

Галияхметова Рената Ринатовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

Хасанова Светлана Рашитовна – д. фарм. н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svet-khasanova@yandex.ru.

Булгаков Тимур Вилоревич – к. фарм. н., ведущий специалист допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (института) ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 105005, г. Москва, Елизаветинский переулок, 10, стр. 1. E-mail: tricster@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленовская, Л.М. *Gynostemma pentaphyllum* (Cucurbitaceae): компонентный состав и биологическая активность / Л.М. Беленовская, А.Л. Буданцев, Н.В. Битюкова // Растительные ресурсы. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 443-495.
- Высокоэффективная тонкослойная хроматография при анализе тритерпеновых сапонинов *Gynostemma pentaphyllum* / А.А. Низамова, Э.Х. Галияхметова, Н.В. Кудашкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 21-26.
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/>.
- Низамова, А.А. Фармакогностическое изучение травы гиностеммы пятилистной (*Gynostemma pentaphyllum* THUNB.): автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2022. – 24 с.
- Пат. RU 2 790 821 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/15, A61K 36/42. Способ количественного определения сапонинов в траве гиностеммы пятилистной / Э.Х. Галияхметова, А.А. Низамова, Н.В. Кудашкина; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022118006; заявл. 01.07.2022; опубл. 28.02.2023, Бюл. № 7.
- Craib, W.G. Cucurbitaceae. *Florae Siamensis Enumeratio* 1 / W.G. Craib. – 1931. – Vol.1. – P. 750-770.
- Flora of China [Электронный ресурс], 2011. URL: <http://www.efloras.org/>. (дата обращения 11.09.2023).
- The International Plant Names Index. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ipni.org> (дата обращения 08.07.2020).
- Wang, T-X. Bioassay-guided isolation and identification of anticancer and antioxidant compounds from *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino / T-X. Wang, M-M. Shi, J-G. Jiang // RSC Advances. – 2018. – Vol. 8, № 21. – P. 23181-23190.

REFERENCES

- Belenovskaya L.M., Budantsev A.L., Bitukova N.V. *Gynostemma pentaphyllum* (Cucurbitaceae): component composition and biological activity. *Rastitelnye resursy*. 2018; 54(4): 443-495. (In English).
- Nizamova A.A., Galiakhmetova E.Kh., Kudashkina N.V. [et al.] High-performance thin-layer chromatography in the analysis of triterpene saponins *Gynostemma pentaphyllum*. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021; 16 (5): 21-26. (In Russ).
- State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (as of December 10, 2021). (In English).
- Nizamova, A.A. *Farmakognosticheskoe izuchenie travy ginostemmy pyatilistnoi* (*Gynostemma pentaphyllum* THUNB.): avtoref. dis. ... k-ta farm. nauk. Perm'. 2022: 24. (In Russ).
- Pat. RU 2 790 821 C1 Russian Federation, MPK G01N 33/15, A61K 36/42. Method for the quantitative determination of saponins in *Gynostemma pentaphyllum* / E.Kh. Galiakhmetova, A.A. Nizamova, N.V. Kudashkina; yayavitel' i patentoobladatel' federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet" Ministerstva zdoravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. – № 2022118006; yayavl. 01.07.2022; opubl. 28.02.2023, Byul. № 7. (In Russ).
- Craib, W.G. Cucurbitaceae. *Florae Siamensis Enumeratio* 1 / W.G. Craib. 1931; 1: 750-770. (In English).
- Flora of China. 2011. Link: Available from URL: <http://www.efloras.org/>. (In English). The determination of antioxidant activity of ethanol extracts of *Gynostemma pentaphyllum* / A.A. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, K.S. Mochalov, N.V. Kudashkina // *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 17 (1): 91-98. (In English).
- The International Plant Names Index. Link: Available from URL: <https://www.ipni.org> (as of July 08, 2020). (In English).
- Wang, T-X. Bioassay-guided isolation and identification of anticancer and antioxidant compounds from *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino / T-X. Wang, M-M. Shi, J-G. Jiang // *RSC Advances*. 2018; 8 (21): 23181-23190. (In English).

