

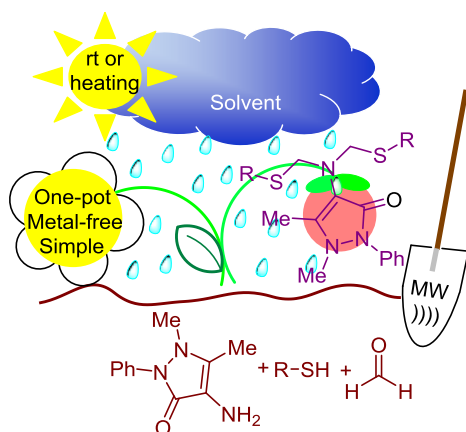
"Зеленый" синтез новых сульфанилпроизводных ампирона и прогноз их противовоспалительной активности

Наиль С. Ахмадиев¹, Екатерина С. Мещерякова¹, Вероника Р. Хайруллина²,
Внира Р. Ахметова^{1*}, Асхат Г. Ибрагимов¹

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: vnirara@mail.ru

² Башкирский государственный университет,
ул. Заки Валиди, 32, Уфа 450076, Россия; e-mail: veronika1979@ya.ru

Поступило 29.11.2019
Принято после доработки 12.03.2020



Разработан селективный метод синтеза ациклических сульфанилпроизводных ампирона реакцией тиометилирования 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-она с формальдегидом и тиолами в водной среде в различных условиях (комнатная температура, 80 °С, ультразвуковое или микроволновое облучение). Для серии синтезированных сульфанилпроизводных ампирона определена противовоспалительная активность методом молекулярного докинга с использованием программ AutoDock 4.2 и AutoDock Vina, изучена стерическая комплементарность с активными центрами изоформ циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: сульфанилзамещенные производные ампирона, зеленая химия, молекулярный докинг, многокомпонентные реакции, прогноз противовоспалительной активности.

Использование многокомпонентных реакций (МКР) в химии гетероциклических соединений с учетом требований зеленой химии становится основой современного органического синтеза.¹ В последние годы структурно-ориентированный синтез гетероциклических скаффолдов нашел широкое применение в медицинской химии для создания лекарственных препаратов нового поколения.² При этом приоритетными остаются каталитические реакции, позволяющие в итоге значительно снизить воздействие на окружающую среду.³ Между тем, исследования реакций, проходящих без присутствия металлов, продолжают оставаться актуальными, так как катализ металлами имеет некоторые недостатки: высокая стоимость, токсич-

ность, нестабильность, необходимость очистки конечного продукта и использования сокатализаторов, дополнительные физические воздействия.⁴ Ярким примером такой реакции может служить МКР по Биджинелли, исторически реализуемая в условиях кислотного катализа (H⁺, EtOH, 15 ч, выход ~50%).⁵ В отсутствие катализатора и при микроволновом излучении значительно увеличиваются скорость данной МКР и выход продукта конденсации (микроволновое облучение, 5 мин, выход более 50%).⁶

Реакции с формированием связей C(sp²)-S или C(sp³)-S занимают значительное место в органическом синтезе, поскольку являются основными путями конструирования сульфидного фрагмента в молекулах.⁷

Циклические и ациклические серосодержащие соединения вызывают практический интерес из-за их выраженной биологической активности.⁸ Ранее было обнаружено, что моно-^{9a} и биссульфанилметилзамещенные^{9b} 3,5-диметил-1*H*-пиразолы, обладающие выраженной фунгицидной активностью в отношении фитопатогенных грибов, могут быть получены однократной катализируемой никелем четырехкомпонентной конденсацией.

Использование воды в качестве нетоксичного и широкодоступного дешевого растворителя привело к созданию новых методов органического синтеза.^{10a} Например, МКР (1+2+1)-циклоотиометилирования аминокислот в воде,^{10b} тиометилирование аминокислот в водно-спиртовом растворе,^{10c} синтез бис-*S*-ацильных производных ампирона.^{10d} С учетом принципов зеленой химии синтез бис-*S*-ацильных производных ампирона имеет следующие недостатки: растворитель – сухой диоксан, длительность реакции (2 сут), выдерживание при температуре –15 °С.

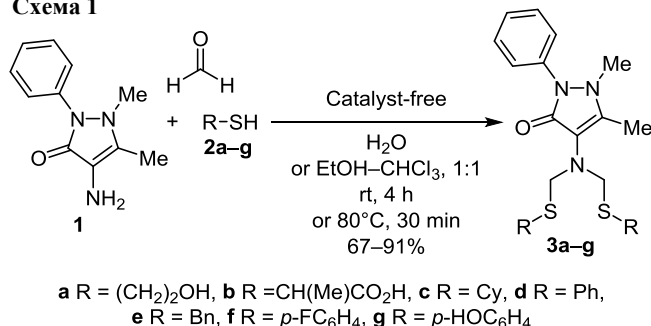
В настоящей работе приводится методика "зеленого" синтеза ряда ациклических сульфанилампиринов на основе реакции тиометилирования в отсутствие катализатора в водной среде в различных условиях, включая ультразвуковое или микроволновое облучение.

Интерес к ампируну (метаболиту аминопирона) в качестве объекта исследования обусловлен выраженными обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами производных феназона (рис. 1). В связи с этим целесообразным является введение атомов серы в молекулу 4-аминоантипирина (ампирона) (**1**) для получения новых сульфанилпроизводных, обладающих терапевтическими свойствами. Серосодержащим производным 4-аминоантипирина является лекарственный препарат с торговым названием Анальгин (метамизол натрия), относящийся к группе анальгетиков и антипиретиков.¹¹ Однако при длительной терапии препаратами группы пиразолонов (феназоном, аминофеназоном, метамизолом натрия,

нифеназоном) возникает риск развития гаптенного агранулоцитоза.¹²

Для синтеза новых производных ампирона, содержащих ациклические сульфидные фрагменты, на примере модельной реакции 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (**1**) с формальдегидом и тиофенолом (**2d**) подобраны условия для образования новых связей N–C–S. Данная реакция успешно реализуется при молярном соотношении исходных реагентов 1:2:2 и комнатной температуре (~20 °С) в течение 4 ч (мониторинг ТСХ по амину) в водной среде. В результате образуется 4-{бис[(фенилсульфанил)метил]амино}-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**3d**) с выходом 91% (схема 1). Выбор H₂O в качестве растворителя оправдан в связи с амфифильными свойствами исходного амина **1**. Проведение реакции в смеси органических растворителей EtOH–CHCl₃ (1:1) (хорошая растворимость тиола **2d**) в аналогичных условиях приводит к снижению выхода до 81% (табл. 1). В разработанных условиях при вовлечении в реакцию тиометилирования различных по структуре тиолов **2a–e–g** выходы целевых аминодисульфидов **3a–c, e–g** варьируются от 52 до 83%. Важным условием данной методики является последовательное введение реагентов: сначала формальдегид и тиол (40 мин) с образованием *in situ* тиоацетала формальдегида и затем аминосульфидат.

