

Д. Д. Некрасов

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
5- И 6-ЧЛЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ И ИХ СИНТЕЗ
НА ОСНОВЕ 5-АРИЛ-2,3-ДИГИДРОФУРАН-2,3-ДИОНОВ**

(ОБЗОР)

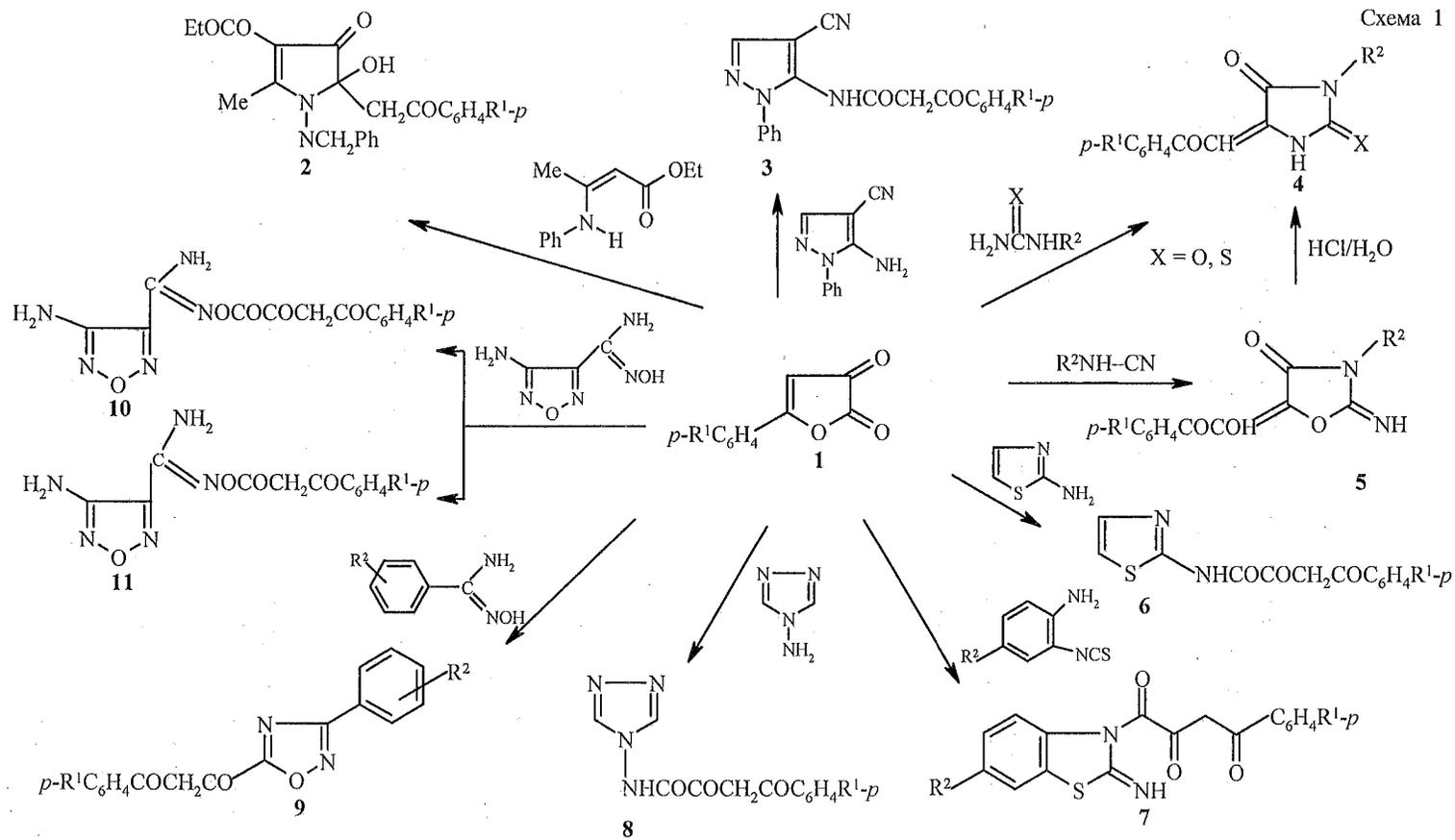
Рассмотрена биологическая активность азотсодержащих гетероциклов, полученных дециклизацией или рециклизацией 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов под действием функционализированных аминов и диаминов.

Ключевые слова: 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы, азагетероциклы, биологическая активность.

5-Арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы синтезированы и описаны в 1975 г. одновременно российской школой химиков под руководством Ю. С. Андрейчикова [1, 2] и японскими химиками во главе с С. Мураи [3]. Эти соединения оказались интересными в химическом отношении [4] и весьма удобными синтонами, позволяющими синтезировать разнообразные азолы и азины с широким спектром фармакологического действия [5–7]. Опубликованные данные о биологической активности продуктов превращений фурандионов весьма разрознены и ранее не обобщались. В обзоре акцент сделан на оценке противовоспалительной активности. Последовательность расположения материала в работе традиционно связана с величиной цикла и числом гетероатомов в нем.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЯТИЧЛЕННЫХ
АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Представленные на схеме 1 соединения 2–11 получены реакциями фурандионов 1 с функционализированными аминами. Так, пирролоны 2, синтезированные из фурандионов 1 и этилового эфира 3-бензиламино-2-бутеновой кислоты [8, 9], малотоксичны ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) и проявляют слабое бактериостатическое действие (МИК в отношении кишечной палочки составляет 1000 мкг/мл, золотистого стафилококка – 125–500 мкг/мл). По тесту максимального электрошока противосудорожная активность подвергнутых скринингу соединений 2 уступает фенobarбиталу, однако анальгетическое действие, исследованное по методу "горячей пластинки", сопоставимо с анальгином (время оборонительного рефлекса для соединения 2 ($R = H$) 29.6 с) [10].



