

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи

ЩУР Ирина Викторовна

**ПОЛИФТОРСАЛИЦИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
ЩЕГОЛЬКОВ Евгений Вадимович

Официальные оппоненты:

ГЕЙН Владимир Леонидович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО “Пермская государственная фармацевтическая академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и органической химии;

СОСНОВСКИХ Вячеслав Яковлевич, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО “Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина”, заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений;

ШАРУТИНА Ольга Константиновна, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО “Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)”, г.Челябинск, заведующий кафедрой теоретической и прикладной химии химического факультета Института естественных и точных наук

Защита состоится «16» июня 2025 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»:

<https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=7164>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Производные салициловой кислоты являются одними из самых долгоживущих и востребованных препаратов на фармацевтическом рынке. К настоящему времени успешные химические модификации изначально достаточно токсичной и малоэффективной салициловой кислоты (*Sal*) позволили получить *аспирин* (*AcSal*), *метилсалицилат*, *салицилат тропамидина*, *сальсалаат*, *ацелизин* и др., которые благодаря триаде противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего действия входят в реестр клинически используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (*НПВП*). При этом *аспирин* является самым используемым препаратом для купирования боли, лихорадки, воспалений и других заболеваний с ежегодным потреблением более 80 миллиардов таблеток. Препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ. Структурные изменения *Sal* позволили влиять на биологическое действие её производных вплоть до появления новых видов активности, как в случае получения противотуберкулезного препарата *пара*-аминосалициловой кислоты (*ПАСК*), противоязвенного средства *месалазин* и нейролептика *сульпирид*.

Прогресс в области создания производных *Sal* с меньшими побочными эффектами, высокой степенью активности и появлением новых видов биологического действия может быть связан с получением полифторсодержащих производных. Уникальные свойства атома фтора, такие как высокая электроотрицательность, чрезвычайно низкая поляризация, способность образовывать прочные межмолекулярные связи фтор-водород, по типу нуклеотид-ДНК, а также повышенная липофильность и метаболическая стабильность фторорганических соединений - эффективно и успешно используются в медицинской химии для направленного синтеза лекарств. Большой потенциал этого направления подтверждается тем, что около 30% фармацевтических препаратов содержат в своем составе, по крайней мере, один атом фтора и, зачастую, это фтор в ароматическом кольце.

Данные о химических модификациях и биологической активности полифторсалициловых кислот (*ПФСК*) и их производных весьма ограничены, что, очевидно, обусловлено отсутствием простого и удобного метода их синтеза. Хотя в синтетическом плане они имеют богатый потенциал для модификаций, так как наряду с трансформациями по карбоксильному и/или гидроксильному фрагментам, им должны быть свойственны реакции нуклеофильного ароматического замещения атомов фтора (S_NAr^F). Кроме того, *ПФСК* и их производные должны обладать комплексообразующими свойствами.

Цель диссертационной работы – разработка универсального метода синтеза *ПФСК* и подходов к их целенаправленной модификации для получения соединений с различными видами биологического действия.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Развитие методов синтеза *ПФСК* и полифторсалицилатов, изучение их свойств.
2. Разработка способов химической модификации *ПФСК* для получения аминопроизводных с противовоспалительным/анальгетическим и антибактериальным действием.
3. Синтез металлокомплексных соединений *ПФСК* как потенциальных антимикробных агентов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

- Разработан универсальный подход к синтезу *ПФСК*, основанный на селективном моно-метоксилировании коммерчески доступных полифторбензойных кислот за счет нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора метилатом магния и последующего кислотного гидролиза промежуточного метоксипроизводного. В ряду *ПФСК* найдены эффективные противовоспалительные/анальгетические и туберкулостатические агенты.

- Впервые получена почти вся линейка фторированных аналогов клинически используемых *НПВП* семейства *Sal*: солеобразованием синтезированы полифторсалицилаты натрия, реакцией этерификации – алкилполифторсалицилаты,

ацетилированием – ацетилполифторсалициловые кислоты, амидированием метилполифторсалицилатов – полифторсалициламидами. Полученный трифторсалициламид показал высокое анальгезирующее действие в сочетании с низкой острой токсичностью.

- Синтезированы неизвестные ранее производные 4-циклоаминополифторсалициловых кислот с использованием S_NAr^F реакций. Установлено, что алкилполифторсалицилаты реагируют с циклическими аминами с образованием кислот, их сложных эфиров или амидов в зависимости от условий синтеза. При этом сложные эфиры *ПФСК* при длительном нагревании с аминами подвержены одnoreакторному нуклеофильному замещению атома фтора и внутримолекулярному кислотному гидролизу благодаря катализу соседней гидроксильной группой. Найдено, что 4-(*N*-метилпиперазинил)-замещенные *ПФСК* обладают хорошей анальгетической активностью, а 4-морфолинилсодержащие аналоги сочетают умеренное противовоспалительное и обезболивающее действие. Кроме того, введение остатка циклического амина снижает острую токсичность полифторсалицилатов.

- Путем двухстадийного регионаправленного нуклеофильного замещения *para*-атома фтора на азидогруппу и последующего ее восстановления получены новые аналоги *ПАСК* – 4-аминополифторсалициловые кислоты, дифторсодержащее производное которых обладает противотуберкулезным действием, в том числе в отношении штамма с множественной лекарственной устойчивостью (*МЛУ*).

- Получен широкий ряд гетеролигандных металлокомплексов *ПФСК* и их эфиров с фосфор- и азотсодержащими солигандами, такими как трифенилфосфин (*PPh₃*), пиридин (*Pu*), 2,2'-бипиридин (*bipy*), 1,10-фенантролин (*phen*) и 5-арил-2,2'-бипиридины (*Ar-bipy*) и ионами биогенных металлов Cu(II), Co(II) и Mn(II). Установлено, что структура комплексов зависит как от природы катиона металла, так и от влияния заместителей в полифторсалицилатном лиганде и в арильном фрагменте бипиридинового солиганда. Для сравнения синтезированы аналоги с использованием *Sal*. В ряду металлокомплексов найдены высокоэффективные антибактериальные и противогрибковые агенты.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы получения *ПФСК*, благодаря чему они могут широко использоваться в органическом синтезе в качестве реагентов. Выявлены биоактивные соединения, перспективные для дальнейшего изучения. Лидерами по комбинированному противовоспалительному и анальгетическому действию являются 2-метокситетрафторбензойная и трифторсалициловая кислоты, а морфолинилсодержащие *ПФСК* сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства с низкой острой токсичностью. Наибольшим анальгетическим потенциалом обладает трифторсалициламид, а 4,5-дифторсалициловая кислота перспективна как туберкулостатик, в том числе в отношении штамма с *МЛУ*. Высокую антимикотическую активность проявили комплексы $[Cu(SalF_4-2H)(Tol-bipy)_2]$ и $[Mn(SalF_4-2H)_2(Tol-bipy)_2]$. Последний также активен в отношении большинства штаммов *Candida*. $[Cu(Sal-2H)(Ph-bipy)]$ и $[Cu(SalF_3-2H)(Ph-bipy)_2]$ показали способность подавлять рост штамма *N. gonorrhoeae*, а $[Cu(SalF_4-2H)(Tol-bipy)_2]$ – штаммов *S. aureus* и *MRSA (S. aureus метициллинрезистентный)*. $[Mn(SalF_4-2H)_2(phen)_2]$ обнаружил ингибирующее действие в отношении широкого ряда штаммов условно-патогенных бактерий.

Объекты исследования. *ПФСК* и их производные.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение полученных соединений доказано с использованием комплекса методов физико-химического анализа (элементный анализ (ЭА), ИК и ЯМР 1H , ^{19}F спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS)). Для анализа использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного высокоточного оборудования и методик обработки результатов, а также

воспроизводимостью экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП «САОС».

Положения, выносимые на защиту:

- Методы получения *ПФСК* с различным содержанием атомов фтора;
- Способы модификации *ПФСК* по карбонильной и/или гидроксильной группам и по полифторароматическому ядру;
- Подходы к синтезу гетеролигандных комплексов на основе *ПФСК*;
- Анализ результатов биологических испытаний синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, систематизации и анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментов, анализе полученных данных, наработке соединений для биологических испытаний, подготовке публикаций и написании на их основе диссертационной работы.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), 3-ей Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019) (Екатеринбург, 2019), XXI Менделеевском конгрессе по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020) (Екатеринбург, 2020), 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ 16-13-10255, а также при поддержке Минобрнауки РФ в рамках соглашения № 075-15-2020-777 от 01.10.2020 г. и государственных заданий (№№ гос. рег. 124020500047-5, 124020200038-6).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 статей и 1 обзор в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ и входящих в международные базы тестирования WOS и Scopus, а также 7 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях, получены 2 патента РФ на изобретения.

Структура и объем диссертации. Работа объемом 165 страниц состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 274 ссылки на литературные источники, 18 таблиц, 67 схем и 19 рисунков.

Благодарность. Автор выражает глубокую признательность и благодарность научным руководителям д.х.н. Бургарт Я.В. и к.х.н. Щеголькову Е.В. за руководство и поддержку, зав. лаб., член-корр. РАН Салоутину В.И. и коллегам из ЛФОС за ценные советы по работе; ЦКП САОС под руководством к.х.н. Кодесса М.И. за выполнение физико-химических исследований. Автор также благодарит д.м.н. Евстигнееву Н.П., к.б.н. Герасимову Н.А. (УрНИИ ДВиИ, г. Екатеринбург), к.б.н. Кравченко М.А. (УрНИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург), к.б.н. Улитко М.В. (УрФУ, г. Екатеринбург) за проведение биологических исследований *in vitro*, к.х.н. Красных О.П. (ПНИПУ, г. Пермь) за проведение испытаний *in vivo*, д.х.н. Борисевич С.С. (УФИХ РАН, г. Уфа) за выполнение расчетов по молекулярному докингу, д.х.н. Козицину А.Н. (УрФУ, г. Екатеринбург) за определение констант диссоциации (pK_a) *ПФСК*.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показаны актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы ее цели и задачи. **В литературном обзоре (глава 1)** представлены основные сведения по синтезу и возможным химическим трансформациям *ПФСК*, а также обсуждены данные по биологическим свойствам изучаемых соединений и их производных. **Результаты и обсуждение** химических превращений и биологической активности синтезированных *ПФСК* и их производных приведены в главе 2. **В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методики синтеза.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Синтез ПФСК

Литературный анализ показал, что до сих пор отсутствует удобный универсальный метод синтеза ПФСК. Для исследования нами выбран найденный ранее в ЛФОС ИОС УрО РАН подход к синтезу тетрафторсалициловой кислоты, базирующийся на нуклеофильном моно-замещении *орто*-атома фтора под действием метилата магния в коммерчески доступной пентафторбензойной кислоте с последующим гидролизом метоксигруппы¹.

Синтез тетрафторсалициловой кислоты **5a** нами был оптимизирован в результате подбора условий проведения *орто*-моно-метоксилирования пентафторбензойной кислоты **1a** с использованием различных соотношений метилата магния в слабополярном растворителе, выбор которого обусловлен необходимостью снижения нуклеофугности атома фтора для предотвращения образования *пара*-замещенного изомера и дизамещенного продукта. Соотношение метилата магния к кислоте **1a** варьировалось от 1 до 12 молярных эквивалентов. Мониторинг реакций осуществляли методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F.

Оптимальными условиями для образования 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной кислоты **2a** оказалось кипячение 1 экв. кислоты **1a** с 2.5 экв. метилата магния в толуоле с последующей обработкой тионилхлоридом или пентахлоридом фосфора и разделением образовавшихся хлорангидридов 2-метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойной и пентафторбензойной кислот **4a,b** фракционной перегонкой (схема 1). 2-Метокси-3,4,5,6-тетрафторбензойная кислота **2a** была получена гидролизом хлорангидрида **4a** под действием 20%-ного раствора NaOH. Гидролиз хлорангидрида **4a** в 48%-ном растворе HBr приводит к тетрафторсалициловой кислоте **5a**. В результате этой оптимизации нам удалось увеличить общий выход кислоты **5a** с 42% до 65%. Использование большего количества эквивалентов метилата магния приводило к формированию диметоксизамещенной кислоты **3a** как трудноотделимого побочного продукта.

