

УДК 547.551.525.211.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-*N*-{4-[(1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)СУЛЬФАМОИЛ]ФЕНИЛ}- 1-ФЕНИЛПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДОВ И ИХ СОЛЕЙ

© 2019 г. В. Л. Гейн^а*, О. В. Бобровская^а, А. А. Русских^а, В. В. Новикова^а, О. Н. Гейн^а,
Ю. Н. Карпенко^а, С. В. Чащина^б, М. В. Дмитриев^б, А. Н. Янкин^с

^а Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

^б Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

^с Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 15 ноября 2018 г.

После доработки 15 ноября 2018 г.

Принято к печати 22 ноября 2018 г.

Реакцией 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}бут-2-енамидов с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте синтезированы 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды, при обработке которых эквимолярным количеством нитрата серебра в среде этанол–ДМФА (2:1) получены их серебряные соли. Натриевые соли 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов синтезированы в среде метанол–ДМФА (1:1) с метоксидом натрия. Изучена анальгетическая, противовоспалительная и противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: пиразол-3-карбоксамиды, серебряные и натриевые соли пиразол-3-карбоксамидов, анальгетическая активность, противовоспалительная активность, противомикробная активность

DOI: 10.1134/S0044460X19040073

Ранее нами были получены пиразол-3-карбоксамиды, содержащие в положении 3 гетероциклической системы 4-ацетиламиносульфонил-фенильный заместитель [1]. Однако реакции солеобразования по сульфамидной группе вышеуказанных пиразол-3-карбоксамидов с ионами серебра, натрия и других металлов не были изучены.

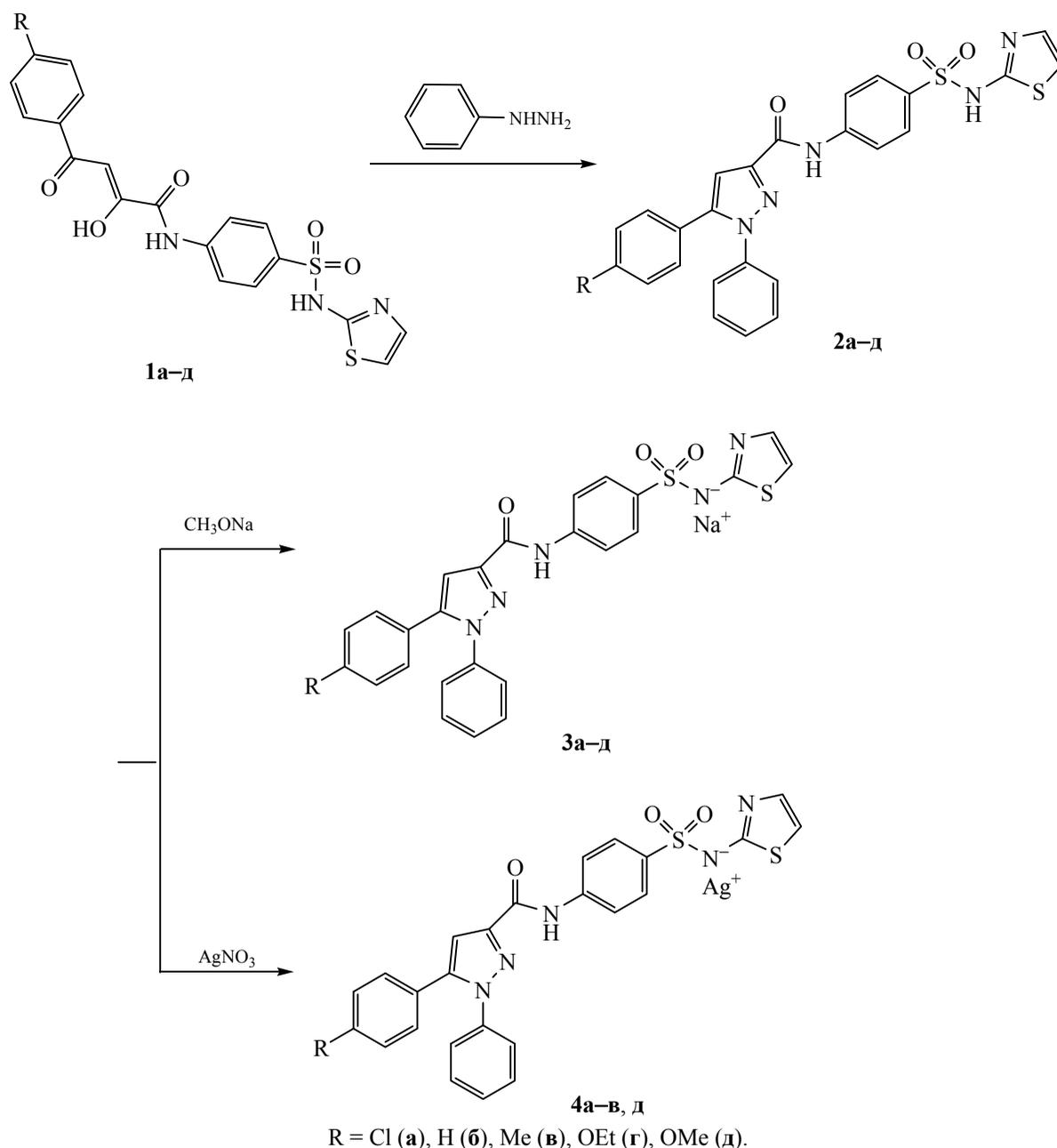
С целью синтеза биологически активных производных пиразол-3-карбоксамидов с сульфамидным фрагментом, а также в продолжение работ по их химической модификации представляло интерес получить пиразол-3-карбоксамиды, содержащие фрагмент 2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазола, который входит в структуру известного лекарственного средства сульфатиазола натрия (норсульфазола натрия) [2]. Характерной особенностью сульфатиазола натрия является его растворимость в воде, что может увеличить водорастворимость гетероциклов, имеющих фрагмент 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазола. Поэтому введение

