

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛ-4-АРИЛ-2- $\{4-[(4,6\text{-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ})\text{СУЛЬФАМОИЛ}]$ ФЕНИЛАМИНО $\}$ -4-ОКСОБУТ- 2-ЕНОАТОВ И ИХ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ

© 2020 г. В. Л. Гейн^{a,*}, О. В. Бобровская^a, Е. А. Машкина^a, В. В. Новикова^a,
Р. Р. Махмудов^b, А. Н. Янкин^c, С. Е. Данилов^d, Е. А. Хволис^a,
В. Д. Белоногова^a, Д. К. Гуляев^a

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

^c Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

^d Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 27 декабря 2019 г.

После доработки 27 декабря 2019 г.

Принято к печати 12 января 2020 г.

Реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидином в смеси уксусная кислота–этанол (1:1) синтезированы новые метил-(2Z)-4-арил-2- $\{4-[(4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил})\text{сульфамоил}]$ фениламино $\}$ -4-оксобут-2-еноаты, при взаимодействии которых с нитратом серебра в среде этанол–ДМФА (2:1) образуются соответствующие соли. Изучена противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: метил-(2Z)-4-арил-2- $\{4-[(4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил})\text{сульфамоил}]$ фениламино $\}$ -4-оксобут-2-еноаты, 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин (сульфадимидин), серебряные соли, противомикробная активность

