

На правах рукописи



**Шпиловских Сергей Александрович**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ  
ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(ТИОФЕН-2-ИЛ)ИМИНО-3*H*-ФУРАН-2-ОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре природных и биологически активных соединений Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент  
**Рубцов Александр Евгеньевич**

Официальные оппоненты: **Беленький Леонид Исаакович**,  
доктор химических наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений ФГБУН  
Институт органической химии им.  
Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**Мажуга Александр Георгиевич**,  
доктор химических наук, доцент,  
доцент кафедры органической химии  
Химического факультета ФГБОУ ВО  
«Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный  
университет имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина»

Защита состоится « 17 » июня 2016 года в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, на сайте Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат разослан « 21 » апреля 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 501.001.97,  
кандидат химических наук



Синикова Н.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Одной из фундаментальных проблем органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе, в качестве лекарственных препаратов. В то же время современная медицина имеет постоянную потребность в появлении новых лекарств. Эта проблема связана с созданием новых методов синтеза функционализированных и способных к дальнейшей модификации соединений, включающих в свою структуру фармакофорные группы и фрагменты. С этой точки зрения значительный интерес представляют 3-имин-3*H*-фуран-2-оны благодаря наличию в их структуре нескольких электронодефицитных атомов, легкости раскрытия фуранового кольца и возможности введения в молекулу различных фармакофорных или дополнительно функционализированных групп в качестве заместителей при иминном атоме азота, а также в пятом положении кольца. Одной из таких групп может выступать 2-аминотиофен Гевальда по нескольким причинам: во-первых, как показывает анализ литературных данных количество исследований в области поиска биологически активных соединений среди веществ, полученных на основе аминотиофена Гевальда, с каждым годом возрастает, а среди продуктов превращений найдены вещества, обладающие различными видами активности; во-вторых, аминотиофены Гевальда всегда несут в своей структуре дополнительную электронодефицитную группу в третьем положении; кроме этого возможно создание большой библиотеки аминотиофенов по реакции Гевальда из легкодоступных соединений в одностадийном синтезе. В связи с этим, работа в области синтеза и изучения химических свойств высоко реакционноспособных гетероциклов иминофуранового ряда, содержащих в своей структуре фрагмент аминотиофена Гевальда, и получение на их основе биологически активных веществ является актуальной.

**Степень разработанности темы исследования.** К настоящему времени существует ограниченное количество работ в области 3-имино-3*H*-фуран-2-онов, выполненных преимущественно сотрудниками Пермского университета и посвященных в основном синтезу изучаемых гетероциклов. В настоящей работе проведены исследования, касающиеся превращений 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с наиболее доступным набором нуклеофильных реагентов, что позволяет на основе результатов данной работы и результатов, полученных ранее в полной мере предсказывать направление тех или иных реакций и структуру конечных продуктов.

**Цель работы.** Основной целью работы было изучение возможностей 3-тиенилимино-3*H*-фура-2-онов в синтезе биологически активных соединений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) разработка методов синтеза широкого ряда 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов простыми, доступными и легко воспроизводимыми методами; 2) изучение химических свойств полученных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов в реакциях с *ОН*, *NH*, *СН* нуклеофильными реагентами и продуктов их превращений; 3) проведение первичных биологических испытаний полученных веществ с целью поиска биологически активных соединений.

**Научная новизна.** Впервые осуществлен синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Установлено, что в реакциях с *ОН* и *NH* нуклеофилами 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны выступают в качестве ацилирующих агентов, приводя к единственным продуктам атаки нуклеофила по лактонному карбонилу фуранового цикла - соответствующим производным 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Показано, что взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с широким рядом гидразинов приводит к продуктам рециклизации - пиридазинонам. Впервые показано, что взаимодействие с эфирами и амидами цианоксусной кислоты может протекать с образованием трех продуктов реакции при использовании различных условий, в том числе дополнительно задействовав в последовательном каскаде циклизаций сложноэфирную или нитрильную группу в третьем положении тиофена. Проведена оптимизация последней реакции, которая позволяет в зависимости от условий получать любое из требуемых веществ, а также показаны потенциальные возможности модификации полученных продуктов. При проведении биологических испытаний рядов полученных соединений на такие виды активности как: антицеллюлярная, противовоспалительная, противомикробная, гипогликемическая обнаружены вещества, не уступающие препаратам, используемым в медицине. Впервые установлена математическая зависимость антицеллюлярной активности ряда 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот от их структуры.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлены основные направления реакций 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с нуклеофильными реагентами, что позволяет прогнозировать строение продуктов аналогичных превращений. Разработаны легко воспроизводимые и масштабируемые методы синтеза неописанных ранее: 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов, алкиловых эфиров 4-арил-4-оксо-2-(тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, *N*-замещенных амидов 4-арил-4-оксо-2-(тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, 5-арил-5-гидрокси-3-(тиофен-2-иламино)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, 6-арил-4-(тиофен-2-иламино)пиридазин-3(2*H*)-онов, производных 5-амино-2-оксопирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-3-карбоновых кислот, производных 2-амино-4-оксо-1-(тиофен-2-ил)пиррол-3-карбоновых кислот, производных 4,7-диоксо-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-3-карбоновых кислот. Обнаружены вещества, обладающие различными видами биологической активности, которые были запатентованы, а ряд патентов был коммерциализирован (номера регистрации лицензионных договоров и договора об отчуждении исключительного права в федеральной службе интеллектуальной собственности, патентов и товарных знаков № РД0149350 и № РД0149390 от 06.06.2014, № РД0087164 от 19.09.2011, № РД0088484 от 12.10.2011, № РД0165701 от 23.01.2015).

**Методология и методы исследования.** В рамках проведенных исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов реакции. Для установления строения синтезированных соединений использованы современные методы анализа структуры, состава и чистоты: спектроскопия ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, масс-спектрометрия, ультра-

высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией соответствующих 2-оксо-2-(тиофен-2-ил)амино-бут-2-еновых кислот в присутствии водоотнимающих средств.
2. Изучение взаимодействий 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с *ОН*, *NH*, *СН* нуклеофилами.
3. Изучение биологической активности синтезированных соединений и исследование математической зависимости «структура-активность».

**Личный вклад автора.** Состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, в планировании и выполнении химических экспериментов, записи ЯМР и ИК спектров, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Все полученные данные подтверждены с помощью использования современных приборов для определения структуры и контроля чистоты получаемых соединений.

Результаты работы доложены на: международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (Москва, 2009), II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), XIII молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста (Москва, 2010), III международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), XVI молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), III международном научном симпозиуме «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), международном конгрессе по гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015).