(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоильного фрагмента в структуру пиразол-3-карбоксамидов предоставляло возможность получения не только натриевых солей, но и серебряных, а соответственно, и возможность усиления противомикробного действия, так как известны соли серебра сульфаниламидных лекарственных средств, такие как Аргосульфат (серебряная соль сульфатиазола) и Дермазин (серебряная соль сульфадиазина), которые применяются в медицинской практике [2].

В связи с этим нами были синтезированы 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды **2a–d** и изучено их взаимодействие с метоксидом натрия и нитратом серебра.

Соединения **2a–d** образуются при кипячении ранее полученных (2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}бут-2-енамидов **1a–d** [3] с фенилгидразином в течение 2 ч в среде ледяной уксусной кислоты (схема 1).

Схема 1.

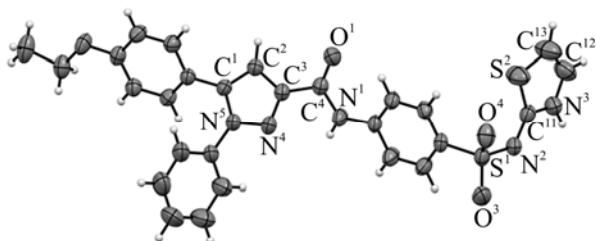


Соединения **2а–д** представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, диоксане, нерастворимые в этаноле и воде.

В ИК спектрах соединений **2а–д** наблюдаются полосы валентных колебаний аминогрупп ($3493\text{--}3242\text{ см}^{-1}$), амидной карбонильной группы ($1693\text{--}1673\text{ см}^{-1}$), SO_2 -группы ($1320\text{--}1310, 1152\text{--}1125\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **2а–д** присутствуют

сигналы ароматических протонов (6.78–8.02 м. д.), протонов C^5H и C^4H тиазольного цикла (6.75–6.83 и 7.09–7.25 м. д. соответственно, $J_{5,4} = 4.50\text{--}4.65\text{ Гц}$), протона C^4H пиразольного цикла (7.02–7.18 м. д.), групп CONH (10.30–10.53 м. д.) и SO_2NH (12.40–12.78 м. д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

В масс-спектрах соединений **2а–г** присутствует пик молекулярного иона, подтверждающий предполагаемую структуру.