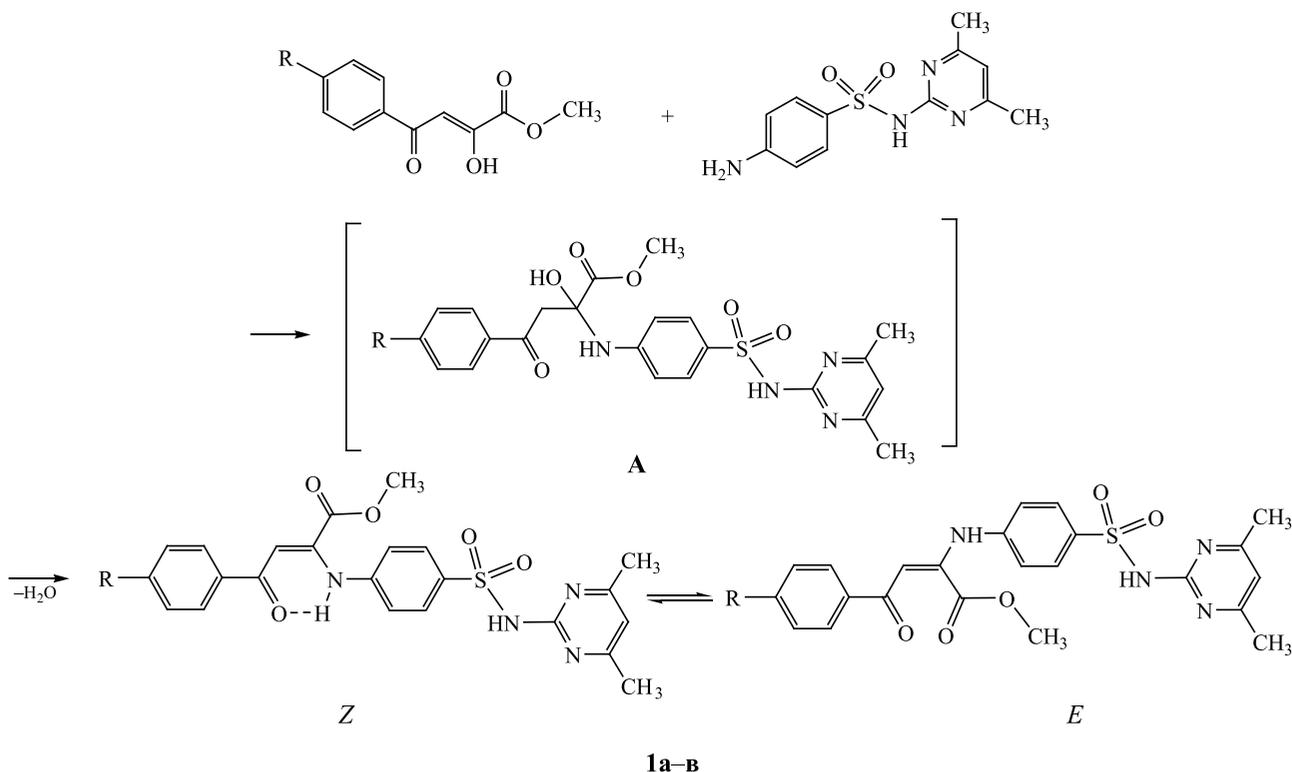
DOI: 10.31857/S0044460X20050108

В последние годы модификация молекул известных лекарственных средств является одним из направлений поиска новых биологически активных соединений. На роль таких объектов можно рассматривать бензолсульфониламиды, которые используются как лекарственные средства, обладающие антибактериальной, антисептической, диуретической, гипогликемической и другими видами биологической активности [1]. Ранее нами были синтезированы соединения, содержащие в своем составе остатки сульфаниламидов, таких как стрептоцид, сульфацил, сульгин, норсульфазол, сульфадимезин [2–9], получены натриевые соли пирроло[3,4-с]пиразол-3-онов [10] и пиразол-3-карбоксамидов [11], а также их серебряные соли [11, 12].

Однако реакции солеобразования по сульфамидной группе енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот с ионами серебра и других металлов не были изучены. С целью синтеза ранее неизвестных енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, их дальнейшей химической модификации и исследования противомикробной активности взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидином в смеси уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1 осуществлен синтез новых метил-(2Z)-4-арил-2- $\{4-[(4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил})\text{сульфамоил}]$ фениламино $\}$ -4-оксобут-2-еноатов **1a–в** (схема 1).

Реакция протекает по механизму, описанному ранее в работах [4, 6, 8]. На первой стадии арома-

Схема 1.



R = Cl (**1a**), NO₂ (**1b**), Br (**1v**).

тическая аминогруппа сульфадимидина присоединяется по двойной связи α -карбонильной группы исходного метилового эфира ароилпировиноградной кислоты с образованием промежуточного соединения **A** (карбиноламина), дегидратация которого приводит к соединениям **1a–в** (схема 1).

Соединения **1a–в** – ярко-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этаноле, изопропанол, диоксане, уксусной кислоте и не растворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1a–в** присутствуют полосы валентных колебаний аминогрупп (3211–3207 см⁻¹), сложноэфирной и кетонной карбонильных групп (1745–1742 и 1618–1600 см⁻¹), SO₂-группы (1350–1346, 1158 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **1a–в** кроме сигналов ароматических протонов присутствуют синглеты двух CH₃-групп пиримидинового цикла при 2.26 м. д., трех метоксильных протонов CH₃O (3.76–3.87 м. д.), протона C⁵H пиримидинового цикла (6.62–6.63 м. д.), метинового протона в области 6.73–6.75 м. д., протонов аминогрупп NH_E (10.06–10.08 м. д.) и NH_Z (11.64–11.70 м. д.), уширенный

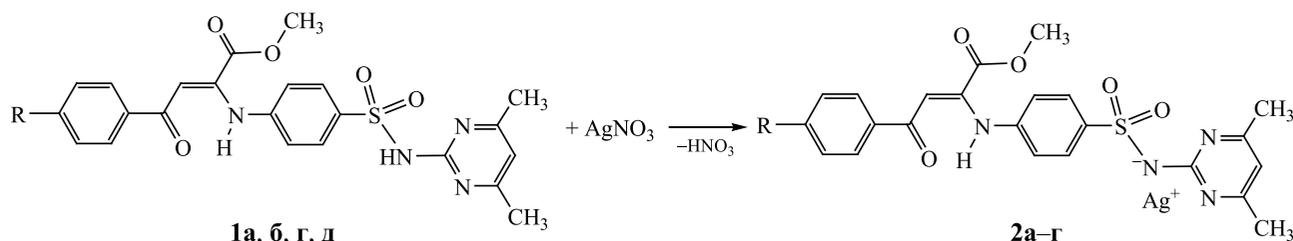
синглет протона SO₂NH группы (11.88–11.90 м. д.). По данным ЯМР ¹H, соединения **1a–в** существуют в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов протона группы NH на *Z*-форму приходится ~ 76–90%, на *E*-форму ~ 10–24%.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **1b** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метоксигруппы (53.63) и карбонильной группы (186.94).

