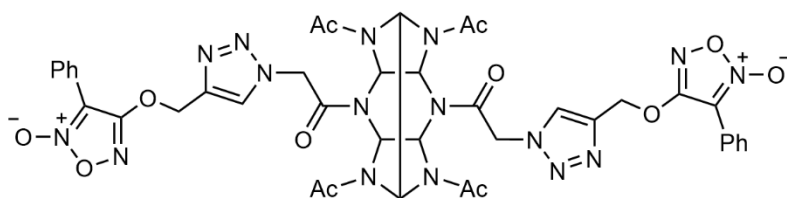
4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1H-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метилен)бис(окси-карбонил)бис(3-метилфуроксан-4-ил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 33. Выход 620 мг, бежевый порошок

(72%), разлагается без плавления при 264.0°C. ИК, (KBr), ν, см⁻¹: 1743, 1692, 1660, 1610, 1473, 1449, 1410, 1360, 1312, 1290, 1258, 1165, 1096, 1049. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.40-8.23 (м, 2H, N-CH), 7.10-6.48 (м, 6H, CH), 6.13-5.91 (м, 4H, CH₂), 5.60-5.45 (м, 4H, CH₂), 2.31-1.90 (м, 18H, CH₃). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 168.4, 167.7, 167.3, 166.0, 157.3, 150.1, 140.8, 127.3, 113.3, 73.6, 63.8, 59.2, 50.5, 22.0, 20.9, 8.6. Элементный анализ: вычислено (%) для C₃₂H₃₄N₁₆O₁₄: C, 44.35; H, 3.95; N, 25.86. Найдено (%): C, 44.59; H, 4.12; N, 25.66.



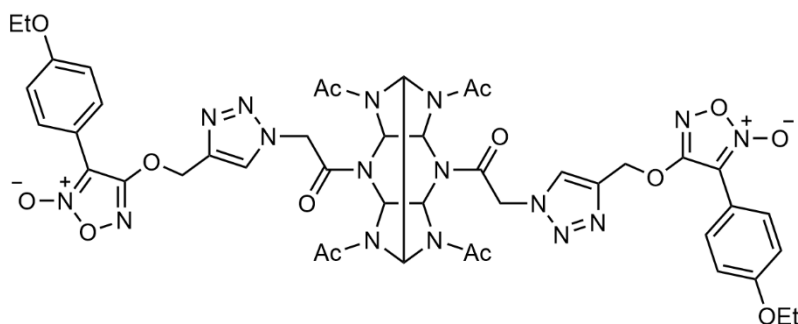
4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метилен)бис-(азандиил)бис(карбонил)бис(3-метилфуроксан-4-ил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 34. Выход

630 мг, бежевый порошок (73%), $T_{пл}$ 267°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1697, 1659, 1610, 1471, 1413, 1361, 1288, 1163, 1049. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , δ , м.д.): 9.72-9.62 (м, 2H, NH), 8.10-7.97 (м, 2H, N-CH), 7.03-6.48 (м, 6H, CH), 6.07-5.87 (м, 4H, CH₂), 4.62-4.49 (м, 4H, CH₂), 2.31-1.91 (м, 18H, CH₃). ^{13}C ЯМР (DMCO- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.1, 157.0, 152.0, 125.1, 113.1, 63.8, 50.3, 34.5, 22.0, 20.9, 8.4. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₃₂H₃₆N₁₈O₁₂: 865.2833, найдено: 865.2828 [M+H]⁺.



4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метилен)-бис(окси)бис(3-фенилфуроксан-4-ил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 35. Выход

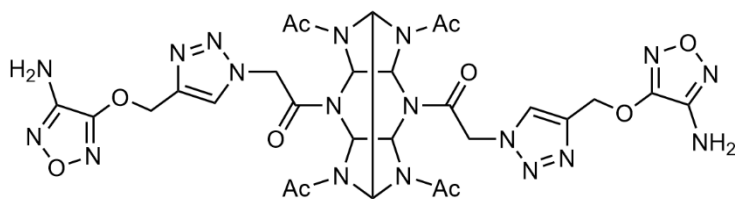
890 мг, белый порошок (95%), $T_{пл}$ 261-262°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1671, 1604, 1440, 1409, 1391, 1360, 1291, 1166. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , δ , м.д.): 8.44-8.35 (м, 2H, N-CH), 8.01-7.93 (м, 4H, C₆H₅), 7.61-7.48 (м, 6H, C₆H₅), 7.04-6.49 (м, 6H, CH), 6.11-5.96 (м, 4H, CH₂), 5.72-5.59 (м, 4H, CH₂), 2.19-1.91 (м, 12H, CH₃). ^{13}C ЯМР (DMCO- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.0, 161.8, 140.8, 130.8, 129.0, 127.7, 126.2, 121.9, 107.6, 63.8, 63.5, 50.6, 22.0, 20.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₄₀H₃₈N₁₆O₁₂: 935.2928, найдено: 935.2925 [M+H]⁺.



4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метилен)бис(окси)бис(3-(4-этоксифенил)-фуроксан-4-ил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 36. Выход

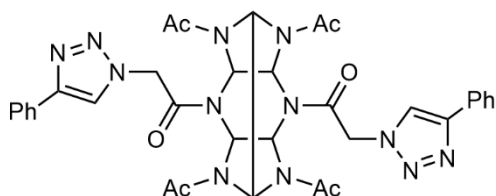
970 мг, белый порошок (95%), $T_{пл}$ 208-210°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1684, 1654, 1607, 1521, 1473, 1415, 1388, 1362, 1338, 1299, 1262, 1188, 1166, 1044, 989. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , δ , м.д.): 8.45-8.34 (м, 2H, N-CH), 7.97-7.88 (м, 4H, C₆H₄), 7.15-7.05 (м, 4H, C₆H₄), 7.01-6.52 (м, 6H, CH), 6.08-5.96 (м, 4H, CH₂), 5.68-5.60 (м, 4H, CH₂), 4.07 (к, J = 6.9 Гц, 4H, OCH₂), 2.17-1.91 (м, 12H, CH₃), 1.32 (т, J = 6.9 Гц, 6H, CH₂CH₃). ^{13}C ЯМР

(ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.0, 161.8, 160.1, 140.8, 127.8, 127.6, 114.9, 113.6, 107.4, 63.8, 63.4, 50.5, 22.0, 20.9, 14.4. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{44}H_{46}N_{16}O_{14}$: 1023.3452, найдено: 1023.3466 $[M+H]^+$.



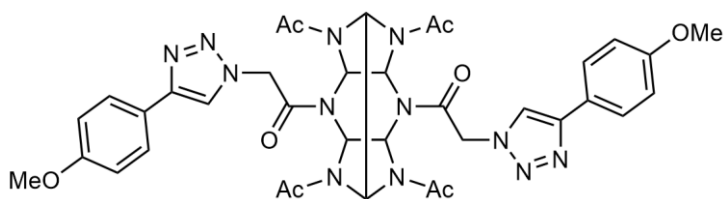
4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(метиле)бис(окси)-бис(3-аминофуразан-4-ил)-

2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 37. Выход 679 мг, белый порошок (87%), $T_{пл}$ 275-278°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3460, 3426, 3347, 1714, 1695, 1659, 1573, 1411, 1364, 1290, 1259, 1167, 1057, 954, 825. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.41-8.25 (м, 2H, N-CH), 7.05-6.48 (м, 6H, CH), 6.23-5.95 (м, 8H, NH₂, CH₂), 5.51-5.39 (м, 4H, CH₂), 2.19-1.92 (м, 12H, CH₃). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.1, 157.3, 148.7, 141.1, 127.5, 64.5, 63.8, 50.5, 22.0, 20.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{28}H_{32}N_{18}O_{10}$: 781.2622, найдено: 781.2619 $[M+H]^+$.



4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бисфенил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 38. Выход 500 мг белый порошок (71%), $T_{пл}$ 349.7°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} :

1702, 1671, 1410, 1390, 1361, 1288, 1162. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.70-8.56 (м, 2H, N-CH), 7.97-7.83 (м, 4H, C₆H₅), 7.53-7.29 (м, 6H, C₆H₅), 7.08-6.52 (м, 6H, CH), 6.23-5.99 (м, 4H, CH₂), 2.29-1.92 (м, 12H, CH₃). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.2, 146.5, 130.6, 128.9, 127.9, 125.2, 123.3, 63.9, 50.5, 22.0, 20.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{34}H_{34}N_{12}O_6$: 707.2797, найдено: 707.2781 $[M+H]^+$.

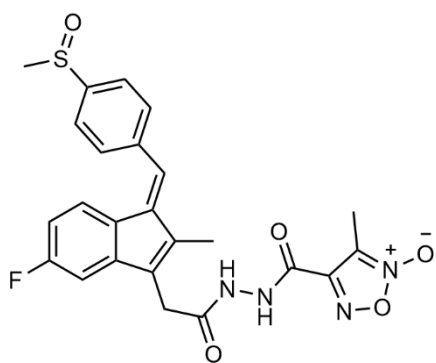


4,10-бис(2-оксоэтан-2,1-диил)бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)бис(4-метоксифенил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-

гексаазаизовюрцитан 39. Выход 710 мг, белый порошок (93%), $T_{пл}$ 326.3°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1703, 1672, 1620, 1462, 1439, 1411, 1391, 1361, 1291, 1253, 1163, 1031. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.60-8.44 (м, 2H, N-CH), 7.91-7.76 (м, 4H, C₆H₅), 7.10-6.48 (м, 10H, CH, C₆H₅), 6.21-5.97 (м, 4H, CH₂), 3.80 (с, 6H, O—CH₃), 2.27-1.87 (м, 12H, CH₃). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 168.4, 167.4, 166.2, 159.1, 146.5, 126.6, 123.2, 122.4, 114.4, 63.9, 55.2, 50.5, 22.0, 20.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{36}H_{38}N_{12}O_8$: 767.3008, найдено: 767.3007 $[M+H]^+$.

4.5. Синтез гибридов фуроксана и сулиндака

Общая методика синтеза сулиндак-фуроксановых смешанных гидразидов 40-41, 53-54 и арилфуроксановых гибридов сулиндака 46-47. Синтез соединений **53-54** проводился в атмосфере аргона. TBTU (70 мг, 0.18 ммоль) и сулиндак (64 мг, 0.18 ммоль) смешали в 1 мл сухого ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин, затем добавили соответствующий фуроксанкарбогидразид (0.18 ммоль) или 3-арилфуроксан (0.18 ммоль) и триэтиламин (50 мкл, 0.36 ммоль). При добавлении триэтиламина осадок в смеси растворился. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Осадок отфильтровали, затем ресуспендировали в 5 мл воды, перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Затем вещество отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.