Общий вид молекулы соединения **2г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

5-Арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды **2а–д** в отличие от исходных соединений **1а–д** не дают характерного красного окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа(III), что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Для установления пространственного строения соединений **2а–д** медленной кристаллизацией из смеси диоксан–уксусная кислота (1:1) нами был получен монокристалл соединения **2г** и проведен его рентгеноструктурный анализ (см. рисунок). Соединение **2г** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Длины связей и валентные углы принимают обычные для соответствующих атомов значения. Пиразольный и тиазольный циклы плоские в пределах 0.01 и 0.02 Å соответственно. Кратные связи в обоих гетероциклах ожидаемо делокализованы. В кристалле молекулы связаны в centrosymmetric димеры посредством водородных связей $N^3-H^3 \cdots N^2$ $[-1-x, 2-y, 1-z]$; N^3-H^3 0.93(3), $H^3 \cdots N^2$ 1.94(3), $N^3 \cdots N^2$ 2.865(4) Å, угол $N^3-H^3-N^2$ 168(3)°. За счет водородной связи $N^1-H^1 \cdots O^4$ $[1+x, y, z]$ димеры образуют бесконечные двухрядные цепи, вытянутые вдоль направления *a* элементарной ячейки; N^1-H^1 0.81(3), $H^1 \cdots O^4$ 2.47(3), $N^1 \cdots O^4$ 3.065(4) Å, угол $N^1-H^1-O^4$ 131(2)°.

5-Арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамиды **2а–д**, содержащие (1,3-тиазол-2-ил)сульфамоильный фрагмент, могут находиться в двух таутомерных формах **А** и **Б** (схема 2).

По данным РСА, наиболее вероятно существование соединений в кристаллическом состоянии в форме **Б**. Согласно данным ЯМР 1H , соединения **2а–д** в растворе $DMCO-d_6$ существуют преимущественно в форме **А**.

Известно, что химическая модификация соединений путем образования солей с металлами может привести к получению водорастворимых веществ [4], появлению новых видов активности и значительному усилению биологического действия, поэтому, несомненно, перспективными являются ранее неисследованные реакции пиразол-3-карбоксамидов с метоксидом натрия и нитратом серебра.

Установлено, что при добавлении к теплomu раствору 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **2а–д** в среде метанол–ДМФА (1:1) эквимолярного количества 0.2 М. раствора метоксида натрия и дальнейшем удалении растворителя образуются натриевые соли 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **3а–д** (схема 1).

Соединения **3а–д** представляют собой кристаллические вещества белого или слегка желтоватого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, этаноле и в воде.

В ИК спектрах соединений **3а–д** наблюдаются полосы валентных колебаний аминогруппы (3476–3242 cm^{-1}), амидной карбонильной группы (1693–

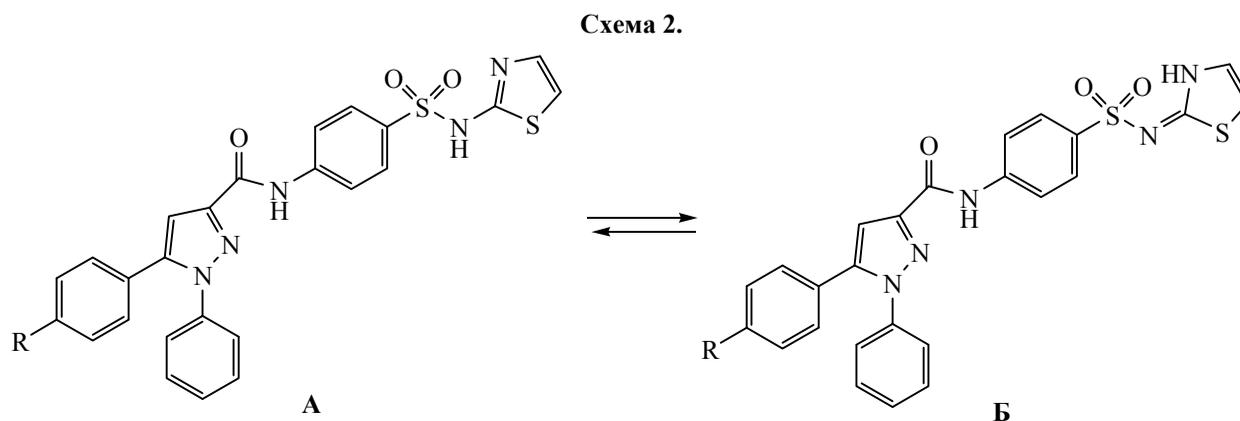


Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **2а–в**, **3а–д**

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	<i>p</i> по сравнению с контролем	<i>p</i> по сравнению с эталоном
2а	16.36±1.80	<0.05	<0.05
2б	16.02±2.44	<0.05	>0.05
2в	18.73±4.36	<0.05	<0.05
3а	14.42±3.11	>0.05	>0.05
3б	18.41±3.02	<0.05	<0.05
3в	23.58±10.49	<0.001	<0.05
3г	17.03±1.64	<0.05	<0.05
3д	16.84±1.58	<0.05	<0.05
Метамизол натрия (анальгин)	12.60±1.20	<0.05	–
Контроль	11.30±0.90	–	–