В масс-спектре соединения **1b** присутствует пик молекулярного иона с m/z 512.1239 [$M + H$]⁺, подтверждающий указанную структуру.

С целью модификации структуры метил-(2*Z*)-4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов, приводящей к соединениям, обладающим противомикробной активностью, были получены их серебряные соли **2a–г**. Последние образуются при добавлении к горячему раствору метил-(2*Z*)-4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов **1a, б**,

Схема 2.



R = Cl (**2a**), NO₂ (**2б**), C₂H₅O (**2в**), CH₃O (**2г**).

г, д в среде этанол–ДМФА (2:1) эквимольного количества серебра нитрата (2%-ный раствор в этаноле) (схема 2). Синтез исходных (2Z)-4-арил-2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл]-фениламино}-4-оксобут-2-еноатов **1г, д** описан ранее [8].

Соединения **2а–г** – желтые кристаллические вещества, растворимые при нагревании в ДМСО, ДМФА, ледяной уксусной кислоте и не растворимые в этаноле, изопропанол, воде.

В ИК спектрах соединений **2а–г** присутствуют полосы валентных колебаний аминогруппы (3432–3115 см⁻¹), сложноэфирной и кетонной карбонильных групп (1744–1729 и 1629–1619 см⁻¹), SO₂-группы (1375–1315, 1141–1140 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **2а–г**, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют синглеты двух CH₃-групп пиримидинового цикла при 2.33–2.37 м. д., трех метоксильных протонов CH₃O (3.74–3.76 м. д.), протона C⁵H пиримидинового цикла (6.54–6.64 м. д.), метинового протона в области 6.69–6.74 м. д., протонов

аминогрупп NH_E (10.01–10.23 м. д.) и NH_Z (11.67–11.79 м. д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H полученных соединений **2а–г** является отсутствие сигнала протона группы SO₂NH в области 11.88–11.90 м. д. По данным ЯМР ¹H, соединения **2а–г** могут существовать в виде Z- и E-изомеров с преобладанием Z-формы (**2а, б**), а также в виде Z-изомеров (**2в, г**). Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов протона группы NH на Z-форму приходится ~ 70–100%, на E-форму ~ 0–30%.

В масс-спектре соединения **2в** присутствует пик молекулярного иона с m/z 617.0724 [M]⁺, 639.0408 [M + Na – H]⁺, 657.0469 [M + K + H]⁺, подтверждающий указанную структуру.

Синтезированные соединения **1а–в, 2а–г** были исследованы на наличие антибактериальной и противогрибковой активности. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **1а–в, 2а–г**

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> NCTC 885-653
1а	1000.0	500.0	1000.0
1б	1000.0	500.0	1000.0
1в	1000.0	1000.0	1000.0
2а	0.75	1.5	31,2
2б	5.9	2.5	31,2
2в	4.0	1.5	62.5
2г	5.9	1.25	31.2
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	–
Флуконазол	–	–	2.0→64.0 ^а

^а Данные работы [13].

Таблица 2. Противомикробная активность соединения **2a**

Соединение	МПК, мкг/мл				
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>S. abony</i> №103/39	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>B. cereus</i> ATCC 10702
2a	15.6	125.0	62.5	31.2	31.2
Диоксидин (1%-ный раствор)	500.0	500.0	7.8	500.0	31.2

6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653 в двух повторах. Результаты испытаний представлены в усредненном виде в табл. 1. Как видно из представленных данных, метил-(2Z)-4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноаты **1a–в** обладают низкой противомикробной активностью. Введение в структуру **1a–в** ионов серебра с образованием серебряных солей **2a–г** приводит к резкому усилению противомикробного действия в отношении изучаемых культур.

