

© В. О. Козьминых, 2006

В. О. Козьминых

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР)

Пермский государственный педагогический университет, Пермь

Представлен обзор по синтезу и биологической активности замещенных амидов, илиден- и ацилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот (янтарной, малеиновой, цитраконовой, фумаровой и фталевых кислот) и их производных. Приведены известные сведения и новые современные данные о получении амидов и гидразидов дикарбоновых кислот, используемых в синтезе биологически активных веществ. Изложены подробные данные о биологической активности амидов и гидразидов дикарбоновых кислот и их производных: солей, эфиров, амидов и гидразидов.

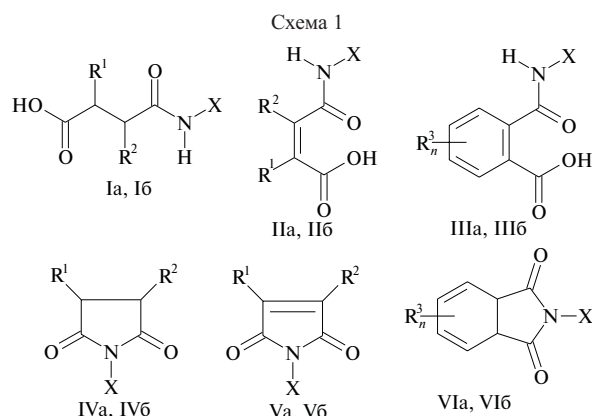
Моноамиды 1,4-дикарбоновых кислот — янтарной (Ia), малеиновой (IIa), фталевой (IIIa) и их производных — хорошо известны еще с конца XIX века как легко доступные полупродукты в синтезе циклических имидов кислот — производных сукцинимида (IVa), малеимида (Va), фталимида (VIa) [1–6] (схема 1). Имиды IVa–VIa в сравнении с их предшественниками Ia–IIIa широко используются как гербициды, дефолианты, инсектициды, фунгициды, репелленты, а также применяются для производства полимеров, стабилизаторов и красок [2, 4–9]. Многие имиды 1,4-дикарбоновых кислот являются физиологически активными веществами широкого спектра действия, обладающими противомикробной, противотуберкулезной, противовирусной, противоопухолевой, гипополипидемической, седативной, противосудорожной, анальгетической, гипотензивной, диуретической и другими видами активности [4, 6, 9–15]. Отметим, что такие успешно используемые современные противосудорожные лекарственные средства как этосуксимид и пуфемид являются производными сукцинимида [16, 17].

Вместе с тем, в обзорах по методам получения и свойствам циклических имидов IVa–VIa [4–6] со-

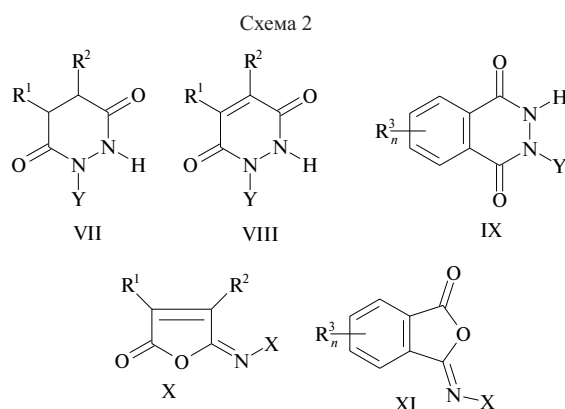
держится мало информации об исходных амидах дикарбоновых кислот Ia–IIIa, а в недавно опубликованной обзорной работе [18] рассмотрены циклизации только *орто*-замещенных малеаниловых кислот (X = 2-HOCOAr, 2-AlkOCOAr, 2-HSAr, 2-H<sub>2</sub>NAr) в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. Сведения о биологическом действии самих амидов Ia–IIIa, содержащиеся в отдельных публикациях, ранее не обобщались.

Замещенным нециклическим гидразидам 1,4-дикарбоновых кислот (Iб–IIIб) (X = NHR, NHCOR, N=CR<sub>2</sub>) уделялось сравнительно меньше внимания, но также как и амиды кислот их используют для получения соответствующих N-аминоимидов (IVб–VIб) [19–28] (схема 1), диоксопроизводных пиридазина (VII, VIII) [19–21, 25] и фталазина (IX) [20] (схема 2).

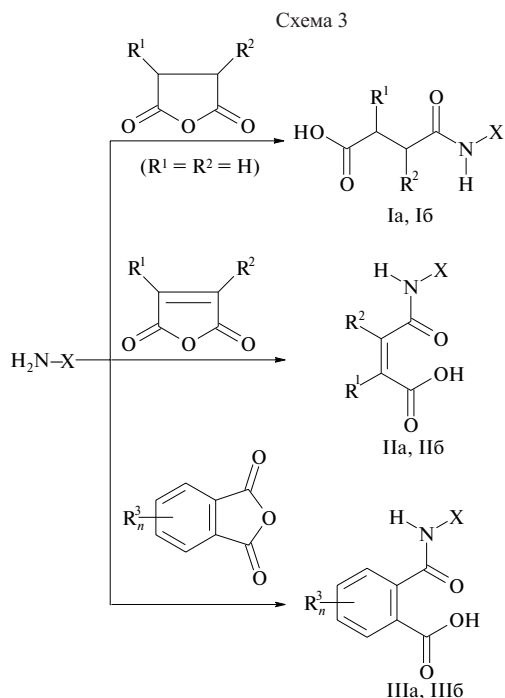
У N-аминосукцинимидов IVб (R<sup>1(2)</sup> = Ar, X = NH<sub>2</sub>) обнаружен значительный противосудорожный эффект [11]. Некоторые N-аминомалеимида Vб (X = NHAr, NHCOAr, N=CHAr) обладают противовоспалительной и анальгетической активностью [28], а также противомикробным, противогрибковым действием [22] и применяются как гербициды [19, 26]. Химические свойства



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> = H, Hal, Alk, OAlk, Ar, Het; n = 1–4; X = H, Alk, Ar, Het (a); X = NH<sub>2</sub>, NHAr, NHCOAlk, NHCOAr, NHCOHet, N=CHAr, N=C(Alk)Ar, N=CAr<sub>2</sub> (б)



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> = H, NO<sub>2</sub>, Alk, OAlk, Ar, Het; n = 1–4; X = Ar, Het, NHAr, NHCOAlk, NHCOAr, N=CHAr, N=C(Alk)Ar, N=CAr<sub>2</sub>; Y = H, Ar, COAlk, COAr, COHet