Схема 1

Таблица 1. Выходы соединений **3a–g**, %*

Растворитель	Соединение						
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
H ₂ O	68	77	83	91	75	52	67
EtOH–CHCl ₃ , 1:1	61	82	65	81	74	60	–

* Условия реакции: 1 ммоль формальдегида, 1 ммоль тиола **2a–g**, 0.5 ммоль 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (**1**), 10 мл растворителя, комнатная температура, интенсивное перемешивание в течение 4 ч.

С целью интенсификации процесса в рамках концепции "зеленого" синтеза в H₂O проведено тиометилирование в условиях ультразвукового и микроволнового облучения, а также (для сравнения) при термическом нагревании реакционной среды. Обработка ультразвуком (частота 20 кГц) проводилась в термостатированном стеклянном реакторе с внутренним диаметром 20 мм с погружным титановым волноводом при акустической мощности 25 Вт с охлаждением и без

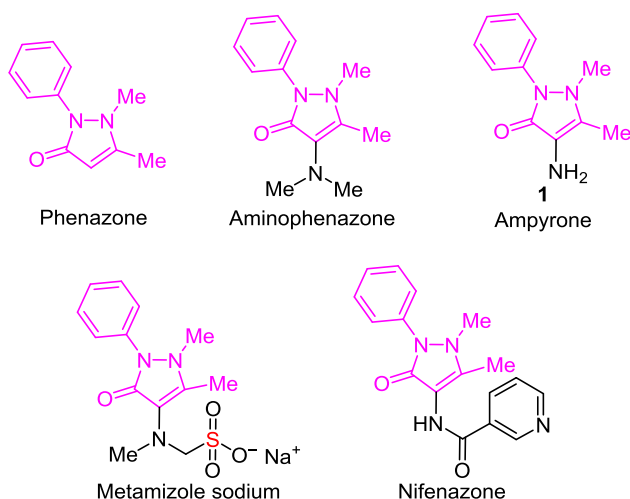


Рисунок 1. Структуры нестероидных противовоспалительных препаратов группы пиразолонов.

Таблица 2. Выходы соединения **3d**, полученные при ультразвуковом, микроволновом и термическом воздействии, в реакции тиометилирования 4-аминоантипирина (**1**)

Соединение	Выход, %		
	Ультразвук	Микроволновое облучение	80 °С
3d	86*	67**	91* ⁴

* Обработка ультразвуком, температура реакционной среды 80 ± 3 °С, частота ультразвука 20 кГц, мощность облучения 25 Вт, объем H_2O 10 мл, 30 мин.

** Обработка ультразвуком, реактор с охлаждением 16 ± 3 °С, частота ультразвука 20 кГц, мощность облучения 25 Вт, объем H_2O 10 мл, 30 мин.

*** Обработка микроволновым излучением при атмосферном давлении, температура реакционной среды 100 °С, мощность облучения 385 Вт, объем H_2O 15 мл, 10 мин.

*⁴ Термический нагрев реактора с перемешиванием в течение 30 мин.

охлаждения реактора (табл. 2). Установлено, что при охлаждении реактора выход продукта **3d** снижается до 67%. Аналогично эффективный синтез соединения **3d** осуществляется при микроволновом нагревании (средняя мощность 385 Вт) и атмосферном давлении в водной среде. При этом конверсия по исходному 4-аминоантипирину (**1**) достигает максимума при микроволновом облучении за 10 мин, тогда как в условиях ультразвука и нагрева до 80 °С – за 30 мин. Очевидно, что с точки зрения "зеленого" процесса более предпочтительным является тиометилирование в H_2O при комнатной температуре.

Структуры полученных бис(сульфанилметил)аминоантипиринов **3a–g** установлены на основе спектроскопии (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК и УФ) и масс-спектрометрии (ГХМС), а соединений **3c,d** – подтверждены еще и методом РСА. В спектрах ЯМР ^1H сульфанилпроизводных ампирина (за исключением соединения **3b**) геминальные протоны метиленовых групп ациклического фрагмента резонируют в области сильного поля при 4.37–4.85 м. д. в виде узких синглетных сигналов вследствие конформационной динамики в шкале времени ЯМР. Сигналы диастереотопных атомов водорода фрагмента NCH_2S соединения **3b** неэквивалентны и резонируют в виде пары дублетных сигналов при 4.49 и 4.62 м. д. с геминальной КССВ $J_{\text{AB}} = 7.2$ Гц вследствие повышения энергетического барьера внутреннего вращения связи C–S вблизи прохирального центра с карбоксильной группой. В спектре ЯМР $^1\text{H–}^{13}\text{C}$ HSQC аминодисульфида **3d** имеется кросс-пик между синглетом метильных протонов при 1.83 м. д. и атомами углерода при 10.5 м. д., синглет метиленовых протонов при 4.85 м. д. коррелирует с сигналом углерода при 59.2 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3f** наблюдается расщепление сигналов атомов углерода ароматического цикла из-за наличия в *para*-положении атома фтора со значениями КССВ, соответствующими литературным данным ($\delta_{\text{C}} 115.8$ м. д. ($^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Гц), 130.7 м. д. ($^4J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц), 133.7 м. д. ($^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Гц), 162.0 м. д. ($^1J_{\text{CF}} = 245.2$ Гц)).¹³

В 2D гетероядерных спектрах $^1\text{H–}^{15}\text{N}$ HMBC соединений **3b,c,e** не наблюдается корреляции между атомами водорода метиленовой группы и атомом азота

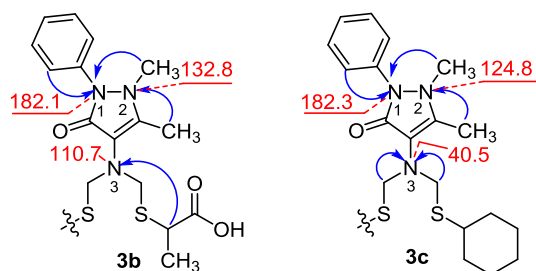


Рисунок 2. Взаимодействие атомов азота и протонов в спектрах ЯМР $^1\text{H–}^{15}\text{N}$ HMBC (CDCl_3) сульфанилпроизводных ампирина **3b,c** при комнатной температуре (δ_{N} , м. д.).