1666 см⁻¹), SO₂-группы (1329–1314, 1150–1128 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **3а–д** присутствуют сигналы ароматических протонов (6.88–7.98 м. д.), протонов C⁵H и C⁴H тиазольного цикла (6.53–6.75 и 6.96–7.18 м. д. соответственно, *J*_{5,4} 4.0–4.4 Гц), протона C⁴H пиразольного цикла (6.84–7.19 м. д.), протона группы CONH (10.17–10.74 м. д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений **3а–д** является отсутствие сигнала протона группы SO₂NH в области 12.40–12.78 м. д.

В масс-спектрах соединений **3а–д** присутствует пик молекулярного иона, подтверждающий указанную структуру.

Продолжая исследовать реакции солеобразования по сульфамидной группе 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов, нами были синтезированы их серебряные соли. Было установлено, что при добавлении к горячему раствору 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **2а–в**, **д** в среде этанол–ДМФА (2:1) эквимолярного количества нитрата серебра (2%-ный раствор в этаноле) образуются серебряные соли 5-арил-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов **4а–в**, **д** (схема 1).

Соединения **4а–в**, **д** представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые при нагревании в диметилформамиде,

диметилсульфоксиде, ледяной уксусной кислоте и нерастворимые в воде, этаноле, изопропанол.

В ИК спектрах соединений **4а–в**, **д** наблюдаются полосы валентных колебаний аминогруппы (3499–3300 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1688–1681 см⁻¹), SO₂-группы (1319–1317, 1141–1140 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **4а–в**, **д** присутствуют сигналы ароматических протонов (6.88–7.97 м. д.), протонов C⁵H и C⁴H тиазольного цикла (6.86–6.87 и 7.18–7.19 м. д. соответственно, *J*_{5,4} 3.9 Гц), протона C⁴H пиразольного цикла (7.04–7.14 м. д.), протона группы CONH (10.25–10.29 м. д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений **4а–в**, **д**, также как и соединений **3а–д**, является отсутствие сигнала протона группы SO₂NH в области 12.40–12.78 м. д.

Полученные соединения **2а–в**, **3а–д** были исследованы на наличие анальгетической активности. Результаты испытаний представлены в табл. 1. Исследования показали, что все синтезированные соединения, за исключением производного **3а**, при внутривенном введении проявляют анальгетическую активность по тесту «горячая пластинка» в дозе 50 мг/кг, достоверно увеличивая время пребывания подопытных животных на нагретой поверхности по сравнению с контролем. При этом изученные соединения оказались более эффективными по сравнению с эталоном сравнения метамизолом натрия

Таблица 2. Противовоспалительная активность соединений **2а–в**, **3а–в**

Соединение	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
2а	1.34±0.03	1.43±0.02	6.8±1.8 ^{а,б,в}	89.70
2б	1.58±0.08	1.87±0.12	19.6±8.2 ^{а,б}	70.52
2в	1.45±0.09	1.81±0.13	25.8±9.2 ^{а,б}	61.20
3а	1.52±0.08	1.77±0.04	17.8±7.1 ^{а,б}	73.23
3б	1.45±0.05	2.02±0.08	39.3±2.2 ^{а,б}	40.90
3в	1.36±0.04	1.69±0.11	24.5±7.6 ^{а,б}	63.16
Нимесулид	1.54±0.06	1.53±0.07	12.1±2.3	81.70
Метамизол натрия (анальгин)	0.94±0.07	1.60±0.08	71.6±9.8	7.72
Контроль	0.77±0.05	1.26±0.08	66.5±10.2	–

^а $p < 0.05$ по сравнению с контролем. ^б $p < 0.05$ по сравнению с метамизолом натрия. ^в $p < 0.05$ по сравнению с нимесулидом.

(анальгином). Наиболее выраженная анальгетическая активность обнаружена у соединения **3в**.