УДК 547.775, 615.214.2

© Коллектив авторов, 2023

С.О. Шепилова, Е.Э. Клен, А.Ф. Идрисова, И.Л. Никитина
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ
3-БРОМ-1-(1,1-ДИОКСОТИЕТАН-3-ИЛ)-
4-НИТРО-N-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-АМИНА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Производные пиразола нашли широкое применение как антикоагулянты, противоопухолевые, психотропные и противовоспалительные средства. Среди тиазано- и пиразоло-содержащих пиразолов найдены соединения с антидепрессивной активностью, перспективные для дальнейших углубленных исследований, одним из которых является 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин (I).

Цель работы. Исследование физических, физико-химических свойств и спектральных характеристик перспективной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амина для разработки методов определения ее подлинности.

Материал и методы. Объектом исследования явились 3 опытные партии 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амина (I). Растворимость определена в воде и различных органических растворителях. Инфракрасные спектры (ИК-спектры) зарегистрированы на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02», УФ-спектры – на приборе «Shimadzu UV-1800». Для определения подлинности проводили реакцию с раствором натрия гидроксида 20%. Температура плавления

измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30». Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках «Sorbfil» PTSH-AF-A-УФ. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на газо-жидкостном хроматографе с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5977B.

Основные результаты. Впервые изучены методы определения подлинности перспективной биологически активной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**). Установлено, что субстанция представляет красновато-коричневый кристаллический порошок, легко растворимый в ацетоне и диметилформамиде и практически не растворим в воде и спирте. Температура плавления субстанции **I** от 182,6 до 184,0°C. Анализ субстанции **I** методом ИК-спектроскопии позволил идентифицировать полосы поглощения, принадлежащие пиразольному циклу и заместителям. В УФ-спектре регистрируются два максимума при 457,17 нм и 277,50 нм и один минимум поглощения при 364,78 нм. Для подтверждения подлинности предложены тонкослойная хроматография и газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием. В результате реакции с 10% раствором натрия гидроксида образуется ярко-красное окрашивание.

Выводы. На основании результатов исследования физических, физико-химических свойств и спектральных характеристик 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин предложены методы определения подлинности.

Ключевые слова: пиразол, подлинность, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектрометрия, газовая хроматография, масс-спектрометрия.

S.O. Shepilova, E.E. Klen, A.F. Idrisova, I.L. Nikitina DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE IDENTIFICATION OF 3-BROMO-1-(1,1-DIOXOTIETHAN-3-YL)- 4-NITRO-N-PHENYL-1H-PYRAZOL-5-AMINE

Pyrazole derivatives are widely used as anticoagulants, antitumor, psychotropic and anti-inflammatory agents. Among the thietane-containing pyrazoles, we have found compounds promising for further in-depth studies as antidepressants, one of which is 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-*N*-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (**I**).

The objective of the work is to study the physical, physicochemical properties and spectral characteristics of the promising 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-*N*-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine substance for the development of methods for determining identification.

Material and methods. The object of the study was 3 experimental batches of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-*N*-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (**I**). The solubility of the chemical compound was determined in water and various organic solvents. IR spectra were recorded on the Infracum FT-02 spectrophotometer, UV spectra were recorded on the Shimadzu UV-1800. To determine identification, a reaction with a 20% sodium hydroxide solution was carried out. The melting point was measured by the capillary method on the "SMP 30" device. Thin-layer chromatography was performed on "Sorbfil" PTSH-AF-A-UV plates. Chromatographic spectra were recorded on a gas-liquid chromatograph with an Agilent MSD 5977B quadrupole mass-selective detector.

The main results. Methods for determining the identification of a promising biologically active substance of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-*N*-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (**I**) have been studied for the first time. It was found that the substance is a reddish-brown crystalline powder, easily soluble in acetone and dimethylformamide, and practically insoluble in water and alcohol. The melting point of substance **I** is from 182.6 to 184.0 °C. The analysis of substance **I** by IR spectroscopy made it possible to identify the absorption bands belonging to the pyrazole and substituents. Two peaks at 457.17 nm and 277.50 nm and one absorption minimum at 364.78 nm are recorded in the UV spectrum. Thin-layer chromatography and gas chromatography with mass spectrometric detection are proposed to confirm identification. As a result of the reaction with a 10% sodium hydroxide solution, a bright red staining is formed.

Conclusions. Based on the results of the study of the physical, physicochemical properties and spectral characteristics of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-*N*-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine, methods for determining identification are proposed.

Key words: pyrazole, identification, UV spectrophotometry, infrared spectrometry, gas chromatography, mass spectrometry.