В отличие от пирролонов **2** пиразолы **3** более токсичны (LD_{50} при $R^1 = Cl$ 532 мг/кг, при $R^1 = OC_2H_5$ – 790 мг/кг), проявляют анальгетическую активность (время оборонительного рефлекса 28.8 и 26.9 с, соответственно) и обладают противовоспалительным действием (торможение отека 45.8 и 31.0% соответственно). Скрининг не выявил у них преимуществ по сравнению с применяющимися в медицине амидопирином и ортофеном [11].

Имидазолидиндионы **4** получены взаимодействием фурандионов с мочевиной и тиомочевинами [12, 13]. Нами также разработан способ синтеза этих соединений ($X = O$) перегруппировкой 2-иминооксазолидонов **5** в солянокислой среде [13]. Соединения **4** ($R^1 = H, Cl, Br, R^2 = H, X = O$) оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему, их побочное действие выражено меньше, чем у дифенилгидантоина [14]. Введение арильного заместителя в положение 3 гетероцикла приводит к снижению противосудорожного действия [15]. Аналогичный эффект проявляется при замене в соединениях **4** атома кислорода в положении 2 на атом серы [16].

Иминооксазолидоны **5** синтезированы реакцией фурандионов с незамещенными и монозамещенными цианамидами [17, 18]. Эти соединения обладают широким спектром действия и исследованы на антимикробную, противовирусную, противовоспалительную, анальгетическую, противосудорожную [15, 19] и пестицидную активности [20]. Детально их фармакологическая активность рассмотрена в обзоре [21]. Более поздние исследования соединений данного ряда (например, образца с $R^1 = CH_3, R^2 = H$) выявили наряду с противовоспалительной и анальгетической активностью наличие антигипоксического эффекта [22]. Опытами *in vitro* и *in vivo* доказано, что иминооксазолидоны **5** в случае применения *per os* перегруппировываются в кислой среде желудка в имидазолидиндионы **4** ($X = O$), что приводит к утрате противовоспалительного действия [15, 19]. Необходимость использования кислотоустойчивых защитных капсул и оболочек сдерживает дальнейшее изучение этих высокоактивных соединений.

Метод синтеза амидов ароилпировиноградных кислот, полученных на основе взаимодействия фурандионов с ариламидами [23], был распространен на получение гетериламидов ароилпировиноградных кислот [24]. Содержащий тиазольное кольцо гетериламид **6** ($R^1 = Br$) показал торможение воспаления на 39.1% [24, 25]. Токсичность этого соединения не превышает 600 мг/кг. В отличие от алкиламидов ароилпировиноградных кислот [26, 27] гетериламиды противосудорожного действия не оказывают [24].

Фармакологический скрининг иминотиазолинов **7** на противовоспалительную и анальгетическую активность на каррагениновой модели воспаления и в тесте "горячей пластинки", соответственно, показал торможение воспаления при $R^1 = H, R^2 = CO_2C_2H_5$ на 39%, при $R^1 = H, R^2 = SO_2NH_2$ – на 40% и при $R^1 = CH_3, R^2 = SO_2NH_2$ – на 48%, а также угнетение оборонительных рефлексов в интервале 19.6–24.5 с. Токсичность этих соединений составляет 1000–1500 мг/кг. Аналогичные показатели медицинского препарата вольтарена составляют: 64.1%; 20.2 с, 380 мг/кг. Это позволяет сделать заключение о необходимости поиска противовоспалительной активности в рассматриваемом ряду [28, 29].

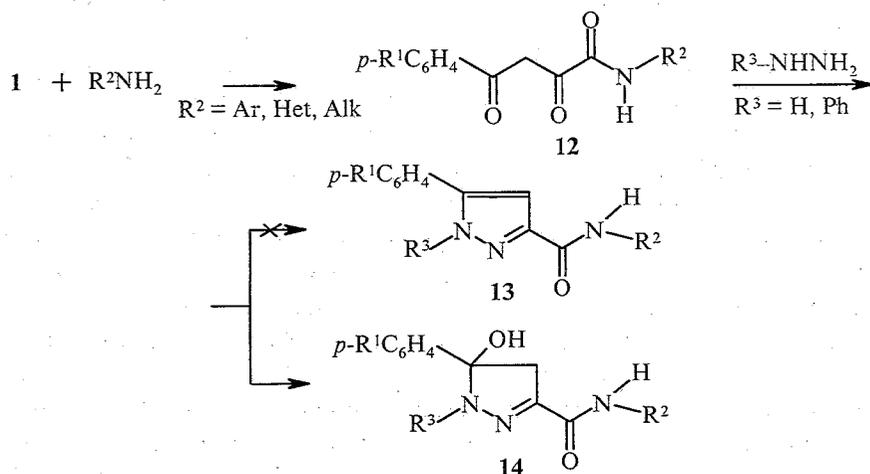
Триазолиламидамы **8** показали антимикробную активность, сопоставимую с активностью этакридина лактата [30]. Амид с $R^1 = CH_3$ вызывает торможение экссудации на 30.3%, что в полтора раза слабее, чем действие ортофена [30].