**Публикации результатов работы:** По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 6 научных статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 4 патента РФ на изобретения, статьи в сборниках и тезисы докладов, представленных на международных и отечественных научных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемой литературы. Работа содержит 182 ссылки на литературные источники, 5 таблиц и 20 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

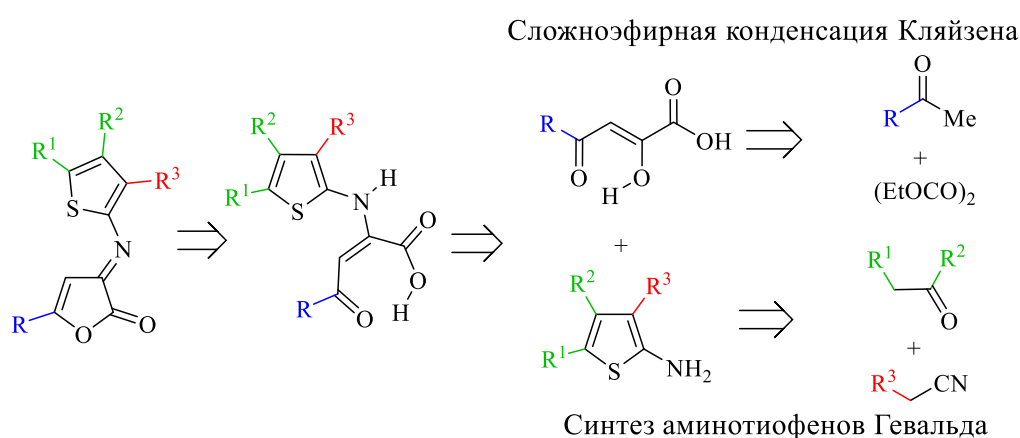
### Глава 1. Литературный обзор.

Обобщены и систематизированы последние достижения в области химии *N*-замещенных 3-имино-3*H*-фуран-2-онов в период с 2003 по 2015 год.

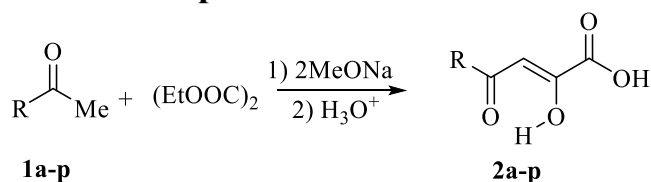
### Глава 2. Синтез и химические превращения 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов (обсуждение результатов)

#### Синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов

На наш взгляд из всех описанных способов синтеза 3-имино-3*H*-фуран-2-онов наиболее универсальный способ, позволяющий варьировать заместители в пятом положении фуранового кольца и при иминном атоме азота, заключается в циклизации 2-иминопроизводных 2,4-диоксобутановых кислот.

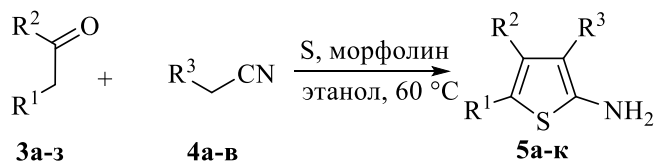


Для осуществления данного ретросинтетического пути по синтезу 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов нами по известным методикам были получены ацилпировиноградные кислоты **2а-р**



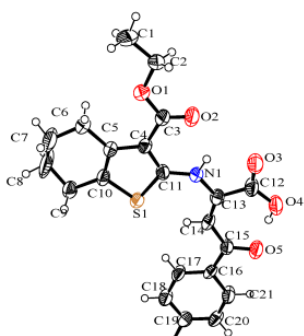
**1,2:** R=Ph(**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**г**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**д**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**е**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ж**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**з**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**и**), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**к**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**л**), 2-нафтил(**м**), 2-фурил(**н**), 5-метил-2-фурил(**о**), 2-тиенил(**п**), стирил(**р**).

и различные аминотифены Гевальда **5а-к**, используемые в дальнейшем как соединения с аминофункцией.



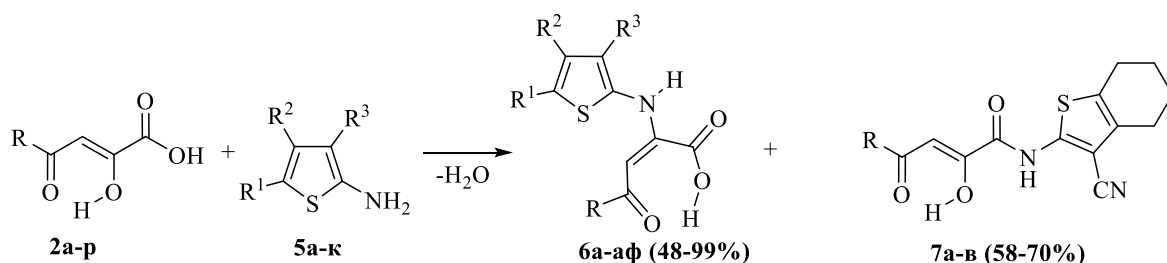
**3:** R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(**а**), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Me(**б**), R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(**в**), R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph(**г**), R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me(**д**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph(**е**), R<sup>1</sup>=Bn, R<sup>2</sup>=Ph(**ж**), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph(**з**). **4:** R<sup>3</sup>=COOEt(**а**), CONH<sub>2</sub>(**б**), CN(**в**). **5:** R<sup>3</sup>=COOEt, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(**а**), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Me(**б**), R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(**в**), R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph(**г**), R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me(**д**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph(**е**), R<sup>1</sup>=Bn, R<sup>2</sup>=Ph(**ж**), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph(**з**); R<sup>3</sup>=CONH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(**и**); R<sup>3</sup>=CN, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(**к**).

## Синтез замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот



**Рис. 1.** Общий вид молекулы соединения **6ж**

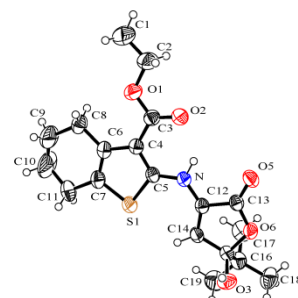
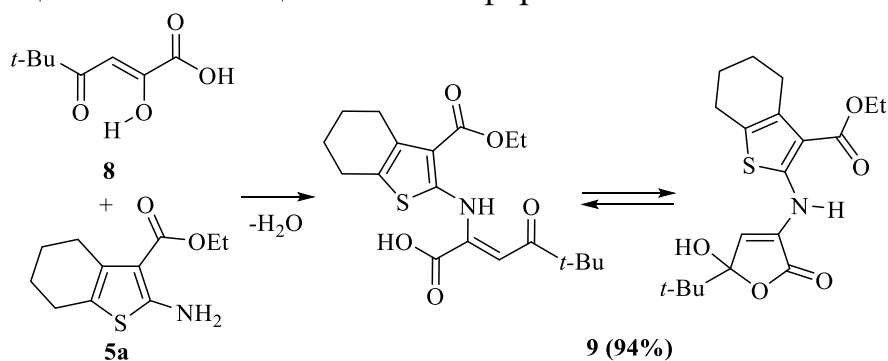
При изучении взаимодействия 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **2а-р** с замещенными 2-аминотиофенами **5а-к** в этаноле при 80 °С нами были получены 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **6а-ас**, но в случае взаимодействия с 2-аминотиофеном **5к**, который содержит нитрильную группу в 3 положении гетероцикла, в аналогичных условиях были выделены только соответствующие *N*-тиенил амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **7а-в**. Однако введение в реакцию каталитических количеств трифторуксусной кислоты и замена растворителя на толуол позволило с высоким выходом получить необходимые 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **6ат-аф**.



**6:** R<sup>3</sup>=COOEt, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R=Ph(**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**г**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**д**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**е**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ж**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**з**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**и**), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**к**), 2-нафтил(**л**), 2-фурил(**м**), 5-метил-2-фурил(**н**), 2-тиенил(**о**), стирил(**п**); R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Me, R=Ph(**р**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**с**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**т**), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**у**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ф**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**х**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ц**), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ч**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ш**), 2-фурил(**щ**), 2-тиенил(**ы**); R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R=Ph(**э**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ю**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**я**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph, R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аа**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аб**), R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me, R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ав**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ар**); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph, R=Ph(**ад**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ае**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аж**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аз**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аи**), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ак**), 2-тиенил(**ал**); R<sup>1</sup>=Bn, R<sup>2</sup>=Ph, R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ам**); R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph, R=Ph(**ан**); R<sup>3</sup>=CONH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R=Ph(**ао**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ап**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ар**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ас**); R<sup>3</sup>=CN, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R=Ph(**ат**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ау**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**аф**).