Производные пиразола нашли широкое применение в медицине. Согласно данным веб-ресурса Drug-bank [1] одобрено более 30 производных пиразола в качестве лекарственных средств с антикоагулянтной [2], противоопухолевой [3], психотропной [4] и противовоспалительной активностью [5]. На кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ ведется поиск новых антидепрессантов среди титансодержащих производных 1,2,4-триазола [6] и пиразола [7,8]. Найдены перспективные для дальнейших углубленных исследований соединения, одним из которых является 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**) (рис. 1), который в тесте принудительного плавления проявляет выраженный антидепрессивный эффект, сравнимый с эффектом классического антидепрессанта амитриптилина [9]. В связи с этим возникает необходимость в исследовании его физических, физико-химических свойств и разработке методов определения подлинности с целью контроля качества для дальнейших фармакологических исследований.

Предпочтительными методами определения подлинности субстанций согласно Европейской и Российской фармакопеям является комбинация нескольких современных физико-химических методов, обеспечивающих надежную идентификацию фармацевтических субстанций и обнаружение примесей [10].

Цель работы

Исследование физических и физико-химических свойств, спектральных характеристик перспективной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин для разработки методов определения подлинности.

Материал и методы

Объектом исследования служили 3 опытные серии субстанции **I**, химическая структура которых, согласно IUPAC выглядит так: 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**) (рис. 1).

Анализ субстанции **I** осуществлялся на основании требований Государственной Фармакопеи РФ XIV издания [11]. Описание исследуемой субстанции проводили в соответствии с ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические

субстанции». Растворимость определяли в воде и в органических растворителях разной полярности (хлороформ, этанол, ацетон, диметилформамид) в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость».

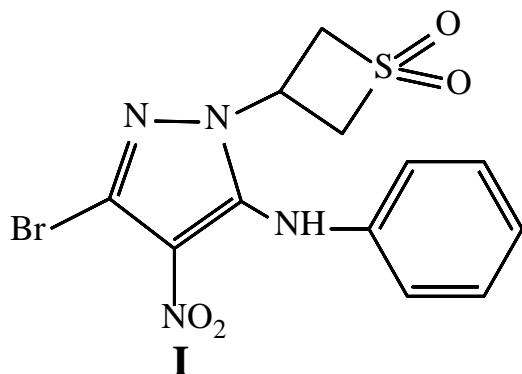


Рис. 1. Структурная формула субстанции I

Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP 30 в соответствии с ОФС.1.2.1.0011.18 «Температура плавления».

Регистрацию ИК-спектров проводили на спектрометре Инфралюм ФТ-02 в таблетках с калия бромидом в интервале $400-4000\text{ см}^{-1}$ с разрешением 4 см^{-1} согласно ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области». Отнесение полос поглощения в ИК-спектре осуществлялось в соответствии с литературными данными [12, 13].

УФ-спектры регистрировали в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Измерения проводили в растворе субстанции I с концентрацией 0,002% в 0,1 М натрия гидроксида на приборе «Shimadzu UV-1800» в области от 220 до 780 нм.

1. Хроматографию осуществляли на пластинках «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ (ТУ 26-11-17-89) в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография». В качестве подвижной фазы использовали три системы растворителей: 1 - бензол: метанол: ледяная уксусная кислота (в объемном соотношении 11:2:1); 2 - хлороформ: метанол: аммиак (в объемном соотношении 9:1:0,1); 3 - хлороформ: этанол (в объемном соотношении 9:1). Навески опытных серий исследуемой субстанции I массой 20 мг растворяли в 10 мл диметилформамида, на линию старта хроматографической пластинки «Sorbfil» размером $3 \times 7,5\text{ см}$ наносили 5 мкл раствора испытуемого соединения. Пластинку с нанесенными пробами подсушивали в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 5 мин, затем помещали в хроматогра-

фическую камеру и хроматографировали восходящим способом. Для визуализации пятен использовали обработку хроматограмм с помощью УФ-света при длине волны 254 нм.

Хромато-масс-спектры соединения I зарегистрированы на газо-жидкостном хроматографе с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5977B (США) в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Газовая хроматография» и «Масс-спектрометрия». Газ-носитель – гелий (1,0 мл/мин). Интерфейс ионизации – электронный удар (70 эВ). Хроматографическое разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS ($30\text{ м} \times 0,25\text{ мм} \times 0,25\text{ мкм}$). Объем вводимой пробы для всех измерений составлял 1 мкл. Температура испарителя и интерфейса составляла 250°C , время анализа – 30 мин. Диапазон сканируемых масс – от 40 до 500 m/z . Экспериментальные данные регистрировали и обрабатывали с помощью программного пакета Qualitative Analysis 10.0.

