

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского»  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный университет»

На правах рукописи



Паламарчук Ирина Валерьевна

**Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1H)-она**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель  
доктор химических наук  
Кулаков Иван Вячеславович

Тюмень – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СИНТЕЗ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	12
1.1 Основные способы получения производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов и их свойства ...	13
1.1.1 Синтез производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	13
1.1.2 Биологическая активность производных пиридин-2(1 <i>H</i> )-она .....	16
1.2. Химические модификации 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	21
1.2.1 Восстановительное аминирование 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	21
1.2.2 Применение бинуклеофильных свойств 2,3-замещенных пиридинов и 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов в реакциях циклизации .....	23
1.2.3 Способы получения производных оксазоло[5,4- <i>b</i> ] и -[4,5- <i>b</i> ]пиридинов.....	26
1.2 Синтез и свойства серосодержащих производных ароматических соединений .....	30
1.3.1 Синтез тиоамидных производных .....	30
1.3.2 Синтез 1,3,4-тиадиазолов .....	32
1.3.3 Методы получения производных тиомочевины и их биологическая активность .....	35
1.3.4 Применение тиомочевинных производных в синтезе 1,3-тиазолидин-4-она .....	37
1.3 Синтез, строение и биологическая активность нафтиридинов .....	39
1.4 Заключение по ГЛАВЕ 1 .....	41
ГЛАВА 2 СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОПИРИДИН-2(1 <i>H</i> )-ОНА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	42
2.1 Синтез исходных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	42
2.2 Исследование возможности получения 3-нитропиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	43
2.3 Синтез вторичных 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	45
2.4 О взаимодействии 3-(арилметиламино)-4-арилпиридин-2(1 <i>H</i> )-онов с альдегидами по реакции Лейкарта-Валлаха и Эшвайлера-Кларка .....	48
2.5 Синтез тиено[3,2- <i>c</i> ][1,7]нафтиридиновых производных на основе 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1 <i>H</i> )-она .....	52

2.6 Синтез хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов и их циклизация в пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2(3 <i>H</i> )-оны .....	55
2.7 Реакция нуклеофильного замещения хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов .....	58
2.8 Синтез <i>N</i> -замещенных производных 2-аминометил-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридина .....	59
2.9 Исследование реакции 2-(хлорметил)-5-метилоксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридинов с 4-фенилпирролидин-2-оном .....	62
2.10 О реакции ацилирования 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов ангидридами дикарбоновых кислот .....	65
2.11 Синтез диацильных производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-онов и их циклизация в оксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридины .....	68
2.12 Синтез и химическая модификация производных монотиоксамидов на основе 3-аминопиридин-2-(1 <i>H</i> )-онов .....	70
2.13 Циклизация амидных производных 1,3,4-тиадиазолов в оксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридины .....	74
2.14 Синтез и исследование реакций циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2-(1 <i>H</i> )-онов .....	75
2.14.1 Синтез исходных тиомочевин изотиоцианатным способом .....	75
2.14.2 Исследование реакций циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2-(1 <i>H</i> )-онов под действием различных биелектрофилов .....	77
2.15 Молекулярный докинг .....	82
2.15.1. Молекулярный докинг 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-онов по биомишеням на цитопротекторную активность .....	83
2.15.2 Молекулярный докинг производных тиогидразидов по биомишеням на противодиабетическую активность .....	84
2.15.3 Молекулярный докинг производных 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1 <i>H</i> )-она по биомишеням на гемореологическую активность .....	88
2.16 Биологическая активность производных 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i> )-она .....	90
2.16.1 Антирадикальная активность .....	90
2.16.2 Анальгетическая активность .....	92
2.16.3 Противовоспалительная активность .....	94

2.16.4 Анксиолитическая и антидепрессивная активность .....	95
2.16.5 Цитопротекторная активность .....	99
2.16.6 Противодиабетическая активность .....	101
2.16.7 Бактериостатическая активность .....	106
2.16.8 Гемореологическая активность.....	108
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	164
ВЫВОДЫ.....	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	193
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	218

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

В настоящее время в системе здравоохранения многих стран мира трудно представить современную терапию вирусных, сердечно-сосудистых, злокачественных опухолей и других социально значимых заболеваний без главенствующей роли и последних достижений фармакологии и медицинской химии. В этом плане значительная роль отводится современной органической химии, неотложной задачей которой на сегодняшний день является поиск, синтез и разработка новых высокоэффективных и низкотоксичных лекарственных препаратов и многих других практически полезных органических соединений для промышленности и сельского хозяйства.

Азот-, кислород- и серосодержащие биологически активные гетероциклические соединения, многие из которых, кроме того, являются аналогами природных нуклеотидов и нуклеозидов, находят применение в качестве эффективных препаратов широкого спектра действия в медицинской практике, сельском хозяйстве и других областях [1-4]. Гетероциклические производные к настоящему времени прочно вошли в арсенал многих лекарственных средств современной медицины в качестве эффективных антибактериальных, противовоспалительных, противодиабетических и других препаратов [3,5-7].

В последние годы в химии гетероциклических соединений развивается тенденция изучения механизмов синтеза и циклизации соединений, содержащих в своей структуре сложные конденсированные би-, три- и более гетероциклические системы, получаемые многокомпонентными реакциями [8-10].

3-Аминопиридоны относятся к классу гетероциклических соединений, которые обладают уникальным набором химических и биологических свойств, что делает их удобными билдинг блоками в синтезе широкого спектра биологически активных соединений. Многие производные пиридин-2-(1*H*)-онов обладают люминесценцией и могут быть использованы в биологических исследованиях в качестве биомаркеров [11,12]. Производные пиридин-2-(1*H*)-онов уже с успехом применяются в медицинской практике, например, синтетический инотропный препарат «Amginone», обладающий кардиотоническим и сосудорасширяющим эффектами [13]. Другие производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ [13], пептидомиметиками [14-17] и агонистами рецептора GPR142, одного из сопряжённых с G-белком рецептора, нарушение работы которого приводит к множеству различных заболеваний [18] (Рисунок 1.1).

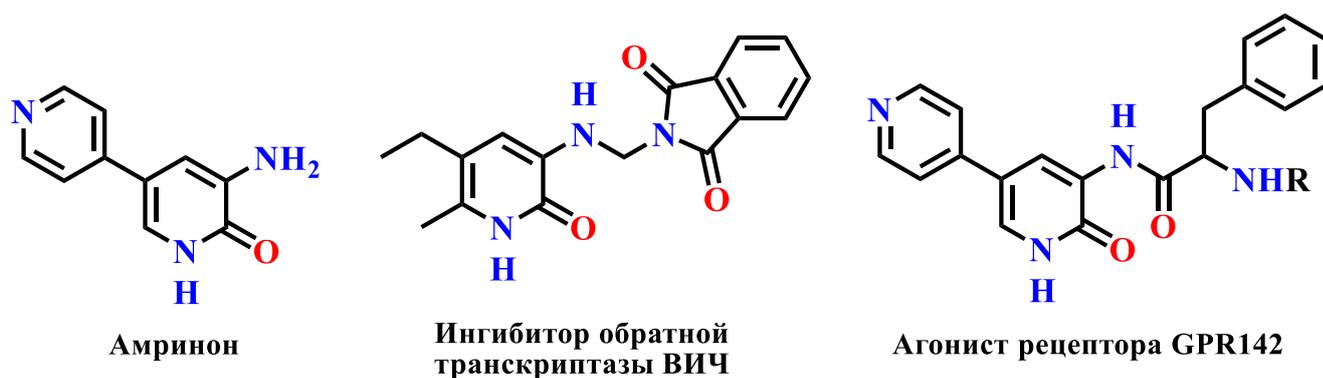


Рисунок 1.1 – Производные пиридин-2-(1*H*)-она

Огромный интерес к 3-аминопиридин-2(1*H*)-онам связан с широкими возможностями химической модификации структуры, благодаря наличию двух нуклеофильных центров его таутомерной лактимной формы, позволяющих проводить всевозможные внутримолекулярные циклизации с моно- и биелектрофилами, а также вовлечению других реакционных групп.

Введение в структуру исходного 3-аминопиридин-2(1*H*)-она различных функциональных фармакофорных групп, в том числе и конденсированных по связи C(2)-C(3), может привести к высокой физиологической активности полученных соединений, возможному снижению их токсичности.

Таким образом, вышеизложенное определяет высокую актуальность и перспективность синтеза и изучения свойств, в том числе и биологических, новых азот-, кислород- и серосодержащих производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она.

#### **Степень разработанности научной тематики.**

На данный момент химия 3-аминопиридин-2(1*H*)-она достаточно широко изучена. В литературе описаны оптимальные методы получения замещенных 3-аминопиридонов, в том числе 4-арилзамещенных, приведены их основные реакции. Несмотря на это структурный поиск, проведенный по базам данных SciFinder, показал, что многие его производные в литературе еще не описаны и, следовательно, химическая модификация структуры 3-аминопиридин-2(1*H*)-она все еще представляет потенциальный интерес и остается актуальной задачей для многих исследователей.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.7 «...выявление закономерностей типа «структура – свойство», п. 8 «...моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

**Цель работы:** осуществить синтез новых *S,N*-содержащих функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она путем целенаправленной химической модификации,

изучить строение и свойства полученных производных, в том числе и биологическую активность.

**В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:**

1. Изучить реакции Лейкарта-Валлаха и Эшвайера-Кларка с 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онами;
2. По реакции Пикте-Шпенглера 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она и ароматических альдегидов разработать метод синтеза производных тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридина;
3. Изучить условия циклизации и дальнейшие модификации хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины и его *N*-аминозамещенные производные;
4. Исследовать ацилирование 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов ангидридами дикарбоновых кислот, изучить циклизацию диацильных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины;
5. Разработать метод получения монотиоксамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она и возможность их применения в синтезе производных 1,3,4-тиадиазолов и оксазоло[5,4-*b*]пиридинов;
6. Провести синтез и исследовать реакции циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов под действием различных условий, растворителей и биелектрофилов;
7. Установить возможную биологическую активность синтезированных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов методами молекулярного докинга с ключевыми биомишенями и в биологических тестах *in vitro* и *in vivo*, изучить влияние структуры соединений на их биоактивность.

**Научная новизна.**

1. Реакцией восстановительного аминирования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов синтезирован ряд новых производных 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенил-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Впервые на примере 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она показана возможность образования устойчивого комплекса с катионом кальция октаэдрической координации.
2. Изучена реакция Пикте-Шпенглера 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она с ароматическими альдегидами, выделены и охарактеризованы промежуточные стабильные продукты – 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны, в жестких условиях претерпевающие окислительную ароматизацию до соответствующих тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

3. Установлены условия реакций циклизации и замещения хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины и его *N*-аминозамещенные производные.

4. Впервые установлено, что реакция 3-аминопиридонов с избытком ангидрида дикарбоновых кислот в среде уксусной кислоты одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины.

5. Изучены реакции циклизации тиогидразидов оксаминовых кислот на основе 3-аминопиридонов с соответствующими ангидридами дикарбоновых кислот и галогенангидридами, приводящие к получению производных 1,3,4-тиадиазола.

6. Впервые показано, что тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она обладают тринуклеофильными свойствами и могут реагировать с биелектрофильным реагентом (этиловым эфиром хлоруксусной кислоты) по двум направлениям, приводящим к продуктам внутримолекулярной циклизации с образованием двух соответствующих продуктов: производных 1,3-тиазолидинов и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина. Установлено, что направление реакции зависит от возможной лактим-лактамой и тион-тиольной таутомерии исходных тиомочевин, промежуточных продуктов *N*-ацилирования или *S*-алкилирования. Описан новый способ получения 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов из соответствующих тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она.

7. Проведено комплексное исследование широкого спектра биологической активности полученных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ярко-выраженной антимикробной, антирадикальной, нейропротекторной, цитопротекторной и противодиабетической активностью, умеренной анальгетической и противовоспалительной активностью. Установлена взаимосвязь «структура-биологическая активность» новых синтезированных производных.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

В результате проведенных исследований разработаны препаративные методы получения новых функциональных производных на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. Впервые среди производных 3-аминопиридонов показана возможность образования устойчивого комплекса 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она с катионом кальция октаэдрической координации. Установлено, что реакция 3-аминопиридонов с избытком ангидрида дикарбоновых кислот одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины. Предложен новый препаративный способ получения 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов из соответствующих тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. Методом молекулярного докинга уточнен механизм связывания и ключевые взаимодействия синтезированных лигандов с соответствующими белками-рецепторами (4KEW; 2QV4; 3W37;

4PHU; 6TS4). Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой антирадикальной, нейропротекторной, цитопротекторной и противодиабетической активностью, превышающие применяемые стандарты сравнения (аскорбиновая кислота или тролокс, мексидол, амитриптилин, акарбоза). Так, некоторые из полученных новых аминопиридоновых производных 1,3,4-тиадиазола показали достаточно высокую противодиабетическую активность в тесте *in vitro* в отношении ферментов  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы, а также достаточно низкие значения ингибирующей активности IC<sub>50</sub> (в 3-8 раз меньше значений для препарата сравнения акарбозы). Установлена взаимосвязь «структура-биологическая активность» новых синтезированных производных.

#### **Методология и методы исследования.**

Анализ литературных данных, планирование эксперимента, оптимизация и апробация условий проведения реакций. Структуры синтезированных производных 3-аминопиридона анализировали с использованием ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (Bruker DRX400 (400 и 100 МГц, соответственно), Bruker AVANCE 500 (500 и 125 МГц, соответственно) и Magritek spinsolve 80 carbon ultra (81 и 20 МГц, соответственно), масс-спектрометрии (Agilent 6545 Q-TOF LC/MS) и рентгеноструктурного анализа (X-calibur и Bruker KAPPA APEX II при 295 К (графитовый монохроматор, MoK $\alpha$ , CCD детектор).

*Фармакологические тесты.* Антирадикальную активность оценивали по способности синтезированных соединений связывать свободные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH $\cdot$ ) и 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота)катионный радикал (ABTS $\cdot+$ ). Анальгетическую и противовоспалительную активность изучали на моделях «уксусные корчи» и «острая экссудативная реакция». Анксиолитическую активность исследовали по методике «светлая/темная камера»; антидепрессивную активность оценивали в тесте пассивного плавания по Порсолту. Цитопротекторную активность изучали в тесте МТТ на линии клеток рака молочной железы MCF-7. Противодиабетическую активность оценивали по степени ингибирования активности ферментов  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы в тестах *in vitro*. Бактериостатическая активность синтезированных соединений была исследована *in vitro* на двух видах бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* IP5832), грамотрицательных (*Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247, *Escherichia coli* K12) и на одном штамме грибов (*Candida albicans* ATCC 10231) методом диффузии в агар. Гемореологическую активность оценивали *in vitro* на модели «синдрома повышенной вязкости крови».

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым

Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 18.03.1986).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Способы получения вторичных и третичных 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенил(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-онов реакцией восстановительного аминирования;
2. Способ получения 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов по реакции Пикте-Шпенглера 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она с ароматическими альдегидами;
3. Изучение химических свойств амидных, тиоксамидных и тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, условия их циклизации в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины, 1,3,4-тиадиазолы, тиазоло[5,4-*b*]пиридины и 1,3-тиадиазолидины;
4. Влияние строения синтезированных соединений на их биологические свойства.

#### **Степень достоверности.**

Структуры полученных соединений были подтверждены физико-химическими методами анализа: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ. Биологическая активность новых полученных соединений была изучена по стандартным апробированным протоколам исследования в аккредитованных лабораториях биологического профиля и подтверждена статистически значимой воспроизводимостью экспериментальных данных, полученных в ходе работы.

#### **Апробация работы.**

Результаты работы были представлены на конференции «Молодёжь третьего тысячелетия» (Омск, 2018 г.); II и III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018-2019 г.); Международной научно-практической конференции «Сагиновские чтения №11» (Караганда, Республика Казахстан, 2019 г.); Международной научно-практической конференции «Global Science and Innovations 2020» (Ташкент, Республика Узбекистан, 2020 г.); Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST- 2021» (Сочи, 2021 г.); IX Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021 г.); Республиканской студенческой научной конференции «Вклад молодежной науки в реализацию Стратегии «Казахстан-2050» (Караганда, Республика Казахстан, 2022 г.); VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2023 г.); VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия нитросоединений и аминокислот» (Санкт-Петербург,

2024 г.); International Conference of Life Sciences (Guiyang, China, 2024); 14th International Advances in Applied Physics & Materials Science Congress & Exhibition (APMAS, 2024) (Fethiye, Turkey, 2024); XI Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2024 г.).

#### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 2 патента, 12 статей в ведущих рецензируемых журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, 14 тезисов докладов в материалах конференций.

#### **Личный вклад автора.**

Заключался в сборе, систематизации и анализе литературных данных о методах синтеза и свойствах 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, в обсуждении и обобщении полученных результатов, написании научных статей.

#### **Структура и объем диссертационной работы.**

Диссертационная работа изложена на 257 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и приложения. Работа содержит 264 ссылки на литературные источники, 54 рисунка, 74 схемы, 15 таблиц и 2 приложения.

#### **Благодарности.**

Автор выражает благодарность своему научному руководителю, д.х.н. Кулакову И.В. (ТюмГУ) и д.х.н., проф. Фисюку А.С. за помощь в выборе темы; к.х.н. Сейлханову Т.М. (Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова), к.х.н. Кодессу М.И. (ИОС им. И.Я.Постовского УрО РАН) за регистрацию спектров ЯМР; к.м.н. Шульгау З.Т. (НЦБ, Национальная лаборатория Астана, Назарбаев Университет, Казахстан) и к.б.н. Васильченко А.С. (Лаборатория антимикробной резистентности, X-био, ТюмГУ) за проведение и анализ всех биологических исследований; д.х.н. Гатилову Ю.В. (НИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН) за проведение и расшифровку рентгеноструктурного анализа. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № мол 18-33-01143), а также грантов РНФ (проекты 22-23-01015; 24-23-00472).

## ГЛАВА 1 СИНТЕЗ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Среди большой библиотеки синтетических и природных органических соединений пристальное внимание привлекают гетероциклические соединения. Эти вещества являются аналогами природных нуклеотидов и имеют важное значение в медицине [19]. В частности, особый интерес в этом плане представляют биологически активные гетероциклические соединения содержащие атомы азота, кислорода и серы, которые применяют не только в качестве эффективных препаратов широкого спектра действия (антибактериальных, противовоспалительных, противодиабетических и др.) [3,5-7], но и в сельском хозяйстве, ветеринарии и других областях [1-4]. Среди N-, O- и S-содержащих гетероциклических соединений особый интерес вызывают производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, пиридо[2,3-*b*]оксазинонов, оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, тиаамидных производных, 1,3,4-тиадиазолов, тиомочевин, 1,3-тиазолидин-4-онов и нафтиридинов. Об интересе данных производных свидетельствуют вышедшие за последние несколько лет обзорные статьи по их биологической активности [20-25]. Некоторые из этих классов находят применение в качестве лекарственных препаратов. Так, например, фрагмент тиомочевины входит в состав многих биологически активных соединений синтетического происхождения (Энзалутамид, Метимазол и пропилтиоурацил, занамивир и др.). Тиазолидиновый гетероцикл является важным фрагментом многих лекарственных препаратов, таких как пиоглитазон, амоксициллин, тазобактам, тенелиглиптин и этозолин. Тиадиазоловый цикл входит в состав многих лекарственных препаратов, таких как ацетазоламид и метазоламид (диуретик, ингибитор карбоангидразы), сульфаметизол (противомикробное средство, ингибитор дигидроптероатсинтазы), дезаглибузол (гипогликемический агент).

С учетом этого, в литературном обзоре мы обобщили данные по получению пиридо[2,3-*b*]оксазинонов, оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, тиаамидных производных, 1,3,4-тиадиазолов, тиомочевин, 1,3-тиазолидин-4-онов и нафтиридинов, уделяя некоторое внимание синтезу этих соединений с использованием в качестве исходных соединений - производные пиридин-2-она.

В последние десятилетия производные пиридин-2-она широко используются в медицинской химии, поскольку структура пиридин-2-она присутствует во многих соединениях природного происхождения [26], а их различные производные обладают широким спектром биологической активности [27-30]. В связи с различными фармакологическими свойствами, многие препараты, содержащие каркас пиридин-2-она используются в качестве кардиотонических, сосудорасширяющих средств, антиоксидантов [29] и антибиотиков для

лечения бактериальных инфекций [29,30]. Учитывая растущее значение пиридин-2-она в биологических исследованиях, синтез производных пиридин-2-она и введение новых фармакофорных групп представляет значительный научный интерес.

## 1.1 Основные способы получения производных 3-аминопиридин-2(1H)-онов и их свойства

### 1.1.1 Синтез производных 3-аминопиридин-2(1H)-онов

Из анализа литературных источников следует, что одним из методов получения 3-аминопиридин-2(1H)-онов **1.3** является гидрирование 3-нитропиридин-2-онов **1.2** на палладиевом катализаторе в ДМФА, которые в свою очередь получают из 1,3-дикарбонильных соединений **1.1a,b** и амида нитроуксусной кислоты [31] (Схема 1.1).

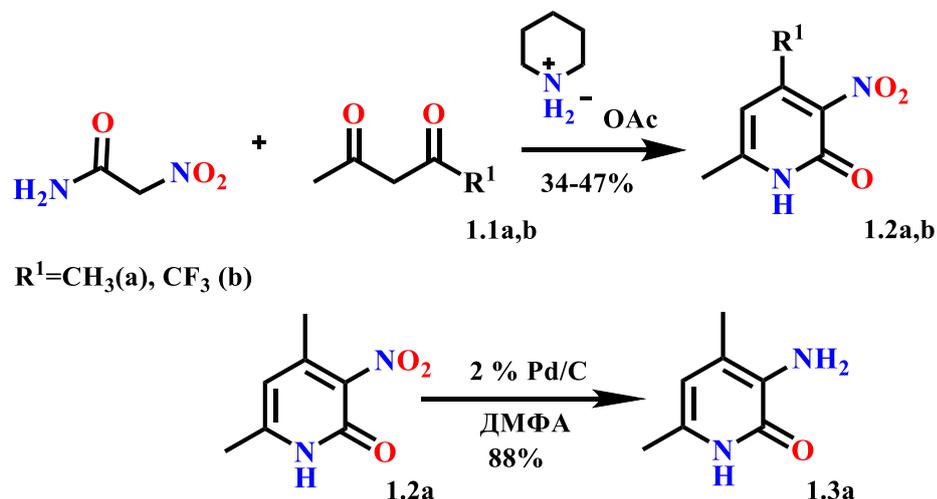


Схема 1.1

Однако, данный метод не позволяет получить 4-арилзамещенные 3-аминопиридоны.

Для синтеза 3-аминопиридонов **1.3** используют также и другие 3-функционально-замещенные пиридин-2(1H)-оны **1.4** [32-34], полученные конденсацией по Кнёвенагелю из 1,3-дикетонов **1.1** или енаминокетонов с амидами  $\alpha$ -функционально-замещенных уксусных кислот, с последующей гетероциклизацией образовавшегося интермедиата. Следует отметить, что взаимодействие 1-алкил-3-арил-1,3-дикетонов (в качестве карбонильной компоненты) с NH-кислотами приводит к образованию пиридонов-2, содержащих фенильный заместитель в положении C(6) [35-37] (Схема 1.2), в то время как получить на основе этого замещенного дикетона 4-арил-3-аминопиридин-2(1H)-оны невозможно, так как реакция протекает по более активной карбонильной группе несимметричного 1,3-дикетона. Таким образом, их синтезы представлены лишь единичными примерами [38-41] (Схема 1.2).

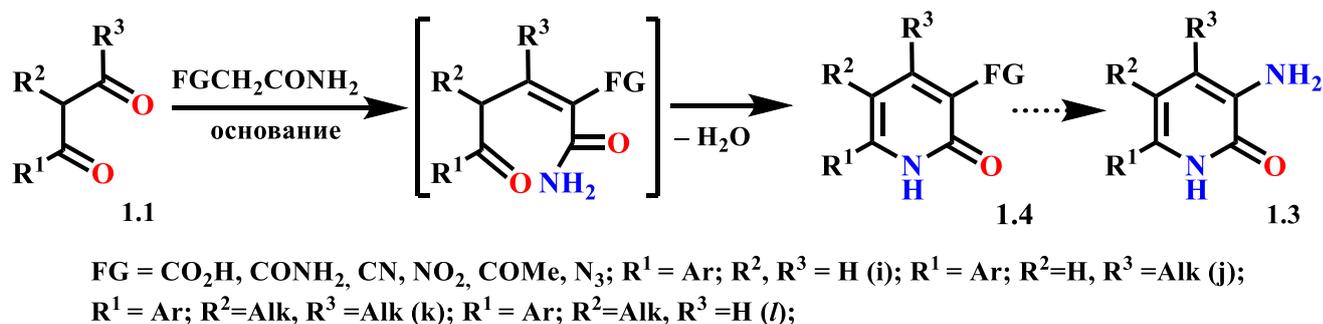


Схема 1.2

Ранее на кафедре органической химии ОмГУ был отработан способ получения труднодоступных (и в литературе описанный лишь на единичном примере получения 4,6-диметил-3-аминопиридона в работе К.Гевальда [42]) 4-арил-(гетарил)-замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3a-h**, основанный на внутримолекулярной циклизации *N*-(3-оксоалкенил)амидов с последующим нуклеофильным замещением атома хлора на пиридин с образованием пиридиновых солей **1.6a-h**. Дальнейшее расщепление полученных пиридиновых солей по Цинке-Кеннигу приводит к образованию 3-аминопиридонов-2 **1.3a-h**, содержащих в положении С(3)-С(6) различные функциональные группы [43] (Схема 1.3).

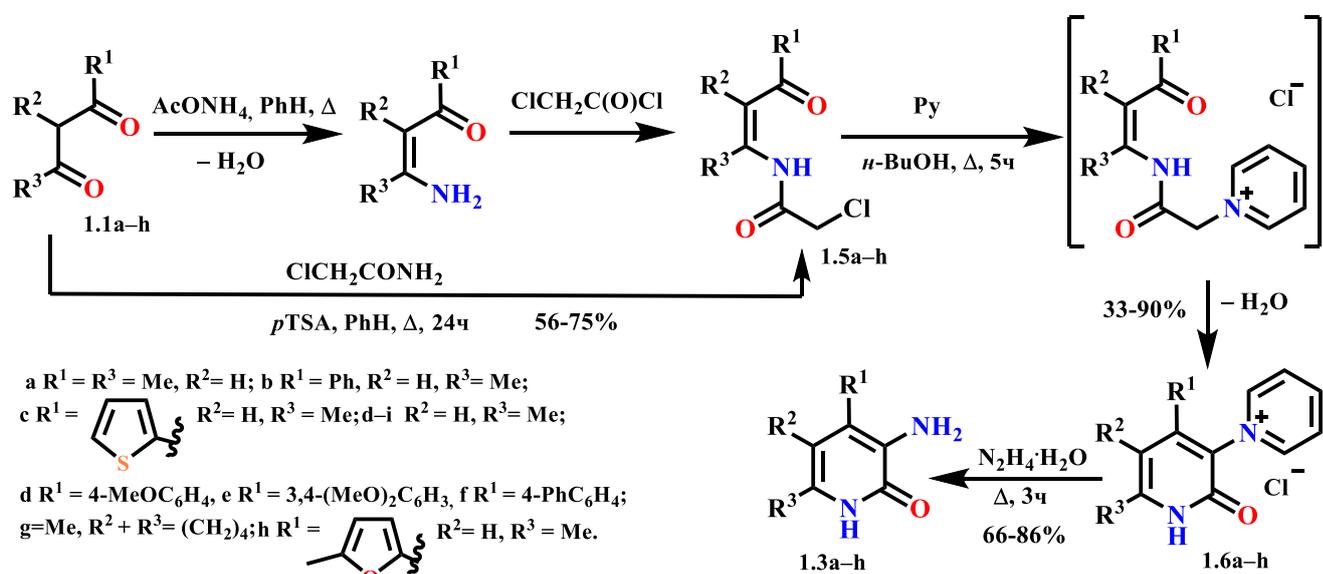


Схема 1.3

Этот подход позволил получать труднодоступные 3-амино-4-арил(гетарил)замещенные пиридин-2(1*H*)-оны **1.3a-h** из соответствующих 1,3-дикетонов **1.1a-h** для последующих химических исследований [43].

В литературе [44] приводятся и альтернативные методы получения замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, основанные на превращениях 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов **1.9a-f**,



выходом 92%. Последующим нагреванием полученного соединения **1.13** в спиртовом растворе гидроксида натрия был получен соответствующий 3-аминопиридон **1.3b** [45] (Схема 1.6).

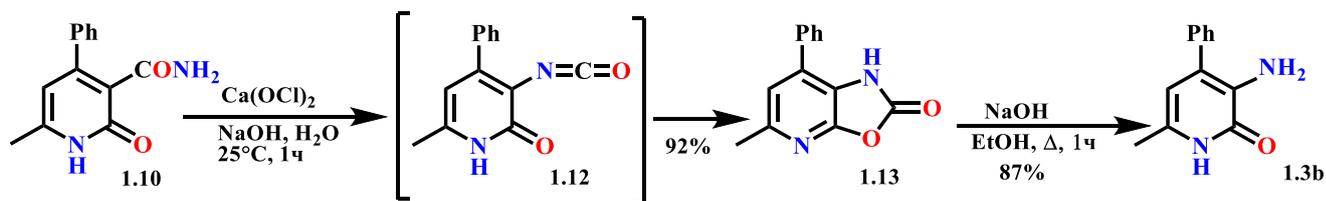


Схема 1.6

Таким образом, по методу, основанному на перегруппировке Гофмана, можно получить 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он **1.3b** с суммарным выходом 55%, что незначительно превышает суммарный выход метода, основанного на способе получения 3-аминопиридонов по К.Гевальду [42] (Схема 1.3).

### 1.1.2 Биологическая активность производных пиридин-2(1H)-она

Обширное количество научных публикаций и обзоров посвящены биологической активности 2-пиридонов [46-49]. В обзорных статьях [46,48] представлены основные производные 2-пиридона с широким спектром биологической активности. Синтезированные биоактивные производные 2-пиридона применяются как матрица для получения новых гетероциклических соединений, так и для синтеза лекарственных препаратов и других полезных продуктов.

Далее для общего понимания рассмотрим кратко некоторые виды таких активностей.

*Противомалярийная активность.* Существующие на сегодняшний день противомалярийные препараты становятся все менее эффективными из-за устойчивости возбудителей малярии к ним. Тем самым, возникает потребность в поиске новых мишеней для лекарств и разработке новых классов соединений для более эффективной борьбы с возбудителями малярии с *Plasmodium falciparum*. В литературе [50] была показана противомалярийная активность производных 2-пиридона. Значительная ингибирующая активность была обнаружена у соединения **1.14** с  $\text{IC}_{50}=5,7 \mu\text{M}$  (Рисунок 1.2). Несмотря на перспективность соединения **1.14** как потенциального противопаразитарного агента, его низкая растворимость в используемых экспериментальных условиях не позволила установить четкую корреляцию между противопаразитарной и ингибирующей активностью.

*Противовирусная активность.* В силу высокой мутагенности и способности к быстрой эволюции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) затрудняется успешное лечение инфекций,

вызванных этим вирусом. Учитывая это, возрастает потребность в поиске и разработке эффективных ингибиторов для борьбы с ВИЧ. Так, производное пиридона **1.15** показало специфическое нуклеозидное ингибирование обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1) [51] (Рисунок 1.2).

В работе [52] авторами были синтезированы N-замещенные производные пиридин-2-она и оценена их активность против вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1). Среди синтезированных соединений производные **1.16a,b** показали достаточно близкие значения  $EC_{50}=59.5\text{nM}$  (для **1.16a**) и  $EC_{50}=59.5\text{nM}$  (для **1.16b**) однако их активность ниже препарата сравнения «доравирин»  $EC_{50}=13\text{nM}$  (Рисунок 1.2).

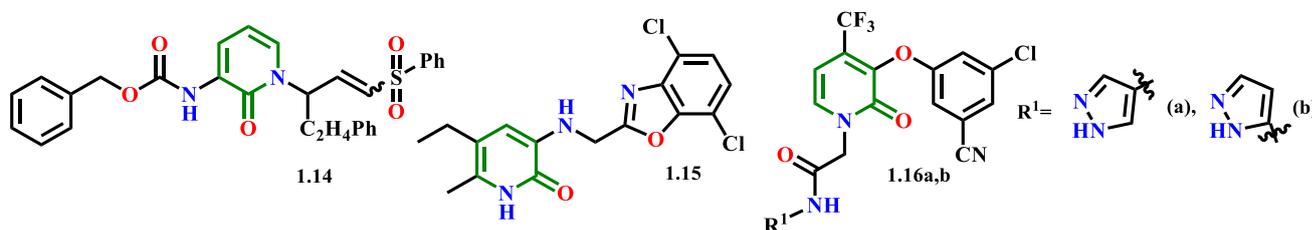


Рисунок 1.2 – Структуры производных 2-пиридона с противомаларийной (**1.14**) и противовирусной (**1.15, 1.16a,b**) активностью

*Антибактериальная активность.* Устойчивость многих бактерий и грибов к фунгицидам, бактерицидам [53], используемых в сельском хозяйстве, а также к лекарственным препаратам, представляет серьезную проблему. В связи с этим поиск новых противоантибактериальных средств является крайне важным [54]. Производные 2-пиридона рассматриваются как перспективные кандидаты для создания антибактериальных препаратов.

В работе [55] была исследована антибактериальная активность производных 2-пиридона. Установлено, что соединение **1.17a-c** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов проявило умеренную антибактериальную активность (МИК 60–80 мг/мл), что значительно уступает цiproоксацину (МИК 0,03–8,0 мг/мл) (Рисунок 1.3).

Согласно данным, представленным в работе [56], был описан синтез полностью замещённых производных 2(1H)-пиридона. При оценке антибактериальной активности методом диффузии в агар соединение **1.18** продемонстрировало диаметр зоны ингибирования роста бактерий в пределах 12–13 мм, что в 2 раза ниже аналогичного показателя для референтного препарата — цефокситина (25 мм). В исследовании, проведённом Pandit и соавторами [57], соединения **1.19** проявили ещё более низкую антибактериальную активность (зона ингибирования 1,50–4,25 мм), что свидетельствует об их практически полной неэффективности по сравнению со стандартом – цефокситином.

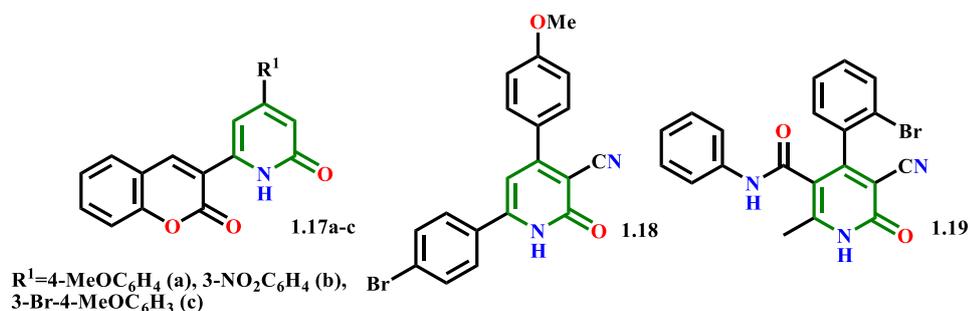


Рисунок 1.3 – Структуры производных 2-пиридоны с противомикробной активностью

**Противовоспалительная активность.** Большинство коммерчески доступных противовоспалительных препаратов оказались крайне небезопасными для длительного использования из-за их побочных эффектов [58]. В результате разрабатываются новые гетероциклические молекулы, ряд из которых находится на стадии клинических испытаний [58]. В многочисленных работах приводится способ получения производных пиридин-2-она **1.20-1.22**, обладающих противовоспалительной активностью [59,60] (Рисунок 1.4). В экспериментах *in vivo* на модели отека уха у лабораторных мышей (для соединений **1.20**, **1.21**) и отека задних лап у лабораторных крыс (для соединения **1.22**) показано, что производные **1.20**, **1.21** снижали степень отека на 93% в сравнении с индометацином (98.2%) и производное **1.22** на 65% в сравнении с фенилбутазоном (85%).

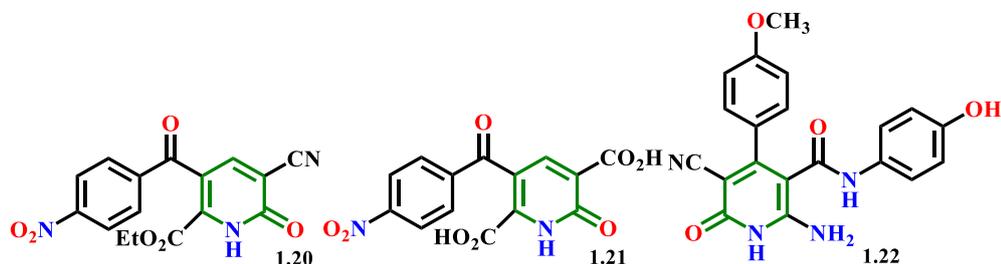


Рисунок 1.4 – Структуры производных 2-пиридоны с противовоспалительной активностью

**Антигепатическая активность.** Вирус гепатита В является причиной инфекционного и воспалительного заболевания печени, известного как гепатит В. В последние годы для лечения гепатита В были разработаны некоторые нуклеозидные ингибиторы ДНК-полимеразы [61]. Однако, они не всегда эффективны из-за возможного развития устойчивости вируса к ним. Поэтому возникает необходимость в разработке новых препаратов на основе других соединений.

В работе [62] авторы синтезировали новые производные пиридин-2-она и оценили их потенциальную активность против вируса гепатита В. Производные **1.23** и **1.24** показали достаточно низкие значения  $IC_{50}$  0.26 и 0.12  $\mu\text{M}$ , соответственно, что в два-четыре раза меньше значения  $IC_{50}$  для препарата сравнения «адефовир»  $IC_{50}=0.517\mu\text{M}$  (Рисунок 1.5).

В работе [63] авторами была изучена противовирусная активность (в тестах *in vitro*) синтезированных производных 2-пиридона **1.25** в отношении вируса гепатита В. Результаты показали, что противовирусная активность исследуемого соединения ( $IC_{50} = 3,4$  мкМ) существенно ниже по сравнению с препаратом сравнения глютаминудином ( $IC_{50} = 0,5$  мкМ) (Рисунок 1.5).

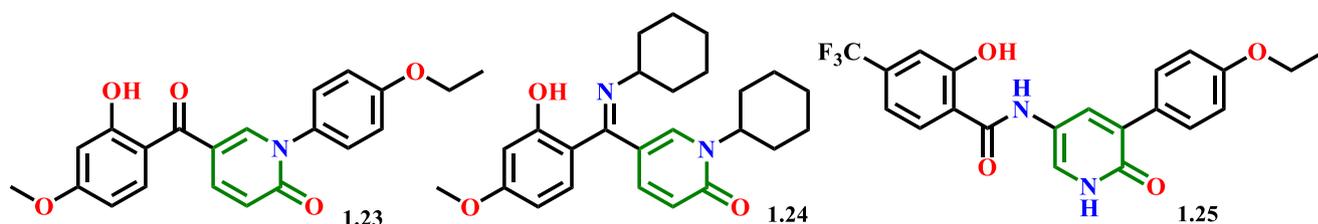


Рисунок 1.5 – Структуры производных пиридин-2-она с антигепатической активностью

*Антитуберкулезная активность.* Туберкулез (ТБ) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное бактерией *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Некоторые штаммы туберкулеза становятся устойчивыми к антибиотикам, применяемым для его лечения. Следовательно, возрастает актуальность поиска новых соединений с потенциальной противотуберкулезной активностью [64].

В работе [65] авторы синтезировали производные 4-гидроксипиридин-2-она **1.26**, показавшие умеренную активность в отношении бактерий *Mycobacterium tuberculosis*  $MIC_{50} = 1.54$  мкМ (Рисунок 1.6). Однако низкая липофильность (с  $LogP$  1,58) соединения **1.26** ограничивает проникновение через клеточные мембраны микобактерий.

Verma и др. [66] разработали класс новых 4,6-дизамещенных пиридин-2-онов и оценили их на антимикобактериальную активность *in vitro* против *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV). Все оцененные соединения показали высокую активность, особенно соединения **1.27a** и **1.27b** (Рисунок 1.6) являются наиболее активными с МИК 31 и 32 мкМ соответственно, что аналогично активности триклозана как стандартного препарата с МИК 43 мкМ.

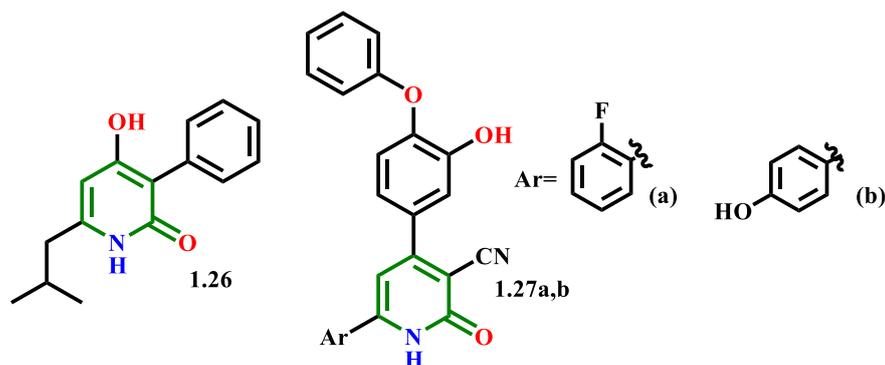


Рисунок 1.6 – Структура производных пиридин-2-она с антитуберкулезной активностью

*Нейротропная активность.* Нейротропные средства, такие как агонисты никотиновых рецепторов, имеют важное значение в лечении нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Паркинсона. Цитизин – природный алкалоид, структурный аналог пиридин-2-она, является агонистом никотиновых рецепторов, проявляет ноотропную активность и может быть эффективным при лечении таких расстройств. Сотрудники УФИХ УФИЦ РАН Цыпышева И.П. и др. [67] синтезировали новые производные цитизина **1.28** (Схема 1.8) и оценили их ноотропную активность. Обнаружено, что производные **1.28a-c** могут быть потенциально полезными для лечения нейродегенеративных заболеваний (Рисунок 1.7). Однако его применение ограничено высокой стоимостью: цена цитизина на рынке варьируется от 500 до 1000 долларов за 1 грамм.