(Z)-4-(2-(2-(1-(4-(Метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)ацетил)гидразин-1-

карбонил)-3-метилфуроксан 40. Выход 70 мг (78%),

жёлтый порошок, $T_{пл}$ 232-233°C. ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3259,

1715, 1672, 1613, 1470, 1710, 1053, 1032, 846. 1H ЯМР (300

МГц, $DMCO-d_6$) δ : 11.07 (с, 1H, NH), 10.44 (с, 1H, NH),

7.82-7.68 (м, 4H, C_6H_4-SO), 7.39 (с, 1H, CH), 7.23-7.13 (м,

2H, FC_6H_3), 6.77-6.68 (м, 1H, FC_6H_3), 3.58 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3),

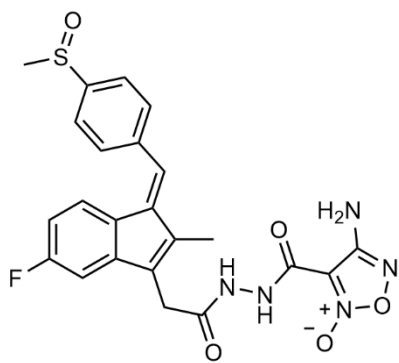
2.23 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 168.0, 162.6 (д, $J = 243.6$ Гц), 156.2, 150.9,

147.0 (д, $J = 9.2$ Гц), 140.4, 138.4 (д, $J = 14.8$ Гц), 132.6, 129.9, 129.6, 129.4, 123.9, 123.1 (д, J

$= 8.2$ Гц), 112.8, 110.4 (д, $J = 23.1$ Гц), 106.5 (д, $J = 24.2$ Гц), 45.8, 43.1, 30.6, 15.3, 10.4, 8.2.

^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $DMCO-d_6$) δ : -113.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{24}H_{21}FN_4O_5S$:

497.1289, найдено: 497.1287 $[M+H]^+$.



(Z)-4-Амино-3-(2-(2-(1-(4-(метилсульфинил)бензилиден)-

2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)ацетил)гидразин-1-

карбонил)фуроксан 41. Выход 48%, жёлтый порошок, $T_{пл}$

195-200°C. ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3281, 1667, 1625, 1586, 1521,

1468, 1204, 1044, 843. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10.62

(с, 1H, NH), 10.20 (с, 1H, NH), 7.84-7.67 (м, 4H, C_6H_4-SO),

7.37 (с, 1H, CH), 7.20-7.13 (м, 2H, FC_6H_3), 6.76-6.67 (м, 1H,

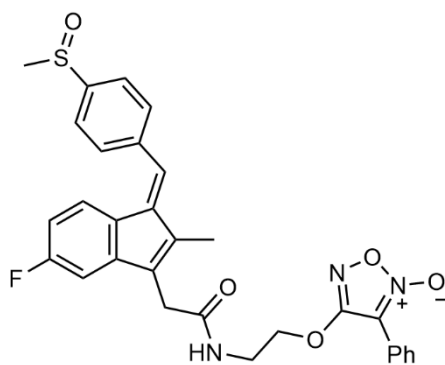
FC_6H_3), 6.55 (с, 2H, NH_2), 3.55 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, CH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5

МГц, $DMCO-d_6$) δ : 167.4, 162.6 (д, $J = 243.8$ Гц), 156.9, 154.4, 147.1 (д, $J = 9.2$ Гц), 146.3,

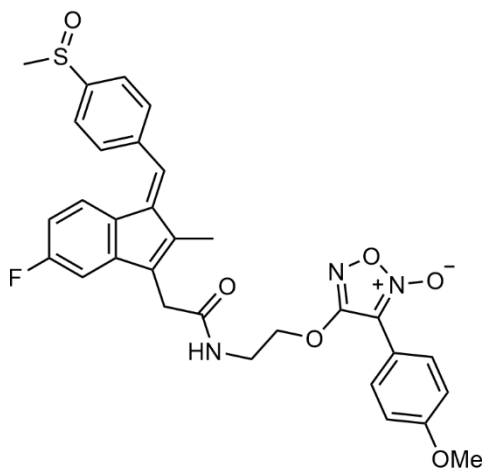
140.5, 138.5 (д, $J = 12.3$ Гц), 132.6, 130.0, 129.6, 129.4, 124.0, 123.1 (д, $J = 8.1$ Гц), 110.5 (д, J

$= 22.8$ Гц), 106.5 (д, $J = 23.5$ Гц), 45.8, 43.2, 30.5, 10.5. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $DMCO-d_6$) δ : -

113.3. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{20}FN_5O_5S$: 498.1242, найдено: 498.1245 $[M+H]^+$.



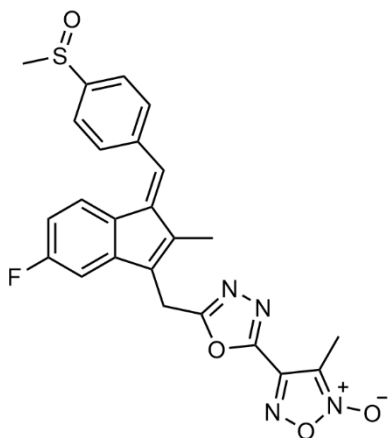
(Z)-4-(2-(2-(1-(4-(Метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)ацетидамо)этоксид)-3-фенилфуросан 46. Выход 81 мг (80%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 191-197°C. ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3315, 1650, 1605, 1553, 1468, 1439, 1170, 1052. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.45 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, NH), 8.00-7.94 (м, 2H, C_6H_5), 7.81-7.72 (м, 2H, C_6H_4-SO), 7.67-7.59 (м, 2H, C_6H_4-SO), 7.51-7.43 (м, 3H, C_6H_5), 7.26 (с, 1H, C—CH), 7.09-6.99 (м, 2H, FC_6H_3), 6.59 (тд, $J = 9.0, 2.5$ Гц, 1H, FC_6H_3), 4.50 (т, $J = 5.0$ Гц, 2H, O—CH₂), 3.63 (к, $J = 5.3$ Гц, 2H, NH—CH₂), 3.46 (с, 2H, C—CH₂), 2.82 (с, 3H, CH₃), 2.15 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 169.4, 162.5 (д, $J = 243.5$ Гц), 162.1, 147.1 (д, $J = 9.1$ Гц), 146.1, 140.5, 138.6, 138.0, 133.3 (д, $J = 2.6$ Гц), 130.6, 130.0, 129.5 (д, $J = 2.8$ Гц), 129.2, 128.8, 126.2, 123.9, 123.0 (д, $J = 9.0$ Гц), 121.8, 110.2 (д, $J = 22.7$ Гц), 107.4, 106.0 (д, $J = 23.8$ Гц), 69.5, 43.1, 37.8, 33.0, 10.4. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -113.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{30}H_{26}FN_3O_5S$: 560.1650, найдено: 560.1644 $[M+H]^+$.



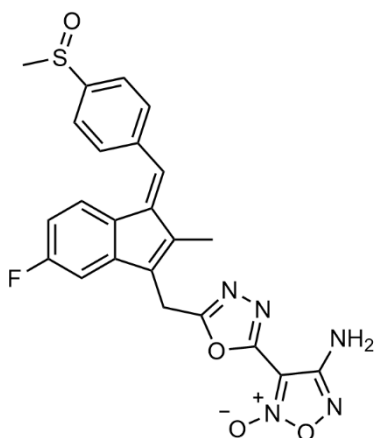
(Z)-4-(2-(2-(1-(4-(Метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)ацетидамо)этоксид)-3-(4-метоксифенил)фуросан 47. Выход 82 мг (81%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 139-150°C. ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 1655, 1605, 1550, 1520, 1467, 1258, 1167, 1031, 835. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.50-8.40 (м, 1H, NH), 7.95-7.87 (м, 2H, C_6H_5), 7.81-7.72 (м, 2H, C_6H_4-SO), 7.66-7.58 (м, 2H, C_6H_4-SO), 7.26 (с, 1H, C—CH), 7.08-6.92 (м, 4H, C_6H_5 , FC_6H_3), 6.62-6.52 (м, 1H, FC_6H_3), 4.48 (т, $J = 4.6$ Гц, 2H, O—CH₂), 3.78 (с, 3H, O—CH₃), 3.63 (к, $J = 4.6$ Гц, 2H, NH—CH₂), 3.46 (с, 2H, C—CH₂), 2.82 (с, 3H, S—CH₃), 2.16 (с, 3H, C—CH₃). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 169.5, 162.5 (д, $J = 243.5$ Гц), 162.1, 160.6, 147.1 (д, $J = 8.8$ Гц), 146.1, 140.5, 138.6, 137.9, 133.4, 130.0, 129.5, 129.1, 127.8, 123.9, 123.0 (д, $J = 7.8$ Гц), 114.2, 113.7, 110.1 (д, $J = 22.7$ Гц), 107.2, 106.0 (д, $J = 24.0$ Гц), 69.5, 55.3, 43.1, 37.7, 33.0, 10.4. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -113.9. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{31}H_{28}FN_3O_6S$: 590.1756, найдено: 590.1752 $[M+H]^+$.

Общая методика синтеза 1,3,4-оксадиазольно-связанных гибридов сулиндака и фуросана 42-43 и 55-56. Синтез соединений **55-56** проводился в атмосфере аргона. Соответствующий гидразид (0.14 ммоль), TsCl (40 мг, 0.21 ммоль) и триэтиламин (40 мкл, 0.28 ммоль) смешали в ацетонитриле. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ

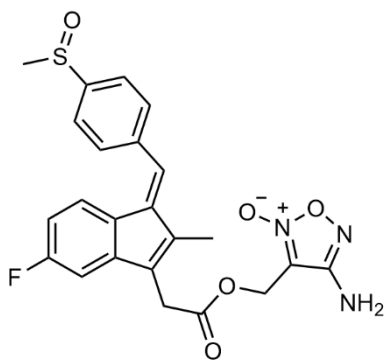
(EtOAc:ДХМ = 1:1). По завершении реакции реакционную смесь вылили в 10% водный раствор аммиака и перемешивали 10 мин. Осадок отфильтровали, промыли 10% водным раствором аммиака (5 мл) и водой (5 мл), высушили на воздухе.



(Z)-4-(5-((1-(4-(Метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан 42. Выход 51 мг (76%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 95-104°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1620, 1490, 1467, 1162, 1038, 816. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.83-7.69 (м, 4H, C_6H_4-SO), 7.48 (с, 1H, CH), 7.26-7.13 (м, 2H, FC_6H_3), 6.81-6.69 (м, 1H, FC_6H_3), 4.48 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ацетон- d_6) δ : 166.6, 164.1 (д, $J = 244.7$ Гц), 156.6, 148.1, 147.2 (д, $J = 9.1$ Гц), 146.4, 141.6, 140.4, 139.8, 131.5 (д, $J = 2.6$ Гц), 131.3 (д, $J = 2.0$ Гц), 130.9, 130.6 (д, $J = 2.8$ Гц), 124.8, 124.7, 111.6 (д, $J = 22.8$ Гц), 106.8 (д, $J = 24.1$ Гц), 44.2, 22.3, 10.6, 8.9. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -113.2. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{24}H_{19}FN_4O_4S$: 479.1184, найдено: 479.1184 $[M+H]^+$.



