



Научная статья
УДК 547.853.3:547-327

АМИНОЛИЗ ГЕКСАГИДРОХРОМЕНО[4,3-D]ПИРИМИДИН-2,5-ДИОНОВ

Ж. В. Чиркова¹, Е. С. Макарова¹, А. М. Урядова¹, С. И. Филимонов¹,
М. С. Шалабанова¹, С. А. Ивановский²

Жанна Вячеславовна Чиркова, д-р хим. наук, профессор; Елена Сергеевна Макарова, ассистент; Анастасия Михайловна Урядова, аспирант; Сергей Иванович Филимонов, д-р хим. наук, профессор; Мария Сергеевна Шалабанова, студент; Сергей Александрович Ивановский, канд. хим. наук, доцент

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, makarovaes@ystu.ru

²Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия, s.ivanovskiy@yspu.org

Ключевые слова:

пиримидиноны

гексагидрохромено[4,3-d]пиримидиноны,
гидразингидрат, карбогидразиды

Аннотация. Проведено исследование аминολиза (4R*,4aS*,10bR*)-хромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов.

Установлено, что реакция раскрытия лактонового цикла возможна только при обработке хроменов гидразингидратом.

Для цитирования:

Чиркова Ж.В., Макарова Е.С., Урядова А.М., Филимонов С.И., Шалабанова М.С., Ивановский С.А. Аминолиз гексагидрохромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 1. С. 40-47. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/issue/view/2024-5-1>

Введение

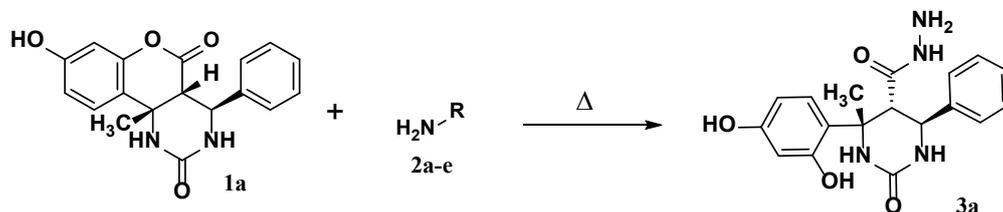
Замещенные гидразиды являются важными биологически активными структурами в фармакологии [1-4], применяемыми как антибактериальные [5-11], нейролептические препараты [12-14] и др. Особенно они ценятся за свое противотуберкулезное действие как одни из немногих фармакофоров, способных подавлять действие патогенных микроорганизмов [15-19]. Ряд новых производных гидразидов также показал антипролиферативную активность, сравнимую с ибупрофеном [20-24]. Также гидразиды, а в частности гидразиды пиримидинов, представляют интерес как «билдинг блоки» для получения более сложных соединений.

Следует отметить, что содержащие гидразиновый фрагмент молекулы относительно редки в природе, однако они были выделены из растений [3, 4], морских организмов [1] и микроорганизмов [25, 26]. Эти соединения обладают структурным разнообразием и биологической активностью, хотя ферменты, участвующие в образовании N–N-связи, до сих пор не описаны в научной литературе.

С целью изучения химических свойств гексагидрохромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов была изучена реакция аминολиза лактонового цикла указанных соединений. В качестве модельного соединения использовалась структура **1a**, взаимодействующая с различными



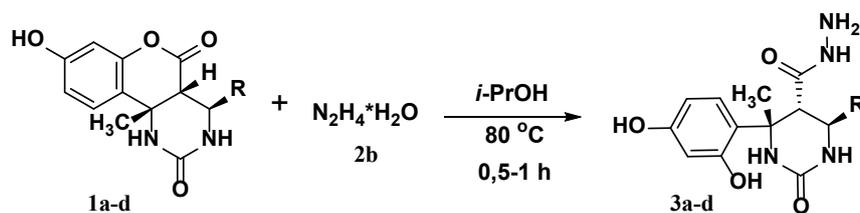
аминирующими агентами **2** (аммиаком, алифатическими аминами, гидразингидратом, фенилгидразином). Данные исследования являются продолжением более ранних работ, посвященных изучению взаимодействия пиримидинов с различными реагентами [27].