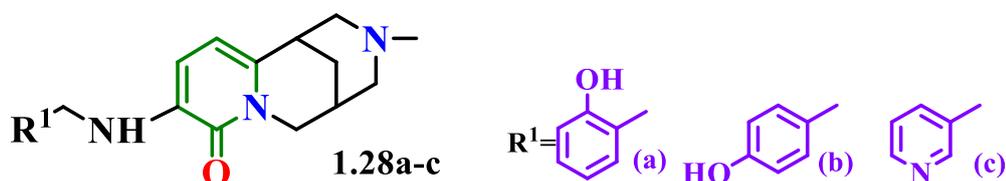


Рисунок 1.7 – Структура производных цитизина с нейротропной активностью

*Антифибrotная активность.* Фиброз – это чрезмерное отложение соединительной ткани, приводящее к образованию рубцовой ткани. Пирфенидон **1.29a** и фторфенидон **1.29b** являются антифибротическими препаратами с ядром 2-пиридоны, но обладают рядом недостатков, таких как низкая эффективность и быстрый метаболизм, что снижает их эффективность [68,69]. Для преодоления этих недостатков исследователи Chen и др. [70] синтезировали новые производные пиридоны **1.30** (Рисунок 1.8). Синтезированное соединение **1.30** показало повышенную антифибротическую активность (IC<sub>50</sub> 0.08 mM), в 34 раза превосходящую по активности уже существующие препараты, такие как фторфенидон (IC<sub>50</sub> 2.75 mM).

*Кардиотоническая активность.* Гипертония является одной из причин сердечно-сосудистых заболеваний, требующих тщательного вмешательства. Для лечения таких расстройств широко использовались в течение последних десятилетий препараты на основе 2-пиридоны, такие как амринон, милринон и олпринон [71,72]. Основываясь на этих данных, Hernández с соавторами синтезировали и проанализировали на сосудорасширяющую активность ряд производных 3-циано-пиридин-2-она **1.31a-c** (EC<sub>50</sub> 8.2, 12, 3.6 μM, соответственно) (Рисунок 1.8), однако они уступали по активности нифедипину (EC<sub>50</sub> 0.03 μM), что подчёркивает необходимость дальнейшей оптимизации структуры для повышения активности [73].

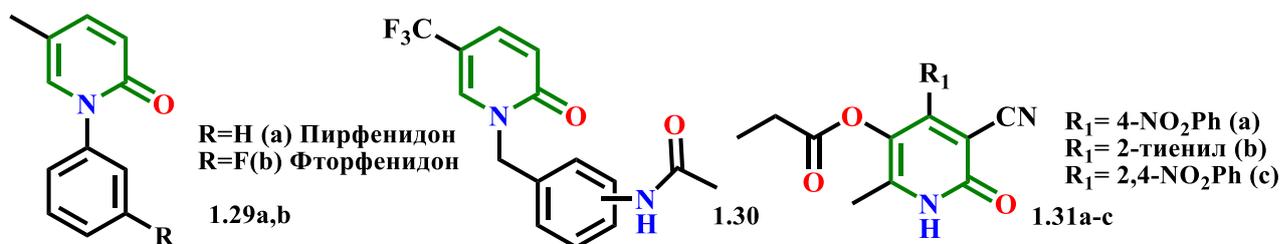


Рисунок 1.8 – Структуры производных пиридин-2-она с антифиброзной (**1.29-1.30**) и кардиотонической (**1.31a-c**) активностью

*Антиоксидантная активность.* Антиоксиданты играют важную роль в нейтрализации свободных радикалов, поскольку окислительный стресс и образование свободных радикалов являются одними из основных причин появления различных заболеваний. Следовательно, существует необходимость в синтезе высокоэффективных низкомолекулярных антиоксидантов. В работе [43] приведен синтез производных 3-амино-2-пиридона **1.3a-h**, которые показали высокую антирадикальную активность по отношению к DPPH-радикалу и катион-радикалу ABTS, что подчеркивает их потенциал в качестве эффективных антиоксидантов (Рисунок 1.9).

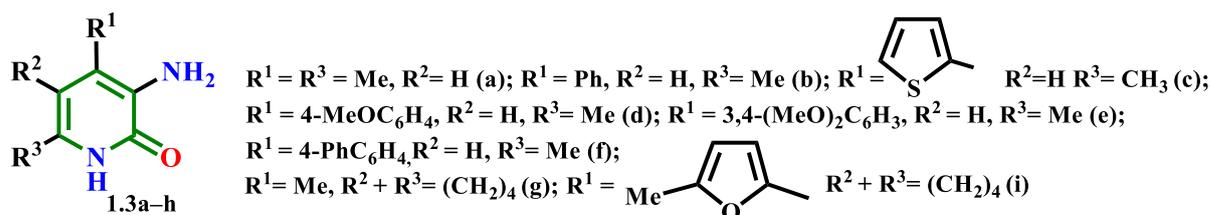


Рисунок 1.9 – Структуры производных пиридин-2-она с антирадикальной активностью

Таким образом, гетероциклы, содержащие 2-пиридоновый каркас, играют значительную роль в поисках и разработке новых лекарственных препаратов благодаря своим уникальным структурным свойствам и широкому спектру биологической активности. Кроме того, 2-пиридоны могут служить биоизостерами амидов, действовать как доноры и/или акцепторы водородных связей, и обладать желаемыми фармакологическими характеристиками, включая низкую липофильность, растворимость в воде и метаболическую устойчивость в условиях организма [74].

## 1.2. Химические модификации 3-аминопиридин-2(1H)-онов

### 1.2.1 Восстановительное аминирование 3-аминопиридин-2(1H)-онов

Наличие реакционного нуклеофильного центра в виде первичной аминогруппы в искомым 3-аминопиридин-2(1H)-онах предполагает большие возможности по проведению

химической модификации с получением разнообразных алкильных, арильных и ацильных производных, енаминов, тиомочевин, азометинов и др.

Так, в работах [75, 76] были представлены два метода получения 3-[(арилметил)амино]пиридин-2(1*H*)-онов **1.34**: алкилированием пиридона **1.32** бензилгалогенидами или восстановительным аминированием через стадию получения промежуточных иминов **1.33** (Схема 1.7).

Было показано, что из всей серии полученных производных типа **1.34** были выявлены соединения, которые при наномолярных концентрациях на культурах клеток МТ-4 эффективно ингибировали вирус ВИЧ-1 на 95% [76].

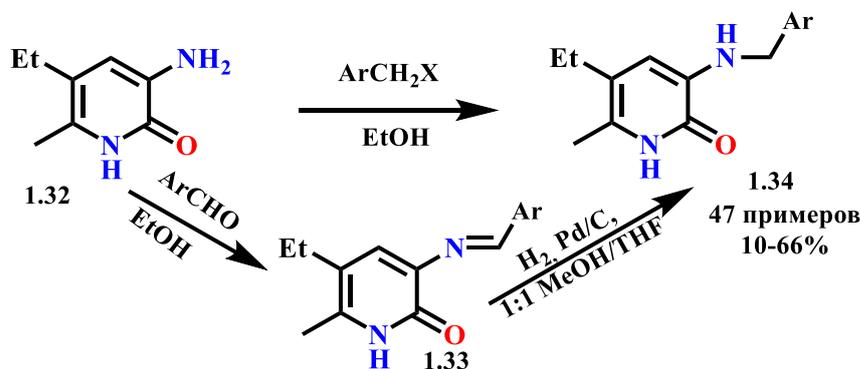


Схема 1.7

Проведенный анализ данной работы показал, что все соединения типа **1.34** получены только на основе одного 3-амино-6-метил-5-этилпиридин-2(1*H*)-она **1.32** с варьированием арильных заместителей амино-группы. Это ограничивает потенциальное применение данных структур, не позволяя менять заместители в других положениях молекулы пиридона.

В работе Цыпышевой И.П. с соавторами [67] на основе природного алкалоида *N*-метилцитизина **1.35** были получены новые 3-арил(гетарил)-аминаметиленовые производные **1.28a-j**, среди которых было выявлено несколько перспективных соединений **1.28a-c**, показавших в тестах специфическую ноотропную активность (Схема 1.8).

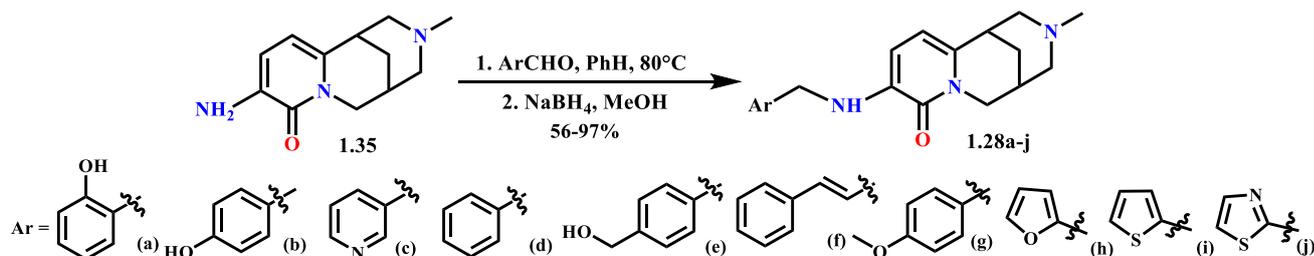


Схема 1.8

Из простого сравнительного анализа структуры синтезированных производных алкалоида цитизина **1.28a-j** следует, что основным ключевым фармакофорным звеном в указанных соединениях является 3-аминопиридин-2-оновый цикл типа **1.3** (Схема 1.9) [67].

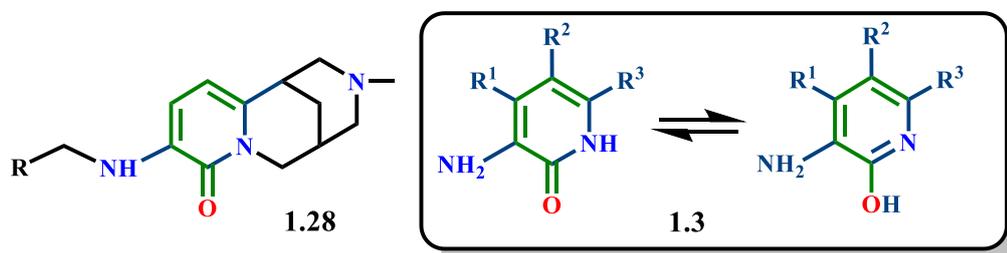


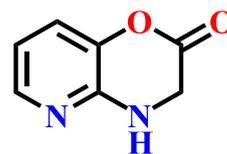
Схема 1.9

Таким образом, можно сделать вывод, что новые синтетические производные 3-аминопиридин-2-онов типа **1.3a-h** можно с успехом применять в качестве стартовых объектов при установлении взаимосвязи между структурой и биологической активностью, осуществлять их дальнейшую химическую модификацию и всесторонне изучать их биологическую активность. Кроме того, они потенциально могут заменить многие биологически активные производные на основе природного алкалоида цитизина (цена которого в последние годы варьирует от 500 до 1000\$ за грамм), что, в свою очередь, намного увеличит будущую коммерческую стоимость лекарственных препаратов на его основе по сравнению с более дешевыми и лабораторно доступными структурными аналогами – 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онами типа **1.3a-h**.

### 1.2.2 Применение бинуклеофильных свойств 2,3-замещенных пиридинов и 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в реакциях циклизации

Производные пиридо[1,4]оксазинов обладают различными биологическими свойствами, такими как анальгетическая, противосудорожная, противотуберкулезная, антибактериальная и противоопухолевая активность [77-80]. Кроме того, производные пиридо[1,4]оксазина обладают терапевтическим потенциалом при лечении болезни Паркинсона [81, 82].

Анализ литературных данных свидетельствует, что среди изомерных пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинов и пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов (Рисунок 1.10) более распространены методы получения производных пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинов [83-86], что, вероятно, связано с большей доступностью производных 2-аминопиридинов.

пиридо[2,3-*b*]оксазинпиридо[3,2-*b*]оксазинРисунок 1.10 – Структурные формулы пиридо[2,3-*b*]оксазина и пиридо[3,2-*b*]оксазина

Среди методов получения производных пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов следует выделить работы [87-91].

В литературном источнике [87] приведён альтернативный метод получения пиридооксазинона. Циклизация 3-аминопиридина **1.36a,b** в соединение **1.37a,b** протекает при нагревании в течение 3 ч в метаноле с выходом 86-95 % (Схема 1.10).

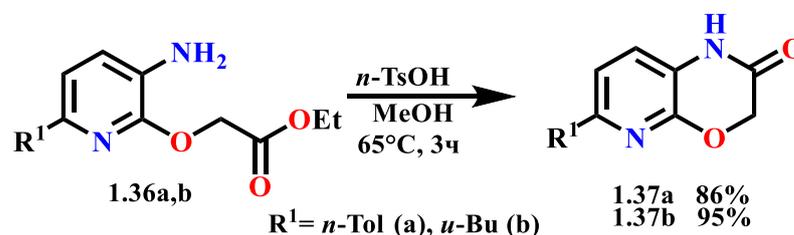


Схема 1.10

Авторами статьи [88] предложен простой и эффективный способ получения производных пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинона, основанный на использовании простых исходных материалов, таких как различные изоксазоламины **1.38**, замещенный 2-хлорацетилхлорид **1.39** и 2-хлор-3-гидроксипиридин **1.40**. При этом пиридо-[2,3-*b*][1,4]-оксазины **1.41** образуются в течение часа при комнатной температуре с высокими выходами. В качестве растворителя и катализатора использовали кислотную ионную жидкость Брэнстеда – 1-метилимидазолия тетрафторборат  $[\text{HMIm}]^+\text{BF}_4^-$  (Схема 1.11).

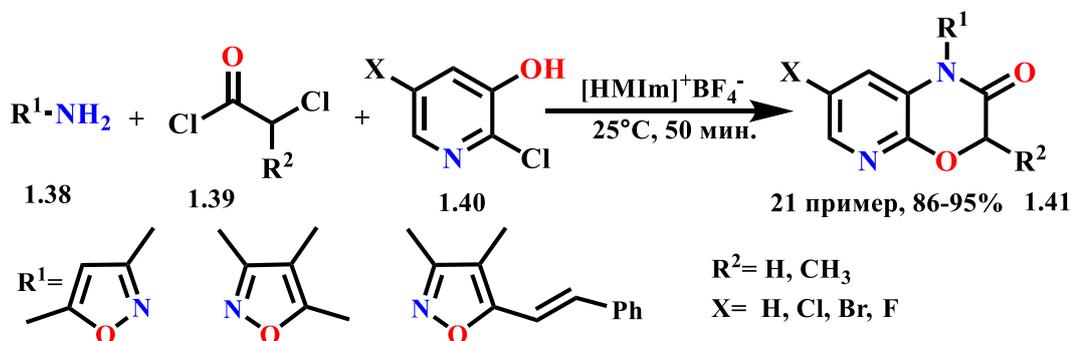


Схема 1.11

В литературе [89] показан также способ получения пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинона в условиях микроволнового облучения с использованием коммерчески доступных реагентов, таких как 2-хлор-3-гидроксипиридин **1.40** и замещенный амид хлоруксусной кислоты. Последующее MW-облучение 2-((2-хлорпиридин-3-ил)окси)-*N*-2-ацетамида **1.42** в ДМФА в присутствии карбоната цезия приводило через перегруппировку Смайлса к циклизации в соответствующие пиридо[1,4]оксазины **1.43**. Применение микроволновой активации привело к значительному уменьшению времени протекания реакции (3-15 мин.) по сравнению с традиционным конвекционным нагревом, который занимал 2-10 ч (Схема 1.12).

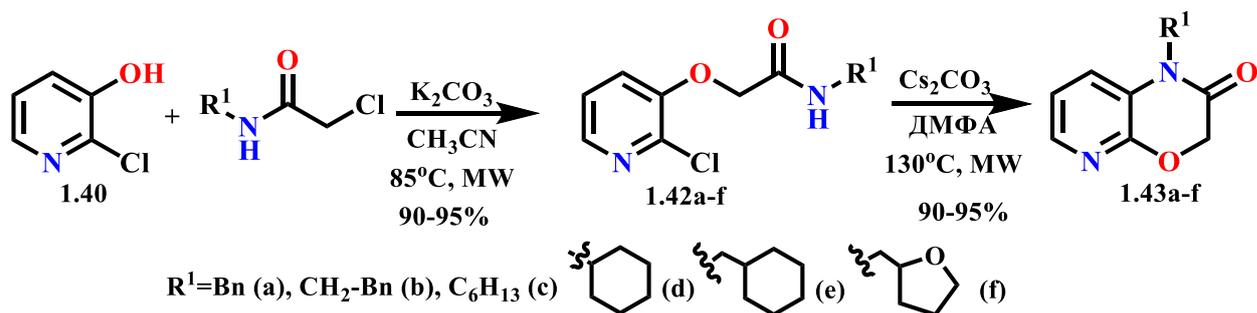


Схема 1.12

Таким образом, для синтеза производных пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинона используют более доступные 2-галоген-3-гидроксипириды, которые при ацилировании в результате перегруппировки Смайлса образуют искомые пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазины.

Наличие аминного фрагмента с неподеленной парой электронов в структуре 3-аминопиридин-2-она может свидетельствовать о способности вступать в реакции нуклеофильного замещения. Наличие во втором положении от азота дигидропиридинового кольца карбонильной группы, участвующей в возможной лактим-лактаминной таутомерии, придает молекуле 3-аминопиридин-2-она бинуклеофильные свойства и, следовательно, возможность их применения в различных реакциях циклизации, например, в синтезе пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов.

В работе [90] авторами показан способ получения пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинона, основанный на ацилировании 3-аминопиридин-2-она **1.3m** трехкратным избытком хлорангида монохлоруксусной кислоты. Последующая циклизация образовавшегося 2-хлоро-*N*-ацетамида **1.44m,n** в пиридооксазинов **1.45m,n** проходит при нагревании в смеси растворителей ДМФА и хлористый метилен в течение 4 ч с выходом 20 % (Схема 1.13 Метод А).

Ранее на кафедре органической химии Омского государственного университета [91] была исследована реакция ацилирования соединений **1.3a,b** хлорангидридом монохлоруксусной

кислоты. Исследование показало, что соединения **1.3a,b** успешно ацилируются в присутствии пиридина в хлористом метиле при комнатной температуре, приводя к образованию продуктов **1.44a,b** с выходами 50-70%. Последующее нагревание полученных хлорацетамидов **1.44a,b** в ДМФА при 100°C способствует их циклизации в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **1.45a,b** (Схема 1.13 Метод А).

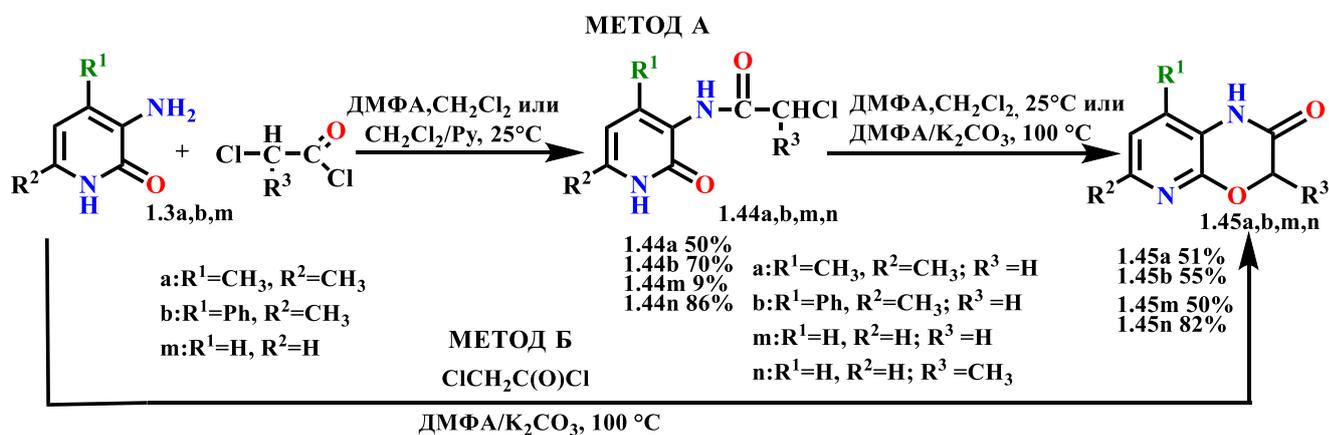


Схема 1.13

Замена хлористого метилена на ДМФА и повышение температуры реакционной смеси до 80-100°C приводило к циклизации промежуточно образующихся хлорацетамидов **1.44a,b** в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **1.45a,b** с выходом 51-55% (Схема 1.13 Метод Б) [91].

### 1.2.3 Способы получения производных оксазоло[5,4-*b*] и -[4,5-*b*]пиридинов

Оксазолопиридины характеризуются сочетанием оксазольного и пиридинового кольца и являются производными бензоксазолов. Замена одного атома углерода в бензольном кольце бензоксазола азотом приводит к образованию оксазолопиридина. Это структурное изменение увеличивает полярность молекулы и влияет на адсорбцию соединения [92], что представляет огромный интерес в области медицинской химии, так как конденсированный фрагмент пиридина может обеспечить лучшую растворимость в воде или образовать дополнительные взаимодействия с целевым белком-рецептором через водородную связь с гетероатомом. Оксазолопиридиновый каркас достаточно акцепторный и полярный, что способствует улучшению его взаимодействия с мишенями в биологических системах [92].

Известно, что производные оксазоло[5,4-*b*] и -[4,5-*b*]пиридина обладают не только ярко выраженной противовоспалительной, но и анальгетической активностью [93, 94]. Противовоспалительная активность оксазоло[5,4-*b*]пиридинов сравнима с фенилбутазоном или индометацином и, в отличие от многих кислотных противовоспалительных средств, они не

вызывают раздражения в желудочно-кишечном тракте [93]. Многие производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина в первичных скрининговых биологических испытаниях показали также и антибактериальную, противогрибковую, противопаразитарную активности [95-97]. И что наиболее важно, проведенные доклинические скрининги с использованием клеточных линий человека и животного показали, что оксазолопиридины, как правило, нетоксичны [98, 99]. Кроме того, оксазолопиридины удовлетворяют критериям кандидата в лекарственные средства благодаря отсутствию у них асимметричных атомов углерода и низкой молекулярной массы, что соответствует «правилу пяти» Лепинского [99]. Это предотвращает возможные осложнения при разделении и очистки стереоизомеров, а также удобству в синтезе и другим свойствам.

Однако, существует лишь несколько синтетических путей для получения оксазоло[5,4-*b*] и -[4,5-*b*]пиридинов типа **1.47** и **1.49** [100-103]. На сегодняшний день наиболее распространенный метод – это использование аминогидроксипиридинов **1.46**, **1.48** в качестве исходных субстратов, которые конденсируются с производными карбоновой кислоты в присутствии слабых кислот, таких как борная кислота, полифосфорная кислота и ароматические карбоновые кислоты при высокой температуре реакции.

Так, например, в литературе [93] описан метод получения производных оксазолопиридина. В зависимости от взаимного расположения амино- и гидроксигрупп в пиридиновом ядре (2-С- или 3-С-) при его ацилировании различными бензоилхлоридами и дальнейшей циклизации с оксихлоридом фосфора (или в полифосфорной кислоте (PPA)) получают оксазолопиридины двух типов – [5,4-*b*] (соед. **1.47**) и [4,5-*b*] (соед. **1.49**) (Схема 1.14).

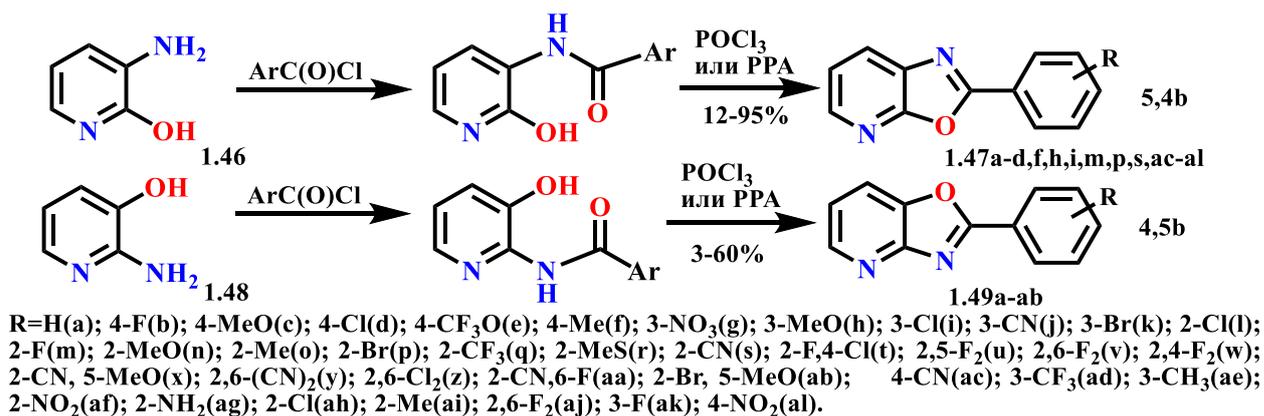


Схема 1.14

В то же время, существует другой подход к синтезу производных 2-оксазоло[5,4-*b*]пиридина **1.47**, основанный на реакции 3-амино-2-хлорпиридинов **1.50** с галогенангидридами в полифосфорной кислоте или в триметилсилилполифосфатном эфире (Схема 1.15, Метод А) [104-106].

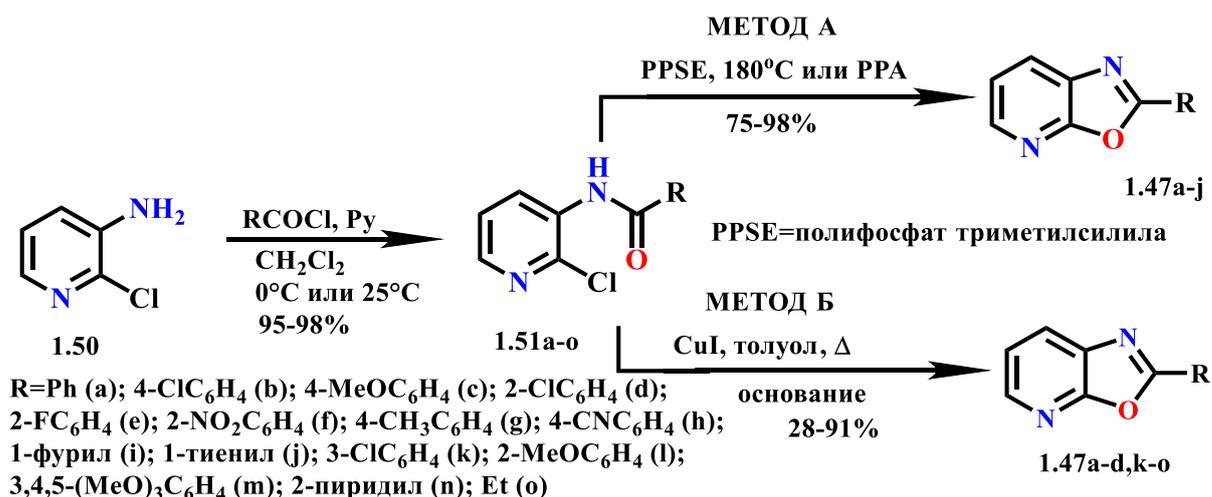


Схема 1.15

Однако, по мнению авторов [107], получение производных оксазолопиридина **1.47a-j** методом А обладает несколькими недостатками, такими как жесткие условия и длительное время реакции, низкие выходы продуктов и протекание нескольких побочных реакций.

Авторами работы [107] был также предложен эффективный способ получения 2-замещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **1.47a-d,k-o** (Схема 1.15 Метод Б) с хорошим выходом, используя коммерчески доступные 3-амино-2-хлорпиридины в качестве исходных соединений. Как показано на схеме 1.16, соединения **1.47a-d,k-o** были легко получены путем ацилирования **1.50** хлорангидридом ароматической кислоты. В результате внутримолекулярной циклизации хлорпиридиниламидов **1.51a-d,k-o** с использованием каталитического количества CuI в кипящем толуоле (12 ч) происходит образование производных оксазолопиридина **1.47a-d,k-o**. Однако, авторы установили, что циклизация алифатических или пиридинзамещенных амидов дает весьма низкие выходы продуктов **1.47n,o**.

В литературе описаны также и *N*-замещенные 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины типа **1.54**, синтез которых проводят в несколько стадий с исходным 3-амино-2-гидроксипиридином **1.46**. Его взаимодействие с токсичным тиофосгеном приводит к формированию оксазолового кольца **1.52**. Дальнейшим метилированием полученного 2-меркаптооксазоло[5,4-*b*]пиридина **1.52** получают 2-метилмеркаптопроизводное **1.53**, которое легко аминируется соответствующими аминами до 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина **1.54** по схеме 1.16 [108].

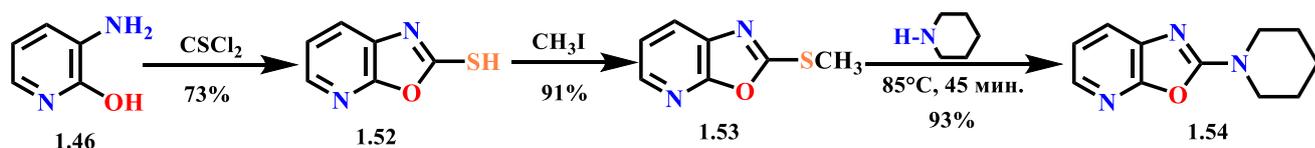


Схема 1.16

Полученные *N*-замещенные 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины **1.54** обладают противовирусной активностью [109].

В работе [110] сообщается о синтезе оксазоло[5,4-*b*]пиридинов из пиридин-2(1*H*)-она и альдегидов путем окислительной циклизации промежуточного имина **1.55a-d** (Схема 1.17).

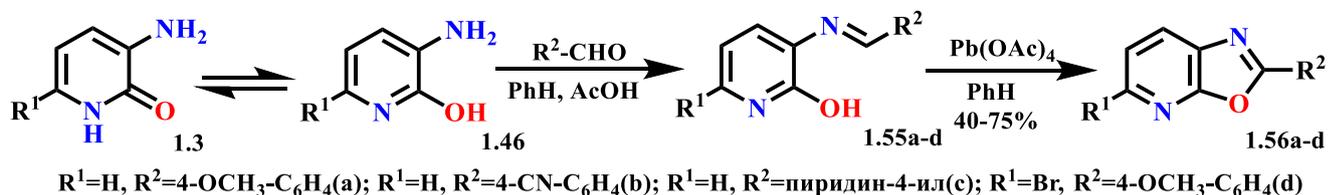


Схема 1.17

Конденсация 3-амино-2-гидроксипиридина **1.46** с альдегидом в присутствии уксусной кислоты приводит к соответствующим основаниям Шиффа **1.55a-d**, которые при обработке тетраацетатом свинца при комнатной температуре подвергается окислительной циклизации с образованием оксазоло[5,4-*b*]пиридина **1.56a-d**.

Более того, авторами статьи [111] была изучена возможность получения оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **1.58a-e** при действии на соединения **1.57a-e** различных дегидратирующих реагентов:  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$ , ПФК,  $Ac_2O$  в присутствии  $H_2SO_4$  (Схема 1.18).

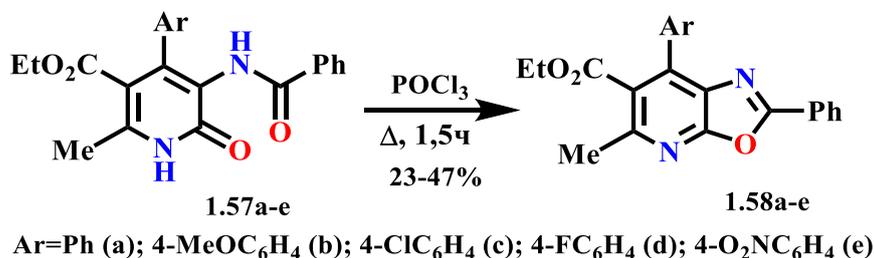


Схема 1.18

Однако, в ходе реакции при действии дегидратирующих агентов  $SOCl_2$ , ПФК,  $Ac_2O$  в присутствии  $H_2SO_4$  оксазоло[5,4-*b*]пиридины **1.58a-e** были получены с незначительными выходами (10-34%), более высокие выходы (до 40%) получены с применением  $POCl_3$

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что, в основном, описаны методы получения простых производных оксазоло[4,5-*b*]пиридинов, не имеющих заместителей в пиридиновом ядре, что свидетельствует об актуальности разработки эффективных и простых методов синтеза функционально-замещенных оксазолопиридинов.

## 1.2 Синтез и свойства серосодержащих производных ароматических соединений

### 1.3.1 Синтез тиаамидных производных

В литературе опубликован цикл работ Яровенко В.Н., Заварзина И.В. с сотрудниками, посвященный синтезу и оптимизации методов получения монотиооксамидов [112-115]. Химия монотиооксамидов интересна их уникальной способностью к комплексообразованию [116,117] и возможностью на их основе синтезировать разнообразные соединения, в том числе гетероциклические [118-120]. Особые свойства монотиооксамидов вызваны наличием в их структуре амидного и тиаамидного фрагментов, что позволяет значительно расширить возможности синтетического потенциала, обусловленного известными свойствами указанных групп. Последовательная модификация функциональных групп монотиооксамидов приводит к созданию самых разнообразных продуктов [112].

Среди описанных методов [121-123] синтез монотиооксамидов типа **1.60** на основе реакций замещенных амидов, а именно хлорацетамидов **1.59** с элементарной серой и аминами, является самым простым и удобным [113] (Схема 1.19).

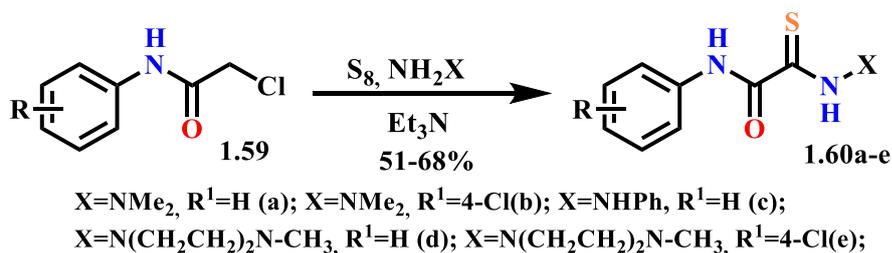
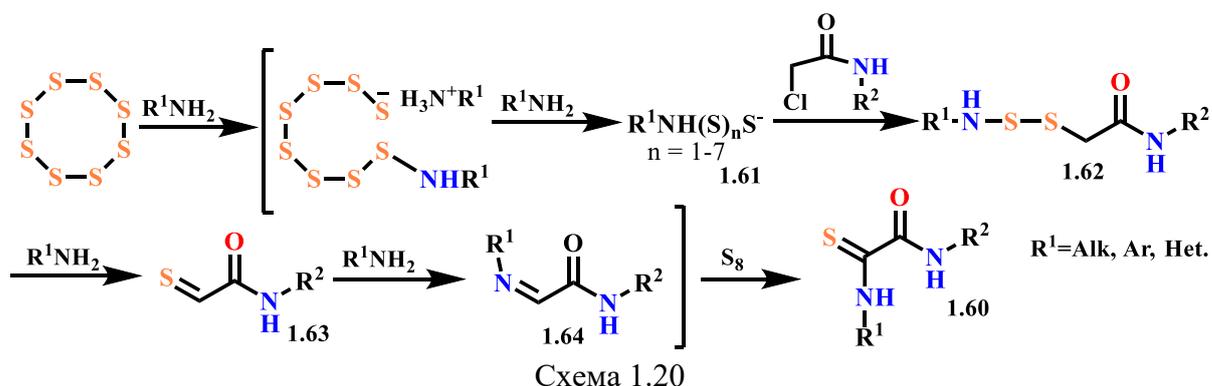


Схема 1.19

Так, авторами работы [114] был описан препаративно простой способ получения монотиооксамидов, заключающийся во взаимодействии практически доступных α-хлорацетамидов с предварительно приготовленным раствором серы и амина (за счет перемешивания компонентов в течение 20-30 мин.) в мягких условиях при комнатной температуре. Это время необходимо для того, чтобы в реакционной смеси образовалось достаточное количество полисульфиданионов.

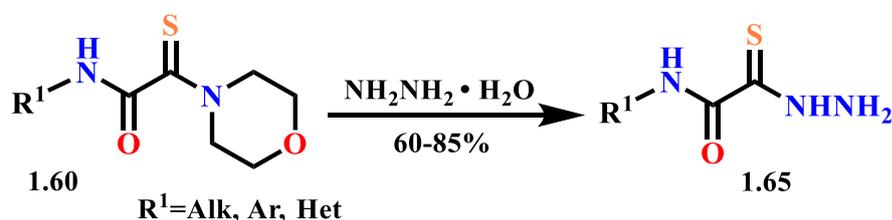
Авторы предположили, что в результате взаимодействия элементарной серы с аминами в растворе накапливаются полисульфидные анионы **1.61**, которые могут реагировать с хлорацетамидами, приводя к образованию полисульфида **1.62**. Дальнейшее взаимодействие полученного полисульфида **1.62** с амином приводит к разрыву сульфидной связи и образованию тиаальдегидного фрагмента **1.63**. Тиаальдегид **1.63** в последствии реагирует с

амином, образуя имин **1.64**, который окисляется серой до тиоамидного фрагмента **1.60** [113] (Схема 1.20).

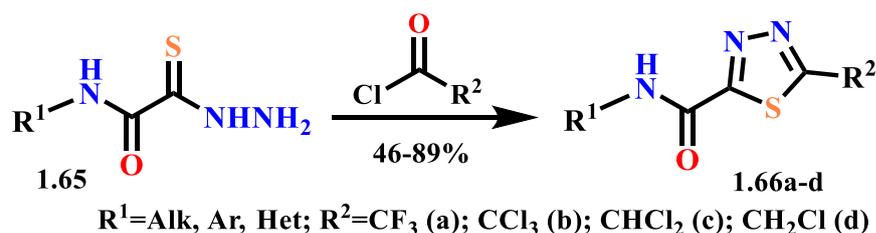


Таким образом, этот метод позволяет синтезировать разнообразные монотиооксамиды, содержащие алифатические, ароматические и гетероциклические заместители.

Синтезированные производные монотиооксамидов **1.60** обладают большими синтетическими возможностями в синтезе новых гетероциклических соединений [114-119]. На их основе в результате реакции переамидирования гидразином образуются с хорошим выходом соответствующие тиогидразиды оксаминовых кислот **1.65**, которые являются промежуточными синтонами в синтезе разнообразных гетероциклических продуктов (Схема 1.21).



Взаимодействием тиогидразидов оксаминовых кислот **1.65** с хлорангидами галогензамещённых уксусных кислот получают карбамоил-1,3,4-тиадиазолы **1.66a-d**. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциальных фармацевтических препаратов и пестицидов [123, 124] (Схема 1.22).



Таким образом, синтез и модификация производных монотиооксамидов на основе фармакологически активных гетероциклов представляет большой практический интерес в синтезе новых биологически активных соединений.

### 1.3.2 Синтез 1,3,4-тиадиазолов

Ядро тиадиазола, составляющее азольную группу, является универсальным фармакофором, а также распространенной и важной пятичленной гетероциклической системой, содержащей два атома азота и атом серы. Существует несколько изомеров тиадиазола, включая 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол и 1,3,4-тиадиазол (Рисунок 1.11).

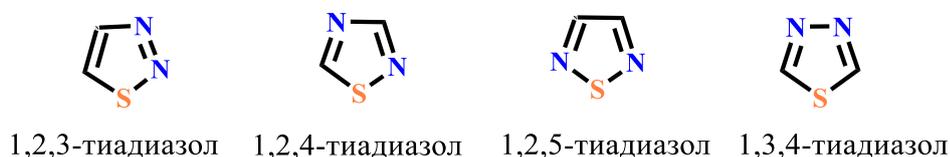


Рисунок 1.11 – Изомеры тиадиазола

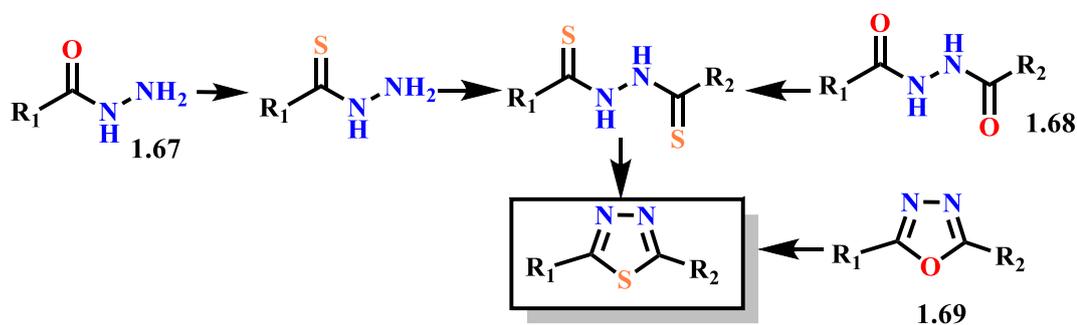
Среди многочисленных производных тиадиазолов наиболее изучены 1,3,4-тиадиазолы.

Уникальные свойства 1,3,4-тиадиазола обсуждаются в многочисленных работах и обзорах, что связано с их высокой потенциальной биологической активностью [125-127]. Так, 1,3,4-тиадиазол представляет собой биоизостер пиримидина и оксадиазола [128]. Вероятно, из-за высокой распространенности производных пиримидина в природе, 1,3,4-тиадиазолы обладают значительным терапевтическим потенциалом и относительной биобезопасностью (низкой токсичностью) [129-137]. Например, атом серы 1,3,4-тиадиазола придает улучшенную жирорастворимость [138], а мезоионная природа производных тиадиазола позволяет им легко проникать через клеточные мембраны [139].