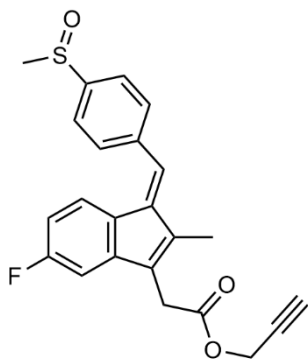
(Z)-4-Амино-3-(5-((1-(4-(метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан 43. Выход 56 мг (83%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 183-186°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1645, 1605, 1565, 1466, 1037. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.84-7.64 (м, 4H, C_6H_4-SO), 7.46 (с, 1H, CH), 7.27-7.08 (м, 2H, FC_6H_3), 6.81-6.59 (м, 3H, FC_6H_3), 4.41 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, $S-CH_3$), 2.27 (с, 3H, $C-CH_3$). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 165.1, 163.0 (д, $J = 243.5$ Гц), 155.7, 154.0, 147.0, 146.5 (д, $J = 9.1$ Гц), 140.5, 139.8, 138.8, 131.2, 131.1 (д, $J = 2.1$ Гц), 130.4, 129.8 (д, $J = 2.6$ Гц), 124.4, 123.8 (д, $J = 8.4$ Гц), 111.3 (д, $J = 22.8$ Гц), 106.8 (д, $J = 23.8$ Гц), 101.1, 43.6, 21.7, 10.8. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -113.2. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{18}FN_5O_4S$: 480.1136, найдено: 480.1140 $[M+H]^+$.



(Z)-4-Амино-3-((2-(1-(4-(метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1*H*-инден-3-ил)ацетокси)метил)фуроксан

48. Сулиндак (64 мг, 0.18 ммоль) и CDI (35 мг, 0.22 ммоль) смешали в 1 мл ацетонитрила и перемешивали при комнатной температуре 10 мин. Затем добавили 24 мг (0.18 ммоль) 4-амино-3-гидроксиметилфуоксана и 50 мкл (0.36 ммоль) триэтиламина. Осадок мгновенно растворился. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре, ход реакции контролировали при помощи ТСХ (EtOAc:ДХМ = 1:1). По завершении реакции реакцию смесь вылили в воду (10 мл) и проэкстрагировали ДХМ (3x3 мл). Органические слои объединили, промыли водой (3 мл), высушили над безводным MgSO₄ и упарили. Выход 43 мг (51%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 87-96°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3431, 1740, 1608, 1467, 1147, 1031. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.76-7.64 (м, 4H, C₆H₄—SO), 7.21-7.13 (м, 2H, CH, FC₆H₃), 6.81 (дд, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H, FC₆H₃), 6.58 (тд, J = 8.9, 2.4 Гц, 1H, FC₆H₃), 4.99 (с, 2H, O—CH₂), 4.68 (с, 2H, NH₂), 3.64 (с, 2H, C—CH₂), 2.81 (с, 3H, S—CH₃), 2.19 (с, 3H, C—CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 171.8, 163.5 (д, J = 247.6 Гц), 156.4, 146.2 (д, J = 8.8 Гц), 145.8, 141.4, 139.5, 139.1, 130.4 (д, J = 2.6 Гц), 129.2 (д, J = 1.7 Гц), 124.1, 124.0, 111.3 (д, J = 22.6 Гц), 107.1, 106.0 (д, J = 24.2 Гц), 77.4, 53.8, 44.0, 31.3, 10.8. ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, CDCl₃) δ : -112.5. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₂₃H₂₀FN₃O₅SNa: 492.1000, найдено: 492.0997 [M+Na]⁺.

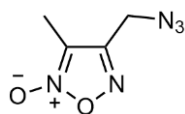


Проп-2-ин-1-ил (Z)-2-(1-(4-(метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1*H*-инден-3-ил)ацетат (пропаргиловый эфир сулиндака) 49.

Сулиндак (130 мг, 0.36 ммоль) и CDI (71 мг, 0.44 ммоль) смешали в MeCN (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре 10 мин. Затем добавили пропаргиловый спирт (21 мкл, 0.36 ммоль) и 100 мкл (0.72 ммоль) триэтиламина. Осадок мгновенно растворился. Реакционную смесь перемешивали при

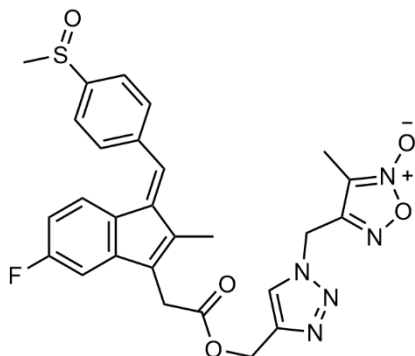
комнатной температуре 48 ч, затем вылили в воду и перемешивали, пока не сформировался осадок (15-20 мин). Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 110 мг (77%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 101-103°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1738, 1602, 1466, 1177, 1158, 1043. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 7.82-7.70 (м, 4H, C₆H₄—SO), 7.41 (с, 1H, C=CH), 7.19 (дд, J = 8.4, 5.2 Гц, 1H, FC₆H₃), 7.03 (дд, J = 9.3, 2.5 Гц, 1H, FC₆H₃), 6.79-6.68 (м, 1H, FC₆H₃), 4.74 (д, J = 2.5 Гц, 2H, O—CH₂), 3.76 (с, 2H, C—CH₂), 3.56 (т, J = 2.4 Гц, 1H, C≡CH), 2.82 (с, 3H, S—CH₃), 2.17 (с, 3H, C—CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d₆) δ : 169.4, 162.6 (д, J = 243.7 Гц), 146.7 (д, J = 9.0 Гц), 146.3, 140.2, 138.6, 138.5, 131.5 (д, J = 2.5 Гц), 130.1, 130.0,

129.3 (д, $J = 2.7$ Гц), 124.0, 123.3 (д, $J = 9.3$ Гц), 110.6 (д, $J = 22.6$ Гц), 106.1 (д, $J = 24.0$ Гц), 78.4, 77.9, 52.3, 43.1, 30.5, 10.3. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6) δ : -113.4. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FO}_3\text{S}$: 395.1112, найдено: 395.1108 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



4-Азидометил-3-метилфуроксан 50. 150 мг (1 ммоль) 3-метил-4-хлорметилфуроксана растворили в 5 мл ацетона, в раствор добавили NaN_3 (333 мг, 5 ммоль) и воду (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 45°C

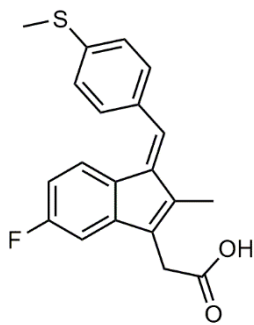
в течение 5 ч. По завершении реакции реакционную смесь вылили в воду (20 мл) и проэкстрагировали ДХМ (3x7 мл). Объединённые органические слои осушили над MgSO_4 , и упарили растворитель. Выход 130 мг (82%), светло-коричневая жидкость. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 2102, 1608, 1472, 1263, 770, 601, 579. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4.45 (с, 2H, CH_2), 2.21 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ : 153.5, 112.1, 45.3, 7.7. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$: 156.0516, найдено: 156.0511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(Z)-4-((4-((2-(1-(4-(Метилсульфинил)бензилиден)-2-метил-5-фтор-1H-инден-3-ил)ацетокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3-метилфуроксан 51.

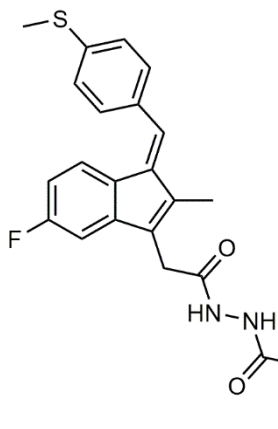
4-Азидометил-3-метилфуроксан (39 мг, 0.25 ммоль) растворили в 0.7 мл ацетонитрила. В раствор добавили пропаргильный эфир сулиндака (100 мг, 0.25 ммоль), воду (0.7 мл), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3 мг, 0.013 ммоль) и аскорбат натрия

(5 мг, 0.026 ммоль), и перемешивали реакционную смесь 24 ч при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 105 мг (76%), жёлтый порошок, $T_{\text{пл}}$ 154-163°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1732, 1617, 1466, 1184. 1168, 1049. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.30 (с, 1H, N—CH), 7.84-7.68 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{—SO}$), 7.38 (с, 1H, C=CH), 7.22-7.14 (м, 1H, FC_6H_3), 7.01-6.93 (м, 1H, FC_6H_3), 6.77-6.66 (м, 1H, FC_6H_3), 5.89 (с, 2H, CH_2), 5.20 (с, 2H, CH_2), 3.72 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, CH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3). 2.04 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMCO-d_6) δ : 170.3, 163.0 (д, $J = 243.7$ Гц), 155.0, 147.2 (д, $J = 8.8$ Гц), 146.8, 142.7, 140.6, 138.9, 138.9, 132.1, 130.4, 129.8 (д, $J = 2.1$ Гц), 126.3, 124.4, 123.7 (д, $J = 9.1$ Гц), 113.3, 111.0 (д, $J = 22.6$ Гц), 106.6 (д, $J = 23.6$ Гц), 58.0, 44.5, 43.6, 31.1, 10.7, 7.7. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6) δ : -113.4. HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: 550.1555, найдено: 550.1562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



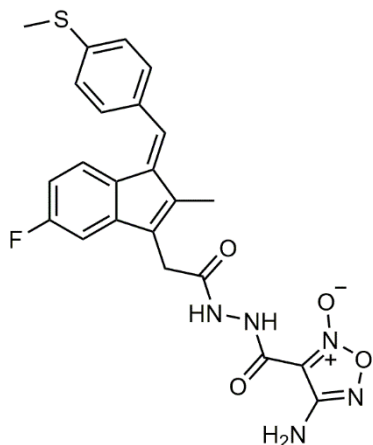
(Z)-2-(5-фтор-2-метил-1-(4-(метилтио)бензилиден)-1H-инден-3-ил)уксусной кислоты (сулиндак сульфид) 52. Синтез проводился в атмосфере аргона. Цинковую пыль (392 мг, 6 ммоль) суспензировали в 5 мл сухого ТГФ, полученную смесь охладили на ледяной бане. По каплям (с осторожностью) добавили хлорид титана (330 мкл, 3 ммоль). Затем по каплям добавили суспензию сулиндака в 1 мл сухого ДХМ. Перемешивали 2 ч при охлаждении на ледяной бане. По окончании

реакции смесь отфильтровали через слой кизельгура, маточный раствор разбавили 40 мл 10% водного раствора HCl. Прозекстрагировали ДХМ (3x10 мл), осушили над MgSO₄, упарили растворитель. Выход 305 мг (90%), жёлтый порошок. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.47-7.41 (м, 2H, C₆H₄—S), 7.36 (дд, *J* = 8.4, 5.2 Гц, 1H, FC₆H₃), 7.32-7.27 (м, 2H, C₆H₄—S), 7.15 (с, 1H, C=CH), 6.88 (дд, *J* = 9.0, 2.4 Гц, 1H, FC₆H₃), 6.59 (тд, *J* = 9.0, 2.4 Гц, 1H, FC₆H₃), 3.59 (с, 2H, CH₂), 2.55 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃). Спектральные характеристики совпадают с литературными данными [144].