2: R = -H (**a**), R = -NH₂·H₂O (**b**), R = -NH-Ph (**c**), R = -C₆H₁₁ (**d**); R = -CH₂-C₆H₅ (**e**);

Взаимодействие реагентов **1a** и **2** осуществлялось в различных растворителях (этанол, изопропиловый спирт, ДМФА, толуол) в диапазоне температур 78–150 °С без использования специфических катализаторов. С аммиаком **2a**, аминами **2d,e** и фенилгидразином **2c** при длительном нагревании при температурах до 100 °С не фиксировалось образование целевых продуктов, а при 130–150 °С наблюдалось осмоление исходных соединений. Только с гидразингидратом **2b** при использовании изопропилового спирта в качестве растворителя при температуре 80 °С был получен целевой карбогидразид **3a**. Аминолиз гексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидин-2,5-дионов **1** проходил аналогично ранее изученному аминолу соответствующих тиопроизводных пиримидинов [28].

В качестве объектов дальнейшего исследования были использованы диастереомерно чистые (4*R**,4*aS**,10*bR**)-хромено[4,3-*d*]пиримидины **1a-d**, полученные по методике [29]. Как правило, синтезы с гидразингидратом **2b** протекали в гетерофазе и завершались довольно быстро за 0.5-1.0 ч. В качестве растворителя был выбран изопропиловый спирт, так как целевой продукт был мало растворим в нем даже при кипении. Ход реакции контролировали ТСХ по исчезновению пятна субстрата **1**. Выход целевых карбогидразидов **3a-d** достигал 91–98%.



1, **3**: R = C₆H₅ (**a**), R = 4-Cl-C₆H₄ (**b**), R = 4-MeO-C₆H₄ (**c**), R = 3-NO₂-C₆H₄ (**d**)

Условия реакции и выход для соединений **3a-d** приведены в таблице 1.

Таблица 1. Время реакции и выход пиримидин-5-карбогидразидов **3a-d**

№	1	R	Время реакции, мин	Выход 3 , %
1	a	C ₆ H ₅	40	91
2	b	4-Cl-C ₆ H ₄	35	98
3	c	4-MeO-C ₆ H ₄	40	92
4	d	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	55	98



Строение синтезированных соединений **3a-d** было подтверждено совокупностью данных ИК- и ЯМР-спектроскопий (в том числе двумерной корреляционной NOESY), а также масс-спектрометрией. В ИК-спектрах наблюдались значительные изменения в валентных колебаниях гидроксильных групп по сравнению с конденсированными хроманами (в карбогидразиде они практически отсутствуют из-за образования водородных связей), а также визуально можно проследить, что полоса карбоксильной группы лактона исходных хромено[4,3-*d*]пиримидинов **1** исчезает, а вместо нее появляется полоса амидной группы. В масс-спектрах под действием электронного удара для соединений **3a-d** обычно не наблюдался молекулярный ион, а лишь фиксировался с низкой интенсивностью ион фрагментации $[M-NH_2NH_2]^+$.

Особенностью продуктов **3a-d** являлись наблюдаемые в ЯМР 1H спектрах внутри- и межмолекулярные водородные связи, что проявлялось в обменных процессах атомов водорода OH- и NH-групп с водой дейтерированного растворителя. Это затрудняло точное интегрирование «кислых протонов» и идентификацию продуктов. Для уменьшения этого эффекта было осуществлено метилирование соединения **1d** йодистым метилом по известной методике [29] с получением соответствующего продукта **4**, который затем обрабатывали гидразингидратом в вышеописанных условиях. Строение продукта **3e** определено на основании данных двумерной корреляционной NOESY спектроскопии (рис. 1).