Производные 1,2,4-оксадиазолов **9** были синтезированы на основе реакции фурандионов с ариламидоксимами [31, 32]. Исследование активности показало, что соединение с $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$ подавляет деятельность кишечной палочки и золотистого стафилококка в разведении 1 : 2000 и 1 : 16000 соответственно. Соединение с $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ в два раза увеличивает время оборонительного рефлекса и на 46% подавляет развитие укусных корчей, что свидетельствует о выраженном анальгетическом эффекте. У близкого по структуре соединения с $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ анальгетический эффект выражен слабо и преобладает противовоспалительный (ингибирование отека составляет 50%), что говорит об избирательном действии рассмотренных соединений на организм [33].

При ацилировании 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидоксима фурандионами в зависимости от условий реакции получены О-ароилпирувоилпроизводные **10** и О-ароилацетилпроизводные **11**. Оба типа соединений оказались малотоксичными ($\text{LD}_{50} > 1000$ мг/кг). У соединений **11** более выражен анальгетический эффект (время оборонительного рефлекса при $R^1 = \text{H}$ 20.3 с, $R^1 = \text{CH}_3$ 14.8 с, $R^1 = \text{Cl}$ 19.5 с), сопоставимый с вольтареном (20.2 с). Несмотря на структурное сходство соединений **10** и **11**, первые проявляют не анальгетическое, а противовоспалительное действие, однако оно выражено несколько слабее, чем у вольтарена (при $R^1 = \text{H}$ 42.4%, при $R^1 = \text{CH}_3$ 50.2%, вольтарен 64.1%) [34].

До недавнего времени пиразолкарбоксамидам, полученным взаимодействием амидов ароилпирувоиноградных кислот **12** (продуктов раскрытия фурандионного цикла аминами) с гидразинами, придавалась структура **13** [25]. Позже было установлено, что они имеют строение **14** [35].

Схема 2

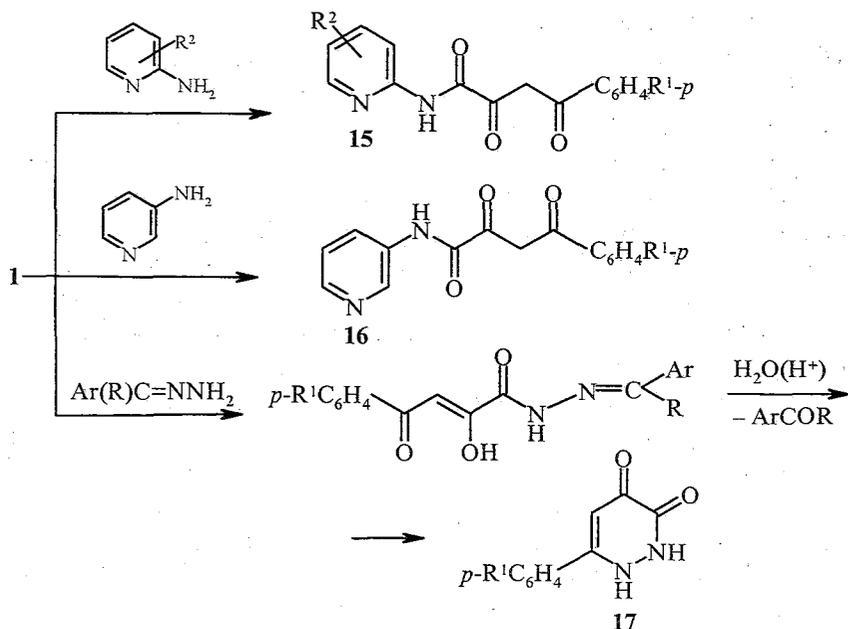


Тестом на каррагениновое воспаление обнаружена противовоспалительная активность как исходных амидов **12** [25], так и пиразолкарбоксамидов **14** [25]. Анальгетическое действие последних уступает амидопирину. Скрининг на противосудорожную активность по тесту максимального электрошока в дозе 300 мг/кг не выявил у этих соединений указанной активности [25]. Противомикробные тесты соединений **14** показали большую активность в отношении *St. aureus*, чем *E. coli*, зависящую от характера заместителей в бензольном кольце [36].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ОДНИМ И ДВУМЯ АТОМАМИ АЗОТА

Пиридиламиды **15** и **16** получены дециклизацией фуранового цикла соединений **1** 2- и 3-аминопиридинами. Как и гетериламиды **6** и **8** соединения **15** и **16** оказались малотоксичными ($LD_{50} = 600-1600$ мг/кг). Оба указанных типа соединений уступают по анальгетической активности амидопирину, причем на характер действия не влияют заместители как в бензольном, так и пиридиновом кольце [36, 37]. В то же время противовоспалительный эффект соединений **15** и **16** существенно зависит от этих заместителей: электронодонорные способствуют увеличению активности, а электроноакцепторные – ее снижают.

Схема 3



Пиридиламиды **15** и **16** обладают умеренным бактериостатическим действием, причем последние более активны по отношению к *St. aureus*, чем к *E. coli* [37].

Синтез пиридазиндионов **17**, обладающих антиконвульсивными свойствами, протекает в два этапа: на первом происходит раскрытие фуранового цикла соединений **1** арилиденгидразинами, а на втором – гидролиз и циклизация образующихся гидразидов ароилпировиноградных кислот в конечные продукты [38].

На схеме 4 показаны способы получения производных пиперазина и хиноксалина рециклизацией фурандионов алифатическими, ароматическими и гетероциклическими диаминами.