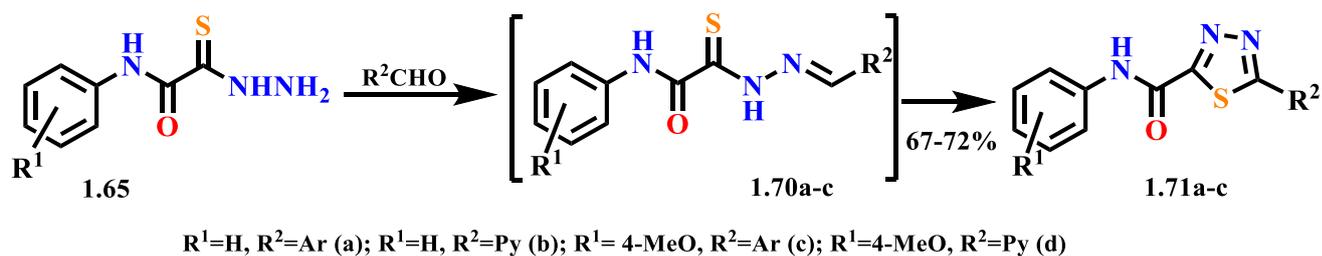
Кольцо 1,3,4-тиадиазола является очень слабым основанием из-за индуктивного действия атома серы и обладает относительно высокой ароматичностью [140, 141]. Цикл относительно стабилен в водных растворах кислот, но может подвергаться кольцевому расщеплению в водных растворах оснований. Кроме того, также показано, что тиадиазольное кольцо электронно-дефицитное из-за электроноакцепторного эффекта атомов азота и относительно инертно по отношению к электрофильному замещению, но восприимчиво к нуклеофильной атаке. Однако, когда замещение идет в положение 2- или 5- тиадиазольного кольца, оно высоко активировано и легко реагирует с получением различных производных 1,3,4-тиадиазола.

Производные 1,3,4-тиадиазола применяются в фармацевтической химии, поскольку обладают широким спектром биологической активности, включая антимикробную [129], противотуберкулезную [130], антиоксидантную [131], противовоспалительную [132], противосудорожную [133], антидепрессивную и анксиолитическую [134], антигипертензивную [135], противораковую [136] и противогрибковую [137] активность. Широкий спектр биоактивности производных тиadiaзола сделала их фармакологически значимыми гетероциклами.

Как правило, 1,3,4-тиадиазолы могут быть доступны через общие пути синтеза от циклизации ацилгидразинов **1.67**, включая *N,N'*-диацилгидразины **1.68** и моноацилгидразины, до трансформации из 1,3,4-окадиазолов **1.69** [142] (Схема 1.23).



Многие производные 1,3,4-тиадиазолов **1.71a-c** достаточно гладко образуются из 2-тиоксоацетамида **1.70a-c**, получаемых из соответствующих 2-гидразинил-*N*-арил-2-тиоксоацетамида **1.65** и ароматических альдегидов [143-146] (Схема 1.24).



Другой метод получения производных 1,3,4-тиадиазолов описан в статье Яровенко В.Н. с соавторами [145,146]. Реакцией тиогидридов **1.65** с алкоксиоксалилхлоридами и галогенацетилхлоридами были получены алкоксикарбонильные и галогенметильные производные замещенных тиadiaзолов **1.72i-r**, **1.73a,b**, (Схема 1.25).

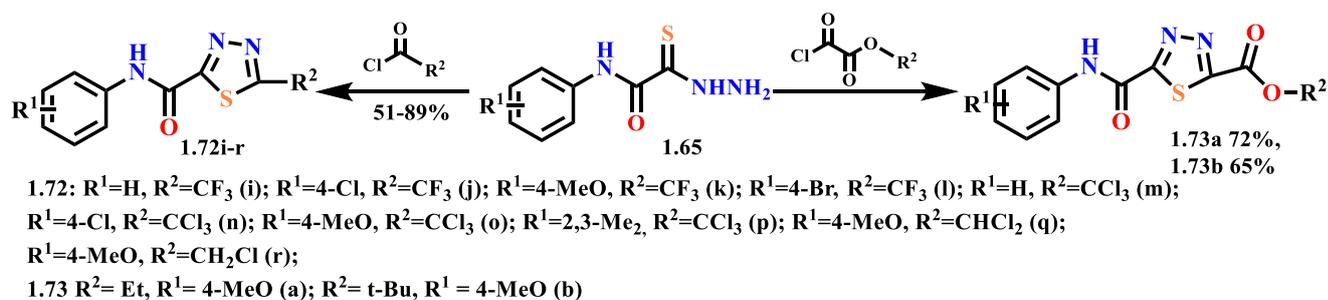


Схема 1.25

В литературе также приводится способ получения производных 1,3,4-тиадиазола **1.72s,t**, основанный на циклизации тиогидразидов оксаминовой кислоты **1.65** с янтарным ангидридом в кипящей ледяной уксусной кислоте [147] (Схема 1.26).

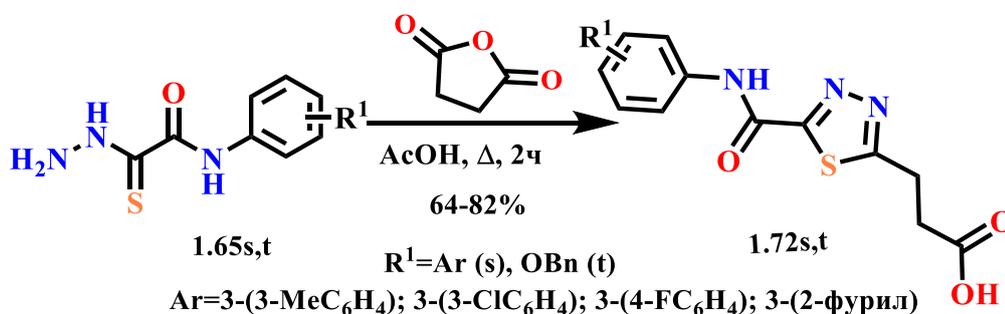


Схема 1.26

В работе [148] сообщается об эффективном синтезе с высокими выходами незамещенных карбамоил-1,3,4-тиадиазолов **1.72** путем обработки тиогидразидов оксаминовой кислоты **1.65** циклизующим реагентом – раствором диэтилфосфорилхлорида в ДМФА в мягких условиях. Проведенные попытки получить С-5 незамещенные карбамоил 1,3,4 тиадиазолы с использованием ортоформиата или этилформиата, которые обычно применяются в подобных реакциях, оказались неудачными (Схема 1.27).

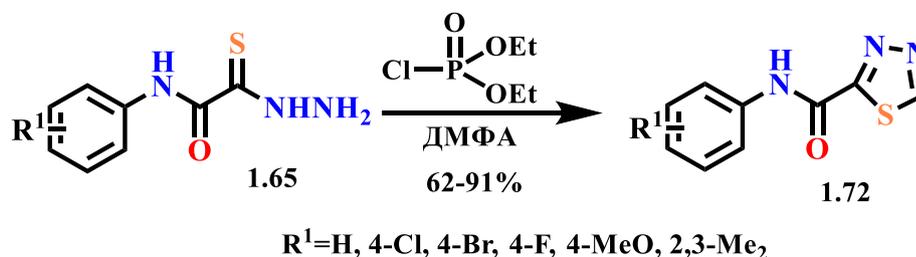


Схема 1.27

Таким образом, модификация производных тиогидразидов оксаминовых кислот на основе фармакофорных аминов открывает широкие синтетические возможности для получения новых перспективных 1,3,4-тиадиазолов с потенциально высокой биологической активностью.

### 1.3.3 Методы получения производных тиомочевины и их биологическая активность

Известно, что соединения, содержащие тиомочевинный каркас, обладают не только широким спектром биологической активности, такой как противодиабетическая [149, 150], противоопухолевая, противомаларийная [151, 152], противовирусная и противомикробная [153], но и являются исходными синтонами в синтезе многих серосодержащих гетероциклов [154, 155].

Следует отметить, что в медицине применяются препараты, содержащие в своем составе фрагмент тиомочевины, например, пропилтиоурацил (2,3-дигидро-6-пропил-2-тиоксо-4(1*H*)-пиримидинон) и тиамазол (1,3-дигидро-1-метил-2(*H*)-имидазол-2-тион) (Рисунок 1.12), которые являются антитиреоидными средствами, применяются для лечения гиперфункции щитовидной железы.

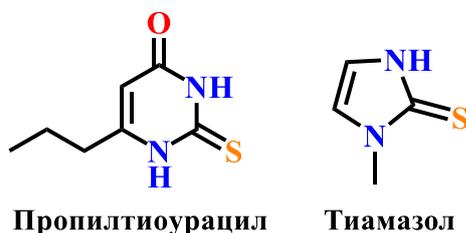


Рисунок 1.12 – Строение пропилтиоурацила и тиамазола

Следует отметить, что большая часть способов получения замещенных тиомочевин основана на стадии получения изотиоцианатов, которые в дальнейшем реагируют с нуклеофильными аминами с образованием замещенных тиомочевин [156]. Изотиоцианатный фрагмент является структурным звеном в синтезе ряда биологически активных соединений и широко используется в синтезе различных серо-, азотсодержащих и других гетероциклов.

Существует метод получения тиомочевин и с использованием первичных аминов **1.74** и сероуглерода в присутствии основания [157]. Сложность заключается в том, что в ходе реакции при использовании сероуглерода в качестве растворителя образуется смесь продуктов: изотиоцианатов **1.75** и симметричных тиомочевин **1.76** (Схема 1.28).

При использовании 5-кратного избытка сероуглерода к используемому амину, образуется только необходимый изотиоцианат **1.75**. Таким образом, этот метод является

альтернативой традиционному методу получения ароматических тиомочевин с использованием менее токсичных реагентов.

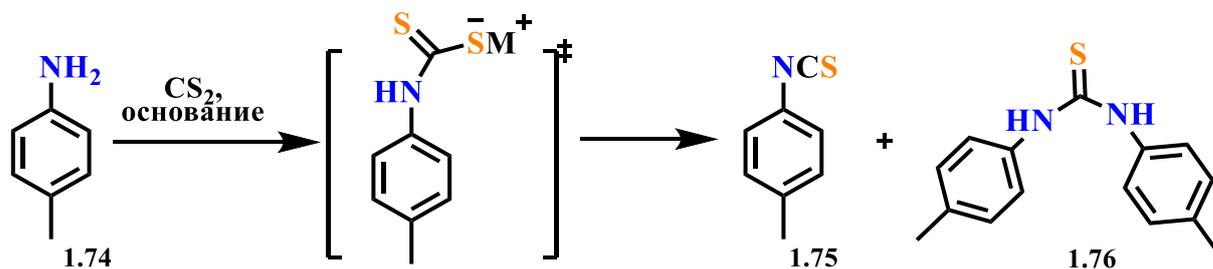


Схема 1.28

В литературе упоминается лишь несколько примеров получения производных тиомочевин на основе 3-аминопиридонов.

Так, в работе Кислого В.П. [25] приведен синтез фенилтиомочевинного производного **1.77**, полученного в результате взаимодействия 3-амино-4,6-диметилпиридин-2-она **1.3a** с фенилизотиоцианатом (Схема 1.29).

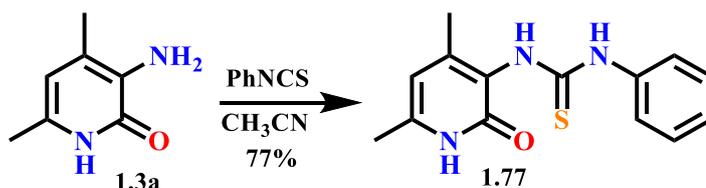


Схема 1.29

Ранее на кафедре органической химии ОмГУ на основе 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онов **1.3a,b** и некоторых ацильных изотиоцианатов также были получены новые тиомочевинные производные **1.78-1.81a,b** [158] с выходами 60-80% (Схема 1.30).

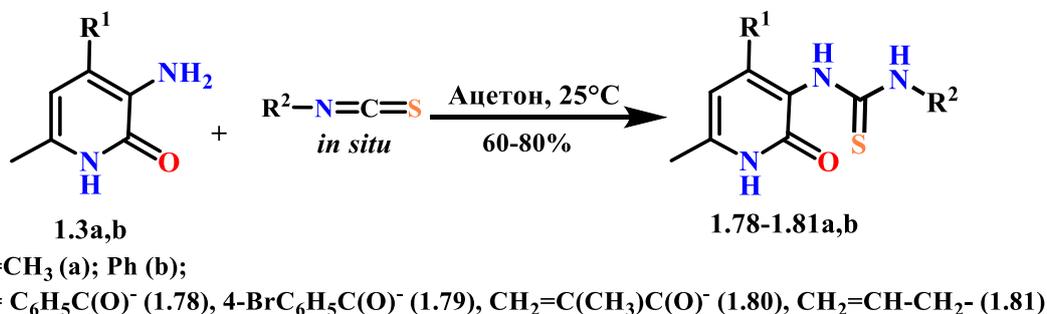


Схема 1.30

Таким образом, в работе [158] предложен простой способ получения тиомочевинных производных на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов.

Полученные тиомочевинные производные могут обладать высоким потенциалом для дальнейшей химической модификации и широким спектром биологической активности в зависимости от заместителя и наличия фармакофорных групп.

### 1.3.4 Применение тиомочевинных производных в синтезе 1,3-тиазолидин-4-она

Производные 1,3-тиазолидин-4-она представляют собой важный класс органических соединений, которые в течение многих лет привлекают значительный интерес к их многообещающим биологическим свойствам [159-161]. Тиазолидиновый фрагмент можно встретить в таких соединениях как пенициллин, тиамин (витамин В<sub>1</sub>), фталазол и др. (Рисунок 1.13). Многие из них являются лекарственными препаратами и находят свое применение в фармакологической и медицинской отраслях, например, такие как ралитолин (противосудорожное средство), этозолин (гипотензивное средство), пиоглитазон (гипогликемический препарат) и тиазолидомицин (антибиотик).

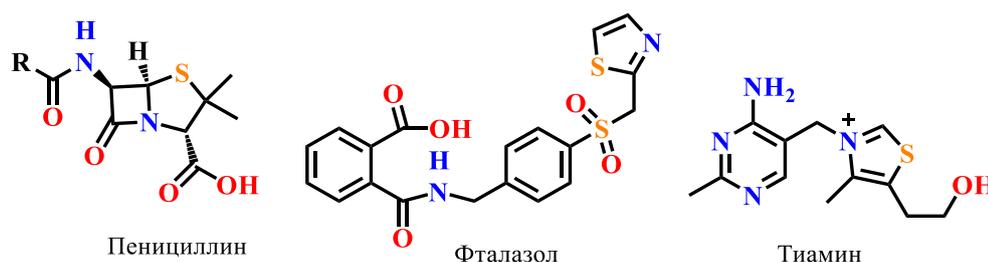


Рисунок 1.13 – Строение пенициллина, фталазола и тиамина

Ядро тиазола демонстрирует широкий спектр биологической активности, включая противотуберкулезную [160, 161], антибактериальную [160, 162-164], противовирусную [160, 165], противовоспалительную [163, 166] и анальгетическую [164].

Способы синтеза тиазолидинов весьма разнообразны. Наиболее часто встречающийся синтетический подход получения тиазолидин-4-онов основан на реакции в одну или в две стадии с участием карбонильного соединения, аминов и меркаптоуксусной кислоты [167, 168]. В начале образуется основание Шиффа (имин) **1.82**, которое затем подвергается нуклеофильной атаке атомом серы с последующей внутримолекулярной циклизацией в соответствующий тиазолидин **1.83** (Схема 1.31).

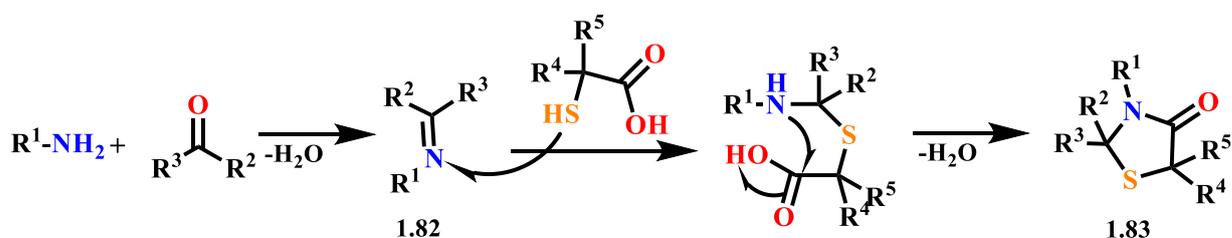
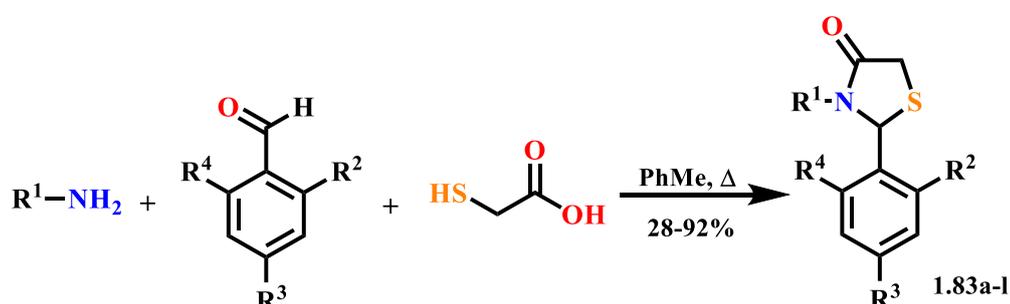


Схема 1.31

В качестве примера можно привести трехкомпонентную реакцию получения 1,3-тиазолидин-4-она **1.83a-l**, включающую амин, альдегид и меркаптоуксусную кислоту, проводимую при кипячении в толуоле [155] (Схема 1.32).



R<sup>1</sup>=пиридин-2-ил, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=NMe<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>=H (a); R<sup>1</sup>=пиридин-2-ил, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=F, R<sup>4</sup>=H (b); R<sup>1</sup>=6-метил-пиридин-2-ил, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=NMe<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>=H (c); R<sup>1</sup>=пиридин-3-илметил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl (d); R<sup>1</sup>=4-метил-6-трифторметил-пиримидин-2-ил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl (e); R<sup>1</sup>=4-метил-6-трифторметил-пиримидин-2-ил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F (f); R<sup>1</sup>=4-метил-6-трифторметил-пиримидин-2-ил, R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Br (g); R<sup>1</sup>=4,6-дифенил-пиримидин-2-ил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl (h); R<sup>1</sup>=4,6-дифенил-пиримидин-2-ил, R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F (i); R<sup>1</sup>=хинолин-2-ил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F (j); R<sup>4</sup>=фуран-2-илметил, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl (k); R<sup>1</sup>=тиофен-2-илметил, R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Br (l).

Схема 1.32

В то же время существует другой подход к синтезу тиазолидин-4-онов. Так, используя коммерчески доступные арил- или алкилизотиоциаты в реакции с первичным амином, можно получить тиомочевины **1.84**, которые далее циклизируются в соответствующие 1,3-тиазолидиноны **1.85-1.88a-i** под действием метилового эфира бромуксусной кислоты [169] (Схема 1.33).

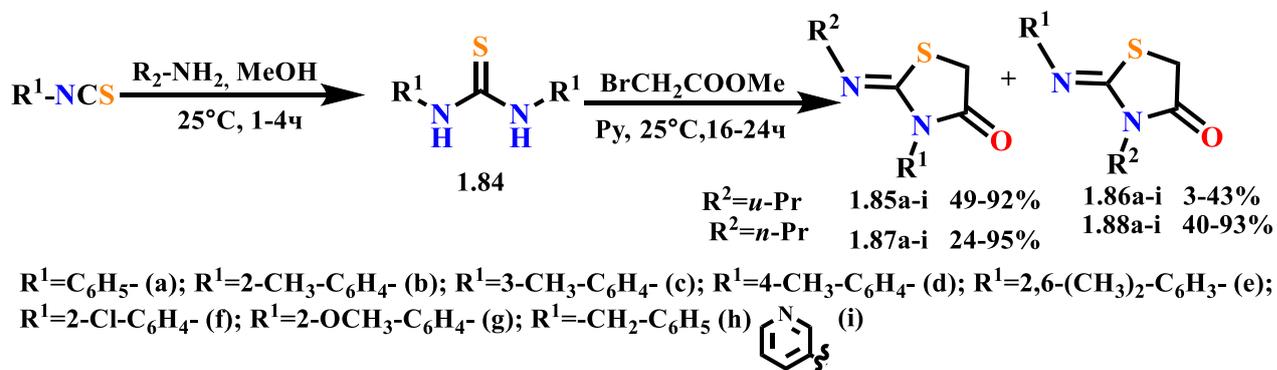


Схема 1.33

Аналогичные результаты в синтезе тиазолидиновых производных дает и циклизация тиомочевин с другими биелектрофильными реагентами (производными галогенуксусной кислоты) [170, 171].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что наиболее распространенные способы получения производных 1,3-тиазолидин-4-она основаны на конденсации аминов, карбонильных соединений и меркаптоуксусной кислоты.

### 1.3 Синтез, строение и биологическая активность нафтиридинов

Нафтиридины представляют собой очень интересный и еще малоизученный класс гетероциклических соединений, содержащих два конденсированных пиридиновых кольца. В зависимости от взаимного расположения атомов азота нафтиридины могут быть шести типов (1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- и 2,7-) (Рисунок 1.14).

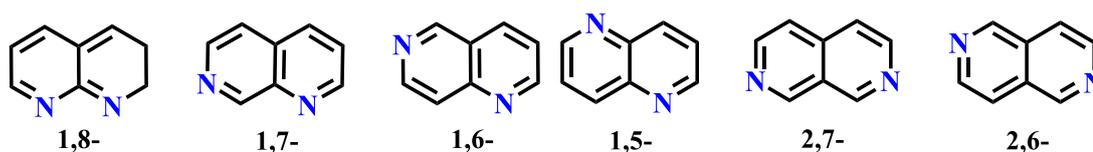


Рисунок 1.14 – Типы построения нафтиридинов

Пиридиноый фрагмент входит в состав многих физиологически активных алкалоидов. К ним относится алкалоид *перлолин* [172] и алкалоид *перлолидин* [173] (Рисунок 1.15). *Перлолин* – алкалоид, который содержится в многолетних травах ржи и овсяницы. Помимо *перлолина* **1.89** растения вырабатывают и алкалоид *перлолидин* **1.90**. Оба алкалоида включают бензо[2,7]нафтиридиновый фрагмент. Богатым источником нафтиридиновых алкалоидов являются и морские организмы, например, губки *Aaptos sp.* продуцируют алкалоиды ааптамин **1.92** и изоааптамин **1.93** [174], обладающие широким спектром биологической активности: антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц [175], проявляют противовирусную и противораковую активность [176, 177], что вызывает большой интерес к синтезу их синтетических аналогов.

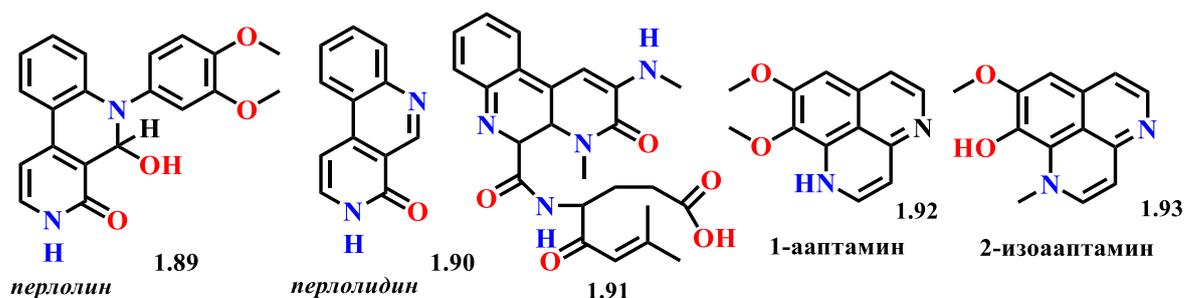


Рисунок 1.15 – Природные алкалоиды, содержащие нафтиридиновый фрагмент

В работе [178] представлен метод синтеза производных бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **1.94-1.96a-i**, заключающийся в нагревании 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов **1.3a,d,e** с ароматическими альдегидами в полифосфорной кислоте по реакции Пикте-Шпенглера. Однако данный метод имеет недостатки из-за жестких условий реакции, таких как высокая температура (до 130°C), что ограничивает использование алифатических и других чувствительных к кислотам ароматических альдегидов, приводя к образованию побочных продуктов (Схема 1.34).

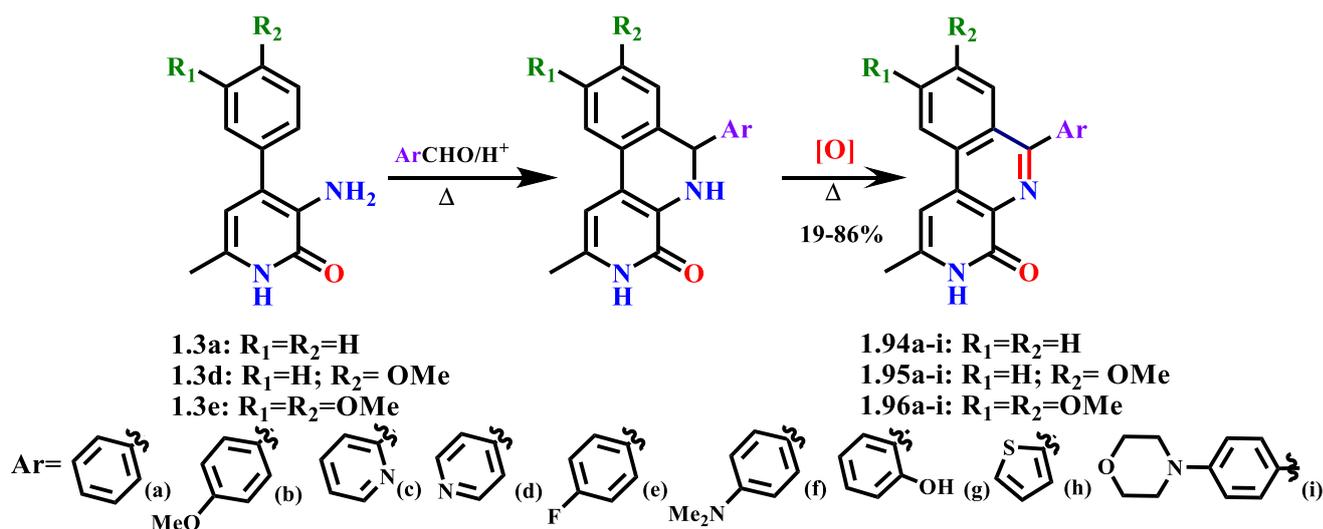


Схема 1.34

В исследовательской статье [179] авторами был разработан метод синтеза [1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов типа **1.98** путем перегруппировки оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **1.97** при воздействии кислот Льюиса (Схема 1.35).

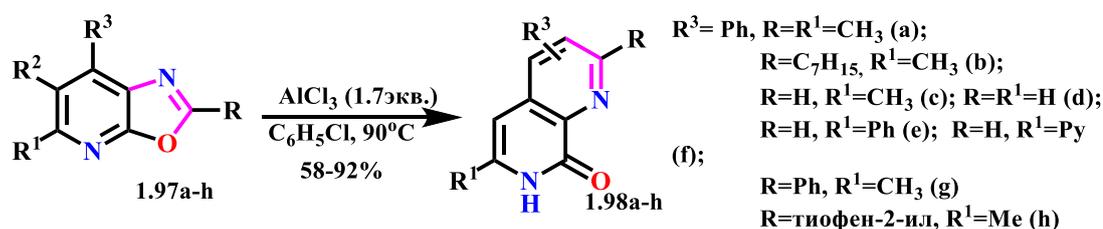


Схема 1.35

Экспериментально было выявлено, что реакция между оксазоло[5,4-*b*]пиридином **1.97** и  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  или  $\text{SnCl}_4$  не происходит даже при продолжительном нагревании в хлорбензоле, в то время как взаимодействие с 1.7 моль  $\text{AlCl}_3$  приводит к образованию соответствующего [1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **1.98**.

Значительно реже в литературе описаны конденсированные с тиофеновым кольцом нафтиридины. Так, в статье [180] описан метод синтеза 1,8-тиенонафтиридинов **1.100-1.103**, полученных в результате конденсации 2-меркапто-3-формил[1,8]нафтиридина **1.99** с хлорпроизводными карбоновых кислот и кетонов в присутствии безводного карбоната калия при микроволновом облучении без использования растворителя (Схема 1.35).

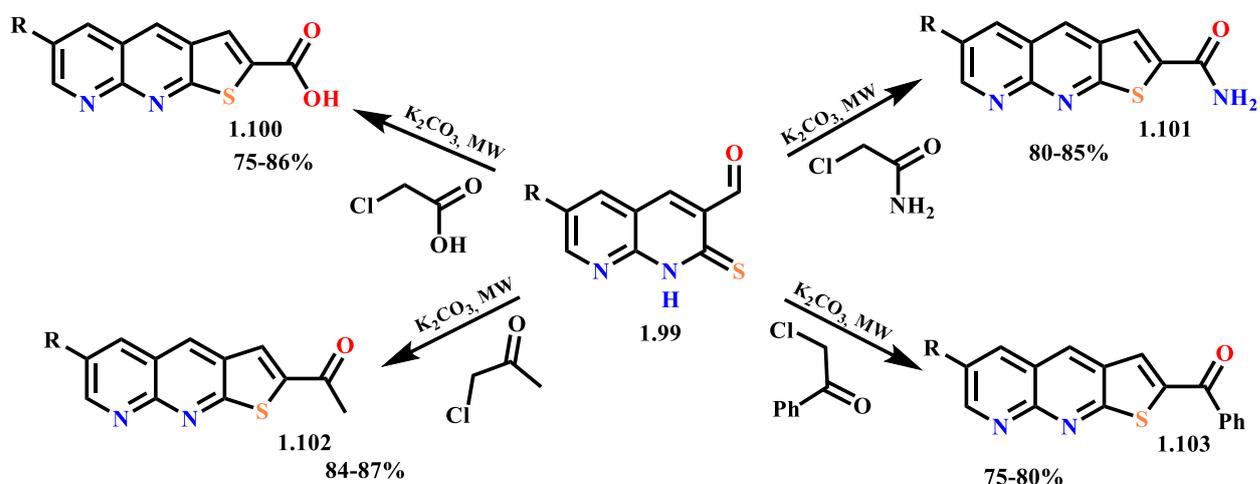


Схема 1.36

#### 1.4 Заключение по ГЛАВЕ 1

Таким образом, анализ литературных данных показал, что химия и биология производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов весьма многочисленна. Но в то же время, потенциал как по химическому синтезу, так и по изучению новых биологических свойств еще далеко не исчерпан. Так, используя бинуклеофильные свойства 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, можно применять их в синтезе циклических оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, пиридо[2,3-*b*]оксазинов, бензо[*c*][1,7]нафтиридинов и др. Методы введения новых фармакофорных тиомочевинных, монотиоксамидных, 1,3,4-тиадиазольных, 1,3-тиазолиновых групп в исходную структуру 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в литературе практически еще не представлены и их биологическая активность не изучена.

## ГЛАВА 2 СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОПИРИДИН-2(1*H*)-ОНА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Интерес ученых к химической трансформации многих производных пиридина, в том числе и пиридин-2(1*H*)-онов, не ослабевает и по сегодняшний день. Это обусловлено прежде всего высокой биологической активностью представленного класса гетероциклов. Кроме того, широко известно, что химическая трансформация многих биоактивных соединений введением в их структуру специфических фармакофорных групп, в том числе азот- и серосодержащих группировок и гетероциклических структур, входящих в арсенал многих лекарственных препаратов, рассматривается как один из перспективных методов получения новых классов соединений с уникальными биологическими свойствами. Комбинация в одной структуре молекулы двух и более фармакофорных фрагментов является одним из основных подходов химического дизайна нового БАВ.

Обзор имеющихся литературных данных показывает, что, несмотря на огромный экспериментальный материал и имеющиеся практические и теоретические аспекты по изучению представленного класса пиридонов, область их дальнейшего изучения еще весьма безгранична и далека до полного завершения.

### 2.1 Синтез исходных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов

В качестве основных объектов для последующих модификаций нами были выбраны 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1.3a-c**, синтезированные по методике [43] (Схема 2.1).

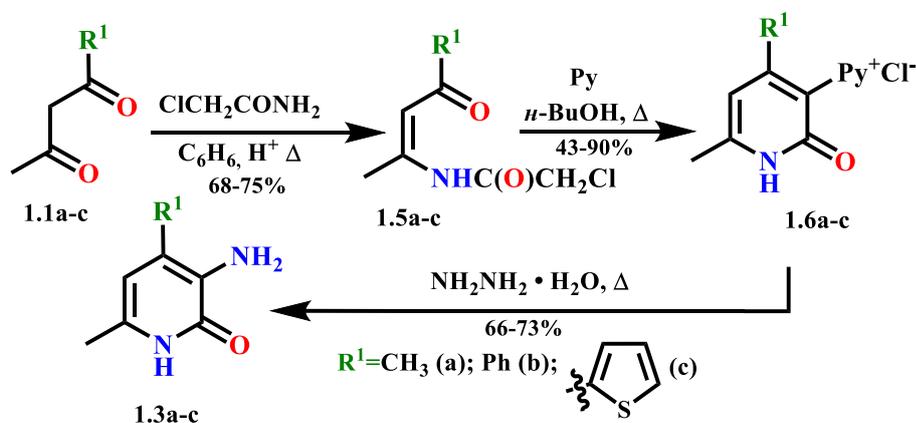


Схема 2.1

Этот способ позволил нам получать в достаточных количествах для последующих химических исследований ряд 4-замещенных [метил-, фенил-, тиофен-2-ил-]-3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3a-c** из соответствующих 1,3-дикетонов **1.1a-c**.

## 2.2 Исследование возможности получения 3-нитропиридин-2(1*H*)-онов

Из литературного обзора известно [31], что одним из первых методов получения 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов является восстановление соответствующего нитропиридона, полученного из 1,3-дикетона (ацетилацетона) и амида нитроуксусной кислоты. Однако, как уже было сказано ранее, данный метод не позволяет получить 4-арилзамещенные 3-нитропиридоны.

С целью возможного упрощения схемы синтеза 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов для нас представлял интерес также поиск новых способов получения 3-нитропиридонов, восстановление которых легко давало искомые 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны.

Как отмечено ранее, в работе [45] (Схема 1.5) авторами был осуществлен новый подход к синтезу 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она **1.3b**, заключающийся в конденсации цианацетамида с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами **1.7** в основной среде, последующим гидролизом образовавшегося 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов **1.9** до соответствующего 2-оксо-4-арил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды **1.10**. Реакцией Гофмана из амида **1.10** далее получали 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он **1.3b**.

Для возможного одностадийного получения соответствующих 3-нитропиридонов нами проведены следующие превращения (Схема 2.2).

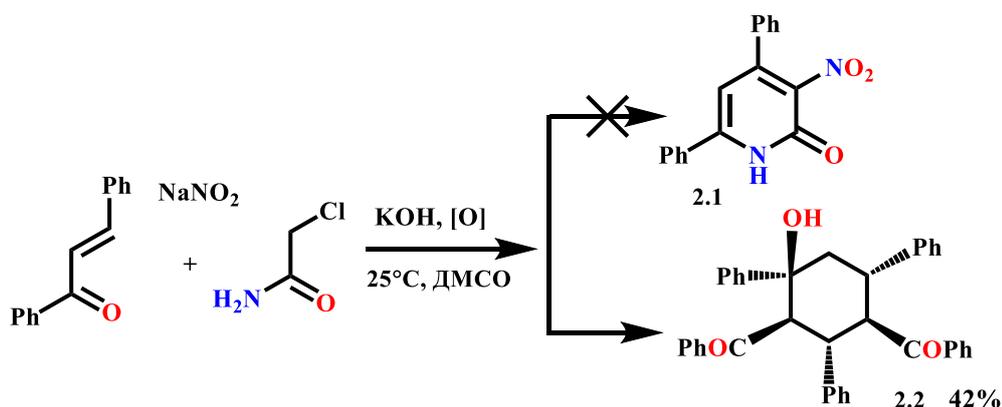


Схема 2.2

В качестве  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона, вместо ранее применяемого бензальацетона (Схема 1.5), был взят более доступный халкон, вместо амида циануксусной кислоты также более доступный 2-хлорацетамид и нитрит натрия (предполагая, что в процессе реакции в

растворе ДМСО произойдет нуклеофильное замещение атома хлора на нитрогруппу с получением *in situ* амида нитроуксусной кислоты, что далее приведет по аналогии схемы 1.5 к получению 3-нитропиридин-2(1*H*)-она **2.1** (Схема 2.2), из которого было бы легко восстановлением получить соответствующий 3-аминопиридин-2(1*H*)-он **1.3b** [181].

Однако обработка реакционной смеси показала, что в качестве основного продукта реакции было выделено белое кристаллическое вещество с Тпл. 252-255°C, элементный анализ которого показал полное отсутствие в структуре атома азота, т.е. исходный хлорацетамид не прореагировал с халконом по предполагаемому нами направлению реакции. Дополнительно проведенные масс-спектрометрические исследования высокого разрешения выявили пик интенсивного молекулярного иона с высоким значением  $m/z = 518.2240$  (как потом оказалось  $[M^+ - H_2O]$ ) и брутто-формулой  $C_{38}H_{30}O_2$ , а проведенные ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  спектральные

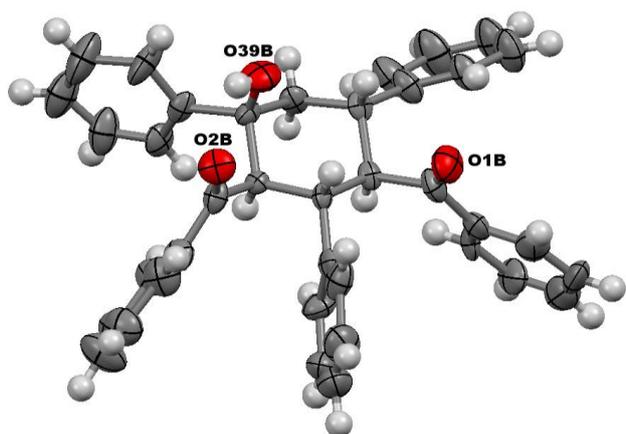


Рисунок 2.1 – Пространственное строение производного циклогексанола **2.2**

исследования вещества подтвердили наличие пяти фенильных заместителей (двадцать пять ароматических протонов) и мультиплетную систему из шести алифатических протонов в области 2,22-4,47 м.д (Приложение А, Рисунок А.1). И только проведенный дополнительно рентгеноструктурный анализ\* выращенных кристаллов однозначно показал, что выделенное соединение **2.2** является пентазамещенным производным циклогексанола с пятью

хиральными центрами (Рисунок 2.1).

Таким образом, в условиях щелочного катализа произошла не ожидаемая нами циклизация выбранных реагентов в пиридиновое ядро, а превращения исходного субстрата – халкона. Проведение холостого опыта, без хлорацетамида и нитрита натрия в аналогичных условиях также привело к продукту **2.2**, что подтверждает независимость их влияния на реакцию при комнатной температуре.

Подобные подтверждения по превращению халконов (с первоначальным присоединением по Михаэлю метиленовой группы по активированной двойной связи халкона) в основной среде в производное циклогексанола мы нашли только в работе [182], где на примере взаимодействия двукратного избытка бензальацетона и малондинитрила показано образование промежуточного соединения **2.3** (не выделенного авторами в чистом виде), близкого по структуре нашему производному **2.2** (Схема 2.3).

\*РСА всех кристаллов выполнен в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН Центра спектральных исследований в.н.с., д.х.н. Гатиловым Ю.В.

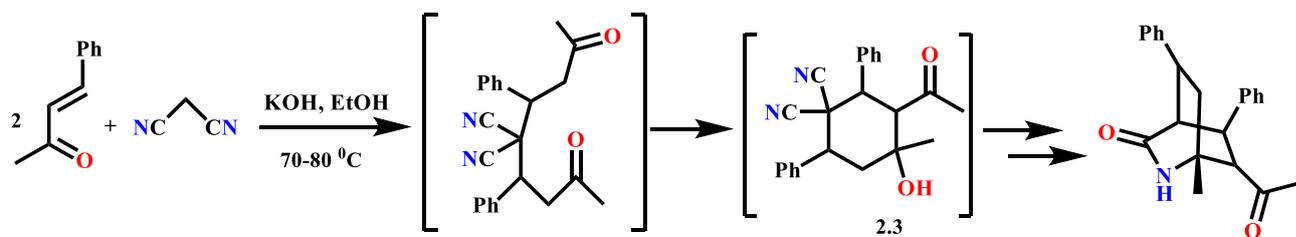


Схема 2.3

Вероятно, в нашем случае образование производного циклогексанола **2.2** произошло по аналогичной схеме, с распадом одной молекулы халкона на исходные бензальдегид и ацетофенон, сшивкой двух молекул халкона по Михаэлю, затем присоединение по Михаэлю СН-кислотного протона метиленовой группы этого аддукта по двойной связи енольной формы ацетофенона и последующим замыканием в цикл также присоединением по Михаэлю метинового протона при гидроксильной группе по оставшейся активированной двойной связи (Схема 2.4).

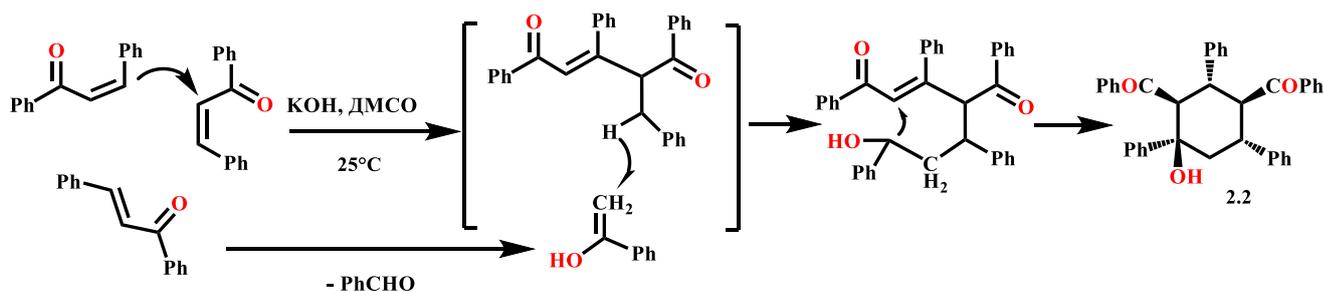


Схема 2.4

Проведенный нами модельный эксперимент с халконом и ацетофеноном привел также к образованию продукта циклизации **2.2**. При этом, после завершения реакции, в реакционной смеси отсутствовали даже следовые количества ацетофенона, что однозначно свидетельствует в пользу его участия в механизме реакции.