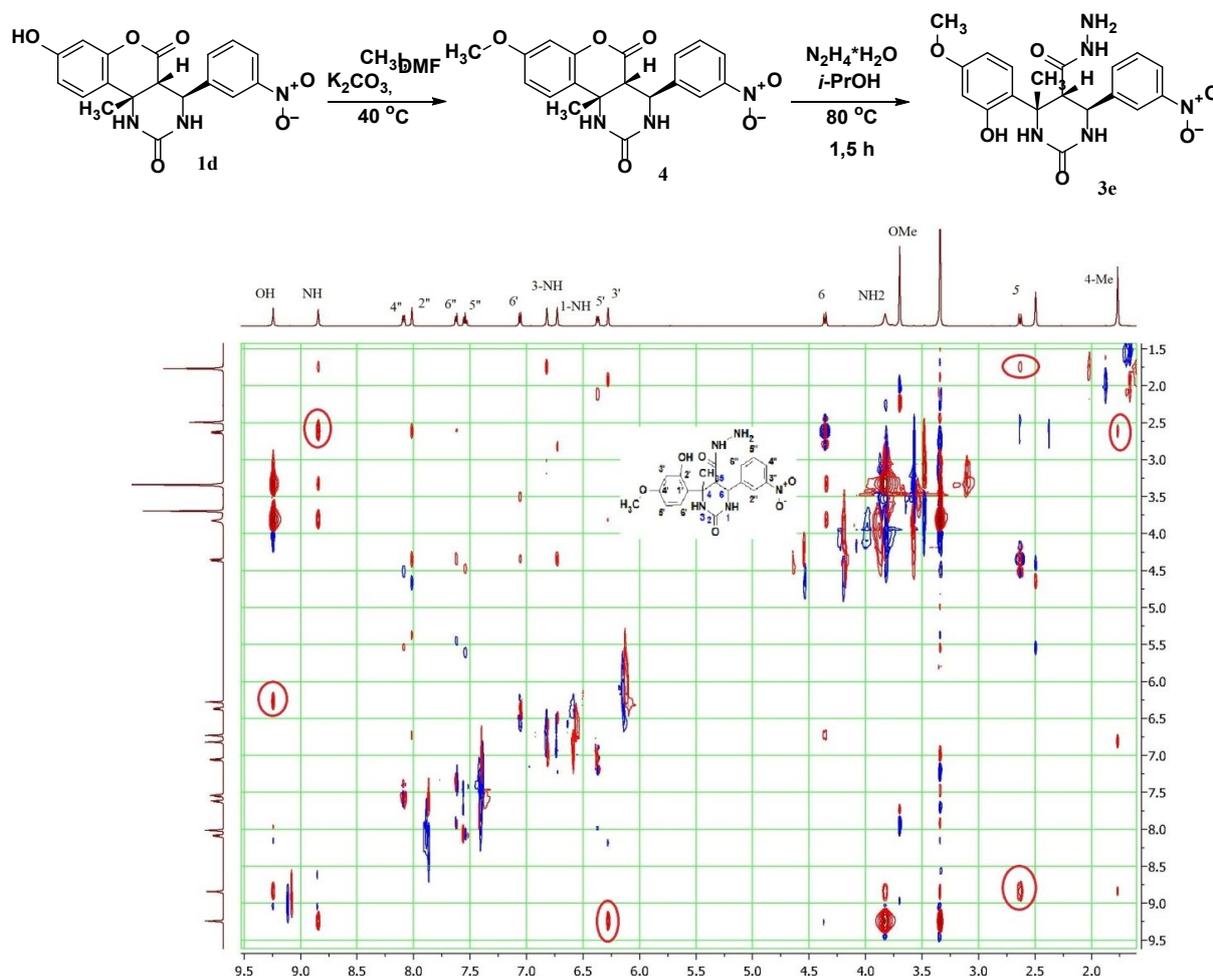


Рис. 1. Фрагмент NOESY-спектра соединения **3e**



Ключевыми сигналами, подтверждающими ациклическую структуру карбогидразидов **3a-e**, являются кросс-пики протона C(5)H с протоном NH-группы амида, 4-CH₃/3-NH, H(6)/1-NH. Значения КССВ $J_{C(5)H,C(6)H}$ в ЯМР ¹H спектрах, которые практически не изменялись по сравнению с аналогичными данными исходных хроменов и составляли 10.5–11.0 Гц [29]. Наблюдаемый симметричный кросс-пик C(5)H/C(4)CH₃ в спектре NOESY указывает на сохранение в полученных гидразидах **3** пространственной конфигурации исходных (4R*,4aS*,10bR*)-хромено[4,3-d]пиримидинов **1**.

Таким образом, в ходе работы было установлено, что аминолиз (4R*,4aS*,10bR*)-гексагидрохромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов и метилированного нитропроизводного хромено[4,3-d]пиримидин-2,5-диона осуществляется лишь в присутствии гидразингидрата и приводит к образованию замещенных (4R*,5S*,6R*)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбогидразидов, строение которых подтверждено совокупностью спектральных методов.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского на 2024 год от Министерства просвещения Российской Федерации по теме «Разработка нового лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе ингибитора моноаминоксидазы» (номер реестровой записи 720000Ф.99.1.БН62АА12000).

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали в отраженном свете на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two PerkinElmer с длиной волны 700–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО-*d*₆ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_H = 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³C (δ_C = 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана (ИОХ РАН г. Москва). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220 °С (ИОХ РАН г. Москва). Элементный анализ проводился в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН г. Москва на приборе «PerkinElmer 2400». Температура плавления определялась на аппарате для определения точки плавления и кипения BüchiM-560.

Способы синтеза и физико-химические характеристики соединений **1** и **4** описаны в [29].

К суспензии 0,5 ммоль хромено[4,3-d]пиримидинов **1a-d**, **4** в 3 мл изопропилового спирта добавляли 0,05 мл (1 ммоль) гидразингидрата **2b** и нагревали при температуре кипения в течение 0,5–1,5 часа, затем осадок отфильтровывали и промывали хлористым метиленом. Сушили на воздухе.

(4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-Дигидроксифенил)-4-метил-2-оксо-6-фенилгексагидропиримидин-5-карбогидразид (3a). Выход 326 мг (91%), т.пл. 253–256 °С. ИК спектр, ν/см⁻¹: 3509, 3417, 3398, 3335 (ОН), 3282 (NH), 1650, 1615, 1511 (Ar), 1225, 1169. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 1.73 (с, 3 H, C(4)CH₃), 2.60 (д, 1 H, C(5)H, J = 10.5),



3.78 (уш.с, 2H, NH₂), 4.25 (д, 1 H, C(6)H, *J* = 10.5), 6.16 (м, 2 H, C(3',5')H), 6.36 (уш.с, 1 H, N(1)H), 6.57 (уш.с, 1 H, N(3)H), 6.97 (д, 1 H, C(6')H, *J* = 8.6), 7.12 - 7.27(м, 5 H, Ph), 8.77 (уш.с, 1 H, CONH), 9.09 (уш.с, 2 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 27.68, 53.89, 55.10, 57.87, 103.74, 105.19, 120.42, 126.87, 127.67, 127.90 (2 C), 129.28 (2 C), 141.83, 155.89, 156.16, 157.13, 167.84. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 356[M]⁺(4), 324 [M-NH₂-NH₂]⁺ (25), 309 (32), 189 (24), 187(100), 177(60), 148 (55), 136 (16), 132 (59), 106 (38), 104 (61), 91 (14), 77 (64). Найдено (%): C, 60.29; H, 5.63; N, 15.67. C₁₈H₂₀N₄O₄. Вычислено (%): C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72.