Приготовление раствора субстанции I для хромато-масс-спектрометрии. К 1 мг субстанции I добавляли 1 мл диметилформамида. Затем доводили до объема 10 мл 95 % этиловым спиртом.

Реакция определения подлинности субстанции I с 10% раствором натрия гидроксида: к 5 мг субстанции I добавляли 2 мл воды, перемешивали, затем добавляли 2-3 капли раствора натрия гидроксида 10% и интенсивно перемешивали. В результате образуется раствор ярко-красный цвета.

Результаты и обсуждения

Представленные для исследования 3 опытные серии субстанции I синтезированы реакцией 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-1H-пиразола с анилином при кипячении в этанола в течение 9 ч [9]. Структура соединения подтверждена данными ЯМР-спектроскопии.

Внешний вид субстанции I – красновато-коричневый кристаллический порошок, без запаха, легко растворимый в ацетоне, диметилформамиде, практически не растворима в воде, этиловом спирте, хлороформе (табл. 1).

Интервал значений температуры плавления всех исследуемых серий субстанции I от $182,6$ до $184,0^\circ\text{C}$ (табл. 2).

Таблица 1

Растворимость субстанции I	
Растворители	Растворимость субстанции I
Вода	Практически не растворим
Этиловый спирт 95%	Практически не растворим
Хлороформ	Практически не растворим
Ацетон	Легко растворим
Диметилформамид	Легко растворим

Таблица 2

Температура плавления опытных серий субстанции I		
Серия	Среднее значение температуры плавления по результатам 3-х измерений каждой серии, °C	Интервал значений температуры плавления по результатам измерений всех серий, °C
1	182,6	182,6-184,0
2	184,0	
3	183,2	

Анализ ИК-спектров субстанции I позволил идентифицировать некоторые полосы поглощения, принадлежащие пиразольному циклу и заместителям: титан-1,1-диоксидному циклу, 4-нитрогруппе, брому в положении C³ и фрагменту амина по положению C⁵ (рис. 2). В ИК-спектре регистрируются валентные колебания: пиразольного цикла при 1265, 1483, 1559 см⁻¹ (C-N, C=N,

C=C); NO₂-группы – около 1339 см⁻¹ (симметричные) и 1549 см⁻¹ (антисимметричные); связи C-Br – около 1064 см⁻¹. В области 3307-3350 см⁻¹ регистрируются валентные колебания NH-группы фрагмента анилина. Присутствие в ИК-спектрах соединения I полос поглощения колебаний связей SO₂ группы при 1140 и 1321 см⁻¹ подтверждает наличие титан-1,1-диоксидного цикла. Полученные результаты по 3 сериям показали, что положения и интенсивности полос поглощения валентных колебаний характерных функциональных групп субстанции I практически идентичны, что демонстрирует возможность использования ИК-спектроскопии для определения подлинности.