### 2.3 Синтез вторичных 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1H)-онов

Основания Шиффа (азометины) являются одними из наиболее широко используемых классов органических соединений. В силу наличия хромофорной C=N группы они отличаются высокой практической значимостью и находят применение в различных областях, таких как красители, жидкие кристаллы, люминофоры, биомаркеры и другие оптические материалы. Более того, они обладают широким диапазоном биологической активности, включая противогрибковую [183], болеутоляющую [184], противовоспалительную [185],

антибактериальную [186], антиоксидантную [187], противоопухолевую [188], сердечно-сосудистую [189] и противотуберкулезную [190]. Могут использоваться в качестве местных обезболивающих средств [191]. Кроме того, азометины применяют в качестве стартовых соединений для получения на их основе новых ариламинометиленовых производных, многие из которых проявляют противовирусную активность [76].

Из анализа литературы следует, что синтез оснований Шиффа на основе искомым 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов описан только на единственном примере 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она [31]. Далее нами было показано [192-196], что и 4-арилзамещенные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1.3b,c** с серией ароматических альдегидов достаточно гладко и с хорошим выходом образуют соответствующие азометины **2.4a-n**, **2.5a,b,d-f,k,l**.

Для получения структурных аналогов 3-арилметиламинопроизводных цитизина **1.28** [67], обладающих ноотропной (мнестической) активностью, нами проведен синтез вторичных 3-арилметиламинопиридонов **2.6a-m**, **2.7a,b,f,k,l**, которые соответственно были получены реакцией восстановления азометинов **2.4a-n**, **2.5a,b,d-f,k,l** в водно-спиртовом растворе боргидридом натрия при комнатной температуре (Схема 2.5).

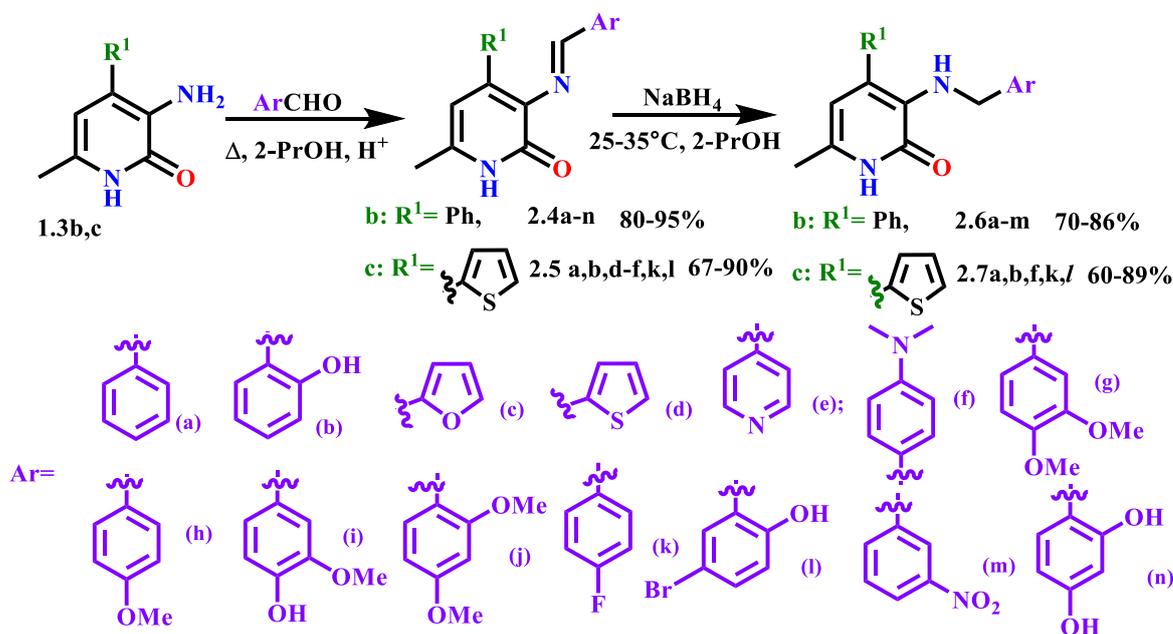


Схема 2.5

При восстановлении азометина **2.4n**, нами был выделен продукт *N*-деалкилирования **2.6n** с элиминированием резорцина, т.е. исходный 3-аминопиридон **1.3b**.

Строение полученных соединений **2.6a-m**, **2.7a,b,f,k,l** было подтверждено данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Так, например, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех ариламинометиленовых производных **2.6a-m**, **2.7a,b,f,k,l** метиленовые протоны арилметильного фрагмента

регистрируются четким дублетом с КССВ  $J \sim 6.4$  Гц, свидетельствующем об их взаимодействии с N-H протоном (Приложение А, Рисунок А.2). Структура двух соединений **2.6a** и **2.6c** была дополнительно подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рисунок 2.2, 2.3).

При оптимизации метода получения 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов на примере соединения **2.6a** нами были получены весьма интересные данные. Так, при незначительной разнице в обработке реакционной смеси после восстановления боргидридом натрия (сушка экстракционного хлороформного раствора хлоридом кальция или сульфатом натрия) были выделены близкие по цвету, но разные по свойствам кристаллы: с высокой температурой плавления (216-218°C) и с более низкой температурой плавления (167-169°C). Масс-спектрометрическое и ЯМР спектроскопические исследования подтверждали общую структуру соединения **2.6a** (Приложение А, Рисунок А.3). И только проведенный рентгеноструктурный анализ позволил выявить, что кристаллы с более высокой температурой плавления представляют собой координационный комплекс **2.6a'** с хлористым кальцием, который использовался нами первоначально при сушке экстракционного хлороформного раствора [193].

Строение соединения **2.6a'** (соль  $(C_{19}H_{18}N_2O)_6CaCl_2$ ) по данным РСА представлено на рисунке 2.3. Следует отметить октаэдрическую координацию атома кальция в комплексе с расстояниями Ca-O 2.277(2) – 2.293(2) Å.

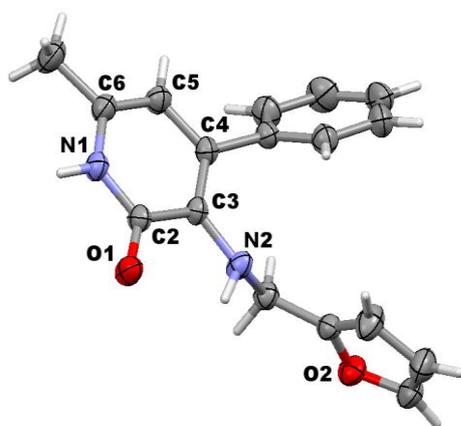


Рисунок 2.2 – Строение молекулы **2.6c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%

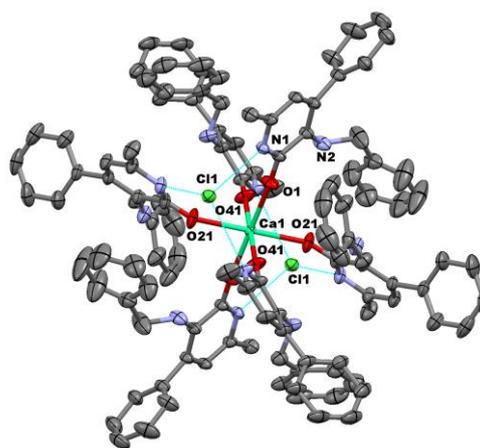


Рисунок 2.3 – Строение молекулы **2.6a'** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью

Анализ литературных данных свидетельствует о достаточно малом количестве подобных структур. Аналогичная координация наблюдается, например, в катионе гексакис(диметилформаид)кальция (II) [197]. Следовательно, обнаруженный нами комплексообразующий эффект на примере 3-(арилметил)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она **2.6a** можно использовать в различных биологических системах по изучению возможного их

применения в качестве блокаторов кальциевых каналов, комплексообразователей для катионов токсичных металлов с целью их выведения из организма и т.д.

#### 2.4 О взаимодействии 3-(арилметиламино)-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов с альдегидами по реакции Лейкарта-Валлаха и Эшвайлера-Кларка

Как уже было ранее сказано, почти все 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1.3а-с** и 3-[(арилметил)амино]пиридин-2(1*H*)-оны **2.6а-м** обладают высокой антирадикальной активностью [43, 194] и реакционной способностью, связанной с наличием двух нуклеофильных центров [193], облегчающих их взаимодействие с многими электрофилами, в том числе и с биелектрофилами.

Известно, что многие 1,2-аминоспирты и их производные в реакции с ароматическими альдегидами образуют циклические оксазолидины [198], представляющие интерес в биологическом плане. С этой целью мы пытались изучить взаимодействие 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов **2.6** с ароматическими альдегидами в различных условиях, которые могли бы привести к циклизации в неописанные в литературе 1,2-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.8**.

Так, было изучено взаимодействие 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов **2.6** с ароматическими альдегидами в различных условиях (в растворе полярных и неполярных растворителей, с добавлением кислотных катализаторов, в среде фосфорной и муравьиной кислот). Показано, что проведение реакции, например, в концентрированной фосфорной (или полифосфорной) кислоте при температуре 120-130°C, приводит, в основном, к получению описанных нами ранее 6-арилбензо[*c*][1,7]нафтиридин(3*H*)-онов **1.94** [178] (Схема 2.6). При этом, видимо, происходит отщепление бензильного фрагмента. В условиях реакции с салициловым альдегидом либо тиофенкарбальдегидом происходит и элиминирование фенола, и тиофена, по аналогии примеров, которые были описаны нами ранее [178].

Попытки получить 1,2-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины типа **2.8** нагреванием соответствующих ароматических альдегидов с 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-оном **2.6а** при варьировании различных условий (неполярные, полярные протонные и апротонные растворители, кислотные и основные катализаторы), не привели нас к желаемому успеху [199] (Схема 2.6).

При проведении реакции 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1*H*)-она **2.6а** с избытком салицилового альдегида в спиртовой среде в присутствии каталитических количеств муравьиной кислоты, нами было выделено с выходом 79% хорошо кристаллизующееся

вещество **2.9**, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  анализ которого показал наличие в структуре соединения двух фрагментов от салицилового альдегида (Приложение А, Рисунок А.4).

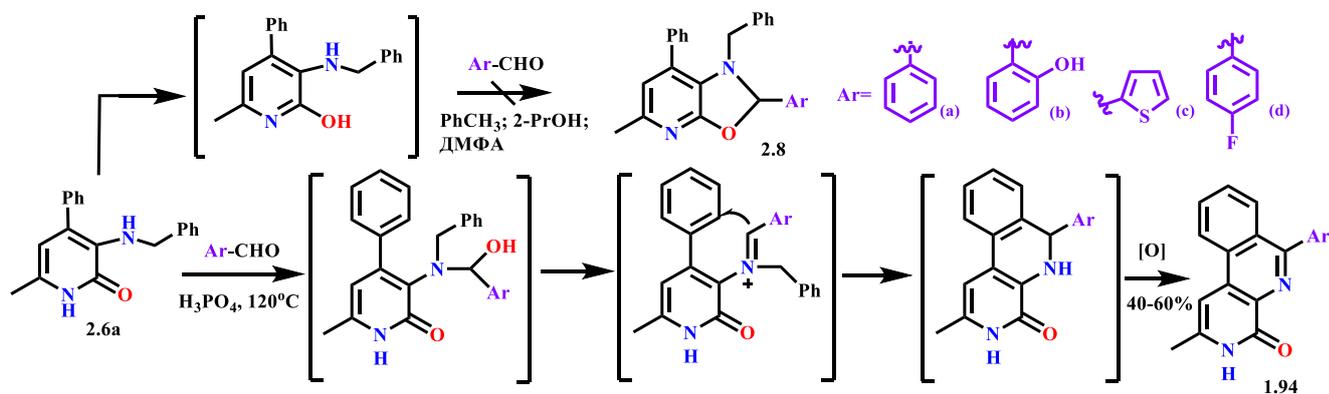


Схема 2.6

Проведенный рентгеноструктурный анализ кристаллов (Рисунок 2.4) подтвердил структуру полученного производного **2.9** и показал также, что общий механизм первой стадии проведенной реакции соответствует механизму реакции Лейкарта-Валлаха, т.е. восстановительному аминированию карбонильных соединений. А взятый в реакции избыток салицилового альдегида при кипячении в реакционной среде (с доступом кислорода воздуха) привел к окислению альдегида до салициловой кислоты и затем ее этерификации промежуточным продуктом **2.9'** по схеме 2.7 [199].

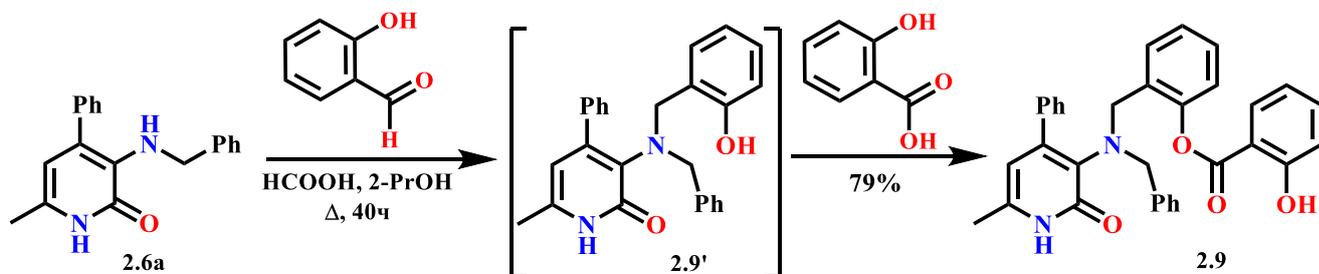


Схема 2.7

При этом реакция 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1*H*)-она **2.6a** с другими ароматическими альдегидами в аналогичных условиях реакции приводила только к образованию (в зависимости от количества применяемой муравьиной кислоты) формамидов 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1*H*)-она **2.11a,k** (Схема 2.8). Формамиды **2.10b,c**, **2.11a,k**, **2.12a,k** были также синтезированы кипячением в муравьиной кислоте с соответствующими 3-аминопиридоном, их структура идентифицирована помимо ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии (Приложение А, Рисунок А.5) методом РСА (Рисунок 2.5 и 2.6) [199].

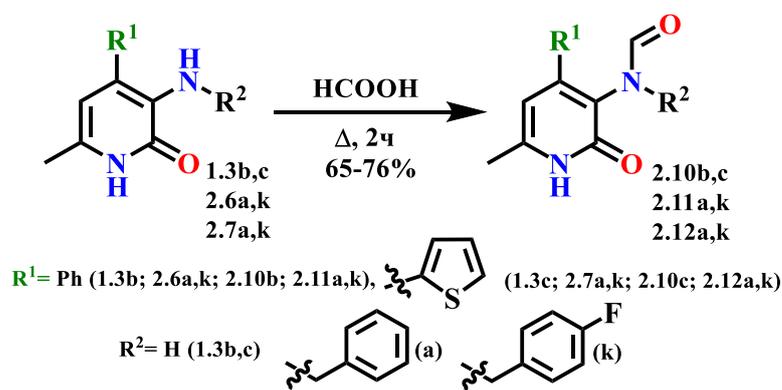
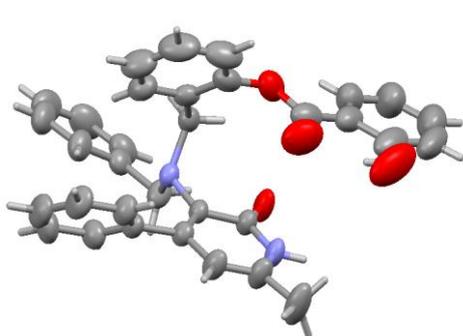
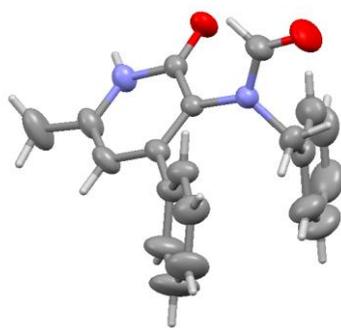
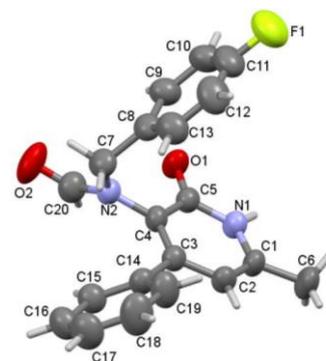


Схема 2.8

Рисунок 2.4 – Пространственное строение молекулы **2.9**Рисунок 2.5 – Пространственное строение формамида **2.11a**Рисунок 2.6 – Пространственное строение формамида **2.11k**

Наиболее эффективной в нашем случае оказалась модификация реакции Лейкарта-Валлаха (реакция Эшвайлера – Кларка), в результате которой вторичный 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1*H*)-он **2.6a,k** и **2.7a,k** взаимодействовал с формальдегидом и муравьиной кислотой с образованием *N*-метилированных третичных аминопиридонов **2.13a,k** и **2.15a,k** (Схема 2.9). В качестве источника формальдегида применяли формалин. При этом реакция протекала в течение 2-х часов с выделением (осаждением) целевого продукта реакции из раствора в виде мелкокристаллического порошка белого цвета [200].

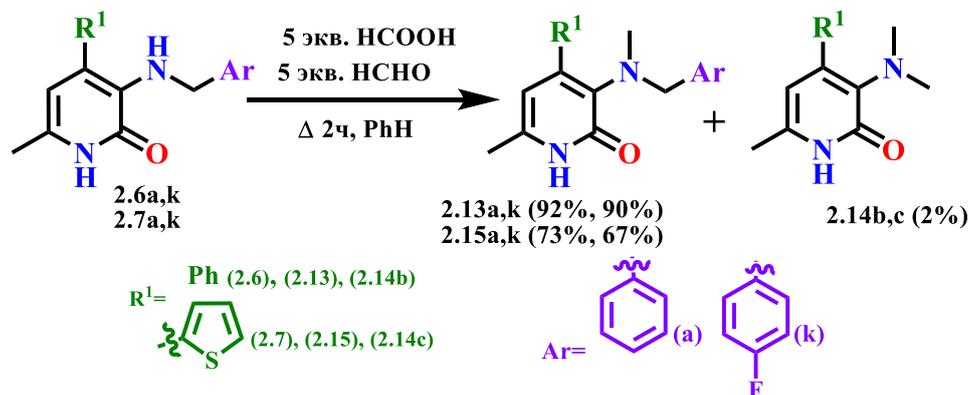


Схема 2.9

Анализ реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии показал, что в смеси находятся два продукта реакции с временами удерживания  $t_R=10.81$  и  $17.79$  мин.

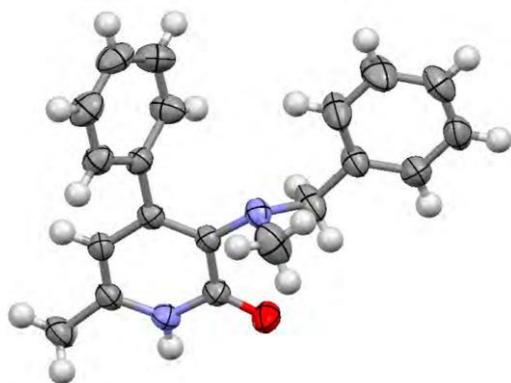


Рисунок 2.7 – Пространственное строение молекулы **2.13a**

Основной продукт реакции с временем удерживания  $t_R=17.79$  мин. и содержанием 95% имеет пик молекулярного иона  $M^+ = 304.16$ , что соответствует молекулярной массе искомого третичного амина **2.13a**. Структура полученного амина была подтверждена методом ЯМР  $^1H$ -спектроскопии, а также рентгеноструктурным исследованием (Рисунок 2.7). В спектрах ЯМР  $^1H$  третичного амина **2.13a** (Приложение А, Рисунок А.6) метиленовые протоны арилметильного фрагмента регистрируются четким синглетом, свидетельствующем об отсутствии взаимодействия с NH протоном, которое в исходном 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-оне **2.6a** регистрируется дублетом.

Образование продуктов реакции, вероятно, происходит через стадию образования соли имина по общему механизму реакции Лейкарта-Валлаха, которая далее восстанавливается муравьиной кислотой до соответствующего третичного 3-(бензил-(метил)амино)пиридона **2.13a** (Схема 2.10).

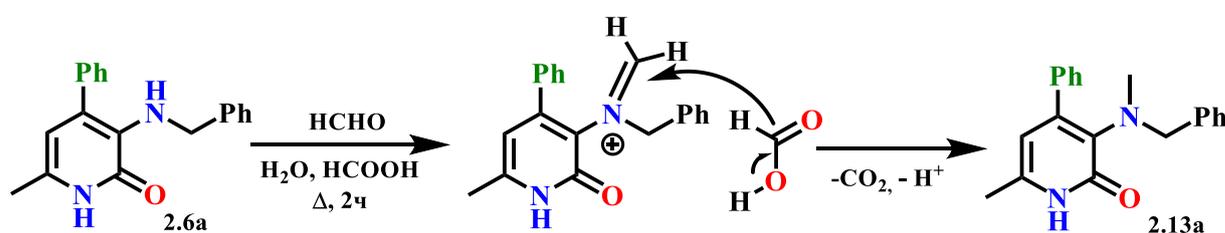


Схема 2.10

Минорным продуктом реакции (содержание в реакционной смеси около 2-5%) с временем удерживания  $10.81$  мин. согласно данным хромато-масс-спектрометрии оказался 3-(диметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он **2.14b** с  $[M]^+ = 228.13$ .

Образование этого продукта стало неожиданным. Вероятно, незначительное образование *N*-диметиламинопиридона **2.14b** связано с элиминированием бензильного фрагмента в условиях реакции, и последующим метилированием образовавшегося метиламинопиридона.

Для доказательства образования *N*-диметиламинопиридона **2.14b,c** мы провели встречный синтез с исходным 3-аминопиридоном **1.3b,c** в условиях реакции Эшвайлера-Кларка с избытком формальдегида и муравьиной кислоты (Схема 2.11). Причем увеличенное количество формальдегида (раствора формалина), как и следовало ожидать, положительно

сказывается на высокие выходы целевого продукта. В результате образовывался *N*-диметиламинопиридон **2.14b,c** почти с количественным выходом (Схема 2.11).

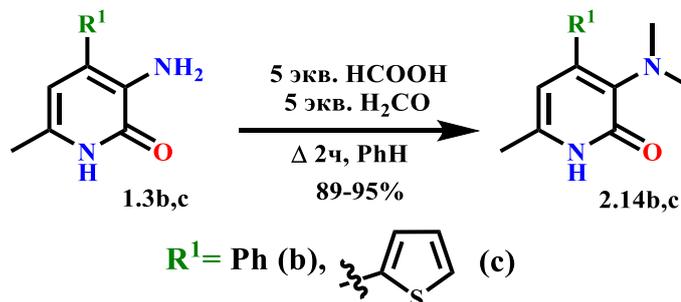


Схема 2.11

Таким образом, проведенная реакция получения не описанных ранее в литературе третичных аминопиридонов **2.9**, **2.10b,c**, **2.11-2.13a,k**, **2.14-2.15a,k** может представлять интерес в плане удобного метода получения новой библиотеки соединений для последующего изучения биологической активности и возможного изучения взаимосвязи «структура – активность».

## 2.5 Синтез тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридиновых производных на основе 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она

Ранее нами совместно с сотрудниками кафедры органической химии Омского государственного университета по реакции Пикте-Шпенглера были впервые получены на единственном примере 3-амино-4-(фенил)пиридин-2(1*H*)-она неописанные в литературе конденсированные производные 6-арилбензо[*c*][1,7]нафтиридин(3*H*)-онов **1.94-1.96** [178].

Для изучения новых примеров циклизации с 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-оном **1.3c**, имеющего уже арильный тиофеновый заместитель, мы провели аналогичную реакцию конденсации 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3c** с небольшим избытком ароматического альдегида как одностадийным способом (Схема 2.12), так и в оптимизированных условиях двухстадийным подходом, включающим выделение иминных интермедиатов **2.7a,b,d,e,k** (Схема 2.12). В качестве кислотного растворителя и катализатора была выбрана коммерчески доступная 80% фосфорная кислота (РА). Реакцию проводили при температуре 130°C в течение 10-18 ч (Схема 2.12, метод А) [201].

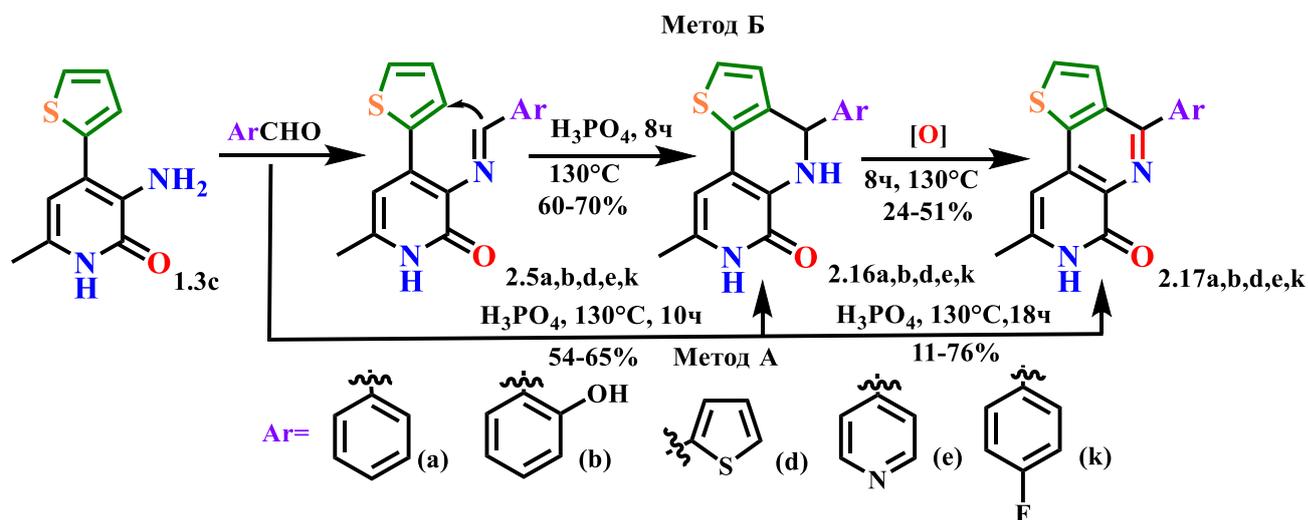
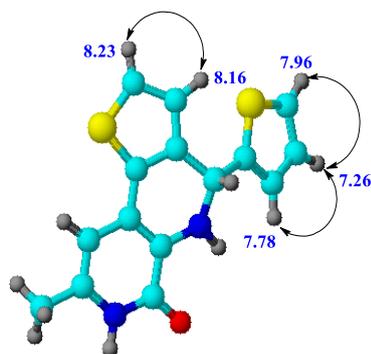
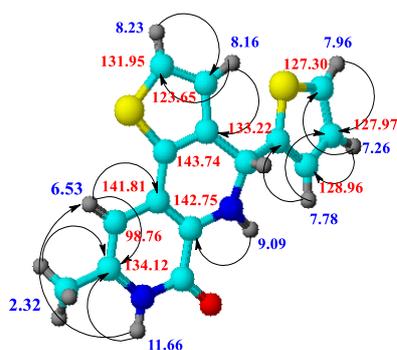
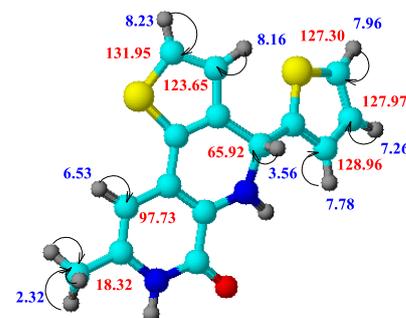


Схема 2.12

Анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2.16a-k**, выделенных через 8 ч нагревания реакционной смеси, показал наличие интенсивного синглета метинового протона Н-4 в области 3.55 м.д., что однозначно свидетельствовало об образовании 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **2.16a-k** (Приложение А, Рисунок А.7).

Строение соединения **2.16d** также было подтверждено с использованием двумерной ЯМР-спектроскопии, включая корреляции COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) (Рисунок 2.8), HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) (Рисунок 2.9) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) (Рисунок 2.10).

Рисунок 2.8 – Корреляции COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) соединения **2.16d**Рисунок 2.9 – Корреляции HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) соединения **2.16d**Рисунок 2.10 – Корреляции HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) соединения **2.16d**

Для установления точной корреляции между гетероядерными взаимодействиями  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  были выполнены двумерные эксперименты ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC). Основные корреляции в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC изображены на рисунке 2.11. В спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC наблюдается кросс-пик протона Н-4 (3.56 м.д.) с атомом углерода С-4 (65.92 м.д.), что подтверждает наличие метинового протона в исследуемой структуре.

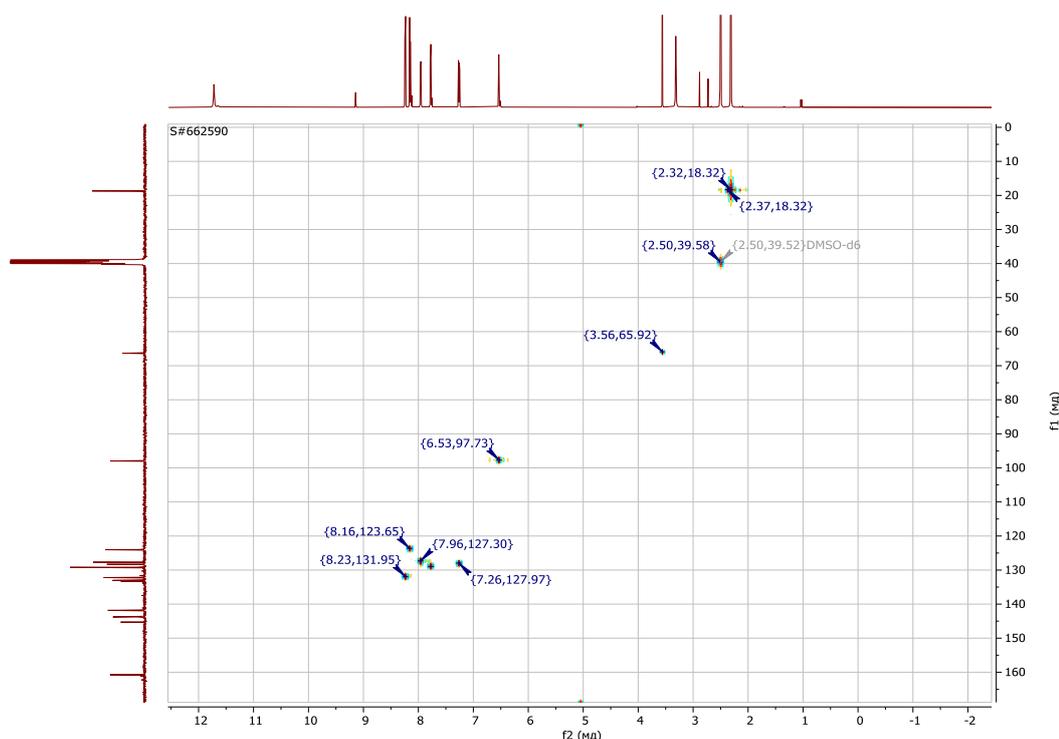


Рисунок 2.11 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC спектр соединения **2.16d** ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ )

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  неочищенных продуктов реакции **2.16a-k** отсутствует синглет, характерный для иминного протона промежуточных азометинов, что свидетельствует об их полном отсутствии в реакционной смеси и согласуется со сделанными нами ранее выводами о лимитирующей стадии реакции.

Взаимодействие 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3c** с ароматическими альдегидами при более длительном нагревании в течение 18–20 ч на открытом воздухе приводит к полной окислительной ароматизации с образованием целевых тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **2.17a,b,d,e,k** с выходами 31–76% (Схема 2.12, метод А) (Приложение А, Рисунок А.8).

В двухстадийном подходе были получены и охарактеризованы промежуточные продукты реакции. Соответствующие имины **2.7a,b,d,e,k** были получены с выходом 67–75% при кипячении 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3c** с ароматическими альдегидами в 2-пропанол в течение 1–2 ч (Схема 2.12, Метод Б). Однако нагревание ими́на **2.7a** в фосфорной кислоте в течение 10 ч не приводило к существенному увеличению выхода дигидротиенонафтиридина **2.16a** и, следовательно, не имело преимуществ перед одностадийным подходом.

Таким образом, реакция Пикте–Шпенглера ранее синтезированного 3-амино-4-(2-тиенил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3c** с ароматическими альдегидами при нагревании до  $130^\circ\text{C}$  в 80% фосфорной кислоте в течение 10 ч, протекает через промежуточное образование ими́нов **2.7a,b,d,e,k** с образованием 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **2.16a,b,d,e,k**,

которые устойчивы к окислению в обычных условиях реакции. В этих условиях не происходит значительной окислительной ароматизации, как было описано ранее для аналога 3-амино-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она **1.3b** [178]. Окисление 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **2.16** до соответствующих тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **2.17** происходит в тех же условиях, но требует вдвое большего времени реакции. Реакция соединения **1.3c** с салициловым альдегидом или тиофен-2-карбальдегидом также дает желаемые продукты 4-арил-8-метилтиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-6(7*H*)-оны **2.17b,d** с сохранением введенных арильных фрагментов, несмотря на то, что 4-фенильный аналог аминопиридона **1.3a** в тех же условиях реакции элиминирует соответственно фенол и тиофен от арильного заместителя [201].

## 2.6 Синтез хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их циклизация в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны

Как уже было сказано, 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1.3a-c** являются бинуклеофилами и, следовательно, могут быть использованы для синтеза конденсированных по связи C(2)-C(3) производных пиридина, например, 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов, методы получения которых описаны лишь на немногочисленных примерах, исходя из различных, в основном, из незамещенных по положениям 4-,5- и 6- 2-галоген-3-гидроксипиридинов и галогензамещенных производных пиридина.

Ранее сотрудниками кафедры органической химии Омского государственного университета была опубликована работа по изучению реакции двух 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов с хлорацетилхлоридом, приводящей при определенных условиях к циклическим 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онам **1.45a,b** (Схема 1.14) [91]. По аналогичной методике мы провели ацилирование хлорацетилхлоридом также еще одного 3-аминопиридона **1.3c** и изучили его циклизацию в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он **2.19** [202]. 3-Аминопиридин-2(1*H*)-он **1.3c** ацилируется достаточно гладко в среде хлористого метилена в присутствии пиридина при комнатной температуре, при этом хлорацетамид **2.18** образуется с выходом 85% и также, как и его другие аналоги, достаточно гладко циклизуется в соответствующий 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он **2.19**.

Далее с целью изучения возможности протекания аналогичной циклизации уже с синтезированными вторичными аминами **2.6a-d,k,l** нами были проведены следующие реакции по схеме 2.13 [193, 195, 202]:

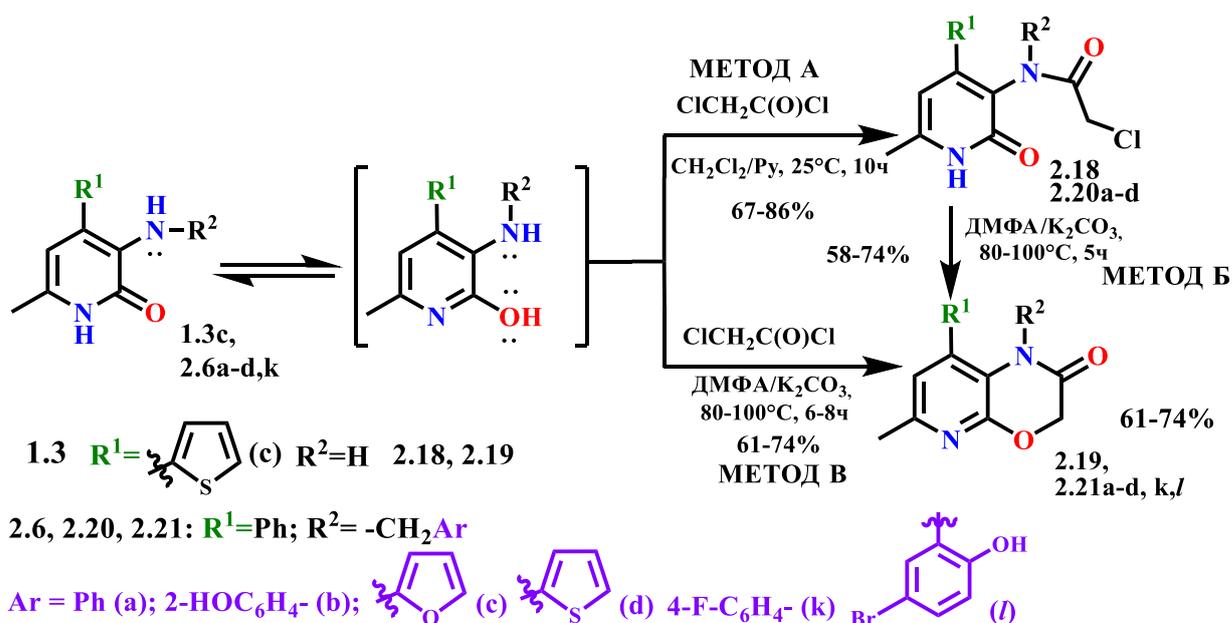


Схема 2.13

Реакцию также проводили в двух разных условиях: в хлористом метиле в присутствии пиридина при комнатной температуре с образованием соответствующих хлорацетамидов **2.20a-d** и в диметилформамиде в присутствии  $K_2CO_3$  при температуре  $100^\circ C$  в течение 6-8 ч. При этом образующиеся на первой стадии промежуточные продукты **2.20a-d** в условиях реакции претерпевают внутримолекулярную циклизацию в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **2.21a-d,k,l**.

Структура соединений **2.20a-d** и **2.21a-d,k,l** была однозначно доказана ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ -спектроскопией и масс-спектрометрией. Следует отметить, что анализ ЯМР  $^1H$  спектров хлорацетамидов **2.20a-d** показал, что метиленовые протоны арилметильного фрагмента, в отличие от исходных аминов **2.6a-d,k** проявляются двумя дублетами типа АВ-системы, свидетельствующем об их небольшой неэквивалентности. В отличие от них, диастереотопность протонов метиленовой группы хлорацетамидного фрагмента проявляется наличием двух дублетов с КССВ  $J \sim 15$  Гц с высокой разностью в химсдвиге неэквивалентных протонов ( $\Delta\delta$  до 1.3 м.д.), позволяющей отнести их уже к АХ-системе (Рисунок 2.12). Диастереотопность данных метиленовых протонов хлорацетамидного фрагмента связана, вероятно, с заторможенностью свободного вращения этого фрагмента в связи с образованием возможной внутримолекулярной водородной связи одного из протонов с карбонильной группой пиридинового кольца. В ЯМР  $^1H$  спектрах 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онов **2.21a-d,k** все протоны метиленовых фрагментов регистрируются двумя узкими синглетами, свидетельствующие об их эквивалентности (Приложение А, Рисунок А.9). Сравнение спектров ЯМР  $^1H$  соединений **2.20a-d** и **2.21a-d,k** показывает, что протон при С-5 аннелированного пиридинового цикла смещается в слабое поле на 0.5-0.7 м.д. [193].

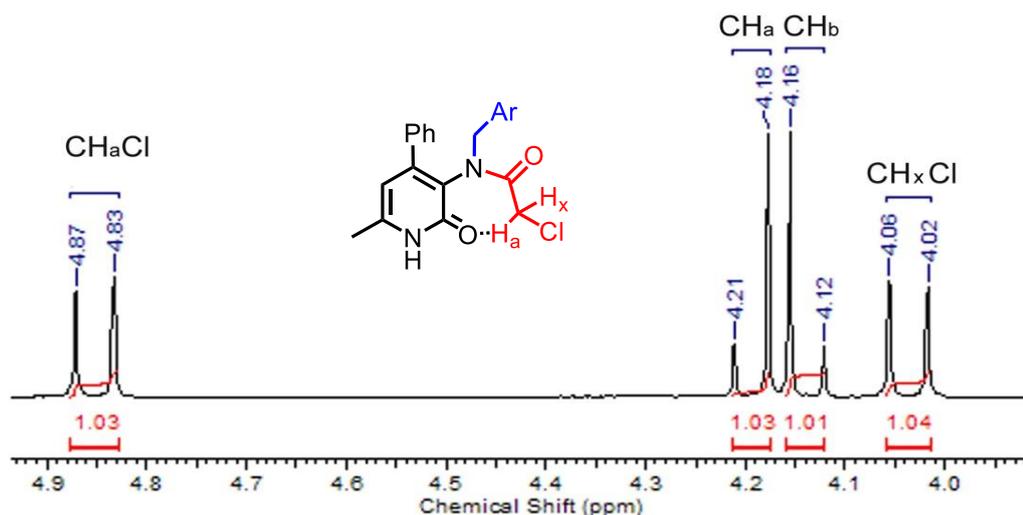


Рисунок 2.12 – Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  **2.20c** с системой двух дублет дублетов неэквивалентных метиленовых протонов хлорацетамидного и арилметильного фрагмента

С целью установления пространственного строения синтезированных соединений **2.21a-d,k** и их отличия от ранее установленных структур **2.6a-d,k** проведено их рентгеноструктурное исследование.

Строение соединений **2.21a** и **2.21c** показано на рисунках 2.13 и 2.14. соответственно.