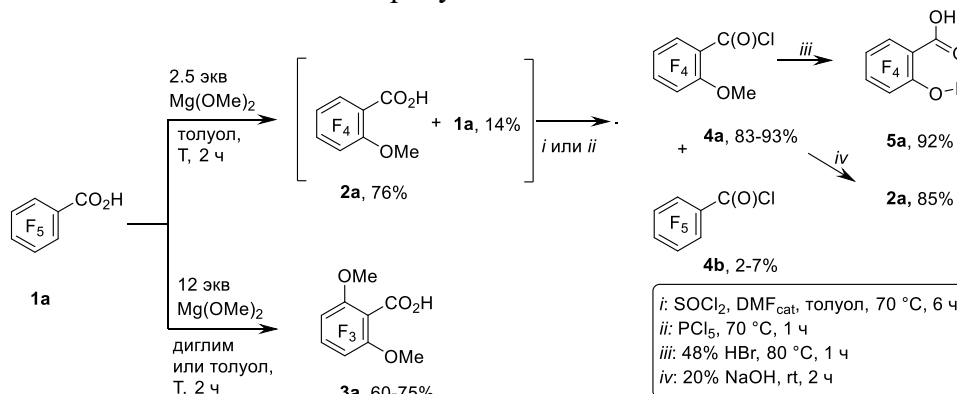


Схема 1

Разработанный подход применили для селективного *орто*-моно-метоксилирования 2,3,4,5-тетрафтор-, 2,3,4-трифтор- и 2,3,5-трифторбензойных кислот **1b-d**, содержащих один атом фтора в *орто*-положении в отличие от пентафторбензойной кислоты **1a**, что значительно упростило метод синтеза соответствующих 3,4,5-трифтор-, 3,4-дифтор- и 4,5-дифторсалициловых кислот **5b-d** (схема 2). Использование 4 экв. метилата магния оказалось достаточным для полной конверсии исходных реагентов **1b-d**.

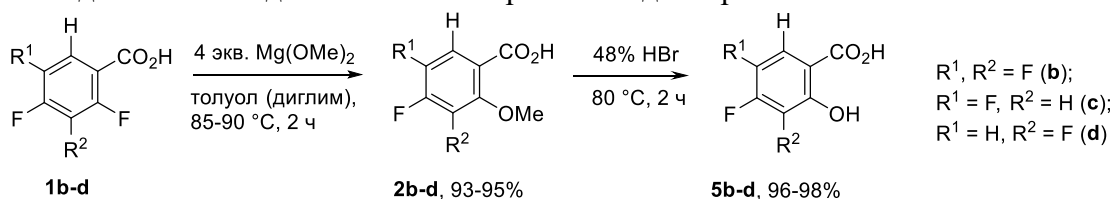


Схема 2

¹ Bazyl I. T. et al. *J. Fluorine Chem.* 1999, **94**, 11.

Последующий гидролиз кислот **2b-d** в 48%-ном растворе HBr позволил получить ПФСК **5b-d** с почти количественными выходами (схема 2).

Оптимальными условиями для получения 3,5,6-трифторсалициловой кислоты **5e** было кипячение 2,3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **1e** с 3.5 экв. метилата магния в диглиме с дальнейшей обработкой реакционной смеси пентахлоридом фосфора и последующей фракционной перегонкой с выделением полученного хлорангидрида 2-метокси-3,5,6-тетрафторбензойной кислоты **4e** и его гидролизом в 48%-ном растворе HBr (схема 3).

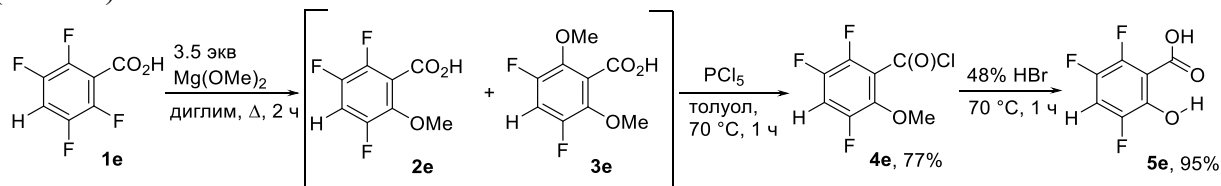


Схема 3

Строение ПФСК **5a-e** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии, совпадающими с литературными. По данным РСА в молекуле тетрафторсалициловой кислоты **5a** реализуется внутримолекулярная водородная связь (ВВС) между гидроксильной и карбонильной группами (расстояние 1.71 Å) (рисунок 1).

Предложенный метод является универсальным для синтеза ПФСК с различным содержанием атомов фтора, позволяющий синтезировать их с высокими выходами.

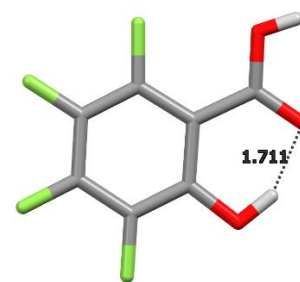


Рисунок 1 – Структура кислоты **5a** по данным РСА

2.2 Химические модификации ПФСК по карбоксильной и гидроксильной группам

Проведен синтез полифторированных аналогов известных лекарственных препаратов салицилового ряда на основе химических модификаций ПФСК **5a-e** по карбоксильным и гидроксильным группам (схема 4). Обработкой кислот **5a,b** гидроксидом натрия получены водорастворимые полифторсалицилаты натрия **6a,b**. Использование 100-кратного избытка этанола или метанола в реакции с ПФСК **5a-d** позволило увеличить выходы метиловых **7a,b,d** и этиловых **8a-c** эфиров тетрафтор-, трифтор- и дифторсалициловых кислот (аналоги препарата *метилсалицилат*) до 75–95% по сравнению с ранее описанным способом. Полифторированные аналоги *аспирина* **9a-e** получены ацилированием ПФСК **5a-e** при нагревании в уксусном ангидриде.

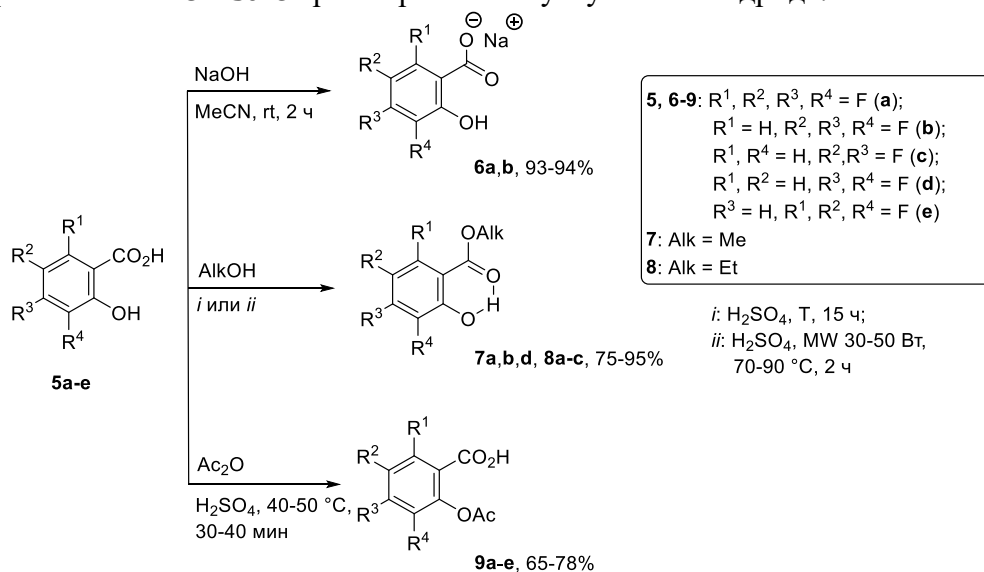


Схема 4

2.3 Изучение свойств ПФСК и их эфиров

2.3.1 Определение кислотных свойств ПФСК и их эфиров

Исследованы кислотные свойства ПФСК **5a-d**, 2-метокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты **2b** и метил-3,4,5-трифторсалицилата **7b**, для этого методом потенциометрического титрования² определены их константы диссоциации (pK_a) в смеси ДМСО : H_2O (1 : 1). Измерения показали, что ПФСК **5a-d** имеют примерно одинаковую кислотность (pK_a 2.9–3.2), сопоставимую с кислотностью *Sal* (pK_a 3.05). Их сходные значения pK_a можно объяснить двойной электронной природой атомов фтора, обладающих как отрицательным индуктивным эффектом, так и электронодонорным мезомерным эффектом.

Обнаружено, что кислота **5b**, имеющая гидроксильную группу, соседнюю с карбоксильной группой, проявляет большую кислотность (pK_a 2.9) по сравнению с *орто*-метоксизамещенным аналогом **2b** (pK_a 4.75), очевидно, из-за стабилизирующего действия ВВС на образующийся анион. Метил-3,4,5-трифторсалицилат **7b**, имеющий только гидроксильную группу, проявляет более слабые кислотные свойства (pK_a 8.0).

2.3.2 Оценка биологической активности ПФСК и их производных

Исследование острой токсичности синтезированных ПФСК и их эфиров на мышах линии CD-1 выявило, что значения LD_{50} для большинства из них находятся в диапазоне 100–300 мг/кг (таблица 1). Общая острая токсичность фторированных производных оказалась выше, чем токсичность *AcSal*. При этом дифторзамещенные производные несколько менее токсичны, чем три- и тетрафторсодержащие аналоги.

Таблица 1 – Оценка биологической активности фторированных салицилатов *in vivo*³

Соединение	Противовоспалительная активность: уменьшение отёка, %		Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, %	Острая токсичность: доза, мг/кг (выживаемость, %)
	после 3 ч	после 5 ч		
2a	53.8 ^{a, **}	46.9 ^{a, *}	100.8	150 (80), 300 (0)
2b	40.0 ^{b, **}	30.0 ^{b, *}	73.2	50 (100), 150 (80), 300 (0) ^{§§}
5a	н.а. ^a 64.0 ^{b, ****}	33.1 ^{a, **} 56.5 ^{b, ****}	143.2	75 (66), 300 (0) [§]
5b	46.7 ^{b, ***}	46.9 ^{b, ****}	178.1	150 (80), 300 (0) [§]
5c	н.а. ^a	н.а. ^a	н.а.	100 (66), 150 (66), 300 (33) [§]
5d	н.а. ^a	н.а. ^a	60.6	100 (100), 150 (66), 300 (33) [§]
5e	47.0 ^{a, **}	41.7 ^{a, *}	60.3	150 (66) [§]
6b	н.а. ^b	н.а. ^b	66.8	150 (66) [§]
7a	н.а. ^b	н.а. ^b	н.а.	50 (100), 150 (90), 300 (0) ^{§§}
7b	40.3 ^{b, *}	н.а. ^b	н.т.	100 (100), 150 (100), 300 (0) ^{§§}
9a	42.9 ^{a, *} 65.6 ^{b, ****}	56.8 ^{a, *} 45.1 ^{b, **}	83.2	50 (100), 150 (80), 300 (0) ^{§§}
9b	н.а. ^b	н.а. ^b	71.2	50 (100), 150 (70), 300 (0) ^{§§}
9c	н.а. ^a	35.3 ^{a, *}	98.8	300 (33) [§]
9e	37.3 ^{a, **}	32.7 ^{a, **}	86.5	н.т.
AcSal	30.6–56.2 ^a	29.4–44.9 ^a	57.9±17.0 ^{a, в}	100 (100), 150 (100), 300 (33) [§] 179.6 (109.1–295.5) мыши (в/бp)
ДКФ	64.4±9.8 ^{a, Г}	54.4±3.1 ^{a, Г}	56.0–102.3 ^{a, Д}	LD_{50} 74, мыши (в/бp)

н.т. – не тестировалось; н.а. – неактивно;

^aв дозе 25 мг/кг; ^бв дозе 50 мг/кг; ^всреднее для 6 различных независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^гсреднее для 4 различных независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^динтервал значений, полученных в 6 различных экспериментах;

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$;

[§]серия экспериментов с 3 мышами в группе; ^{§§}серия экспериментов с 10 мышами в группе;

в/бp – внутрибрюшинное введение

² Работа выполнена совместно с УрФУ им. Б.Н. Ельцина (группа д.х.н. Козицкой А.Н.)

³ Здесь и далее работа выполнена совместно с НОЦ ПХБИ ПНИПУ (группа к.х.н. Красных О.П.)

Оценку противовоспалительной активности соединений проводили *in vivo*, используя модель отека задней лапы крыс, индуцированного каррагинаном, с измерением объема лапы на 1-й, 3-й и 5-й час после инъекции. Найдено, что введение веществ в дозах 25 или 50 мг/кг приводит к различным эффектам (таблица 1). Для большинства из них реакция в течение первого часа не наблюдается (данные не представлены), однако отчетливо проявляется при измерении на 3-м и/или 5-м часах, причем полифторсалициловые производные **2a**, **5e**, **9a,e** обладают противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием *AcSal*, но меньшей, чем эффект диклофенака (*ДКФ*). При этом самое высокое действие в дозе 25 мг/кг показала 2-метокситетрафторбензойная кислота **2a**.