Соединение **2a**, 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, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella abony* №103/39, *Bacillus cereus* ATCC 10702. Результаты испытаний представлены в табл. 2. В результате проведенных экспериментов установлено, что соединение **2a** обладает высокой антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, в отношении остальных изученных штаммов данное соединение проявляет среднюю антибактериальную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance III HD (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III HD (100 МГц) в ДМСО- d_6 . ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu (Япония) в KBr. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спек-

трометре Bruker micrOTOF. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноат (1a). К 2.78 г (0.01 моль) 2-(4-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидина, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.40 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорбензоилпириновинной кислоты, растворенного в 15 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.21 г (64%), т. пл. 120–122°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3207 (NH), 1742 ($\text{CO}_{\text{эфир}}$), 1618 ($\text{CO}_{\text{кетон}}$), 1348, 1158 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.26 с (6H, CH_3), 3.76 с (3H, COOCH_3), 6.63 с (1H, C^5H), 6.75 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.16–8.02 м (8H, CH_{Ar}), 10.06 с (0.2H, NH_E), 11.64 с (0.8H, NH_Z), 11.88 уш. с (1H, SO_2NH). Найдено, %: C 55.04; H 4.27; N 11.21; S 6.47. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.14; H 4.23; N 11.18; S 6.40.

Соединения **1b**, **в** получали аналогично.

Метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-нитрофенил)-4-оксобут-2-еноат (1b). Выход 3.63 (71%), т. пл. 125–127°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3209 (NH), 1745 ($\text{CO}_{\text{эфир}}$), 1600 ($\text{CO}_{\text{кетон}}$), 1346, 1158 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.26 с (6H, CH_3), 3.87 с (3H, COOCH_3), 6.62 с (1H, C^5H), 6.73 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.07–8.33 м (8H, CH_{Ar}), 10.08 с (0.24H, NH_E), 11.70 с (0.76H, NH_Z), 11.90 уш. с (1H, SO_2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.00 (CH_3), 53.63 (CH_3O), 53.81, 99.32, 120.69, 120.84, 124.18, 124.40, 124.51, 129.37, 129.73, 129.91, 130.40, 143.25, 150.07, 150.66, 186.94 (CO). Масс-спектр

(HRMS-ESI), m/z : 512.1239 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 54.13; H 4.08; N 13.78; S 6.16. $C_{23}H_{21}N_5O_7S$. Вычислено, %: C 54.01; H 4.14; N 13.69; S 6.27.

Метил-(2Z)-4-(4-бромфенил)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноат (1в). Выход 3.76 г (69%), т. пл. 139–141°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3211 (NH), 1742 ($CO_{эфир}$), 1617 ($CO_{кетон}$), 1350, 1158 (SO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.26 с (6H, CH_3), 3.76 с (3H, $COOCH_3$), 6.62 с (1H, C^5H), 6.75 с (1H, $CH=$), 7.17–8.02 м (8H, CH_{Ar}), 10.07 с (0.1H, NH_E), 11.65 с (0.9H, NH_Z), 11.88 уш. с (1H, SO_2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.91 (CH_3), 52.57 (CH_3O_E), 53.24 (CH_3O_Z), 95.08, 98.53, 111.68, 113.49, 119.72, 119.98, 125.97, 126.85, 131.45, 131.84, 136.76, 137.43, 142.69, 147.29, 148.73, 156.10, 164.12, 165.46, 167.11, 185.97 (CO_E), 189.06 (CO_Z). Найдено, %: C 50.77; H 3.84; N 10.21; S 5.94. $C_{23}H_{21}BrN_4O_5S$. Вычислено, %: C 50.65; H 3.88; N 10.27; S 5.88.