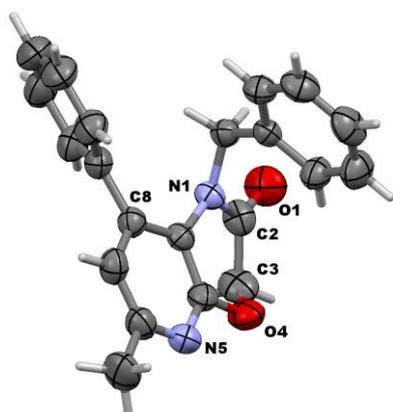


Рисунок 2.13 – Строение молекулы **2.21a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

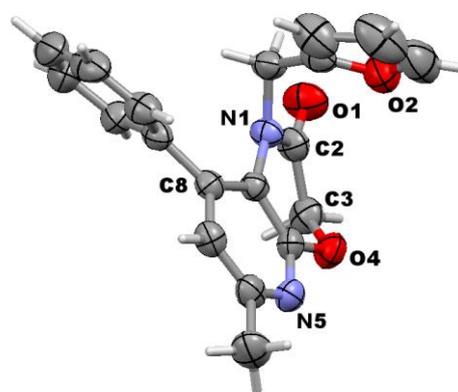


Рисунок 2.14 – Строение молекулы **2.21c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Установлено, что конформация 1,4-оксазинового цикла в **2.21a** и **2.21c** близка к искаженной ванне с выходом из плоскости атомов C2, C3 на 0.409, 0.856; 0.386, 0.824 и 0.354, 0.800; 0.423, 0.849 Å соответственно для двух независимых молекул в **2.21a** и **2.21c**. Такая же конформация найдена в кристалле 1-бензил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-она [203].

Таким образом, нами на основе 4-(тиофен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1.3c** и вторичных 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов **2.6a-d,k,l** получены хлорацетамиды **2.20a-d**, **2.18** и продукты их циклизации в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-

оны **2.21a-d,k,l**, **2.19**. Методом ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что в растворе дейтерированного хлороформа хлорацетамиды **2.20a-d** образуют достаточно прочные внутримолекулярные водородные связи хлорметильного фрагмента с кислородом пиридоновой карбонильной группы [193].

## 2.7 Реакция нуклеофильного замещения хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1H)-онов

Известно, что галогенпроизводные являются прекрасными объектами для введения в структуру исходного субстрата многих нуклеофильных групп, в том числе и важных биогенных фармакофорных аминов. Нуклеофильное замещение атомов галогенов часто используется в органической и медицинской химии для синтеза многих полезных производных, в том числе и лекарственных препаратов. Поскольку в структуре соединения **1.44b** имеется хлорметильная группа, для нас представлял интерес изучить возможность протекания реакций замещения с азотсодержащими нуклеофильными агентами, в качестве которых были выбраны природные физиологически активные алкалоиды (цитизин, сальсолин, анабазин) [204].

Реакцию проводили при комнатной температуре в смеси алкилирующих реагентов и алкалоидов (анабазин применяли в виде гидрохлорида) в среде абсолютного ацетона в присутствии поташа с добавлением 10 объемных % диметилформаида и каталитического количества иодида калия (Схема 2.14). Прибавление ДМФА не только позволило растворить и перевести в реакционной смеси гидрохлорид анабазина в основание, но и значительно ускорило реакции нуклеофильного замещения по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$ . При этом целевые продукты выделяли из ацетонового раствора в виде оснований. Применение одного лишь ДМФА и повышение температуры выше  $60^\circ\text{C}$  приводило к образованию побочного 1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она **1.45b** (Схема 1.14), образующегося в результате циклизации соединения **1.44b**.

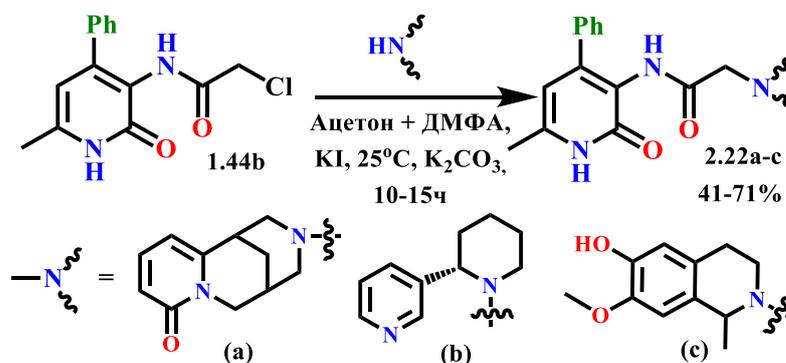


Схема 2.14

Строение полученных производных однозначно доказано с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. В спектрах соединений **2.22a-c** проявляются протоны алкалоидных фрагментов в их характеристических областях, а также присутствуют диастереотопные аминотиленовые протоны связующего мостика (в виде двух дублетов с высокими КССВ) и протоны 3-аминопиридинового фрагмента (Приложение А, Рисунок А.10).

Полученные дериваты алкалоидов могут представлять объекты с потенциальной противовоспалительной активностью.

## 2.8 Синтез *N*-замещенных производных 2-аминометил-5-метил-7-фенилоксазоло [5,4-*b*]пиридина

В литературном обзоре нами было показано, что производные оксазолопиридинов обладают очень широким спектром биологической активности [93-99].

Следует также отметить, что в литературе широко описаны в основном производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина типа **1.47**, полученные на основе незамещенных по пиридиновому циклу *N*-(2-гидроксипиридин-3-ил)бензамидов, то есть амидов ароматических, а не алифатических кислот (Схема 1.15). 5,7-Дизамещенные и 2-алкилзамещенные оксазоло[5,4-*b*]пиридины представлены в литературе лишь единичными примерами [45,205]. Для синтеза оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **1.47** соответствующие 4,6-дизамещенные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны практически не применяли. Единственные два примера циклизации бензамидов приведены в работе [45, 206].

В рамках наших исследований по синтезу производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов [43,91,158,178,193,196] представляло интерес синтезировать оксазоло[5,4-*b*]пиридин **2.23b** из хлорацетамида **1.44b** (Схема 2.15) и изучить возможность применения соединения **2.23b** в синтезе неописанных в литературе 2-аминометилпроизводных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.25** (Схема 2.16) [207].

Проведение циклизации хлорацетамида **1.44b** при нагревании с оксихлоридом фосфора по известной классической методике синтеза оксазоло[5,4-*b*]пиридинов позволило получить оксазолопиридин **2.23b** с довольно низким выходом – около 20%. Реакция осложнялась образованием побочных продуктов. При анализе хромато-масс-спектров сырого продукта реакции мы фиксировали 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он **1.45b**, образующийся в результате циклизации соединения **1.44b** (Схема 2.15).

С целью увеличения выхода оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.23b** нами была проведена оптимизация условий реакции, заключающаяся в варьировании избытка  $\text{POCl}_3$  и времени

взаимодействия. Лучший выход 5-метил-7-фенил-2-(хлорметил)оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.23b** (до 50%) получен при нагревании  $T=90-100^{\circ}\text{C}$  с десятикратным избытком  $\text{POCl}_3$  с добавлением трехкратного избытка  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение 4 ч. Более продолжительное кипячение приводило к значительному образованию трудноразделимой смеси продуктов, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  которой выявила, помимо сигналов протонов соединений **2.23b**, **1.45b**, четкий синглет протона Н-5 при 8.11 м. д., характерный для образующегося по всей вероятности 2-хлорпроизводного пиридина **2.24** (Схема 2.15).

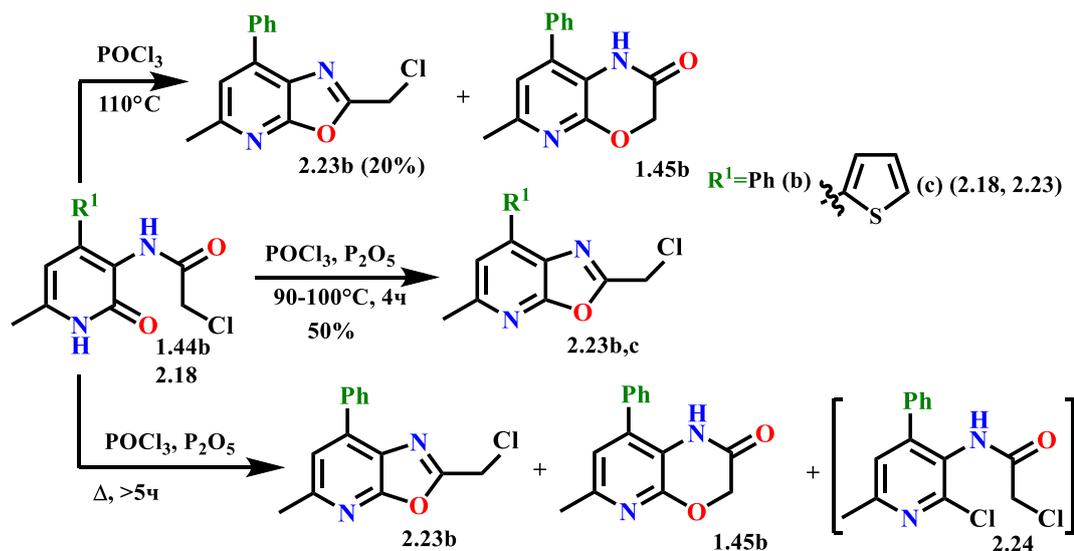
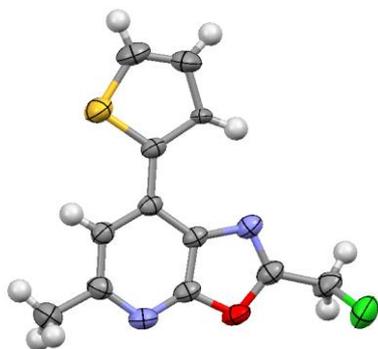


Схема 2.15

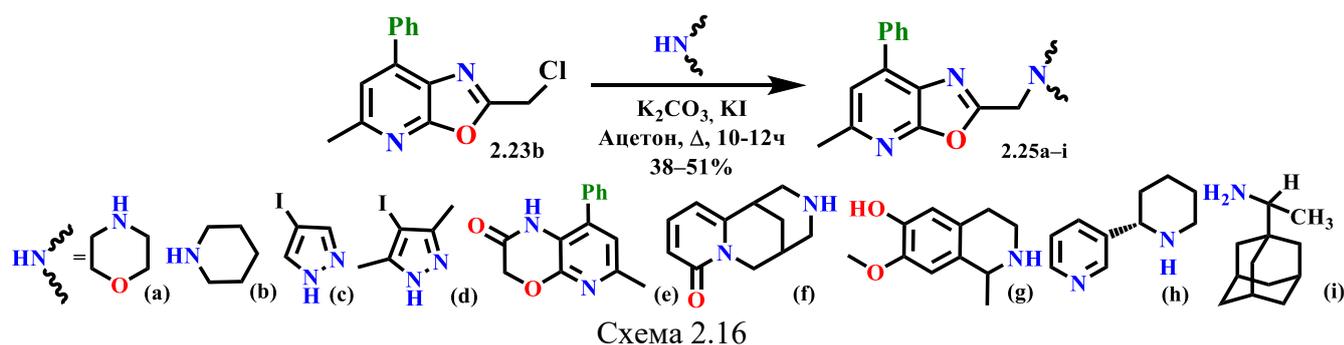
По оптимизированной методике [207] мы провели циклизацию и с 2-хлор-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамидом **2.18** с добавлением избытка  $\text{POCl}_3$  и  $\text{P}_2\text{O}_5$  с получением соответствующего 2-(хлор)-5-метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.23c** (Схема 2.15).

Рисунок 2.15 – Пространственное строение молекулы **2.23c**

Полученные 2-(хлорметил)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.23b,c** представляют собой хорошо кристаллизующиеся кристаллы бесцветного и светло-бежевого цвета, легко растворимые почти во всех органических растворителях, кроме углеводородов. Структура полученных соединений была доказана с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии (Приложение А, Рисунок А.11), а пространственное строение оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.23c** и дополнительно проведенным РСА (Рисунок 2.15).

Далее мы изучили нуклеофильное замещение атома хлора в оксазоло[5,4-*b*]пиридине **2.23b** на амины в реакциях с морфолином, пиперидином, 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амином (действующее вещество лекарственного противовирусного препарата римантадин), 4-

иодпиразолом, 4-иод-3,5-диметилпиразолом и 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оном, а также с природными алкалоидами – цитизин, анабазин, сальсолин [204,207]. Нуклеофильное замещение проводили при нагревании в ацетоне в присутствии поташа и каталитических количеств KI. Выходы продуктов **2.25a–i** составили 38–51% (Схема 2.16). Проведение реакции в ДМФА хоть и значительно сокращало время реакции (с 10–12 до 3 ч), но сопровождалось образованием побочных продуктов (по данным ТСХ). Алкилирование первичных аминов сопряжено с протеканием побочных реакций, возможно, связанных с разложением оксазолового цикла.



Полученные соединения **2.25a,c–i** представляют собой кристаллические вещества бежевого или светло-бежевого цвета (**2.25b** – не кристаллизующееся масло), легко растворимые в большинстве органических растворителях и частично в гексане при нагревании. Структуры полученных соединений **2.25a–i** были подтверждены спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и соединение **2.25e** – масс-спектрометрией высокого разрешения с выявлением молекулярного иона, соответствующего брутто-формуле соединения **2.25e** –  $[\text{M}]^+ = 462.1688 (\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4)^+$ .

При спектральном  $^1\text{H}$  ЯМР исследовании установлено, что в спектре соединения **2.25a** отчетливо регистрируются пять ароматических протонов фенильного заместителя в области 7.45 – 8.06 м.д. Ароматический протон Н-6 пиридинового кольца проявляется узким синглетом при 7.39 м.д. Метиленовые протоны резонируют узким синглетом в области 3.93 м.д, что свидетельствует об их полной эквивалентности (Приложение А, Рисунок А.12). В сравнении с химсдвигом метиленовых протонов исходного соединения **2.23** при замене хлора на морфолин, они смещаются от 4.74 м.д. до 3.93 м.д. Протоны морфолинового кольца регистрируются двумя триплетами в области сильного поля при 2.72 и 3.76 м.д.

Таким образом, нами впервые на основе *N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамида **1.44b** и 2-хлор-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамида **2.18** получены соответствующие 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенил- и (4-тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.23b,c**. С полученным 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридином **2.23b** была проведена реакция нуклеофильного

замещения аминами для синтеза ранее не описанных в литературе *N*-замещенных 2-аминометилпроизводных оксазоло[5,4-*b*]пиридина [203, 204].

## 2.9 Исследование реакции 2-(хлорметил)-5-метилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов с 4-фенилпирролидин-2-оном

Известно, что широко используемые в медицинской практике лекарственные ноотропные препараты «пирацетам» и «фонтурацетам» имеют структуру амида *N*-пирролидинуксусной кислоты (Рисунок 2.16).

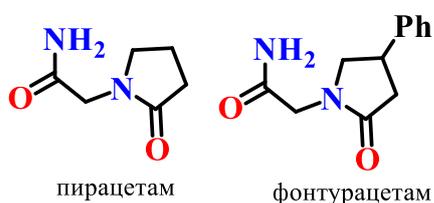


Рисунок 2.16 – Структурные формулы известных ноотропных препаратов «пирацетам», «фонтурацетам»

В связи с этим, для нас представлял интерес получить аналогичные структуры, используя в реакции замещения 4-фенилпирролидин-2-он и доступные для нас 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенил- и (4-тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.23b,c** [208] (Схема 2.17).

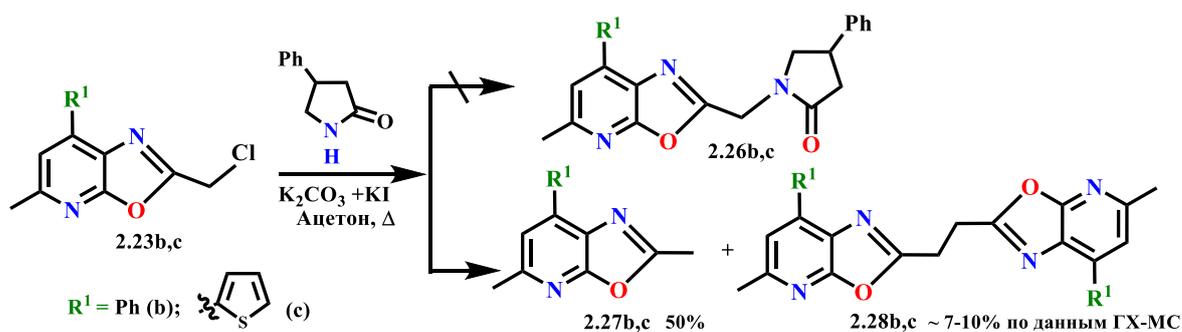


Схема 2.17

Реакцию нуклеофильного замещения атома хлора в 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенил- и (4-тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридинах **2.23b,c** на 4-фенилпирролидон проводили по классической схеме в среде абсолютного ацетона с добавлением поташа и каталитического количества иодида калия. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии, а также отбором проб реакционной смеси через определенные промежутки времени и их анализ методом хромато-масс-спектрометрии.

Анализ реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии, а также продуктов, выделенных дополнительно колоночной хроматографией и охарактеризованных с помощью ЯМР-спектроскопии и РСА, свидетельствует об отсутствии продуктов реакции нуклеофильного замещения в данных условиях, что связано, вероятно, с низкой основностью амидного атома азота пирролидинового фрагмента.

Так, анализ реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии показал, что через 3 ч кипячения помимо исходных реагентов, было обнаружено образование нового соединения **2.27b** (около 34%) с временем удерживания  $t_R = 10.74$  мин и молекулярным ионом  $[M]^+ = 224.05$  (Рисунок 2.17).

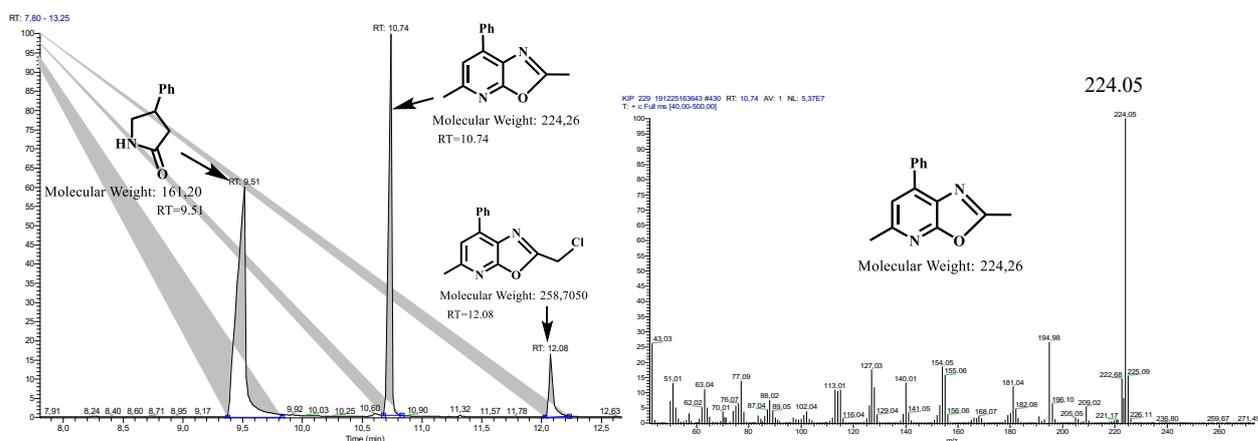


Рисунок 2.17 – Общая хроматограмма реакционной смеси (через 3 ч) (слева) и масс-спектр (справа) соединения **2.27b** с  $[M]^+ = 224.05$  ( $t_R=10.76$ )

Дальнейшее кипячение реакционной смеси, по данным хромато-масс-спектрометрии, привело к полной конверсии исходного 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.23b** и к увеличению процентного содержания 2,5-диметил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.27b** до 50% (Рисунок 2.18).

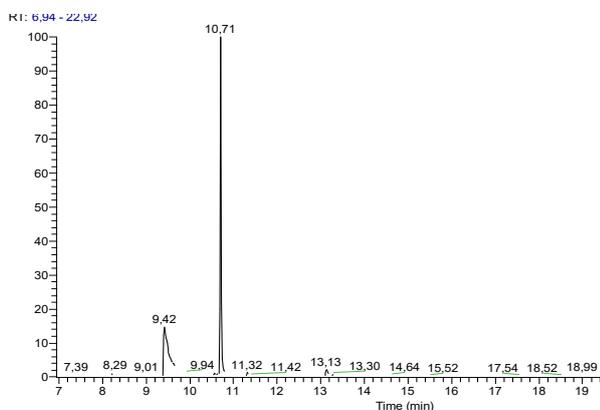


Рисунок 2.18 – Общая хроматограмма реакционной смеси после 12 ч  
После соответствующей обработки реакционной смеси, подбора сорбента (оксид

алюминия) и элюента (гексан-этилацетат, 3:1), нами помимо основного мажорного продукта реакции **2.27b** с небольшим выходом (~5%) были выделены также игольчатые монокристаллы с голубым отливом, рентгеноструктурный анализ которых показал, что это продукт бис-замещения исходного субстрата **2.23b** и идентифицированный как **2.28b** (Рисунок 2.19). Аналогичные результаты были получены и с другим тиофеновым аналогом **2.28c**.

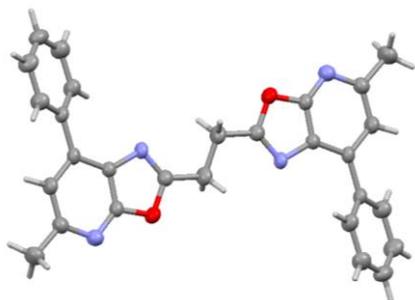


Рисунок 2.19 – Пространственное строение молекулы **2.28b**

Образование данного соединения **2.28b** было зафиксировано в последующих реакциях и хромато-масс-спектрометрией. Образование производных 2,5-диметил-оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.27b,c** было нами доказано и встречным синтезом, исходя из ацетамидов **2.29b,c**, описанным ранее на единичном примере **2.29b** также в работе [209] по схеме 2.18.

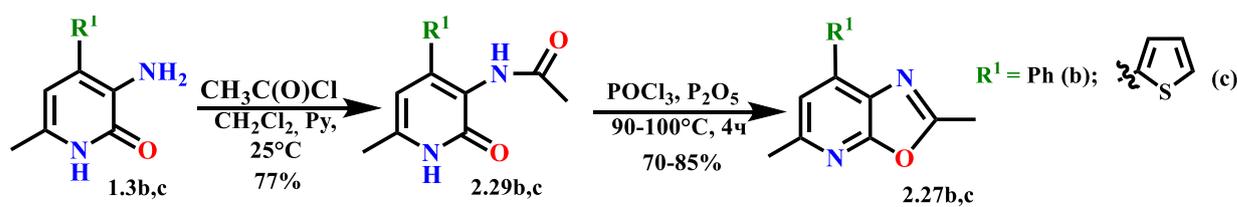
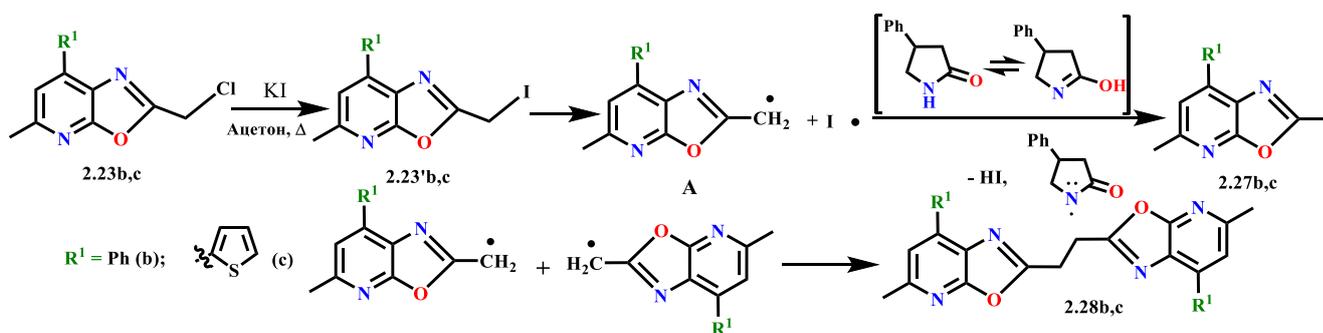


Схема 2.18

В литературе приводится способ получения одностадийным методом аналогичного производного **2.27b**, заключающийся во взаимодействии 3-аминопиридин-2(1*H*)-она с реагентом Вильсмейера или ортоформиатом в присутствии каталитического количества пиридиниевой соли *para*-толуолсульфоокислоты [209].

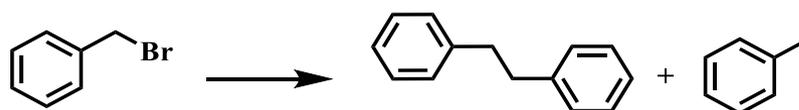
Следует отметить, что производные 2,5-диметил-оксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.27b,c** обладают весьма яркой голубой люминесценцией при облучении растворов (или даже в кристаллическом виде) УФ-светом (365 нм).

Анализ полученных результатов, а также поиск аналогичных литературных данных, показал нам, что, при попытке нуклеофильного замещения атома хлора в 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенил- и (4-тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридинах **2.23b,c** на 4-фенилпирролидон, у нас реализовался ряд радикальных реакций, включающий образование устойчивого радикала оксазоло[5,4-*b*]пиридина **A** при гомолитическом отрыве атомарного хлора. Образовавшийся радикал присоединяет протон от любого протонсодержащего соединения (растворитель, пирролидон), образуя 2,5-диметил-оксазоло[5,4-*b*]пиридин **2.27b,c**, а рекомбинация двух радикалов **A** приводит к минорному продукту **2.28b,c** (Схема 2.19):



Образование 2,5-диметил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.27b,c** и его биспроизводных **2.28b,c** нами также обнаружено при длительном стоянии хлороформных растворов 2-(хлорметил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.23b,c** в кварцевом стакане при солнечном освещении, либо под воздействием УФ-лампы с  $\lambda=365\text{nm}$ , что подтверждает общий радикальный механизм реакции. Роль фенилпирролидона в данной реакции отводится либо в качестве донора протона, либо возможного источника и переносчика радикалов (по типу устойчивых нитроксильных радикалов), т.к. он может легко стабилизировать неспаренный электрон в результате резонансных форм лактам-лактимной перегруппировки.

В литературе приводятся работы по получению, например, дифенилэтана, исходя из бромтолуола и некоторых металлических или металлоорганических катализаторов [210] (Схема 2.20).



Таким образом, нами впервые установлены некоторые закономерности протекания радикальных реакций 2-(хлорметил)-оксазоло[5,4-*b*]пиридинов с 4-фенилпирролидоном, приводящие к образованию 2,5-диметилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.27b,c** и их биспроизводных **2.28b,c**.

## 2.10 О реакции ацилирования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов ангидридами дикарбоновых кислот

Для получения и изучения новых примеров реакции циклизации амидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в оксазоло[5,4-*b*]пиридины, нами были выбраны циклические

ангидриды дикарбоновых кислот. Предполагалось, что при проведении реакции ацилирования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3a-c** с циклическими ангидридами дикарбоновых кислот будут получены моноамиды с остатком карбоксильного линкера. После активации карбоксильной группы с последующим аминолизом 3-аминопиридин-2(1*H*)-оном можно получить далее диамиды соответствующих кислот, которые с успехом можно зациклизовать в соответствующие биспроизводные оксазоло[5,4-*b*]пиридинов.

С этой целью мы провели реакцию 3-аминопиридонов **1.3a-c** с янтарным, малеиновым, глутаровым, фталевым ангидридами по схеме 2.21. Реакцию проводили в среде уксусной кислоты при кипячении с применением вначале небольшого избытка ангидрида. Затем через час в реакционную смесь добавлялся еще четырехкратный избыток ангидрида [211].

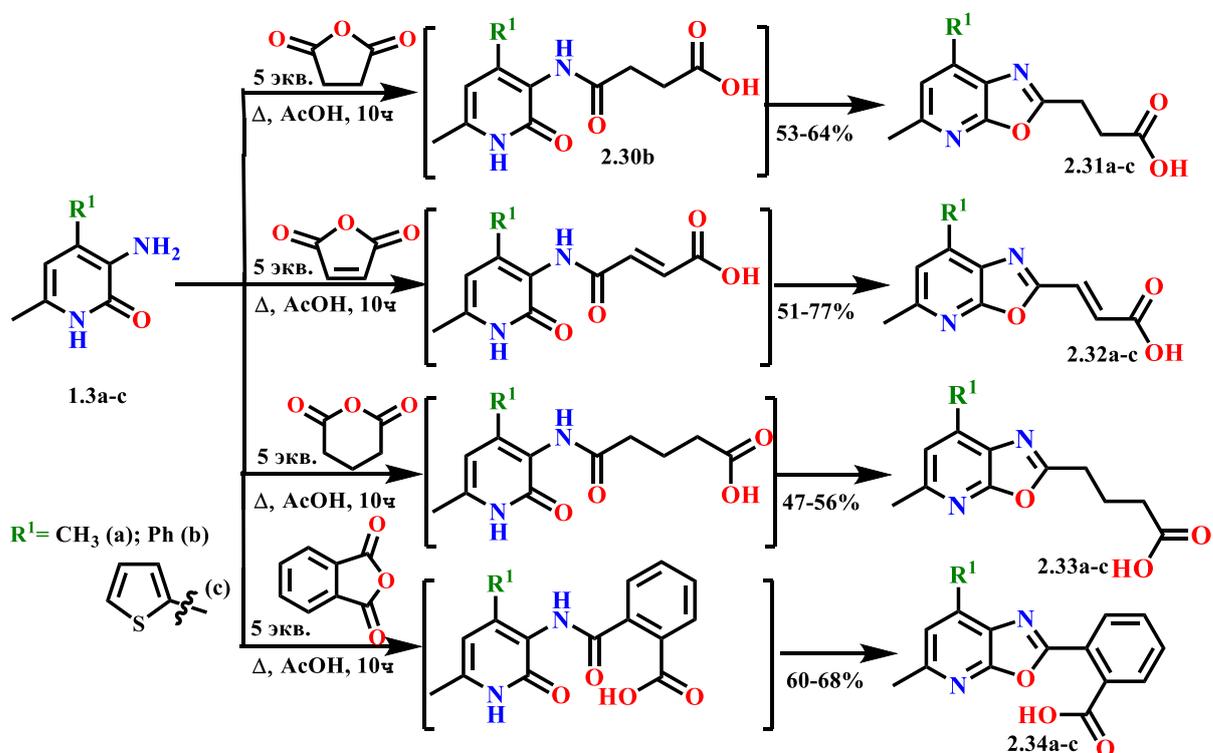


Схема 2.21

Анализ выделенного продукта реакции аминопиридона **2.31b** с янтарным ангидридом методом масс-спектрометрии высокого разрешения показал, что целевой продукт имеет пик молекулярного иона не  $[M^+] = 300$ , как у ожидаемого нами моноамида **2.30b**, а  $[M]^+ = 282.3573$  т.е. на 18 а.е.м. меньше, что соответствует потере одной молекулы воды. Исходя из чего нами было сделано предположение, что в условиях избытка ангидрида произошла циклизация моноамидной части в соответствующий оксазолопиридин **2.31b**.

Образование оксазолопиридина **2.31b** было также нами однозначно доказано и проведенным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектральным исследованием, которое показало, что в спектре отсутствует синглет амидного NH протона. Зафиксировано небольшое смещение протона Н-5,

регистрирующегося у исходного 3-аминопиридоны **1.3b** синглетом при 5.98 м.д., до 6.13 м.д., что косвенно подтверждает ароматизацию конденсированного пиридинового кольца. Также в спектре присутствуют характерные мультиплеты в виде двух дублет дублетов двух алифатических метиленовых групп в области 2.57 и 2.76 м.д. В самом слабом поле проявляется синглетом кислый протон карбоксильной OH- группы в области 12.20 м.д. (Приложение А, Рисунок А.13). Аналогичным образом протекают реакции между 3-аминопиридоны **1.3a-c** с малеиновым, глутаровым и фталевым ангидридами [211].

В литературе приводится лишь один пример аналогичного способа получения оксазолопиридинов основанный на взаимодействии 2-амино-3-гидроксипиридина с бензойным ангидридом [212] (Схема 2.22).

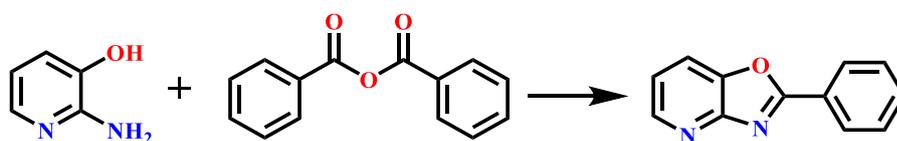


Схема 2.22

Вероятно, моноамид, образующийся на первой стадии под действием избытка ангидрида, выступающего в данном случае хорошим дегидратирующим агентом, претерпевает внутримолекулярную циклизацию следующим образом (Схема 2.23). При этом происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение гидроксильной группы лактимной формы пиридоны к амидному карбонилу с последующим отщеплением воды [211].

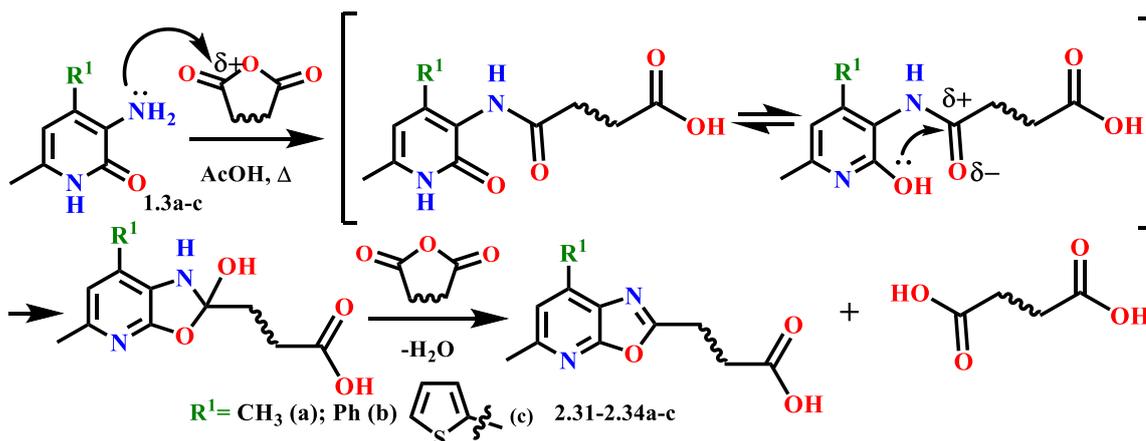


Схема 2.23

Следует отметить, что ранее все описанные нами успешные попытки провести циклизацию амидов на основе 3-аминопиридоны, описанные в главе 2.8, заключались в применении оксихлорида фосфора [202, 204].

Таким образом, обнаруженная нами реакция 3-аминопиридоны с ангидридами

дикарбоновых кислот одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.31-2.34а-с** с наличием кислотного карбоксильного линкера, который не только потенциально увеличит водорастворимость соединений для последующих биоиспытаний, но и позволит далее проводить всевозможные модификации структуры.

## 2.11 Синтез диацильных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их циклизация в оксазоло[5,4-*b*]пиридины

Одной из актуальных задач современной органической химии является поиск новых практически полезных соединений, которые могут быть использованы в качестве потенциальных комплексообразователей, люминофоров, биомаркеров и т.д. В этом плане для нас представлял интерес синтез новых сопряженных соединений с базовой оксазоло[5,4-*b*]пиридиновой структурой.

В статье [91] было показано, что 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1.3а-с** при нагревании с полуторакратным избытком диэтилоксалата при температуре 150°C в течение 3-4 ч образуют соответствующие диамиды **2.35а,б** (Схема 2.24). И только в работе [45] на единичном примере было показано, что полученный диамид **2.35б** можно с успехом зациклизовать в соответствующий бисоксазоло[5,4-*b*]пиридин **2.36б** (Схема 2.24). В то же время оказалось, что оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.27а,с** и бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.28а,с** обладают заметной люминесценцией голубого цвета при облучении их растворов УФ-светом (365 нм).

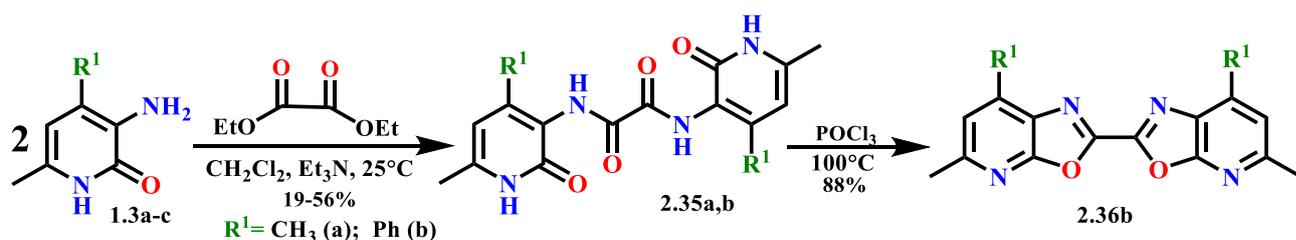


Схема 2.24

Для изучения других примеров циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины и комплексного исследования люминесцентных свойств целевых продуктов, нами на основе дихлорангидрида пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты и 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3а-с** были получены соответствующие диамиды **2.37а-с**. Реакцию проводили при комнатной температуре в инертном растворителе (дихлорметан) в присутствии ТЭА (Схема 2.25).

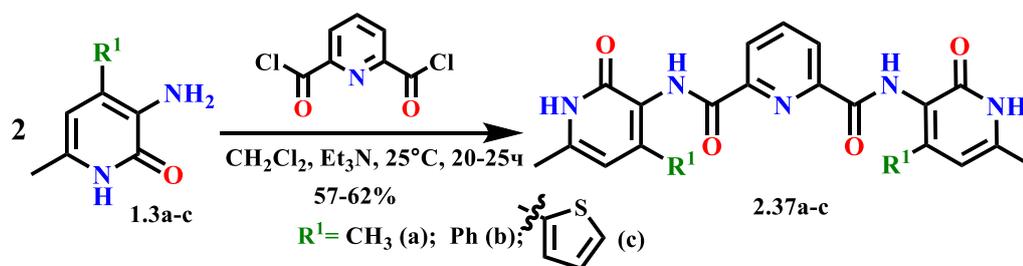


Схема 2.25

Поскольку диамиды **2.37a-c** являются аналогами хорошо описанных в литературном источнике [93] бензамидов (Схема 1.15), нами по аналогии была осуществлена попытка получения на их основе замещенных по пиридиновому кольцу 2,2'-бисоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.38a-c** [213, 214]. Установлено, что при нагревании диамидов **2.37a-c** в течение 5 ч с оксихлоридом фосфора происходит их циклизация в симметричные бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.38a-c** (Схема 2.26).

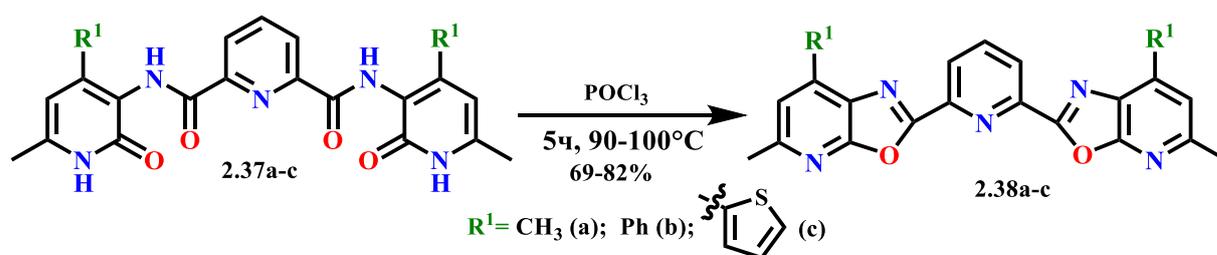


Схема 2.26

Полученные продукты представляют собой слегка окрашенные в бежевый цвет мелкокристаллические порошки. В отличие от исходных диамидов **2.37a-c**, бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.38a-c** обладают лучшей растворимостью в органических растворителях (диоксан, ацетон, этилацетат, хлороформ). Также полученные бисоксазолопиридины **2.38a-c** в растворах при облучении УФ-светом обладают видимой люминесценцией в диапазоне от голубого до фиолетового цвета.

Состав и строение синтезированных веществ подтверждены данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.38a** помимо исчезновения сигналов амидных протонов, фиксируется значительное смещение протонов при Н-5 и Н'-5 в слабое поле от 6.10 м.д. (для исходного диамида **2.37a**) до 7.79 м.д. вследствие ароматизации пиридинового кольца (Приложение А, Рисунок А.14, А.15).

Таким образом, на основе диамида **2.37a-c** были получены продукты их циклизации 2,6-бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.38a-c**, которые могут быть использованы в качестве потенциальных комплексообразователей и люминофоров.

## 2.12 Синтез и химическая модификация производных монотиооксамидов на основе 3-аминопиридин-2-(1*H*)-оносов

В литературе [112-115] приводятся методы получения монотиооксамидных производных на основе простейших хлорацетанилидов. Полученные соединения служат удобными синтонами для синтеза более сложных *S,N*-содержащих гетероциклических структур. Наличие атома серы в структуре органических соединений отвечает за их высокую физиологическую активность, а также приводит к снижению токсичности, вследствие легкой окисляемости ее производных в организме.

С целью введения в структуру производных 3-аминопиридона новой фармакофорной группы мы осуществили попытку синтеза монотиооксамидных производных **2.40** по описанной в литературе методике [113]. Реакцию проводили смешением диметилформамидного раствора соответствующего хлорацетамида **1.44a,b**, **2.18** с предварительно подготовленным раствором серы в ДМФА и морфолине [215] (Схема 2.27).

Было установлено, что протекание данной реакции осложняется возможной циклизацией исходных хлорацетамидов или соответствующих пиридиниевых солей в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **1.45a,b**, **2.19**, описанные нами ранее на Схемах 1.14 и 2.13. Оптимизация методики проведения реакции, заключающаяся в предварительном растворении хлорацетамида **1.44a,b**, **2.18** в пиридине (через стадию образования пиридиниевой соли **2.39a-c**), позволило нам немного увеличить выход целевого продукта от начальных 15-20% до 56-75% (Схема 2.27).