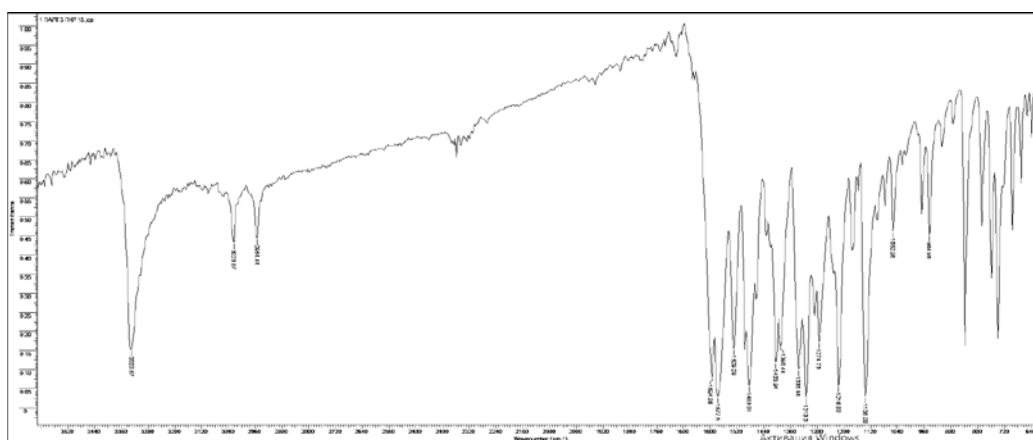


Рис. 2. ИК-спектр субстанции I, снятый в диске с калия бромидом

Изучены спектры поглощения в УФ-спектре и видимой области одной опытной серии субстанции I. Установлено, что в УФ-спектре 0,002% раствора субстанции I в 0,1 М растворе натрия гидроксида (рис. 3) в интервале длин волн от 220 до 780 нм регистрируются два максимума при 277,50±0,5 нм и 457,17±1 нм и один минимум поглощения при 364,78±0,5 нм. Среднее значение удельного показателя поглощения субстанции I в максимуме поглощения при 457,17 нм составляет 214 и при 277,50 нм – 633.

Полученные данные позволяют рекомендовать спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях для определения подлинности субстанции I.

Результаты ТСХ 3-х опытных серий субстанции I приведены в табл. 3. Установлено, что в 1-ой и 2-ой системах проявлений в УФ-свете регистрируется одна зона адсорбции округлой формы с четкими границами, а в 3-й системе зона адсорбции имеет вытянутую форму. Среднее значение R_f в 1-й системе составляет 0,48; во 2-й – 0,72; в 3-й – 0,70. Полученные данные подтверждают пригод-

ность 1-й и 2-й хроматографических систем для идентификации субстанции I.

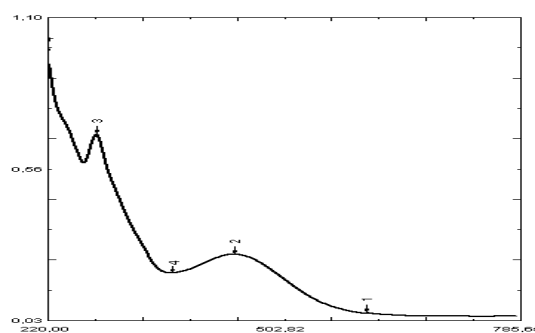


Рис. 3. УФ-спектр 0,002% раствора субстанции I, снятый в 0,1М растворе натрия гидроксида

В результате регистрации хромато-масс-спектров субстанции I, установлено, что время удерживания субстанции I в среднем составляет 22,53 мин (табл. 4). Помимо основного пика на хроматограмме наблюдаются 2 пика примесей.

Анализ масс-спектров субстанции I показал, что молекулярный ион регистрируется в виде 2-х пиков, различающихся на две массовые единицы – 385,95 и 387,94 m/z, что объясняется наличием атома брома, суще-

ствующего в виде двух стабильных изотопов в соотношении $^{79}\text{Br}:^{81}\text{Br} = 1:1$ [14]. Максимальным по интенсивности является ион с m/z 207,03 (100,0%), обусловленный отрывом тиетандиоксидного цикла и фенильного заместителя (рис. 4).

Для идентификации примеси, имеющей время удерживания 21,58 мин, проанализирован ее масс-спектр, в котором пик молекулярного иона имеет m/z 353,92 и может быть отнесен к 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амину. Необходимо проведение дальнейших исследований с исполь-

зованием стандартных образцов субстанции **I** и примеси 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин.

Наличие нитрогруппы позволяет предложить реакцию образования ацисоли с водным раствором натрия гидроксида для обнаружения субстанции **I**. Реакция субстанции **I** с 10% раствором натрия гидроксида приводит к образованию раствора ярко-красного цвета. Поэтому реакцию с 10% раствором натрия гидроксида можно рекомендовать для определения подлинности субстанции **I**.