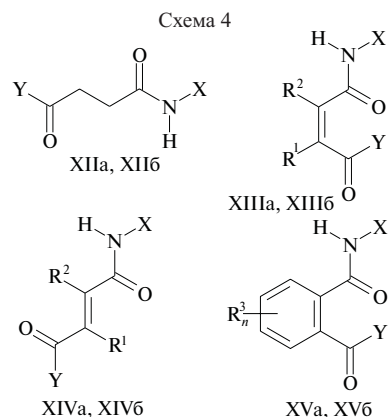
$R^1, R^2$  и  $R^3 = H, \text{Hal}, \text{NO}_2, \text{Alk}; n = 1 - 4; X = \text{Alk}, \text{цикло-Alk}, \text{MeOCH}_2, \text{PhCH}_2, \text{Ar}, \text{Het}, \text{HOCHOCH}_2, \text{HOCHO(CH}_2)_3$  (а);  $X = \text{NHAr}, \text{NHCOAlk}, \text{NHCOAr}, \text{NHCOCH}_2\text{OAlk}, \text{NHCOAr}, \text{NHCOHet}, \text{NHSO}_2\text{Ar}, \text{N=CHAr}, \text{N=CAlk}_2, \text{N=C(Alk)Ar}, \text{N=CAr}_2$  (б)

ва и биологическую активность изомерных соединений V и VI реакционноспособных изоимидов (X) и (XI) [4, 8, 29 – 32] (схема 2), образующихся в мягких условиях при дегидратации соединений II и III, мы планируем обсудить в отдельной работе.

В настоящем обзоре рассматриваются методы получения и обсуждаются известные автору данные о биологической активности амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот I – III.

Традиционным и наиболее удобным методом получения амидов и гидразидов янтарной I, малеиновой II, фталевой III кислот и их производных, применяющимся в абсолютном большинстве случаев, является ацилирование аминов, замещенных гидразинов, гидразидов карбоновых кислот или гидразонов альдегидов и кетонов соответствующими ангидридами дикарбоновых кислот [2, 3, 20, 21, 29, 33 – 38] (схема 3). Реакция осуществляется в мягких условиях и обычно с высоким или количественным выходом приводит к образованию соединений I – III [3, 20, 35, 38].

Другие методы синтеза замещенных амидов и гидразидов дикарбоновых кислот I – III используются не часто и имеют ограниченное применение. Среди них отметим гидролиз эфиров моноариламидов и сульфонилгидразидов янтарной (XIIa, б), малеиновой (XIIIa, б), фумаровой (XIVa, б) и фталевой кислот (XVa, б) (везде  $R^1 = R^2 = H; X = \text{Ar}, \text{NHSO}_2\text{Ar}; Y = \text{OAlk}$ ) (схема 4) [39 – 43], а также циклических имидов, изоимидов дикарбоновых кислот IV – VI, X [4, 29, 44, 45] и диоксопиридазинов VIII [33]. Легко доступные эфиры замещенных амидов и гидразидов фумаровой кислоты XIVa, б ( $R^1 = R^2 = H$ ), в свою очередь, получают реакцией хлорангидридов эфиров фу-



$R^1, R^2$  и  $R^3 = H, \text{Hal}, \text{Alk}; n = 1 - 4; X = \text{Alk}, \text{цикло-Alk}, \text{PhCH}_2, \text{Ar}, \text{Het}$  (а);  $X = \text{NHAr}, \text{NHCOAlk}, \text{NHCOAr}, \text{NHCOHet}, \text{NHSO}_2\text{Ar}, \text{N=CHAr}, \text{N=C(Alk)Ar}, \text{N=CAr}_2$  (б);  $Y = \text{OAlk}, \text{NHAlk}, \text{NHAr}, \text{NHHet}, \text{NHNHCOAr}, \text{NHNHSO}_2\text{Ar}$

маровой кислоты с соответствующими аминами и гидразинами [39, 42].

Более 40 лет назад был описан удобный способ получения бензилиденгидразида малеиновой кислоты II б ( $R^1 = R^2 = H, X = N = \text{CHPh}$ ) непосредственно из малеинового ангидрида, гидразингидрата и бензальдегида [22, 46]. Авторы статьи [46] также сообщили о выделении промежуточного неустойчивого моногидразида малеиновой кислоты II б ( $R^1 = R^2 = H, X = \text{NH}_2$ ). К сожалению, таким способом не удалось получить другие илиденгидразиды ненасыщенных дикарбоновых кислот, хотя они легко доступны реакцией гидразонов альдегидов и кетонов с ангидридами этих кислот [35, 47].

Действием азинов ароматических альдегидов, диалкилкетонов или пропиофенона на малеиновый ангидрид в условиях, не исключающих присутствия воды, получают илиденгидразиды малеиновой кислоты II б ( $R^1 = R^2 = H, X = N = \text{CHAr}, N = \text{CAlk}_2, N = \text{C(Et)Ph}$ ) [45, 48], и этот метод, по-видимому, является универсальным для азинов (см., например, статью [47]).

По сравнению с огромным количеством информации о гетероциклических имидах IV – IX данных о биологической активности цепных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот заметно меньше, хотя в последние два десятилетия этим соединениям уделяется большое внимание в связи с широким спектром их фармакологического действия [34, 35, 38 – 43, 49 – 54].

В результате исследований установлено, что замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот I – III и их линейные производные: эфиры, амиды, гидразиды XII – XV мало токсичны и обладают антибактериальным, противоглистным, фунгицидным, противовирусным, противоопухолевым, гипогликемическим и гипергликемическим, гипополипидемическим и антиатеросклеротическим, антиагрегационным, антитромбиновым, гемостатическим, гипертензивным, антиаритмическим, антидепрессивным, противосудорожным, противовоспалительным, анальгетическим, антигипоксическим, желчегонным и гепатопротекторным, а также диуретическим действием [34, 35, 38 –



**Сведения об основных видах биологической активности и острой токсичности замещенных амидов и гидразидов дикарбоновых кислот I – III и их производных XII – XV**