N-2 (δ_{N} 132.8 м. д. (соединение **3b**), 124.8 м. д. (соединение **3c**), 125.4 м. д. (соединение **3e**)) пиразолонового фрагмента, однако имеются кросс-пики с атомами водорода второй метильной группы (рис. 2). Для атомов азота N-1 (δ_{N} 182.1 м. д. (соединение **3b**), 182.3 м. д. (соединение **3c**), 181.3 м. д. (соединение **3e**)) имеются дальние взаимодействия с протонами метильной группы при атоме азота N-2 и протонами фенильного цикла пиразолона. Значения химических сдвигов атома азота N-3 соединений **3b,c,e** составляют 110.7, 40.5, 37.6 м. д. соответственно.¹⁴ Для соединения **3b** при комнатной температуре имеется корреляция между протоном метиновой группы и атомом азота N-3 , при этом отсутствует взаимодействие метиленовых атомов водорода, вероятно, вследствие медленного конформационного обмена (рис. 2).

Строение сульфанилампиринов **3c,d**, выделенных в виде хорошо ограненных прозрачных кристаллов при медленном испарении из раствора элюента (циклогексан– CH_2Cl_2 – EtOAc , 1:2:10 и циклогексан– CH_2Cl_2 – Me_2CO – EtOAc , 1:2:3:10), установлено методом РСА (рис. 3).

В структурах соединений **3c,d** пиразолоновые циклы практически плоские. Угол между плоскостями пиразолонового и фенильного фрагментов составляет 138.37 и 138.92° для соединений **3c** и **3d** соответственно. Плоскости тиофенильных фрагментов в соединении **3d** почти ортогональны относительно друг друга, и угол между ними равен 87.56°. Атомы азота в структурах **3c,d** имеют пирамидальную конформацию (сумма углов при атомах азота N-1 и N-2 составляет от 344.6 до 353.0°). Для обоих бис(метилсульфанил)циклогексильных фрагментов в структуре соединения **3c** наблюдается разупорядоченность с заселенностью 0.727:0.273 и 0.662:0.338 (рис. 3a). Также бис(метилсульфанил)фенильные фрагменты в структуре соединения **3d** разупорядочены по двум положениям с заселенностью 0.9266:0.0733 и 0.7519:0.2481 (рис. 3b). Молекулы соединения **3c** кристаллизуются в хиральной пространственной группе $P2_1$, тогда как соединение **3d** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе $P2_1/c$. В кристаллах соединений **3c,d** наблюдается образование двумерных сеток за счет слабых трифуркатных водородных связей $\text{C–H}\cdots\text{O}$, образованных атомом кислорода O-1 и атомами водорода метильных и фенильных фрагментов (рис. 3c, d).

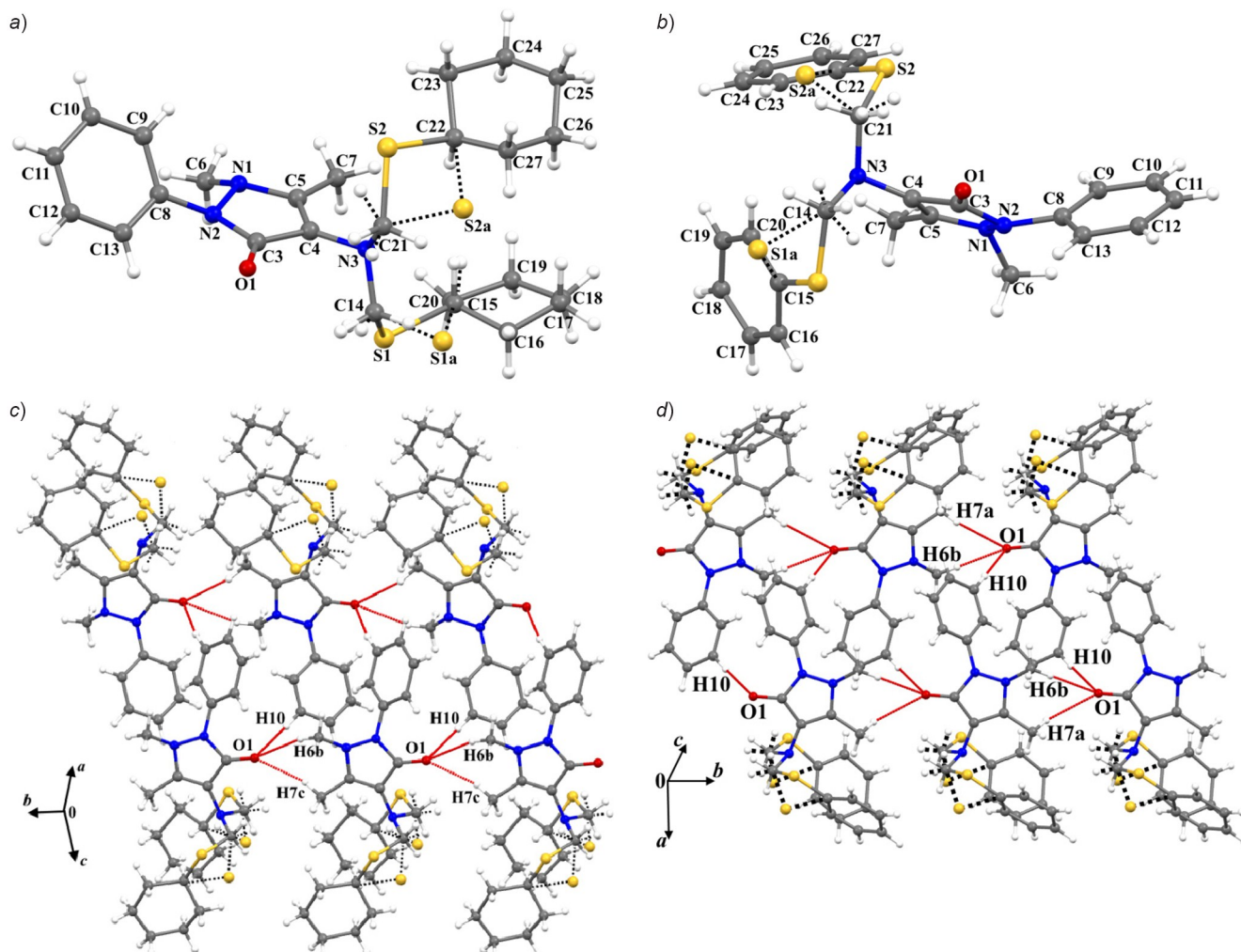


Рисунок 3. Молекулярное строение соединений *a)* **3c** и *b)* **3d**. Фрагмент упаковки соединений *c)* **3c** и *d)* **3d** с указанием слабых водородных связей C–H...O.