(4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-Дигидроксифенил)-4-метил-2-оксо-6-(4-хлорфенил)гексагидропиримидин-5-карбогидразид (3b). Выход 384 мг (98%), т.пл. 297–300 °С. ИК спектр, ν/см⁻¹: 3418, 3330 (OH), 3245 (NH), 1671 1662, 1638, 1519 (Ar), 1234, 1172, 1132. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.74 (с, 3 H, C(4)Me), 2.54 (д, 1 H, C(5)H, *J* = 10.7), 3.82 (уш.с, 2 H, NH₂), 4.23 (д, 1 H, C(6)H, *J* = 10.7), 6.16 (м, 2 H, C(3',5')H), 6.50 (с, 1 H, N(1)H), 6.65 (с, 1 H, N(3)H), 6.93 (д, 1 H, C(6')H, *J* = 8.7), 7.19 (д, 2 H, C(2'',6'')H, *J* = 8.3), 7.30 (д, 2 H, C(3'',5'')H, *J* = 8.3), 8.79 (с, 1 H, CONH), 8.99 (уш.с, 1 H, OH), 9.12 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 25.49, 53.32, 55.07, 57.87, 103.73, 105.21, 120.29, 127.79 (2 C), 129.28, 129.81 (2 C), 131.69, 140.58, 155.28, 156.13, 157.16, 167.61. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358 [M-NH₂-NH₂]⁺ (7), 223 (16), 221 (35), 177 (55), 166 (28), 148 (51), 138 (34), 111 (24), 102 (28), 91 (25), 77 (50). Найдено (%): C, 55.18; H, 4.87; N, 14.29. C₁₈H₁₉ClN₄O₄. Вычислено (%): C, 55.32; H, 4.90; N, 14.34.

(4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-Дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метокси-фенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбогидразид (3c). Выход 357 мг (92%), т.пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν/см⁻¹: 3392, 3312 (OH), 3216 (NH), 1662, 1622, 1511 (Ar), 1249, 1175. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.73 (с, 3 H, C(4)Me), 2.54 (д, 1 H, C(5)H, *J* = 10.0), 3.70 (с, 3 H, C(4'')OCH₃), 3.78 (уш.с, 2 H, NH₂), 4.19 (д, 1 H, C(6)H, *J* = 10.0), 6.12-6.19 (м, 2 H, C(3',5')H), 6.27 (уш.с, 1 H, N(1)H), 6.55 (уш.с, 1 H, N(3)H), 6.79 (д, 1 H, C(6')H, *J* = 8.5), 6.95 (д, 2 H, C(2'',6'')H, *J* = 8.5), 7.09 (д, 2 H, C(3'',5'')H, *J* = 8.5), 8.76 (уш.с, 1 H, CONH), протоны двух OH-групп не наблюдаются из-за быстрого дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 25.51, 53.23, 54.98, 55.16, 57.86, 103.74, 105.18, 113.21 (2 C), 120.47, 128.96 (2 C), 129.33, 133.46, 155.37, 156.18, 157.13, 158.38, 167.92. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M-NH₂-NH₂]⁺ (60), 217 (64), 204 (19), 177 (38), 162 (27), 148 (28), 135 (51), 121 (18), 110 (15). Найдено (%): C, 58.91; H, 5.71; N, 14.44. C₁₉H₂₂N₄O₅. Вычислено (%): C, 59.06; H, 5.74; N, 14.50.

(4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-Дигидроксифенил)-4-метил-6-(3-нитрофенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбогидразид (3d). Выход 350 мг (98%), т.пл. 205–208 °С. ИК спектр, ν/см⁻¹: 3452, 3329 (OH), 3237 (NH), 1669, 1639, 1527 (Ar), 1220, 1134. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.75 (с, 3 H, C(4)Me), 2.61 (д, 1 H, C(5)H, *J* = 11.0), 3.80 (уш.с, 2 H, NH₂), 4.36 (д, 1 H, C(6)H, *J* = 11.0), 6.13 - 6.22 (м, 2 H, C(3',5')H), 6.67 (с, 1 H, N(1)H), 6.73 (с, 1 H, N(3)H), 6.90 (д, 1 H, C(6')H, *J* = 8.3), 7.55 (тр, 1 H, C(5'')H, *J* = 8.4), 7.64 (д, 1 H, C(6'')H, *J* = 8.4), 8.02 (д, 1 H, C(2'')H, *J* = 1.5), 8.09 (дд, 1 H, C(4'')H, *J* = 1.5, 8.3), 8.80 (с, 1 H, CONH), 9.15 (уш.с, 1 H, OH), протоны одной OH-группы не наблюдаются из-за быстрого дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 25.48, 53.51, 55.16, 57.95, 105.27, 110.63,