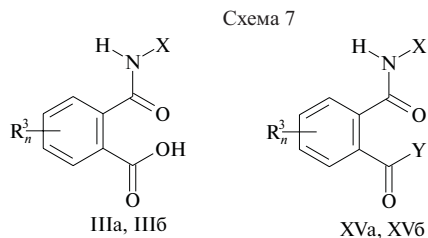
Группы соединений	Виды биологической активности													
	Противомикробная	Фунгицидная	Противовирусная	Гипо-, гипергликемическая	Гиполипидемическая	Противосудорожная	Антиагрегационная, антитромбиновая	Гипертензивная	Антиаритмическая	Противовоспалительная	Анальгетическая	Антигипоксическая	Диуретическая	Другие виды активности
Амиды янтарной кислоты Ia и XIIa	[69, 75, 77, 80 – 83]		[61, 64]	[41, 57, 68, 69, 70, 73, 83 – 94]				[69 – 71, 79, 83, 87, 88, 91, 95 – 103]		[41, 43, 57, 58, 60, 62, 75, 84, 104, 105]	[60, 63, 104] (только для XIIa)	[23, 57, 106]	[41, 57, 84]	Противоопухолевая [62], гемостатическая [54], желчегонная [58]
Гидразиды янтарной кислоты Ib и XIIIb	[38, 77, 80, 111]			[40, 57, 68, 70, 73, 85, 86, 112]						[35, 40, 57]		[57]	[40, 57]	
Амиды малеиновой и цитраконовой кислот IIa и XIIIa	[69, 75, 80 – 83]	[56, 114]	[67, 115]	[39, 72, 83, 87 – 93, 116 – 122]	[55, 123 – 125]	[109, 126, 127]	[65, 128]	[71, 72, 79, 83, 87, 88, 91, 95, 97 – 100, 119]		[39, 59, 75, 105, 126]	[59]		[39]	Гемостатическая [126]
Гетериламиды фумаровой кислоты XIVa				[39, 127]						[39, 127]		[127]	[39, 127]	
Гидразиды малеиновой и цитраконовой кислот IIb и XIIIb	[34, 35, 38, 80, 111]		[38, 67, 111, 128 – 131]	[72, 112, 114, 118, 132]		[35, 38, 111, 125, 134, 135]	[38, 50, 65, 66, 111, 136 – 145], [65, 66, 137 – 140]		[38, 65, 111, 136, 137, 139, 140, 145 – 147]	[34, 35, 38, 50, 111, 145]	[50, 145, 148]	[38, 111, 150, 151]		Антидепрессивная [34, 133]
Гидразиды фумаровой кислоты XIVb							[50]			[50]	[50]			Регуляторы роста растений [152]
Амиды фталевых кислот IIIa и XVa	[53, 69, 75, 78, 80 – 83, 154]			[69, 74, 76, 83, 91 – 93, 155 – 157]		[78, 109]		[69, 71, 79, 83, 91, 95 – 100, 102, 103, 157]		[53, 105]			[159]	Антигемолитическая [53], нейролептическая [53]
Гидразиды фталевых кислот IIIb	[38, 78, 80, 111, 154]			[74, 76, 112, 155, 156]	[158]	[35, 38, 111]							[159]	

У N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)амида цитраконовой кислоты IIa ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{C}_6\text{H}_4\text{NS}$ ) найдена высокая анальгетическая активность [59].

В группе гетериламидов фумаровой кислоты, их эфиров и амидов XIVa ( $X = \text{Het}$ ;  $Y = \text{OH}$ ,  $\text{OAlk}$ ,  $\text{NHAr}$ ) у ряда соединений отмечена существенная гипогликемическая, противовоспалительная, антигипоксическая и диуретическая активность при невысокой токсичности [39, 127].

Для изученных илиден-, ацил- и арилсульфонилгидразидов малеиновой и цитраконовой кислот IIb ( $X = \text{N} = \text{CHAr}$ ,  $\text{N} = \text{CR}_2$ ,  $\text{NHCOAlk}$ ,  $\text{NHCOAr}$ ,  $\text{NHCOHet}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{Ar}$ ), их солей и эфиров XIIIb ( $Y = \text{OAlk}$ ) (схема 6) характерно противомикробное [34, 35, 38, 80, 111], противовирусное [38, 67, 111, 128 – 131], гипер- и гипогликемическое [72, 112, 114, 118, 132], антидепрессивное [34, 133], противосудорожное [35, 38, 111, 125, 134, 135], антиагрегационное [38, 50, 65, 66,





Группы замещенных амидов (IIIa, XVa) и гидразидов (IIIб, XVб) фталевой кислоты

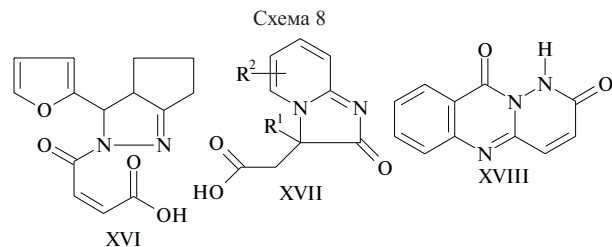
IIIa:  $R^3 = H, Hal, NO_2; n = 1 - 4; X = Alk, PhCH_2, Ar, Het$ ; IIIб:  $R^3 = H, Hal, NO_2; n = 1 - 4; X = NHA_r, NHCOAlk, NHCOAr, NHCONet, N=CHAr, N=C(Alk)Ar, N=CAr_2$ ; XVa:  $R^3 = H, Hal, NO_2; n = 1 - 4; X = Alk, Ar, Het; Y = OAlk, NHA_r, NHNet$ ; XVб:  $R^3 = H, Hal; n = 1 - 4; X = NHA_r, NHCOAlk, NHCOAr, NHCONet, N=CHAr, N=C(Alk)Ar, N=CAr_2; Y = OAlk, NHA_r, NHNet$

111, 136 – 145], антитромбиновое [65, 66, 137 – 140], антиаритмическое [38, 65, 111, 136, 137, 139, 145 – 147], противовоспалительное [34, 35, 38, 50, 111, 145, 148, 149], анальгетическое [50, 115, 148], антигипоксическое действие [38, 111, 150, 151].

Имеются сведения о том, что ацил- и арилсульфонилгидразиды фумаровой кислоты XIVб и их эфиры ( $R^1 = R^2 = H; X = NHCOR, NHSO_2Ar; Y = OH, OAlk$ ) проявляют антиагрегационную, противовоспалительную и анальгетическую активность [50] и используются как регуляторы роста растений [152]. Замещенные бис-илиденгидразиды фумаровой кислоты XIVб ( $R^1 = R^2 = H; X = N = CR_2, Y = NHN = CR_2$ ) применяются в качестве присадок к маслам, ингибиторов коррозии металлов и антиоксидантов [153].

В последнее десятилетие активно изучается биологическое действие амидов, замещенных гидразидов фталевой кислоты и их производных [38, 53, 74, 76, 78, 111, 145]. Установлено, что моноамиды фталевой, нитро- и тетрахлорфталевых кислот IIIa ( $R^3 = H, Cl, NO_2; X = Alk, Ar, Het$  и др.), соли этих кислот, а также эфиры и диамида XVa ( $Y = OAlk, NHR$ ) (схема 7) обладают противомикробной [53, 69, 75, 78, 80 – 83, 154], фунгицидной [53], антигельминтной [53], гипогликемической [69, 74, 76, 83, 91 – 93, 155 – 157], нейрорепрессивной [53], противосудорожной [78], гипертензивной [69, 71, 79, 83, 91, 95 – 100, 102, 103, 157], противовоспалительной [53, 105], а также диуретической активностью [157] (см. таблицу). В отличие от гетериламидов янтарной Ia ( $X = Het$ ) и цитраконовой IIa ( $R^1 = Me, R^2 = H, X = Het$ ) кислот у изученных триазолил-, пиразолил- и триазолиламидов фталевой кислоты IIIa ( $R^3 = H; X = Het$ ) противовоспалительное действие не обнаружено [75]. Противосудорожная активность найдена только у 1,2,4-триазол-4-иламида фталевой кислоты IIIa ( $R^3 = H; X = 1,2,4$ -триазол-4-ил), остальные исследованные фталамиды не активны [78, 109].