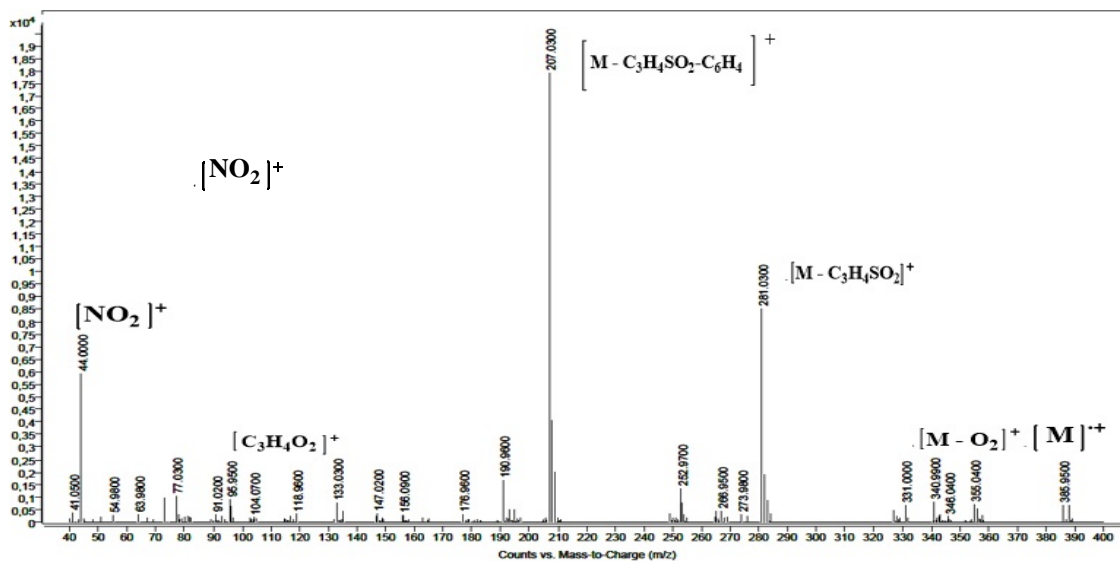


Рис. 4. Масс-спектр субстанции **I**

Таблица 3

Значения зон адсорбции R_f опытных серий субстанции I				
Хроматографическая система	Значение R_f			
	Опытные серии субстанции I			
	1-я	2-я	3-я	Среднее значение
1-я	0,49	0,48	0,47	0,48
2-я	0,70	0,73	0,72	0,72
3-я	0,68	0,72	0,70	0,70

Таблица 4

Хромато-масс-спектрометрические данные субстанции I						
Серия	Основное вещество		Примеси			
	t_R	[M]	t_R^1	[M]	t_R^2	[M]
1-я	22,53	385,95	21,59	353,96	9,00	280,85
2-я	22,53	385,94	21,58	353,92	7,512	281,01
3-я	22,54	385,95	21,58	353,92	9,00	280,80

Примечание. t_R время удерживания, мин.

Заключение и выводы

В результате анализа 3-х серий субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**) определены следующие показатели: описание, растворимость и температура плавления. Для определения подлинности можно также рекомендовать спектрофотометрию в УФ и видимой областях спектра, спектрометрию в инфракрасной области, тонкослойную хроматографию, а также качественную реакцию с 10% раствором натрия гидроксида, которые после

проведения валидации могут быть включены в нормативную документацию на субстанцию 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00144). Масс-спектрометрические исследования выполнены в лаборатории, оснащенной за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Шепилова Светлана Олеговна – заочный аспирант 4-го года обучения кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetikshepilova@mail.ru.

Клен Елена Эдмундовна – д. фарм. н., зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: klen_elena@yahoo.com.

Идрисова Асия Фаилевна – магистрант 1-го года обучения кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: asyaliven@gmail.com.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irennixleo@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration / Wishart David S., Knox Craig, A.C. Guo [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2006. – Vol.34, № 1. – P. 668-672.
2. Apixaban // *Reactions Weekly*. – 2021. – Vol. 1843, № 1. – P. 62.
3. Гордеева, О.О. Таргетная терапия кризотинибом немелкоклеточного рака лёгкого с транслокацией Alk: Полная Регрессия Опухоли / О.О. Гордеева, А.А. Мещеряков, Н.А. Мещерякова // *Российский Онкологический журнал*. – 2019. – Т. 24, № 1-2. – С. 51-55.
4. Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic / H. Noguchi [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2002. – Vol. 434, № 1-2. – P. 21-28.
5. Emery, P. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison / P. Emery, H. Zeidler, T.K. Kvien // *The Lancet*. – 1999. – Vol. 354, № 9196. – P. 2106-2111.
6. Патент РФ № RU 2785340. 1-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,2,4-триазол-4-ий бромид, проявляющий анти-депрессивную активность / Е.Э. Клен, И. Л. Никитина, Г. А. Розит [и др.]. Заявл. 15.03.2022. Оpubл. 06.12.2022. Бюл. № 34.
7. Реакции тиранов с NH-гетероциклами: III. С-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)пиразолы - удобные синтоны для получения замещенных 1-(тиетан-3-ил)пиразолов / Е.Э. Клен [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 926-935.
8. Синтез и биологическая активность 5-алкокси- и 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолов / Ф. А. Халиуллин [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2022. – Т. 56, № 3. – С. 15-20.
9. Патент РФ № RU 2801039C1. 5-Аминозамещенные тиетансодержащие 3-бром-4-нитропиразолы с антидепрессивной активностью / Е. Э. Клен, И.Л. Никитина, С. О. Шепилова, Е.А. Никитина, В.Н. Павлов, А.В. Самородов, Ф. А. Халиуллин. Заявл. 24.11.2022. Оpubл. 01.08.2023. Бюл. № 22.
10. Ковалева, Е.Л. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «Таблетки» / Е.Л. Ковалева. – М.: Гриф и К, 2012. – 288 с.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. Т. I. [Электронный ресурс] – М.: 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.07.23).
12. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффолтер. – Москва: Мир – 2006. – Стр. 439.
13. Шепилова, С.О. Исследование строения 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолов методом ИК-спектроскопии / С.О. Шепилова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // *Башкирский химический журнал*. – 2022. – Т.29, №3. – С. 40-43.
14. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. – БИНОМ. Лаб. Знаний: 2011.