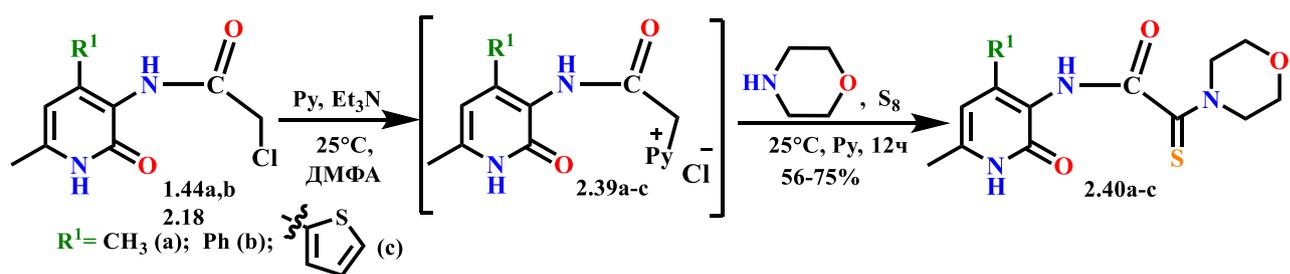


Схема 2.27

Образование монотиооксамидных производных **2.40a-c** доказано ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией. В ходе спектральных исследований  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, в том числе двумерных экспериментов НМQC и НМBC, был установлен весьма интересный факт. Так, например, сигналы метиленовых протонов морфолинового кольца в соединениях **2.40a,c** регистрируются одинаково – два уширенных синглета при 4.04 и 4.16 м.д. (неэквивалентные протоны (*N*-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ )) и уширенным синглетом (протоны  $\text{O}(\text{CH}_2$ ) $_2$ ) при 3.72 м.д., что свидетельствует об

неэквивалентности пары метиленовых протонов, связанных с атомом азота (Приложение А, Рисунок А.16). Вероятно, это связано с электронным и пространственным действием тионной и амидной групп, которые влияют также на значительное смещение протонов  $N(CH_2)_2$  групп в более слабое поле, чем сигнал протонов  $O(CH_2)_2$ -групп применительно к другим, не содержащим акцепторных групп, простым *N*-замещенным производным морфолина. А вот в спектре  $^1H$  ЯМР соединения **2.40b** метиленовые протоны морфолинового фрагмента регистрируются отдельными четырьмя уширенными триплетами в области 3.59 м.д. ( $O(C_aH_2)$ ), 3.66 м.д. ( $O(C_bH_2)$ ), 3.93 м.д. ( $N(C_cH_2)$ ) и 4.04 м.д. ( $N(C_dH_2)$ ). Данная неэквивалентность проявляется и в спектре  $^{13}C$  ЯМР. Причем разница в химсдвигах сильнее проявляется для углеродов  $-N(C_cH_2)$  и  $-N(C_dH_2)$  групп (до 5 м.д.) и незначительно для  $O(C_aH_2)$  и  $O(C_bH_2)$  групп (~0.7 м.д.) [215] (Приложение А, Рисунок А.17).

Синтетические подходы, основанные на превращении амидной и тиоамидной групп монотиооксамидов, являются перспективными в создании широкого ряда соединений. Так, замена морфолина гидразин-гидратом позволила нам синтезировать незамещенный тиогидразид оксаминовой кислоты. Реакцию переамидирования проводили избытком гидразин-гидрата при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение суток по схеме 2.28 [215]:

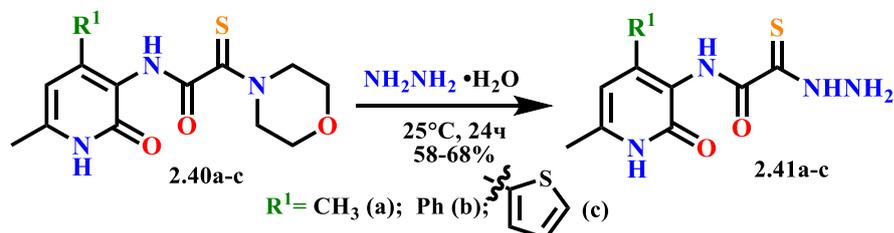


Схема 2.28

Структура соединений **2.41a-c** доказана данными ИК-, ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии.

Анализ  $^1H$  ЯМР спектров соединений **2.41a-c** показал отсутствие метиленовых протонов морфолинового остатка, а  $NH$  и  $NH_2$  протоны тиогидразидной группы проявляются в виде уширенных синглетов в области 12.00 и 6.28 м.д (Приложение А, Рисунок А.18).

Как уже говорилось, тиогидразиды оксаминовой кислоты, содержащие как тиогидразидные, так и амидные группы, обладают большим синтетическим потенциалом в получении различных биологически активных соединений, преимущественно производных 1,3,4-тиадиазола. Среди производных тиадиазола обнаружены соединения с разнообразной биологической активностью, такой как противосудорожная, противоопухолевая, противовирусная, противовоспалительная, антикоагулянтная, антибактериальная,

противогрибковая и противодиабетическая, что показывает значительную полезность тиадиазоловых каркасов в медицинской химии [129-137].

С целью расширения арсенала потенциально биологически активных веществ на основе синтезированных тиогидразидов **2.41a-c**, нами была осуществлена их химическая модификация под действием янтарного, глутарового, малеинового и фталевого ангидридов, а также некоторых галогенангидридов (хлорацетилхлорида, ацетилбромид, бензоилхлорида и трифторацетилхлорида) в соответствующие 1,3,4-тиадиазолы **2.42-2.49a-c** по описанной в литературе методике [216-218] (Схема 2.29).

Было установлено, что в результате реакции тиогидразидов **2.41a-c** с выбранными электрофилами (ангидриды дикарбоновых кислот и галогенангидриды) во всех примерах реализовывалась внутримолекулярная циклизация в производные 1,3,4-тиадиазола [215, 219].

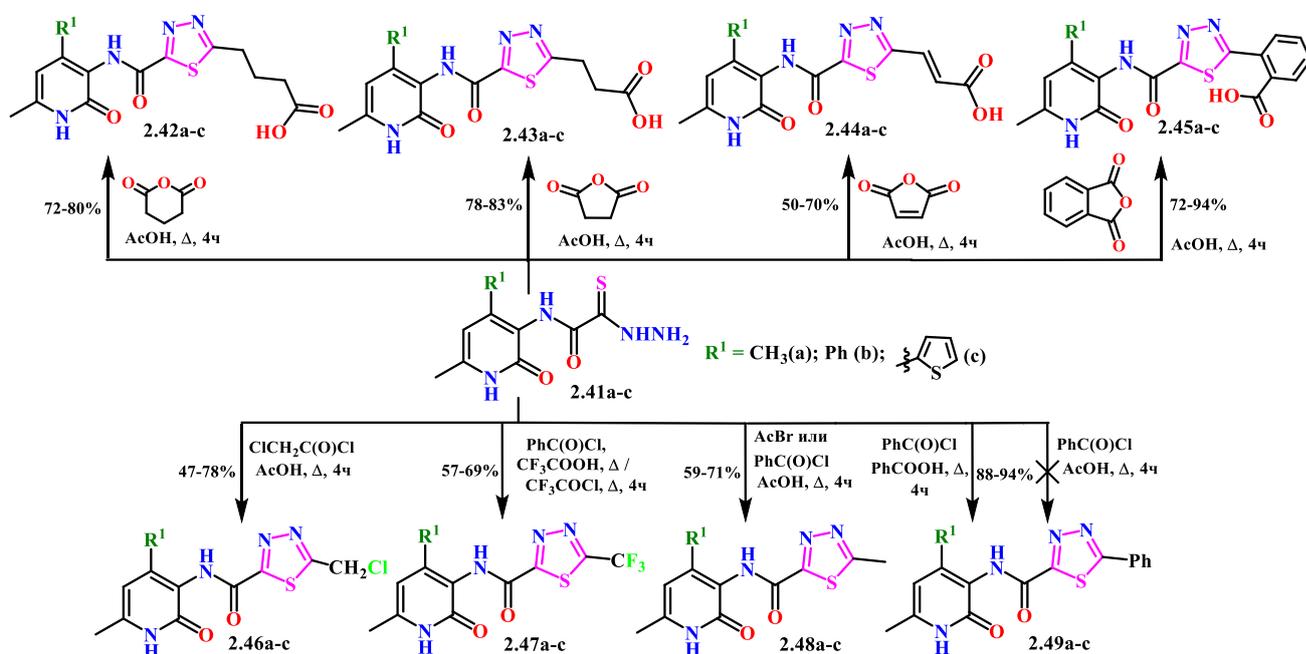


Схема 2.29

В реакции с бензоилхлоридом при нагревании в уксусной кислоте, нами был получен не ожидаемый 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид **2.49a-c**, а 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид **2.48a-c**, образующийся в результате взаимодействия с хлористым ацетилем по реакции переацилирования уксусной кислоты бензоилхлоридом (Схема 2.29). Соединения **2.49a-c** были получены также в результате взаимодействия тиогидразидов **2.41a-c** с бензоилхлоридом при нагревании в бензойной кислоте или в избытке бензоилхлорида.

С целью возможного увеличения липофильности синтезированных соединений и их пероральной биодоступности [220-222], нами была введена в структуру 1,3,4-тиадиазола трифторметильная группа. Реакцию проводили посредством кипячения тиогидразидов **2.41a-c** с

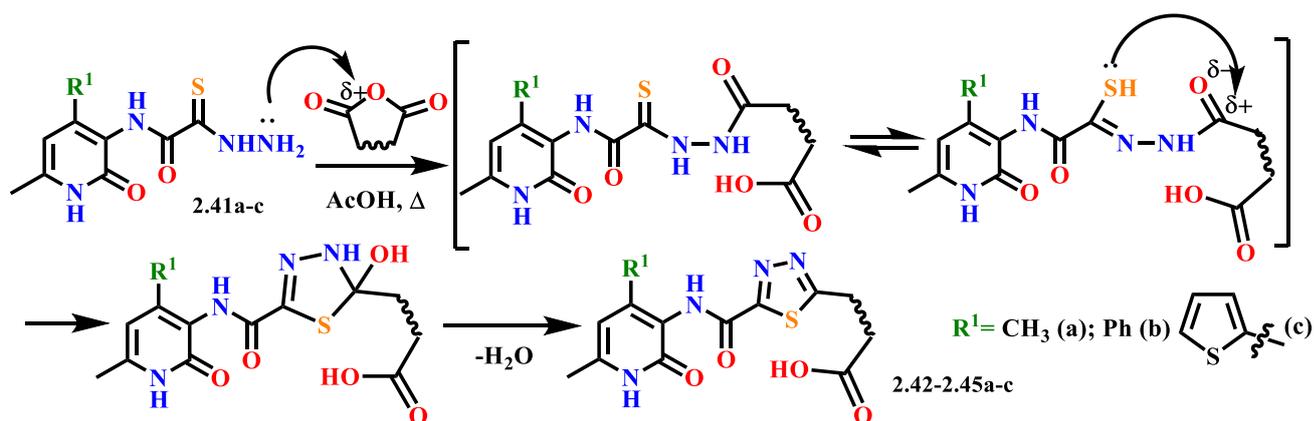
бензоилхлоридом в среде трифторуксусной кислоты. При этом также, как и в случае с предыдущим примером, в результате переацилирования трифторуксусной кислоты бензоилхлоридом образовывался хлорангидрид трифторуксусной кислоты, который и давал соответствующие 1,3,4-тиадиазолы **2.47a-c** (Схема 2.29).

Полученные производные 1,3,4-тиадиазола **2.42-2.49a-c** представляют собой бесцветные порошкообразные вещества, имеющие высокие температуры плавления.

Структуры всех синтезированных производных доказаны с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Анализ  $^1\text{H}$  ЯМР спектров соединений **2.42**, **2.43**, **2.46** показал наличие метиленовых протонов, которые резонируют соответственно синглетом ( $\sim 5.3$  м.д. для **2.46**) и двумя триплетами в области  $\sim 2.8$  и  $3.3$  м.д. (**2.42**, **2.43**) (Приложение А, Рисунок А.19). Остальные протоны проявляются в характеристических для них областях.

На схеме 2.30 представлен предполагаемый механизм циклизации тиогидразидов, основанный на нуклеофильном присоединении атомов азота  $\beta$ -гидразидного фрагмента и атома серы в тиольной форме по атому углерода карбонильной группы.



Образование 1,3,4-тиадиазолов **2.42-2.49a-c** согласуется с общими принципами ЖМКО Пирсона. Так, нуклеофильный фрагмент  $-\text{RNH}_2$  выступает в роли жесткого основания и соответственно атакует карбонильный углерод фрагмента  $-\text{R}-\text{C}=\text{O}$ , являющийся жесткой кислотой.

Кроме того, с целью дальнейшего изучения биоактивности, увеличения биодоступности и водорастворимости, а также возможного применения в качестве лекарственных препаратов на основе 1,3,4-тиадиазольных производных **2.42-2.45a-c** нейтрализацией водно-спиртовым раствором  $\text{KOH}$  были получены соответствующие калиевые соли (Схема 2.31) [219].

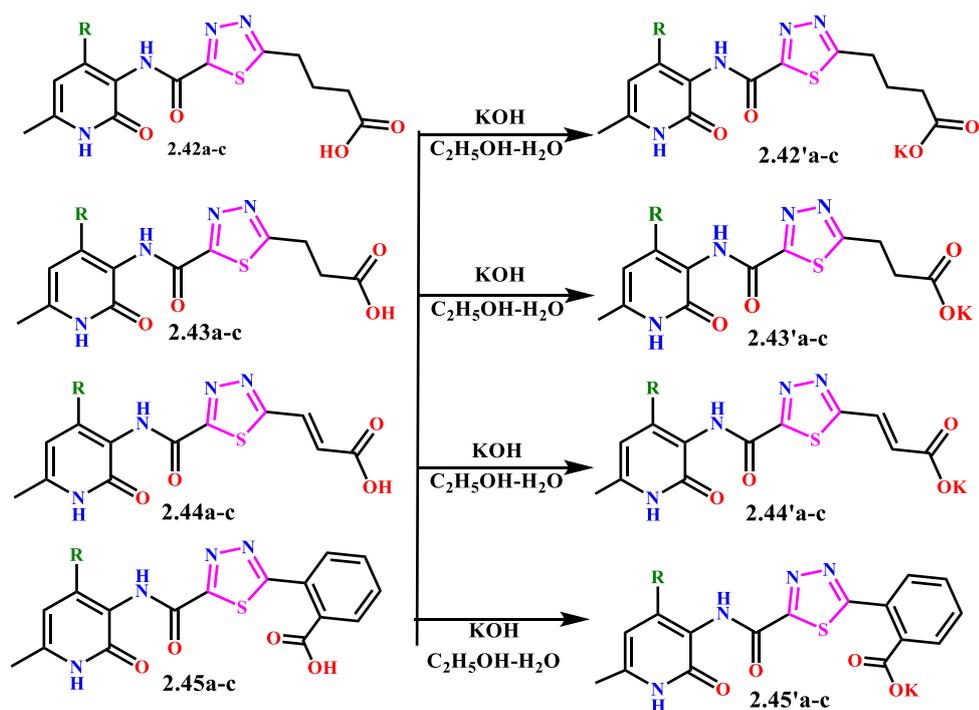


Схема 2.31

Таким образом, в результате реакции циклизации тиогидразидов оксаминовых кислот **2.41a-c** с соответствующими ангидридами и галогенангидридами нами был получен широкий ряд производных 1,3,4-тиадиазола **2.42-2.49a-c**. Наличие в структуре соединений кислотного линкера позволяет провести их дальнейшую модификацию для получения новых биологически активных соединений [215, 219].

### 2.13 Циклизация амидных производных 1,3,4-тиадиазолов в оксазоло[5,4-*b*]пиридины

Ранее нами было показано, что амидные производные 3-аминопиридонов достаточно гладко подвергаются циклизации в соответствующие оксазоло[5,4-*b*]пиридины под действием оксихлорида фосфора [207]. А поскольку синтезированные нами производные 1,3,4-тиадиазола **2.46a-c** по сути являются амидами 1,3,4-тиадиазолкарбоновой кислоты, нами были осуществлены попытки их циклизации под действием смеси хлорокиси фосфора и оксида фосфора в неописанные ранее сопряженные бигетероциклические системы – 1,3,4-тиадиазол-2-ил-оксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.50a-c** (Схема 2.32) [223].

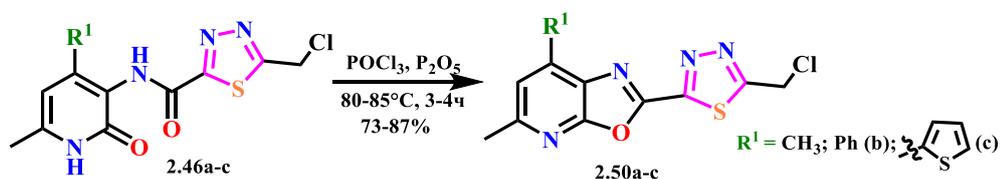


Схема 2.32

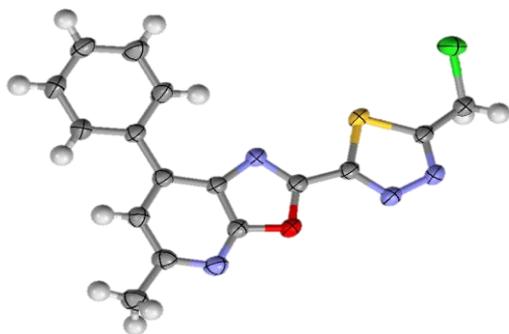


Рисунок 2.20 – Пространственное строение соединения **2.50b**

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений **2.50a-c** были подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. Пространственное строение соединения **2.50b** доказано также и дополнительно проведенным рентгеноструктурным анализом (Рисунок 2.20).

При спектральном  $^1\text{H}$  ЯМР исследовании установлено, что в спектре соединения **2.50b** отчетливо регистрируются пять ароматических протонов фенильного заместителя в области 7.49-

8.11 м.д. Протон Н-6 пиридинового кольца проявляется узким синглетом при 7.49 м.д. Метиленовые протоны резонируют узким синглетом в области 5.04 м.д., что свидетельствует об их полной эквивалентности. Смещение метиленовых протонов в более слабую область связано с наличием в структуре акцепторных групп (Приложение А, Рисунок А.20).

## 2.14 Синтез и исследование реакций циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онов

### 2.14.1 Синтез исходных тиомочевин изотиоцианатным способом

Как уже было сказано ранее, тиомочевинные производные обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как противоэпилептические, антидиабетические, антитуберкулезные и другие терапевтически активные вещества [149-153].

В связи с этим для нас представлял интерес включить в структуру 3-аминопиридоны, которые показали ранее высокую антирадикальную активность, новую фармакофорную тиомочевинную группу.

Основным лабораторным методом получения производных тиомочевин на основе различных аминов является изотиоцианатный метод, позволяющий достаточно гладко и с хорошими выходами проводить их синтез [156].

Ранее на кафедре Омского государственного университета были получены и описаны тиомочевинные производные на основе двух 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3a,b** [158, 224]. Было показано, что синтезированные производные обладают большим синтетическим потенциалом. В связи с этим, для дальнейшей химической модификации и создания новых функциональных производных нами на основе вышеуказанных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов были получены некоторые фенильные и ацильные тиомочевины (Схема 2.33) [225, 226].

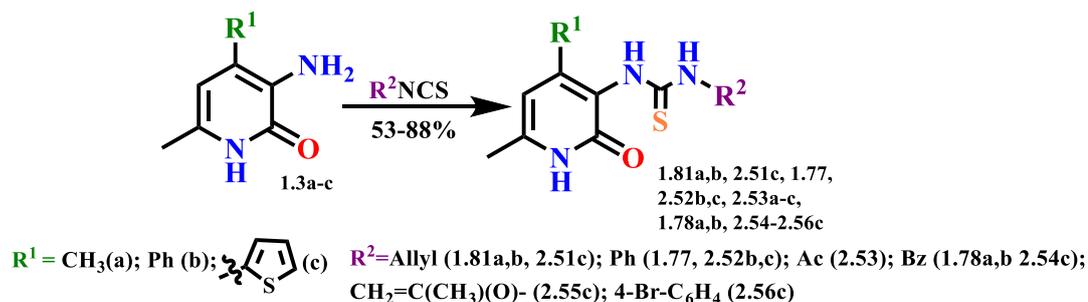


Схема 2.33

В случае получения фенилтиомочевин **1.77**, **2.52b,c** реакцию с 3-аминопиридоном проводили в среде смеси хлороформа и ДМФА при комнатной температуре, поскольку образующиеся фенилтиомочевины **1.77**, **2.52b,c** достаточно легко подвергаются внутримолекулярной циклизации, описанной нами далее в следующей главе.

Следует отметить, что ацильные тиомочевины **2.53-2.54a-c**, **2.55c** получали методом *in situ* (нагреванием соответствующих хлорангидридов и роданида аммония) без выделения полученных изотиоцианатов [225, 226].

Выделенные с хорошими выходами (70-80%) тиомочевинные производные представляют собой мелкокристаллические порошкообразные вещества белого или светло-бежевого цвета, умеренно растворимы в полярных органических растворителях (при нагревании). Строение полученных новых тиомочевинных производных подтверждено <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопией (Приложение А, Рисунок А.21).

С целью изучения возможной внутримолекулярной гетероциклизации метакрилоилтиомочевинного производного **2.55c** под действием основания, как это было описано в работах [158, 227], мы кипятили его в растворе 2-пропанола с добавлением морфолина. Было показано [202], что синтезированное соединение **2.55c** при нагревании в 2-пропаноле в течение 10 ч претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию в 1,3-тиазиновое производное **2.57** с выходом 53 %. Циклизация соединения **2.55c** в производное 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **2.57**, видимо, протекает вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы по электронно-дефицитному атому углерода при C=C связи (Схема 2.34).

Образование 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **2.57** подтверждено отсутствием в его ИК-спектре колебаний группы C=S в области 1511 см<sup>-1</sup>, проявляющихся у исходного соединения **2.55c**. В спектре <sup>1</sup>H ЯМР отсутствуют протоны при двойной связи =CH<sub>2</sub>, регистрирующиеся для соединения **2.55c** двумя синглетами при 5.74 и 6.05 м.д., а также синглет тиоуреидного N-H протона при 11.76 м.д. Кроме того, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР наблюдается расщепление метильных протонов -CH<sub>3</sub> на дублет при 1.19 м.д., свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым

СН-протоном тиазинового кольца, появляются сигналы метинового и метиленовых протонов 1,3-тиазинового кольца в виде мультиплетов и дублета дублетов, также свидетельствующих в пользу образования соединения **2.57** (Приложение А, Рисунок А.22).

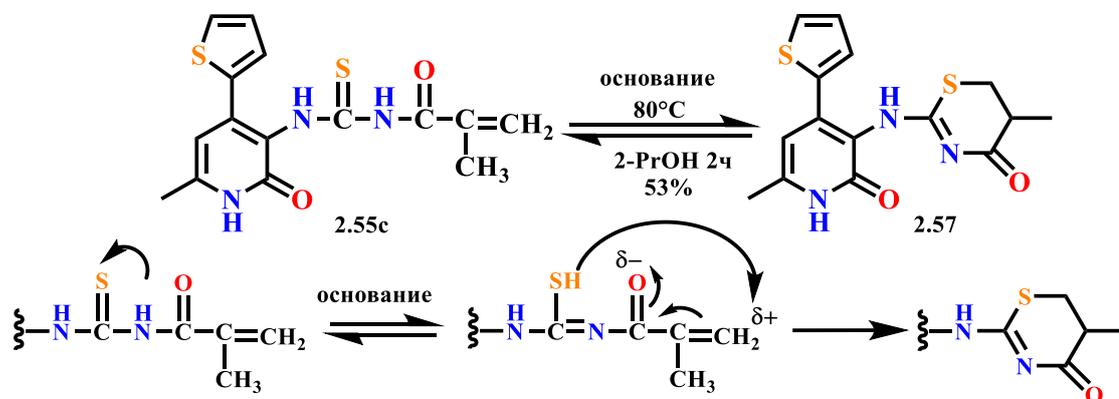


Схема 2.34

Таким образом, нами был осуществлен одностадийный синтез некоторых тиоурейдных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**, **1.78a,b**, **2.53-2.56a-c** и проведена внутримолекулярная гетероциклизация метакрилоилтиомочевинного производного с получением 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-4-она **2.57** [202, 225, 226].

### 2.14.2 Исследование реакций циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онов под действием различных биэлектрофилов

Как было показано нами ранее в литературном обзоре, производные 1,3-тиазолидин-4-она обладают широким спектром биологической активности. Пятичленный тиазолидиновый фрагмент, содержащий атомы азота и серы в цикле, является важным фармакофорным сегментом многих антибактериальных, противовирусных, пестицидных и других биологически активных препаратов [160-167].

В связи с этим, для нас представлял интерес включить в структуру 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1.3a-c**, обладающих высокой антирадикальной активностью, фармакофорную 1,3-тиазолидиновую структуру. С этой целью нами на основе аллилтиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1.81a,b**, **2.51c**, проведена реакция с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (Схема 2.35, метод А) [228].

Однако, при обработке реакционной смеси, нами неожиданно были выделены два продукта реакции, причем искомые 1,3-тиазолидиновые производные **2.58a,b** оказались минорным продуктом. В качестве мажорного продукта выделены производные 2-

аминоксазоло[5,4-*b*]пиридина **2.59a-c**, образующиеся в результате внутримолекулярной гетероциклизации тиомочевин **1.81a,b**, **2.51c** по предполагаемому механизму, приведенному на схеме 2.35.

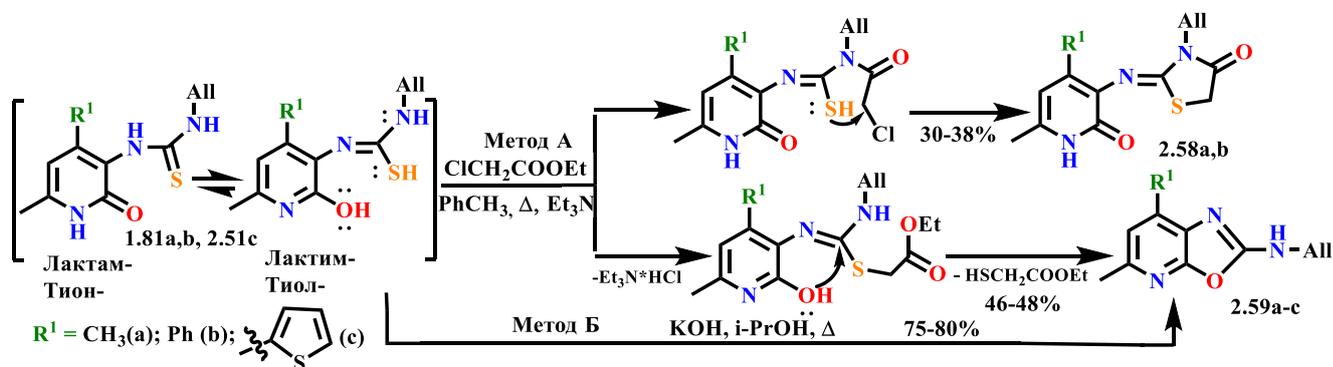


Схема 2.35

Образование как производных 2-аминоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.59a-c**, так и 1,3-тиазолидиновых производных **2.58a,b** доказано ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией и хромато-масс-спектрометрией.

Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.59a** помимо метильных и аллильных протонов исходного соединения **1.81a**, фиксируется смещение протона Н-5 в область 6.79 м.д., отсутствует *N*-H амидный протон и регистрируется уширенным синглетом аминный *N*-H протон при 5.61 м.д (Приложение А, Рисунок А.24). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  минорного продукта **2.58a** помимо метильных и аллильных протонов исходного соединения **1.81a**, не происходит смещения протона Н-5 (5.92 м.д.), сохраняется *N*-H амидный протон при 12.35 м.д., а также появляется четкий синглет метиленовых протонов S-CH<sub>2</sub> при 3.85 м.д. ЯМР  $^{13}\text{C}$  также подтверждает наличие всех имеющихся в структурах атомов углерода в их характеристических областях (Приложение А, Рисунок А.23).

Строение *N*-аллил-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амина **2.59b** было также доказано нами и проведенным дополнительно рентгеноструктурным анализом (Рисунок 2.21).

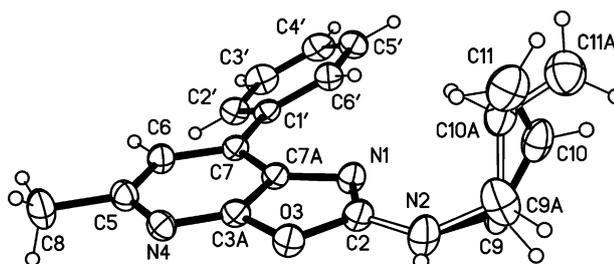


Рисунок 2.21 – Пространственное строение *N*-аллил-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амина **2.59b** (аллильная группа разупорядочена по двум положениям)

Следует отметить, что проведенный анализ Кембриджской базы структурных данных по

аналогичным структурам выявил всего 4 соединения с подобной близкой оксазоло[5,4-*b*]пиридиновой структурой, среди которых нет описанных кристаллических структур с аминогруппой во 2-м положении (Рисунок 2.22).

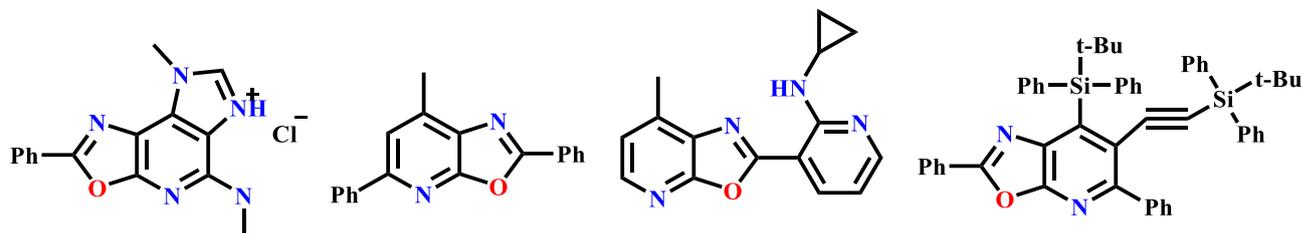


Рисунок 2.22 – Имеющиеся в Кембриджской базе структурных данных (CSD) соединения со структурой оксазоло[5,4-*b*]пиридина

Следует также отметить, что описанные в литературе немногочисленные аналогичные *N*-замещенные 2-аминоксазоло[5,4-*b*]пиридины типа **1.54** (Схема 1.16) обладают противовирусной активностью [108].

Для возможной проверки представленного на схеме 2.35 (метод Б) механизма реакции через промежуточные стадии переходов тион-тиольной и лактим-лактимной таутомерии с последующей нуклеофильной атакой гидроксигруппы по углероду тиольной группы с замыканием в оксазоловое кольцо и образованием производных 2-аминоксазоло[5,4-*b*]пиридинов, нами была проведена реакция тиомочевин **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**, **2.53a-c**, **1.78a,b**, **2.54c** со спиртовым раствором KOH (Схема 2.36, метод В), поскольку известно, что щелочная среда или добавка основания смещают равновесие таутомерии в сторону образования тиольной или лактимной форм. В этом случае, нами было зафиксировано образование с хорошими выходами вышеописанных 2-аминоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **2.59-2.60a-c** [227].

Структура полученных соединений была доказана с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

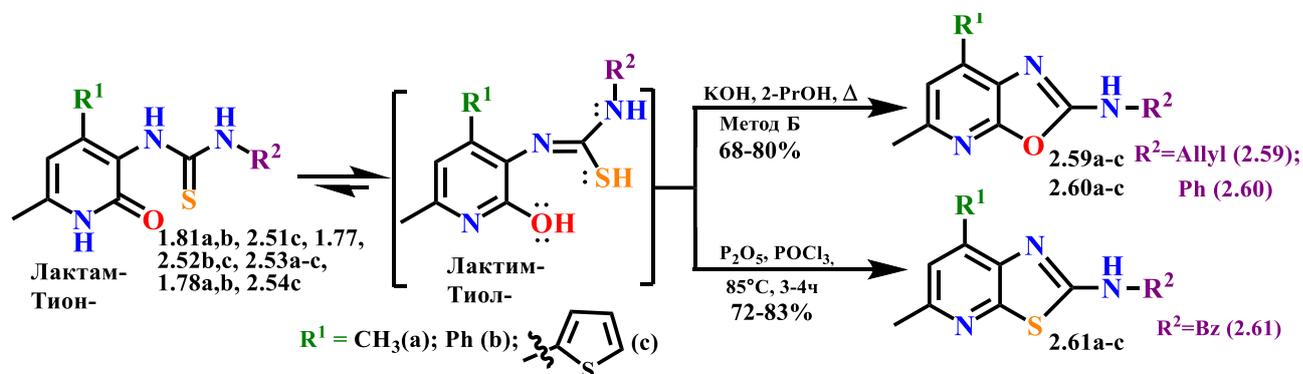
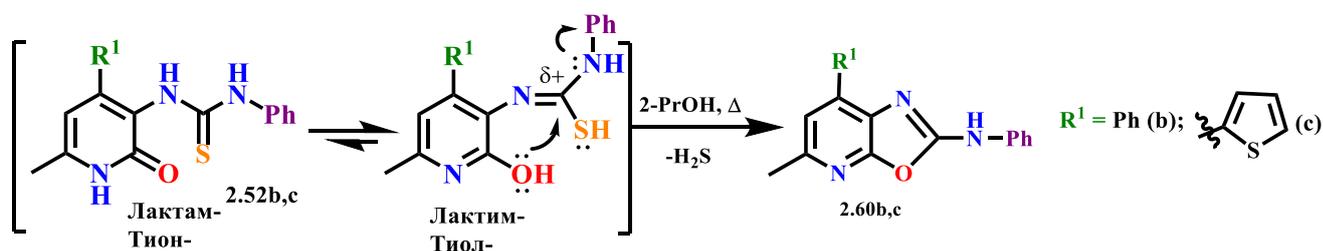


Схема 2.36

Оказалось, что, например, фенилтиомочевины **2.52b,c** на основе 3-амино-6-метил-4-

фенилпиридин-2(1*H*)-она **1.3b** и 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)-пиридин-2(1*H*)-она **1.3c** уже даже на стадии их получения в спиртовой среде без добавления щелочи (или при перекристаллизации из спирта) сразу же образуют соответствующие 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.60b,c** в результате внутримолекулярной циклизации образующейся на первой стадии фенилтиомочевины **2.52b,c** (Схема 2.37). Объяснение данного факта заключается, по-видимому, в том, что образующиеся фенилтиомочевины **2.52b,c** в полярном растворителе сильнее подвержены тион-тиольной и лактим-лактамной таутомерии за счет дополнительного сопряжения НЭП азота тиомочевинного фрагмента с ароматическим кольцом, приводящим к стабилизации промежуточных тиольных форм тиоуреидов **2.60b,c**.



Следует отметить, что при нагревании *N*-бензоильной **1.78a,b**, **2.54c** и *N*-ацетильной тиомочевин **2.53a-c** со спиртовым раствором щелочи не происходило образование целевых продуктов – оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, что вероятно связано с гидролизом ацильных фрагментов тиомочевин.

Для возможного протекания аналогичной реакции циклизации в случае бензоильных тиомочевин **1.78a,b**, **2.54c** нами была применена другая методика – нагревание с 10-ти кратным избытком оксихлорида фосфора и эквивалентным количеством пентаоксида фосфора (Схема 2.36). Однако, после обработки реакционной смеси и анализа состава методом ГХ-МС, нами было установлено, что ожидаемые нами 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины образуются лишь в качестве минорных продуктов (с содержанием 7-10%). В качестве мажорного продукта нами выделены и охарактеризованы индивидуально производные 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридина **2.61a-c** (Схема 2.36), т.е. продукты внутримолекулярного нуклеофильного замещения гидроксильной группы тиольным фрагментом (Приложение А, Рисунок А.25).

Таким образом, обнаруженный нами способ получения 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов из соответствующих тиомочевин (по схеме 2.36, метод Б) заметно выигрывает как по количеству стадий, так и по применению нетоксичных реактивов (по сравнению с описанным в литературе способом с применением тиофосгена по схеме 1.16).

Для возможного синтеза производных 1,3-тиазолидина на основе тиомочевин **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**, **2.53a-c**, **1.78a,b**, **2.54c** и предотвращения побочных реакций циклизации в

оксазолопиридины, нами был взят более жесткий биелектрофил – хлорангидрид хлоруксусной кислоты (Схема 2.38, метод В).

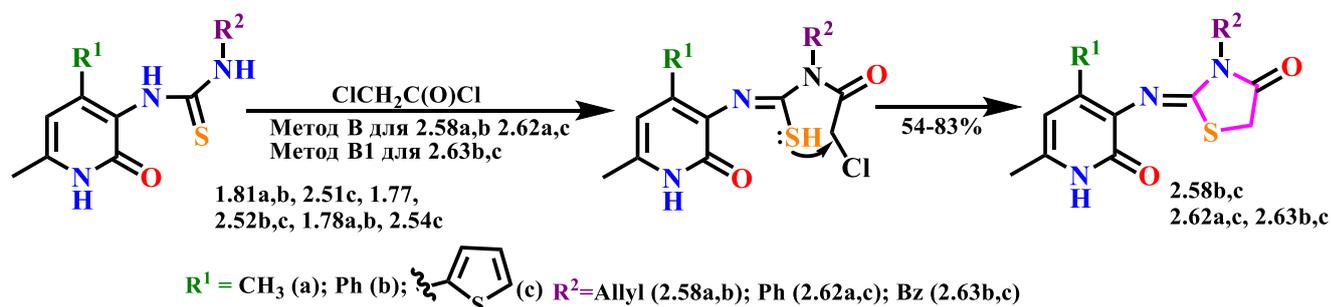


Схема 2.38

Реакцию циклизации тиомочевин **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**, **1.78a,b**, **2.54c** в 1,3-тиазолидиноны **2.58b,c**, **2.62a,c**, **2.63b,c** осуществляли при нагревании тиомочевинных производных **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**, **1.78a,b**, **2.54c** с хлорацетилхлоридом в среде хлористого метилена (для мочевин **1.81a,b**, **2.51c**, **1.77**, **2.52b,c**) или в уксусной кислоте (для мочевин **1.78a,b**, **2.54c**) (Схема 2.38, метод В). В результате были получены с хорошими и удовлетворительными выходами производные 1,3-тиазолидинона **2.58b,c**, **2.62a,c**, **2.63b,c**.

Полученные 1,3-тиазолидины **2.58b,c**, **2.62a,c**, **2.63b,c** были очищены перекристаллизацией, представляют собой кристаллические порошки с высокой температурой плавления. Структура была доказана с помощью ЯМР-спектроскопии и масс спектрометрии высокого разрешения.

Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  1,3-тиазолидинона **2.63b** протон Н-5 регистрируется в области 6.25 м.д., амидный N-H протон при 12.31 м.д. Примечательно, что метиленовые протоны S-CH<sub>2</sub> в соединении **2.63b**, в отличие от протонов в соединении **2.58b**, являются неэквивалентными и проявляются не синглетом, как в случае соединения **2.58b**, а двумя четкими дублетами при 4.07 м.д. и 4.22 м.д.

Таким образом, нами было показано, что в зависимости от применяемых условий реакции и реагентов, тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1H)-она обладают тринуклеофильными свойствами и могут реагировать с биелектрофильным реагентом (этиловым эфиром хлоруксусной кислоты) по двум направлениям, приводящим к продуктам внутримолекулярной циклизации с образованием двух соответствующих продуктов: производных 1,3-тиазолидинонов и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина. Направление реакции зависит от возможной лактим-лактамнои и тион-тиольной таутомерии исходных тиомочевин, промежуточных продуктов N-ацилирования или S-алкилирования, что согласуется с общей концепцией ЖМКО.

Кроме того, установлено, что *N*-аллил- и *N*-фенилтиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она могут претерпевать внутримолекулярную циклизацию в 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины **2.59-2.60а-с** под действием основания (спиртового раствора щелочи) либо просто при кипячении в спирте. В свою очередь *N*-бензоилтиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она подвергаются аналогичной внутримолекулярной циклизации только под действием смеси оксихлорида и оксида фосфора. Причем в данной реакции 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины образуются лишь в качестве минорных продуктов (содержание 7-10%). В качестве мажорного продукта были выделены производные 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридина **2.61а-с**.

### 2.15 Молекулярный докинг

Процесс открытия нового лекарственного препарата является сложной задачей и современные подходы, в основном, основаны на биологическом подходе *in silico* (компьютерное моделирование). Одним из наиболее популярным в последние годы стал новый компьютерный метод – метод молекулярного докинга. Данный метод позволяет рассчитать оптимальное расположение изучаемой молекулы (лиганда) относительно интересующей мишени рецептора (белка) для образования стабильного комплекса и, по сути, предсказать возможное их взаимодействие [229]. Предпочтительное расположение определяется с учетом скрининговых функций и может быть применено для прогнозирования силы связи или аффинности между лигандом и белком. Основная цель молекулярного докинга заключается в компьютерном моделировании процесса молекулярной идентификации и достижении оптимальной конформации с минимальной свободной энергией всей системы. Докинг широко применяется для прогнозирования способности потенциальных лекарственных препаратов связываться с целевыми белками для оценки их активности и аффинности, что играет важную роль в процессе разработки и создания лекарственных препаратов [230]. Применение компьютерных технологий в поиске и разработке лекарственных препаратов получает все большую популярность и признание.

Таким, образом, молекулярный докинг является важной областью в поиске новых биологически активных соединений в медицинских исследованиях, а его возможности находят применение в структурно-ориентированном дизайне лекарств и биохимических исследованиях.

### 2.15.1. Молекулярный докинг 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1H)-онов по биомишеням на цитопротекторную активность

Для оценки предполагаемой цитопротекторной активности ранее синтезированных производных **2.6a,b,f-h,j,l,m** (Рисунок 2.23) нами был применен метод молекулярного докинга [194, 229]. В качестве белка-мишени был выбран рецептор фермента оксидоредуктазы (идентификатор PDB: 4KEW) [231], принимающий непосредственное участие в каталитических процессах биологического окисления. Для рецептора фермента оксидоредуктазы (PDB: 4KEW) использовали координаты сетки активного центра ( $X = 14,1084$ ,  $Y = 19,9038$  и  $Z = 9,73737$ ; размер  $26 \times 20 \times 20 \text{ \AA}$ ).