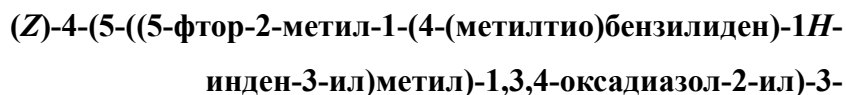


(Z)-4-(2-(2-(5-фтор-2-метил-1-(4-(метилтио)бензилиден)-1H-инден-3-ил)ацетил)гидразин-1-карбонил)-3-метилфуроксан 53. Выход 65 мг (75%), жёлтый порошок,

*T*_{пл} 184-188°C. ИК (KBr), ν, см⁻¹: 1720, 1679, 1612, 1467, 1173, 1137, 1091, 853, 811. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.40 (ш.с., 1H, NH), 7.54-7.45 (м, 2H, C₆H₄—S), 7.41-7.28 (м, 4H), 7.18 (дд, *J* = 9.5, 2.6 Гц, 1H, FC₆H₃), 6.79-6.68 (м, 1H, FC₆H₃), 3.56 (с, 2H, CH₂), 2.54 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.21 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d₆) δ: 168.1, 162.4 (д, *J* = 243.1 Гц), 156.2, 151.0, 146.8 (д, *J* = 9.0 Гц), 139.1, 138.5, 132.2, 131.8 (д, *J* = 2.1 Гц), 130.5, 129.9, 129.6 (д, *J* = 2.6 Гц), 125.5, 123.0 (д, *J* = 8.9 Гц), 112.8, 110.2 (д, *J* = 22.7 Гц), 106.3 (д, *J* = 24.1 Гц), 30.6, 14.3, 10.5, 8.3. ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, DMSO-d₆) δ: -114.0. HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₄H₂₁FN₄O₄S: 481.1340, найдено: 481.1329 [M+H]⁺.



(Z)-4-Амино-3-(2-(2-(5-фтор-2-метил-1-(4-(метилтио)бензилиден)-1*H*-инден-3-ил)ацетил)гидразин-1-карбонил)фуроксан 54. Выход 68 мг (78%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 180-181°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3376, 3314, 1687, 1649, 1615, 1591, 1524, 1465, 1199, 811. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.60 (с, 1H, NH), 10.19 (с, 1H, NH), 7.53-7.45 (м, 2H, C₆H₄—S), 7.40-7.27 (м, 4H), 7.16 (дд, J = 9.4, 2.5 Гц, 1H, FC₆H₃), 6.78-6.68 (м, 1H, FC₆H₃), 6.55 (с, 2H, NH₂), 3.54 (с, 2H, CH₂), 2.54 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 167.4, 162.4 (д, J = 242.7 Гц), 156.9, 154.4, 146.8 (д, J = 9.4 Гц), 139.1, 138.5, 132.2, 131.7, 130.5, 129.9, 129.5, 125.5, 122.9 (д, J = 9.6 Гц), 110.2 (д, J = 23.0 Гц), 106.2 (д, J = 23.4 Гц), 104.1, 30.4, 14.3, 10.5. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -114.0. HRMS (ESI): m/z вычислено для C₂₃H₂₀FN₅O₄S: 482.1293, найдено: 482.1294 [M+H]⁺.

Cc1c(Cc2ccc(SC)cc2)c3cc(F)ccc3c1CC1=NN=C(C2=NC(=O)N2)O1

оксадиазол-2-ил)фуроксан 56. Выход 68 мг (80%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 201-203°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3460, 3313, 1635, 1567, 1492, 1467, 875, 814. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.58-7.45 (м, 2H, C_6H_4-S), 7.44-7.29 (м, 4H), 7.14 (дд, $J = 9.4$, 2.5 Гц, 1H, FC_6H_3), 6.82-6.71 (м, 1H, FC_6H_3), 6.66 (с, 2H, NH_2), 4.40 (с, 2H, CH_2), 2.54 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР

Cc1c2c(c3cc(F)ccc3c2C(=O)OCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C)C(=O)OCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C

ил)ацетокси)карбамимидоил)-3-метилфуроксан 57.

149

контролировали при помощи ТСХ (EtOAc:ДХМ = 1:1). По завершении реакции осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Выход 50 мг (56%), жёлтый порошок, $T_{пл}$ 155-159°C. ИК (НПВО), ν , cm^{-1} : 1649, 1605, 1591, 1465, 1223, 1112, 1034, 904, 652, 550, 535. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.84-7.71 (м, 4H, C_6H_4-SO), 7.48 (с, 2H, NH_2), 7.42 (с, 1H, $C=CH$), 7.25-7.16 (м, 1H, FC_6H_3), 6.79-6.70 (м, 1H, FC_6H_3), 3.89 (с, 2H, CH_2), 2.82 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3). 2.22 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ : 167.1, 162.6 (д, $J = 242.9$ Гц), 150.7, 148.4, 146.8 (д, $J = 9.5$ Гц), 146.4, 140.2, 138.8, 138.4, 131.5, 130.1, 129.9, 129.3, 123.9, 123.3, 123.2, 112.3, 110.6 (д, $J = 22.8$ Гц), 106.3 (д, $J = 24.5$ Гц), 43.1, 29.4, 10.3, 9.4. ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО- d_6) δ : -113.3. HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{24}H_{21}FN_4O_5S$: 497.1289, найдено: 497.1290 $[M+H]^+$.

4.6. Биологические исследования

Биологические эксперименты *in vivo* выполнены на половозрелых животных: аутбредных мышах-самцах CD1 конвенциональных 1 категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUS №231052024) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики, 01.08.2015. Вывод животных из эксперимента осуществляли методом кранио-цервикальной дислокации.

4.6.1. Определение острой токсичности *in vivo*

При определении острой токсичности вещество (33) вводили 6 аутбредным мышам-самкам и 6 аутбредным мышам-самцам CD1 однократно внутрижелудочно в максимально возможной дозе 2000 мг/кг (в связи с плохой растворимостью в воде) в 0.5 мл водно-твинового раствора/20 г массы тела мыши. При оценке массы тела, характера экскреции, состояния шерсти, состояния кожных покровов, слизистых оболочек, аппетита, дыхания, подвижности, походки и других показателей при осмотре экспериментальных животных не было выявлено признаков отклонения от здоровья в течение 14 суток наблюдения. Произвести подсчет LD_{50} не представлялось возможным ввиду отсутствия летальности у животных. Согласно результатам исследования, проведенного на мышах обоих полов, исследуемое вещество можно отнести к 3 классу опасности (LD_{50} находится за пределами 2000 мг/кг), ГОСТ 12.1.007-76. «Классификация и общие требования безопасности»[135].

4.6.2. Исследование противовоспалительного действия в условиях каррагенинового отека лапы у мышей

Острую воспалительную реакцию (отёк) вызывали субплантарным введением 0.05 мл 1% раствора каррагенина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха, «Sigma-Aldrich», Филиппины) в 0.9% NaCl под апоневротическую пластинку задней лапы животного. В другую заднюю лапу вводили эквивалентный объем 0.9% NaCl. Средний прирост отека лапы животного (%) определяли через 1 ч и на пике воспаления через 3 ч после введения флогогена. Оценку противовоспалительной активности **33** в дозах 25, 50 и 100 мг/кг в сравнении с диклофенаком (10 мг/кг) проводили в двух сериях экспериментов на 100 аутбредных мышах-самцах CD1 (массой 27-28 г). Тестируемые вещества вводили в желудок через атравматичный зонд за 1 ч до инъекции раствора каррагенина. В качестве растворителя для исследуемого вещества использовали очищенную воду с добавлением 20 мкл ТВИН-80 (Полисорбат LAUROPAN T/80, Италия)/1 мл воды. В первой серии экспериментов животных подвергали эвтаназии через 1 ч после введения флогогена, во второй серии – через 3 ч после введения флогогена, после чего обе задние лапы, воспаленную и здоровую, выделяли по выступу кости ниже сочленения мало- и большеберцовой кости и выше пяточного сустава, их массу определяли на лабораторных весах (Adventurer, «ОНАУС Europe», Швейцария).

В двух сериях экспериментов использовали следующие группы аутбредных мышей-самцов CD1:

Серия 1

Негативный контроль – мышам вводили воду очищенную однократно в объеме 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 1 ч до инъекции флогогена (n=10); позитивный контроль – мышам вводили диклофенак однократно в дозе 10 мг/кг в объеме воды очищенной 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 1 ч до инъекции флогогена (n=10); и три группы вещества **33** в дозах 25, 50 и 100 мг/кг (n=10 для каждой дозы). **33** вводили в объеме водно-твинового растворителя 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 1 ч до инъекции флогогена.

Серия 2

Негативный контроль – мышам вводили воду очищенную однократно в объеме 0.2 мл/ 20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 3 ч до инъекции флогогена (n=10); позитивный контроль – мышам вводили диклофенак однократно в дозе 10 мг/кг в объеме воды очищенной 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 3 ч до инъекции флогогена (n=10); и три группы вещества **33** в дозах 25, 50 и 100 мг/кг (n=10 для каждой

дозы). **33** вводили в объеме водно-твинового растворителя 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 3 ч до инъекции флогогена.

4.6.3. Исследование противовоспалительного действия в условиях гистаминового отека лапы у мышей

Острую воспалительную реакцию (отёк) вызывали субплантарным введением 0.05 мл 0.1% раствора гистамина (Histamine dihydrochloride 99%, powder «Sigma», Китай) в 0.9% NaCl под апоневротическую пластинку задней лапы мыши. В другую заднюю лапу вводили 0.05 мл 0.9% NaCl. Сразу после инъекции развиваются кардинальные признаки воспаления – отек, гипералгезия, эритема. Средний прирост отека лапы мыши (%) определяли через 1 ч после введения флогогена. Оценку противовоспалительной активности **33** в дозах 25, 50 и 100 мг/кг проводили на 40 аутбредных мышах-самцах CD1 (массой 27-28 г). Тестируемые вещества вводили в желудок через атравматичный зонд за 1 ч до инъекции раствора гистамина. В качестве растворителя для исследуемого вещества использовали очищенную воду с добавлением 20 мкл ТВИН-80 (Полисорбат LAUROPAN T/80, Италия)/1 мл воды. Животных подвергали эвтаназии через 1 ч после введения флогогена, после чего обе задние лапы (воспаленная и здоровая) выделяли по выступу кости ниже сочленения мало- и большеберцовой кости и выше пяточного сустава, их массу определяли на лабораторных весах (Adventurer, «ОНАУS Europe», Швейцария).

В серии экспериментов использовали следующие группы аутбредных мышей-самцов CD1: контроль - мышам вводили воду очищенную однократно в объеме 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 1 ч до инъекции флогогена (n=10); и три группы вещества **33** в дозах 25, 50 и 100 мг/кг (n=10 для каждой дозы). **33** вводили в объеме водно-твинового растворителя 0.2 мл/20 г тела мыши внутрижелудочно через зонд за 1 ч до инъекции флогогена.