В группе илиден- и ацилгидразидов фталевой и тетрахлорфталевой кислот IIIб ( $X = NHCOAlk, NHCOAr, NHCONet, N = CR_2$ ) (схема 7) найдены соединения, проявляющие слабое антибактериальное [38, 78, 80, 111, 154], а также выраженное гипогликемическое [74,



$R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Br$

76, 112, 155, 156], гипополипдемическое [158], противосудорожное [35, 38, 111] и диуретическое действие [159] при низкой токсичности [35, 38, 74, 111, 158]. Изоникотиноилгидразид фталевой кислоты IIIб ( $R^3 = H, X = NHCOC_5H_4N-4$ ) предложен как перспективное средство для лечения диабета и атеросклероза [74, 158].

Хорошо известно, что 1,4-дикарбоновые кислоты и их производные также являются естественными метаболитами природных биологически активных соединений. При щелочном гидролизе алкалоида ликаконирина, выделенного из *Aconitum lycoctonum*, образуется ликоконириновая (сукциноилантраниловая) кислота Ia ( $X = 2$ -НООСС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) [160].

Перспективным направлением поиска биологически активных веществ является не только традиционный синтез иминов, о которых сообщалось в начале данного обзора, но и других азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидов и гидразидов дикарбоновых кислот. Среди таких гетероциклов отметим 4-[3-(2-фурил)-3а,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-2(3Н)-ил]-4-оксо-2-бутеновую кислоту (XVI) (схема 8), полученную при действии гидразина на азин фурфурилиденциклопентанона с последующей обработкой малеиновым ангидридом [47, 161]. Кислота XVI проявляет заметную противомикробную активность по отношению к стандартным штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [161].

Реакция 2-аминопиридинов с малеиновым или цитраконовым ангидридами протекает необычно: в результате образуются не только линейные пиридиламиды соответствующих дикарбоновых кислот IIa ( $R^{1(2)} = Me, R^{2(1)} = H, X = Py-2$ ) [69, 79, 83], но также и производные (имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)уксусной кислоты (XVII:  $R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Br$ ) [162 – 164] (схема 8). Соединения XVII имеют мезоионную структуру, близкую конденсированным мюнхнонам [165, 166], а вопрос о строении кислот XVII до недавнего времени оставался дискуссионным [69, 167]. Установлено, что соединения XVII обладают бактериостатическим и гипертензивным действием [69, 163, 167].

Ацилирование гидразида антраниловой кислоты малеиновым ангидридом в зависимости от условий реакции приводит к образованию *o*-аминобензоилгидразида малеиновой кислоты или продукта его гетероциклизации — 1Н-пиридазино[6,1-б]хиназолин-2,10-диона (XVIII) [18, 168] (схема 8). Соединение XVIII проявляет невысокую противомикробную и противовоспалительную активность [18, 168].