Соединения **2а–в**, **3а–в** были также изучены на наличие противовоспалительной активности. Результаты испытаний представлены в табл. 2. В

результате проведенных экспериментов установлено, что все полученные соединения проявляют выраженную противовоспалительную активность, достоверно снижая прирост объема стопы после введения флогогенного агента по сравнению с контролем. Активность всех исследованных

Таблица 3. Противомикробная активность соединений **2а–д**, **3а–в**, **4а–в**, **д**

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
2а	500.0	1000.0	1000.0
2б	>1000.0	1000.0	1000.0
2в	1000.0	1000.0	>1000.0
2г	1000.0	1000.0	1000.0
2д	1000.0	1000.0	>1000.0
3а	1000.0	1000.0	1000.0
3б	>1000.0	1000.0	1000.0
3в	500.0	1000.0	1000.0
4а	7.8	2.0	1.0
4б	15.6	3.9	1.0
4в	31.2	7.8	2.0
4д	15.6	2.0	1.0
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	–
Флуконазол	–	–	2.0–>64.0 ^а

^а Данные работы [5].

Таблица 4. Антибактериальная активность соединения 4а

Соединение	МПК, мкг/мл						
	<i>P. vulgaris</i> №НХ 19/222	<i>K. pneumoniae</i> №5055 NCTC	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. abony</i> №103/39	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>B. cereus</i> ATCC 10702
4а	3.9	3.9	7.8	15.6	2.0	31.2	15.6
Диоксидин (1%-ный раствор)	7.8	15.6	500.0	7.8	500.0	500.0	31.2

соединений значительно превосходит действие метамизола натрия и сопоставима с эффектом нимесулида, за исключением соединения 3б. Наиболее эффективно уменьшает развитие воспалительного отека соединение 2а, достоверно (при $p < 0.05$) превышая соответствующие показатели нимесулида.

Синтезированные соединения 2а–д, 3а–в, 4а–в, д были исследованы на наличие противогрибковой и антибактериальной активности. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653. Результаты испытаний представлены в табл. 3. Пиразол-3-карбоксамиды 2а–д и их натриевые соли 3а–в обладают низкой противомикробной активностью. Введение в структуру пиразол-3-карбоксамидов ионов серебра с образованием серебряных солей 4а–в, д приводит к резкому усилению биологического действия в отношении изучаемых культур. Соединение 4а, проявившее высокую антибактериальную активность, было подвергнуто углубленному исследованию в отношении других типовых штаммов бактерий Государственной коллекции патогенных микроорганизмов *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* №5055 NCTC, *Proteus vulgaris* №НХ 19/222, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella abony* №103/39, *Bacillus cereus* ATCC 10702. Результаты испытаний представлены в табл. 4. Установлено, что соединение 4а обладает высокой антибактериальной активностью, превышающей активность эталона сравнения (1%-ный раствор диоксида), в отношении *Proteus vulgaris* №НХ 19/222, *Klebsiella pneumoniae* №5055 NCTC, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990; в отношении остальных изученных штаммов данное соединение проявляет среднюю антибактериальную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), Bruker Avance III HD (400 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu (Япония) в КВг. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker micrOTOF. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2г выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [МоК α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [6]. Сингония кристалла ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, $M = 545.62$) триклинная, пространственная группа $P-1$, $a = 8.1680(11) \text{ \AA}$, $b = 10.4424(13) \text{ \AA}$, $c = 15.6117(19) \text{ \AA}$, $\alpha = 84.769(10)^\circ$, $\beta = 77.099(11)^\circ$, $\gamma = 79.392(11)^\circ$, $V = 1274.0(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1.422 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.254 \text{ мм}^{-1}$. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [7] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [8] с графическим интерфейсом OLEX2 [9]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0623$, $wR_2 = 0.1377$ [для 3834 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.1008$, $wR_2 = 0.1688$ (для всех 5893 независимых отражений), $S = 1.050$. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1856231).

N-{4-[(1,3-Тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамид (2а). К суспензии 0.01 моля (2Z)-2-гидрокси-4-оксо-

N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-4-(4-хлорфенил)бут-2-енамида **1a** в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.012 моля фенилгидразина. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–уксусная кислота (2:1). Выход 3.65 г (68%), т. пл. 220–222°C (EtOH–AcOH, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400 (NH), 1682 (CON), 1313, 1148 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.79 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.7$ Гц), 7.18 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.19 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.7$ Гц), 7.29–7.99 м (13H, CH_{Ar}), 10.31 с (1H, CONH), 12.44 уш. с (1H, SO₂NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 536.0614 [M]⁺, 558.0430 [$M + Na - H$]⁺, 574.0170 [$M + K - H$]⁺. Найдено, %: C 56.13; H 3.34; N 13.15; S 12.05. C₂₅H₁₈ClN₅O₃S₂. Вычислено, %: C 56.02; H 3.38; N 13.07; S 11.96.