В настоящее время для поиска соединений с требуемым комплексом свойств широко применяются методы виртуального скрининга. Для прогнозирования спектров биологической активности новых соединений **3a–g** использовались открытые программные продукты OSIRIS Property Explorer,¹⁵ PASS и GUSAR. Оценка общего фармакологического потенциала синтезированных соединений проводилась в условиях подобия лекарству (drug-likeness) – по правилу пяти Липинского (RO5),¹⁶ согласно которому полученные сульфанилпроизводные ампирона (кроме соединения **3b**) соответствовали данным критериям (табл. 3).

Результаты теоретической оценки острой токсичности соединений **3a–g** с использованием моделей QSAR (доступен в онлайн-режиме),¹⁸ свидетельствуют о том, что все соединения низкотоксичны и относятся к 4 и 5 классу опасности в рамках проекта OECD (табл. S1, файл дополнительных материалов).

Далее был выполнен компьютерный прогноз биологической активности серии сульфанилзамещенных пиразолонов с использованием онлайн-версии программы PASS¹⁸ (табл. S2, файл дополнительных материалов). Установлено, что все протестированные соединения с вероятностью выше 70% (≥ 0.7)¹⁹ способны обнаружить

Таблица 3. Соответствие соединений **3a–g** критериям Липинского*

Критерий	Сульфанилпроизводные ампирона						
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
Молекулярная масса ≤ 500	383	439	459	447	475	483	479
≤ 5 групп OH и/или NH – доноров водородных связей	2	2	0	0	0	0	2
≤ 10 атомов N и/или O – акцепторов водородных связей	6	8	4	4	4	4	6
Липофильность $\log P \leq 5$	0.22	–0.78	4.34	4.10	4.05	4.30	3.40
TPSA** ≤ 140 ¹⁷	117.85	151.99	77.39	77.39	77.39	77.39	117.85

* Расчетные данные приведены с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer.¹⁵

** TPSA – площади полярной поверхности молекулы.

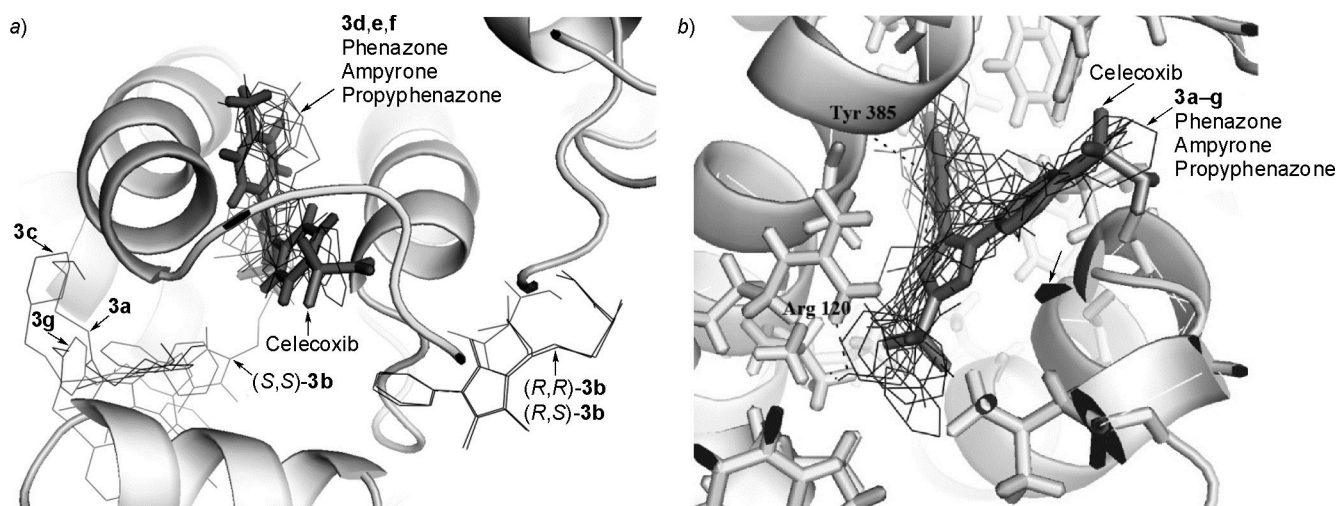


Рисунок 4. Расположение сульфанилпроизводных ампирона **3a–g** в активных центрах *a*) ЦОГ-1 и *b*) ЦОГ-2. Координаты лигандов найдены методом молекулярного докинга в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina.

выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность в условиях *in vivo*. Для более детального изучения механизма прогнозируемого противовоспалительного действия производных пиразолона **3a–g**, выполнен молекулярный докинг этих соединений в активные центры изоформ циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Эти ферменты участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты в простагландины, последние, в свою очередь, являются медиаторами и модуляторами воспаления.