Таким образом, амиды, гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот и их производные являются доступными и перспективными объектами для изучения физико-химических свойств и биологической активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Словарь органических соединений*, И. Хейльброн, Г. М. Бэнбери (ред.), Изд-во Иностранной литературы, Москва (1949), Т. 2, сс. 524 – 525, Т. 3, сс. 474, 646 – 647.
2. В. С. Иванов, В. К. Смирнова, Т. И. Сидорова и др., *Методы получения химических реактивов и препаратов*, Вып. 15, ВНИИ хим. реактивов и особо чистых хим. веществ (ИРЕА), Москва (1967), сс. 85 – 89.
3. А. Л. Лифиц, А. А. Вейцман, Л. Я. Дистанова, *Методы получения химических реактивов и препаратов*, Вып. 22, ВНИИ хим. реактивов и особо чистых хим. веществ (ИРЕА), Москва (1970), сс. 114 – 117.
4. M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, and H. R. Dave, *Chem. Rev.*, **70**(4), 439 – 469 (1970); *РЖ Химия*, № 3, 3Ж 148 (1971).
5. G. M. Gherasim and I. Zugrăvescu, *Rev. chim. (RSR)*, **32**(11), 1047 – 1054 (1981); *РЖ Химия*, № 11, 11Ж 235 (1982).
6. V. Cechinel Filho, F. Campos, R. Corrêa, et al., *Quim. Nova*, **26**(2), 230 – 241 (2003).
7. А. Л. Лифиц, А. А. Вейцман, Л. Я. Дистанова, *Методы получения химических реактивов и препаратов*, Вып. 22, ВНИИ хим. реактивов и особо чистых хим. веществ (ИРЕА), Москва (1970), сс. 118 – 122.
8. Р. Д. Кацарава, Д. П. Харадзе, *Успехи химии*, **61**(1), 161 – 194 (1992).
9. С. И. Завьялов, А. Г. Завозин, Л. Б. Куликова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(1), 45 – 46 (1997).
10. J. Lange, S. Rump, E. Gałęcka, et al., *Pharmazie*, **32**(2), 82 – 84 (1977).
11. J. Lange, S. Rump, I. Ilczuk, et al., *Pharmazie*, **32**(10), 579 – 581 (1977).
12. J. Lange and J. Łapszewicz, *Acta pol. pharm.*, **35**(3), 289 – 294 (1978); *РЖ Химия*, № 12, 12Ж 218 (1979).
13. М. Ю. Доломагов, В. В. Леонов, Г. Г. Шагас и др., *Журн. Всесоюзного хим. общества им. Менделеева*, **35**(2), 271 – 272 (1990).
14. S. Watanabe, Y. Igarashi, and K. Yagami, *Pestic. Sci.*, **34**(2), 99 – 104 (1992); *РЖ Химия*, № 23, 23О 312 (1995).
15. С. И. Завьялов, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(8), 40 – 41 (2002).
16. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей*, 14-е издание, Изд-во “Новая волна”, Москва (2000), Т. 1, сс. 41, 42.
17. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*, Ю. Ф. Крылов (гл. ред.), 7-е издание, Изд-во “РЛС-2000”, Москва (2000), сс. 776, 1119 – 1120.
18. N. P. Argade and V. Balasubramanian, *Heterocycles*, **53**(2), 475 – 488 (2000).
19. E. Kühle, Патент ФРГ 1022592 (1958); *РЖ Химия*, № 13, 46745П (1959).
20. *Гетероциклические соединения*, Р. Эльдерфилд (ред.), Изд-во Иностранной литературы, Москва (1960), Т. 6, сс. 105 – 108, 164, 182 – 186.
21. H. Feuer and J. P. Asunskis, *J. Org. Chem.*, **27**(12), 4684 – 4686 (1962).
22. J. H. Billman and D. V. Borders, Патент США 3048585 (1962); *РЖ Химия*, № 6, 6Н 180П (1964).
23. H. Bräuniger and H. Schümann, *Pharmazie*, **23**(12), 690 – 694 (1968).
24. J. G. Krause, S. Kwon, and B. George, *J. Org. Chem.*, **37**(12), 2040 – 2042 (1972).
25. A. Krutošiková, M. Dandárová, and V. Konečný, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, **55**(11), 2707 – 2714 (1990); *РЖ Химия*, № 9, 9Ж 184 (1991).
26. H. Arabori, S. Yamazaki, M. Arahira, A. Murakami, Патент США 5129942 (1992); *РЖ Химия*, № 16, 16О 280П (1993).
27. N. Brosse, M.-F. Pinto, and B. Jamart-Gregoire, *J. Org. Chem.*, **65**(14), 4370 – 4374 (2000).
28. A. E. H. Abdel, O. I. El-Sabbagh, S. Youssif, and S. M. El-Nabity, *Monatsh. Chem.*, **133**(3), 255 – 266 (2002).
29. А. Е. Кретов, Н. Е. Кульчицкая, А. Ф. Мальнев, *Ж. общей химии*, **31**(8), 2588 – 2594 (1961).
30. W. R. Roderick and P. L. Bhatia, *J. Org. Chem.*, **28**(8), 2018 – 2024 (1963).
31. E. Hedayat, R. L. Hinman, and S. Theodoropoulos, *J. Org. Chem.*, **31**(5), 1311 – 1316 (1966).
32. C. K. Sauers, *J. Org. Chem.*, **34**(8), 2275 – 2279 (1969).
33. H. Feuer and H. Rubinstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**(21), 5873 – 5877 (1958).
34. В. О. Козьминых, Ю. С. Андрейчиков, Н. И. Чернобровин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(11 – 12), 32 – 35 (1992).
35. В. О. Козьминых, В. Э. Колла, С. А. Шеленкова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(1), 45 – 51 (1993).
36. Л. А. Шемчук, В. П. Черных, И. Л. Иванова, *Ж. орган. химии*, **33**(4), 494 – 496 (1997).
37. Л. А. Шемчук, *Ж. орган. химии*, **34**(4), 568 – 571 (1998).
38. Н. В. Колотова, Е. Н. Козьминых, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 22 – 28 (1999).
39. В. П. Черных, В. И. Кабачный, О. М. Сопельник, Л. М. Воронина, *Фарм. журн.*, № 5, 64 – 65 (1982).
40. А. М. Бризицька, І. С. Гриценко, І. Д. Сало, *Фарм. журн.*, № 5, 65 – 66 (1982).
41. В. П. Черных, О. В. Чувурін, Л. В. Яковлева и др., *Фарм. журн.*, № 1, 44 – 48 (1983).
42. В. Н. Выдашенко, В. И. Макурина, И. С. Гриценко и др., *Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов. Тез. докл. Всесоюзной науч. конф.*, Львов (1987), сс. 139 – 140.
43. Д. Бурдулене, А. Палайма, З. Стумбравичюте, З. Талайките, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(4), 20 – 22 (1999).
44. H. D. K. Drew and H. H. Hatt, *J. Chem. Soc.*, № 1, 16 – 26 (1937); *Chem. Abstr.*, **31**(7), 2188 (1937).
45. G. Caronna, *Gazz. chim. ital.*, **77**(3), 427 – 430 (1947); *Chem. Abstr.*, **42**(10), 3347i (1948).
46. H. Feuer, E. H. White, and J. E. Wyman, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**(14), 3790 – 3792 (1958).
47. А. П. Кривенько, А. Г. Запара, А. В. Иванников, И. Н. Клочкова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 4, 471 – 474 (2000).
48. G. Caronna, *Gazz. chim. ital.*, **77**(4), 482 – 485 (1947); *Chem. Abstr.*, **42**(10), 3348f (1948).
49. И. С. Гриценко, Е. М. Князь, С. В. Ставничук и др., *Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки. Тез. докл. Республ. науч. конф.*, Харьков (1986), сс. 171 – 172; *РЖ Фармакология* (54), № 2, 2.54.17 (1987).
50. В. П. Черных, И. С. Гриценко, А. И. Березнякова и др., *Фарм. журн.*, № 4, 42 – 45 (1987).
51. Е. М. Сопельник, Е. Л. Снитковский, Е. А. Гурова и др., *Реализация научных достижений в практике фармации. Тез. докл. Республ. науч. конф.*, Харьков (1991), сс. 141 – 142; *РЖ Химия*, № 24, 24Ж 124 (1991).
52. В. О. Козьминых, *Вклад молодых ученых в перестройку фармацевтической науки и образования. Тез. докл. Всесоюзной конф.*, Чимкент (1991), сс. 105 – 107.
53. В. И. Кабачный, Я. А. Лабузова, *Фарм. журн.*, № 2, 68 – 72 (1994); *РЖ Химия*, № 1, 1О 25 (1995).
54. В. П. Черных, *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, В. Г. Карцев (ред.), Т. 1, IBS Press, Москва (2003), сс. 451 – 458.
55. K.-Ch. Liu, T.-B. Chen, H.-Y. Jan, Ch.-Y. Shin, *J. Chin. Chem. Soc.*, **20**(3), 163 – 169 (1973).
56. Н. Х. Максуров, Д. З. Мухтарова, А. М. Абрамова, Х. Г. Максумова, *Рукопись деп. в ВИНТИ 18.02.76*,