Антиэкссудативный эффект, оцениваемый по изменению массы отека, был выражен в процентах к контролю и посчитан по формулам:

$$\% \text{ прироста отека} = \frac{\text{масса больной конечности} - \text{масса здоровой конечности}}{\text{масса здоровой конечности}} \times 100\%$$

$$\% \text{ угнетения отека} = \frac{\% \text{ прироста массы конечности (контроль)} - \% \text{ прироста массы конечности (опыт)}}{\% \text{ прироста массы конечности (контроль)}} \times 100\%$$

4.6.4. Определение цитотоксичности при помощи МТТ-теста

Изучение цитотоксичности проводилось на культуре базальных клеток альвеолярной аденокарциномы человека A549 (ATCC® CCL-185) и аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26). Клетки выращивали в среде DMEM+F12 (ServiceBio, Китай) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone, Великобритания) и 1% пенициллин/стрептомицина (Биолот, Россия) при 37°C и 5% CO₂. Перед опытом монослой клеток диссоциировали трипсином, подсчитывали на автоматическом счетчике клеток Luna II (Logos Biosystems, Корея), и 5×10⁴ клеток/мл высевали в каждую лунку 96-луночного планшета (три биологических повторения, два технических). Конечная концентрация составила 104 клетки/200 мкл в лунке 96-луночного планшета. Культивирование клеток проводили при температуре 37°C и 5% CO₂, через 24 ч инкубировали клетки в течение ещё 72 ч с исследуемым соединением (контроль – 1% ДМСО). После 72 ч инкубации добавляли 50 мкл МТТ (2 мг/мл в фосфатно-солевом буфере), инкубировали 2 ч. Среду осторожно удаляли, добавляли по 100 мкл изопропанола в каждую лунку для растворения формазана и инкубировали 15 мин на орбитальном шейкере. Поглощение регистрировали при 595 нм (фоновое при 655 нм) на ридере.

4.6.5. Определение количества свободного NO/NO₂ при помощи теста Грисса

Для проведения теста Грисса соединения растворяли в ДМСО, полученный раствор разбавляли фосфатно-солевым буфером (pH = 7.4) до концентрации 1 мМ (1.1 мМ для нитроглицерина). При необходимости добавляли цистеин до концентрации 50 мкМ. Затем добавляли реагент Грисса А (1% сульфаниламида, 2.5% H₃PO₄ в деионизированной воде), полученную смесь выдерживали 5 мин при комнатной температуре. Далее, добавляли реагент Грисса Б (*N*-1-нафтил)этилендиамин дигидрохлорид в деионизированной воде), полученную смесь выдерживали 10 мин при комнатной температуре. УФ-поглощение при λ=568 нм определяли при помощи фотометра Tecan Spark. Калибровочная кривая была построена по результатам измерений для стандартного раствора NaNO₂. Каждое измерение было проведено трижды.

4.7. Молекулярный докинг

Подготовка структурных данных

Трехмерные координатные структуры ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) были получены из банка белковых структур (RCSB Protein Data Bank). В качестве модельных структур были выбраны: ЦОГ-2: PDB ID 6COX (*Mus musculus*, мышь) — комплекс с селективным ингибитором SC-558; ЦОГ-1: PDB ID 3N8Y (*Ovis aries*, овца) — комплекс с диклофенаком, ацетилированным по серину 530.

Выбор модельных организмов обусловлен отсутствием в базе данных достаточного количества высококачественных кристаллографических структур человеческих изоформ в комплексе с ингибиторами. При этом аминокислотная последовательность активного центра ЦОГ-2 мыши и человека высококонсервативна (гомология ~85% по полной последовательности, но практически 100% в активном сайте). Ключевые остатки, включая Val523, полностью идентичны. Аналогичная ситуация наблюдается для ЦОГ-1: гомология между человеческим и овечьим ферментом очень высока, ключевой остаток Ile523 и все основные остатки активного сайта полностью сохранены.

Подготовка белковых структур к процедуре докинга включала следующие этапы: удаление кристаллографических молекул воды и гетероатомов, за исключением сокристаллизованных лигандов (SC-558 для 6COX и диклофенак для 3N8Y); добавление атомов водорода и присвоение корректных состояний протонирования аминокислотным остаткам при физиологическом значении pH (7.4), деацетилирование мутантного Ser530 в структуре 3N8Y. Энергетическая минимизация белковых глобул проводилась с использованием силового поля AMBER10:EHT до достижения градиента энергии ниже 0.1 ккал/моль·Å.

Структуры лигандов были построены в химическом редакторе *Chem3D*. Пространственная оптимизация геометрии лигандов и генерация низкоэнергетических конформеров осуществлялись методом молекулярной механики с применением силового поля MMFF94/MM2.

Валидация протокола докинга

Для подтверждения корректности выбранного протокола докинга и точности определения сайта связывания была проведена процедура редокинга (redocking) сокристаллизованных лигандов. Лиганды (SC-558 для ЦОГ-2 и диклофенак для ЦОГ-1) были извлечены из активных центров, после чего алгоритм докинга заново помещал их в заданные сайты. Критерием успешной валидации служило значение среднеквадратичного отклонения (RMSD) атомов предсказанной конформации от исходной кристаллографической. Полученные значения RMSD составили 1.1503Å для SC-558 в

6СОХ и 1.240Å в структуре 3N8Y для диклофенака, что подтверждает адекватность параметров докинга и репрезентативность выбранных сайтов связывания.

Параметры молекулярного докинга

Процедура молекулярного докинга производных сулиндака к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 проводилась в программном пакете MOE 2019.01.02 (Molecular Operating Environment). Использовался алгоритм полужесткого докинга (semi-rigid docking), при котором конформационная гибкость учитывалась только для молекул лигандов. В качестве центров сайтов связывания были выбраны координаты атомов сокристаллизованных лигандов (SC-558 для ЦОГ-2 и диклофенак для ЦОГ-1). Протокол докинга включал следующие этапы:

1. генерация 100 начальных поз лиганда в активном центре с использованием алгоритма Triangle Matcher;
2. энергетическая оптимизация и скоринг 5 наилучших конформаций;
3. выбор финальной позы на основе минимума значений скоринговой функции и среднеквадратичного отклонения (RMSD).

Оценка термодинамической выгодности связывания (аффинности) осуществлялась с помощью эмпирической скоринговой функции London dG.

Оценка селективности связывания

Для количественной оценки селективности исследуемых соединений к изоформам ЦОГ рассчитывалась разница значений скоринговой функции (ΔS) между ЦОГ-2 и ЦОГ-1 по формуле:

$$\Delta S = S\text{-score(ЦОГ-2)} - S\text{-score(ЦОГ-1)}$$

Отрицательное значение ΔS указывает на преимущественное связывание с ЦОГ-2 (селективность к ЦОГ-2), положительное значение — на преимущественное связывание с ЦОГ-1. В качестве референсного соединения использовался сулиндак, для которого также рассчитывалось значение ΔS . Сравнение профилей селективности новых производных с сулиндаком являлось основным критерием оценки перспективности дизайна молекул.

5. Выводы

1. Разработан метод направленного получения 2*H*-1,2,3-триазолов и 2*H*-1,2,3-триазол-1-оксидов на основе азол-азольной перегруппировки фуроксанилгидразонов.
2. Предложен метод синтеза 2,5-дизамещенных тетразолов, содержащих амидоксимную функциональную группу при атоме углерода тетразольного гетероцикла, на основе азол-азольной перегруппировки 1-аминофуразанил-3-арилтриазенов. Впервые получены производные 3-(4-фуразанил)бензо[1,2,3-*d*]триазин-4(3*H*)-она посредством основно-индуцируемой гетероциклизации метил-2-(3-(4-аминофуразан-3-ил)триазен-1-ил)бензоата и последующей трансформацией функциональных групп.
3. Получены новые энергоёмкие гексациклические полиазольные структуры, содержащие фрагмент 2,5-дизамещённого 2*H*-тетразола. Определены их физико-химические свойства, а также показано, что синтезированные высокоэнергетические производные отличаются высокой чувствительностью к трению и сравнительно низкой термической стабильностью.
4. Разработан эффективный метод синтеза новых фармакологически ориентированных молекулярных гибридов 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и фуроксана. Среди синтезированных соединений получен гибрид, характеризующийся выдающимися противовоспалительными свойствами и отсутствием острой токсичности, подтверждёнными тестами *in vivo*.
5. Синтезирована серия новых молекулярных гибридов сулиндака и фуроксана, среди которых три соединения обладают выраженными NO-донорными свойствами.

Список литературы

1. Biological signaling by small inorganic molecules / D. Basudhar, L. A. Ridnour, R. Cheng [et al.] // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2016. – Vol. 306. – P. 708-723.
2. iNOS modulates inflammatory responses in an NO-independent manner through direct interaction with IRG1 in mitochondria / M. Diotallevi, C. Outeiral, P. Patel [et al.] // *Nature Metabolism*. – 2026.
3. Bredt, D. S. Endogenous nitric oxide synthesis: Biological functions and pathophysiology / D. S. Bredt // *Free Radical Research*. – 1999. – Vol. 31. – Endogenous nitric oxide synthesis. – № 6. – P. 577-596.
4. Граник В.Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / Граник В.Г., Григорьев Н.Б. – Москва : Вузовская книга, 2004.
5. Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery / P. De Sena Murteira Pinheiro, L. S. Franco, T. L. Montagnoli, C. A. M. Fraga // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2024. – Vol. 19. – Molecular hybridization. – № 4. – P. 451-470.
6. Fershtat, L. L. Molecular Hybridization Tools in the Development of Furoxan-Based NO-Donor Prodrugs / L. L. Fershtat, N. N. Makhova // *ChemMedChem*. – 2017. – Vol. 12. – № 9. – P. 622-638.
7. Huerta, S. Nitric Oxide for Cancer Therapy / S. Huerta // *Future Science OA*. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. FSO44.
8. Natural Products for Cancer Therapy: A Review of Their Mechanism of Actions and Toxicity in the Past Decade / Y. O. Ali Abdalla, B. Subramaniam, S. Nyamathulla [et al.] // *Journal of Tropical Medicine*. – 2022. – Vol. 2022. – Natural Products for Cancer Therapy. – P. 1-20.
9. Discovery of β -carboline-(phenylsulfonyl)furoxan hybrids as potential anti-breast cancer agents / X. Hu, X. Gao, G. Gao [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 40. – P. 127952.
10. Synthesis of harmine-nitric oxide donor derivatives as potential antitumor agents / Z. Li, Y. Apizi, C. Zhang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2022. – Vol. 65. – P. 128698.
11. Antiproliferative activity and apoptosis inducing effects of nitric oxide donating derivatives of evodiamine / N. Zhao, K. Tian, K. Cheng [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 24. – № 13. – P. 2971-2978.
12. Novel nitric oxide-releasing derivatives of pyranocarbazole as antitumor agents: Design, synthesis, biological evaluation, and nitric oxide release studies / Y. Zang, L. Huang, X. Chen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 244. – Novel nitric oxide-releasing derivatives of pyranocarbazole as antitumor agents. – P. 114832.
13. Anti-breast cancer sinomenine derivatives via mechanisms of apoptosis induction and metastasis reduction / X. Gao, B. Sun, Y. Hou [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 37. – № 1. – P. 1870-1883.