Результаты докинга семи производных пиразолона в циклооксигеназные центры изоформ ЦОГ, полученные с использованием двух оценочных функций разного типа, приведены в табл. 4. В качестве примера на рис. 4 изображены решения докинга для некоторых производных пиразола в активных центрах ЦОГ-1 (рис. 4*a*) и

ЦОГ-2 (рис. 4*b*), полученные в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina. Преобладающее большинство лигандов позиционируются в едином кластере в той же области пространства белков, что и известные действующие вещества нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): целекоксиб, диклофенак и флурбипрофен, вследствие достаточно высокого сходства топологической организации перечисленных структур. Они стабилизируются в циклооксигеназном пуле ЦОГ-1 и ЦОГ-2 благодаря водородным связям с Arg120, Tyr355, Tyr385, Met522, Ala527, His90, Arg513, Ser530, Val116, а также π - π - и T-стекинг-взаимодействиям с Tyr385, Trp387, Phe518. Соединения **3a–c,g**, которые, как установлено с использованием двух оценочных функций, стерически не соответствуют активному центру ЦОГ-1, располагаются на поверхности этого белка у входа в

Таблица 4. Результаты докинга в активные центры ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Соединение	ЦОГ-1		ЦОГ-2	
	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Количество докинг-решений в первом кластере	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Количество докинг-решений в первом кластере
Целекоксиб	-9.3/-9.4*	12	-10.27/-10.40*	20
Диклофенак	-8.41/-7.50	14	-7.55/-8.60*	10
Флурбипрофен	-8.01/-8.20*	19	-7.05/-8.80*	17
Арахидоновая кислота	-5.8/-6.00*	10	-6.45/-6.30*	10
3a	-/-**	-	-5.7/-5.30*	10
<i>(R,R)</i> - 3b	-/-**	-	-5.23/-7.20	10
<i>(R,S)</i> - 3b	-/-**	-	-4.52/-7.30	5
<i>(S,S)</i> - 3b	-/-**	-	-6.11/-7.60	10
3c	-/-**	-	-9.19/-7.00*	10
3d	-6.04/-***	8	-8.84/-6.70*	10
3e	-6.85/-***	8	-9.36/-6.80*	11
3f	-4.2/-***	6	-8.28/-6.50*	10
3g	-***	-	-7.72/-7.10*	10
Феназон	-6.25/-6.30*	18	-6.04/-7.40*	15
Ампирон	-6.78/-7.40*	20	-5.74/-7.00*	16
Пропифеназон	-7.06/-8.30*	19	-6.85/-8.40	15

* Решения докинга, найденные с использованием оценочной функции программы AutoDock Vina.

** Структуры, стерически не соответствующие активному центру ЦОГ, располагаются на поверхности белков.

активный центр. В ряде случаев при оценке стерической комплементарности моделируемых соединений с активным центром ЦОГ-1 (соединений **3d,e**) использование оценочных функций AutoDock 4.2 и AutoDock Vina приводило к принципиально разным результатам. Это связано с использованием различных алгоритмов поиска потенциально биоактивных конформаций в этих программах.

Наилучшее соответствие между решениями докинга, полученными в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina, как на уровне рассчитанных координат лигандов, так и их энергий связывания с белками наблюдалось для ингибиторов ЦОГ-2 (рис. 4b). Наибольшие расхождения в оценке координат и энергий связывания с белком при использовании этих двух программ наблюдалось для ингибиторов ЦОГ-1.

Сравнение численных значений свободных энергий связывания, позволяет предположить, что соединения **3c,f,g** с большой вероятностью будут селективными ингибиторами ЦОГ-2. В то же время соединения **3e**, феназон, 4-аминоантипирин (ампирон), пропифеназон, вероятно, будут неселективными ингибиторами изоформ ЦОГ, вызывая эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника.²⁰ Принципиальные расхождения в результатах молекулярного докинга, полученных с использованием оценочных функций в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina, не позволяют делать объективные выводы о селективности действий соединений **3d,e**. Из анализа свободных энергий связывания для соединения **3b** следует, что стереоизомерия не влияет на эффективность связывания этих лигандов с активными центрами изоформ ЦОГ. Вероятно, эти соединения в условиях *in vivo* будут оказывать терапевтический эффект в составе рацемических смесей.

Данные визуального анализа и табл. 4 позволяют заключить, что из серии сульфанилпроизводных ампирина **3a–g** только соединения **3c,f,g** обладают свойством селективных ингибиторов ЦОГ-2 конкурентного типа, сопоставимых по силе связывания с активными компонентами НПВС диклофенака, флурбипрофена и арахидоновой кислоты, которая является "естественным" субстратом изоформ ЦОГ. Следует ожидать, что соединение **3e** в условиях *in silico* будет неселективным ингибитором изоформ ЦОГ.

Таким образом, разработана методика "зеленого" синтеза сульфанилпроизводных ампирина на основе реакции тиометилирования 4-аминоантипирина с формальдегидом и тиолами. Этот метод реализуется в рамках концепции зеленой химии: атомная эффективность реагентов в однореакторной многокомпонентной реакции, отсутствие катализатора, протекание реакции при комнатной температуре в воде. Методом молекулярного докинга установлено, что *N,N*-бис(сульфанилметил)замещенные аминокантипирины – потенциально селективные ингибиторы ЦОГ-2 конкурентного типа, лидерами среди которых являются молекулы содержащие биссульфанильные фрагменты с циклогексильными, *para*-фтор- и *para*-гидроксибензильными заместителями.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V в суспензии вазелинового масла. УФ спектры зарегистрированы на UV/Vis-спектрофотометре Perkin Elmer precisely Lambda 750 в CHCl_3 в диапазоне длин волн 200–1000 нм с толщиной кюветы 1 см. Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400, гомо- (^1H – ^1H COSY) и гетероядерные (^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC) двумерные спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend III HD 500 (500 и 125 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно) с широкополосным градиентным датчиком (5 мм) в CDCl_3 или $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{15}N (50 МГц) и ^1H – ^{15}N HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend III HD 500 в CDCl_3 , внутренний стандарт MeNO_2 . ГХМС соединений **3b–e** зарегистрированы на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой Supelco 5 ms (60 м × 0.25 м × 0.25 мкм), газ носитель гелий. Температура инжектора и интерфейса 260 °С, ионного источника 200 °С. ГХМС соединения **3g** записан в режиме прямого ввода при ионизирующем излучении электронов с 70 эВ (температура ионизирующей камеры 250 °С, температура прямого ввода 110 °С). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Источником ультразвука служил ультразвуковой диспергатор марки Sonics & Materials VC 130 Vibra-Cell (рабочая частота 20 кГц), снабженный датчиком излучаемой акустической мощности и титановым излучателем стержневого типа, диаметр излучающей поверхности 6 мм. Для интенсификации реакции использована микроволновая печь марки Sinbo SMO 3650 (Китай) с выходной мощностью 700 Вт (частота магнетрона 2450 МГц). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-А), элюент циклогексан– CH_2Cl_2 – Me_2CO – EtOAc , 1:2:3:10 (соединения **3a,b,d,f**), циклогексан– CH_2Cl_2 – EtOAc , 1:2:10 (соединения **3c,e**) и циклогексан– CH_2Cl_2 – EtOAc – Me_2CO , 1:2:2:10 (соединение **3g**), проявление в парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Получение бис(сульфанилметил)замещенных ампиринов 3a–g (общая методика). Смесь 1 ммоль соответствующего тиола **2a–g** и 0.11 мл (1.5 ммоль) 37% водного раствора формальдегида перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляют 10 мл растворителя (H_2O или EtOH – CHCl_3 , 1:1), 0.1 г (0.5 ммоль) 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она (**1**). Смесь перемешивают при комнатной температуре с помощью механической мешалки в течение 4 ч. Образующийся продукт экстрагируют из H_2O при помощи CHCl_3 (2 × 10 мл). Экстракты CHCl_3 объединяют и сушат над CaCl_2 . Растворитель упаривают при пони-

женном давлении, полученное вещество очищают колоночной хроматографией.