**7:** R=Ph(**а**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-ClOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**).

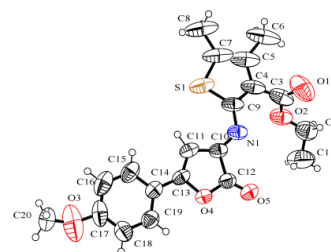
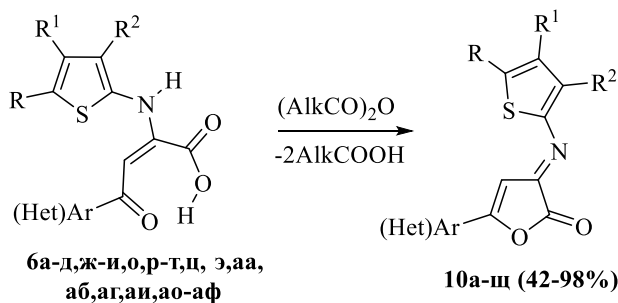
С целью введения алифатического заместителя в пятое положение фуранового цикла было изучено взаимодействие 5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты **8** с аминотиофеном **5а**, протекающее с образованием соединения **9**, которое вследствие кольчато-цепной таутомерии находится в растворе как смесь ациклической и циклической формы.



**Рис. 2.** Общий вид молекулы соединения **9**

## Внутримолекулярная циклизация замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот

Внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **ба-д,ж-и,о,р-т,ц,э,аа,аб,аг,аи,ао-аф** в среде уксусного или пропионового ангидрида были получены соответствующие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны **10а-щ**.



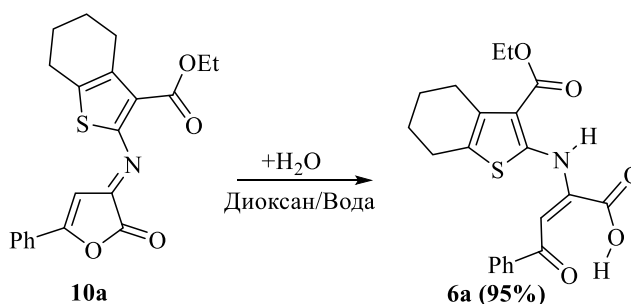
**Рис. 3. Общий вид молекулы соединения 10в**

**10:** R<sup>2</sup>=COOEt, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (Het)Ar=Ph(**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(**г**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**д**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**е**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ж**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**з**), 2-тиенил(**и**); R, R<sup>1</sup>=Me, (Het)Ar=Ph(**к**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**л**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**м**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**н**); R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, (Het)Ar=Ph(**о**); R=Me, R<sup>1</sup>=Ph, (Het)Ar=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**п**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**р**); R=Ph, R<sup>1</sup>=Me, (Het)Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**с**); R=H, R<sup>1</sup>=Ph, (Het)Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**т**); R<sup>2</sup>=CONH<sub>2</sub>, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (Het)Ar=Ph(**у**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ф**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**х**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**и**); R<sup>2</sup>=CN, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (Het)Ar=Ph(**ч**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**щ**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**щ**).

## Химические свойства 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов

### Гидролиз 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов

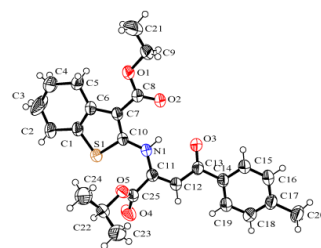
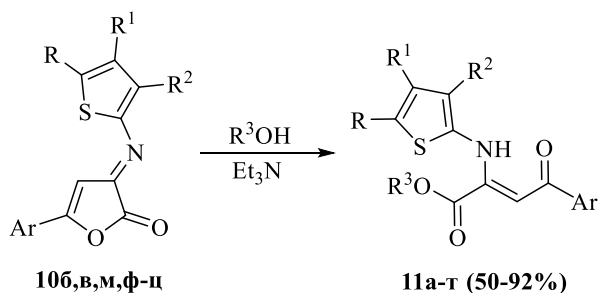
Гидролиз 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов был изучен на примере соединения **10а**. Установлено, что при кипячении фуранона **10а** в водном диоксане реакция протекает с образованием соответствующей кислоты **6а**.



### Взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с первичными и вторичными спиртами

3-Тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны легко перекристаллизовываются из алифатических спиртов, не вступая с ним в реакцию. Однако при добавлении каталитических количеств триэтиламина 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны **10а-в,м,ф-ц** реагируют с первичными и вторичными спиртами в среде соответствующего спирта с образованием алкиловых эфиров 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **11а-г**.



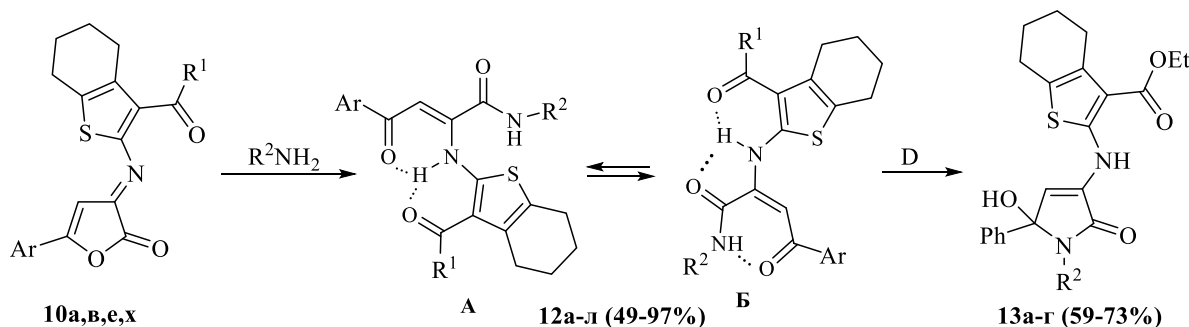


**Рис. 4.** Общий вид молекулы соединения **11в**

**11:** R<sup>2</sup>=COOEt, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**а**), Pr(**б**), *i*-Pr(**в**); Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**г**), Et(**д**), Pr(**е**); Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**ж**), Et(**з**); R, R<sup>1</sup>=Me, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**и**); R<sup>2</sup>=CONH<sub>2</sub>, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Pr(**к**); Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**л**), Et(**м**), Pr(**н**), *i*-Pr(**о**); Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Me(**п**), Et(**р**), Pr(**с**), *i*-Pr(**т**).

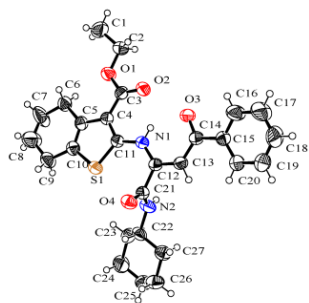
### Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с первичными аминами

Взаимодействием 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **10а,в,е,х** с алкил-, арил- и гетариламинами в среде инертного апротонного растворителя были получены соответствующие *N*-замещенные амиды 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **12а-л**. Однако при повышении температуры и увеличении времени до 2 ч. реакция сопровождается последующей атакой NH группы амида по атому C<sup>4</sup>=O с образованием гидроксипирролов **13а-г**.