- № 516 – 76 Деп, Ташкентский ин-т инженеров ирригации и механизации сельского хозяйства, Ташкент (1976), сс. 1 – 7; *РЖ Химия*, № 11, 110 355 Деп (1976).
57. В. И. Макурина, В. П. Черных, И. С. Гриценко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **20**(9), 1095 – 1099 (1986).
  58. С. И. Сальникова, Т. В. Ильина, Н. С. Журавлев, А. И. Вердян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**(5), 25 – 27 (1990).
  59. Л. В. Яковлева, О. Я. Карпенко, *Вісник фармації*, № 3 – 4, 118 – 120 (1994); *РЖ Фармакология*, № 1, 96.01 – 04Т1.383 (1996).
  60. Д. Бурдулене, З. Стумбравичуте, З. Талайките и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(4), 25 – 27 (1996).
  61. Д. Бурдулене, З. Стумбравичуте, З. Талайките и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(11), 17 – 18 (1996).
  62. Д. Бурдулене, А. Палайма, З. Стумбравичуте и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(3), 13 – 14 (1999).
  63. Д. Бурдулене, А. Палайма, З. Стумбравичуте и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 35 – 36 (1999).
  64. О. И. Шадыро, В. Л. Сорокин, Г. А. Ксендзова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(8), 14 – 16 (2002).
  65. В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(2), 43 – 47 (1993).
  66. С. Ю. Солодников, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, А. Н. Зорин, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(11), 29 – 30 (1996).
  67. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Э. В. Долбилкина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(11), 17 – 19 (1997).
  68. Н. В. Колотова, А. В. Долженко, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(12), 9 – 11 (1999).
  69. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 26 – 30 (2001).
  70. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(2), 6 – 8 (2002).
  71. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(3), 17 – 19 (2002).
  72. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(4), 11 – 12 (2002).
  73. A. V. Dolzhenko, N. V. Kolotova, V. O. Kozminykh, et al., *Pharmazie*, **57**(11), 776 – 778 (2002).
  74. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(1), 21 – 23 (2003).
  75. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 42 – 44 (2003).
  76. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(4), 24 – 26 (2003).
  77. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(5), 10 – 12 (2003).
  78. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(7), 7 – 9 (2003).
  79. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(8), 12 – 13 (2003).
  80. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, Т. Ф. Одегова и др., *Фармацевтическая наука и практика. Тез. науч.-практ. конф., посвященной XX-летию фарм. факультета КГМА*, Изд-во Кемеровской гос. мед. акад., Кемерово (1999), сс. 71 – 72.
  81. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова, Т. Ф. Одегова, *Актуальные проблемы хирургии. Материалы 15-го Международного симпозиума*, Изд-во Московского гос. мед.-стомат. ун-та, Москва (2000), с. 62.
  82. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Т. Ф. Одегова, *Молодежная наука Прикамья — 2000. Тез. докл. обл. науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов*, Т. 3, Изд-во Пермского гос. техн. ун-та, Пермь (2000), с. 104; *РЖ Химия*, № 15, 02.15 – 19Ж.254 (2002).
  83. А. В. Долженко, А. Т. Година, А. Г. Томилов и др., *Здоровоохранение Башкортостана. Науч.-практ. мед. журн.*, № 2, спец. вып., 174 – 177 (2001).
  84. В. Ф. Конев, З. Г. Срьоміна, О. І. Месленніков и др., *Фарм. журн.*, № 5, 49 – 52 (1985).
  85. В. П. Котегов, А. Т. Година, Н. В. Колотова и др., *Проблемы здоровья семьи — 2000. Материалы 3-й Международной науч. конф.*, Изд-во Пермской мед. акад., Хургада (Египет), Пермь (1999), сс. 210 – 211.
  86. А. В. Долженко, А. Т. Година, В. О. Козьминых и др., *Вестник РГМУ. Периодич. мед. журн. Российского гос. мед. ун-та*, № 2 (12), 152 (2000).
  87. А. Т. Година, А. В. Долженко, Н. В. Колотова и др., *Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тез. докл. 1-й Тихоокеанской науч.-практ. конф. с международным участием*, Изд-во Владивостокского гос. мед. ун-та, Владивосток (2000), сс. 6 – 7.
  88. В. П. Котегов, А. Т. Година, А. В. Долженко и др., *Актуальные вопросы эндокринологии. Тез. докл. 3-й Всероссийской науч.-практ. конф.*, Изд-во Пермской гос. мед. акад., Пермь (2000), сс. 35 – 36.
  89. В. П. Котегов, А. Т. Година, Н. В. Колотова и др., *Проблемы здоровья семьи — 2000. Материалы 4-й Международной науч.-образоват. конф.*, Изд-во Пермской гос. мед. акад., СУСС (Тунис), Пермь (2000), сс. 94 – 95.
  90. А. Т. Година, А. В. Долженко, В. П. Котегов и др., *Молодежная наука Прикамья — 2000. Тез. докл. обл. науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов*, Т. 3, Изд-во Пермского гос. техн. ун-та, Пермь (2000), с. 103.
  91. A. V. Dolzhenko, N. V. Kolotova, V. O. Kozminykh, et al., *Modern Problems of Organic Chemistry, Ecology and Biotechnology. Proc. 1-st Int. Sci. Conf., Cyril and Mephyod Peasant State Univ., Leningrad Region, Luga* (2001), pp. 85 – 86.
  92. А. В. Долженко, А. Т. Година, В. П. Котегов и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию высшего образования на Урале*, Изд-во Пермского обл. комитета госстатистики, Пермь (2001), сс. 40 – 41.
  93. А. Т. Година, А. В. Долженко, В. О. Козьминых и др., *Вестник РГМУ. Периодич. мед. журн. Российского гос. мед. ун-та*, № 1 (22), спец. вып., 125 – 126 (2002).
  94. В. А. Русских, Н. В. Болотская, В. П. Котегов, *Вопросы теоретической и практической медицины. Материалы 68-й Республ. итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием, посвященной году спорта и здорового образа жизни*, Изд-во Башкирского гос. мед. ун-та, Уфа (2003), с. 30.
  95. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, *Молодежная наука Прикамья — 2000. Тез. докл. обл. науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов*, Т. 3, Изд-во Пермского гос. техн. ун-та, Пермь (2000), с. 105; *РЖ Химия*, № 13, 02.13 – 19Ж.216 (2002).
  96. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвященной 40-му выпуску провизоров заочного обучения Пермской гос. фарм. академии*, Изд-во Пермской гос. фарм. акад., Пермь (2000), сс. 96 – 97.
  97. А. В. Долженко, *Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения. Тез. докл. Российского науч. конгресса кардиологов*, МЗ РФ, Москва (2001), с. 123.
  98. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, *Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы 2-й Российской конф. молодых ученых России с международным участием*, Том 1, Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова, Изд-во "ГЭОТАР-МЕД", Москва (2001), с. 288.
  99. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, *Молодежная наука Прикамья. Сб. науч. тр.*, Вып. 1, Изд-во Пермского технич. ун-та, Пермь (2001), сс. 50 – 55.
  100. А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Колотова и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образо-*