Оценка анальгетических свойств соединений в тесте «горячая пластина» *in vivo* на крысах SD в дозе 25 мг/кг показала, что большинство из них (таблица 1) обладают активностью, сравнимой с действием *AcSal* или более высокой. Тетра- и трифторсалициловые кислоты **5a,b** были более активны, чем *ДКФ* в той же дозе. При этом кислоты **2a**, **5b**, **9a,e** проявляли как противовоспалительное, так и анальгетическое действие.

Тестирование соединений **2a,b**, **5a**, **6a**, **7a**, **9b** на способность ингибировать циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) овцы *in vitro* выявило, что они похожи по своему действию в отношении ЦОГ-1 с *AcSal* за исключением 2-метокситрифторбензойной кислоты **2b**. Наиболее высокую ингибирующую активность в концентрации 2 мкМ показала натриевая соль тетрафторсалицилата **6a** (59%), а при 200 мкМ – 2-метокситетрафторбензойная кислота **2a** (64%). Молекулярный докинг⁴ полифторсалицилатов **2a-9e** в тирозиновый сайт ЦОГ-1 (код PDB: 1DIY) показал, что значения энергии связывания ($\Delta G_{св}$) соединений **2a-9e** сопоставимы с таковыми для нативного лиганда – арахидоновой кислоты (АХК) и известных ингибиторов ЦОГ-1 – *ДКФ* и *AcSal*, а также *Sal*.

Поскольку *Sal* обладает слабыми антисептическими свойствами, мы исследовали ингибирующее действие⁵ ПФСК **5a-c** в отношении семи патогенных штаммов дерматофитов (*T. rubrum*, *T. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *M. canis*), а также дрожжей *C. albicans* по сравнению с *Sal* и известным противогрибковым препаратом флуконазол (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 6.4...20.4 мкМ). Найдено, что тетрафторсалициловая кислота **5a** обладает умеренной активностью в отношении *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. gypseum* (МИК 119 мкМ), проявляя при этом слабое ингибирующее действие в отношении *T. violaceum* (МИК 238 мкМ). Уменьшение количества атомов фтора в кислотах **5b,c** или их отсутствие в *Sal* привело к потере антимикотического действия в отношении всех штаммов патогенных грибов. Тестирование в отношении бактерий штамма *N. gonorrhoeae* показало, что как ПФСК **5a,b** (МИК 298 и 651 мкМ, соответственно), так и *Sal* (МИК 905 мкМ) обладают меньшей активностью, чем спектиномицин (МИК 48.1 мкМ).

ПФСК **5a-d** протестированы также на способность подавлять рост штаммов *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium*, *M. terrae* и МЛУ (таблица 2)⁶.

Таблица 2 – Активность соединений **5a-d** *in vitro* в отношении штаммов микобактерий (МИК), мкМ

Соединение	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<i>M.</i> <i>avium</i>	<i>M.</i> <i>terrae</i>	МЛУ
5a	3.33	3.33	3.33	3.33
5b	33.84	н.т.	н.т.	н.т.
5c	4.02	4.02	4.02	4.02
5d	8.62	8.62	8.62	8.62
Изониазид	0.73	0.73	0.73	н.а.
ПАСК	1.96–6.53	н.а.	н.а.	н.а.

Найдено, что присутствие атомов фтора в *Sal* приводит к ярко выраженному ингибирующему действию по отношению к штамму H37Rv, так как соединения **5a,c,d** обладают противотуберкулезной активностью, сравнимой с действием ПАСК. Трифторсалициловая кислота **5b** проявила заметно более слабый антимикобактериальный эффект.

⁴ Работа выполнена совместно с УФИХ РАН, г. Уфа (д.х.н. Борисевич С.С.)

⁵ Здесь и далее работа выполнена совместно с УрНИИ ДВиИ (группа д.м.н. Евстигнеевой Н.П.)

⁶ Здесь и далее работа выполнена совместно с УрНИИ фтизиопульмонологии (к.б.н. Кравченко М.А.)

Кроме того, в отличие от *ПАСК* кислоты **5a,c,d** показали значительную активность в отношении штаммов *M. avium*, *M. terrae* и *МЛУ*.

Таким образом, установлено, что *ПФСК* и их производные обладают различными видами биологического действия.

2.4 Синтез аминопроизводных *ПФСК*

2.4.1 Получение полифторсодержащих аналогов салициламида и *ПАСК*

В связи с перспективностью полифторсодержащих аналогов салициламида как возможных противовоспалительных агентов и аналогов *ПАСК* как потенциальных туберкулостатиков, нами изучены реакции *ПФСК* **5a,b** и их эфиров **7a,b** с аммиаком.

Попытки вовлечь *ПФСК* **5a,b** в реакции амидирования или S_NAr^F с водным аммиаком были безуспешны. Однако эфиры **7a,b** при кипячении с водным аммиаком в метаноле претерпевали амидирование, давая гидроксibenзамиды **10a,b** (схема 5). Синтез фторсодержащих аналогов *ПАСК* **13a,b** реализован через предварительное получение 4-азидопроизводных **11a,b**, восстановление азидной группы в которых выполнено под действием цинка в присутствии NH_4Cl , что позволило получить 4-аминосалицилаты **12a,b**. Их кипячение с морфолином в $MeCN$ в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) с последующим гидролизом 10%-ной HCl дало 4-аминосалициловые кислоты **13a,b**. При этом отмечено, что морфолин способствует гидролизу эфиров, протекающему, видимо, по механизму алкил-кислородного расщепления.

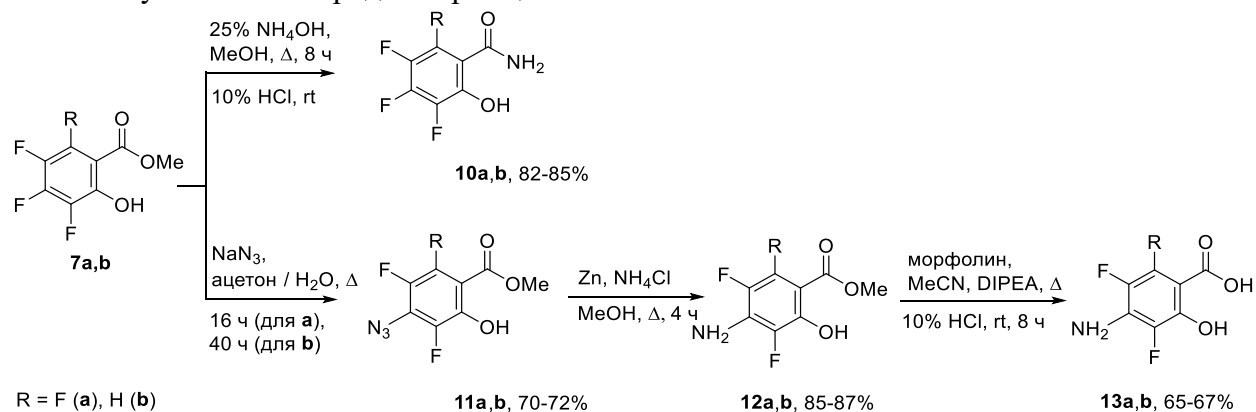
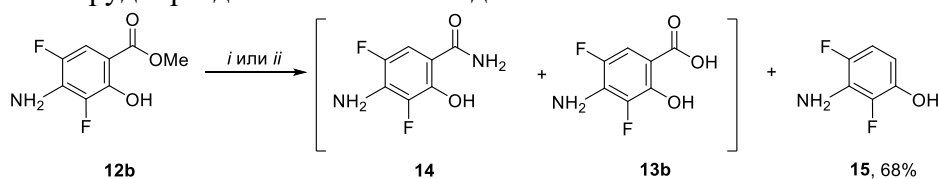


Схема 5

Попытка использовать водный аммиак для гидролиза эфира **12b** при 80 °С по данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{19}F привела к формированию смеси амида **14**, целевой кислоты **13b** и декарбоксилированного производного **15** в соотношении 9 : 5 : 86, из которой аминофенол **15** был выделен индивидуально (схема 6). При комнатной температуре образовывалась трудноразделимая смесь амида **14** и кислоты **13b** в соотношении 77 : 23.



i: NH_4OH , $MeOH$, Δ , 8 ч, 10% HCl , 80 °С, **14** : **13b** : **15** = 9 : 5 : 86 * (по данным спектров ЯМР 1H и ^{19}F)

ii: NH_4OH , $MeOH$, Δ , 8 ч, 10% HCl , rt, **14** : **13b** : **15** = 77 : 23 : 0 * (по данным спектров ЯМР 1H и ^{19}F)

Схема 6

2.4.2 Взаимодействие *ПФСК* и их эфиров с циклическими аминами

Известно, что фрагменты циклических аминов входят в состав многих биоактивных алкалоидов и лекарственных препаратов, поэтому мы решили ввести остатки морфолина **16a**, *N*-метилпиперазина **16b**, пирролидина **16c** и пролина **16d** в *ПФСК* и их эфиры.

Попытки вовлечь *ПФСК* **5a-d** в S_NAr^F реакции с аминами **16** в полярных ДМСО, $MeCN$ оказались безуспешными, по-видимому, из-за образования солей. Однако в реакциях метилполифторсалицилатов **7a,b** с морфолином **16a** при комнатной температуре получены 4-морфолинилзамещенные эфиры **17a,b**, при нагревании до 45–50 °С – 4-

морфолинилсодержащие амиды **19a,b**, а при ужесточении условий (длительное нагревание в ДМСО при 80-90 °С или при кипячении в MeCN в присутствии DIPEA) – 4-морфолинил-ПФСК **18a,b** (схема 7).

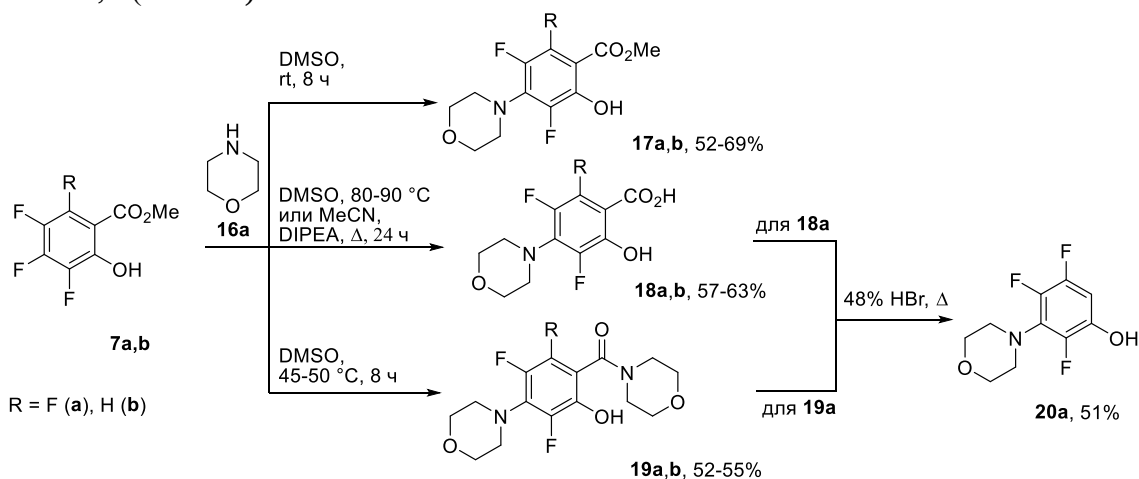


Схема 7

Тетра- и трифторсалициловые эфиры **7a,b** проявили схожую реакционную способность при взаимодействии не только с морфолином **16a**, но и с другими аминами **16b-d** (схема 8). В результате реакций с *N*-метилпиперазином **16b** в мягких условиях получен эфир **21a**, а в более жестких – кислоты **22a,b**. Превращения с пирролидином **16c** удалось провести только при нагревании в ДМСО или в MeCN в присутствии DIPEA, что позволило выделить кислоты **23a,b**. Взаимодействие с пролином **16d**, выполненное в MeOH в присутствии DIPEA, привело к эфирам **24a,b**.