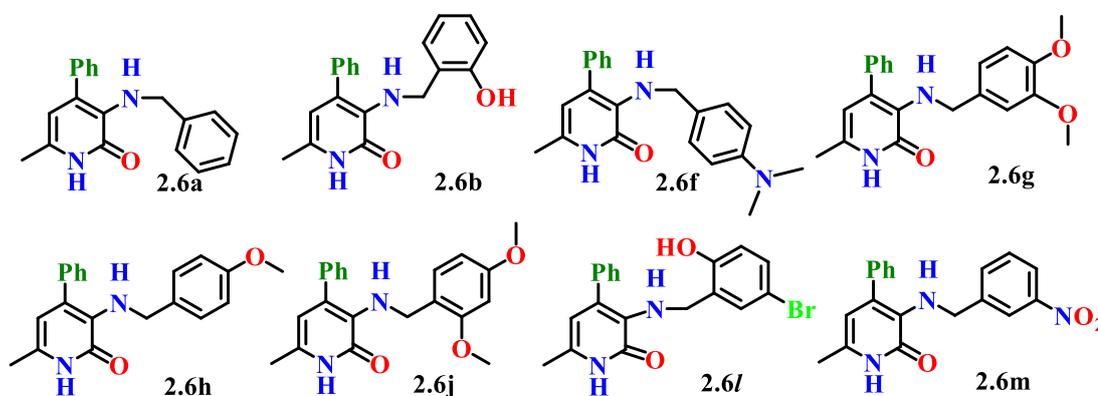


Рисунок 2.23 – Структуры соединений **2.6a,b,f-h,j,l,m**

Полученные результаты приведены нами в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Результаты молекулярного докинга соединений **2.6a,b,f-h,j,l,m** и препарат сравнения (Омепразол) с активным центром белка 4KEW, ккал/моль

Лиганд Рецептор	Омепразол	<b>2.6a</b>	<b>2.6b</b>	<b>2.6f</b>	<b>2.6g</b>	<b>2.6h</b>	<b>2.6j</b>	<b>2.6l</b>	<b>2.6m</b>
4KEW	-8.2	-8.1	-9.2	-8.8	-8.9	-8.6	-8.9	-8.9	-9.6

Для соединений **2.6a,b,f-h,j,l,m** определяли количество межмолекулярных водородных связей, энергии связи стабильного лиганд–рецепторный комплекс (4KEW) и количество ближайших аминокислотных остатков.

Результаты стыковки показали (Таблица 2.1), что для исследуемых структур **2.6a,b,f-h,j,l,m** свободные энергии (ккал/моль) комплексов с выбранным рецептором 4KEW были выше, чем свободная энергия комплекса этого белка с соответствующим нативным лигандом (препарат сравнения омепразол), за исключением соединения **2.6a**.

По результатам стыковки соединение **2.6m** показало лучшие результаты по энергии сродства, мы описали более его взаимодействие с белком-рецептором.

Анализ взаимодействия соединения **2.6m** с рецептором фермента оксидоредуктазы (PDB: 4KEW) показал, что образующийся комплекс имеет более высокую энергию связывания (-9.6 ккал/моль) за счет образования амидного  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия между фенильным кольцом лиганда и амидной группой остатка аминокислоты ALA399. При этом аминокислотный остаток PHE87, участвует в двух типах  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий: T-образное с бензольным кольцом в 4-положении аминопиридона, характеризующимся перпендикулярным расположением ароматических систем, и  $\pi$ - $\pi$  стэкинг с пиридоновым кольцом, обеспечивающим параллельное перекрывание  $\pi$ -электронных облаков. Кроме того, образуемые между нитрогруппой лиганда и боковыми остатками аминокислот TRP96 (за счёт индольного азота) и LYS69 (за счёт аминогруппы), а также углерод-водородная связь с участием гуанидиновой группы ARG398, что дополнительно укрепляет комплекс благодаря донорно-акцепторным взаимодействиям (Рисунок 2.24).

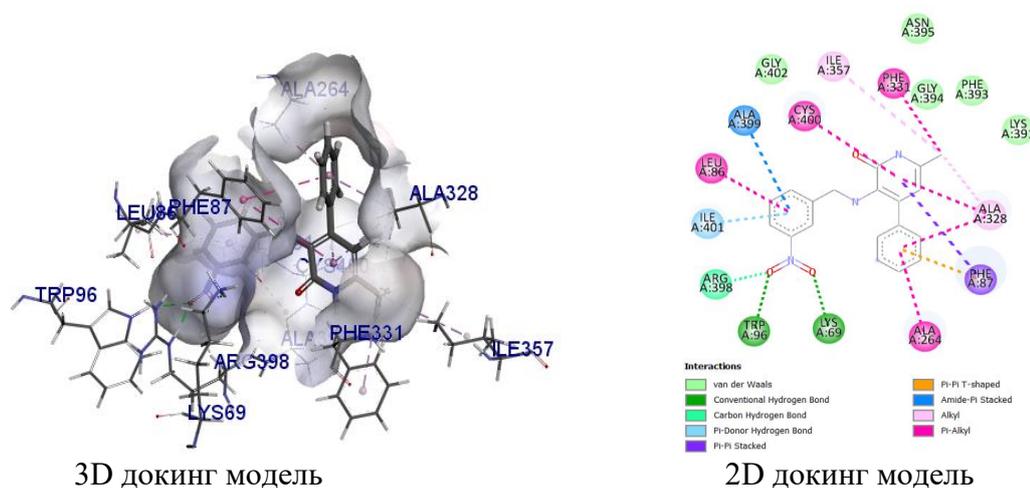


Рисунок 2.24 – Комплекс между **2.6m** и рецептор фермента оксидоредуктазы (4KEW)

Таким образом, результаты компьютерной стыковки свидетельствуют об их потенциальной цитопротекторной активности. При этом возможное присутствие в метилариловом фрагменте как акцепторного, так и донорного заместителей повышает средство к выбранному рецепторному белку [194].

### 2.15.2 Молекулярный докинг производных тиогидразидов по биомишеням на противодиабетическую активность

Была изучена предполагаемая противодиабетическая активность ранее синтезированных производных **2.40-2.46a-c** методом молекулярного докинга [215,219]. В качестве белков-мишеней были выбраны  $\alpha$ -глюкозидаза (идентификатор PDB: 3W37) [232],  $\alpha$ -амилаза (PDB: 2QV4) [233] и рецептор свободных жирных кислот 1 (FFA1) (PDB: 4PHU) [234] (Таблица 2.1).

Для  $\alpha$ -глюкозидазы (PDB: 3W37) были применены координаты сетки активного сайта ( $X = 2.0$ ,  $Y = -3.0$  и  $Z = -22.0$ ; размер  $22 \times 22 \times 22 \text{ \AA}$ ); для  $\alpha$ -амилазы (PDB: 2QV4) ( $X = 14.0$ ,  $Y = 45.0$  и  $Z = 24.0$ ; размер  $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}$ ); для FFA1 (PDB: 4PHU) координаты сетки активного сайта рецептора составляли ( $X = -50.0$ ,  $Y = -3.0$  и  $Z = 63.0$ ; размер  $23 \times 18 \times 18 \text{ \AA}$ ).

С целью возможного моделирования биологической доступности новых физиологически активных субстанций в качестве перорально активного лекарственного средства с хорошей способностью к абсорбции и умеренной липофильностью используют скрининг соединений с помощью эмпирического правила пяти Липинского (RO5). Данное правило гласит, что хорошее всасывание (или проникновение лекарства) возможно, если химическая структура выбранной субстанции не нарушает более одного из следующих критериев/правил: 1) молекулярная масса должна быть меньше или равна 500; 2) LogP (коэффициент распределения октанол-вода) должен быть меньше или равен 5; 3) Доноров водородной связи должно быть меньше или равно 5; 4) Акцепторов водородной связи не должно быть больше 10 [235-237].

Для оценки синтезированных соединений **2.40-2.46a-c** (Рисунок 2.25) в качестве вероятности их применения в медицинской практике был использован онлайн-инструмент Molinspiration Cheminformatics [238].

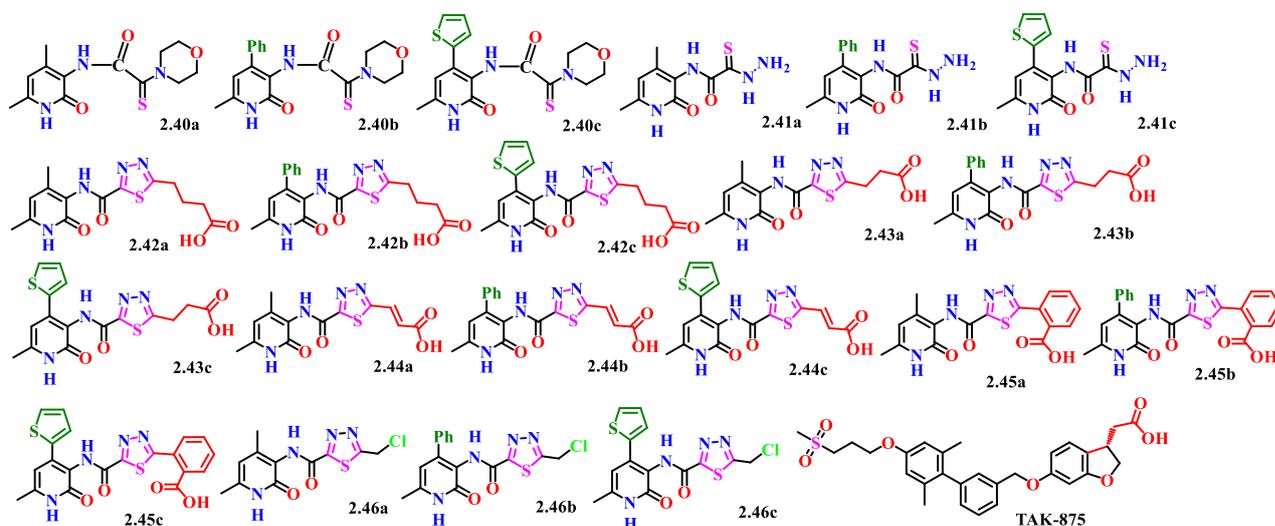


Рисунок 2.25 – Структуры соединений **2.40-2.46a-c**

Полученные результаты приведены нами в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Средство связывания (ккал/моль) к комплексам белков 2QV4 и 3W37 с нативными лигандами и соединениями **2.40-2.46a-c**

Лиганд \ Рецептор	3W37	2QV4	miLogP*	nHBA*	nHBD*	nViolation*
<b>ТАК-875</b>	-	-	-	-	-	-
<b>акарбоза</b>	<b>-8.3</b>	<b>-8.5</b>	-	-	-	-
<b>2.40a</b>	-6.5	-7.0	-0.31	6	2	0

<b>2.40b</b>	-6.9	-7.7	1.04	6	2	0
<b>2.40c</b>	-6.7	-7.4	0.82	6	2	0
<b>2.41a</b>	-7.0	-7.0	-1.85	6	5	0
<b>2.41b</b>	-7.0	-7.0	-0.50	6	5	0
<b>2.41c</b>	-6.5	-7.4	-0.72	6	5	0
<b>2.42a</b>	-7.8	-7.6	0.51	8	3	0
<b>2.42b</b>	-8.5	-7.8	0.13	6	3	0
<b>2.42c</b>	-7.8	-7.6	1.65	8	3	0
<b>2.43a</b>	-7.1	-7.2	-0.23	8	3	0
<b>2.43b</b>	-8.6	-8.2	1.12	8	3	0
<b>2.43c</b>	-8.0	-7.6	0.90	8	3	0
<b>2.44a</b>	-7.6	-7.9	0.80	8	3	0
<b>2.44b</b>	-8.9	-8.5	2.41	8	3	0
<b>2.44c</b>	-8.0	-7.8	2.09	8	3	0
<b>2.45a</b>	-8.1	-8.8	1.81	8	3	0
<b>2.45b</b>	-9.0	-9.1	3.15	6	3	0
<b>2.45c</b>	-8.5	-8.9	3.09	8	3	0
<b>2.46a</b>	-6.9	-7.3	0.65	6	2	0
<b>2.46b</b>	-7.3	-8.1	2.00	6	2	0
<b>2.46c</b>	-7.1	-7.2	1.78	6	2	0

\* miLogP-значение LogP, nHBA-количество доноров водородных связей, nHBD-количество акцепторов водородных связей, nViolation-количество нарушений правил пяти Липинского

Результаты докинга показали (Таблица 2.2), что для исследуемых структур свободные энергии (ккал/моль) комплексов с выбранными рецепторами не превышают свободных энергий комплексов данных белков с соответствующими нативными лигандами. Так же было обнаружено, что наличие 1,3,4-тиадиазольного цикла и кислотных остатков, а также наличие фенильного заместителя в 4-ом положении пиридона в соединениях **2.42-2.45b** увеличивает их аффинность к выбранным рецепторам по сравнению с остальными производными [215,219].

Поскольку по результатам стыковки соединение **2.45b** показало лучшие результаты по энергии средства, мы описали более подробно взаимодействие с двумя белками-рецепторами.

Анализ взаимодействия соединения **2.45b** с ферментом  $\alpha$ -глюкозидаза (PDB: 3W37) показал, что образующийся комплекс имеет более высокую энергию связывания (-9.0 ккал/моль) за счет образования T-образного  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия между фенильным кольцом лиганда и ароматическим остатком аминокислоты PHE476, при котором плоскости колец расположены перпендикулярно друг к другу. Наблюдается также  $\pi$ -алкильное взаимодействие между аминокислотным остатком ILE358 и с бензойным фрагментом. Между атомом серы 1,3,4-тиадиазольного гетероцикла и  $\pi$ -системами ароматических остатков PHE601 и TRP432 образуется нековалентное  $\pi$ -серное взаимодействие. При этом аминокислотные остатки ASP232 и ASP568 образуют  $\pi$ -анионное взаимодействие с пиридоновым и 1,3,4-тиадиазольным кольцом соответственно. Кроме того, образуются водородные связи между атомом водорода N-H

группы пиридинового кольца и остатком ASP232, а также образование водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы бензойного фрагмента с ARG552 (Рисунок 2.26).

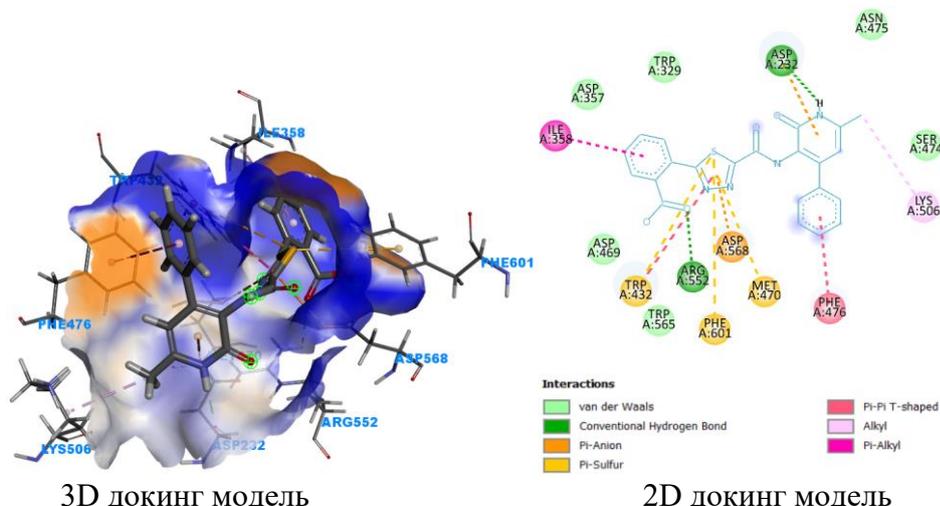


Рисунок 2.26 – Комплекс между **2.45b** и ферментом  $\alpha$ -глюкозидаза (3W37)

Также высокую энергию связывания (-9.1 ккал/моль) имеет комплекс соединения **2.45b** с ферментом  $\alpha$ -амилазы (2QV4) за счет образования двух  $\pi$ - $\pi$ -стекинг взаимодействий между ароматическим остатком аминокислот TYR62 и TRP59 с соответствующими фрагментами лиганда-фенильным кольцом и аминопиридоновым фрагментом. Наблюдается также  $\pi$ -алкильное взаимодействие между аминокислотными остатками LYS200, ILE235 и LEU162 с ароматическими системами бензойным и 1,3,4-тиадиазольным фрагментом. Кроме того, фиксируется наличие шести Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий: HIS305, TRP58, ASP300, ALA198, GLU233, ARG195 (Рисунок 2.27).

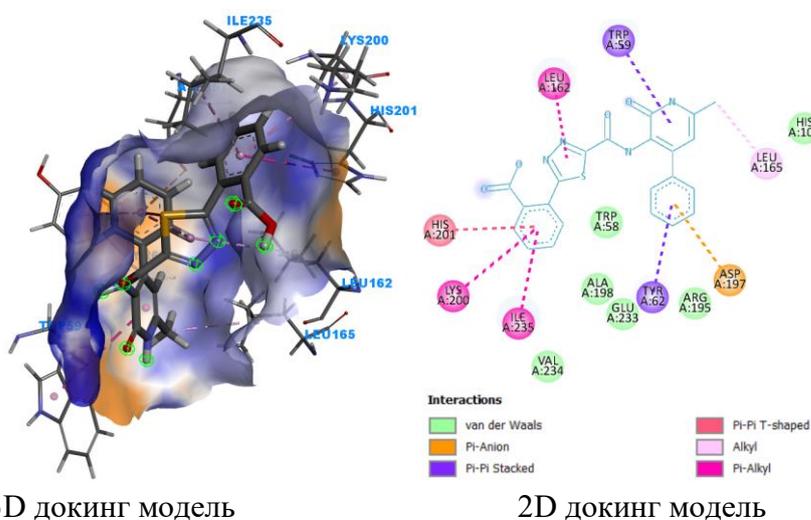


Рисунок 2.27 – Комплекс между **2.45b** и ферментом  $\alpha$ -глюкозидаза (2QV4)

Результаты проведенного компьютерного скрининга свидетельствуют, что все исследуемые соединения **2.40-2.46a-c** не нарушили ни одного из правил RO5, что

свидетельствует об их возможном потенциальном применении в качестве лекарственных препаратов

Таким образом, введение в структуру исходных монотиоксамидов **2.40a-c** 1,3,4-тиадиазольного цикла способствовало более сильному взаимодействию соединений **2.43-2.46a-c** в кармане связывания ферментов  $\alpha$ -глюкозидазы и  $\alpha$ -амилазы, стабилизируя образующийся лиганд-рецепторный комплекс. С учетом полученных данных синтезированные нами новые производные монотиоксамидов на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов являются весьма перспективными объектами для дальнейшего изучения их возможной антидиабетической активности [215, 219] [186, 190].

### 2.15.3 Молекулярный докинг производных 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она по биомишеням на гемореологическую активность

Для оценки предполагаемой гемореологической активности синтезированных производных **1.3c**, **2.18**, **2.19**, **2.54-2.56c**, **2.57** (Рисунок 2.28) использовали метод молекулярного докинга [202]. В качестве белка-мишени был выбран протеазный домен фактора свертывания XI(F11) в комплексе с ингибитором активного центра (идентификатор PDB: 6TS4) [239] (Таблица 2.3). Для доменов протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4) были применены координаты сетки активного сайта ( $X = 32.0765$ ,  $Y = 5.02065$  и  $Z = -5.0$ ; размер  $17 \times 17 \times 20$  Å).

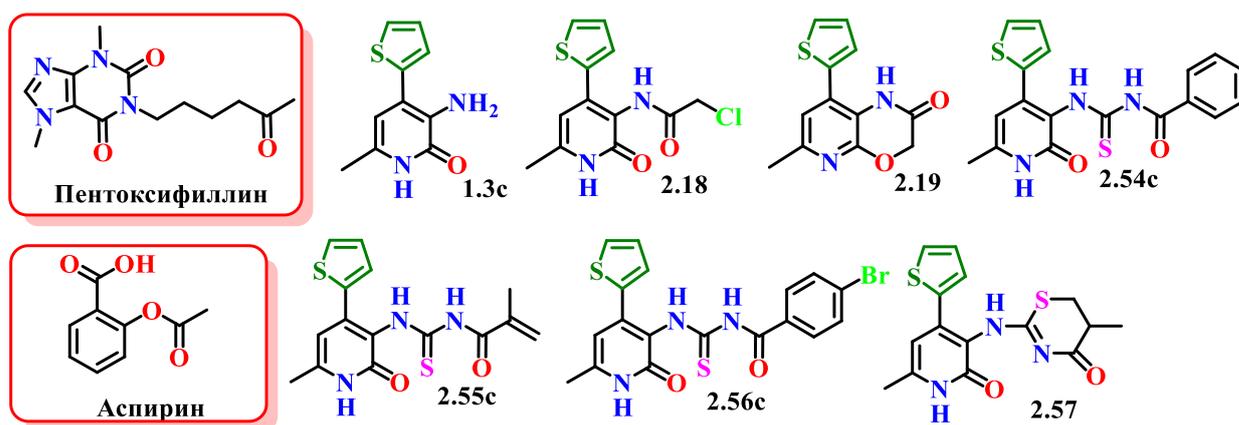


Рисунок 2.28 – Структуры соединений **1.3c**, **2.18**, **2.19**, **2.54-2.56c**, **2.57**

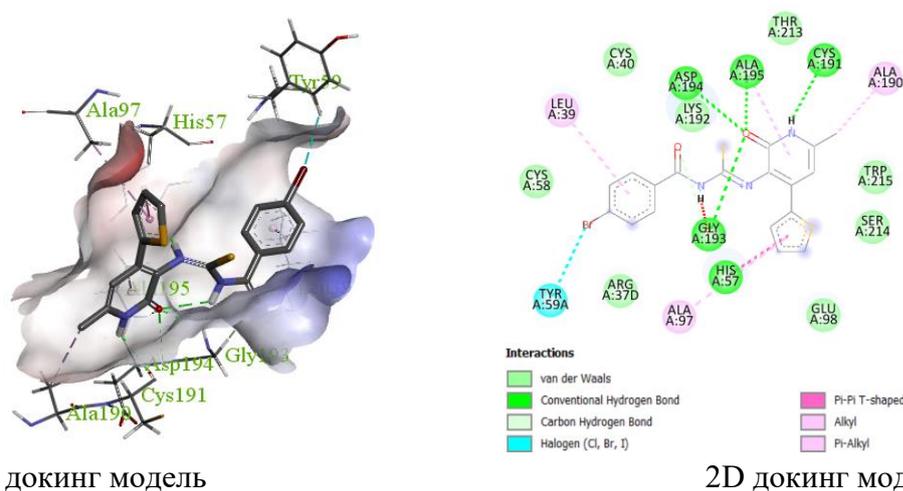
Таблица 2.3 – Аффинность связывания (ккал/моль) комплекса белков 6TS4 с нативным лигандом и соединениями **1.3c**, **2.18**, **2.19**, **2.54-2.56c**, **2.57**

Лиганд Рецептор	пентоксифиллин	аспирин	1.3c	2.18	2.19	2.54c	2.55c	2.56c	2.57
6TS4	-6.6	-5.9	-6.8	-6.4	-6.4	-7.7	-7.3	-8.1	-7.5

Результаты докинга показали, что для исследуемых структур свободные энергии (ккал/моль) комплексов с выбранными рецепторами выше свободной энергии комплекса данного белка с соответствующими препаратами сравнения. Также было обнаружено, что наличие фрагмента тиомочевины в соединениях **2.54-2.56с**, а также наличие циклического 1,3-тиазинового цикла в соединении **2.57** увеличивает их аффинность к выбранным рецепторам по сравнению с остальными производными [202].

В связи с тем, что при докинге соединение **2.56с** продемонстрировало наилучшие результаты по аффинности, мы проанализировали его взаимодействие с белковым рецептором 6TS4 более подробно.

Проведен анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **2.56с**, который показал, что молекула лиганда ориентируется за счет образования T-образного  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия между тиофеновым кольцом и имидазольным фрагментом аминокислоты HIS57, при котором плоскости колец расположены перпендикулярно друг к другу. Стабилизация комплекса дополнительно обеспечивается за счет  $\pi$ -алкильных взаимодействий: между  $\pi$ -системой бензойного, тиофенового и пиридинового кольца с аминокислотными остатками LEU39, ALA97, ALA190, соответственно. Кроме того, образуются четыре водородные связи между атомом водорода NH группы и атомом кислорода карбонильной группы лиганда с фрагментами аминокислот CYS191, ASP194, GLY193, ALA195. Также обнаружено восемь Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остатками CYS58, ARG37D, CYS40, GLU98, SER214, TRP215, THR213, LYS192 (Рисунок 2.29).



3D докинг модель

2D докинг модель

Рисунок 2.29 – Комплекс между **2.56с** и доменом протеазы фактора свертывания (6TS4)

Таким образом, результаты проведенного компьютерного докинга свидетельствуют, что модификация 3-аминопиридона **1.3с** по аминогруппе приводит к увеличению аффинности к выбранному белку. При этом именно наличие тиомочевинного фрагмента увеличивает сродство

к выбранному белку-рецептору, что свидетельствует об их потенциальной противотромботической активности [202].

## 2.16 Биологическая активность производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она

С целью исследования биологической активности класса синтезированных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, они были переданы в лабораторию токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии» (г. Астана) и в научно-исследовательскую лабораторию антимикробной резистентности (г. Тюмень), где под руководством заведующих лабораторий к.м.н. Шульгау З.Т. и к.б.н. Васильченко А.С. данные соединения были исследованы на антирадикальную, анальгетическую, противовоспалительную, анксиолитическую, противодиабетическую, цитопротекторную, гемореологическую, антимикробную и противогрибковую активности.

### 2.16.1 Антирадикальная активность

Исследования антирадикальной активности были проведены на восьми 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онах (Рисунок 2.30). Антирадикальное действие представленных образцов исследовали в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH<sup>•</sup>) [240]. Подробная методика указана в акте испытаний на антирадикальную активность (Приложение Б).

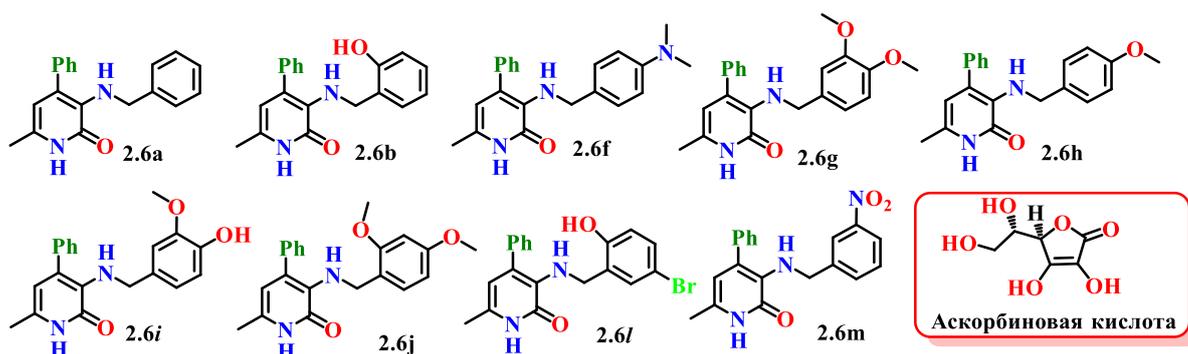


Рисунок 2.30 – Структуры соединений 2.6a,b,f,j,l,m

Окончательное значение представлено как IC<sub>50</sub> (снижение радикальной активности DPPH<sup>•</sup> на 50%). В качестве стандарта антирадикальной активности в отношении DPPH<sup>•</sup> использовали аскорбиновую кислоту. Для исследованных соединений результаты были получены в виде фиксированных показателей оптической плотности и рассчитанных уровней

$IC_{50}$  DPPH\* в каждом случае. Результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия антирадикальной активности приведены в таблице 2.4, где каждая запись представляет собой среднее значение трех экспериментов [194].

Таблица 2.4 – Значения  $IC_{50}$ (DPPH) исследуемых веществ **2.6a,b,f-j,l,m**

Соединение	Аскорбиновая Кислота	<b>2.6a</b>	<b>2.6b</b>	<b>2.6f</b>	<b>2.6g</b>	<b>2.6h</b>	<b>2.6i</b>	<b>2.6j</b>	<b>2.6l</b>	<b>2.6m</b>
$IC_{50}$ DPPH, $\mu$ M.	28.1	28.5	25.9	19.5	27.0	26.7	29.7	33.4	47.5	24.6

Как видно из представленных данных, способность «гасить» DPPH\* присуща всем восьми исследуемым соединениям примерно в одинаковой степени, с небольшим разбросом количественных характеристик. Антирадикальная активность исследуемых соединений сопоставима с таковой у аскорбиновой кислоты.

В аналогичном режиме проведено исследование антирадикальной активности соединений по отношению к ABTS<sup>+</sup> [2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота)катионный радикал] [241]. В качестве стандарта антирадикальной активности применяли синтетический аналог витамина Е (Тролокс) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Антирадикальная активность исследуемых веществ по отношению к радикалу ABTS<sup>+</sup> (n = 3)

Соединение	ТЕАС*	Заметка
Аскорбиновая кислота	1.01 ± 0.06	активность составляет 101% от активности Тролокса
<b>2.6a</b>	0.52 ± 0.09	активность составляет 52% от активности Тролокса
<b>2.6b</b>	1.09 ± 0.02	активность составляет 109% от активности Тролокса
<b>2.6f</b>	0.55 ± 0.12	активность составляет 55% от активности Тролокса
<b>2.6g</b>	0.61 ± 0.08	активность составляет 61% от активности Тролокса
<b>2.6h</b>	-	выпало в осадок во время эксперимента
<b>2.6j</b>	-	выпало в осадок во время эксперимента
<b>2.6l</b>	-	выпало в осадок во время эксперимента
<b>2.6m</b>	0.92 ± 0.17	активность составляет 92% от активности Тролокса

\*ТЕАС-антиоксидантная емкость в эквивалентах Тролокса (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity)

Оценивая антирадикальное действие представленных образцов по отношению к радикалу ABTS<sup>+</sup>, видно, что исследуемые соединения обладают умеренным потенциалом антирадикальной активности, приближаясь по степени количественной оценки к показателям, характерным для синтетического аналога витамина Е (Тролокс).

Результаты, представленные в Таблицах 2.4 и 2.5, доказывают, что производные 3-(арилметиламино)пиридона обладают антирадикальным потенциалом. Соединения **2.6a,b,f,g,h,m** по отношению к радикалу DPPH\* не уступают аскорбиновой кислоте по силе антирадикального действия. Соединения **2.6j** и **2.6l** обладают антирадикальным потенциалом по

отношению к радикалу DPPH<sup>•</sup>, но меньшим, чем у аскорбиновой кислоты. Соединения **2.6b** и **2.6m** сопоставимы по своему антирадикальному действию против радикала ABTS<sup>•+</sup> с аскорбиновой кислотой и синтетическим аналогом витамина E (Тролокс). Соединения **2.6a,g,m** уступают аскорбиновой кислоте и тролоксу по силе антирадикального действия относительно радикала ABTS<sup>•+</sup> [194].

### 2.16.2 Анальгетическая активность

С целью предполагаемого установления биологической активности некоторых из синтезированных производных 3-арилметиламинопиридонов был проведен выборочный биоскрининг соединений **2.6a-d,f,g,k** (Рисунок 2.31) на анальгетическую активность на модели «уксусных корчей» у лабораторных мышей.

Эксперимент проводили на мышах, исследовали специфическую болевую реакцию «корчи» (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины), которую вызывали внутрибрюшинным введением 0.75% уксусной кислоты (0.1 мл/10 г массы тела). Подробная методика представлена в акте испытаний на анальгетическую активность (Приложение Б).

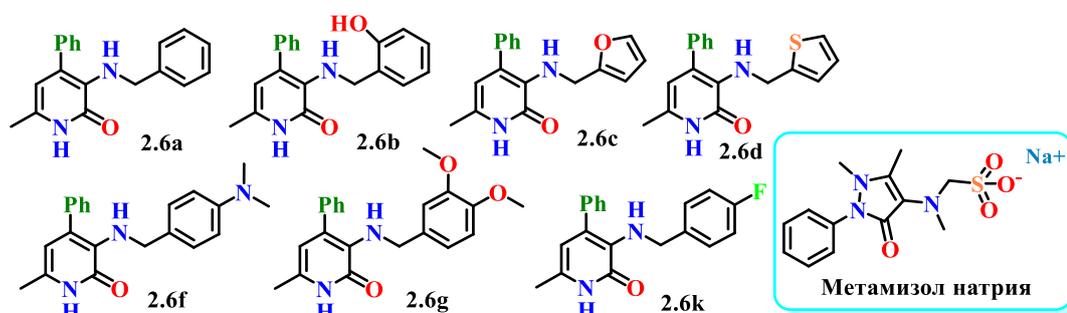


Рисунок 2.31 – Структуры соединений **2.6a-d,f,g,k**

В таблице 2.6 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия анальгетической активности.

Таблица 2.6 – Анальгетическая активность образцов на модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, у лабораторных мышей

Соединение 100 мг/кг	Метамизол натрия, n=4	<b>2.6a</b> n=6	<b>2.6b</b> n=4	<b>2.6c</b> n=5	<b>2.6d</b> n=5	<b>2.6f</b> n=5	<b>2.6g</b> n=5	<b>2.6k</b> n=5	Контроль (животные без лечения), n=5
Уменьшение количества корчей, %	34.6	20.0	-	-	20.9	18.1	18.1	17.1	0
Примечание – n – количество животных в группе									

Таким образом, обнаружено 2 соединения, способные достоверно снижать количество «корчей» по сравнению с группой контроля – **2.6a,d**. В процентном выражении препарат сравнения (метамизол натрия) уменьшает количество «корчей» на 34%. Соединения **2.6a** и **2.6d** способствуют уменьшению количества «корчей» на 20,0%, 20,9% и незначительно уступают препарату сравнения метамизолу натрия.

Соединения **2.6a,d,m**, **2.7k,l** (Рисунок 2.32) были также проверены на анальгетическое действие и на модели острой воспалительной реакции, вызванной введением формалина у лабораторных крыс.

В исследованиях на крысах в «формалиновом тесте» болевую чувствительность оценивали по продолжительности болевой реакции (облизывание и покусывание), вызванной введением 1% формалина в подошвенную часть задней лапы (субплантарно) животных.

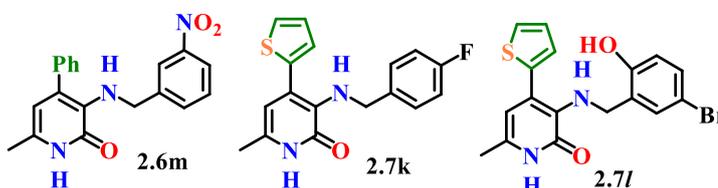


Рисунок 2.32 – Структуры соединений **2.6m**, **2.7k,l**

В таблице 2.7 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия анальгетической активности.

Таблица 2.7 – Анальгетическая активность образцов **2.6a,d,m**, **2.7k,l** на модели острой воспалительной реакции, вызванной введением формалина, у лабораторных крыс

Соединение, 100 мг/кг	Латентный период болевой реакции после введения формалина, с.	Уменьшение количества корчей в %
Метамизол натрия, n=5	122.8 ± 10.4, p=0.058	27.2
<b>2.6a, n=5</b>	154.4 ± 3.5, p=0.5440	8.4
<b>2.6d, n=5</b>	54.4 ± 14.2, p=0.001*	67.7
<b>2.6m, n=4</b>	37.8 ± 12.2, p=0.0007*	76.7
<b>2.7k, n=6</b>	151.9 ± 9.1, p=0.4580	9.9
<b>2.7l, n=6</b>	93.6 ± 10.3*, p=0.0125	44.9
Контроль (животные без лечения), n=5	168.6 ± 17.9	0

Примечание – \* – уровень значимости  $p < 0,05$  – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе животных; n – количество животных в группе

Оценка анальгетического действия представленных образцов на модели острой воспалительной реакции, вызванной введением формалина, у лабораторных крыс показала, что соединения **2.6d,m**, **2.7l** способствуют уменьшению латентного периода болевой реакции после введения формалина на 67.7 %, 77.6 %, 44.9% соответственно. Препарат сравнения (метамизол натрия) способствует уменьшению латентного периода болевой реакции на 27.2 %.

### 2.16.3 Противовоспалительная активность

С целью определения возможной биологической активности некоторых из синтезированных производных (пиридооксазины и оксазолопиридины) **1.45b**, **2.21a,b**, **2.24e-g** (Рисунок 2.33) были проведены испытания на противовоспалительную активность на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты лабораторным мышам. Исследования представленных соединений проведены на 38 аутбредных мышах-самцах линии CD-1 с массой тела 25–30 г. Подробная методика представлена в акте испытаний на противовоспалительную активность (Приложение Б).

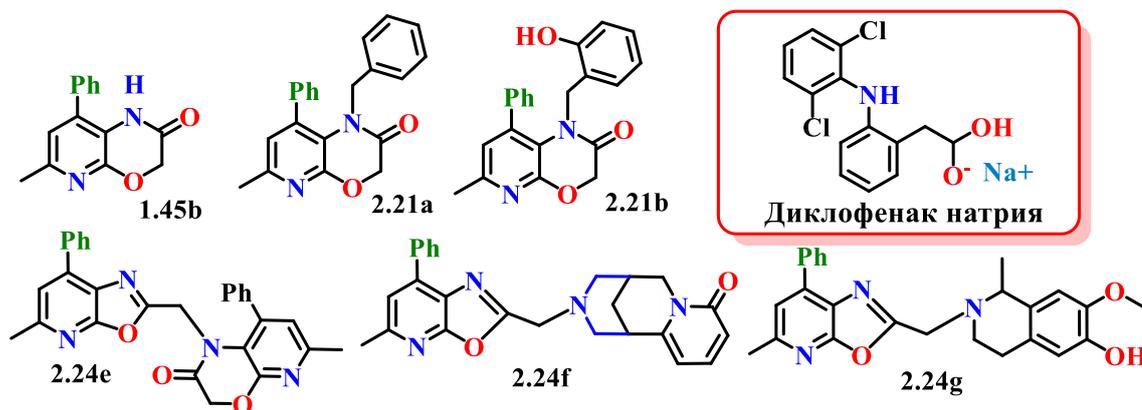


Рисунок 2.33 – Структуры соединений **1.45b**, **2.21a,b**, **2.24e-g**

В таблице 2.8 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия противовоспалительной активности.

Таблица 2.8 – Противовоспалительная активность исследуемых образцов **1.45b**, **2.21a,b**, **2.24e-g** на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты, у лабораторных мышей

Соединение 100 мг/кг	Диклофенак натрия (25мг/кг), n=5	<b>1.45b</b> n=4	<b>2.21a</b> n=6	<b>2.21b</b> n=4	<b>2.24e</b> n=6	<b>2.24f</b> n=5	<b>2.24g</b> n=4	Контроль (животны е без лечения) n=4
Количество экссудата, мл	0.28±0.06* p <sub>1</sub> =0.001	0.30±0.0* p=0.007	0.39±0.0* p=0.011	0.47±0.0* p=0.013	0.44±0.0* p=0.012	0.51±0.0* p=0.037	0.57±0.11* p=0.247	0.73±0.06

Уменьшение количества корчей в %	61.6	58.9	46.6	35.5	39.7	30.1	21.9	0
Примечание – n – количество животных в группе; p – уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных; * – p<0.05 – достоверный уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных								

Таким образом, было оценено противовоспалительное действие представленных образцов **1.45b**, **2.21a,b**, **2.24e-g** на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты у лабораторных мышей.

Обнаружено 5 перспективных соединений, которые способны достоверно снижать количество образовавшегося в брюшной полости экссудата по сравнению с группой контроля – **2.24f**, **2.21b**, **2.24e**, **2.21a**, **1.45b** (уровни значимости по сравнению с контрольной группой животных составили 0,037; 0,013; 0,012; 0,011 и 0,007 соответственно).

#### 2.16.4 Анксиолитическая и антидепрессивная активность

Стремительный рост заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами и негативный эпидемиологический прогноз обуславливают актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции указанных психопатологий, которые будут обладать широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности [242-245].

С целью предполагаемого установления биологической активности некоторых из синтезированных производных, был проведен выборочный биоскрининг соединений **2.6a-d**, **2.6j-m** (Рисунок 2.34) на анксиолитическую активность.

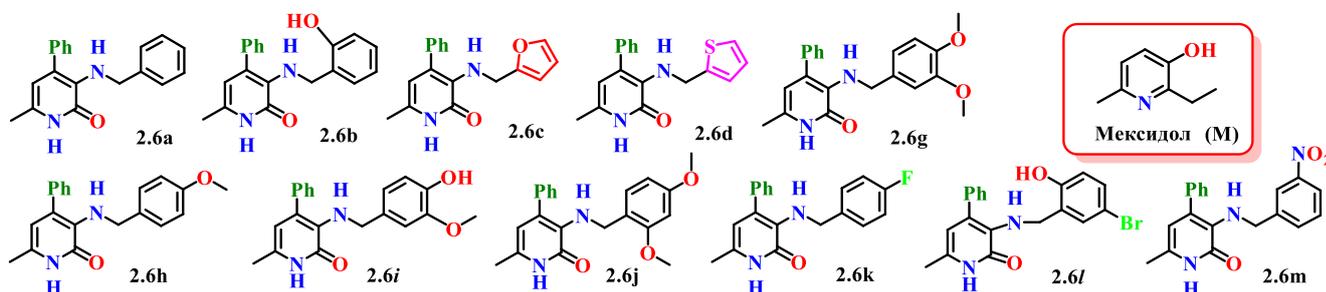


Рисунок 2.34 – Структуры соединений **2.6a-d**, **2.6j-m**

Исследование анксиолитической активности испытуемых соединений проводили на 46 аутбредных крысах-самках с массой тела 180–220 г по методике поведения животных в «светлой/темной камере», предназначенной для изучения поведения грызунов в условиях переменного стресса (со свободным выбором комфортных условий) и позволяющий оценить:

предпочтение темноты/света; выраженность и динамику «подглядывающего» поведения [246].  
 Подробная методика представлена в акте испытаний на анксиолитическую активность  
 (Приложение Б).