При кипячении фурандионов с диаминоглиоксимом в диоксане получены производные пиперазинона **18** [32, 39]. У соединения с $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$ выявлена противовоспалительная активность, которая возрастает пропорционально испытываемой дозе. Отсутствие анальгетического, противовоспалительного и противотреморного действия позволяет предположить возможную специфичность противовоспалительного действия у этого

вещества [40]. Проведение реакции фурандионов с диаминоглиоксимом при комнатной температуре приводит к образованию бис(О-ароилпирувоил)производных диаминоглиоксима, которые также обладают противовоспалительным эффектом [41]. Наличие в соединении **19** ($R^1 = H$) конденсированного с пиперазином фуразанового цикла приводит к смене противовоспалительной активности на транквилизирующую, которая превосходит активность элениума [42].

Хиноксалон **20** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = 7-CN$), полученный взаимодействием соответствующих фурандиона и фенилендиамина, показал противовоспалительное действие, несколько уступающее амидопирину. Его региоизомер, синтезированный из метилового эфира ароилпирувоиноградной кислоты и имеющий цианогруппу в положении 6, превосходит амидопирин в два раза [43].

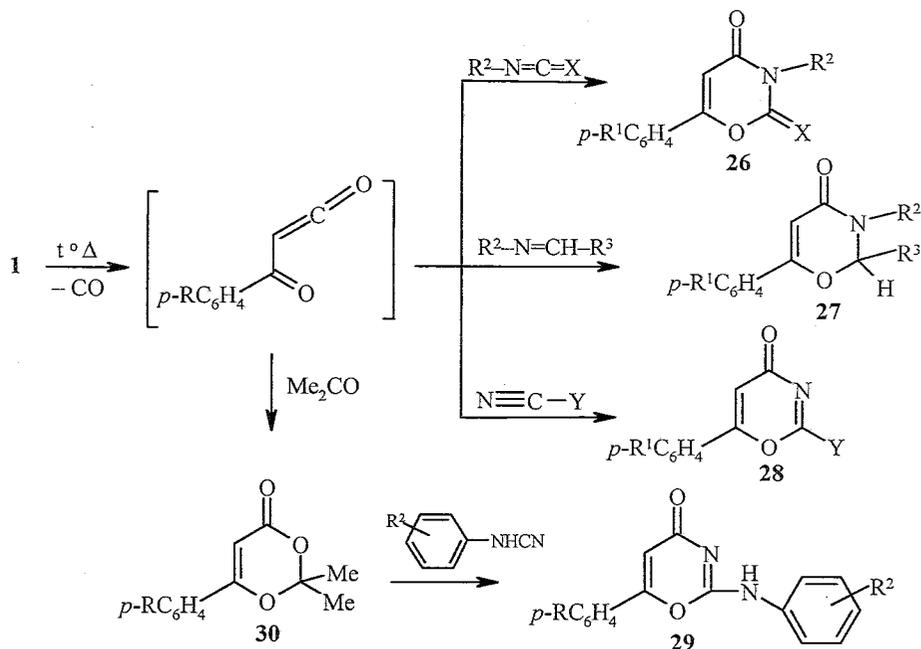
Циклизация соединения **20** ($R^1 = R^2 = H$) под действием реагента Лавесона (РЛ) в соединение **21** приводит к исчезновению у последнего противовоспалительной активности и появлению антимикробного действия с максимальной МИК 120 мкг/мл [44]. Пирролохиноксалины **22**, полученные циклизацией арилиминохиноксалонов **23** [45], показали анальгетическое действие, которое составляет примерно 50% от активности амидопирина [46]. В отличие от пирролохиноксалинов **22** фурохиноксалины **24**, полученные циклизацией соединения **23** под действием полифосфорной кислоты [46], проявили противовоспалительное действие в агаровом и каррагениновом тестах. Подавление воспалительной реакции имело место как на ранних, так и на поздних ее этапах, что позволило авторам рекомендовать указанные соединения для лечения артритов [49]. Следует заметить, что фурохиноксалины **24** могут быть также получены непосредственно циклизацией хиноксалинов **20** под действием $POCl_3$ или PCl_5 [47, 48].

При синтезе пиперазинонов **25** взаимодействием фурандионов с этилендиаминами нередко образуется смесь трудноидентифицируемых продуктов. В связи с этим в реакцию вводили не сами фурандионы, а эфиры ароилпирувоиноградных кислот, полученные при раскрытии фуранового цикла спиртами [50]. Эфиры также получали по Кляйзену конденсацией ацетофенонов с диэтилоксалатом [51]. Было синтезировано около 50 соединений **25** [52–60]. Изучение их острой токсичности показало, что они малотоксичны. Противовоспалительный эффект зависит от характера заместителя в положении 3 гетероцикла. По сравнению с алкильными заместителями соединения с арильными заместителями проявляют более высокий эффект. Такая же зависимость наблюдается в случае 1- и 6-замещенных пиперазинонов. Все изученные соединения **25** показывают умеренный анальгетический эффект, который также зависит от характера заместителей в положениях 1, 3 и 6. Модификация структуры молекул **25** позволила выявить наиболее активное противовоспалительное соединение ($R^1 = CH_3$, $R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=R^7=R^8=H$), которое проходит углубленные фармакологические и клинические испытания под названием мефепирон [61]. Существенным преимуществом этого соединения по сравнению с применяющимися препаратами является низкая токсичность и отсутствие отрицательного воздействия на желудочно-кишечный тракт [62].

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ,
СОДЕРЖАЩИХ АТОМЫ АЗОТА И КИСЛОРОДА**

На схеме 5 показан синтез производных 1,3-оксазин-4-онов **26–29** из фурандионов **1** и реагентов, содержащих кратные связи углерод–азот: карбодиимидов [63], кетениминов [64], оснований Шиффа [65, 66], N-цианоаминосоединений [67–69].