120.08, 122.37, 122.58, 129.26, 129.41, 135.06, 143.86, 147.35, 155.27, 156.16, 157.26, 167.36. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [$M-NH_2-NH_2$]⁺ (1), 352 (11), 221 (100), 177 (75), 148 (42), 140 (23), 111 (14), 77 (16). Найдено (%): С, 53.67; Н, 4.75; N, 17.40. $C_{18}H_{19}N_5O_6$. Вычислено (%): С, 53.86; Н, 4.77; N, 17.45.

(4R*,5S*,6R*)-4-(4-Гидрокси-2-метоксифенил)-4-метил-6-(3-нитрофенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбогидразид (3e). Выход 145 мг (70%), т.пл. 260–262 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 1.77 (с, 3 H, C(4)Me), 2.68 (д, 1 H, C(5)H, $J = 11.0$), 3.70 (с, 2 H, NH₂), 4.38 (д, 1 H, C(6)H, $J = 11.0$), 6.29 (д, 1 H, C(3')H, $J = 2.5$), 6.37 (дд, 1 H, C(5')H, $J = 8.7, 2.5$), 6.67 (с, 1 H, N(1)H), 6.75 (с, 1 H, N(3)H), 7.08 (д, 1 H, C(6')H, $J = 8.7$), 7.55 (тр, 1 H, C(5'')H, $J = 7.9$), 7.64 (д, 1 H, C(6'')H, $J = 7.7$), 8.03 (д, 1 H, C(2'')H, $J = 2.3$), 8.09 (дд, 1 H, C(4'')H, $J = 2.3, 8.2$), 8.86 (с, 1 H, CONH), 9.21 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 27.46, 53.54, 54.82, 55.08, 57.93, 102.35, 103.38, 121.88, 122.43, 122.59, 129.42, 129.47, 135.07, 143.77, 147.36, 155.25, 156.31, 159.19, 167.25. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 383 [$M-NH_2-NH_2$]⁺ (13), 232 (100), 191 (33), 177 (37), 166 (21), 150 (19), 147 (18), 105 (14), 102 (18), 77 (13). Найдено (%): С, 54.78; Н, 5.18; N, 16.78. $C_{19}H_{21}N_5O_6$. Вычислено (%): С, 54.94; Н, 5.10; N, 16.86.