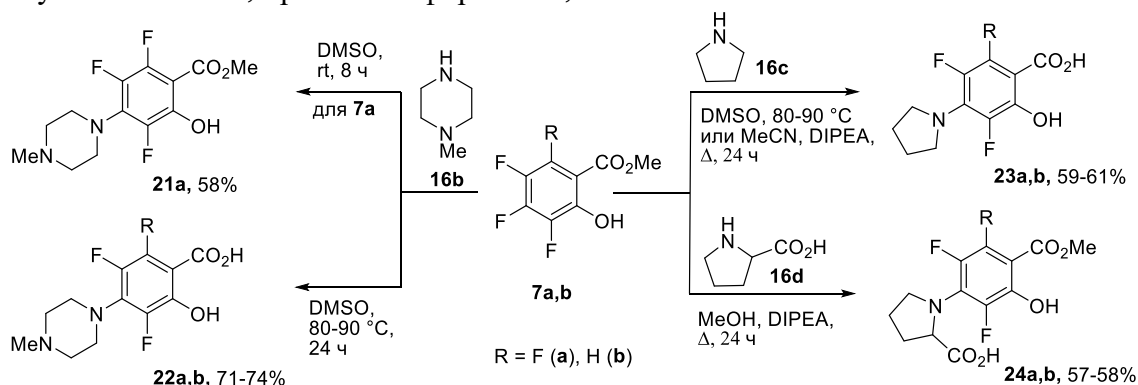


Схема 8

Реакции S_NAr^F 4,5-дифторсалицилового эфира **8c** с морфолином **16a** были результативными при проведении при комнатной температуре и при 80-90 °С в ДМСО, что соответственно дало эфир **17c** и амид **19c** (схема 9). В отличие от этого нагревание эфира **8c** с *N*-метилпиперазином **16b** в ДМСО привело к образованию замещенной кислоты **22c**.

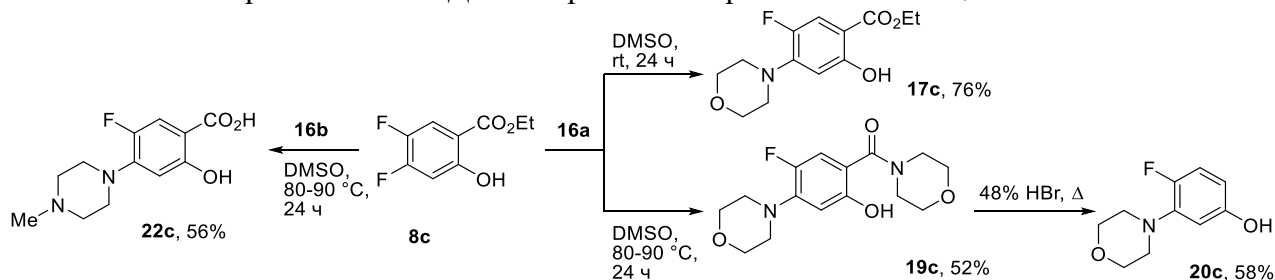


Схема 9

Из аналогичных реакций 3,4-дифторсалицилового эфира **7d** с хорошими выходами был получен только амид на основе морфолина **25**, тогда как формирование замещенных продуктов наблюдалось как побочный процесс (схема 10).

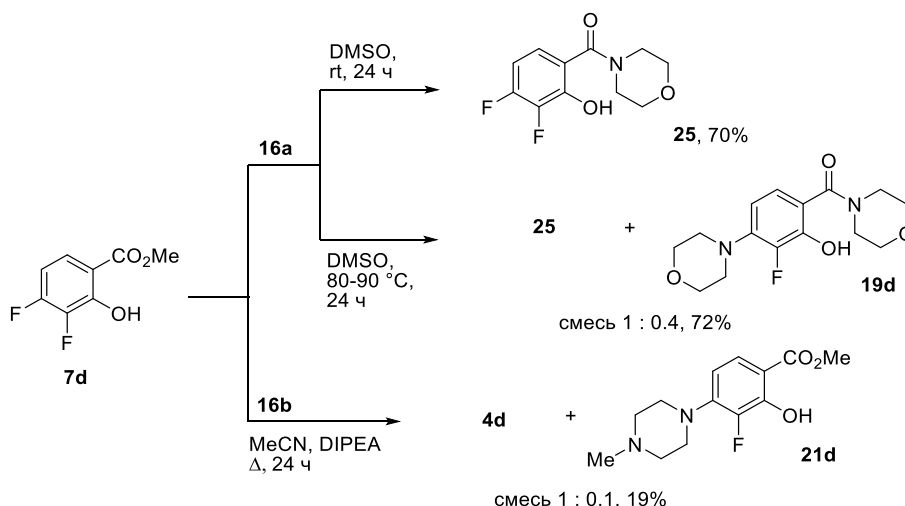


Схема 10

Интересно, что эфиры ПФСК **7a,b** и **8c** при длительном нагревании с аминами **16a-c** одnoreакторно претерпевали не только нуклеофильное замещение атома фтора и алкоксильного фрагмента, но и внутримолекулярный кислотный гидролиз алкоксикарбонильной или амидной функции за счет катализа соседней гидроксильной группой с образованием 4-циклоаминозамещенных ПФСК **18a,b**, **22a-c**, **23a,b** (схемы 7-9). Проведен дополнительный эксперимент, подтверждающий, что *орто*-гидроксильный заместитель способствует гидролизу соседней сложноэфирной или амидной группы салицилатных производных за счет внутримолекулярного нуклеофильного основного катализа. Для этого из кислоты **2b** этерификацией с метанолом получили трифторсалицилат **26**, в котором вместо гидроксильной функции присутствует метоксигруппа. Далее было показано, что в условиях синтеза кислот **18a,b** (схема 7) трифторсалицилат **26** в реакции с морфолином **16a** претерпевает только нуклеофильное замещение, приводящее к 7-морфолинилсодержащему эфиру **27** (схема 11).

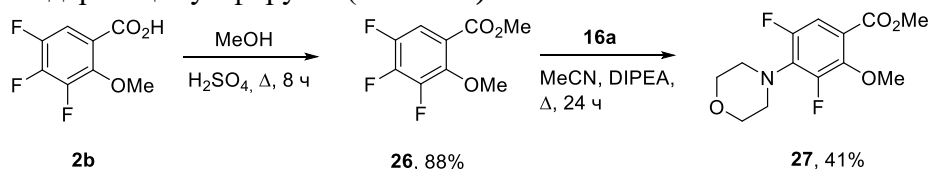


Схема 11

Селективное прохождение S_NAr^F реакций по положению C(4) в эфирах ди- и трифторсалициловых кислот **7b,d**, **8c** установлено на основании сравнения их констант спин-спиновой взаимодействия ($KCCB$) для протона H(6) с величиной $KCCB$ аналогичного протона замещенных продуктов **17b,c**, **18b**, **19b,c,d**, **21d**, **22b,c**, **23b**, **24b** в спектрах ЯМР 1H .

Замещение атома фтора в тетрафторсалицилате **7a** под действием циклических аминов **16a-d** происходит также по положению C(4), что установлено соотношением расположения химического сдвига атома фтора (δ_F) в положении C(3) в спектрах ЯМР ^{19}F ($DMCO-d_6$) дифторсодержащих замещенных эфиров **17b**, **24b** и кислот **18b**, **22b** с аналогичным δ_F в 4-(*N*-циклоамино)-3,5,6-трифторсалицилатах **17a**, **18a**, **19a**, **21a**, **22a**, **23a** и **24a**.

Полученные кислота **18a** и амиды **19a,c** при кипячении в 48%-ном растворе HBr подвергаются декарбоксилированию с генерированием труднодоступных 7-циклоаминофторфенолов **20a,c** (схемы 7 и 9).

2.5 Оценка биологической активности аминопроизводных ПФСК

Далее нами исследовано влияние введенного аминного остатка в салициловые производные на их острую токсичность, противовоспалительную и анальгетическую активность в сравнении с незамещенными ПФСК **5a,b**, недостатком которых была

повышенная острая токсичность (см. таблицу 1). Для этого были изучены их биологические свойства в тех же экспериментах *in vivo*.

Таблица 3 – Оценка биологической активности аминопроизводных *ПФСК in vivo*²

Соединение	Противовоспалительная активность: уменьшение отёка, % ^a		Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, % ^b 1 ч (2 ч)	Острая токсичность: доза, мг/кг (выживаемость, %)
	после 3 ч	после 5 ч		
10b	н.т.	н.т.	150.4 ^{**} , ^г (80.1 ^{**})	300 (100)
17a	н.т.	н.т.	63.42 ^{**}	300 (100)
17c	20.2 [*]	25.7 [*]	н.а.	300 (100)
18a	18.3 [§] 52.94 ^В	н.а 49.72 ^В	43.8 [§] (44.1 ^{**})	300 (100) 500 (33)
18b	20.5 [§] 37.98 ^В	н.а 47.76 ^В	31.4 ^{**} (66.2 ^{***})	300 (66)
19c	н.а.	33.4 ^{**}	н.а.	300 (100)
22a	н.а.	н.а.	71.1 ^{***}	300 (66)
22b	н.т.	н.т.	60.6 ^{**}	300 (66)
22c	н.а.	н.а.	66.9	300 (66)
23a	н.т.	н.т.	49.3 ^{**} (67.0 ^{**})	300 (0)
23b	н.т.	н.т.	н.а. (82.8 ^{**})	300 (33)
AcSal (25 мг/кг)	30.6–56.2	29.4–44.9	54.7±15.7 ^д	150 (100), 300 (33) LD ₅₀ 179.6, мыши, в/бр
ДКФ (10 мг/кг)	58.1±13.1 ^е	37.9±9.5 ^е	56.0±10.3 ^ж (83.4±18.1) ^ж	LD ₅₀ 74, мыши, в/бр

н.т. — не тестировали; н.а. — неактивно; ^aингибирование воспаления в дозе 25 мг/кг; ^bпродолгация латентного периода при дозе 25 мг/кг, измеренная в 1-й (в скобках во 2-й) час после приема; ^впри дозе 50 мг/кг, ^гпри дозе 15 мг/кг, ^дсреднее для 5 независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^есреднее для 3 независимых экспериментов ± стандартное отклонение; ^жсреднее для 6 независимых экспериментов ± стандартное отклонение; **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001; *****p* < 0.0001; [§]наблюдается тенденция, *p* = 0.05; в/бр — внутрибрюшинно.

Полученные данные (таблица 3) позволяют сделать вывод, что введением аминного фрагмента в *ПФСК* решается проблема по снижению их токсичности практически без потери анальгетических и противовоспалительных свойств. При этом показано, что *N*-метилпиперазинилпроизводные **22a-c** сохраняют существенную анальгезирующую активность (увеличивая в дозе 25 мг/кг латентный период на 66–71%), а морфолинилсодержащие аналоги **18a,b** сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства. Найдено, что 3,4,5-трифторсалициламид **10b**, проявляет высокую анальгезирующую активность в дозе 15 мг/кг, превышающую действие *AcSal* и *ДКФ* в 1-ый час измерений на 150%, а на 2-ой час — на 80%.

Помимо этого установлено, что соединения **18b**, **22b** обладают умеренным ингибирующим действием в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 19...24 мкМ), тогда как 4-аминопроизводное **13b** ингибирует этот штамм при МИК 7.93 мкМ, что немного уступает эффективности *ПАСК* (МИК 1.96 ...6.53 мкМ). При расширенном тестировании кислоты **13b** найдена ее способность подавлять рост штаммов *M. avium*, *M. terrae* и *МЛУ* при МИК 7.93 мкМ, что является ее несомненным преимуществом по сравнению с *ПАСК*, малоэффективной по отношению *M. avium* и неактивной против *M. terrae* и *МЛУ*.

2.6 Синтез металлокомплексов *ПФСК* и их эфиров

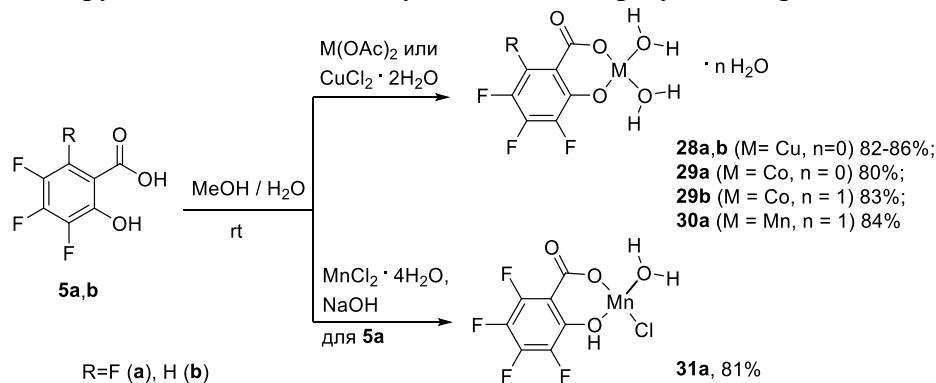
2.6.1 Взаимодействие *ПФСК* с солями металлов(II)

Учитывая высокую перспективность металлокомплексных производных салицилатов как биоактивных веществ⁷ нами изучено комплексообразование тетрафтор- и трифторсалициловых кислот **5a,b** с солями биогенных металлов Cu(II), Co(II), Mn(II).