Схема 5



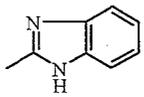
Последние с фурандионами образуют оксазолидоны **5**, поэтому для получения соединений **29** использовалось их взаимодействие с диоксинонами **30** [70].

Данные противовоспалительной и анальгетической активности соединений **28** (см. таблицу) свидетельствуют о том, что наибольшую противовоспалительную активность проявили оксазиноны **28**, имеющие арил-аминоформамидиновые заместители. Им заметно уступают 2-алкиламино- и ариламинопроизводные оксазинонов. Наибольший анальгетический эффект, превосходящий эффект амидопирина, показали оксазиноны, имеющие в качестве заместителей группы $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ и $\text{N}=\text{CHNHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ - p .

Все подвергнутые скринингу оксазиноны мало или умеренно токсичны, их LD_{50} от 450 до 1500 мг/кг.

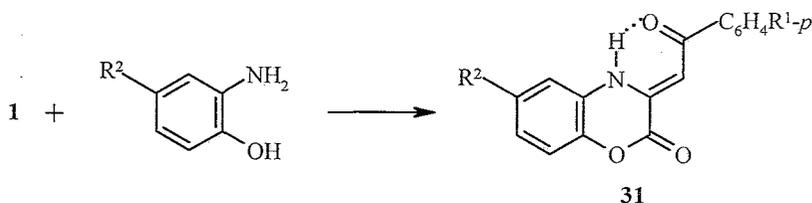
Наряду с противовоспалительной и анальгетической активностью среди рассмотренного ряда соединений обнаружены вещества с транквилизирующей активностью. Например, оксазинон **28** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{Y} = \text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$) угнетает спонтанную двигательную активность у крыс, потенцирует снотворный эффект гексенала и анальгетический эффект амидопирина, угнетает ориентировочно-исследовательский рефлекс у мышей [80].

**Результаты первичного исследования
противовоспалительных и анальгетических свойств
2-замещенных 6-арил-1,3-оксазин-4-онов 28**

R ¹	Y	Противовоспалительная активность, % подавления отека	Анальгетическая активность, время оборонительного рефлекса, с	Литература
CH ₃ O	N(C ₂ H ₅) ₂	—	18.4	[70, 72, 73]
CH ₃	NHC(CH ₃) ₃	—	Неактивно	[15]
H	N(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	—	22.1	[70, 73]
H	N(CH ₂ -CH=CH ₂) ₂	—	46.7	[71]
H	N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	—	13.8	[72]
H	NHC ₆ H ₅	5.5	25.9	[73]
CH ₃	NHC ₆ H ₅	48.1	19.2	[73]
Cl	NHC ₆ H ₅	31.6	29.1	[73]
C ₂ H ₅ O	NHC ₆ H ₅	23.3	41.0	[73]
H	NHC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>o</i>	39.0	21.3	[73]
CH ₃	NHC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>o</i>	38.0	19.0	[73]
H	N=CHNHC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	—	44.5	[74, 75]
H	N=CHNHC ₆ H ₅	54.1	—	[74, 76]
CH ₃	N=CHNHC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	58.6	—	[74, 77]
C ₂ H ₅ O	N=CHNHC ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	55.0	—	[74]
CH ₃	N=CHNHC ₆ H ₅	55.0	—	[74]
Cl	NHC(=NH)NHC ₆ H ₅	—	16.0	[70, 73]
H	(H ₃ C ₂ OOC)-C ⁻ -N ⁺ 	39.0	21.3	[7, 73, 78]
CH ₃	(H ₃ C ₂ OOC)-C ⁻ -N ⁺ 	43.0	23.0	[7, 78]
CH ₃		25.0	20.8	[9, 69, 73]
H		—	17.0	[73, 79]

Несколько слабее транквилизирующая активность выражена у соединения **27** ($R^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^2 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$) [81]. Оксазины **27** ($R^1 = \text{H}$ или Cl , $R^2 = \text{CH}_2\text{COOK}$, $R^3 = \text{H}$) проявляют выраженную антиагрегационную активность в отношении тромбоцитов, близкую к активности папаверина, причем указанные соединения в 8.1–10.4 раза менее токсичны, чем эталон сравнения [82–84].

В работе [85] усовершенствованы методы синтеза известных 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*]-1,4-оксазин-2-онов **31** и сообщается, что данные соединения обладают выраженной бактериостатической и противоопухолевой активностью.



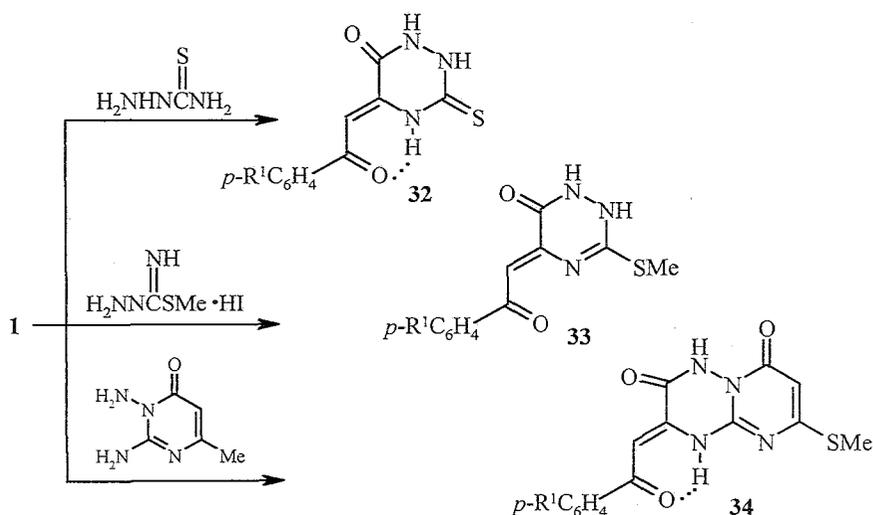
Ранее у этих соединений была выявлена противовоспалительная активность [86].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИ ГЕТЕРОАТОМА

Пути синтеза триазинонов **32–34**, описанные в работах [87–89], приведены на схеме 6.