Список источников

1. **Le Goff G., Ouazzani J.** Natural hydrazine-containing compounds: Biosynthesis, isolation, biological activities and synthesis // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22, no. 23. P. 6529–6544. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.011. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096808961400724X>
2. **Taguchi A., Nishiguchi S., Shiozuka M., Nomoto T., Ina M., Nojima S., Matsuda R., Nonomura Y., Kiso Y., Yamazaki Y., Yakushiji F., Hayashi Y.** Negamycin analogue with readthrough-promoting activity as a potential drug candidate for Duchenne muscular dystrophy // *ACS Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 3, no. 2. P. 118–122. DOI: 10.1021/ml200245t. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ml200245t>
3. **Bordoloi M., Kotoky R., Mahanta J.J., Sarma T.C., Kanjilal P.B.** Anti-genotoxic hydrazide from *Crinum defixum* // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, no. 6. P. 2754–2757. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.09.041. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523408004601>
4. **Liu J.T., Yu J.C., Jiang H.M., Zhang L.Y., Zhao X.J., Fan S.D.** Crystal structure and properties of the carboxylic acid derivatives of *Schizonpeta mulifida* // *Chin. J. Chem.* 2008. Vol. 26, no. 6. P. 1129–1132. DOI: 10.1002/cjoc.200890201. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cjoc.200890201>
5. **Masunari A., Tavares L.C.** A new class of nifuroxazide analogues: synthesis of 5-nitrothiophene derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15, no. 12. P. 4229–4236. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.068. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089607002684>
6. **Loncle C., Brunel J.M., Vidal N., Dherbomez M., Letourneux Y.** Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2004. Vol. 39, no. 12. P. 1067–1071. DOI: 10.1016/j.ejmech.2004.07.005. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523404001564>
7. **Tapanyigit O., Demirkol O., Güler E., Erşatır M., Çam M.E., Giray E.S.** Synthesis and investigation of anti-inflammatory and anticonvulsant activities of novel coumarin-diacylated hydrazide derivatives // *Arab. J. Chem.* 2020. Vol. 13, no. 12. P. 9105–9117. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.10.034. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535220304408>
8. **Andrews B., Komathi K., Mohan S.** Synthesis and comparing the antibacterial activities of pyrimidine derivatives // *J. Chem. Sci.* 2017. Vol. 129, no. 3. P. 335–341. DOI: 10.1007/s12039-017-1228-z. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12039-017-1228-z>



9. **Shcherbakov K.V., Burgart Y.V., Saloutin V.I.** Transformations of 3-(1-aminoethylidene)-5,6,7,8-tetrafluorobenzopyran-2,4-dione with hydrazines // *Heterocycles*. 2009. Vol. 78, no. 2. P. 347–356. DOI: 10.3987/COM-08-11495.
10. **Yatcherla S.R., Islam A., Dussa N., Bollikolla H.B.** Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new 3-(3-(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-propanehydrazones // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* 2015. Vol. 54B, no. 9. P. 1162–1167. URL: <https://nopr.niscpr.res.in/handle/-123456789/32270>
11. **Dang-I A.Y., Huang T., Mehwish N., Dou X., Yang L., Mukwaya V., Xing C., Lin S., Feng C.-L.** Antimicrobial Activity with Enhanced Mechanical Properties in Phenylalanine-Based Chiral Coassembled Hydrogels: The Influence of Pyridine Hydrazone Derivatives // *ACS Appl. Bio Mater.* 2020. Vol. 3, no. 4. P. 2295–2304. DOI: 10.1021/acsabm.0c00075. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsabm.0c00075>
12. **Ergenc N., Günay N.S., Demirdamar R.** Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 1998. Vol. 33, no. 2. P. 143–148. DOI: 10.1016/S0223-5234(98)80039-1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523498800391>
13. **Macedo D., Filho A.J.M.C., Soares de Sousa C.N., Quevedo J., Barichello T., Junior H.V.N., Freitas de Lucena D.** Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness // *J. Affective Disord.* 2017. Vol. 208. P. 22–32. DOI: 10.1016/j.jad.2016.09.012. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716308813>
14. **Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M.** A review exploring biological activities of hydrazones // *J. Pharm. Bioall. Sci.* 2014. Vol. 6, no. 2. P. 69–80. DOI: 10.4103/0975-7406.129170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741273>
15. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 6-е изд., перераб и доп. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
16. **Atta A., Fahmy S., Rizk O., Sriram D., Mahran M.A., Labouta I.M.** Structure-based design of some isonicotinic acid hydrazone analogues as potential antitubercular agents // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 80. P. 721–732. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.07.028. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818305686>
17. **Villamizar-Mogotocoro A.F., Vargas-Méndez L.Y., Kouznetsov V.V.** Pyridine and quinoline molecules as crucial protagonists in the never-stopping discovery of new agents against tuberculosis // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 51, no. 5. P. 1130–1164. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105374. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098720301639>
18. **Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Egorov V.A., Miftakhov M.S.** 4H-Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carbohydrazides and Their Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56, no. 9. P. 1545–1549. DOI: 10.1134/S1070428020090079. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428020090079>
19. **Bijev A.** New heterocyclic hydrazones in the search for antitubercular agents: Synthesis and in vitro evaluations // *Lett. Drug. Des. Discov.* 2006. Vol. 3, no. 7. P. 506–512. DOI: 10.2174/157018006778194790. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/lddd/2006/00000003/00000007/art00010>
20. **Paprocka R., Wiese-Szadkowska M., Helmin-Basa A., Mazur L., Kutkowska J., Michalkiewicz J., Modzelewska-Banachiewicz B., Pazderski L.** Synthesis and evaluation of new amidrazone-derived hydrazides as a potential anti-inflammatory agents // *Monatsh. Chem.* 2018. Vol. 149, no. 8. P. 1493–1500. DOI: 10.1007/s00706-018-2197-8. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-018-2197-8>
21. **Todeschini A.R., de Miranda A.L.P., da Silva K.C.M., Parrini S.C., Barreiro E.J.** Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 1998. Vol. 33, no. 3. P. 189–199. DOI: 10.1016/S0223-5234(98)80008-1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523498800081>
22. **Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V., Alper G.A., Batista de Carvalho L.A.E.** Determination of preferred conformations of ibuprofen in chloroform by 2D NOE spectroscopy // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 65. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.08.005. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098714003145>
23. **Checker R., Sharma D., Sandur S.K., Subrahmanyam G., Krishnan S., Poduval T.B., Sainis K.B.** Plumbagin inhibits proliferative and inflammatory responses of T cells independent of ROS generation but by modulating