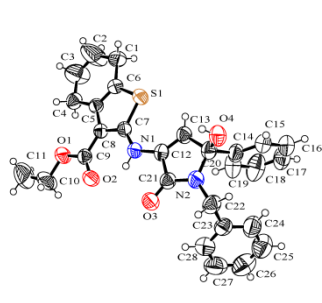


**12:** R<sup>1</sup>=OEt, Ar=Ph, R<sup>2</sup>=Et(**а**), Bn(**б**), Cy(**в**), Ad(**г**), Ph(**д**), 4-антипирил(**е**); Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Cy(**ж**), Ad(**з**); Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Cy(**и**); R<sup>1</sup>=NH<sub>2</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Bn(**к**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**л**).

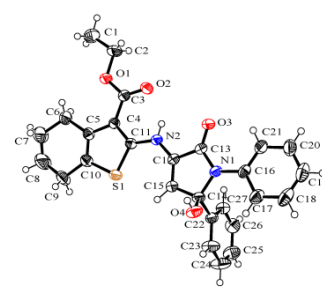
**13:** R<sup>2</sup>=Bn(**а**), Ph(**б**), 4-антипирил(**в**), 5-бромпиримидин-2-ил(**г**).



**Рис. 5.** Общий вид молекулы соединения **12в**



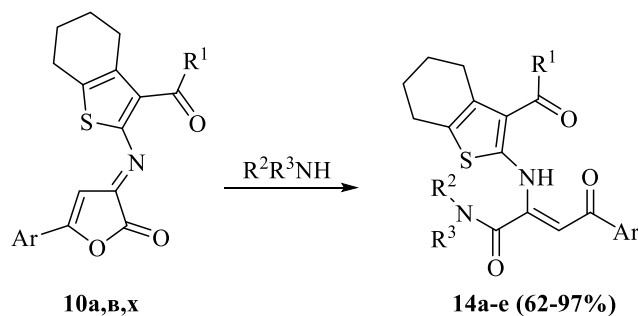
**Рис. 6.** Общий вид молекулы соединения **13а**



**Рис. 7.** Общий вид молекулы соединения **13б**

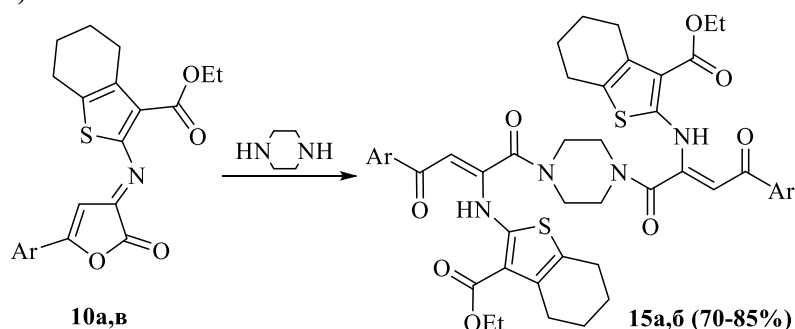
### Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с вторичными аминами

В продолжение исследований реакционной способности 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов нами было изучено взаимодействие с вторичными аминами, которое сопровождается образованием соответствующих амидов 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **14а-е**.



**14:** R<sup>1</sup>=OEt, Ar=Ph, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Bn(**a**), R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(**б**); Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Et(**в**), Bn(**г**); R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>=[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O(**д**); R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub>, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>=[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O (**е**).

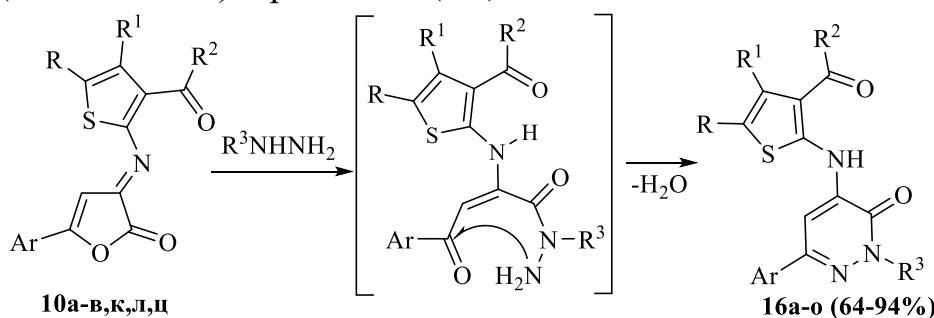
Введение в реакцию пиперазина в качестве нуклеофильного реагента даже при эквимолярном соотношении приводит к образованию только симметричных соединений **15a, б**.



**15:** Ar=Ph(**a**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**).

### Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с гидразинами

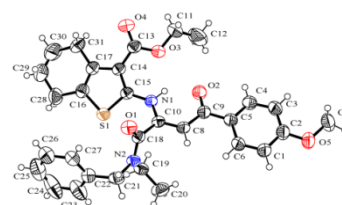
Нами было установлено, что 3-тиенилимино-3H-фуран-2-оны **10a-в, к, л, ц** реагируют с алкил-, арил-, гетарилгидразинами при эквимолярном соотношении реагентов в среде инертного апротонного растворителя с образованием 6-арил-4-(тиениламино)пиридазин-3(2H)-онов **16a-о**.



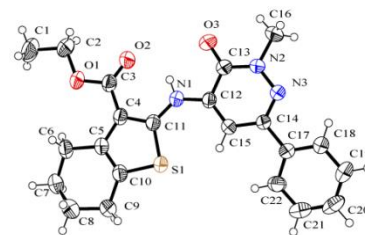
**16:** R<sup>2</sup>=OEt, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=Ph, R<sup>3</sup>=H(**a**), Me(**б**), Et(**в**), Ph(**г**); Ar=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=H(**д**), Ph(**е**), 2-метилхиноксалин-2-ил(**ж**); Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=H(**з**), 2-метилхиноксалин-2-ил(**и**); R, R<sup>1</sup>=Me, Ar=Ph, R<sup>3</sup>=H(**к**); Ar=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=H(**л**); R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub>, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=H(**м**), Et(**н**), Ph(**о**).

### Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с производными цианоксусной кислоты

Взаимодействие 5-арил-3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **10ч-щ** с этиловым эфиром цианоксусной кислоты в диоксане в присутствии триэтиламина при

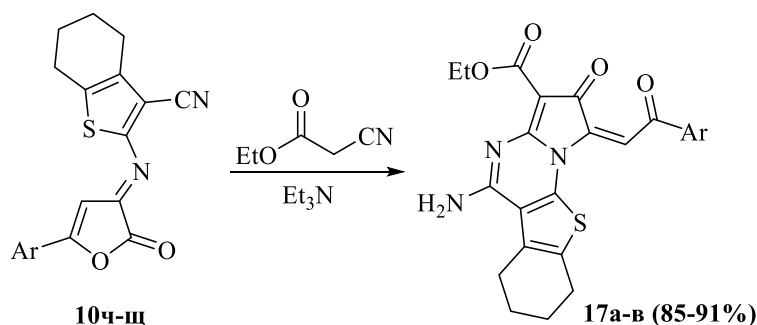


**Рис. 8.** Общий вид молекулы соединения **14г**



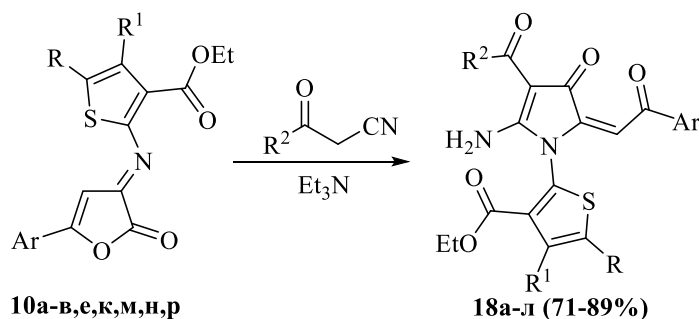
**Рис. 9.** Общий вид молекулы соединения **16б**

нагревании протекает с образованием этилового эфира пирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **17а-в**.