14. Surana, K. R. Coumarin: a valid scaffold in medicinal chemistry / K. R. Surana, S. K. Mahajan, S. J. Patil // *Journal of Advanced Scientific Research*. – 2021. – Vol. 12. – № 3. – P. 21-34.
15. Design, synthesis and biological evaluation of novel furoxan-based coumarin derivatives as antitumor agents / Z. Zhang, Z.-W. Bai, Y. Ling [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2018. – Vol. 27. – № 4. – P. 1198-1205.
16. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel scopoletin-NO donor derivatives against MCF-7 human breast cancer in vitro and in vivo / N. Yu, N. Li, K. Wang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 224. – P. 113701.
17. Synthesis and Biological Evaluation of Seco-Coumarin/Furoxan Hybrids as Potent Anti-Tumor Agents to Overcome Multidrug Resistance via Multiple Mechanisms / F. Qu, J. Weng, X. Wu [et al.] // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30. – № 11. – P. 2341.
18. Hybrids of MEK inhibitor and NO donor as multitarget antitumor drugs / C. Wang, D. Xi, H. Wang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 196. – P. 112271.
19. Novel Hybrids of 3-Substituted Coumarin and Phenylsulfonylfuroxan as Potent Antitumor Agents against Wild-Type and Drug-Resistant Nonsmall Cell Lung Cancer Cell Lines / W. Wang, X. Wu, F. Cao [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2026. – Vol. 69. – № 6. – P. 7238-7261.
20. Synthesis and antitumor activity evaluation of coumarin Mannich base derivatives / B. He, L. Ding, H. Tan [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – Vol. 103. – № 1. – P. 14389.
21. Synthesis and biological evaluation of N, N-dialkylcarboxy coumarin-NO donor conjugates as potential anticancer agents / G. L. Nelson, C. T. Ronayne, L. N. Solano [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 52. – P. 128411.
22. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Esculetin–Furoxan–DEAC Ternary Hybrids for Anti-Triple Negative Breast Cancer / M. Wen, J. Sun, M. Yang [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 66. – № 17. – P. 12446-12458.
23. Bioactive enmein-type 6,7-seco-ent-kaurane diterpenoids: natural products, synthetic derivatives and apoptosis related mechanism / H. Li, B. Sun, M. Wang [et al.] // *Archives of Pharmacal Research*. – 2018. – Vol. 41. – Bioactive enmein-type 6,7-seco-ent-kaurane diterpenoids. – № 11. – P. 1051-1061.
24. NO-Releasing Enmein-Type Diterpenoid Derivatives with Selective Antiproliferative Activity and Effects on Apoptosis-Related Proteins / D. Li, X. Hu, T. Han [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – № 9. – P. 1193.
25. Novel nitric oxide-releasing spirolactone-type diterpenoid derivatives with in vitro synergistic anticancer activity as apoptosis inducer / D. Li, T. Han, K. Tian [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – № 17. – P. 4191-4196.
26. Discovery of novel antitumor nitric oxide-donating β -elemene hybrids through inhibiting the PI3K/Akt pathway / J. Chen, T. Wang, S. Xu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 135. – P. 414-423.
27. Second generation β -elemene nitric oxide derivatives with reasonable linkers: potential hybrids against malignant brain glioma / R. Bai, J. Zhu, Z. Bai [et al.] // *Journal of Enzyme*

- Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 37. – Second generation β -elemene nitric oxide derivatives with reasonable linkers. – № 1. – P. 379-385.
28. Design, synthesis, and biological evaluation of novel nitric oxide releasing dehydroandrographolide derivatives / L. Yan, Y.-X. Dai, G.-L. Gu [et al.] // Chinese Journal of Natural Medicines. – 2018. – Vol. 16. – № 10. – P. 782-790.
29. Novel nitric oxide-releasing triptolidenol derivatives suppress gastric cancer by targeting the folate one-carbon metabolism pathway and inducing ROS accumulation / Y. Tian, J. Guan, H. Luo [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2026. – Vol. 309. – P. 118772.
30. Synthesis of CDDO–Amino Acid–Nitric Oxide Donor Trihybrids as Potential Antitumor Agents against Both Drug-Sensitive and Drug-Resistant Colon Cancer / Y. Ai, F. Kang, Z. Huang [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 58. – № 5. – P. 2452-2464.
31. Discovery of novel NO-releasing celastrol derivatives with Hsp90 inhibition and cytotoxic activities / N. Li, M. Xu, N. Bao [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 160. – P. 1-8.
32. Synthesis and cytotoxicity of hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-oxadiazoles tethered from ursane and lupane core with 1,2,3-triazole / S. A. Popov, M. D. Semenova, D. S. Baev [et al.] // Steroids. – 2020. – Vol. 162. – P. 108698.
33. Improved antiproliferative activity of novel *Pulsatilla* saponin D/ α -hederin derivatives containing nitric oxide donors / Z. Yang, H. Li, Z. Li [et al.] // New Journal of Chemistry. – 2020. – Vol. 44. – № 45. – P. 19532-19540.
34. Synthesis and antitumor evaluation of novel hybrids of phenylsulfonylfuroxan and epiandrosterone/dehydroepiandrosterone derivatives / Y. Huang, M. Liu, L. Meng [et al.] // Steroids. – 2015. – Vol. 101. – P. 7-14.
35. Design, synthesis and biological study of hybrid drug candidates of nitric oxide releasing cucurbitacin-inspired estrone analogs for treatment of hepatocellular carcinoma / M. A. Abou-Salim, M. A. Shaaban, M. K. Abd El Hameid [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 85. – P. 515-533.
36. Utilizing Estra-1,3,5,16-Tetraene Scaffold: Design and Synthesis of Nitric Oxide Donors as Chemotherapeutic Resistance Combating Agents in Liver Cancer / M. A. Abou-Salim, M. A. Shaaban, M. K. Abd El Hameid [et al.] // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – Utilizing Estra-1,3,5,16-Tetraene Scaffold. – № 6. – P. 2754.
37. Synthesis and Antitumor Evaluation of Novel Hybrids of Phenylsulfonylfuroxan and Estradiol Derivatives / Q. Wan, Y. Deng, Y. Huang [et al.] // ChemistryOpen. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 176-182.
38. Scutellarin derivatives as apoptosis inducers: Design, synthesis and biological evaluation / T. Han, J. Li, J. Xue [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 135. – Scutellarin derivatives as apoptosis inducers. – P. 270-281.
39. New salidroside-furoxan hybrids as potential agents inhibit triple-negative breast cancer / B. Zhang, Y. Zhang, S. Zhang [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2026. – Vol. 136. – P. 130627.

40. Discovery of NO Donor-Aurovertin Hybrids as Dual Ferroptosis and Apoptosis Inducers for Treating Triple Negative Breast Cancer / L.-F. Ma, L. Xu, L.-J. Yuan [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 67. – № 15. – P. 13089-13105.
41. Nitric oxide-releasing derivatives of brefeldin A as potent and highly selective anticancer agents / K. Tian, F. Xu, X. Gao [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 136. – P. 131-143.
42. Novel NO-releasing plumbagin derivatives: Design, synthesis and evaluation of antiproliferative activity / N. Bao, J. Ou, M. Xu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 137. – Novel NO-releasing plumbagin derivatives. – P. 88-95.
43. Potent Inhibition of Nitric Oxide-Releasing Bifendate Derivatives against Drug-Resistant K562/A02 Cells in Vitro and in Vivo / X. Gu, Z. Huang, Z. Ren [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 60. – № 3. – P. 928-940.
44. Furoxan–piplartine hybrids as effective NO donors and ROS inducers in PC3 cancer cells: design, synthesis, and biological evaluation / C. Brustolin Braga, J. C. Milan, M. Andrade Meirelles [et al.] // *RSC Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 15. – Furoxan–piplartine hybrids as effective NO donors and ROS inducers in PC3 cancer cells. – № 11. – P. 3778-3794.
45. Discovery of hybrids of bisbibenzyl with furoxan as lysosomotropic agents for the treatment of drug-resistant non-small-cell lung cancer / J.-Y. Sun, S.-J. Qi, Q. Chen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2025. – Vol. 296. – P. 117856.
46. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Marchantin C-NO Donor Hybrids for Overcoming Pgp-Mediated Drug Resistance by Targeting Lysosome / J. Sun, S. Qi, Q. Chen [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2025. – Vol. 68. – № 5. – P. 5503-5528.
47. Exploring the Anticancer Potential of NO-Donor Oxadiazole Assemblies Against Malignant Pleural Mesothelioma / I. A. Stebletsova, A. A. Larin, E. M. Maturov [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17. – № 2. – P. 230.
48. Bis-Oxadiazole Assemblies as NO-Releasing Anticancer Agents / E. M. Manturov, I. A. Stebletsova, A. A. Larin [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17. – № 11. – P. 1494.
49. Design, synthesis and biological evaluation of nitric oxide-releasing 5-cyano-6-phenyl-2,4-disubstituted pyrimidine derivatives / L. Chi, H. Wang, F. Yu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2023. – Vol. 92. – P. 129389.
50. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrimidine-phenylsulfonylfuroxan hybrids / D. Gu, S. Wang, Z. Yang [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2024. – Vol. 33. – № 11. – P. 2131-2149.
51. Development of novel quinoline-NO donor hybrids inducing human breast cancer cells apoptosis via inhibition of topoisomerase I / G. Wu, H. Zhong, Y. Wang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 96. – P. 117530.
52. Development of novel amino-quinoline-5,8-dione derivatives as NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) inhibitors with potent antiproliferative activities / Y. Ling, Q.-X. Yang, Y.-N. Teng [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 154. – Development of novel amino-quinoline-5,8-dione derivatives as NAD(P)H. – P. 199-209.

53. Development of novel nitric oxide-releasing quinolinedione/furoxan hybrids as NQO1 inhibitors for intervention of drug-resistant hepatocellular cancer / X. Zhang, J. Ding, L. Feng [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – Vol. 129. – P. 106174.
54. A Focused Library of NO-Donor Compounds with Potent Antiproliferative Activity Based on Green Multicomponent Reactions / M. Ingold, L. Colella, P. Hernández [et al.] // *ChemMedChem*. – 2019. – Vol. 14. – № 18. – P. 1669-1683.
55. Greener Synthesis of Antiproliferative Furoxans via Multicomponent Reactions / M. Ingold, V. De La Sovera, R. Daputo [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 6. – P. 1756.
56. Synthesis and biological evaluation of novel hybrids of phenylsulfonyl furoxan and phenstatin derivatives as potent anti-tumor agents / X. Huang, Y.-S. Wang, D. Ma [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 230. – P. 114112.
57. Design, synthesis and anti-ovarian cancer activities of thieno[2,3-d]pyrimidine based chimeric BRD4 inhibitor/nitric oxide-donor / Y. Zhang, Z. Pan, C. Chen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 246. – P. 114970.
58. Discovery of novel hybrids of mTOR inhibitor and NO donor as potential anti-tumor therapeutics / X. Gao, F. Zhao, Y. Wang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 91. – P. 117402.
59. Tuning NO release of organelle-targeted furoxan derivatives and their cytotoxicity against lung cancer cells / F. Sodano, E. Gazzano, B. Rolando [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 111. – P. 104911.
60. In vivo phase II-enzymes inducers, as potential chemopreventive agents, based on the chalcone and furoxan skeletons / M. Cabrera, I. Mastandrea, G. Otero [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 24. – № 8. – P. 1665-1674.
61. Design, synthesis, and biological evaluation of novel NO-releasing 4-chromanone derivatives as potential vasodilator agents / H. Shi, L. Xiong, C. Zhu [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2023. – Vol. 101. – Design, synthesis, and biological evaluation of novel compounds // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2023. – Vol. 101. – P. 408-421.
62. Synthesis and Modeling Studies of Furoxan Coupled Spiro-Isoquinolino Piperidine Derivatives as NO Releasing PDE5 Inhibitors / S. Prabhuling, Y. Tamboli, P. B. Choudhari [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. 121.
63. Dual-targeting Rutaecarpine-NO donor hybrids as novel anti-hypertensive agents by promoting release of CGRP / J. Ma, L. Chen, J. Fan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 168. – P. 146-153.
64. New hybrid furoxan structures with antiaggregant activity / A. A. Larin, L. L. Fershtat, N. E. Ustyuzhanina [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 595-597.
65. Shuvaev, A. D. NOBF₄-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors / A. D. Shuvaev, E. S. Zhilin, L. L. Fershtat // *Synthesis*. – 2023. – Vol. 55. – № 12. – P. 1863-1874.
66. Straightforward Access to the Nitric Oxide Donor Azasydnone Scaffold by Cascade Reactions of Amines / E. S. Zhilin, D. M. Bystrov, I. V. Ananyev [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 63. – P. 14284-14289.