- вания: итоги и перспективы. *Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию высшего образования на Урале*, Изд-во Пермского обл. комитета госстатистики, Пермь (2001), сс. 42 – 43.
101. A. V. Dolgenko, A. V. Zakhmatov, A. Yu. Borodin, et al., *Здоровье и образование в XXI веке. Материалы 3-й международной науч.-практ. конф.*, Изд-во Российского ун-та дружбы народов, Москва (2002), сс. 168 – 169.
  102. А. В. Долженко, А. Ю. Бородин, А. В. Захматов и др., *Молодежная наука Прикамья — 2002. Тез. докл. областной науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов*, Изд-во Пермского гос. технич. ун-та, Пермь (2002), с. 146.
  103. А. Ю. Бородин, А. В. Захматов, Б. Я. Сыропятов и др., *Здоровье и образование в XXI веке. Материалы 4-й международной науч.-практ. конф.*, Изд-во Российского ун-та дружбы народов, Москва (2003), с. 98.
  104. Л. В. Яковлева, О. В. Белецкая, В. И. Кабачный, *Фарм. журн.*, № 4, Ч. 2, 28 – 31 (1991).
  105. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. науч.-практ. конф. “Вузы и регион”*, Изд-во Пермской гос. фарм. акад., Пермь (2002), с. 16.
  106. Н. Ф. Анищенко, Д. В. Ершов, Е. В. Семикина, Е. А. Подольская, *Актуальные проблемы медицины и фармации. Материалы 66-й итоговой науч. конф. студентов и молодых ученых*, Изд-во Курского гос. мед. ун-та, Курск (2001), с. 5.
  107. Н. Ф. Анищенко, М. А. Антоненко, *Актуальные проблемы медицины и фармации. Материалы 64-й итоговой науч. конф. молодых ученых и студентов*, Изд-во Курского гос. мед. ун-та, Курск (1999), сс. 268 – 269.
  108. А. В. Долженко, А. Г. Томилов, Б. Я. Сыропятов и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию высшего образования на Урале*, Изд-во Пермского обл. комитета госстатистики, Пермь (2001), сс. 43 – 44.
  109. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию высшего образования на Урале*, Изд-во Пермского обл. комитета госстатистики, Пермь (2001), сс. 41 – 42.
  110. А. Г. Томилов, Б. Я. Сыропятов, В. О. Козьминых и др., *Тез. докл. 75-й Всероссийской студенческой науч. конф., посвященной 100-летию студенческого науч. общества Казанского гос. мед. ун-та*, Изд-во КГМУ, Казань (2001), с. 52.
  111. Н. В. Колотова, Н. П. Скворцова, Е. Н. Козьминых и др., *Рукопись деп. в ВИНТИИ 29.09.97, № 2940 — В97*, Пермская гос. фарм. акад., Пермь (1997), сс. 1 – 31; *РЖ Химия*, № 15, 15Ж 95 Деп (1998).
  112. В. А. Русских, А. В. Долженко, Н. В. Колотова и др., *Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы 2-й Российской конф. молодых ученых России с международным участием*, Том 1, Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова, Изд-во “ГЭОТАР-МЕД”, Москва (2001), с. 289.
  113. W. B. Ligett, C. N. Wolf, and R. D. Closson, Патент США 2779704 (1957); *РЖ Химия*, № 19, 65476П (1958).
  114. А. Т. Година, А. В. Долженко, В. П. Котегов и др., *Вестник РГМУ. Периодич. мед. журн. Российского гос. мед. ун-та*, № 2 (12), 148 (2000).
  115. А. В. Долженко, А. Т. Година, В. П. Котегов и др., *Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тез. докл. 1-й Тихоокеанской науч.-практ. конф. с международным участием*, Изд-во Владивостокского гос. мед. ун-та, Владивосток (2000), сс. 8 – 9.
  116. А. Т. Година, В. П. Котегов, Н. В. Колотова, А. В. Долженко, *Материалы научной сессии Пермской гос. мед. академии. Научное издание*, Изд-во ПГМА, Пермь (2000), сс. 56 – 57.
  117. А. Г. Томилов, А. В. Долженко, В. А. Русских и др., *Молодежная наука Прикамья — 2000. Тез. докл. обл. науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов*, Т. 3, Изд-во Пермского гос. техн. ун-та, Пермь (2000), с. 109; *РЖ Химия*, № 12, 02.12 – 19Ж.148 (2002).
  118. Н. В. Колотова, В. П. Котегов, А. В. Долженко и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвященной 40-му выпуску провизоров заочного обучения Пермской гос. фарм. академии*, Изд-во Пермской гос. фарм. акад., Пермь (2000), сс. 100 – 101.
  119. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы 2-й Российской конф. молодых ученых России с международным участием*, Том 2, Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова, Изд-во “ГЭОТАР-МЕД”, Москва (2001), сс. 259 – 260.
  120. Н. В. Колотова, А. В. Долженко, В. О. Козьминых и др., *Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Труды международной науч. конф.*, Т. 1, Изд-во Пермского гос. ун-та, Пермь (2001), сс. 196 – 200; *РЖ Химия*, № 12, 03.12 – 19Ж.297 (2003).
  121. Патент Дании 99566 (1964); *РЖ Химия*, № 20, 20Н 161П (1965).
  122. Патент Голландии 108413 (1964); *РЖ Химия*, № 22, 22Н 239П (1966).
  123. Патент Франции 1457252 (1966); *РЖ Химия*, № 10, 10Н 355П (1968).
  124. Н. В. Репалова, Т. Н. Робакидзе, В. И. Комиссаров, О. Ф. Кочинава, *Актуальные проблемы медицины и фармации. Материалы 64-й итоговой науч. конф. молодых ученых и студентов*, Изд-во Курского гос. мед. ун-та, Курск (1999), сс. 337 – 338.
  125. A. V. Dolzhenko, N. V. Kolotova, V. O. Kozminykh, et al., *Ecology and Life (Science, Education, Culture). International Journal*, N. N. Semchuk (ed.), Issue 7, Yaroslav-the-Wise Novgorod State Univ. Publ., Novgorod the Great (2002), pp. 21 – 22.
  126. В. П. Черных, В. А. Саганенко, *Реализация научных достижений в практ. фармации. Тез. докл. респ. науч. конф.*, Харьков (1991), с. 148; *РЖ Химия*, № 24, 24Ж 239 (1991).
  127. В. П. Черных, О. М. Сопельник, В. И. Кабачный и др., *Фарм. журн.*, № 5, 26 – 29 (1983).
  128. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, В. И. Ильенко и др., А. с. СССР 1547253 (1995), *Открытия*, № 29, 319 (1995); *Chem. Abstr.*, 124 (21), 279144x (1996).
  129. В. О. Козьминых, Ю. С. Андрейчиков, В. И. Ильенко, Н. А. Калинина, А. с. СССР 1743149 (1996), *Открытия*, № 1, 311 (1996); *РЖ Химия*, № 17, 17О 22П (1996).
  130. В. О. Козьминых, Ю. С. Андрейчиков, В. И. Ильенко, В. М. Гусева, А. с. СССР 1743150 (1996), *Открытия*, № 1, 311 (1996); *РЖ Химия*, № 17, 17О 23П (1996).
  131. В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, *Экспериментальная фармакология. Информ. бюллетень*, № 3, Пермская гос. фарм. акад., Изд-во ТОО “Типография книга”, Пермь (1999), сс. 16 – 19.
  132. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., Патент России 2183625 (2002), *Открытия*, № 17 (2002); *РЖ Химия*, № 24, 02.24 – 19О.140П (2002).
  133. Н. И. Чернобровин, Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых и др., А. с. СССР 1455603 (1995), *Открытия*, № 34, 282 (1995); *РЖ Химия*, № 17, 17О 21П (1996).
  134. Ю. С. Андрейчиков, В. С. Залесов, В. О. Козьминых, К. В. Долбилкин, А. с. СССР 1045565 (1992), *Открытия*, № 8, 247 (1992); *Chem. Abstr.*, 117(21), 205224g (1992).
  135. Ю. С. Андрейчиков, В. С. Залесов, В. О. Козьминых, К. В. Долбилкин, А. с. СССР 1053459 (1994), *Открытия*, № 21, 182 (1994); *РЖ Химия*, № 9, 9О 32П (1995).