Серебряная соль метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (2а). К горячему раствору 2.50 г (0.005 моль) метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата **1а** в 30–35 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) приливали горячий раствор 0.85 г (0.005 моль) серебра нитрата в 42.5 мл этанола (2%-ный раствор). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата этанолом и водой, сушили, снова промывали этанолом и сушили. Выход 1.88 г (62%), т. пл. 268–270°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3432 (NH), 1738 ($CO_{эфир}$), 1619 ($CO_{кетон}$), 1375, 1140 (SO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.37 с (6H, CH_3), 3.76 с (3H, $COOCH_3$), 6.57 с (1H, C^5H), 6.73 с (1H, $CH=$), 7.11–8.09 м (8H, CH_{Ar}), 10.01 с (0.3H, NH_E), 11.75 с (0.7H, NH_Z). Найдено, %: C 45.31; H 3.37; N 9.30; S 5.21. $C_{23}H_{20}AgClN_4O_5S$. Вычислено, %: C 45.45; H 3.32; N 9.22; S 5.28.

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

Серебряная соль метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-нитрофенил)-4-оксобут-2-еноата (2б). Выход 2.19 г (71%), т. пл. 222–224°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3115 (NH), 1744 ($CO_{эфир}$), 1625

($CO_{кетон}$), 1347, 1141 (SO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.33 с (6H, CH_3), 3.76 с (3H, $COOCH_3$), 6.64 с (1H, C^5H), 6.74 с (1H, $CH=$), 7.20–8.33 м (8H, CH_{Ar}), 10.23 с (0.3H, NH_E), 11.79 с (0.7H, NH_Z). Найдено, %: C 44.78; H 3.31; N 11.26; S 5.10. $C_{23}H_{20}AgN_5O_7S$. Вычислено, %: C 44.67; H 3.26; N 11.33; S 5.19.

Серебряная соль метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бут-2-еноата (2в). Выход 2.16 г (70%), т. пл. 270–272°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH), 1729 ($CO_{эфир}$), 1628 ($CO_{кетон}$), 1316, 1141 (SO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.35 т (3H, CH_3CH_2O , $J = 7.0$ Гц), 2.35 с (6H, CH_3), 3.74 с (3H, $COOCH_3$), 4.13 к (2H, CH_3CH_2O , $J = 7.0$ Гц), 6.55 с (1H, C^5H), 6.69 с (1H, $CH=$), 6.94–8.04 м (8H, CH_{Ar}), 11.67 с (1H, NH_Z). Масс спектр (HRMS-ESI), m/z : 617.0724 $[M]^+$, 639.0408 $[M + Na - H]^+$, 657.0469 $[M + K + H]^+$. Найдено, %: C 48.50; H 4.12; N 9.15; S 5.26. $C_{25}H_{25}AgN_4O_6S$. Вычислено, %: C 48.63; H 4.08; N 9.07; S 5.19.

Серебряная соль метил-(2Z)-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еноата (2г). Выход 2.23 г (74%), т. пл. 266–268°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3357 (NH), 1733 ($CO_{эфир}$), 1629 ($CO_{кетон}$), 1315, 1140 (SO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.37 с (6H, CH_3), 3.76 с (3H, $COOCH_3$), 3.87 с (1H, CH_3O), 6.54 с (1H, C^5H), 6.70 с (1H, $CH=$), 6.98–8.04 м (8H, CH_{Ar}), 11.67 с (1H, NH_Z). Найдено, %: C 47.88; H 3.79; N 9.37; S 5.35. $C_{24}H_{23}AgN_4O_6S$. Вычислено, %: C 47.77; H 3.84; N 9.29; S 5.31