⁷ Geraghty M. et al. *Polyhedron*. 1999, **18**, 2931.

Найдено, что ПФСК **5a,b** реагируют с ацетатами Cu(II), Co(II), Mn(II) и хлоридом Cu(II) с образованием солей **28a,b**, **29a,b**, **30a** (схема 12) с моноанионным кислотным остатком (по данным ЭА) в отличие от описанных дианионных солей *Sal*.

В реакции хлорида Mn(II) с кислотой **5a** образуется соль **31a** (схема 12), где соотношение катиона металла и органического аниона составляет 1 : 1 по данным ЭА; а также остается один анион хлора, что указывает на присутствие несвязанной гидроксильной группы. В аналогичных условиях *Sal* образует димерные комплексы⁸.

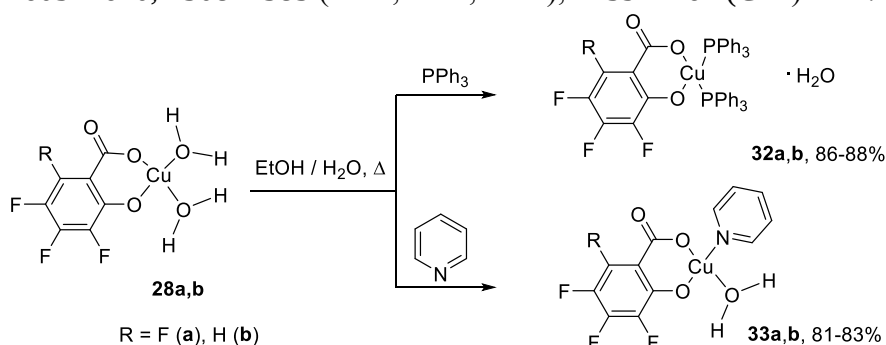


ИК-спектры солей **28a,b**, **29a,b**, **30a**, **31a** характеризуются наличием полос поглощения карбонильной группы (ν 1540–1652 cm^{-1}) и серией узких (ν 2526–3638 cm^{-1}) и широких (ν 3085–3365 cm^{-1}) полос, соответствующих валентным колебаниям гидроксильных групп координационно связанных молекулами воды.

2.6.2 Синтез гетеролигандных комплексов металлов на основе ПФСК

Синтез гетеролигандных салицилатных комплексов является одним из подходов при создании антимикробных агентов⁷, поэтому нами целенаправленно получены смешанные комплексы металлов ПФСК **5a,b** с фосфор- и азотсодержащими солигандами.

Кипячением солей меди(II) **28a,b** с *PPh₃* или *Pu* в водном этаноле синтезированы соответствующие нейтральные металлокомплексы **32a,b**, **33a,b** (схема 13). Их состав подтвержден ЭА и HRMS. ИК-спектры комплексов **32a,b** содержат полосы поглощения при ν 1630–1647 (C=O), 1604–1605, 1519–1586 (C=C), 1261–1280 (C–F) cm^{-1} . ИК-спектры соединений **33a,b** имеют аналогичный характер, обнаруживая полосы поглощения при ν 1642–1656, 1603–1610, 1508–1585 (C=O, C=C, C=N), 1259–1262 (C–F) cm^{-1} .



Аналогично из солей **28a,b**, **29a**, **30a**, **31a** с *bipy* и *phen* как солигандами получены металлокомплексы **34a,b**, **35a,b**, **36a**, **37a**, **38a** и **39a** (схема 14), структура которых зависит от координирующего иона металла. В комплексах Cu(II) **34a,b**, **35a,b** полифторсалицилат связан с одной молекулой *bipy* или *phen*, тогда как в комплексах Co(II) **36a** и **37a** тетрафторсалицилат координируется с двумя молекулами солиганда. В комплексах **38a** и **39a**, полученных из солей Mn(II), катион металла связывает два тетрафторсалицилатных аниона с двумя молекулами солиганда. В масс-спектрах соединений **34a,b**, **35a,b**

⁸ Kohno Y. et al. *Chem. Commun.* 2014, **50**, 6633

наблюдаются пики протонированных молекул $[M+H]^+$. Их ИК-спектры имеют полосы поглощения $C=O$ ($1636\text{--}1644\text{ см}^{-1}$), $C=C$, $C=N$ ($1492\text{--}1617\text{ см}^{-1}$) и $C-F$ ($1247\text{--}1271\text{ см}^{-1}$).

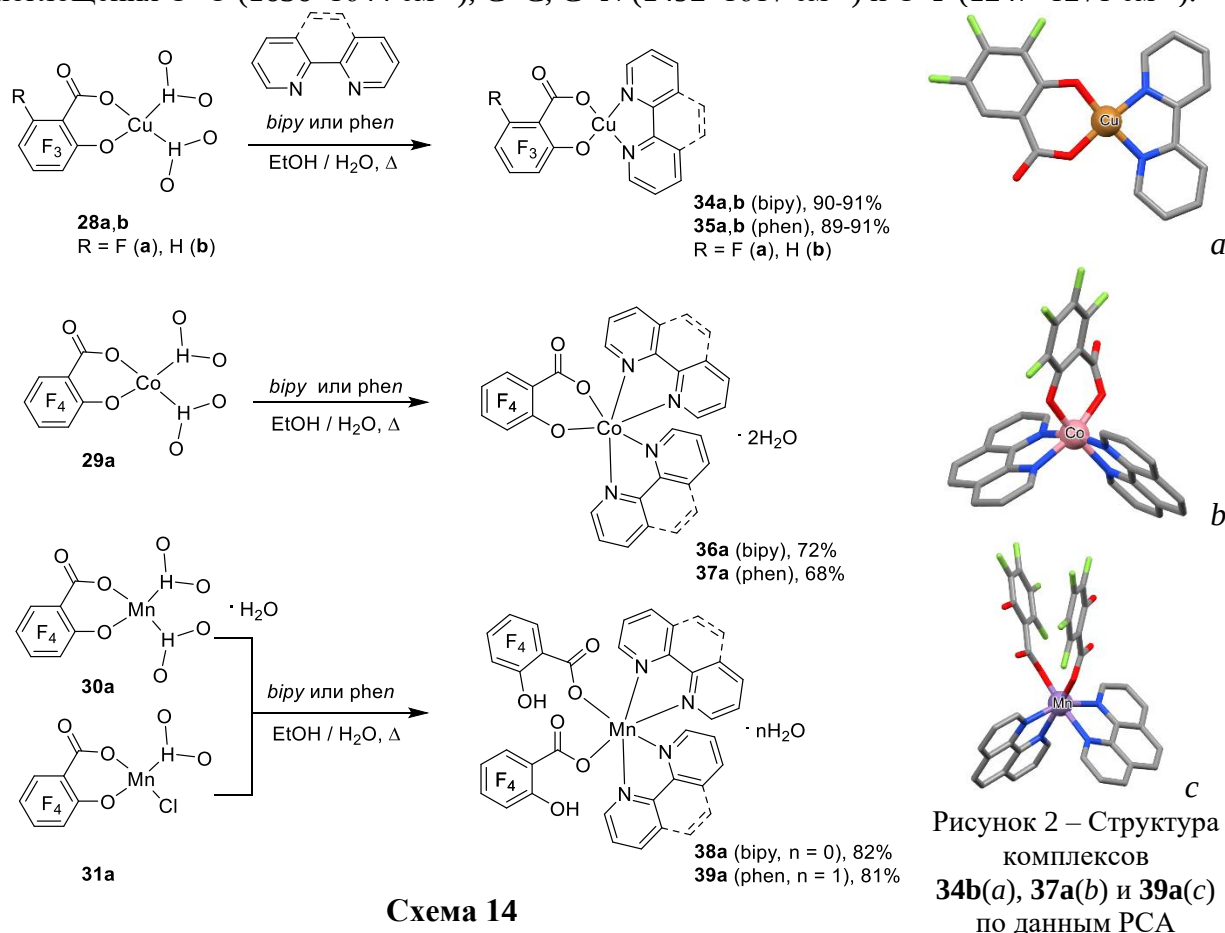


Схема 14

Строение комплексов **34b**, **37a** и **39a** подтверждено РСА (рисунок 2), согласно которому решающую роль в образовании кристаллической структуры играет π - π стэкинг (ненаблюдаемый для нефторированного аналога), π - π_F взаимодействия, а также межмолекулярные $F\cdots H$ связи между молекулами комплекса и с протонами кристаллизационных молекул растворителя.

2.6.3 Синтез гетеролигандных металлокомплексов *Ar-bipy* с ПФСК и Sal

Ряд гетеролигандных салицилатных металлокомплексов нами расширен за счет использования различных *Ar-bipy* **40a-g** в качестве солигандов. Реакцией медных солей **28a,b** с *Ar-bipy* **40a-g** при кипячении в смеси этанол : вода (1 : 1) синтезированы комплексы **41a-g** и **42a,b** (схема 15). Взаимодействием тетрафторсалицилата Co(II) **29a** с *Ar-bipy* **40a-g** получены комплексы **43a-f** (схема 16), а марганцевой соли **30a** с *Ar-bipy* **40a-g** – комплексы **44a-g** (схема 16). Их ИК-спектры имеют схожий характер, в которых можно выделить полосы поглощения карбонильных групп ($1634\text{--}1646\text{ см}^{-1}$), связей $C=C$, $C=N$ ($1439\text{--}1604\text{ см}^{-1}$) и $C-F$ ($1098\text{--}1270\text{ см}^{-1}$).

Строение комплексов подтверждено методами ЭА и HRMS, при этом оказалось, что их структура зависит от всех трех компонентов. Для тетрафторсалицилатного комплекса меди(II) **28a** в реакциях с фторсодержащими *Ar-bipy* **40e-g** характерно образование комплексов **41e-g** состава $[Cu(SalF_4-2H)(Ar-bipy)]$. В случае же взаимодействия тетра- и трифторсалицилатов меди(II) **28a,b** с азолигандами **40a-d**, несодержащими фтор, получены комплексы **41a-d** и **42a,b** состава $[Cu(SalF_n-2H)(Ar-bipy)_2]$. Соль кобальта(II) **29a** формирует с *Ar-bipy* **40c-f**, имеющими электроноакцепторные атомы фтора и хлора комплексы $[Co(SalF_4-2H)(Ar-bipy)]$ **43c-f**, в то время как использование 2-фенил-2,2'-бипиридина (*Ph-bipy*) **40a** дает комплекс $[Co(SalF_4-2H)(Ph-bipy)_2]$ **43a**, а 2-толил-2,2'-бипиридина (*Tol-bipy*) **40b** – комплекс $[Co(SalF_4-2H)_2(Tol-bipy)_2]$ **43b**. Комплексы марганца(II) **44a,c-g**, в основном, имеют структуру $[Mn(SalF_4-2H)(Ar-bipy)_2]$, за исключением комплекса с *Tol-bipy* **40b**, где

соотношение лигандов было 2 : 2 на один ион кобальта(II). Очевидно, что электронный характер заместителей в арильном фрагменте бипиридина влияет на структуру гетеролигандных комплексов.