136. В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, С. Ю. Солодников, Ю. С. Андрейчиков, *Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ. Тез. докл.*, Волгоград (1989), сс. 31 – 32.
137. Б. Я. Сыропятов, Ю. С. Андрейчиков, С. Ю. Солодников и др., А. с. СССР 1059839 (1994), *Открытия*, № 21, 182 (1994); *РЖ Химия*, № 9, 90 138П (1995).
138. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, А. А. Суханов и др., А. с. СССР 1059840 (1992), *Открытия*, № 8, 247 (1992); *Chem. Abstr.*, **117** (21), 205206с (1992).
139. Ю. С. Андрейчиков, Б. Я. Сыропятов, В. О. Козьминых и др., А. с. СССР 1059841 (1994), *Открытия*, № 21, 182 – 183 (1994); *РЖ Химия*, № 9, 90 139П (1995).
140. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов и др., А. с. СССР 1095591 (1992), *Открытия*, № 8, 247 (1992); *Chem. Abstr.*, **117** (25), 245590е (1992).
141. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов и др., А. с. СССР 1100835 (1992), *Открытия*, № 8, 247 – 248 (1992); *Chem. Abstr.*, **117** (25), 245602к (1992).
142. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов и др., А. с. СССР 1121932 (1992), *Открытия*, № 8, 247 (1992); *Chem. Abstr.*, **117** (21), 205205б (1992).
143. Ю. С. Андрейчиков, Б. Я. Сыропятов, Е. Н. Козьминых, В. О. Козьминых, А. с. СССР 1340060 (1994), *Открытия*, № 21, 183 (1994); *Chem. Abstr.*, **123** (23), 306585е (1995).
144. В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, А. с. СССР 1807685 (1996), *Открытия*, № 1, 311 (1996); *РЖ Химия*, № 17, 170 10П (1996).
145. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, Б. Я. Сыропятов и др., *80 лет фармацевтическому образованию и науке на Урале: итоги и перспективы. Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвященной 275-летию города Перми и 80-летию фарм. образования на Урале*, Изд-во Пермской гос. фарм. акад., Пермь (1998), сс. 52 – 53.
146. Н. В. Колотова, Е. Н. Козьминых, Б. Я. Сыропятов и др., *4-й Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. Тез. докл.*, РЦ “Фармединфо”, Москва (1997), с. 267.
147. Н. В. Колотова, Б. Я. Сыропятов, Е. Н. Козьминых, В. О. Козьминых, *Достижения современной фармацевтической науки и образования – практическому здравоохранению. Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвященной 60-летию Пермской гос. фарм. академии*, Изд-во ПГФА, Пермь (1997), с. 91.
148. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, А. С. Закс и др., А. с. СССР 1137712 (1992), *Открытия*, № 8, 247 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**(25), 245596m (1992).
149. Ю. С. Андрейчиков, В. О. Козьминых, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, А. с. СССР 1145659 (1992), *Открытия*, № 8, 248 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**(21), 205195у (1992).
150. В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, А. Н. Зорин, *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Тез. докл.*, Санкт-Петербург (1994), с. 45.
151. В. О. Козьминых, Б. Я. Сыропятов, Н. А. Зыкова, С. В. Бормотова, А. с. СССР 1782001 (1991), *Открытия*, № 1, 312 (1996); *РЖ Химия*, № 17, 170 20П (1996).
152. A. Pop, T. Panea, L. Bodochi, et al., 35th IUPAC Congr., Istanbul 14 – 19 Aug., 1995. Abstr. I. Sec. 1 – 3, Istanbul (1995), p. 612; *РЖ Химия*, № 15, 150 335 (1996).
153. J. F. E. Keenan, Патент Англии 1268907 (1972); *РЖ Химия*, № 21, 21Н 52П (1972).
154. А. В. Долженко, В. О. Козьминых, Н. В. Колотова, Г. Н. Новоселова, *Актуальные проблемы хирургии. Материалы 15-го Международного симпозиума*, Изд-во Московского гос. мед.-стомат. ун-та, Москва (2000), с. 62.
155. А. В. Долженко, А. Т. Година, Н. В. Колотова и др., *Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тез. докл. 1-й Тихоокеанской науч.-практ. конф. с международным участием*, Изд-во Владивостокского гос. мед. ун-та, Владивосток (2000), сс. 9 – 10.
156. В. П. Котегов, А. Т. Година, Н. В. Колотова, А. В. Долженко, *Материалы научной сессии Пермской гос. мед. академии. Научное издание*, Изд-во ПГМА, Пермь (2000), сс. 55 – 56.
157. Б. Я. Сыропятов, А. В. Долженко, Н. В. Колотова и др., *Материалы научной сессии Пермской гос. мед. академии. Науч.-практ. издание*, Изд-во ПГМА, Пермь (2002), с. 53.
158. А. В. Долженко, В. П. Котегов, Г. В. Рудакова и др., *Санкт-Петербургский научный форум – 2003. Материалы 3-й Международной науч.-практ. конф.*, Т. 2, Изд-во Санкт-Петербургского гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (2003), сс. 39 – 40.
159. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. науч.-практ. конф. “Вузы и регион”*, Изд-во Пермской гос. фарм. академии, Пермь (2002), сс. 18 – 19.
160. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд. 2-е, Изд-во АН СССР, Москва (1955), с. 734.
161. А. Г. Запара, А. В. Иванников, В. Л. Гейн, *Химия для медицины и ветеринарии. Сборник науч. трудов*, Изд-во Саратовского гос. ун-та, Саратов (1998), сс. 226 – 227.
162. M. E. Baumann, H. Bosshard, W. Breitenstein, et al., *Helv. Chim. Acta*, **67**(7), 1897 – 1905 (1984).
163. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тез. 5-й Международной конф. МАКМАХ “Антимикробная терапия”*, Т. 4, Приложение 1, Москва (2002), с. 27.
164. A. V. Dolzhenko, N. V. Kolotova, V. O. Kozminykh, et al., *Heterocycles*, **63**(1), 55 – 62 (2004).
165. C. G. Newton and C. A. Ramsden, *Tetrahedron*, **38**(20), 2965 – 3011 (1982).
166. Е. В. Бабаев, А. А. Буш, С. Г. Жуков и др., *Органическая химия в XX веке. Тез. докл. участников школы молодых ученых*, Изд-во МСХА, Москва (2000), с. 140.
167. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др., *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Т. 2, Изд-во “Иридий - пресс”, Москва (2001), с. 153.
168. К. Ш. Ломидзе, В. О. Козьминых, *Изыскание и изучение новых фармакологических средств. Тез. докл. Всероссийской науч. конф.*, Пермь (1989), с. 41.

Поступила 01.12.03

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES AND HYDRAZIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS (A REVIEW)

V. O. Koz'minykh

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

A review on the synthesis and biological activity of substituted amides, ylidene- and acylhydrazides of 1,4-dicarboxylic acids (succinic, maleic, citraconic, fumaric and phthalic acids) and their derivatives is presented. The well-known and recent data about the preparation of amides and hydrazides of dicarboxylic acids used in the synthesis of these biologically active compounds are summarized. Detailed information about the biological activity of amides and hydrazides of dicarboxylic acids and their derivatives (salts, esters, amides and hydrazides) is provided.