Противогрибковую и антибактериальную активность полученных соединений **1а–в**, **2а–г** определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [14]. 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 $26 \pm 1^\circ\text{C}$ (для грибов), $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (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.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (заявка на развитие материально-технической базы СПбГУ №33402376) с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Ресурсный Образовательный Центр по направлению химия», «Методы анализа состава вещества», «Оптические и лазерные методы исследования» и «Магнитно-резонансные методы исследования».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1206 с.
2. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Ситникова А.А.* // *ЖОХ.* 2014. Т. 84. Вып. 4. С. 548; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Sitnikova A.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 84. N 4. P. 629. doi 10.1134/S1070363214040045
3. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Ковтоногова И.В., Новикова В.В.* // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 4. С. 588; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Kovtonogova I.V., Novikova V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 4. P. 833. doi 10.1134/S1070363215040106
4. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Ковтоногова И.В., Белоногова В.Д., Данилов Ю.Л., Насакин О.Е., Казанцева М.И.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 12. С. 1771; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Kovtonogova I.V., Belonogova V.D., Danilov Yu.L., Nasakin O.E., Kazantseva M.I.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 12. P. 1764. doi 10.1134/S1070428016120083
5. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Ковтоногова И.В., Селиверстов Г.В., Русских А.А., Белоногова В.Д., Анисимова А.Г., Ягонцева Т.А.* // *Бутлеровск. сообщ.* 2016. Т. 48. Вып. 12. С. 26; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Kovtonogova I.V., Seliverstov G.V., Russkikh A.A., Belonogova V.D., Anisimova A.G., Yagontseva T.A.* // *Butlerov Commun.* 2016. Vol. 48. N 12. P. 26.
6. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В.* // *ЖОрХ.* 2017. Т. 53. Вып. 6. С. 881; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 6. P. 898. doi 10.1134/S1070428017060148
7. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Гейн Л.Ф.* // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. Вып. 11. С. 1703; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Gein L.F.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 11. P. 1692. doi 10.1134/S1070428014110268
8. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В., Махмудов Р.Р., Белоногова В.Д.* // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 914; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V., Makhmudov R.R., Belonogova V.D.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1095. doi: 10.1134/S1070363218060087
9. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Дмитриев М.В., Янкин А.Н.* // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. № 5. С. 693; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Russkikh A.A., Dmitriev M.V., Yankin A.N.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N. 5. P. 602. doi 10.1134/S107042801905004X
10. *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
11. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Гейн О.Н., Карпенко Ю.Н., Чащина С.В., Дмитриев М.В., Янкин А.Н.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89.

- № 4. С. 542; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Rus-sikh A.A., Novikova V.V., Gein O.N., Karpenko Yu.N., Chashchina S.V., Dmitriev M.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 4. P. 680. doi 10.1134/S1070363219040078
12. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Селиверстов Г.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р. Пат. РФ 2698328 (2019).
13. 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
14. 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. Лепахина, 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.

Synthesis and Antimicrobial Activity of Methyl (2Z)-4-Aryl-2-{4-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfamoyl]phenylamino}-4-oxobut-2-enoates and Their Silver Salts

V. L. Gein^{a,*}, O. V. Bobrovskaya^a, E. A. Mashkina^a, V. V. Novikova^a, R. R. Makhmudov^b, A. N. Yankin^c, S. E. Danilov^d, E. A. Hvolis^a, V. D. Belonogova^a, and D. K. Gulyaev^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State Natsional Research University, Perm, 614990 Russia

^c National Research University ITMO, St. Petersburg, 197101, Russia

^d St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received December 27, 2019; revised December 27, 2019; accepted January 12, 2020

By the reaction of methyl esters of aroylpyruvic acids with 2-(4-aminobenzenesulfamido)-4,6-dimethylpyrimidine in a mixture of acetic acid–ethanol (1:1) the new methyl (2Z)-4-aryl-2-{4-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfamoyl]phenylamino}-4-oxobut-2-enoates were synthesized, which interact with silver nitrate in ethanol–DMF (2:1) to form their silver salts. The antimicrobial activity of the compounds was studied.

Keywords: methyl (2Z)-4-aryl-2-{4-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfamoyl]phenylamino}-4-oxobut-2-enoates, 2-(4-aminobenzenesulfamido)-4,6-dimethylpyrimidine (sulfadimidine), silver salts, antimicrobial activity