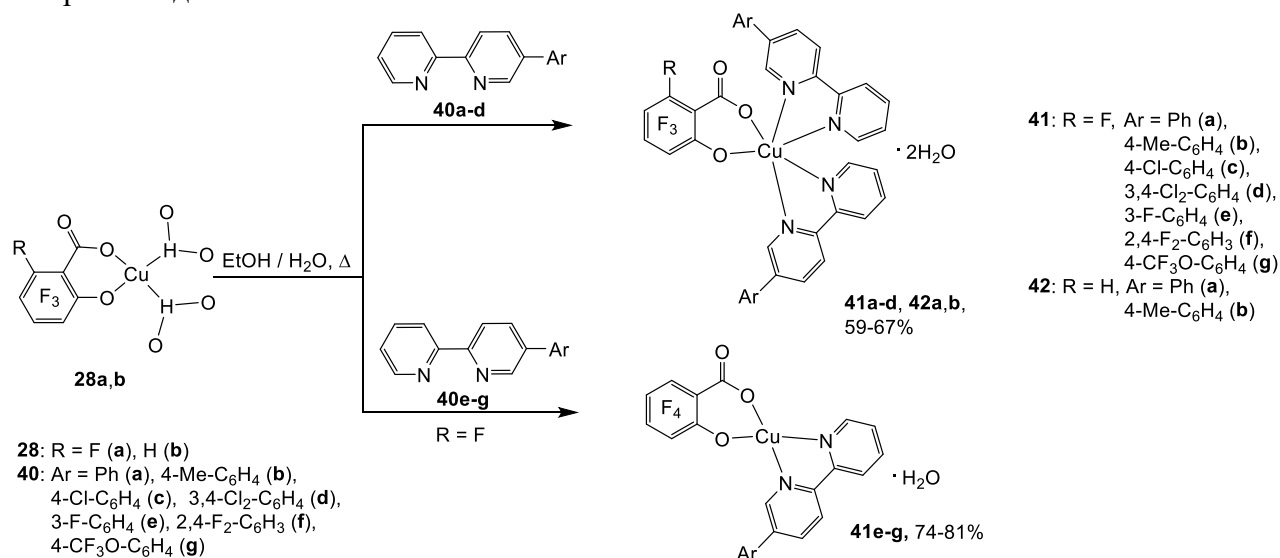


Схема 15

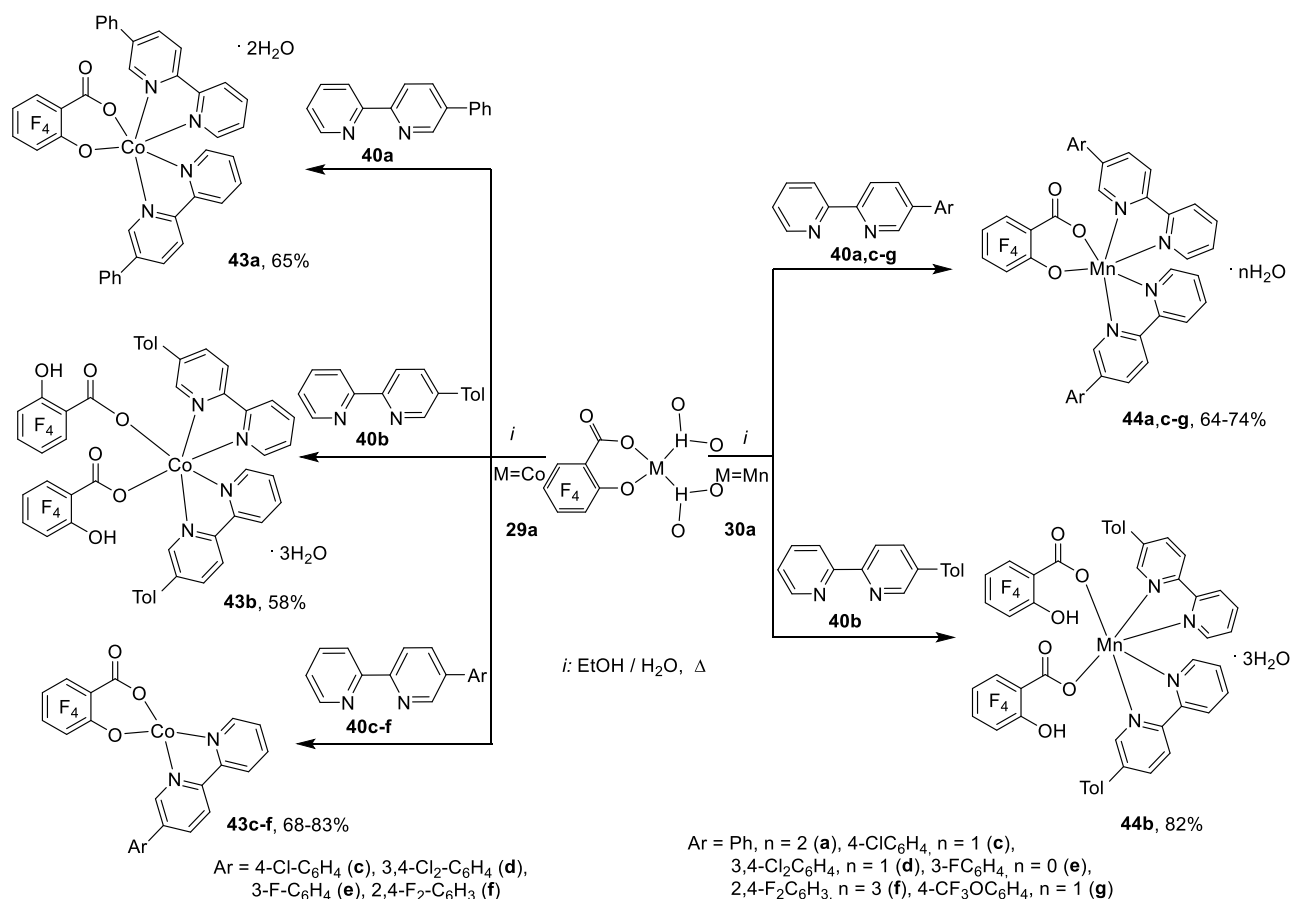


Схема 16

Для сравнения биологических свойств получаемых комплексных соединений синтезирована серия металлокомплексов **47a-g** на основе полученной из салициловой кислоты **45** соли меди (II) и Ar-bipy **40a-g** (схема 17). Их строение подтверждено ЭА и HRMS, согласно которым комплексы **47a-g** имеют структуру [Cu(Sal-2H)Ar-bipy(nH₂O)], где один салицилатный анион координируется с одной молекулой Ar-bipy через катион меди(II) подобно описанным аналогичным комплексам [Cu(Sal-2H)(bipy)] **34c** и [Cu(Sal-

2H)(*phen*)] **35c**. Отсюда следует, что строение салицилатных смешанных металлокомплексов не зависит от природы бипиридинового солиганда в отличие от фторированных аналогов.

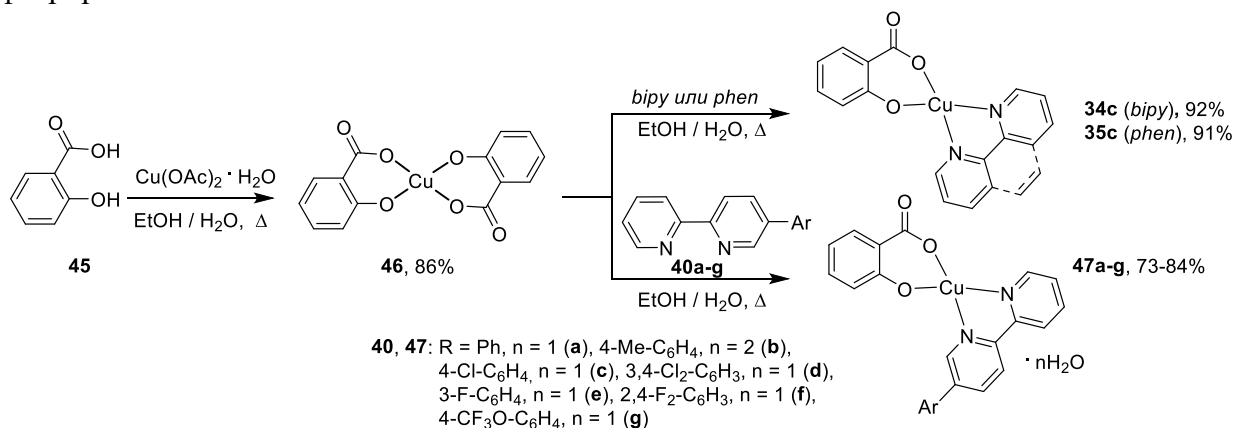


Схема 17

Для выявления влияния салицилатного лиганда в синтезированных комплексах на антимикробную активность был отдельно получен бипиридиниевый комплекс меди(II) **48a** обработкой *Ar-bipy* **40a** хлоридом меди(II) (схема 18). Согласно ЭА он имеет структуру [Cu(*Ph-bipy*)Cl₂(H₂O)].

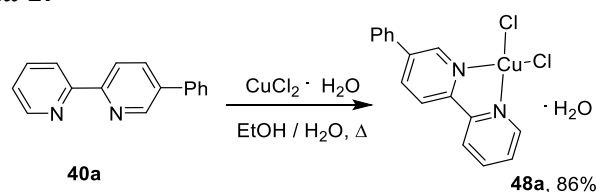


Схема 18

2.6.4 Синтез металлокомплексов на основе эфиров ПФСК

Особенности комплексообразования сложных эфиров ПФСК нами исследованы на примере реакций метилтрифторсалицилата **7b** с солями меди(II) и кобальта(II), и *bipy* и *phen* как солигандов.

Найдено, что метилтрифторсалицилат **7b** связывает ионы переходных металлов (Co(II), Cu(II)) с образованием хелатов **49**, **50** (схема 19), которые согласно ЭА имеют бис-салицилатную структуру [M(MeSalF₃-H)₂(nH₂O)]. Их ИК-спектры характеризуются наличием полосы поглощения сложноэфирной группы при ν (CO₂Me) $\sim$ 1660–1667 см⁻¹. Очевидно, что смещение полос ν (CO₂Me) в низкочастотную область является результатом участия карбонильной функции в координации с ионом металла(II).

Взаимодействие бис(метилтрифторсалицилата) меди(II) **49** и кобальта(II) **50** с *bipy* и *phen* в кипящем метаноле привело к образованию гетеролигандных комплексов **51-54** (схема 19). По данным ЭА, эти комплексы содержали метилтрифторсалицилат и лиганды *bipy* или *phen* в соотношении 2 : 1. Структура гетеролигандного комплекса Co(II) **52** подтверждена методом РСА (рисунок 3).

Проведение реакции комплекса кобальта(II) **50** с *bipy* и *phen* в этаноле вместо метанола приводит к переэтерификации метоксильного заместителя салицилатного лиганда на этоксильную группу, образуя металлокомплексы **55** и **56** (схема 19) с сохранением соотношения этилтрифторсалицилата и *bipy* или *phen* 2 : 1. В аналогичных условиях комплекс меди(II) **49** подвергается гидролизу по сложноэфирной группе, образуя соединения **34b** и **35b** (схема 19). Показна возможность обратной переэтерификации этоксизамещенных комплексов Co(II) **55** и **56** при кипячении в метаноле.

Структура комплекса **56** подтверждена методом РСА (рисунок 4). В ИК-спектрах комплексов **51-56** присутствуют две полосы поглощения колебаний сложноэфирных групп в диапазоне ν 1674–1688 и 1646–1664 см⁻¹, что свидетельствует об их участии в координации с ионом металла.

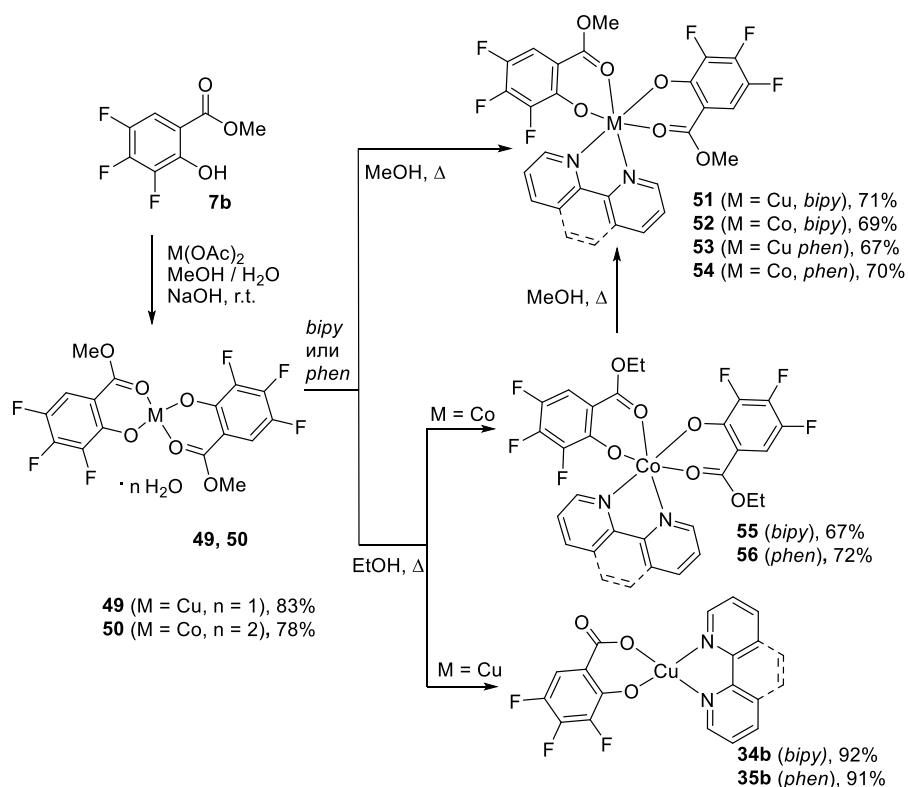


Схема 19



Рисунок 3 –
Структура
комплекса
кобальта(II) 52 по
данным РСА

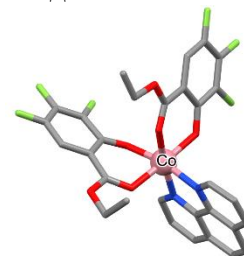


Рисунок 4 –
Структура
комплекса
кобальта(II) 56 по
данным РСА

2.7 Оценка биологической активности металлокомплексов ПФСК и эфиров

Исследованы антимикробные свойства синтезированных металлокомплексов в связи с их перспективностью как антибактериальных и антимикотических агентов.