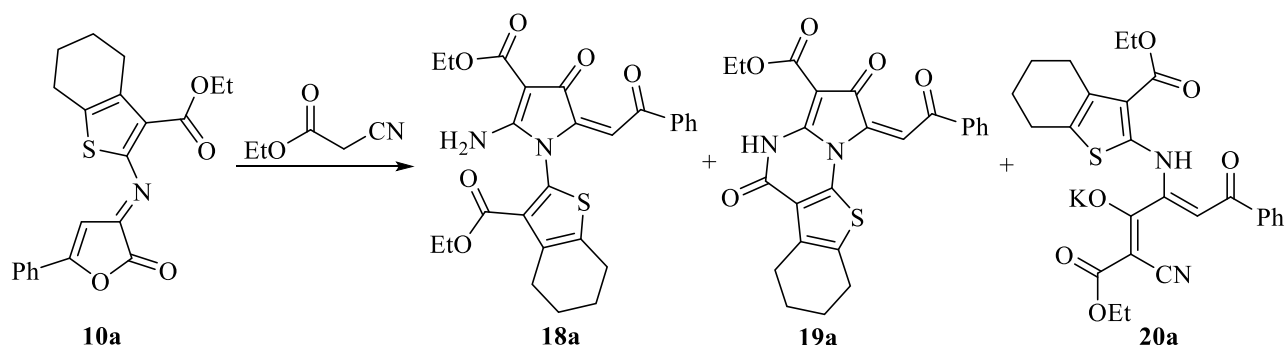
17: Ar=Ph(**а**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**).

Взаимодействие 5-арил-3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **10а-в,е,к,м,н,р** с этиловым эфиром или амидом цианоксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к образованию эфиров или амидов пирролкарбоновых кислот **18а-л**.



18: R<sup>2</sup>=OEt, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=Ph(**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**г**); R, R<sup>1</sup>=Me, Ar=Ph(**д**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**е**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ж**); R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub>, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=Ph(**з**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**и**); R, R<sup>1</sup>=Me, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**к**); R=Me, R<sup>1</sup>=Ph, Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**л**).

С целью получения конденсированных продуктов данной реакции нами были оптимизированы ее условия на примере взаимодействия иминофуранона **10а** с цианоксусным эфиром при использовании различных растворителей и оснований.

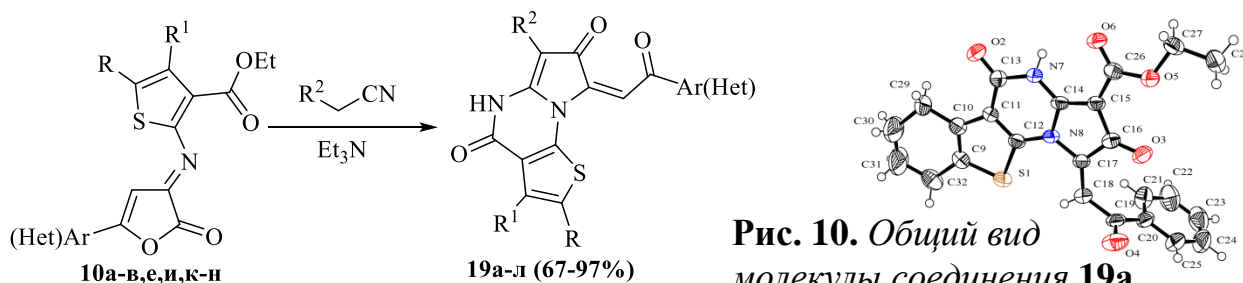


#### Условия оптимизации реакции.

№	Основание (С, mol/l)	Растворитель	Время, ч	Т, °С	Выход, %		
					19а	18а	20а
1	Et <sub>3</sub> N (0.004)	диоксан	3	50	0	18	0
2	Et <sub>3</sub> N (0.004)	диоксан	24	50	5	92	0
3	<i>t</i> -BuOK (0.004)	диоксан	0.5	50	0	0	98

4	Py (0.004)	диоксан	24	50	0	0	0
5	DMAP (0.004)	диоксан	24	50	0	68	0
6	Et <sub>3</sub> N (0.004)	ДМСО	12	100	16	31	0
7	Et <sub>3</sub> N (0.004)	толуол	2	100	0	72	0
8	Et <sub>3</sub> N (0.004)	толуол	12	100	14	63	0
9	Et <sub>3</sub> N (0.3)	диоксан	6	100	25	45	0
10	Et <sub>3</sub> N (0.4)	DCM	1	40	0	99	0
11	Et <sub>3</sub> N (0.4)	хлороформ	1	60	0	99	0
12	Et <sub>3</sub> N (0.3)	толуол	0.3	100	0	90	0
13	Et <sub>3</sub> N (0.3)	толуол	6	100	99	0	0
<b>14</b>	<b>Et<sub>3</sub>N (0.4)</b>	<b>толуол</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
15	Et <sub>3</sub> N (1)	толуол	1	100	43	18	0