Соединения **2б**–**д** получали аналогично.

N-{4-[(1,3-Тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1,5-дифенилпиразол-3-карбоксамид (**2б**). Выход 3.82 г (76%), т. пл. 215–217°C (EtOH–AcOH, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3493, 3274 (NH), 1673 (CON), 1320, 1148 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.78 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.7$ Гц), 7.14 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.17 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.7$ Гц), 7.27–7.99 м (14H, CH_{Ar}), 10.30 с (1H, CONH), 12.45 уш. с (1H, SO₂NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 502.0989 [$M + H$]⁺, 524.0808 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 59.72; H 3.86; N 13.91; S 12.86. C₂₅H₁₉N₅O₃S₂. Вычислено, %: C 59.86; H 3.82; N 13.96; S 12.79.

5-(4-Метилфенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамид (**2в**). Выход 4.02 г (78%), т. пл. 230–232°C (EtOH–AcOH, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3347, 3242 (NH), 1688 (CON), 1310, 1125 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH₃), 6.83 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.5$ Гц), 7.14 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.25 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.5$ Гц), 7.17–8.02 м (13H, CH_{Ar}), 10.53 с (1H, CONH), 12.78 уш. с (1H, SO₂NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 538.0955 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 60.45; H 4.05; N 13.65; S 12.52. C₂₆H₂₁N₅O₃S₂. Вычислено, %: C 60.57; H 4.11; N 13.58; S 12.44.

N-{4-[(1,3-Тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамид (**2г**). Выход 4.31 г (79%), т. пл. 240–242°C (EtOH–AcOH, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3337 (NH), 1693 (CON), 1314, 1149 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 6.9$ Гц), 4.02 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 6.9$ Гц), 6.83 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.7$ Гц), 7.11 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.25 д (1H, C⁴H_{тиазол},

$J = 4.7$ Гц), 6.89–8.02 м (13H, CH_{Ar}), 10.51 с (1H, CONH), 12.67 уш. с (1H, SO₂NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 546.1251 [$M + H$]⁺, 568.1074 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 59.27; H 4.21; N 12.88; S 11.68. C₂₇H₂₃N₅O₄S₂. Вычислено, %: C 59.43; H 4.25; N 12.84; S 11.75.

5-(4-Метоксифенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамид (**2д**). Выход 4.14 г (78%), т. пл. 251–253°C (EtOH–AcOH, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3336 (NH), 1692 (CON), 1312, 1152 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.70 с (3H, CH₃O), 6.75 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.6$ Гц), 7.02 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.09 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.6$ Гц), 6.78–7.95 м (13H, CH_{Ar}), 10.35 с (1H, CONH), 12.40 уш. с (1H, SO₂NH). Найдено, %: C 58.87; H 4.05; N 13.23; S 12.00. C₂₆H₂₁N₅O₄S₂. Вычислено, %: C 58.74; H 3.98; N 13.17; S 12.06.

Натриевая соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамид (**3a**). К теплому раствору 0.005 моля *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамид **2a**, полученному нагреванием в смеси метанол–ДМФА (1:1), приливали эквимольное количество 0.2 М. раствора метоксида натрия, раствор упаривали при комнатной температуре досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.70 г (61%), т. пл. 320–322°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3476 (NH), 1673 (CON), 1319, 1141 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.55 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.0$ Гц), 7.02 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.0$ Гц), 7.19 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.29–7.89 м (13H, CH_{Ar}), 10.26 с (1H, CONH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 558.0428 [M]⁺, 580.0243 [$M + Na - H$]⁺. Найдено, %: C 53.66; H 3.01; N 12.65; S 11.40. C₂₅H₁₇ClN₅NaO₃S₂. Вычислено, %: C 53.81; H 3.07; N 12.55; S 11.49.

Соединения **3б**–**д** получали аналогично.

Натриевая соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1,5-дифенилпиразол-3-карбоксамид (**3б**). Выход 1.70 г (65%), т. пл. 300°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443 (NH), 1666 (CON), 1317, 1144 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.53 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.0$ Гц), 7.01 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.0$ Гц), 7.14 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.28–7.92 м (14H, CH_{Ar}), 10.74 с (1H, CONH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 546.0632 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 57.47; H 3.39; N 13.30; S 12.19. C₂₅H₁₈N₅NaO₃S₂. Вычислено, %: C 57.35; H 3.47; N 13.38; S 12.25.