Противогрибковая активность металлокомплексов изучена в отношении восьми штаммов дерматофитов, а также в отношении штамма дрожжей *C. albicans*. Найдено, что большинство металлокомплексов, синтезированных на основе кислот **5a,b**, *Sal* и бипиридиновых солигандов обладают более высоким антимикотическим действием, чем флуконазол. Наиболее активные соединения представлены в таблице 4; там же для сравнения приведены некоторые другие соединения.

Сопоставляя активности комплексов с различными салицилатными лигандами, можно выделить эффективность тетрафторсалицилатных производных, так как лидерами являются [Co(*SalF*₄-2H)(*bipy*)₂] **36a** (МИК 5.01...10.2 мкМ), [Cu(*SalF*₄-2H)(*Tol-bipy*)₂] **41b** (МИК 0.24...31.2 мкМ), а также [Mn(*SalF*₄-2H)₂(*Tol-bipy*)₂] **44b** (МИК 3.1...24.5 мкМ).

Однако нами найдено, что тетрафторсалициловая кислота **5a** обладает лишь умеренной активностью в отношении некоторых штаммов дерматофитов (см. раздел 2.3.2.), поэтому усиление антимикотической активности металлокомплексов можно было связать с присутствием иона металла и/или бипиридинового лиганда. Изучение ингибирующего действия таких лигандов показало, что заметная противогрибковая активность свойственна только для *Ph-bipy* **40a** и *Tol-bipy* **40b**, но она в 2 и более раз меньше, чем активность их смешанных комплексов (таблица 4). Комплекс [Cu(*Ph-bipy*)Cl₂] **48a** без тетрафторсалицилатного лиганда также был менее эффективным, чем гетеролигандное производное **41a**, а полифторсалицилатные комплексы **28a,b** были практически не активны.

Проведен скрининг *in vitro* полученных металлокомплексов в отношении возбудителя гонококковой инфекции *N. gonorrhoeae* с использованием спектиномицина в качестве препарата сравнения (таблица 4). Найдено, что металлокомплексы **32a**, **33b**, **35a,b**, **36a**, **37a**, **39a**, **41a-c,f,g**, **42a**, **43a,b**, **44a,b,e,f,g**, **47a-c,e,f**, **48a**, **53** и **56** (28 соединений) проявляют антигонорейную активность (МИК < 48 мкМ) выше уровня действия спектиномицина. Наибольшую способность подавлять рост штамма *N. gonorrhoeae* при

МИК 4.2...5.2 мкМ продемонстрировали комплексы салицилата меди(II) **47a** и трифторсалицилата меди(II) **42a** с *Ph-bipy*, которые оказались в 10 раз активнее, чем *спектиномицин*. Сравнительное изучение активности азалигандов и комплекса **48a** показало их меньшую эффективность по сравнению с гетеролигандными комплексами, хотя *phen* и *Ph-bipy* **40a** проявили значимую активность.

Таблица 4 – Антимикробная активность лигандов и металлокомплексов⁴

Соединение		Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)									
Шифр	Структура	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypsum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. interdigitale</i>	<i>T. schoenleinii</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
	<i>bipy</i>	100	100	100	100	н.т.	100	100	100	50	200
	<i>phen</i>	42.8	42.8	42.8	42.8	н.т.	42.8	21.4	42.8	42.8	<10.4
28a	Cu[SalF ₄ -2H]	>650	650	650	325	650	н.т.	650	650	650	406
28b	Cu[SalF ₃ -2H]	173	>691	691	691	691	н.т.	>691	691	>691	432
32a	[Cu(SalF ₄ -2H)(Ph ₃ P) ₂]	>246	246	246	>246	246	н.т.	246	246	>246	38.3
33b	[Cu(SalF ₃ -2H)(Py)]	285	285	285	285	285	н.т.	285	285	142	43
35a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>)]	13.8	27.7	55.3	>443	55.3	н.т.	27.7	>443	443	8.6
35b	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>phen</i>)]	>461	461	230	115	461	н.т.	>461	115	>461	9.0
36a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>bipy</i>) ₂]	5.1	10.2	10.2	81.2	5.1	н.т.	5.1	10.2	20.3	25.4
37a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>phen</i>) ₂]	18.8	18.8	18.8	150.7	18.8	н.т.	18.8	18.8	37.7	5.9
39a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>phen</i>) ₂]	14.7	14.7	14.7	14.7	14.7	н.т.	29.4	14.7	14.7	9.2
40a	<i>Ph-bipy</i>	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9	<0.82	26.9	26.9	26.9	16.8
40b	<i>Tol-bipy</i>	6.1	12.7	12.7	12.7	12.7	<0.77	12.7	12.7	25.3	63.3
41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	8.1	16.2	8.1	8.1	32.4	<0.25	8.1	8.1	32.4	10.1
41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	3.9	7.8	3.9	3.9	31.2	<0.24	3.9	3.9	31.2	9.8
41c	[Cu(SalF ₄ -2H)(4-ClC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>) ₂]	119	29.7	29.7	7.4	29.7	7.4	7.4	29.7	>238	18.5
41g	[Cu(SalF ₄ -2H)(4-CF ₃ OC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>)]	165	>330	>330	10.3	>330	10.3	>330	>330	>330	25.7
42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	>265	>265	265	265	265	<2.1	265	>265	>265	5.2
43a	[Co(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	16.3	32.6	16.3	32.6	16.3	32.6	16.3	32.6	32.6	40.6
44a	[Mn(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	32.7	16.4	8.2	16.4	16.4	16.4	16.4	16.4	32.7	40.9
44b	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	24.5	6.1	3.1	6.1	6.1	6.1	3.1	6.1	12.2	15.3
44e	[Mn(SalF ₄ -2H)(3-FC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>) ₂]	>262	262	16.4	16.4	131	>262	16.4	131	>262	40.9
44f	[Mn(SalF ₄ -2H)(2,4-F ₂ C ₆ H ₃ - <i>bipy</i>) ₂]	>239	>239	15.0	29.9	59.8	29.9	3.7	239	>239	37.3
47a	[Cu(Sal-2H)(<i>Ph-bipy</i>)]	222	27.8	27.8	13.9	27.8	13.9	27.8	55.6	>445	4.2
47b	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)]	104	13.0	13.0	3.2	13.0	3.2	13.0	13.0	207	16.1
47c	[Cu(Sal-2H)(4-ClC ₆ H ₄ - <i>bipy</i>)]	103	25.8	25.8	413	25.8	6.4	25.8	25.8	206	32.2
48a	[Cu(<i>Ph-bipy</i>)Cl ₂]	32.5	н.т.	16.2	32.5	16.2	32.5	8.1	65.0	65.0	40.5
53	[Cu(SalF ₃ OMe-H) ₂ (<i>phen</i>)]	47.7	191	382	382	н.т.	382	382	191	23.9	47.7
56	[Co(SalF ₃ OEt-H) ₂ (<i>phen</i>)]	92.3	184	369	369	н.т.	369	369	184	23.0	23.0
Флуконазол		10.2	20.4	20.4	6.4	20.4	5.1	5.1	10.2	5.1	–
Спектиномицин		–	–	–	–	–	–	–	–	–	48.1

Из комплексов, полученных на основе эфиров ПФСК, можно выделить соединения **53** и **56** с высокой антигонорейной активностью и умеренным противогрибковым действием в отношении *T. rubrum* и *C. albicans* (таблица 4).

Поскольку кандидоз имеет большую клиническую опасность, была исследована способность лигандов **40a,b**, *bipy* и комплексов **41a,b**, **44b**, обладающих активностью в

отношении *C. albicans*, подавлять рост других шести штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* (таблица 5). По сравнению с *флуконазолом* наиболее эффективными в отношении всех штаммов *Candida*, кроме *C. parapsilosis* оказался комплекс марганца(II) **44b**.

Таблица 5 – Антикандидозная активность соединений **40a,b**, *bipy*, **41a,b**, **44b**, **47b**⁴

Соединение		Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)					
Шифр	Структура	<i>C. crusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. tropicalis</i>
	<i>bipy</i>	160	160	320	160	320	320
40a	<i>Ph-bipy</i>	53.8	53.8	108	53.8	108	108
40b	<i>Tol-bipy</i>	406	203	406	203	203	406
41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	129	64.7	129	64.7	64.7	129
41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	125	62.5	125	62.5	62.5	125
44b	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>Tol-bipy</i>) ₂]	12.3	12.3	24.5	12.3	12.3	24.5
47b	[Cu(Sal-2H)(<i>Tol-bipy</i>)]	>415	>415	415	>415	>415	>415
Флуконазол		301	602	9.4	>602	75	>602

Проведен скрининг *in vitro* комплексов, имеющих высокую антигонорейную активность, в отношении семи штаммов грамотрицательных и двух штаммов грамположительных условно-патогенных бактерий в сравнении со *спектиномицином* (таблица 6). Обнаружено, что комплексы марганца(II) **38a** и **39a** обладают ингибирующим действием в отношении широкого ряда изученных штаммов бактерий. Наиболее активными против *S. aureus* и *MRSA* оказались комплексы тетрафторсалицилата меди(II) с *Tol-bipy* **41b** (МИК_{sa} 4.9, МИК_{mr} 2.4 мкМ) и *Ph-bipy* **41a** (МИК_{sa} 10.1, МИК_{mr} 10.1 мкМ). В целом, комплексы металлов в качестве антибактериальных средств оказались более эффективными, чем свободные азолиганды.

Таблица 6 – Антибактериальная активность соединений **38a**, **39a**, **40a,b**, **41a,b**, **42a**⁴

Соединение		Активность в отношении штаммов (МИК, мкМ)							
Шифр	Структура	<i>E. coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>C. braakii</i>	<i>Ser. marcescens</i>	<i>Sh. flexneri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i>
38a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>bipy</i>) ₂]	39.7	39.7	19.9	79.6	79.6	318	318	318
39a	[Mn(SalF ₄ -2H) ₂ (<i>phen</i>) ₂]	18.3	36.6	18.3	36.6	36.6	73.4	73.4	73.4
40a	<i>Ph-bipy</i>	>1076	>1076	>1076	>1076	>1076	1076	134	1076
40b	<i>Tol-bipy</i>	>1015	>1015	>1015	>1015	>1015	1015	63.3	31.7
41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	324	>324	>324	>324	>324	324	10.1	10.1
41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	312	>312	>312	312	>312	312	4.9	2.4
42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	331	>331	331	>331	>331	>331	21	41
Спектиномицин		94	46.9	94	46.9	23.5	752	188	>752

В связи с участием *S. aureus* в процессе биопленкообразования на биологических и синтетических поверхностях (эндопротезах), они рассматриваются как основные внутрибольничные инфекционные агенты. Существование бактерий в биопленках уменьшает их чувствительность к противомикробным препаратам, снижает иммунитет, способствует развитию и распространению хронических, трудноизлечимых инфекций, и вследствие этого может вызвать серьезную нагрузку на систему здравоохранения. Поэтому мы дополнительно исследовали наиболее активные соединения **40b**, **41a,b**, **42a** на их

способность подавлять *in vitro* образование моновидовых биопленок клинически значимых штаммов *S. aureus* (таблица 7) и *MRSA* (таблица 8).

Таблица 7 – Активность соединений **40b**, **41a,b**, **42a** в отношении моновидовой бактериальной биопленки *S. aureus in vitro*⁴

Соединение		МИК _{sa} , мкМ	после 24 ч	после 48 ч	после 72 ч
Шифр	Структура		МИК	МИК	МИК
40b	<i>Tol-bipy</i>	15.8	3.6	7.7	15.8
41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.1	2.5	5.0	7.5
41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	19.5	3.6	7.3	9.7
42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	20.7	5.2	20.7	41.4
<i>Спектиномицин</i>		188	93.9	93.9	-
<i>Тетрациклин</i>		1.0	0.59	0.59	0.59

Таблица 8 – Активность соединений **40b**, **41a,b**, **42a** в отношении моновидовой бактериальной биопленки *MRSA in vitro*⁴

Соединение		МИК _{mr} , мкМ	после 24 ч	после 48 ч	после 72 ч
Шифр	Структура		МИК	МИК	МИК
40b	<i>Tol-bipy</i>	7.7	5.7	5.7	5.7
41a	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.1	7.5	7.5	7.5
41b	[Cu(SalF ₄ -2H)(<i>Tol-bipy</i>) ₂]	39.0	3.6	7.2	7.2
42a	[Cu(SalF ₃ -2H)(<i>Ph-bipy</i>) ₂]	10.3	7.7	7.7	7.7
<i>Спектиномицин</i>		>752	-	-	-
<i>Тетрациклин</i>		281	-	-	-

Установлено, что все соединения были более активны против *S. aureus*, чем спектиномицин, но уступали тетрациклину. Однако их активность в отношении *MRSA* значительно превышает действие обоих препаратов сравнения.