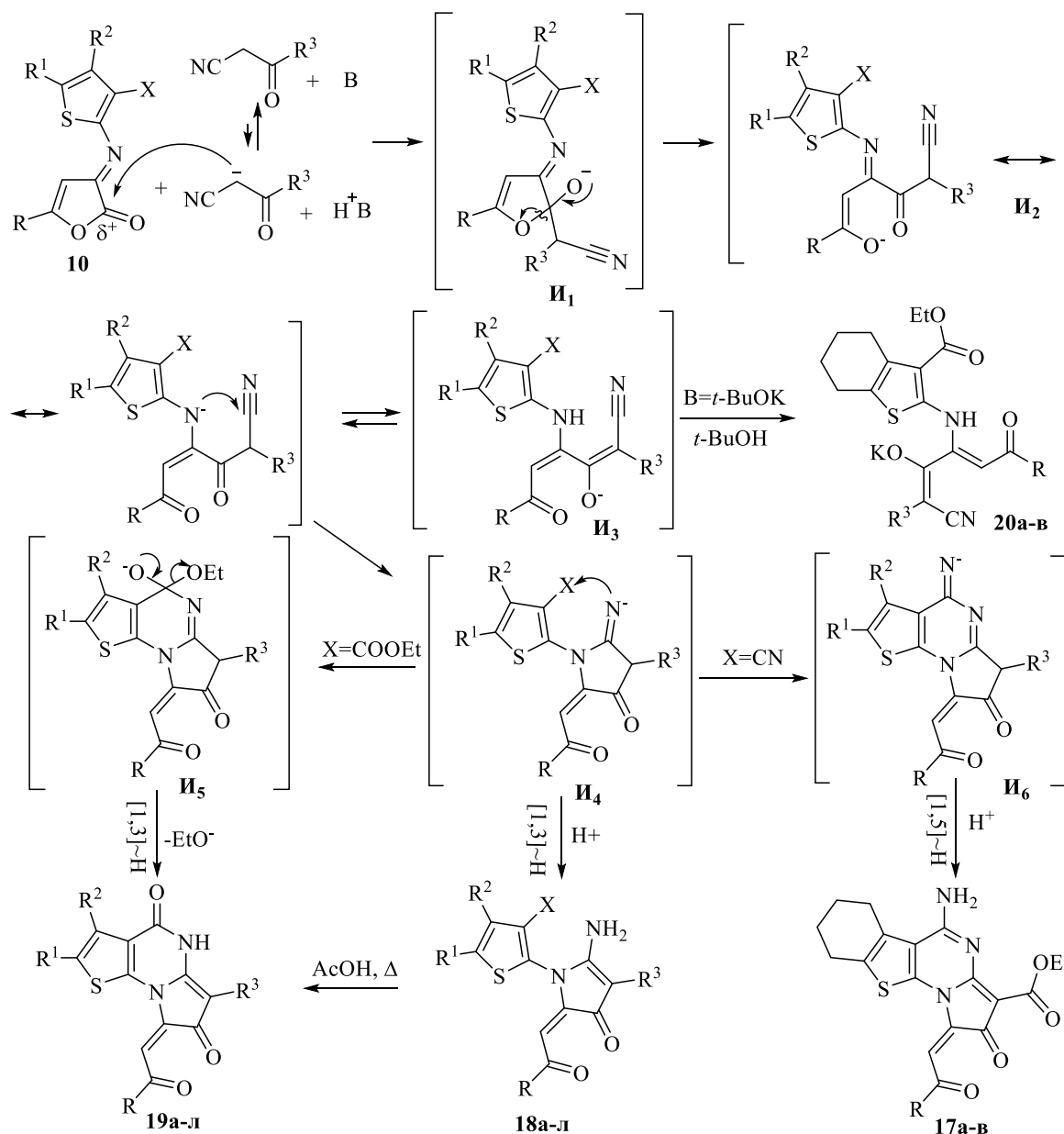
После подбора оптимальных условий для проведения реакции (см. таблицу условия оптимизации реакции, строка 14) нами был расширен ряд соединений **19а-л** с различными заместителями.



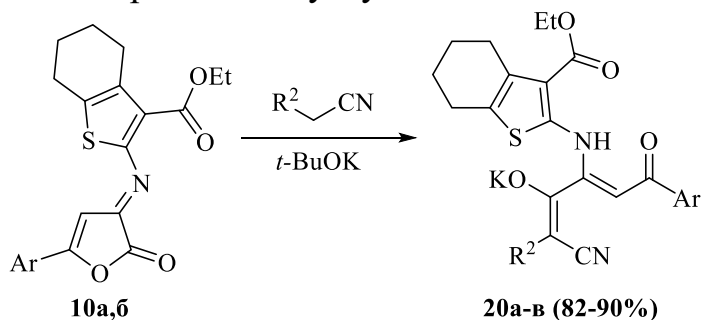
**Рис. 10. Общий вид молекулы соединения 19а**

**19:** R<sup>2</sup>=COOEt, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=Ph(**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**г**), тиен-2-ил(**д**); R, R<sup>1</sup>=Me, Ar=Ph(**е**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**ж**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**з**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**и**); R<sup>2</sup>=CONH<sub>2</sub>, R+R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Ar=Ph(**к**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**л**).

Образование соединений **17**, **18**, **19**, **20** на наш взгляд начинается с активации метиленовой компоненты основанием (В) и последующей атакой по атому С<sup>2</sup> фуранона с образованием тетраэдрического интермедиата **И<sub>1</sub>**. Последующее раскрытие цикла приводит к образованию ациклического интермедиата **И<sub>2</sub>**, который после перехода в таутомерную форму **И<sub>3</sub>** может стабилизироваться в случае использования *t*-BuOK в качестве основания в виде калиевой соли **20**. Интермедиат **И<sub>2</sub>** в условиях реакции способен атаковать нитрильную группу фрагмента цианоуксусной кислоты с образованием циклического интермедиата **И<sub>4</sub>**, который в слабосредной среде может стабилизироваться после возврата протона при [1,3]-прототропном сдвиге в виде соединений **18**. В случае реакции с нитрильным заместителем в третьем положении тиофена происходит внутримолекулярная атака атомом азота во втором положении пиррола по нитрильной группе тиофена, приводя через стадию образования интермедиата **И<sub>6</sub>** к соединениям **17**. При вовлечении в реакцию в сильноосновной среде иминофуранонов, содержащих в третьем положении тиофенового заместителя этоксикарбонильную группу, на нее происходит атака атомом азота во втором положении пиррольного цикла **И<sub>4</sub>**, приводящая к образованию тетраэдрического интермедиата **И<sub>5</sub>**, который стабилизируется выбросом этоксианиона и после [1,3]-прототропного сдвига приводит к соединениям **19**. Соединения **19** также возможно получить при нагревании соединений **18** в ледяной уксусной кислоте.



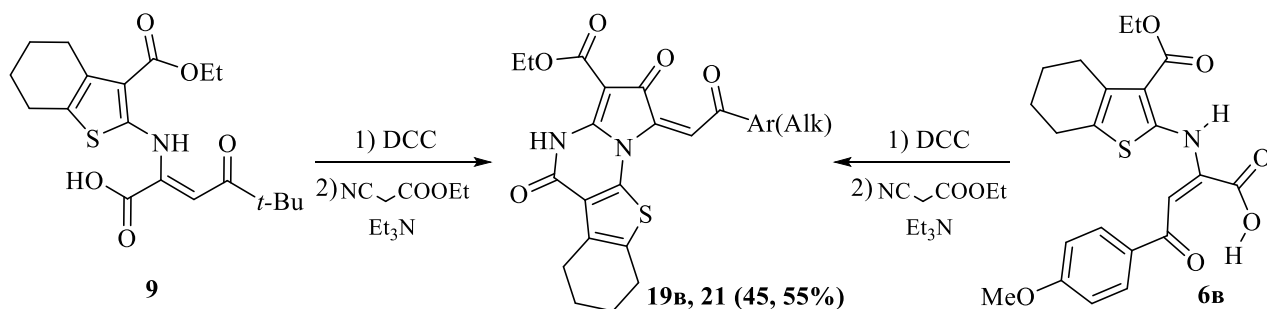
Для доказательства предложенного механизма реакции нами были проведены дополнительные эксперименты с целью получения соединений **20** на примере этилового эфира, амида и нитрила цианоксусной кислоты.



**20**:  $\text{R}^2 = \text{COOEt}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ (a);  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{CN}$ (б),  $\text{R}^2 = \text{CONH}_2$ (в).

С целью увеличения разнообразия возможных модификаций структуры соединений **19**, в положение  $\text{C}^5$  фурана была предпринята попытка ввести алкильный (*трет*-бутильный) заместитель. Однако получить необходимый 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-он, разработанными ранее методами, не удалось.

Решить данную проблему удалось при использовании DCC в качестве водоотнимающего средства, так как образующаяся в условиях реакции дициклогексилмочевина не должна мешать дальнейшему взаимодействию, при использовании толуола в качестве растворителя возможно получение пирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидинонов без выделения 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов. Образование 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов на первой стадии реакции было подтверждено методами ультра-ВЭЖХ-МС. Также была показана возможность данного одnoreакторного метода сборки 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов из кислоты **6 в**.