- intracellular thiols // *J. Cell. Biochem.* 2010. Vol. 110, no. 5. P. 1082–1093. DOI: 10.1002/jcb.22620. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcb.22620>
24. **Hruskova K., Potuckova E., Hergeselova T., Liptakova L., Haskova P., Mingas P., Kovarikova P., Simunek T., Vavrova K.** Aroylhydrazone iron chelators: Tuning antioxidant and antiproliferative properties by hydrazide modifications // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 120. P. 97–110. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.015. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523416303944>
25. **Taguchi A., Hamada K., Kotake M., Shiozuka M., Nakaminami H., Pillaiyar T., Takayama K., Yakushiji F., Noguchi N., Usui T., Matsuda R., Hayashi Y.** Discovery of natural products possessing selective eukaryotic readthrough activity: 3-epi-deoxyneomycin and its leucine adduct // *Chem. Med. Chem.* 2014. Vol. 9, no. 10. P. 2233–2237. DOI: 10.1002/cmdc.201402208. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cmdc.201402208>
26. **Roupas P., Keogh J., Noakes M., Margetts C., Taylor P.** Mushrooms and agaritine: A mini-review // *J. Funct. Foods.* 2010. Vol. 2, no. 2. P. 91–98. DOI: 10.1016/j.jff.2010.04.003. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464610000241>
27. **Uryadova A.M., Makarova E.S., Filimonov, S.I.** Diastereoselective synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidines // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2023. Vol. 4, no. 2. P. 66–71. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>
28. **Makarova E.S., Kabanova M.V., Danilova A.S., Filimonov S. I., Smirnova E. A., Shetnev A. A.** Synthesis and properties of substituted 2-thioxohexahydropyrimidine-5-carbohydrazides // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70, no. 7. P. 1377–1382. DOI: 10.1007/s11172-021-3226-z. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11172-021-3226-z>
29. **Makarova E.S., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Shetnev A.A., Suponitsky K.Yu.** Synthesis of substituted hexahydro-2H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-diones and their modification at the hydroxy group // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71, no. 5. P. 1034–1042. DOI: 10.1007/s11172-022-3505-3. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11172-022-3505-3/>

Поступила в редакцию 04.03.2024

Одобрена после рецензирования 12.03.2024

Принята к опубликованию 14.03.2024