Исследована цитотоксичность соединений-лидеров *in vitro* на культуре клеток эмбриональных почек человека НЕК-293 (*Human Embryonic Kidney*).⁹ Комплексы **42a**, **44b** и **47a** продемонстрировали низкую цитотоксичность по отношению к клеткам НЕК-293 со значениями IC₅₀ выше 200 мкМ. Комплексы **41a,b** и **47b** проявили более высокую цитотоксичность, но при этом были менее токсичными, чем препарат сравнения *доксорибуцин*.

Острую токсичность соединений-лидеров **41a,b**, **42a**, **44b** оценивали в экспериментах *in vivo* на мышах CD-1 (по 3 животных на вещество) при внутрибрюшинном введении с наблюдением в течение 14 дней. Показано, что исследуемые комплексы не обладают острой токсичностью в дозе 150 мг/кг. Заметим, что комплексы **41a,b** обнаружили разницу в токсичности в опытах *in vitro* и *in vivo*, что требует дополнительных исследований.

Учитывая результаты по определению токсичности, комплекс [Mn(SalF₄-2H)₂(*Tol-bipy*)₂] **44b** может быть выбран в качестве наиболее перспективного противогрибкового средства, а комплекс [Cu(SalF₃-2H)(*Ph-bipy*)₂] **42a** может быть рекомендован для дальнейшего исследования антибактериальных свойств.

Таким образом, гетеролигандные металлокомплексы на основе ПФСК и солигандов биридинового типа являются перспективными противомикробными агентами. Учитывая литературные данные, можно предположить, что механизм их антибактериального и противогрибкового действия осуществляется через расщепление ДНК бактерий и грибов посредством гидролитических и окислительных взаимодействий.

⁹ Работа выполнена совместно с УрФУ, г. Екатеринбург (к.б.н. Улитко М.В.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан универсальный метод синтеза *ПФСК* на основе коммерчески доступных полифторбензойных кислот:
 - Найдены оптимальные условия для селективного *орто*-моно-метоксилирования полифторбензойных кислот, имеющих два *орто*-атома фтора, за счет варьирования соотношения исходной кислоты и метилата магния.
 - Показано, что предложенный подход применим для исчерпывающего *орто*-моно-метоксилирования полифторбензойных кислот, содержащих один *орто*-атома фтора.
 - Установлено, что *ПФСК* проявляют ярко выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие при умеренной острой токсичности.
 - Среди *ПФСК* обнаружены соединения, обладающие высокой антимикобактериальной активностью, в т.ч. по отношению к резистентным штаммам.
2. Предложены методы химических модификаций *ПФСК* по карбоксильной и/или гидроксильной группе, в результате чего получены фторсодержащие аналоги лекарственных препаратов семейства *Sal*, обладающие существенной противовоспалительной и анальгетической активностью. Лидером по анальгетическому действию является 3,4,5-трифторсалициламид.
3. Разработан подход к синтезу полифторсодержащих аналогов *ПАСК*, при этом 4-амино-3,5-дифторсалициловая кислота показала ингибирующее действие в отношении 4 штаммов микобактерий в отличие от нефторированного аналога, активного только в отношении *M. tuberculosis H37Rv*.
4. Показано, что эфиры *ПФСК* могут вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения с циклическими аминами, образуя 4-замещенные полифторсалициловые эфиры, амиды или кислоты в зависимости от условий и структуры исходных реагентов. Установлен эффект внутримолекулярного основного катализа *орто*-гидроксильного заместителя на гидролиз соседней сложноэфирной/амидной группы полифторсалицилатных производных. Определено, что введение остатка циклического амина приводит к уменьшению острой токсичности полифторсалицилатов, при этом 4-морфолинилсодержащие производные сочетают умеренные противовоспалительные и анальгетические свойства, а метил-4-пиперазинильные аналоги обладают выраженным обезболивающим действием.
5. Разработаны методы синтеза новых гетеролигандных металлокомплексов на основе *ПФСК*/их эфиров и солигандов бипиридинового типа, строение которых зависит от природы азотсодержащего лиганда и координирующего иона металла. Найдены особенности строения комплексов на основе полифторсалицилатов по сравнению с нефторированными аналогами. Обнаружено, что металлокомплексы обладают перспективным противогрибковым действием в отношении широкого ряда патогенных дерматофитов рода *Trichophyton* и дрожжеподобных микроорганизмов *Candida*, а также антимикробной активностью против штаммов бактерий *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *MRSA* и их моновидовых биопленок. Среди синтезированных соединений выявлены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего углубленного изучения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предложенные в работе методы синтеза и модификации *ПФСК* создают большие перспективы для создания новых соединений с широким спектром биологического действия. Выявленная биологическая активность послужит основой для дальнейшего поиска новых и эффективных кандидатных молекул в лекарственные препараты.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. Shchegol'kov E.V. A convenient and efficient approach to polyfluorosalicic acids and their tuberculostatic activity / Shchegol'kov E.V., Shchur I.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I.,

- Solodnikov S.Yu., Krasnykh O.P., Kravchenko M.A. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2016. V. 26. Iss. 10. P. 2455-2458. (0.25 п.л./0.036 п.л.) (WOS, Scopus)
2. Shchegol'kov E.V. Polyfluorinated salicylic acid derivatives as analogs of known drugs: Synthesis, molecular docking and biological evaluation / Shchegol'kov E.V., **Shchur I.V.**, Burgart Y.V., Saloutin V.I., Trefilova A.N., Ljushina G.A., Solodnikov S.Y., Markova L.N., Maslova V.V., Krasnykh O.P., Borisevich S.S., Khursan S.L. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2017. V. 25. Iss. 1. P. 91-99. (0.56 п.л./0.05 п.л.) (WOS, Scopus)
 3. Shchur I.V. Synthesis and Biological Activity of 4-Cycloaminopolyfluorosalicic Acids / **Shchur I.V.**, Shchegolkov E.V., Burgart Ya.V., Triandafilova G.A., Maslova V.V., Solodnikov S.Yu., Krasnykh O.P., Borisevich S.S., Khursan S.L., Saloutin V.I. // ChemistrySelect. 2019. V. 4. N 4. P. 1483-1490. (0.5 п.л./0.05 п.л.) (WOS, Scopus)
 4. Shchur I.V. Metal complexes based on polyfluorosalicic acids and their antimycotic and antimicrobial activity / **Shchur I.V.**, Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Kozitsina A.N., Ivanova A.V., Alyamovskaya I.S., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Ganebnykh I.N., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Polyhedron. 2020. V. 177. P. 114279. (0.81 п.л./0.06 п.л.) (WOS, Scopus)
 5. Burgart Y. V. Synthesis and biological activity of polyfluorinated p-aminosalicylic acids and their amides / Burgart Y.V., **Shchur I.V.**, Shchegolkov E.V., Saloutin V.I. // Mendeleev Communications. 2020. V. 30. P. 636–638. (0.19 п.л./0.05 п.л.) (WOS, Scopus)
 6. Burgart Y. Promising antifungal and antibacterial agents based on 5-aryl-2,2'-bipyridines and their heteroligand salicylate metal complexes: synthesis, bioevaluation, molecular docking / Burgart Y., Shchegolkov E., **Shchur I.**, Kopchuk D., Gerasimova N., Borisevich S., Evstigneeva N., Zyryanov G., Savchuk M., Ulitko M., Zilberberg N., Kungurov N., Saloutin V., Charushin V., Chupakhin O. // ChemMedChem. 2021. V. 17. P. e202100577. (0.94 п.л./0.06 п.л.) (WOS, Scopus)
 7. Shchegolkov E.V. Copper(II) and cobalt(II) complexes based on methyl trifluorosalicylate and bipyridine-type ligands: Synthesis and their antimicrobial activity / Shchegolkov E.V., **Shchur I.V.**, Burgart Y.V., Slepukhin P.A., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Polyhedron. 2021. V. 194. P. 114900. (0.63 п.л./0.06 п.л.) (WOS, Scopus)
 8. Shchur I.V. Esters of polyfluorosalicic acids in reactions with amines / **Shchur I.V.**, Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Saloutin V.I. // AIP Conference Proceeding. 2022. V. 2390. P. 020078. (0.31 п.л./0.08 п.л.) (Scopus)
 9. Shchegolkov E.V. Polyfluorosalicic acids as ligands for the creation of bioactive metal complexes / Shchegolkov E.V., **Shchur I.V.**, Burgart Y.V., Saloutin V.I. // AIP Conference Proceeding. 2022. V. 2390. 020076. (0.38 п.л./0.1 п.л.) (Scopus)
 10. Е.В. Щегольков. Полифторсодержащие бензойные кислоты как перспективные реагенты для органического синтеза и медицинской химии / Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, **И.В. Щур**, В.И. Салоутин. // Успехи химии. 2024. Т. 93. RCR5131. (4.27 п.л./1.06 п.л.) (Q1, WOS, Scopus)

Патенты:

11. Металлокомплексы на основе полифторсалицилатов и 1,10-фенантролина с антибактериальной активностью и способ их получения / **Щур И.В.**, Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Герасимова Н. А., Евстигнеева Н.П., Зильберберг Н.В., Кунгуров Н.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // Патент № 2706702 (РФ). 20.11.19
12. Смешанные металлокомплексы на основе 5-(4-метилфенил)-2,2'-бипиридина и (тетрафтор)салициловых кислот, обладающие антибактериальной и фунгистатической активностью/ **Щур И.В.**, Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Герасимова Н. А., Евстигнеева Н.П., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Зильберберг Н.В., Кунгуров Н.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // Патент № 2737435 (РФ). 30.11.20

Другие публикации:

13. Saloutin V. The development of new anti-inflammatory drugs based on the fluorinated het(aryl)derivatives / Saloutin V., Burgart Ya., Shchegolkov E., **Shchur I.**, Agafonova N., Krasnykh O., Chupakhin O. // Book of Abstracts of 4th Russian conference on medicinal chemistry with international participants. Ekaterinburg, 2019. P. 25 (0.06 п.л./0.01 п.л.)
14. **Shchur I.** Metal complexes of polyfluorosaliculates as promising antifungal and antimicrobial agents / **Shchur I.**, Shchegolkov E., Burgart Ya., Evstigneeva N., Gerasimova N., Saloutin V. // Book of Abstracts of 4th Russian conference on medicinal chemistry with international participants. Ekaterinburg, 2019. P. 276 (0.06 п.л./0.01 п.л.)
15. Burgart Ya.V. The promising bioactive compounds based on polyfluorosaliculates / Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., **Shchur I.V.**, Krasnykh O.P., Saloutin V.I. // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Book 5: Abstracts. Saint Petersburg, 2019. P. 74. (0.06 п.л./0.01 п.л.)
16. **Щур И.В.** N-Циклоаминозамещенные полифторированные салициловые кислоты и их биологическая активность. / **Щур И.В.**, Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Солодников С.Ю., Трефилова А.Н., Маслова В.В., Красных О.П. // Тезисы докладов 3-ей Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019), Екатеринбург, 2019. УД-2 (0.06 п.л./ 0.01 п.л.)
17. Щегольков Е.В. Полифторсалициловые кислоты как лиганды для создания биоактивных металлокомплексов / Щегольков Е.В., **Щур И.В.**, Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Тезисы докладов на международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020), 18-21 ноября 2020 года, г. Екатеринбург, С. 169-171 (0.06 п.л./ 0.02 п.л.)
18. **Щур И.В.** Эфиры полифторсалициловых кислот в реакциях с аминами / **Щур И.В.**, Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Тезисы докладов на международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020), 18-21 ноября 2020 года, г. Екатеринбург, С. 173-174 (0.06 п.л./ 0.02 п.л.)
19. Щегольков Е.В. Дизайн антимикробных агентов на основе смешанных металлокомплексов (полифтор)салициловых кислот и лигандов бипиридинового типа / Щегольков Е.В., **Щур И.В.**, Бургарт Я.В., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Салоутин В.И. // MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая 2022 года / Европейская Федерация Медицинской Химии; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; Российская академия наук [и др.]. – Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2021. С. 161. (0.06 п.л./ 0.01 п.л.)