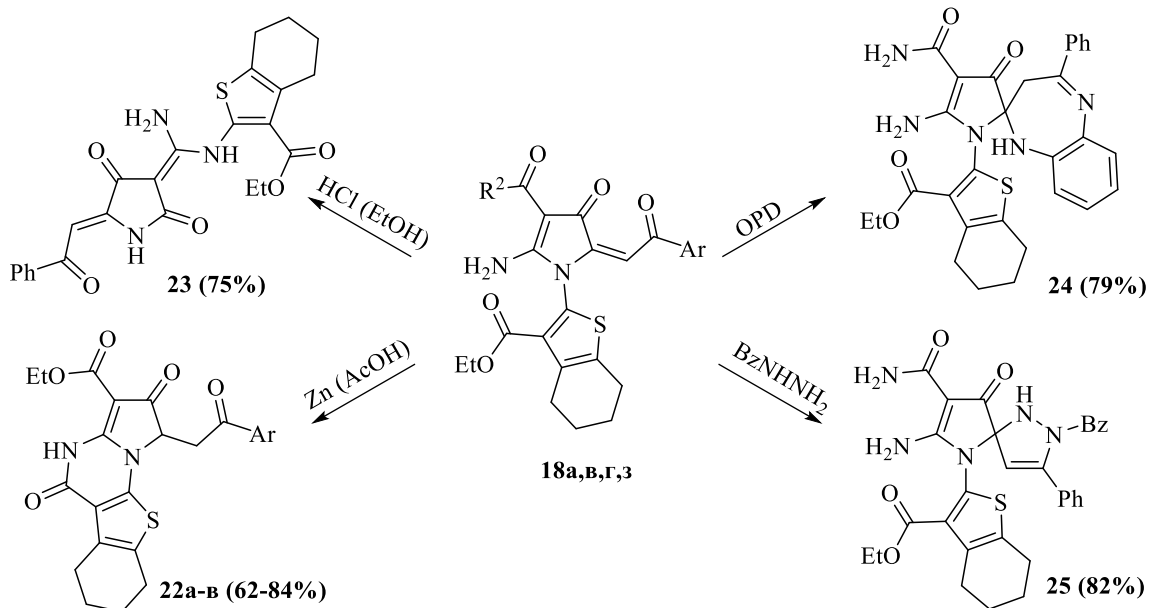


**19b:** Ar(Alk)=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

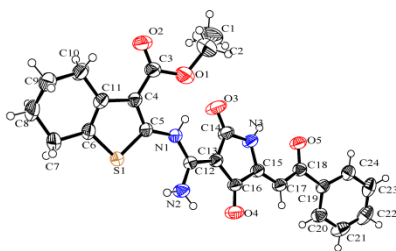
**21:** Ar(Alk)=*t*-Bu.

### Изучение химических свойств 2-аминопирролов

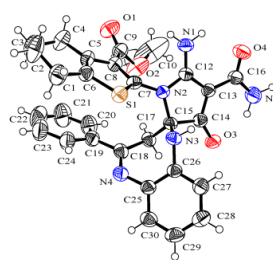
Наличие нескольких различных центров нуклеофильной и электрофильной атаки в соединениях **18** позволяет ожидать получения новых гетероциклических систем на основе их превращений. Нами на ряде примеров изучены потенциальные возможности 2-аминопирролов **18a,в,г** в реакциях с бинуклеофильными реагентами, восстановления и в рециклизации катализируемой сильными кислотами.



**22:** Ar=Ph(**a**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**в**).



**Рис. 11. Общий вид молекулы соединения 23**



**Рис. 12. Общий вид молекулы соединения 24**

### Биологическая активность полученных соединений

**Антицеллюлитная активность:** была изучена для 126 соединений по методу горячей пластинки при внутрибрюшинном введении. Все исследованные соединения оказались значительно менее токсичными, чем Ортофен. Наиболее активными соединениями оказались исходные кислоты **6**, эфиры **11** и аминопирролы **18**.

### Латентный период оборонительного рефлекса (ЛПОР)

через 2 часа после введения вещества.

Соединение	6 д	6 ф	6 ас	11 в	11 к	11 н	18 д	18 и	Контроль	Ортофен	Метамизол натрия
ЛПОР, с	25.80	29.50	26.00	28.80	26.60	28.20	28.00	28.10	10.0	26.2	16.33

\*Доза(мг/кг): для всех исследованных соединений 50; Ортофен = 10[ЕД<sub>50</sub>]; Метамизола натрия = 93[ЕД<sub>50</sub>]. \*\*ЛД<sub>50</sub>(мг/кг): для всех исследованных соединений = >1500; Ортофен = 74; Метамизола натрия = 3300.

На основании данных по антицеллюлитной активности 36 кислот **6** была построена модель, наиболее точно отражающая величину биологического отклика (Y=ЛПОР, сек) от набора дескрипторов(ZM1V, Jhetp<sup>3</sup>, IC<sub>0</sub>, VIC<sub>0</sub>) молекулярной структуры кислот **6**, рассчитанной квантово-химическим методом AM1:

$$\frac{1}{Y} = 0,00004 \cdot V(A)Approx + 0,035 \cdot \frac{1}{ZM1V} - 0,726 \cdot Jhetp^3 - 0,124 \cdot IC_0 + 0,528 \cdot VIC_0 + 0,054$$

**Противовоспалительная активность:** Противовоспалительная активность изучена для 8 соединений на модели каррагенинового отека. Наибольшую активность показали 3 соединения.

### Торможение каррагенинового отека

через 4 часа после введения вещества (ТКО)

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	ТКО, %	Соединение	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	ТКО, %
Контроль	-	-	0.00	<b>6 ф</b>	50	>1500	44.00
<b>6 с</b>	50	>1500	35.27	Ортофен	10	74	61.00
<b>6 ю</b>	50	>1500	39.95				

### Глава 3. Экспериментальная часть

Приведены методики синтеза всех полученных соединений, их физико-химические и спектральные характеристики.

#### Выводы

1. Разработан метод синтеза неописанных ранее 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с высокими выходами, из замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот под действием таких водоотнимающих средств, как уксусный или пропионовый ангидрид, а также дициклогексилкарбодиимид.
2. Установлено, что атака моноклеофилов из всех возможных вариантов направления реакции направлена исключительно на атом углерода лактонного карбонила и сопровождается дециклизацией фуранового цикла с образованием производных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот или их циклических лактамов, вследствие последующей внутримолекулярной циклизации для монозамещенных амидов.
3. Установлено, что взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с гидразинами приводит к продуктам рециклизации фуранового цикла с образованием 6-арил-4-(тиофен-2-иламино)пиридазин-3(2*H*)-онов, реакция протекает не затрагивая карбонильную функцию в третьем положении тиофена.
4. Показана принципиальная возможность дальнейшей модификации производных 2-амино-4-оксо-1-(тиофен-2-ил)пиррол-3-карбоновых кислот, образующихся в зависимости от условий реакции в качестве одного из трех продуктов взаимодействия производных цианоуксусной кислоты с 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онами.
5. Из более чем 160 полученных в ходе работы новых неописанных ранее соединений, на основании 158 исследований биологической активности, обнаружены вещества обладающие такими видами биологической активности как: антицицептивная, противовоспалительная, гипогликемическая, антибактериальная на уровне или превышающем таковой у препаратов сравнения, а также установлена математическая зависимость между антицицептивной активностью и структурой замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность к.фарм.н. Махмудову Р.Р., Васильевой А.Ю. и Баландиной С.Ю. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение биологических испытаний, Бабушкиной Е.В. (ПГНИУ, г.Пермь) за помощь в математической обработке данных по биологической активности, за финансовую поддержку Минобрнауки России, Министерству образования Пермского края (конкурс МИГ), РФФИ (гранты № 11-03-00882, 08-03-00488, 12-03-31739, 14-03-96016) и совету по грантам Президента РФ (проект № МК-7061.2015.3).