Натриевая соль 5-(4-метилфенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамида (3в). Выход 1.53 г (57%), т. пл. 298–300°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3346, 3242 (NH), 1687 (CON), 1329, 1128 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH₃), 6.75 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 7.11 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.18 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 7.16–7.98 м (13H, CH_{Ar}), 10.33 с (1H, CONH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 538.0970 [$M + H$]⁺, 560.0793 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 57.99; H 3.80; N 13.12; S 11.99. C₂₆H₂₀N₅NaO₃S₂. Вычислено, %: C 58.09; H 3.75; N 13.03; S 11.93.

Натриевая соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-этоксифенил)-пиразол-3-карбоксамида (3г). Выход 1.62 г (57%), т. пл. 250–252°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 (NH), 1693 (CON), 1314, 1149 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.0$ Гц), 4.02 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 7.0$ Гц), 6.58 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 7.05 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 7.06 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 6.88–7.90 м (13H, CH_{Ar}), 10.23 с (1H, CONH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 568.1081 [$M + H$]⁺, 590.0906 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 57.21; H 3.87; N 12.40; S 11.37. C₂₇H₂₂N₅NaO₄S₂. Вычислено, %: C 57.13; H 3.91; N 12.34; S 11.30.

Натриевая соль 5-(4-метоксифенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамида (3д). Выход 1.63 г (59%), т. пл. 250–252°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3339 (NH), 1691 (CON), 1315, 1150 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.72 с (3H, CH₃O), 6.63 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 6.84 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 6.96 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 4.4$ Гц), 7.04–7.90 м (13H, CH_{Ar}), 10.17 с (1H, CONH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 554.0906 [$M + H$]⁺, 576.0727 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: C 56.55; H 3.60; N 12.56; S 11.67. C₂₆H₂₀N₅NaO₄S₂. Вычислено, %: C 56.41; H 3.64; N 12.65; S 11.58.

Серебряная соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамида (4а). К горячему раствору 0.005 моля *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенил-5-(4-хлорфенил)пиразол-3-карбоксамида **2а** в 30–35 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.005 моля нитрата серебра в этаноле (2%-ный раствор). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов нитрата серебра этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили. Выход 2.15 г (67%), т. пл. 217–219°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3494, 3376 (NH), 1688 (CON), 1319,

1141 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.86 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.14 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.19 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.25–7.96 м (13H, CH_{Ar}), 10.29 с (1H, CONH). Найдено, %: C 46.82; H 2.64; N 10.97; S 9.91. C₂₅H₁₇AgClN₅O₃S₂. Вычислено, %: C 46.71; H 2.67; N 10.89; S 9.98.

Соединения **4б, в, д** получали аналогично.

Серебряная соль *N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1,5-дифенилпиразол-3-карбоксамида (4б). Выход 2.16 г (71%), т. пл. 219–221°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3499, 3312 (NH), 1681 (CON), 1318, 1140 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.87 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.11 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.19 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.24–7.97 м (14H, CH_{Ar}), 10.29 с (1H, CONH). Найдено, %: C 49.42; H 2.93; N 11.41; S 10.45. C₂₅H₁₈AgN₅O₃S₂. Вычислено, %: C 49.35; H 2.98; N 11.51; S 10.54.

Серебряная соль 5-(4-метилфенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамида (4в). Выход 2.11 г (68%), т. пл. 220–222°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1685 (CON), 1317, 1140 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH₃), 6.86 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.07 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.19 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.14–7.95 м (13H, CH_{Ar}), 10.26 с (1H, CONH). Найдено, %: C 50.05; H 3.30; N 11.28; S 10.23. C₂₆H₂₀AgN₅O₃S₂. Вычислено, %: C 50.17; H 3.24; N 11.25; S 10.30.

Серебряная соль 5-(4-метоксифенил)-*N*-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамида (4д). Выход 2.04 г (64%), т. пл. 214–216°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3494, 3372 (NH), 1688 (CON), 1319, 1141 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.75 с (3H, CH₃O), 6.86 д (1H, C⁵H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 7.04 с (1H, C⁴H_{пиразол}), 7.18 д (1H, C⁴H_{тиазол}, $J = 3.9$ Гц), 6.88–7.95 м (13H, CH_{Ar}), 10.25 с (1H, CONH). Найдено, %: C 48.79; H 3.21; N 10.88; S 9.93. C₂₆H₂₀AgN₅O₄S₂. Вычислено, %: C 48.91; H 3.16; N 10.97; S 10.04.