REFERENCES

1. Wishart David S. [et al.], DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration // *Nucleic Acids Research*. 2006; 34(1): 668-672. (In English).
2. Apixaban // *Reactions Weekly*. 2021; 1843(1): 62. (In English).
3. Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A., Meshcheryakova N.A. Targeted therapy with crizotinib for non-small cell lung cancer with Alk translocation: Complete Tumor Regression // *Russian Journal of Oncology*. 2019; 24(1-2): 51-55. (In Russ).
4. Noguchi H. [et al.] Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic // *European Journal of Pharmacology*. 2002; 434(1-2): 21-28. (In English).
5. Emery, P. [et al.] Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison // *The Lancet*. 1999; 354(9196): 2106-2111. (In English).
6. Patent of the Russian Federation No. RU 2785340. 1-(1,1-Dioxothietan-3-yl)-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,2,4-triazol-4-im bromide, showing antidepressant activity / E.E. Klen, I. L. Nikitina, G. A. Rozit [et al.]. Appl. 15.03.2022. Published 06.12.2022. Bulletin No. 34. (In Russ).
7. Klen E.E. [et al.] Reactions of Thiiranes with NH Heterocycles: II. C-Bromo/Nitro-1-(thietan-3-yl)pyrazoles as Convenient Synthons for Substituted 1-(Thietan-3-yl)pyrazoles // *Russ J Org Chem*. 2022; 58(9): 1192–1199 (2022). <https://doi.org/10.1134/S1070428022090020>. (In Russ).
8. Khaliullin, F.A., Klen, E.E., Pavlov, V.N. [et al.] Synthesis and Biological Activity of 5-alkoxy- and 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietan-3-yl)-1H-pyrazoles. *Pharm Chem J*. 2022; 56(3): 316–320 <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02636-9>. (In Russ).
9. Patent of the Russian Federation No. RU 2801039C1. 5-Amino-substituted thietane-containing 3-bromo-4-nitropyrazoles with antidepressant activity / E.E. Klen, I.L. Nikitina, S. O. Shepilova, E.A. Nikitina, V.N. Pavlov, A.V. Samorodov, F. A. Khaliullin. Appl. 24.11.2022. Published 01.08.2023. Bulletin No. 22. (In Russ).
10. Kovaleva, E.L. Standardization of pharmaceutical substances and preparations in the dosage form "Pills". Moscow: Grif i K, 2012. 288 p. (In Russ).
11. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii 14 izd. Vol 1. Moscow, 2018. URL: <http://www.femb.ru> (date of application: 10.07.23) (in Russ.).
12. Prech, E. Determination of the structure of organic compounds. Tables of Spectral Data / E. Prech, F. Bulmann, K. Affolter. – M. World; 2006. (In Russ).
13. Shepilova S.O., Klen E.E., Khaliullin F.A. Study of the structure of 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietanyl-3)-1H-pyrazoles by IR spectroscopy // *Bashkir Chemical Journal*. 2022; 29 (3): 40-43 doi: 10.17122 / bcj-2022-3-40-43. (In Russ).
14. Silverstein, R. Spectrometric identification of organic compounds / R. Silverstein, F. Webster, D. Kiml. - BINOM. Lab. knowledge, 2011. (In Russ).