67. Antiaggregant effects of (1,2,5-oxadiazolyl)azasydnone ring assemblies as novel antiplatelet agents / E. S. Zhilin, N. E. Ustyuzhanina, L. L. Fershtat [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2022. – Vol. 100. – № 6. – P. 1017-1024.
68. Sidunets, Y. A. Tandem diazotization/cyclization approach for the synthesis of a fused 1,2,3-triazinone-furazan/furoxan heterocyclic system / Y. A. Sidunets, V. G. Melekhina, L. L. Fershtat // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 20. – P. 2342-2348.
69. Regioselective Synthesis of NO-Donor (4-Nitro-1,2,3-triazolyl)furoxans via Eliminative Azide–Olefin Cycloaddition / I. A. Stebletsova, A. A. Larin, I. V. Ananyev, L. L. Fershtat // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – № 19. – P. 6969.
70. Amir, M. Synthesis, characterization, and biological evaluation of furoxan coupled ibuprofen derivatives as anti-inflammatory agents / M. Amir, M. W. Akhter, O. Alam // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. – 2016. – Vol. 147. – № 3. – P. 493-508.
71. Amir, M. Synthesis of furoxan derivatives of diclofenac as potent anti-inflammatory agents with reduced GI toxicity / M. Amir, W. Akhter, K. Somakala // *Indian journal of chemistry*. – 2016.
72. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of NO-releasing furoxan/1,2,4-triazole hybrid derivatives / S.-M. Li, J.-Y. Chou, S.-E. Tsai [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 257. – P. 115496.
73. Design and Synthesis of Novel Aza-Ursolic Acid Derivatives: *In Vitro* Cytotoxicity and Nitric Oxide Release Inhibitory Activity / M. Luan, Y. Xu, X. Zhang [et al.] // *Future Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 14. – Design and Synthesis of Novel Aza-Ursolic Acid Derivatives. – № 8. – P. 535-555.
74. Synthesis of lathyrane diterpenoid nitrogen-containing heterocyclic derivatives and evaluation of their anti-inflammatory activities / W. Wang, L. Xiong, Y. Li [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 56. – P. 116627.
75. New antibacterial agents: Hybrid bioisoster derivatives as potential *E. coli* FabH inhibitors / N. D. Segretti, R. A. M. Serafim, M. C. F. Segretti [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – New antibacterial agents. – № 16. – P. 3988-3993.
76. Design, Synthesis, and Antitumor Evaluation of Novel Histone Deacetylase Inhibitors Equipped with a Phenylsulfonylfuroxan Module as a Nitric Oxide Donor / W. Duan, J. Li, E. S. Inks [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 58. – № 10. – P. 4325-4338.
77. Synthesis and biological study of class I selective HDAC inhibitors with NO releasing activity / Q. Ding, C. Liu, C. Zhao [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 104. – P. 104235.
78. Structural and biological characterization of new hybrid drugs joining an HDAC inhibitor to different NO-donors / S. Atlante, K. Chegaev, C. Cencioni [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 144. – P. 612-625.
79. Furoxans (Oxadiazole-4*N*-oxides) with Attenuated Reactivity are Neuroprotective, Cross the Blood Brain Barrier, and Improve Passive Avoidance Memory / A. Horton, K. Nash, E. Tackie-Yarboi [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 61. – № 10. – P. 4593-4607.
80. NO-donor thiacyanocyanines as multifunctional agents for Alzheimer's disease / K. Chegaev, A. Federico, E. Marini [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23. – № 15. – P. 4688-4698.

81. Solid-Phase Methods for the Synthesis of Cyanine Dyes / S. J. Mason, J. L. Hake, J. Nairne [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 70. – № 8. – P. 2939-2949.
82. Photosensitization of Fluorofuroxans and Its Application to the Development of Visible Light-Triggered Nitric Oxide Donor / C. P. Seymour, R. Tohda, M. Tsubaki [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 82. – № 18. – P. 9647-9654.
83. Somai Magar, K. B. Organocatalyzed benzannulation for the construction of diverse anthraquinones and tetracenediones / K. B. Somai Magar, L. Xia, Y. R. Lee // Chemical Communications. – 2015. – Vol. 51. – № 41. – P. 8592-8595.
84. A Fluorescent Naphthalenediimide-Alkoxyfuroxan Photoinduced Nitric Oxide Donor / C. P. Seymour, A. Nakata, M. Tsubaki [et al.] // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 2019. – Vol. 92. – № 1. – P. 162-169.
85. Synthesis, antiplatelet and antithrombotic activities of resveratrol derivatives with NO-donor properties / L. A. Dutra, J. F. O. Guanaes, N. Johmann [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – Vol. 27. – № 11. – P. 2450-2453.
86. Synthesis and evaluation of resveratrol derivatives as fetal hemoglobin inducers / P. L. Bosquesi, A. C. B. Melchior, A. R. Pavan [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 100. – P. 103948.
87. Discovery of phenylsulfonylfuroxan derivatives as gamma globin inducers by histone acetylation / T. R. F. D. Melo, C. Kumkhaek, G. F. D. S. Fernandes [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 154. – P. 341-353.
88. Synthesis and pharmacological evaluation of pomalidomide derivatives useful for sickle cell disease treatment / T. R. F. De Melo, B. M. Dulmovits, G. F. D. S. Fernandes [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2021. – Vol. 114. – P. 105077.
89. Novel Angiogenic Activity and Molecular Mechanisms of ZYZ-803, a Slow-Releasing Hydrogen Sulfide–Nitric Oxide Hybrid Molecule / Q. Hu, D. Wu, F. Ma [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. – 2016. – Vol. 25. – № 8. – P. 498-514.
90. Synthesis of bicyclic 1,4-thiazepines as novel anti-*Trypanosoma brucei brucei* agents / F. Vairoletti, A. Medeiros, P. Fontán [et al.] // MedChemComm. – 2019. – Vol. 10. – № 8. – P. 1481-1487.
91. Synthesis and antischistosomal activity of new furoxan derivatives of praziquantel / S. N. Kumar, P. S. Sadhu, K. K. Sharma [et al.] // Indian journal of chemistry. – 2017.
92. Overcoming the limitations of directed C–H functionalizations of heterocycles / Y.-J. Liu, H. Xu, W.-J. Kong [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 515. – № 7527. – P. 389-393.
93. Alkyl Sulfinates: Radical Precursors Enabling Drug Discovery: Miniperspective / J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran // Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 62. – Alkyl Sulfinates. – № 5. – P. 2256-2264.
94. Heterobiaryl synthesis by contractive C–C coupling via P(V) intermediates / M. C. Hilton, X. Zhang, B. T. Boyle [et al.] // Science. – 2018. – Vol. 362. – № 6416. – P. 799-804.
95. Triazole derivatives as inhibitors of Alzheimer's disease: Current developments and structure-activity relationships / M. Xu, Y. Peng, L. Zhu [et al.] // European Journal of Medicinal

- Chemistry. – 2019. – Vol. 180. – Triazole derivatives as inhibitors of Alzheimer's disease. – P. 656-672.
96. Fluorescent Triazole Urea Activity-Based Probes for the Single-Cell Phenotypic Characterization of *Staphylococcus aureus* / L. Chen, L. J. Keller, E. Cordasco [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2019. – Vol. 131. – № 17. – P. 5699-5703.
97. Y. I. Kuznetsov. Triazoles as a class of multifunctional corrosion inhibitors. Review. Part III. 1,2,3-Benzotriazole and its derivatives. Aluminum alloys / Y. I. Kuznetsov // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2020.
98. General properties and comparison of the corrosion inhibition efficiencies of the triazole derivatives for mild steel / M. Faisal, A. Saeed, D. Shahzad [et al.] // *Corrosion Reviews*. – 2018. – Vol. 36. – № 6. – P. 507-545.
99. Chen, Y. Immobilization of a cobalt catalyst on fullerene in molecular devices for water reduction / Y. Chen, H. Chen, H. Tian // *Chemical Communications*. – 2015. – Vol. 51. – № 57. – P. 11508-11511.
100. A Brief Minireview of poly-triazole: Alkyne and Azide Substrate Selective, Metal-catalyst Design. A Brief Minireview of poly-triazole / J. Huo, S. Wang, Y. Liang, [et al.]. – *Chemistry*, 2019.
101. Energetic Coordination Polymers Based on Copper Furazans and 1,2,3-Triazoles: Tuning the Oxygen Balance with Nitramino Functionalities / L. Pei, Q. Lai, P. Yin, S. Pang // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – Vol. 23. – Energetic Coordination Polymers Based on Copper Furazans and 1,2,3-Triazoles. – № 5. – P. 3595-3602.
102. Tunable Dimroth rearrangement of versatile 1,2,3-triazoles towards high-performance energetic materials / S. Feng, P. Yin, C. He [et al.] // *Journal of Materials Chemistry A*. – 2021. – Vol. 9. – № 20. – P. 12291-12298.
103. Comparative study on 1,2,3-triazole based azo- and triazene-bridged high-nitrogen energetic materials / S. Feng, F. Li, X. Zhao [et al.] // *Energetic Materials Frontiers*. – 2021. – Vol. 2. – № 2. – P. 125-130.
104. Schönafinger, K. Heterocyclic NO prodrugs / K. Schönafinger // *Il Farmaco*. – 1999. – Vol. 54. – № 5. – P. 316-320.
105. Fershtat, L. L. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors / L. L. Fershtat, E. S. Zhilin // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 18. – P. 5705.
106. Baryshnikova, E. L. Thermal and base-induced rearrangements of furoxanylketones phenylhydrazones / E. L. Baryshnikova, N. N. Makhova // *Mendeleev Communications*. – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 190-191.
107. Shaposhnikov, S. D. Mononuclear rearrangement of difurazanyltriazenes / S. D. Shaposhnikov, S. F. Melnikova, I. V. Tselinsky // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – Vol. 53. – № 5. – P. 1077-1079.
108. Synthesis and antifungal activity of new N-isoxazolyl-2-iodobenzamides / D. Raffa, G. Daidone, B. Maggio [et al.] // *Il Farmaco*. – 1999. – Vol. 54. – № 1-2. – P. 90-94.