**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

***Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:***

1. Шипиловских, С.А. Химия иминофуранов 3. Синтез и внутримолекулярная циклизация (Z)-4-арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов, В.В. Залесов // Химия гетероциклических соединений. - 2009. - № 6. - С. 832-835.
2. Шипиловских, С.А. Синтез и анальгетическая активность замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, Д.Ю. Лупач, П.Т. Павлов, Е.В. Бабушкина, А.Е. Рубцов // Химико-фармацевтический журнал. - 2013. - Т 47. - № 7. - С. 26-30.
3. Шипиловских, С.А. Химия иминофуранов. дециклизация этилового эфира 2-[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием алифатических аминов / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Журнал органической химии. - 2014. - Т 50. - № 2. - С. 305-307.
4. Шипиловских, С.А. Дециклизация амида 2-[2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием алифатических спиртов / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Известия Академии Наук. Серия Химическая. - 2014. - № 9. - С. 2205-2207.
5. Шипиловских, С.А. Химия иминофуранов. Рециклизация этилового эфира 2-(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиденамино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты под действием гидразинов / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Журнал органической химии. - 2014. - Т 50. - № 12. - С. 1869-1871.
6. Панченко, А.О. Химия иминофуранов. X. Синтез 5-(гет)арил-2-[(4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)имино]-2*H*-фуран-3-онов и их гидролиз / А.О. Панченко, С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Журнал органической химии. - 2016. - Т 52. - № 2. - С. 364-369.

***Патенты:***

7. Пат. 2389724 РФ, МПК А61Р29/00, А61К31/381, С07D333/38, С07D333/78. 4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5- $R^2, R^1$ -тиофен-2-илимино]бут-2-еновые кислоты, обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов, Р.Р. Махмудов, В.В. Залесов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). - 2008151813/04; заявл. 25.12.2008; опубл. 20.05.2010, бюл. № 14.
8. Пат. 2485112 РФ, МПК А61Р29/00, А61К31/381, С07D333/38. 4-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-[[3-(этоксикарбонил)-4,5-диметилтиен-3-ил]амино]-2-бутеновая кислота, обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.Е. Рубцов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). - 2012117171/04; заявл. 26.04.2012; опубл. 20.06.2013, бюл. № 17.
9. Пат. 2501795 РФ, МПК А61Р29/00, А61К31/381, С07D333/68, С07D409/12. N-R-амиды (z)-2[(3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-

- фенил-4-оксобут-2-еновых кислот, обладающие анальгетической активностью / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.Е. Рубцов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU) и ООО «Лактон» (RU). - 2012141788/04; заявл. 01.10.2012; опубл. 20.12.2013, бюл. № 35.
10. Пат. 2503671 РФ, МПК А61Р29/00, А61К31/381, С07D333/68. (Z)-2-[(3-карбомоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]-4-(4-R-фенил)-4-оксобут-2-еновые кислоты, обладающие анальгетической активностью / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.Е. Рубцов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). - 2012132788/04; заявл. 31.07.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 1.

***Другие публикации:***

11. Шипиловских, С.А. Синтез и анальгетическая активность 4-арил-2-тиофениламино-4-оксобут-2-еновых кислот / С. А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.Е. Рубцов // Сборник статей II международной конференция «Техническая химия. От теории к практике», Пермь. - 2010. - С. 440-443.
12. Лупач, Д.Ю. Поиск веществ обладающих анальгетической активностью в ряду замещенных 2-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот / Д.Ю. Лупач, С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, Е.В. Бабушкина А.Е. Рубцов // Вестник молодых ученых ПГНИУ Пермь, 2012 - С. 128-139.
13. Шипиловских, С.А. Синтез биологически активных веществ на основе химических превращений 3(2)-(2-тиенил)иминофуран-2(3)-онов / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.О. Панченко, А.Е. Рубцов // Сборник статей: III международная конференция «Техническая химия. От теории к практике», - Пермь. -2012. – С. 342-345.
14. Шипиловских, С.А. Установление зависимости биологическая активность-структура в рядах производных 4-арил-4-оксо-2-(2-тиениламино)бут-2-еновых кислот / С.А. Шипиловских, Р. Р. Махмудов, В. М. Шадрин, В. Ю. Ваганов, А. Е. Рубцов // Сборник научных статей XVI молодежной школы-конференции по органической химии, - Пятигорск. - 2013. - С. 130.
15. Шипиловских, С.А. Синтез и химические превращения 3-гетерилимино-3H-фуран-2-онов / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, А.Е. Рубцов // «Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии», посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва. - 2009. -С. 459.
16. Шипиловских, С.А. Синтез и химические превращения 5-арил-3-[3-(этоксикарбонил)тиофен-2-илимино]-3H-фуран-2-онов / С.А. Шипиловских, Р.Р. Махмудов, П.Т. Павлов, В.В. Залесов, А.Е. Рубцов // Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск. – 2009. - С.189.
17. Шипиловских, С.А. Химические превращения 3-гетарилимино-3H-фуран-2-онов в реакциях с производными цианоуксусной кислоты / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Сборник тезисов XIII молодёжной научной школы-конференции

- «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск. - 2010. - С. 183.
18. Шипиловских, С.А. 5-Арил-3-[3-(этоксикарбонил)тиофен-2-илимино]-3*H*-фуран-2-онов в реакциях с производными цианоуксусной кислоты / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Сборник тезисов III международной конференции «химия гетероциклических соединений», посвященной 95 летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва. – 2010. - С. 221.
  19. Шипиловских, С.А. Синтез и поиск биологически активных соединений в ряду производных 2-аминотиофена / С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Сборник тезисов XIV молодежной конференции по органической химии, Екатеринбург. - 2011. - С. 98.
  20. Shipilovskikh, S.A. Synthesis and chemical transformation of derivatives 2(3)-thienylimino-2(3)*H*-furan-3(2)-ones / S.A. Shipilovskikh, A.O. Panchenko, A.E. Rubtsov // Book of Abstracts «International Congress on Organic Chemistry», Kazan. - 2011. - P. 186.
  21. Shipilovskikh, S Biological activity of pyrrolo-[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines / Sergey Shipilovskikh, Aleksandr Rubtsov // Program and abstract book XVth Conference on «Heterocycles in Bio-organic Chemistry – 2013». Riga, Latvia, 2013 - P. 200.
  22. Шипиловских, С.А. Синтез биологически активных соединений на основе аминотиофенов Гевальда / С.А. Шипиловских, Р. Р. Махмудов, А.О. Панченко, А. Е. Рубцов // Сборник тезисов III международного научного симпозиума «Новые направления в химии гетероциклических соединений», - Пятигорск. - 2013. - С. 107.
  23. Shipilovskikh, S.A. Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidine / S.A. Shipilovskikh, A.E. Rubtsov // Book of abstracts international Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015», - Moscow. - 2015. - P. 340.