Анальгетическую активность соединений **2а–в, 3а–д** определяли методом термического раздражения «горячая пластинка» на беспородных мышах (самках) массой 25–30 г [10]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр). Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C

металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа (облизывания и отдергивания задних лап, прыжков, либо попытки выпрыгнуть), измеряемая в секундах. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 1%-ный крахмальный раствор. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) в дозе 50 мг/кг, введенный аналогично исследуемым соединениям. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [11].

Противовоспалительную активность соединений **2а–в**, **3а–в** изучали на белых нелинейных крысах обоего пола массой 220–270 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0.1 мл 1%-ного водного раствора каррагинина в заднюю лапу животного [10]. Объем стопы у крыс измеряли онкометрически до опыта и через 3 ч после введения каррагинина. Исследуемые соединения вводили внутривенно через атравматичный металлический зонд в виде взвеси в 1%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения флогогенного агента. Эталонами сравнения служили метамизол натрия (анальгин) и нимесулид в дозе 50 мг/кг, вводимые аналогично изучаемым соединениям. Статистическую обработку проводили по методу Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [11]. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения отека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы.

Противогрибковую и антибактериальную активность полученных соединений **2а–д**, **3а–в**, **4а–в**, **д** определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [10]. Исследуемые соединения массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10^3 мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в

питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали бульон Хоттингера, для определения противогрибковой активности – бульон Сабуро. Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Для определения антибактериальной активности использовали типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила $(2-5) \times 10^5$ КОЕ/мл (для бактерий), $(2-5) \times 10^4$ КОЕ/мл (для грибов). В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (для грибов), $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (для бактерий). Оценку роста бактерий проводили визуально через 20–24 ч инкубирования, антимикотическую активность – на 40–48 ч и 70–72 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин. Фунгистатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием флуконазола.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсных центров «Методы анализа состава вещества» и «Магнитно-резонансные методы исследования» и Образовательного центра по направлению «Химия» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Селиверстов Г.В., Слепухин П.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 2. С. 272; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Seliverstov G.V.,

- Slepukhin P.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 2. P. 300. doi 10.1134/S107036321602016X
2. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. С. 824.
 3. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Петухова Н.Н.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 2. С. 338; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Russkikh A.A., Petukhova N.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 2. P. 334. doi 10.1134/S1070363218020238
 4. *Бобровская О.В., Гейн В.Л., Селиверстов Г.В., Чащина С.В., Дмитриев М.В.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 12. С. 1957; *Bobrovskaya O.V., Gein V.L., Seliverstov G.V., Chashchina S.V., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 12. P. 2776. doi 10.1134/S1070363217120040
 5. *Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., Castelo-Branco D.S.C.M., Paiva M.A.N., Leite J.J.G., Lima D.T., Monteiro A.J., Sidrim J.J.C., Rocha M.F.G.* // Med. Mycology. 2013. Vol. 51. N 1. P. 53. doi 10.3109/13693786.2012.692489
 6. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
 7. *Palatinus L., Chapuis G.* // J. Appl. Crystallogr. 2007. Vol. 40. P. 786. doi 10.1107/S0021889807029238.
 8. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C) 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
 9. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
 10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепяхина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
 11. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963. С. 81.

Synthesis and Biological Activity of 5-Aryl-*N*-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)-sulfamoyl]phenyl}-1-phenylpyrazole-3-carboxamides and Their Salts

V. L. Gein^a*, O. V. Bobrovskaya^a, A. A. Russkikh^a, V. V. Novikova^a, O. N. Gein^a,
Yu. N. Karpenko^a, S. V. Chashchina^b, M. V. Dmitriev^b, and A. N. Yankin^c

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

^b Perm State National Research University, Perm, Russia

^c St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Received November 15, 2018; revised November 15, 2018; accepted November 22, 2018

Reaction of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-*N*-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenyl}but-2-enamides with phenylhydrazine in glacial acetic acid afforded 5-aryl-*N*-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenyl}-1-phenylpyrazole-3-carboxamides, which were converted into silver salts when treated with an equimolar amount of silver nitrate in ethanol–DMF (2:1). 5-Aryl-*N*-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenyl}-1-phenylpyrazole-3-carboxamides sodium salts were synthesized by reacting with sodium methoxide methanol–DMF (1:1). Analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activity of the compounds obtained was studied.

Keywords: pyrazole-3-carboxamides, silver and sodium salts of pyrazole-3-carboxamides, analgesic activity, anti-inflammatory activity, antimicrobial activity