4-(Бис{(2-гидроксиэтил)сульфанил}метил)амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3a). Выход 0.13 г (68%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 697 (C–S), 761, 911, 1047, 1138, 1312, 1592, 1650, 1733, 3067, 3377. УФ спектр, λ_{max} , нм: 281. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, CH_3); 2.63 (4H, т, $J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{SC}$); 2.99 (3H, с, CH_3); 3.52 (4H, к, $J = 6.4$, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4.37 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{S}$); 7.28–7.51 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.1 (CH_3); 33.2 (C-17,23); 36.7 (NCH_3); 55.9 (NCH_2S); 61.4 (C-18,24); 117.8 (C-4); 123.6, 123.7, 126.4, 129.5, 135.6 (C Ph); 152.9 (C-3); 162.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 383 $[\text{M}]^+$ (3), 215 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2]^+$ (27), 121 (29), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (15), 56 (100). Найдено, %: C 53.36; H 6.62; N 10.81; S 16.86. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 53.24; H 6.57; N 10.96; S 16.72.

2,2'-{[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино]бис(метандиилсульфандиил)}-дипропановая кислота (3b). Выход 0.18 г (82%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 700, 754 (C–S), 911, 1026, 1175, 1232, 1386, 1590 (C=C), 1621, 1730, 3063, 3441. УФ спектр, λ_{max} , нм: 282. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (6H, д, $J = 7.2$, 2CH_3); 2.05 (3H, с, CH_3); 3.01 (3H, с, CH_3); 3.76 (2H, к, $J = 6.4$, 2CH); 4.49 (2H, д, $J_{\text{AB}} = 7.2$, NCH_2S); 4.62 (2H, д, $J_{\text{AB}} = 7.2$, NCH_2S); 5.11 (1H, с, OH); 7.17–7.34 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.3 (CH_3); 19.3 (CH_3); 35.4 (NCH_3); 40.4 (C-17,22); 45.4 (NCH_2S); 107.8 (C-4); 124.7, 127.3, 129.2, 134.0 (C Ph); 151.3 (C-3); 160.9 (C=O); 173.8 (C-24,26). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 110.7 (N-14); 132.8 (N-2); 182.1 (N-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439 $[\text{M}]^+$ (3), 303 (62), 246 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}]^+$ (36), 214 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}_2]^+$ (67), 188 $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2]^+$ (8), 123 (25), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (22), 56 (100), 41 (7). Найдено, %: C 52.11; H 5.65; N 9.72; S 14.71. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C 51.92; H 5.73; N 9.56; S 14.59.

4-(Бис{(циклогексилсульфанил)метил}амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3c). Выход 0.19 г (83%), светло-желтый порошок, т. пл. 132–134 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 697 (C–S), 751, 855, 1028, 1122, 1270, 1556, 1645, 1731, 3074, 3444. УФ спектр, λ_{max} , нм: 281. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.33 (10H, м, CH_2); 1.53–1.58 (2H, м, CH_2); 1.68–1.71 (4H, м, 2CH_2); 1.94–1.96 (4H, м, 2CH_2); 2.22 (3H, с, CCH_3); 2.82–2.83 (2H, м, 2CHS); 3.00 (3H, с, NCH_3); 4.39 (4H, с, NCH_2S); 7.24–7.25 (1H, м, H Ph); 7.40–7.42 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 10.9 (CH_3); 25.9 (C-20,29); 26.2 (C-19,21,28,30); 33.7 (C-18,22,27,31); 36.6 (NCH_3); 42.1 (C-17,26); 54.1 (NCH_2S); 119.6 (C-4); 123.4, 126.2, 129.0, 135.2 (C Ph); 152.3 (C-3); 163.2 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 40.5 (N-14); 124.8 (N-2); 182.3 (N-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 459 $[\text{M}]^+$ (5), 215 $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{S}_2]^+$ (20), 121 $[\text{M}-\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OS}]^+$ (26), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (14), 56 (100). Найдено, %: C 65.44; H 8.23; N 9.01; S 14.11. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 65.32; H 8.11; N 9.14; S 13.95.

4-(Бис{(фенилсульфанил)метил}амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3d). Выход

0.20 г (91%), масло, кристаллизующееся при стоянии в желтые кристаллы, т. пл. 62–64 °C (CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 693 (C–S), 742, 908, 1025, 1085, 1137, 1255, 1343, 1593 (C=C), 1667, 3332, 3441. УФ спектр, λ_{max} , нм: 256, 285. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.83 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, с, CH_3); 4.85 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{S}$); 7.14–7.53 (15H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 10.5 (CH_3); 36.3 (NCH_3); 59.2 (NCH_2S); 118.2 (C-4); 123.7, 126.4, 126.5, 128.8, 129.1, 130.9, 134.8, 135.9 (C Ph); 151.5 (C-3); 162.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4), 215 $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{S}_2]^+$ (23), 121 $[\text{M}-\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}]^+$ (27), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (14), 56 (100). Найдено, %: C 66.98; H 5.68; N 9.31; S 14.47. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 67.08; H 5.63; N 9.39; S 14.33.