109. NaNO₂/I₂ as an alternative reagent for the synthesis of 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones from 2-aminobenzamides / D. S. Barak, S. Mukhopadhyay, D. J. Dahatonde, S. Batra // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – Vol. 60. – № 3. – P. 248-251.
110. Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts: Synthesis and Reactivity / E. S. Zhilin, L. L. Fershtat, D. M. Bystrov [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts. – № 26. – P. 4248-4259.
111. O'Sullivan, O. T. Properties and Promise of Catenated Nitrogen Systems As High-Energy-Density Materials / O. T. O'Sullivan, M. J. Zdilla // *Chemical Reviews*. – 2020. – Vol. 120. – № 12. – P. 5682-5744.
112. Klapötke, T. M. Chemistry of high-energy materials : De Gruyter graduate / T. M. Klapötke. – 6th edition. – Berlin Boston : De Gruyter, 2022.
113. Nitrogen-rich energetic materials / eds. M. Gozin, L. L. Fershtat. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2023.
114. Prospective Symbiosis of Green Chemistry and Energetic Materials / I. V. Kuchurov, M. N. Zharkov, L. L. Fershtat [et al.] // *ChemSusChem*. – 2017. – Vol. 10. – № 20. – P. 3914-3946.
115. Muravyev, N. V. Synthesis, design and development of energetic materials: Quo Vadis? / N. V. Muravyev, L. Fershtat, Q. Zhang // *Chemical Engineering Journal*. – 2024. – Vol. 486. – Synthesis, design and development of energetic materials. – P. 150410.
116. Exploring the Explosive Potential: Synthesis and Characterization of Ring-Fused Oxadiazolo[3,4-*b*]pyrazine 1-Oxide Polymorphs with Balanced Energetic Properties / A. K. Yadav, R. Devi, V. D. Ghule, S. Dharavath // *Organic Letters*. – 2024. – Vol. 26. – Exploring the Explosive Potential. – № 28. – P. 6006-6011.
117. 4,5-Bisnitratomethyl and Similar Representatives of the Rare Class of 2-Nitro-1,2,3-triazoles / M. Benz, S. Dörrich, T. M. Klapötke [et al.] // *Organic Letters*. – 2023. – Vol. 25. – № 32. – P. 5974-5977.
118. Kofen, M. Energetic coordination compounds of late 3d metals with 1N-(Nitromethyl)-5H-tetrazole, a ligand with astonishing properties from the rare class of N-nitromethyl azoles / M. Kofen, T. M. Klapötke, J. Stierstorfer // *Chemical Engineering Journal*. – 2023. – Vol. 452. – P. 139375.
119. Shaferov, A. V. Energetic 1,2,4-oxadiazoles: synthesis and properties / A. V. Shaferov, L. L. Fershtat // *Russian Chemical Reviews*. – 2024. – Vol. 93. – Energetic 1,2,4-oxadiazoles. – № 2. – P. RCR5109.
120. Design and Synthesis of Nitrogen-Rich Azo-Bridged Furoxanylazoles as High-Performance Energetic Materials / A. A. Larin, A. V. Shaferov, A. S. Kulikov [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2021. – Vol. 27. – № 59. – P. 14628-14637.
121. First Example of 1,2,5-Oxadiazole-Based Hypergolic Ionic Liquids: A New Class of Potential Energetic Fuels / A. V. Shaferov, S. T. Arakelov, F. E. Teslenko [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2023. – Vol. 29. – First Example of 1,2,5-Oxadiazole-Based Hypergolic Ionic Liquids. – № 44. – P. e202300948.
122. Expanding the Limits of Organic Energetic Materials: High-Performance Alliance of 1,3,4-Thiadiazole and Furazan Scaffolds / I. D. Deltsov, I. V. Ananyev, D. B. Meerov, L. L. Fershtat //

The Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Vol. 89. – Expanding the Limits of Organic Energetic Materials. – № 1. – P. 174-182.

123. Tetrazole-functionalized microcrystalline cellulose: A promising biopolymer for advanced energetic materials / A. F. Tarchoun, D. Trache, T. M. Klapötke, K. Khimeche // Chemical Engineering Journal. – 2020. – Vol. 400. – Tetrazole-functionalized microcrystalline cellulose. – P. 125960.

124. Tetrazole Azasydnone ($C_2N_7O_2H$) And Its Salts: High-Performing Zwitterionic Energetic Materials Containing A Unique Explosophore / M. L. Gettings, M. T. Thoenen, E. F. C. Byrd [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2020. – Vol. 26. – Tetrazole Azasydnone ($C_2 N_7 O_2 H$) And Its Salts. – № 64. – P. 14530-14535.

125. A novel synthesis method for nitrogen-rich energetic frameworks containing bistetrazoles: assembling an advanced high-energy density material with high nitrogen content and good oxygen balance / X. Yu, J. Tang, C. Lei [et al.] // Journal of Materials Chemistry A. – 2024. – Vol. 12. – A novel synthesis method for nitrogen-rich energetic frameworks containing bistetrazoles. – № 43. – P. 29638-29644.

126. A Promising Strategy toward the Development of C–C- and C–N-Linked Tricyclic Tetrazole Energetic Materials with High Energy Density / F. Meng, R. Zhou, Z. Xu [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Vol. 90. – № 11. – P. 3964-3973.

127. New heterocyclic system consisting of hydroxytetrazole, tetrazole, and azidofurazan moieties / S. P. Balabanova, A. A. Voronin, A. M. Churakov [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2024. – Vol. 73. – № 9. – P. 2781-2784.

128. Pushing the Energy-Sensitivity Balance with High-Performance Bifuroxans / A. A. Larin, A. V. Shaferov, M. A. Epishina [et al.] // ACS Applied Energy Materials. – 2020. – Vol. 3. – № 8. – P. 7764-7771.

129. Synthesis, Characterisation and Crystal Structures of Two Bi-oxadiazole Derivatives Featuring the Trifluoromethyl Group / M. A. Kettner, T. M. Klapötke, T. G. Witkowski, F. von Hundling // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Vol. 21. – № 11. – P. 4238-4241.

130. Muravyev, N. V. Progress and performance of energetic materials: open dataset, tool, and implications for synthesis / N. V. Muravyev, D. R. Wozniak, D. G. Piercey // Journal of Materials Chemistry A. – 2022. – Vol. 10. – Progress and performance of energetic materials. – № 20. – P. 11054-11073.

131. Крылова, С. Г. 4-(3,4-Дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0,3,11,0,5,9]додекан в качестве противосудорожного средства / С. Г. Крылова, др. – Томск, 2019.

132. Biological Activity of Hexaazaisowurtzitane Derivatives / D. A. Kulagina, S. V. Sysolyatin, S. G. Krylova [et al.] // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 24. – P. 8084.

133. Synthesis, Crystal Structure and Theoretical Study of Tetranitrodiazidoacetylhexaazaisowurtzitane (TNDAIW) / W. Yukai, O. Yuxiang, L. Jinquan [et al.] // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 2004. – Vol. 29. – № 3. – P. 155-159.

134. Synthesis and Properties of Furazanyl-Substituted Acetylenes and Diacetylenes / S. E. Berezina, L. A. Remizova, D. Dielimoriba, I. N. Domnin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Vol. 37. – № 11. – P. 1629-1637.
135. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян. – ЗАО Гриф и К. – Москва, 2012.
136. NSAID Sulindac and Its Analog Bind RXR α and Inhibit RXR α -Dependent AKT Signaling / H. Zhou, W. Liu, Y. Su [et al.] // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17. – № 6. – P. 560-573.
137. Sulindac Induces Apoptosis and Inhibits Tumor Growth In Vivo in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / M. A. Scheper, N. G. Nikitakis, R. Chaisuparat [et al.] // Neoplasia. – 2007. – Vol. 9. – № 3. – P. 192-199.
138. Sun, Y. Selective inhibitors of MEK1/ERK44/42 and p38 mitogen-activated protein kinases potentiate apoptosis induction by sulindac sulfide in human colon carcinoma cells / Y. Sun, F. A. Sinicrope // Molecular Cancer Therapeutics. – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P. 51-59.
139. Dairam, A. Non-steroidal anti-inflammatory agents, tolmetin and sulindac, attenuate oxidative stress in rat brain homogenate and reduce quinolinic acid-induced neurodegeneration in rat hippocampal neurons / A. Dairam, P. Chetty, S. Daya // Metabolic Brain Disease. – 2006. – Vol. 21. – № 2-3. – P. 211-223.
140. Modi, J. Sulindac for stroke treatment: neuroprotective mechanism and therapy / J. Modi, H. Prentice, J.-Y. Wu // Neural Regeneration Research. – 2014. – Vol. 9. – Sulindac for stroke treatment. – № 23. – P. 2023.
141. PDE5 and PDE10 inhibition activates cGMP/PKG signaling to block Wnt/ β -catenin transcription, cancer cell growth, and tumor immunity / G. A. Piazza, A. Ward, X. Chen [et al.] // Drug Discovery Today. – 2020. – Vol. 25. – № 8. – P. 1521-1527.
142. Chemopreventive Efficacy of Sulindac Sulfone as a Selective Apoptotic Antineoplastic Drug in Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines: A Systematic Review / N. Karuppiah, S. B, R. M. Chockalingam [et al.] // Cureus. – 2024. – Chemopreventive Efficacy of Sulindac Sulfone as a Selective Apoptotic Antineoplastic Drug in Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines.
143. Discovery of the synergy between sulindac and NO expands the application of NSAIDs in cardiac complications / W. Zhou, P. Jiang, C. Wang, S. Gou // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2024. – Vol. 116. – P. 117991.
144. Synthesis and biological evaluation of nitric oxide-donating analogues of sulindac for prostate cancer treatment / A. Nortcliffe, A. G. Ekstrom, J. R. Black [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 756-761.
145. Parente, L. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight / L. Parente, M. Perretti // Biochemical Pharmacology. – 2003. – Vol. 65. – Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases. – № 2. – P. 153-159.
146. New indomethacin analogs as selective COX-2 inhibitors: Synthesis, COX-1/2 inhibitory activity, anti-inflammatory, ulcerogenicity, histopathological, and docking studies / K. R. A.

- Abdellatif, E. K. A. Abdelall, H. A. H. Elshemy [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2021. – Vol. 354. – New indomethacin analogs as selective COX-2 inhibitors. – № 4. – P. 2000328.
147. Amir, Mohd. Anti-inflammatory and Gastro Sparing Activity of Some New Indomethacin Derivatives / Mohd. Amir, S. Kumar // Archiv der Pharmazie. – 2005. – Vol. 338. – № 1. – P. 24-31.
148. Triazenolysis of alkenes as an aza version of ozonolysis / A. Koronotov, P. Sakharov, D. Ranolia [et al.] // Nature Chemistry. – 2025. – Vol. 17. – № 1. – P. 101-110.

Благодарности

В заключение, автор работы выражает особую благодарность коллегам: Шаферову А.В., Виноградову Д.Б., Дельцову И.Д. и Шуваеву А.Д. за помощь, ценные советы, съёмку ЯМР спектров и проведение рентгеноструктурных исследований;

Сольеву П.Н., Земской А.С. и Козьменко Я.В. (ИМБ РАН) – за проведение биологических исследований гибридов сулиндака;

Коллективу Томского НИМЦ РАН и ФГБУН ИПХЭТ СО РАН за проведение биологических исследований гибридов ТАИВ;

Коллективу Лаборатории энергетических материалов ФИЦ ХФ им. Н.Н. Семенова РАН – за определение физико-химических характеристик энергоёмких веществ;

Колотыркиной Н.Г. – за съёмку масс-спектров высокого разрешения;

Зинатуллиной К.М. и Измалковой Е.С. – за съёмку ИК спектров;

своему научному руководителю Ферштату Л.Л. – за руководство в данной работе;

а также Серее А.В. и Н.И.