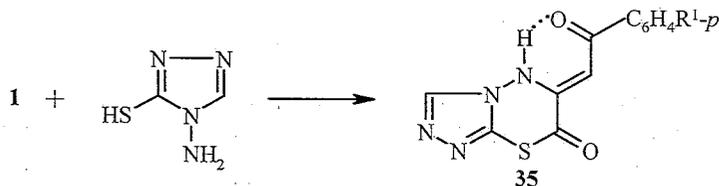
Соединения **32**, представленные на схеме 6, проявили слабое антибактериальное и противовоспалительное действие [87–90]. Результаты испытаний на указанные виды активности триазинонов **33** ($R^1 = \text{Cl}$, Br , NO_2) выявили антистафилококковый эффект, сопоставимый с активностью лактата этакридина [88].

Схема 6



Триазиноны **34** не показали противосудорожного действия, но у них выражен противовоспалительный эффект с торможением экссудации (30–41%). Время оборонительного рефлекса 15–25 с. Эти результаты в 1,5–2 раза уступают соответствующей активности ортофена и амидопирина [90, 91].

Взаимодействие фурандионов с 4-амино-3-меркапто-1,2,4-(4Н)-триазолом приводит к образованию производных 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-триазин-3-онов **35** [30].



Соединение **35** ($R^1 = Br$) проявило противовоспалительную активность (торможение воспаления на 41%), несколько уступающую ортофену (47%). Антимикробная активность этих соединений сопоставима с активностью лактата этакридина [30].

Рассмотренные данные показывают, что продолжение изучения биологических свойств продуктов превращений 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов может привести к созданию эффективных лекарственных средств. Особенно перспективным в этом плане является поиск новых аналогов противовоспалительного препарата мефепирона. Недавно осуществленный синтез 4- [93, 94] и 5-гетерил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов [95, 96] позволит получать на их основе ранее недоступные азагетероциклы, что, несомненно, даст новый импульс исследованию биологической активности этих продуктов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, Р. Ф. Сараева, А. Л. Фридман, А. с. 476254 СССР; *Б. И.*, № 25, 71 (1975).
2. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, Г. Д. Плахина, Р. Ф. Сараева, С. П. Тендрякова, *ХГС*, 1468 (1975).
3. S. Murai, K. Hasegawa, N. Sonoda, *Angew. Chem.*, **87**, 668 (1975).
4. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, под ред. Ю. С. Андрейчикова, Пермь, 1994.
5. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, В. В. Залесов, В. О. Козьминых, А. Н. Масливец, Д. Д. Некрасов, С. Н. Шуруп, З. Д. Бельх, *Тез. XIV Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Москва, 1989, 395.
6. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, В. В. Залесов, Л. Н. Карпова, *Тез. VII Международного совещания по химическим реактивам*, Уфа, 1994, 27.
7. Д. Д. Некрасов, *Химия для медицины и ветеринарии: Сб. науч. тр.*, Саратов, 1998, 127.
8. З. Г. Алиев, С. Н. Шуруп, Е. Ю. Павлова, Ю. С. Андрейчиков, Л. О. Атовмян, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1552 (1995).
9. Ю. С. Андрейчиков, А. Н. Масливец, Д. Д. Некрасов, С. Н. Шуруп, *Башкирский хим. журн.*, **3**, вып. 1–2, 107 (1996).
10. Е. Н. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. С. Березина, Г. А. Шавкунова, И. Б. Яковлев, С. А. Шеленкова, В. Э. Колла, Э. В. Воронина, В. О. Козьминых, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 7, 31 (1996).
11. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, *ХГС*, 173 (1994).

12. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С. П. Тендрякова, Г. Д. Плахина, А. А. Онорин, А. с. 534451 СССР; *Б. И.*, № 41, 68 (1976).
13. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, Ю. А. Налимова, *ХТС*, 1411 (1988).
14. В. С. Залесов, Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С. П. Тендрякова, С. М. Старкова, Н. А. Подушкина, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 7, 93 (1978).
15. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, В. Э. Колла, С. Н. Никулина, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, № 2, 157 (1989).
16. Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, Л. Г. Марданова, *Тез. конф. "Биологически активные соединения: способы получения, промышленный синтез и применение"*, Пенза, 1995, 5.
17. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Н. Н. Шапетько, Ю. С. Богачев, А. с. 1057498 СССР; *Б. И.*, № 44, 102 (1983).
18. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *ХТС*, 166 (1985).
19. Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, Л. Г. Марданова, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 7, 46 (1993).
20. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, *Тез. региональной научн.-техн. конф. "Синтез и применение пестицидов и кормовых добавок в сельскохозяйственном производстве"*, Волгоград, 1988, 19.
21. Д. Д. Некрасов, *ХТС*, 1011 (1996).
22. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, В. Э. Колла, Л. Г. Марданова, А. с. 1690351; *Б. И.*, № 10, 274 (1996).
23. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С. П. Тендрякова, Я. М. Виленчик, *ЖОрХ*, **14**, 160 (1978).
24. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, В. П. Чесноков, Р. Р. Махмудов, И. В. Крылова, М. Р. Арисова, Г. А. Тульбович, *Тез. III Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва, 1996, 36.
25. Ю. С. Андрейчиков, А. В. Милютин, И. В. Крылова, Р. Ф. Сараева, Е. В. Дормилонтова, М. П. Дровосекова, Ф. Я. Назметдинов, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 7, 33 (1990).
26. Ю. С. Андрейчиков, В. С. Залесов, С. П. Тендрякова, Ю. А. Налимова, К. В. Долбилкин, Н. П. Лукиных, А. с. 769992 СССР; *Б. И.*, № 33, 310 (1981).
27. Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, А. В. Милютин, Е. С. Березина, Г. А. Шавкунова, И. Б. Яковлев, С. А. Шеленкова, В. Э. Колла, Э. В. Воронина, В. О. Козьминых, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 11, 21 (1996).
28. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, *Тез. 19-й Всерос. конф. по химии и технологии органических соединений серы*, Казань, 1995, ч. 1, 158.
29. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, *ЖОрХ*, **31**, 907 (1995).
30. Т. Н. Янборисов, Н. Н. Касимова, А. В. Милютин, Ю. С. Андрейчиков, И. П. Рудакова, Г. Н. Новоселова, В. Э. Колла, Ф. Я. Назметдинов, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 8, 29 (1995).
31. Ю. С. Андрейчиков, И. В. Крылова, С. П. Тендрякова, С. П. Токмакова, А. с. 615070 СССР; *Б. И.*, № 26, 76 (1978).
32. И. В. Крылова, Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, *ХТС*, 1457 (1988).
33. Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, *ЖОрХ*, **32**, 761 (1996).
34. Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **36**, 285 (2000).
35. Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1396 (1999).
36. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Ф. Я. Назметдинов, Р. Р. Махмудов, А. Л. Голованенко, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 5, 47 (1996).
37. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, И. В. Крылова, Ф. Я. Назметдинов, Г. Н. Новоселова, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 1, 32 (1997).
38. V. O. Kozminykh, Yu. S. Andreichikov, N. M. Igidov, *Abst. 3rd International symposium on the "Chemistry and pharmacology of pyridazines"*, Como, Italy, 1992, 40.
39. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, А. с. 914556 СССР; *Б. И.*, № 11, 107 (1982).
40. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, Н. М. Терехова, А. с. 1055108 СССР; *Б. И.*, № 10, 274 (1996).
41. Д. Д. Некрасов, В. Г. Чиж, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, Г. А. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 3, 34 (1997).

42. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Б. А. Баргтейл, В. С. Залесов, А. с. 1042321 СССР; *Б. И.*, № 10, 275 (1996).
43. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, С. Г. Питиримова, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, А. Н. Плаксина, З. Н. Семенова, В. А. Копейкин, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, № 8, 946 (1989).
44. Т. Н. Янборисов, Н. Н. Касимова, О. А. Янборисова, И. А. Жикина, Ю. С. Андрейчиков, Г. Н. Новоселова, А. В. Милютин, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 2, 31 (1996).
45. Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, Р. Ф. Сараева, Л. И. Варкентин, А. с. 539884 СССР; *Б. И.*, № 47, 77 (1976).
46. Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, Р. Ф. Сараева, А. Ф. Голенева, *Хим.-фарм. журн.*, **13**, № 11, 42 (1979).
47. Ю. С. Андрейчиков, Р. Ф. Сараева, А. Л. Фридман, *ХТС*, 259 (1973).
48. Ю. С. Андрейчиков, Г. Д. Плахина, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, Н. М. Терехова, А. с. 694015 СССР; *Б. И.*, № 33, 313 (1981).
49. Н. М. Терехова, Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, *Тез. 8-й Уральской научн. конф. фармакологов "Фармакологические пути решения актуальных клинических проблем"*, Пермь, 1980, 99.
50. Ю. С. Андрейчиков, С. П. Тендрякова, Ю. А. Налимова, Г. Д. Плахина, *ХТС*, 1030 (1977).
51. C. Beue, L. Claisen, *Ber.*, **20**, 2078 (1887).
52. Ю. С. Андрейчиков, А. В. Милютин, Е. В. Дормидонтова, Р. Ф. Сараева, А. с. 1544773 СССР; *Б. И.*, № 7, 123 (1990).
53. Е. Л. Пидэмский, Т. Б. Карпова, Г. А. Богачева, А. А. Онорин, Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, А. с. 523091 СССР; *Б. И.*, № 28, 63 (1976).
54. Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, Л. А. Воронова, Ю. А. Налимова, *ЖОРХ*, **22**, 1073 (1976).
55. Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, Е. Л. Пидэмский, Л. А. Воронова, Я. М. Виленчик, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 85 (1977).
56. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, А. Ф. Голенева, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, Р. Р. Махмудов, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 12, 37 (1994).
57. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Р. Р. Махмудов, Г. Н. Новоселова, А. Ф. Голенева, Ю. С. Андрейчиков; *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 3, 42 (1996).
58. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Ю. С. Андрейчиков; *Тез. II Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва, 1995, 17.
59. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Р. Р. Махмудов, А. Ф. Голенева, Ю. С. Андрейчиков, Пат. РФ 2067579; *Б. И.*, № 28, 180 (1996).
60. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Р. Р. Махмудов, Ю. С. Андрейчиков, З. Г. Алиев, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 1, 27 (1998).
61. В. А. Сафин, С. Ю. Солодников, Е. Л. Пидэмский, А. Ф. Голенева, Р. Р. Махмудов, Ю. С. Ройтбург, *Тез. Международной конф. "Фармация в XXI веке: инновации и традиции"*, Санкт-Петербург, 1999, 198.
62. А. Ф. Голенева, Е. Л. Пидэмский, Г. А. Тульбович, И. Б. Деменева, *Тез. конф. "Естественные науки – в решении экологических проблем народного хозяйства"*, Пермь, 1991, ч. 1, 142.
63. Ю. С. Андрейчиков, С. Н. Шуруп, *ЖОРХ*, **19**, 1983 (1983).
64. Ю. С. Андрейчиков, С. Н. Шуруп, Н. М. Игидов, *ЖОРХ*, **22**, 233 (1986).
65. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, Ю. В. Ионов, Р. Ф. Сараева, А. с. 597676 СССР; *Б. И.*, № 10, 78 (1978).
66. Ю. С. Андрейчиков, Ю. В. Ионов, *ЖОРХ*, **18**, 2430 (1982).
67. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, С. Г. Питиримова, А. с. 950721 СССР; *Б. И.*, № 30, 89 (1982).
68. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *ЖОРХ*, **20**, 1755 (1984).
69. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОРХ*, **31**, 591 (1995).
70. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, О. В. Винокурова, *ХТС*, 1265 (1989).
71. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Н. В. Семякина, В. С. Залесов, А. с. 1112747 СССР; *Б. И.*, № 10, 274 (1996).
72. Ю. С. Андрейчиков, Ю. В. Ионов, Л. Н. Карпова, Д. Д. Некрасов, С. Н. Шуруп, *Химия биологически активных азотистых гетероциклов: Сб. материалов*, Черноголовка, 1990, вып. 1, 80.

73. Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, С. Н. Шууров, Л. Н. Карпова, *Сб. тез. докл. межвузовской конф. "Научные основы создания химиотерапевтических средств"*, Екатеринбург, 1993, 6.
74. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, В. Э. Колла, А. Л. Трегубов, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 9, 38 (1991).
75. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, В. С. Залесов, В. Э. Колла, А. Л. Трегубов, В. В. Замкова, А. с. 1282494 СССР; *Б. И.*, № 21, 246 (1991).
76. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, А. с. 1299106 СССР; *Б. И.*, № 21, 246 (1991).
77. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, В. Э. Колла, А. Л. Трегубов, В. В. Замкова, А. с. 1302659 СССР; *Б. И.*, № 21, 246 (1991).
78. Д. Д. Некрасов, В. А. Бакулев, М. А. Радишевская, *Тез. шестой междунар. конф. "Химия карбенов и родственных интермедиатов"*, Санкт-Петербург, 1998, 79.
79. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **24**, 2237 (1988).
80. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Б. А. Баргтейл, В. С. Залесов, А. с. 1088317 СССР; *Б. И.*, № 10, 274 (1996).
81. Ю. С. Андрейчиков, В. С. Залесов, Ю. В. Ионов, В. О. Козьминых, Б. А. Баргтейл, Г. Е. Карпеева, А. с. 765266 СССР; *Б. И.*, № 35, 143 (1980).
82. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, Б. Я. Сыропятов, С. Ю. Солодников, В. П. Васильев, А. с. 1112746 СССР; *Б. И.*, № 10, 274 (1996).
83. Ю. С. Андрейчиков, Б. А. Баргтейл, Ю. В. Ионов, С. Н. Шууров, *Тез. Межреспубликанской научно-практ. конф. "Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ"*, Волгоград, 1989, 4.
84. Д. Д. Некрасов, *Тез. II Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва, 1995, 18.
85. О. А. Сафьина, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, Е. С. Березина, Н. Н. Трапезникова, В. О. Козьминых, *Тез. Международной науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, 1999, 77.
86. Ю. С. Андрейчиков, Л. А. Воронова, Т. Н. Токмакова, С. П. Тендрякова, А. А. Онорин, А. с. 529162 СССР; *Б. И.*, № 35, 59 (1976).
87. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, И. В. Крылова, В. И. Бачурина, *ХГС*, 1461 (1992).
88. Ю. С. Андрейчиков, С. В. Кольцова, И. А. Жикина, Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **35**, 1567 (1999).
89. Д. Д. Некрасов, С. Н. Шууров, О. И. Иваненко, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **30**, 126 (1994).
90. Yu. S. Andreichikov, D. D. Nekrasov, S. V. Koltsova, *Abstr. XVII European colloquium on heterocyclic chemistry*, Regensburg, Germany, 1996, 46.
91. Д. Д. Некрасов, О. Б. Рислинг, *Тез. V Всесоюзной конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*, Черногоровка, 1991, ч. 1, 62.
92. Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, *Сб. научных трудов "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов"*, Саратов, 1992, ч. 1, 72.
93. С. В. Кольцова, И. А. Жикина, Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *Тез. Международной конф., посвященной 100-летию И. Я. Постовского*, Екатеринбург, 1998, 126.
94. И. А. Жикина, С. Н. Шууров, *Тез. II Международной конф. молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры"*, Санкт-Петербург, 1999, 72.
95. Н. Ю. Лисовенко, О. П. Красных, О. П. Тарасова, А. Н. Масливец, *Тез. II Международной конф. молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры"*, Санкт-Петербург, 1999, 88.
96. А. Н. Масливец, Н. Ю. Лисовенко, Д. В. Овчинников, О. П. Тарасова, О. П. Красных, *Тез. Международной научной конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, 1999, 13.

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614000, Россия
e-mail: chemint@mpm.ru

Поступило в редакцию 09.09.1999