4-(Бис{(бензилсульфанил)метил}амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3e). Выход 0.18 г (75%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 698, 763 (C–S), 905, 1030, 1136, 1249, 1593 (C=C), 1667, 3028, 3333. УФ спектр, λ_{max} , нм: 286. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 3.00 (3H, с, CH_3); 3.84 (4H, с, $2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.40 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{S}$); 7.24–7.32 (11H, м, H Ph); 7.49–7.50 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.1 (CH_3); 34.8 (CH_2Ph); 36.5 (NCH_3); 54.9 (NCH_2S); 119.5, 123.7, 126.5, 126.9, 128.5, 128.9, 129.2, 135.1, 138.7 (C Ph); 151.4 (C-3); 163.2 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 37.6 (N-14); 125.4 (N-2); 181.3 (N-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475 $[\text{M}]^+$ (4), 215 $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{S}_2]^+$ (25), 123 $[\text{M}-\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OS}]^+$ (15), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (10), 56 (100). Найдено, %: C 68.31; H 6.19; N 8.97; S 13.61. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 68.18; H 6.15; N 8.83; S 13.48.

4-(Бис{(4-фторфенил)сульфанил}метил)амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3f). Выход 0.14 г (58%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 696, 758 (C–S), 828, 899, 1089, 1226, 1340, 1589 (C=C), 1668, 3092, 3447. УФ спектр, λ_{max} , нм: 284. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.89 (3H, с, CH_3); 2.82 (3H, с, CH_3); 4.76 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{S}$); 6.89–6.94 (4H, м, H Ar); 7.28–7.47 (9H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 10.5 (CH_3); 36.3 (NCH_3); 60.2 (NCH_2S); 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$), 123.4, 126.4, 129.1, 130.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$), 133.7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$), 134.8 (C Ar); 150.6 (C-3); 162.0 (д, $^1J_{\text{CF}} = 245.2$); 162.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483 $[\text{M}]^+$ (5), 215 $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{S}_2]^+$ (20), 121 $[\text{M}-\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{OS}]^+$ (25), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (17), 56 (100). Найдено, %: C 62.16; H 4.83; F 7.98; N 8.63; S 13.42. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 62.09; H 4.79; F 7.86; N 8.69; S 13.26.

4-(Бис{(4-гидроксифенил)сульфанил}метил)амино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (3g). Выход 0.16 г (67%), желтый порошок, т. пл. 92–94 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 695, 723 (C–S), 755, 895, 1097, 1230, 1267, 1575 (C=C), 1633, 3445. УФ спектр, λ_{max} , нм: 284. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.90 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, с, CH_3); 4.61 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{S}$); 6.68–6.70 (4H, м, H Ar); 7.21–7.30 (7H, м, H Ar); 7.45–7.49 (2H, м, H Ar); 9.69 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 10.8 (CH_3); 36.7 (NCH_3); 60.8 (NCH_2S); 116.3; 117.5 (C-4); 123.6, 126.3,

129.3, 134.5, 135.4 (C Ar); 151.3 (C-3); 157.6 (C-20,29); 162.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 479 $[M]^+$ (5), 410 (14), 215 $[M-C_{13}H_{12}S_2O_2]^+$ (22), 126 $[C_6H_6OS]^+$ (20), 93 $[C_6H_5O]^+$ (50), 77 $[C_6H_5]^+$ (41), 56 (100). Найдено, %: C 62.68; H 5.31; N 8.71; S 13.46. $C_{25}H_{25}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 62.61; H 5.25; N 8.76; S 13.37.

Молекулярный докинг бис(сульфанилметил)-замещенных ампиринов 3a–g как потенциальных ингибиторов проводят в циклооксигеназные центры изоформ ЦОГ с помощью программы Autodock 4.2²¹ и AutoDock Vina.²² Шифры моделируемых молекул ферментов в Банке белковых данных (PDB)²³ для ЦОГ-1 – 3n8x, для ЦОГ-2 – 1rxx. В те же активные центры для сравнения позиционируют структуры активных компонентов НПВС целекоксиба, флурбипрофена, диклофенака и "естественного" субстрата данных ферментов – арахидоновой кислоты.^{22f} Предварительно структуры всех лигандов построены и оптимизированы методом молекулярной механики при наложении силового поля MMFF94 в программе MarvinSketch версии 19.19.²⁴ Дальнейшую подготовку структур лигандов и макромолекул проводят в программе AutoDockTools.²¹ Первоначально все молекулы H_2O удаляют из структуры белков. Файлы белков и лигандов конвертируют в формат PDBQT-файла с добавлением недостающих атомов водорода и парциальных атомных зарядов, рассчитанных по методу Гастайгера.^{21,22}

Моделируемые лиганды помещают в трехмерный бокс размером 22 Å, рассчитанный в программе AutoDockTools. За центр бокса принимают положение референсных ингибиторов – активных компонентов НПВС целекоксиба, диклофенака, флурбипрофена и арахидоновой кислоты.

Для поиска наиболее оптимальных положений лигандов в активных центрах ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в программе AutoDock 4.2 используют Ламарковский генетический алгоритм и алгоритм локального поиска по идеологии Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно (Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (BFGS)).²⁵ В программе AutoDock Vina для поиска потенциально биоактивных конформаций использовали алгоритм локального поиска по идеологии BFGS. При поиске потенциально биоактивных конформаций с использованием оценочной функции программы AutoDock 4.2 угол внутреннего вращения вокруг всех одинарных связей в лигандах составляет 30°, перемещение молекул лигандов как целого в пространстве проводят также с углом 30° относительно исходных конформаций. В программе AutoDock Vina молекулярный докинг проводят с параметрами по умолчанию. За оптимальное решение поиска биоактивной конформации в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina принимают конформации лигандов, характеризующиеся минимальным значением оценочных функций. Оценку качества позиционирования лигандов в активных центрах изоформ ЦОГ характеризуют величиной RMSD, представляющей собой среднеквадратичное отклонение положения лиганда после докинга от его нативного положения в моделируемых белках. Решения докинга кластеризуют

на основе значения RMSD 2.0 Å. Значение RMSD, оцененное по результатам сопоставления рассчитанной методом молекулярного докинга координации активных компонентов этих НПВС с их нативным положением в циклооксигеназном пуле изоформ ЦОГ, находится в интервале 1.18–2.0 Å (табл. S3, файл дополнительных материалов), что свидетельствует о применимости оценочных функций программ AutoDock 4.2 и AutoDock Vina к моделированию ингибиторов изоформ ЦОГ (энергия связывания ΔE_{bind} 2.5 ккал/моль). В докинге молекулы белков – жесткие, в то время как молекулы лигандов – подвижные.

Рентгеноструктурный анализ соединений 3c,d выполнен при комнатной температуре (298 K) с использованием монохроматического графитового излучения $MoK\alpha$ (λ 0.71073 Å) на монокристаллическом дифрактометре Agilent Xcalibur (Eos, Gemini). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro.²⁶ Структуры 3c,d расшифрованы по программе ShelXT.²⁷ Все структуры уточнены МНК в полноматричном анизотропном приближении по программе SHELXL.²⁸ Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с фиксированными позиционными и температурными параметрами. Координаты атомов, длины связей, углы и тепловые параметры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1966864 (соединение 3c) и CCDC 1966863 (соединение 3d)).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР 1H и ^{13}C соединений 3a–g, сводные таблицы по прогнозу биологической активности и острой токсичности всех синтезированных соединений, а также полные кристаллографические данные соединений 3c,d, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 19-73-00070).

Результаты получены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант ФЦП № 2019-05-595-000-058) с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Агидель" Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Список литературы

- (a) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Ibragimov, A. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 1653. [Иzv. AN, Ser. хим. **2016**, 1653.] (b) Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero J. J.; Alvarez-Builla, J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 44. (c) Hooper, M. M.; DeBoef, B. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1077. (d) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- Ananikov, V. P.; Khemchyan, L. L.; Ivanova, Y. V.; Bukhtiyarov, V. I.; Sorokin, A. M.; Prosvirin, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Medved'ko, A. V.; Nuriev, V. N.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Koptuyug, I. V.; Kovtunov, K. V.; Zhivonitko, V. V.; Likholobov, V. A.; Romanenko, A. V.; Simonov, P. A.; Nenajdenko, V. G.; Shmatova, O. I.; Muzalevskiy, V. M.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F.; Morozov, O. S.;

- Dzhevakov, P. B.; Osipov, S. N.; Vorobyeva, D. V.; Topchiy, M. A.; Zotova, M. A.; Ponomarenko, S. A.; Borshev, O. V.; Luponosov, Yu. N.; Rempel, A. A.; Valeeva, A. A.; Stakheev, A. Yu.; Turova, O. V.; Mashkovsky, I. S.; Sysolyatin, S. V.; Malykhin, V. V.; Bukhtiyarova, G. A.; Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, 83, 885. [*Успехи химии* **2014**, 83, 885.]
3. Beletskaya, I. P.; Kustov, L. M. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 441. [*Успехи химии* **2010**, 79, 493.]
 4. Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9219.
 5. Vdovina, S. V.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77, 1017. [*Успехи химии* **2008**, 77, 1091.]
 6. (a) Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1363. (b) Khrustalev, D. P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 164. [*Журн. общ. химии* **2009**, 79, 166.]
 7. (a) Guo Y.; Zhong, S.; Wei L.; Wan, J.-P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2017. (b) Ахметова, В.; Ахмадиев, Н. *Каскадное амино-, окси- и тиометилирование дикарбонильных СН-кислот*; Lambert, 2017, с. 45.
 8. Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200.
 9. (a) Akhmadiev, N. S.; Akhmetova, V. R.; Boiko, T. F.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 344. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 344.] (b) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov L. M.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 742. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 806.]
 10. (a) Wei, W.; Keh, C. C. K.; Li, C.-J.; Varma, R. S. *Clean Techn. Environ. Policy* **2005**, 7, 62. (b) Khabibullina, G. R.; Fedotova, E. S.; Akhmetova, V. R.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G. *Mol. Diversity* **2016**, 20, 557. (c) Khabibullina, G. R.; Akhmetova, V. R.; Abdullin, M. F.; Tyumkina, T. V.; Khalilov L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3502. (d) Лысенко, Н. М. *Журн. орган. химии* **1974**, 10, 2049.
 11. Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012, с. 164.
 12. Levy, M. *Thorax* **2000**, 55, S72.
 13. Преч, Э.; Бюльманн, Ф.; Аффольтер, К. *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*; Мир: Москва, 2013, с. 119.
 14. Levy, G. C.; Lichter, R. L. *Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Wiley-Interscience: New York, 1979.
 15. http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer/index.html
 16. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 3.
 17. Palm, K.; Stenberg, P.; Luthman, K.; Artursson, P. *Pharm. Res.* **1997**, 14, 568.
 18. www.way2drug.com
 19. Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Glorizova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 444. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 483.]
 20. Лузина, Е. В. *Клиническая медицина* **2014**, 92(9), 21.
 21. (a) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell D. S.; Olson A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 2785. (b) Fuhrmann, J.; Rurainski, A.; Lenhof H.-P.; Neumann D. J. *Comput. Chem.* **2010**, 31, 1911. (c) Sharma, V.; Pattanaik, K. K.; Jayprakash, V.; Basu, A.; Mishra, N. *Bioinformation* **2009**, 4, 84. (d) Pagadala, N. S.; Syed, K.; Jack, T. *Biophys. Rev.* **2017**, 9, 91. (e) Герчиков, А. Я.; Васильев, М. Н.; Хайруллина, В. Р.; Цыпышева, И. П.; Зайцева, О. Е.; Зарудий, Ф. С. *Вестн. Башкир. ун-та* **2015**, 20, 1181. (f) Aksakal, F.; Shvets, N.; Khairullina, V.; Dimoglo, A. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2016**, 16, 579. (g) Wang, R.; Lai, L.; Wang, S. J. *Comput.-Aided Mol. Des.* **2002**, 16, 11.
 22. (a) Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 455. (b) Jaghoori, M. M.; Altena, A. J. V.; Bleijlevens, B.; Olabarriaga, S. D. *6th International Workshop on Science Gateways* **2014**, 24. (c) Xu, W.; Lucke, A. J.; Fairlie, D. P. *J. Mol. Graph. Model.* **2015**, 57, 76. (d) Wang, Z.; Sun, H.; Yao, X.; Li, D.; Xu, L.; Li, Y.; Tian, S.; Hou, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 12964. (e) Vieira, T. F.; Magalhaes, R. P.; Sousa, S. F. *Front. Drug, Chem. Clin. Res.* **2019**, 2. DOI: 10.15761/FDCCR.1000118. (f) Bartuzi, D.; Kaczor, A. A.; Targowska-Duda, K. M.; Matosiuk, D. *Molecules* **2017**, 22, 340.
 23. <https://www.rcsb.org/>
 24. <https://chemaxon.com/>
 25. Dias, R.; Filguera De Azevedo, W., Jr. *Curr. Drug Targets* **2008**, 9, 1040.
 26. *CrysAlis PRO*; Agilent Technologies Ltd.: Yarnton, 2014.
 27. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
 28. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.