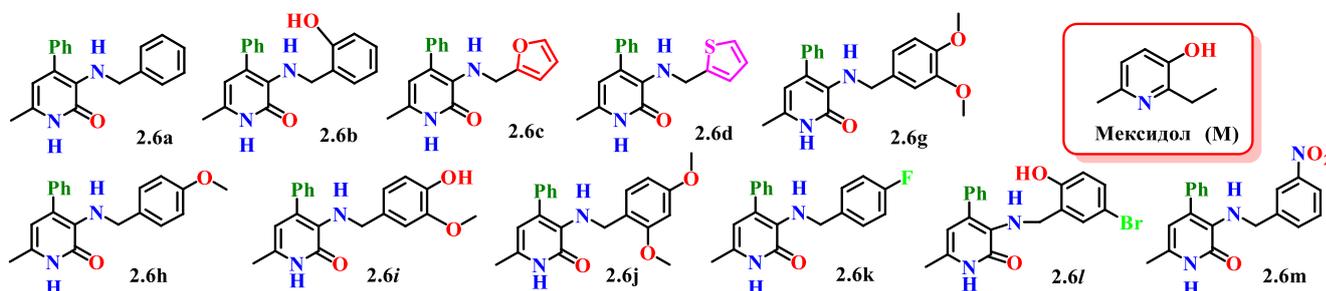


Рисунок 2.34 – Структуры соединений **2.6a-d**, **2.6j-m**

Методика «светлой/темной камеры» основана на естественном стремлении грызунов избегать ярко освещенных мест. В данном эксперименте животных помещали в ярко освещенный отсек двухкамерного бокса «свет-темнота» и в течение 5 мин. оценивали такие параметры, как латентный период входа в отсек; длительность пребывания в светлых и темных камерах; количество переходов, писков и подъемов на задние лапы. Анксиолитики увеличивают количество переходов из одного отсека в другой, а также время пребывания в светлом отсеке [247].

В таблице 2.9 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия анксиолитической активности [196].

Таблица 2.9 – Анксиолитическая активность исследуемых образцов **2.6a-d**, **2.6j-m** в методике оценки поведения лабораторных животных в темной/светлой камере (n-количество животных в группе)

Соед., доза, число животных в опыте	Латентный период захода в отсек, сек.	Время в светлой камере, секунды	Число переходов, ед.	Число вставаний на задние лапы, ед.
<b>2.6a</b> , 100 мг/кг, n=5	12.6±3.9	46.8±16.2	3.0±1.1	3.4±2.0
<b>2.6b</b> , 100 мг/кг, n=6	23.2±8.8	46.8±8.1	3.2±0.5	3.0±1.5
<b>2.6c</b> , 100 мг/кг, n=6	29.0±8.7	41.2±14.4	4.8±2.7	1.8±1.1
<b>2.6d</b> , 100 мг/кг, n=6	17.7±6.6	57.2±20.9	3.3±1.0	3.8±2.4
<b>2.6j</b> , 100 мг/кг, n=5	23.8±8.8	79.4±22.8	2.0±0.4	7.0±3.5
<b>2.6h</b> , 100 мг/кг, n=5	24.4±5.9	63.0±17.7	3.8±0.8	4.0±2.0
<b>2.6i</b> , 100 мг/кг, n=5	17.5±7.6	100.0±28.4	3.0±0.9	6.5±3.0
<b>2.6g</b> , 100 мг/кг, n=4	11.0±3.1	39.8±3.6	1.0±0.4	1.0±0.0
<b>2.6k</b> , 100 мг/кг, n=5	66.0±26.2	132.4±43.3	1.6±0.5	5.2±1.6
<b>2.6l</b> , 100 мг/кг, n=5	26.2±8.0	106.0±27.2	3.8±0.7	10.4±2.7
<b>2.6m</b> , 100 мг/кг, n=6	61.5±17.6	115.5±29.9	4.0±1.1	8.3±2.4
мексидол, 100 мг/кг, n=6	21.0±4.6	100.3±22.0	3.8±0.9	9.3±2.4
контроль, n=18	32.0±6.1	81.2±9.8	3.3±0.4	5.4±1.0

Так, известный препарат с анксиолитическими свойствами мексидол (препарат сравнения) увеличивает время нахождения в светлой камере на 23.5% в сравнении с контрольной группой животных, число переходов – на 15.2%, число вставаний на задние лапы – на 72.2%.

Проведенный эксперимент показал, что, например, соединение **2.6k** увеличивает время нахождения в светлой камере на 63.0% в сравнении с контролем, латентный период захода в темный отсек в сравнении с контрольной группой животных увеличивает в 2 раза. Столь значительное увеличение данных параметров может свидетельствовать о выраженном ослаблении уровня тревожности.

Схожим с мексидолом в условиях нашего эксперимента анксиолитическим действием обладает испытуемое соединение **2.6l**, которое увеличивает время нахождения в светлой камере в сравнении с контрольной группой животных на 30.5%, число переходов – на 15.2%, число вставаний на задние лапы – на 92.6%.

Испытуемое вещество **2.6m** увеличивает время нахождения в светлой камере на 42.2% в сравнении с контрольной группой животных, число вставаний на задние лапы – на 53.7%, латентный период захода в темный отсек в сравнении с контрольной группой животных увеличивает почти в 2 раза.

Таким образом, в ходе скрининга на анксиолитическую активность новых производных обнаружено 3 перспективных соединения с потенциалом противотревожного действия [196].

Наличие антидепрессантной активности у новых производных **2.6a-d**, **2.6k-m** оценивали в тесте «поведение отчаяния» по Порсолту. Суть теста сводится к формированию стрессового состояния, вызванного у мышей форсированным плаванием [248]. Подробная методика представлена в акте испытаний на антидепрессивную активность (Приложение Б).

Самцов лабораторных мышей помещали в сосуд и регистрировали визуально все активные попытки животных выбраться из воды в течение 6 минут после погружения в воду. После неудачных попыток выбраться из воды животные принимали характерную неподвижную позу, которую расценивали как проявление подавленности, «отчаяния».

Фиксировали длительность активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением), пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобилизации (отсутствие плавательных движений). Критерием наличия антидепрессантного эффекта считали снижение длительности иммобилизации.

Животных подвергали процедуре принудительного плавания дважды, за сутки до изучения объектов исследования и через час после введения исследуемых объектов. Исследуемые объекты (**2.6a-d**, **2.6k-m**) изучали в дозе 100 мг/кг при пероральном введении в 1% крахмальной слизи.

В качестве препарата сравнения использовали трициклический антидепрессант amitriptilin, который вводили по аналогичной схеме, в дозе 10 мг/кг, в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 60 минут до оценки антидепрессантной активности.

Исследования антидепрессивной активности представленных соединений проведены на 101 мышах-самцах линии CD-1 с массой тела 25–30 г. В таблице 2.10 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия антидепрессивной активности. Фиксировали длительность активного плавания, пассивного плавания и иммобилизации. Критериями наличия антидепрессантного эффекта считали увеличение длительности активного плавания и снижение длительности иммобилизации [196].

Таблица 2.10 – Антидепрессивная активность новых производных пиридина в тесте «поведение отчаяния» по Порсолту

Группа	Активное плавание, сек.	Пассивное плавание, сек.	Иммобилизация, сек.
<b>2.6a</b> , 100 мг/кг, n=7	73.6±12.8	119.4±17.7	167.0±26.1
<b>2.6c</b> , 100 мг/кг, n=6	102.8±13.3	126.0±19.0	131.2±24.8
<b>2.6b</b> , 100 мг/кг, n=6	38.5±6.6	80.0±21.0	241.5±22.4
<b>2.6d</b> , 100 мг/кг, n=7	49.0±8.2	100.4±19.5	210.6±25.9
<b>2.6k</b> , 100 мг/кг, n=5	91.6±18.5	139.0±22.2	129.4±33.2
<b>2.6l</b> , 100 мг/кг, n=5	84.8±13.7	131.6±14.7	143.6±11.9
<b>2.6m</b> , 100 мг/кг, n=5	120.8±6.6	142.2±21.2	97.0±23.8
амитриптилин, 10 мг/кг, n=20 n-количество животных в группе	113.2±6.8	180.2±8.9	60.8±7.6
контроль, n=20	62.0±3.7	164.3±10.8	130.9±11.8

В качестве эталонного препарата использовали amitriptilin, который увеличивал время активного плавания на 82,7% и снижал время иммобилизации на 53,5% по сравнению с контрольными животными.

В ходе исследования представленных образцов на наличие антидепрессантного эффекта выявлено, что соединение **2.6c** способно увеличивать время активного плавания подобно amitriptilinu на 65.9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **2.6f** увеличивает время активного плавания на 47.9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **2.6l** увеличивает время активного плавания на 36.9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **2.6m** увеличивает время активного плавания на 95.0%, снижает время иммобилизации на 25.9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных.

Сравнение полученных данных с характеристиками стандартного препарата позволяет, во-первых, предположить единообразие действия испытуемых соединений со стандартным антидепрессантом, во-вторых, констатировать не меньший психотропный эффект исследуемых соединений. Кроме того, следует отметить, что у соединений **2.6b** и **2.6d** обнаружен ингибирующий (депрессорный) эффект, что также можно рассматривать как аргумент в пользу предположения о том, что производные 3-(арилметиламино)пиридин-2(1*H*)-она обладают психотропной активностью [196].

### 2.16.5 Цитопротекторная активность

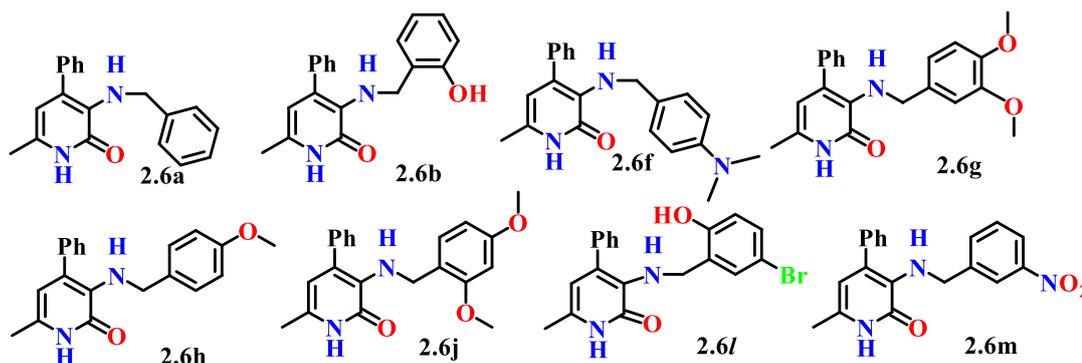
Поиск новых высокоэффективных антиоксидантных и цитопротекторных соединений является актуальной задачей медицинской химии, поскольку многие заболевания, такие как сахарный диабет, гепатиты различной этиологии, инсульты, атеросклероз и многие другие, возникают на фоне выраженного окислительного стресса и сопровождаются путем массовой гибели клеток [249, 250].

Несомненно, важной проблемой фармакологии является поиск универсальных защитных механизмов, позволяющих защитить клетку от гибели с целью сохранения ее структурной целостности и функциональной активности. Следует учитывать, что одним из наиболее распространенных механизмов повреждения клеток является образование активных форм кислорода, индуцирующих свободнорадикальное перекисное окисление липидов мембран с развитием окислительного стресса [249, 250]. В связи с этим обнаружение антирадикальных свойств синтезированных 3-(арилметиламино)пиридона предопределяет поиск проявлений цитопротекторного действия.

С помощью метода молекулярного докинга, было установлено, что синтезированные производные 3-(арилметиламино)пиридона демонстрируют высокую аффинность связывания с выбранным белком рецептором – оксидоредуктазы, который участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов и защите клеток от окислительного стресса. Это позволяет предположить, что полученные производные проявляют цитопротекторный эффект.

Объектами исследования служили 8 образцов веществ на наличие цитопротекторной активности в тестах по определению жизнеспособности клеток в МТТ-тесте и с красителем нейтральный красный [194]. Подробная методика представлена в акте испытаний на цитопротекторную активность (Приложение Б).

Вероятные цитопротекторные свойства соединений **2.6a**, **2.6b**, **2.6f**, **2.6g**, **2.6h**, **2.6j**, **2.6l**, **2.6m** (Рисунок 2.35) оценивали в МТТ-тесте на клеточной линии рака молочной железы MCF-7.

Рисунок 2.35 – Структуры соединений **2.6a,b,f,g,h,j,l,m**

В таблице 2.11 представлены показатели жизнеспособности клеток после инкубации с изучаемыми производными 3-(арилметиламино)пиридона в процентах относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемых соединений).

Таблица 2.11 – Уровень жизнеспособности клеток MCF-7 в условиях *in vitro* под влиянием исследуемых образцов (3-(4,5 диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) в МТТ тесте

Соединение	Оптическая плотность $\lambda=570$ нм	Оптическая плотность $\lambda=690$ нм	$\Delta(\text{Abs}570-\text{Abs}690)$	Процент живых клеток, %
<b>2.6a</b>	0.210	0.169	0.041	25
<b>2.6b</b>	0.528	0.404	0.124	74
<b>2.6f</b>	1.930	1.617	0.313	186
<b>2.6g</b>	0.240	0.147	0.093	56
<b>2.6h</b>	0.740	0.711	0.029	17
<b>2.6j</b>	0.116	0.077	0.039	23
<b>2.6l</b>	0.475	0.423	0.052	31
<b>2.6m</b>	3.697	1.565	2.132	1269
контроль	0.363	0.194	0.168	100

В таблице 2.11 показано, что, когда клетки инкубируют с **2.6g**, жизнеспособность клеток снижается примерно вдвое. Но инкубация клеток MCF-7 в течение 3 ч и 3 суток дает противоположный результат: эти соединения, по-видимому, предотвращают повреждение клеток в течение 24-часового периода инкубации и через сутки их жизнеспособность значительно превышает жизнеспособность клеток в контроле. Можно считать доказанным, что соединения **2.6f** и **2.6m** обладают выраженной цитопротекторной активностью в условиях эксперимента, способствуя лучшей выживаемости клеточной линии MCF-7 [194]. Таким образом, полученные экспериментальные данные согласуются с результатами молекулярного докинга.

Для соединения с наиболее выраженной способностью защищать клетки в условиях культивирования монослоя MCF-7 в течение суток, а именно соединения **2.6m**, были проведены дополнительные исследования для подтверждения уровня жизнеспособности клеток MCF-7 в тесте с нейтральным красным. Известно, что этот краситель избирательно окрашивает клетки с полностью функционально сохранившимися мембранами. Результаты изучения изменения жизнеспособности клеток MCF-7 в условиях *in vitro* под влиянием исследуемых образцов в тесте с нейтральным красным представлены в таблице 2.12. В таблице приведены показатели жизнеспособности клеток в виде процентов относительно клеточной линии MCF-7, принятый за 100% жизнеспособность в контроле (клетки без добавления тестируемого соединения).

Таблица 2.12 – Результаты испытаний клеток MCF-7 после 24 инкубаций с **2.6m**

Соединение	Оптическая плотность $\lambda=570$ нм	Оптическая плотность $\lambda=690$ нм	$\Delta(\text{Abs}570-\text{Abs}690)$	Процент живых клеток, %
<b>2.6m</b>	0.800	0.628	0.172	904
контроль	0.097	0.078	0.019	100

Как видно, результаты взаимодействия клеток, предварительно инкубированных с соединением **2.6m**, с нейтральным красным красителем, способным избирательно окрашивать клетку только с функционально и структурно сохраненной клеточной мембраной, свидетельствуют, что жизнеспособность клеток после контакта с **2.6m** значительно увеличивается.

Таким образом, результаты МТТ-теста и нейтрально-красного теста можно считать свидетельством наличия цитопротекторной активности у 3-(арилметиламино)пиридона **2.6m** [194].

### 2.16.6 Противодиабетическая активность

Методом молекулярного докинга было установлено, что синтезированные производные монотиоксамидов на основе 3-аминопиридона демонстрируют высокую аффинность связывания с выбранными белками-рецепторами -3W37, 2QV4. Это позволяет предположить, что полученные производные проявляют противодиабетический эффект.

Для проверки известных литературных данных о противодиабетической активности серосодержащих производных, включая тиadiaзольные гетероциклы и подтверждения проведенных ранее расчетов методом молекулярного докинга, были проведены первичные скрининговые исследования на наличие у соединений **2.40-2.46a-c**, **2.42'-2.45'a-c**, **2.54-2.57a-c** противодиабетической активности [215, 219, 225] (Рисунок 2.36).

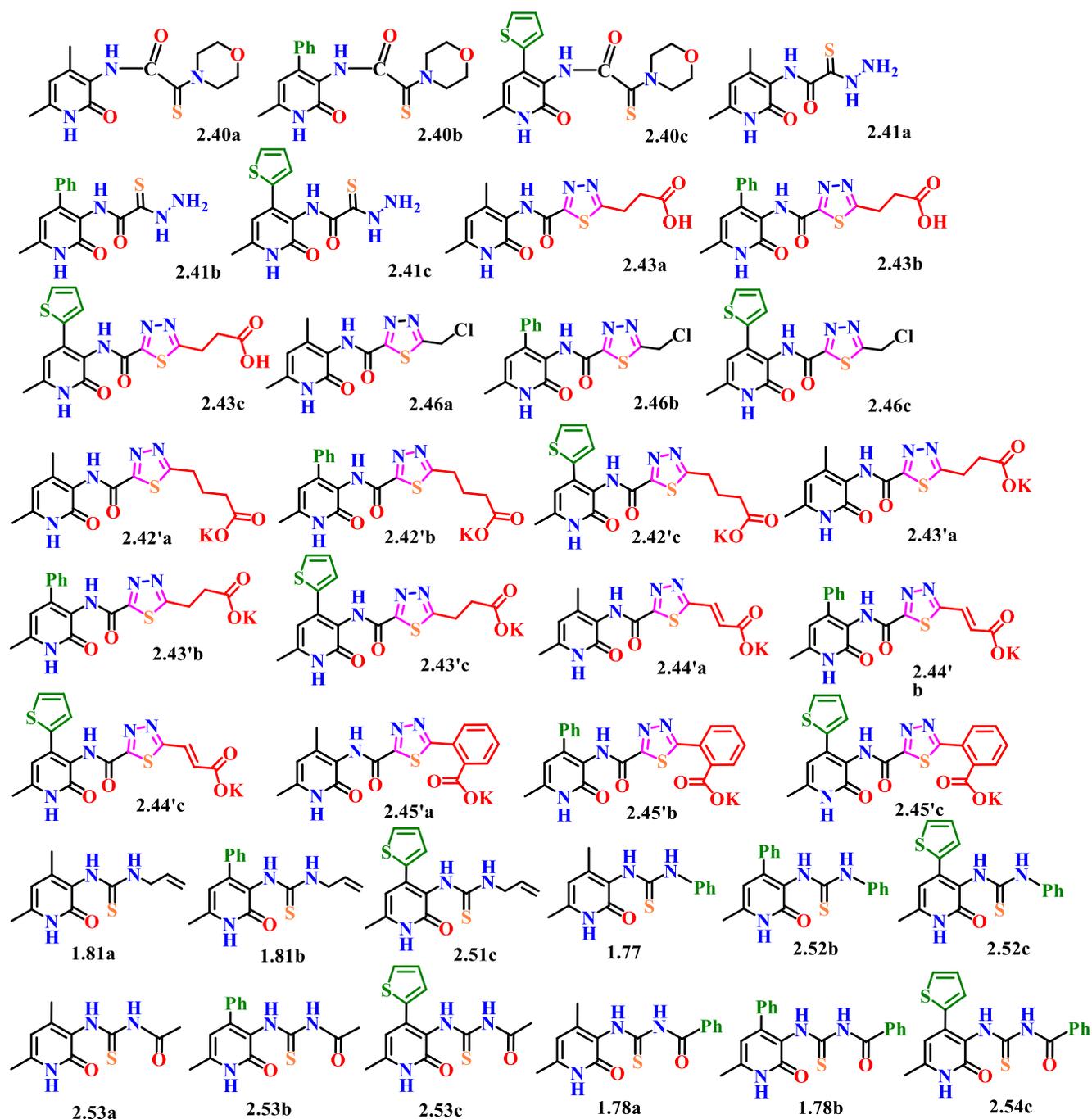


Рисунок 2.36 – Структуры соединений 2.40a-c, 2.41a-c, 2.43a-c, 2.46a-c, 2.42' – 2.45'a-c, 1.81a,b, 2.51c, 1.77, 2.52b,c, 2.53a-c, 1.78a,b, 2.54c

Противодиабетическую активность оценивали по степени ингибирования исследуемыми веществами  $\alpha$ -амилазной и  $\alpha$ -глюкозидазной активности. Ферменты  $\alpha$ -амилаза и  $\alpha$ -глюкозидаза определяют степень поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта в кровоток. Ингибирование данных ферментов может быть полезно для снижения уровня постпрандиальной глюкозы [251]. Исследование степени ингибирования  $\alpha$ -амилазной и  $\alpha$ -глюкозидазной активности испытуемыми соединениями выполняли, используя стандартный метод с небольшими модификациями [252, 253]. Подробная методика представлена в акте испытаний на противодиабетическую активность (Приложение Б).

Результаты исследования ингибиторной активности испытуемых соединений в отношении фермента  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы приведены в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Ингибирующая активность испытуемых соединений в отношении фермента  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы

Соединение	Степень ингибирования активности $\alpha$ -амилазы, %	Степень ингибирования активности $\alpha$ -глюкозидазы, %	Значение IC <sub>50</sub> ингибирующей активности $\alpha$ -амилазы (мкг/мл)	Значение IC <sub>50</sub> ингибирующей активности $\alpha$ -глюкозидазы (мкг/мл)
<b>2.40a</b>	нет активности	14.6±1.3	нет активности	–
<b>2.40b</b>	нет активности	51.0±2.8	773.1±14.6	–
<b>2.40c</b>	14.3±3.7	нет активности	нет активности	–
<b>2.41a</b>	9.2±3.1	нет активности	617.5±5.2	–
<b>2.41b</b>	нет активности	нет активности	нет активности	–
<b>2.41c</b>	40.8±3.6	14.8±11.2	274.6±13.0	–
<b>2.43a</b>	33.3±2.4	нет активности	224.1±25.9	–
<b>2.43b</b>	64.6±3.4	нет активности	122.2±4.2	–
<b>2.43c</b>	54.6±2.1	нет активности	198.4±6.7	–
<b>2.46a</b>	47.6±2.0	64.3±8.0	156.3±6.5	–
<b>2.46b</b>	33.4±3.1	нет активности	231.1±10.9	–
<b>2.46c</b>	43.8±2.7	нет активности	192.6±9.4	–
<b>акарбоза</b>	50.3±1.1	58.9±4.8	998.3±45.1	–
<b>2.42'a</b>	–	34.8±4.2	–	20.83±1.06
<b>2.42'b</b>	–	<b>95.0±0.2</b>	–	<b>6.70±0.78</b>
<b>2.42'c</b>	–	<b>93.9±0.4</b>	–	<b>8.42±0.29</b>
<b>2.43'a</b>	–	36.3±4.8	–	16.22±0.76
<b>2.43'b</b>	–	<b>72.4±2.3</b>	–	<b>10.22±0.82</b>
<b>2.43'c</b>	–	38.3±2.4	–	18.58±1.20
<b>2.44'a</b>	–	14.0±3.0	–	17.93±0.28
<b>2.44'b</b>	–	<b>68.2±4.7</b>	–	<b>10.36±0.60</b>
<b>2.44'c</b>	–	8.0±3.0	–	–
<b>2.45'a</b>	–	33.6±6.1	–	14.02±0.49
<b>2.45'b</b>	–	<b>95.2±0.1</b>	–	<b>3.66±0.05</b>
<b>2.45'c</b>	–	21.0±2.2	–	24.51±1.54
<b>акарбоза</b>	–	49.5±1.8	–	13.88±0.81

Установлено, что многие из исследованных соединений показали достаточно высокую противодиабетическую активность, превышающую таковую у препарата сравнения – акарбозу. Анализ взаимосвязи структура-активность показал, что введение в структуру исходных монотиоксамидов **2.40a-c** 1,3,4-тиадиазольного цикла **2.43a-c** и **2.46a-c** способствовало существенному влиянию на их ингибирующую активность. Удлинение кислотного линкера от пропионовой кислоты для исходных структур **2.43'a-c** [215] до бутановой кислоты (соединение

**2.42'a-c)** не только существенно увеличивает степень ингибирования (с 36% до 95%), но и снижает значение  $IC_{50}$  (до 6.7 мкг/мл для **2.42'b**). Введение линкера ароматической кислоты также привело к увеличению степени ингибирования (до 95% для **2.45'b**) и снижению значения  $IC_{50}$  (до минимума 3.66 мкг/мл для **2.45'b**). Кроме того, наличие фенильного заместителя (и 2-тиофенового фрагмента) в 4-м положении пиридинового кольца в ряду производных 1,3,4-тиадиазола **2.42'-2.45'a-c**, существенно приводило к повышению активности. Соединение **2.45'b** проявляло наибольшую ингибирующую активность, а также минимальное значение  $IC_{50}$  (3.7 мкг/мл).

Сравнительный анализ полученных данных молекулярного докинга (Таблица 2.2) рецепторных белков (3W37, 2QV4) с результатами ингибирования ферментов  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы, включая значения  $IC_{50}$ , показал достаточно хорошую корреляцию для лидирующих соединений – **2.46a**, **2.46b** и **2.43b**; **2.42'b**, **2.42'c**, **2.45'b** (Рисунок 2.37).

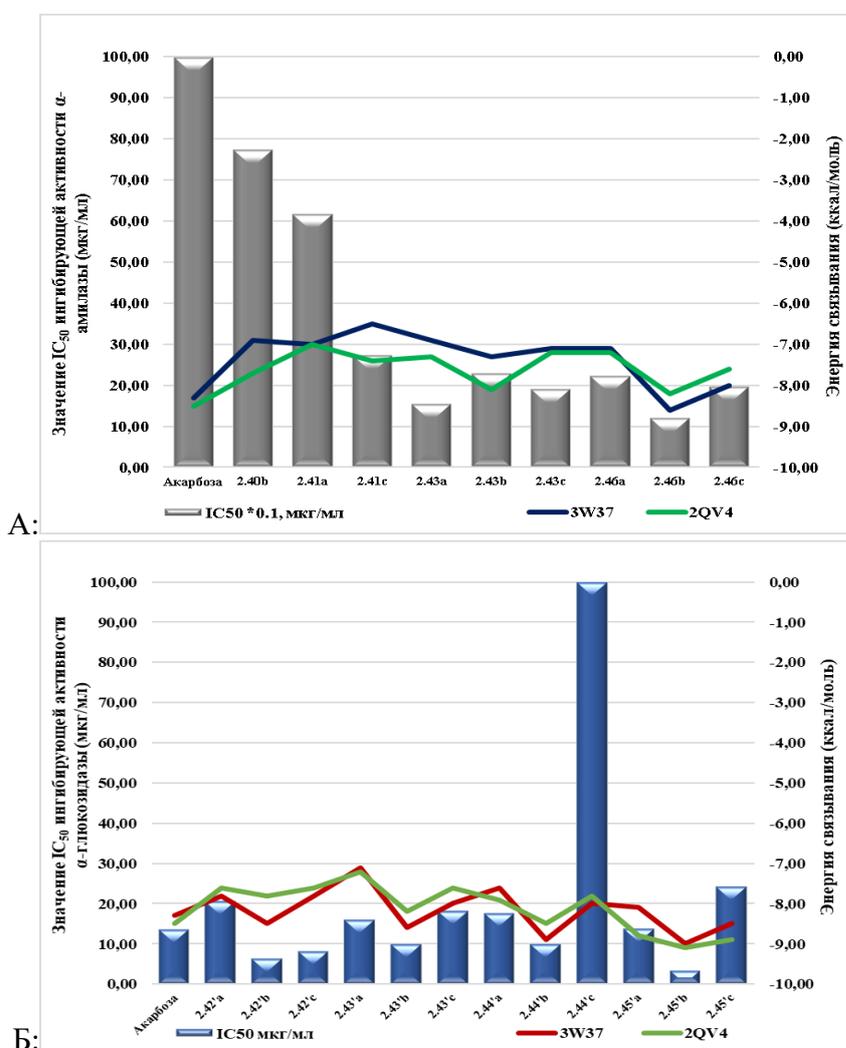


Рисунок 2.37 – Концентрация полумаксимального ингибирования в тесте с  $\alpha$ -амилазой (А)/ с  $\alpha$ -глюкозидазой (Б) и энергии связывания для соединений – **2.40b**; **2.41a,c**; **2.43a-c**; **2.46a-c**; **2.42'-2.45'a-c**, **2.42'c**

Результаты ингибирующей активности класса тиомочевинных производных **1.81a,b, 2.51c, 1.77, 2.52b,c, 2.53a-c, 1.78a,b, 2.54c** приведены в табл. 2.14 [225].

Таблица 2.14 – Ингибирующая активность испытуемых соединений в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы

Соединение	Ингибирующая активность тестовых соединений в концентрации 15 мМ в отношении фермента $\alpha$ -глюкозидазы (%)	IC <sub>50</sub> (мМ)
<b>1.81a</b>	23.3±1.7	16.64±1.57
<b>1.81b</b>	26.9±2.5	19.79±2.55
<b>2.51c</b>	нет активности	нет активности
<b>1.77</b>	56.6±2.2	9.77±0.83
<b>2.52b</b>	35.2±3.4	21.79±2.65
<b>2.52c</b>	41.2±2.5	12.94±1.08
<b>2.53a</b>	нет активности	нет активности
<b>2.53b</b>	нет активности	нет активности
<b>2.53c</b>	нет активности	нет активности
<b>1.78a</b>	нет активности	нет активности
<b>1.78b</b>	нет активности	нет активности
<b>2.54c</b>	нет активности	нет активности
<b>акарбоза</b>	46.1±4.6	11.96±1.34

Так, соединение **1.77** обладает наибольшей ингибирующей активностью в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы (в концентрации 15 мМ 56.6%, IC<sub>50</sub> – 9.77 мМ), превышая активность препарата сравнения акарбоза (46.1%, IC<sub>50</sub> – 11.96 мМ). Соединение **2.52c** обладает ингибирующей активностью в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы, сопоставимой с препаратом сравнения акарбозой (41.2%, IC<sub>50</sub> = 12.94 мМ). Соединения **1.81a, 1.81b** и **2.52b** проявили ингибирующую активность в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы, уступая по активности акарбозе, ингибируя активность  $\alpha$ -глюкозидазы при концентрации 15 мМ на 23.3%, 26.9% и 35.2% соответственно. Остальные соединения **2.51c, 2.53 a-c, 1.78a,b, 2.54 c** не проявили ингибирующей активности в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы [225].

Таким образом, полученные экспериментальные данные согласуются с результатами проведенного молекулярного докинга, согласно которым соответствующие фенилтиомочевинные производные демонстрируют выраженную противодиабетическую активность.

### 2.16.7 Бактериостатическая активность

Патогенные микробы являются возбудителями различных видов тяжелых и даже смертельных инфекционных заболеваний, что является острой проблемой системы здравоохранения. Широкое и зачастую неконтрольное применение антибиотиков в последние десятилетия привело к устойчивости многих бактерий и грибов к противомикробным препаратам. Таким образом, возрастает интерес к разработке новых соединений с потенциальной антимикробной активностью.

К таким соединениям можно отнести, в частности, производные 1,3,4-тиадиазола, обладающие потенциальным действием против многих патогенных бактерий [254].

Все синтезированные нами производные монотиоксамидов **2.41-2.42а-с**, **2.44а-с**, **2.46а-с**, **2.50а-с** (Рисунок 2.38) были исследованы на антимикробную активность. Определение антимикробной активности новых соединений, так же, как и потенциальных антибиотиков, основано на их способности угнетать рост микроорганизмов. Оценка антимикробной активности синтезированных производных проведена методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения и измерения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов, которые образуются при испытании растворов исследуемого препарата определенных концентраций. Использовались следующие штаммы микроорганизмов: грамположительные бактерии – *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* IP5832, грамотрицательные бактерии – *Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247, *Escherichia coli* K12, дрожжеподобный гриб – *Candida albicans* ATCC 10231 [255].

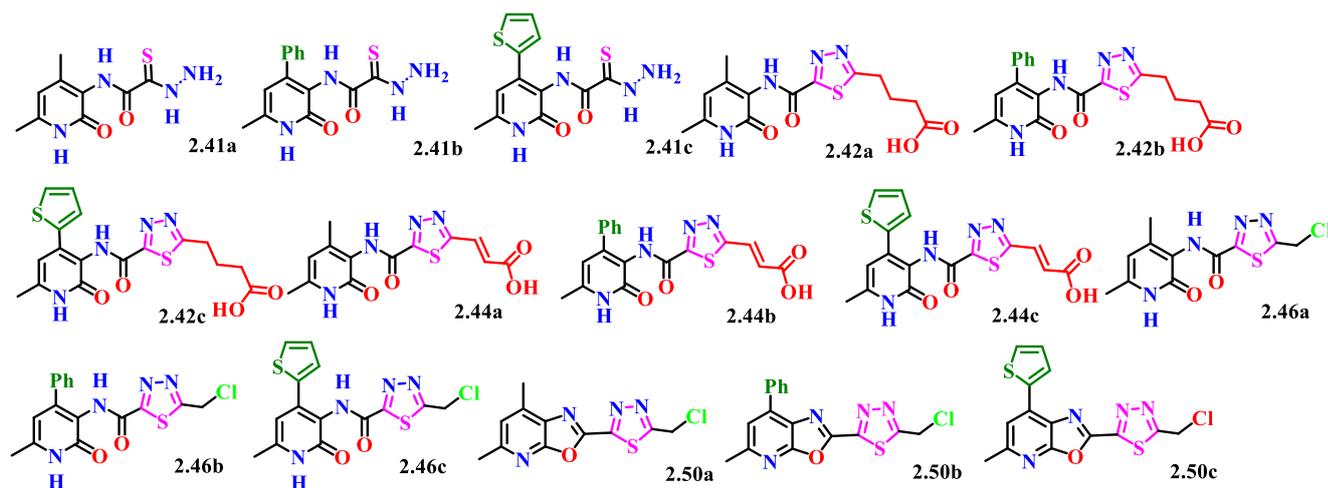


Рисунок 2.38 – Структуры соединений **2.41-2.42а-с**, **2.44а-с**, **2.46а-с**, **2.50а-с**

Наличие или отсутствие антимикробного эффекта оценивалось по диаметру круга отсутствия зон роста: +++ высокая активность (чувствительный,  $\geq 10$  мм); ++ средняя

активность (промежуточный, 7-9 мм); + слабая активность (3-6 мм); +/- очень слабая активность (1-2 мм); - нет активности (<1 мм).

Результаты испытания антимикробной активности представлены в таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Определение антимикробной активности химических соединений концентрацией 1мг/мл

Соединение	Штаммы микроорганизмов				
	<i>S. aur.</i>	<i>B. cer.</i>	<i>P. car.</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. alb.</i>
<b>2.41a</b>	++	+++	-	-	++
<b>2.41b</b>	++	+++	-	-	++
<b>2.41c</b>	++	+++	-	-	++
<b>2.42a</b>	-	-	-	-	-
<b>2.42b</b>	-	-	-	-	+/-
<b>2.42c</b>	-	-	-	-	-
<b>2.44a</b>	+++	++	-	-	++
<b>2.44b</b>	-	-	-	-	-
<b>2.44c</b>	-	-	-	-	-
<b>2.46a</b>	-	-	-	-	-
<b>2.46b</b>	-	-	-	-	+/-
<b>2.46c</b>	++	++	-	-	++
<b>2.50a</b>	+++	++	-	-	++
<b>2.50b</b>	+++	++	-	-	++
<b>2.50c</b>	-	-	-	-	-
<b>ДМСО, 100%</b>	-	-	-	-	-

Наибольшую антимикробную активность после первичного биоскрининга при низкой концентрации (1 мг/мл) в отношении грамположительных микроорганизмов – *Staphylococcus aureus* 209P и *Bacillus cereus* IP5832 демонстрируют соединения **2.41a-c**, **2.44a**, **2.46c**, **2.50a,b**. В отношении грамотрицательных микроорганизмов *Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247 и *Escherichia coli* K12, исследуемые образцы не показали антимикробную активность. Также после повторного биоскрининга, с увеличением концентрации соединений до 5 мг/мл, активности в отношении грамотрицательных бактерий не наблюдалось [255].

Почти все из исследованных производных 1,3,4-тиадиазола проявляли предпочтительную антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, чем грамотрицательных бактерий. Вероятной причиной могут быть их различия в структуре клеточной стенки. Многие липополисахариды в дополнительной внешней мембране грамотрицательных бактерий придают отрицательный заряд и отталкивают гидрофобные соединения. Эта специфическая структура клеточной стенки делает так, что очень большие или

гидрофобные молекулы не способны проникать внутрь бактериальной клетки, в то время как клеточная стенка грамположительных бактерий, обычно состоящая из пептидогликана, с трудом предотвращает гидрофобное вещество от проникновения в клетку [256].

Таким образом, чтобы избежать вышеуказанных проблем, возможным направлением станет введение в каркас 1,3,4-тиадиазола других функциональных заместителей.

### 2.16.8 Гемореологическая активность

Гемореологические свойства крови играют важную роль в поддержании нормального кровообращения и могут быть нарушены при различных заболеваниях, таких как тромбозы, атеросклероз, инсульты и другие сердечно-сосудистые заболевания [257, 258].

Несмотря на значительный прогресс в исследовании механизмов гемореологических нарушений, доступный арсенал фармакологических средств коррекции ограничен [259]. Некоторые существующие препараты уже используются для улучшения гемореологических свойств крови, такие как антикоагулянты, противотромбоцитарные средства и препараты, которые повышают деформируемость эритроцитов. Однако, поскольку гемореологические свойства крови могут быть сложными и многогранными, поиск новых препаратов с более целевым воздействием и меньшими побочными эффектами остается актуальным.

Исследование гемореологического эффекта испытуемых веществ (Рисунок 2.39) проводился *in vitro* с использованием синдрома модели повышенной вязкости крови. Синдром повышенной вязкости крови *in vitro* воспроизводился методом инкубации крови при 43°C в течение 60 мин [257].

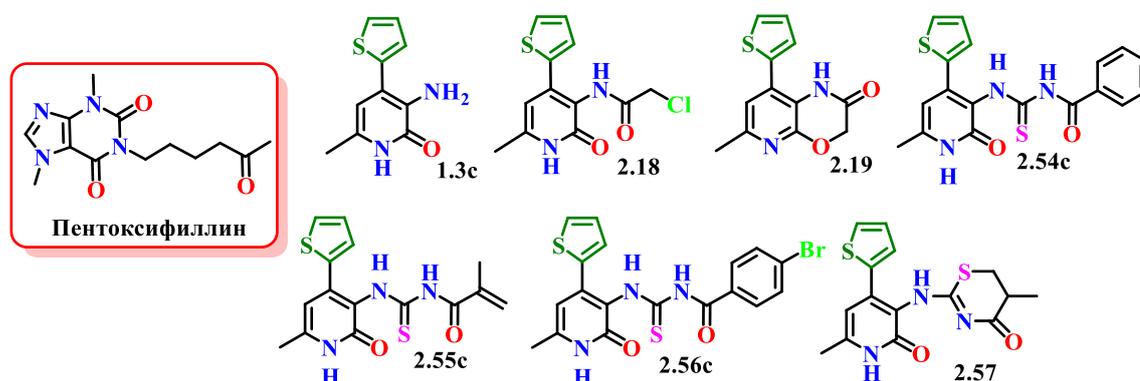


Рисунок 2.39 – Структуры соединений **1.3c**, **2.18**, **2.19**, **2.54-2.57c**

Среди 7 изученных образцов, 3 образца (**2.18**, **2.56c**, **2.57**) проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*. Исследуемое соединение **2.18** препятствует росту вязкости крови от 3.1 до 10.2%, соединение **2.56c** от 2.1% до 13.7%,

соединение **2.57** от 2.8% до 11.0% по сравнению с контрольным значением. В качестве препарата сравнения применялся пентоксифиллин, который препятствует росту вязкости крови от 5.5% до 13.6% [202].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что образцы **2.18, 2.56с, 2.57** не уступают препарату сравнения пентоксифиллину в проявлении гемореологических эффектов на модели гипервязкости крови *in vitro*, что также коррелирует с результатами молекулярного докинга [202].

### ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil, проявление парами иода или УФ-светом. Система (2-пропанол:бензол:25%-ый раствор аммиака (10:5:2); 2-пропанол:хлороформ:петролейный эфир (4:2:1)).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборах Bruker DRX400 (400 и 100 МГц соответственно), Bruker AVANCE 500 (500 и 125 МГц соответственно) и Magritek spinsolve 80 carbon ultra (81 и 20 МГц соответственно) с использованием ДМСО- $d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  внутренний стандарт – ТМС или сигналы остаточного растворителя (2.49 и 39.5 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в ДМСО- $d_6$ , 7.25 и 77.0 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в  $\text{CDCl}_3$ ). ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре «Инфалюм ФТ-801» в таблетках KBr для твердых веществ. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106.

Полученные соединения анализировали с помощью ВЭЖХ-МС на хроматографе Agilent 1260 Infinity II, соединенном с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающим в режиме положительных ионов, со следующими параметрами: капиллярное напряжение: 4000 В; давление распыления: 20 (psi); сушильный газ: 10 л/мин; температура газа: 325°C; поток газа в защитной оболочке: 12 л/мин; температура защитного газа: 400°C; напряжение сопла: 0 В, напряжение фрагментации: 180 В; напряжение скиммера: 45В; октополь РФ: 750В. Масс-спектры LC/MS с точностью записывали в диапазоне 100-1000 m/z, скорость сканирования 1.5 спектр/с. Хроматографическое разделение проводили на колонке ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (2.1×50 мм, размер частиц 1.8 мкм). Температуру колонки во время анализа поддерживали на уровне 35°C. Подвижную фазу формировали элюентами А и Б. В режиме положительной ионизации в качестве элюента А использовали 0.1% раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде, а в качестве элюента Б – 0.1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Хроматографическое разделение проводили с использованием градиентного элюирования.: 0-10 мин 95% А, 10-13 мин 100% Б, 13-15 мин 95% А. Поток подвижной фазы поддерживали на уровне 400 мкл/мин в течение всего анализа. Во всех экспериментах объем вводимой пробы составлял 1 мкл. Образец готовили растворением всего образца (в 1000 мкл) в метаноле (для ВЭЖХ). Разведение проб проводили непосредственно перед анализом. Записанные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Agilent MassHunter 10.0. Температуры плавления соединений определяли с помощью прибора Stuart SMP10 и столика Кофлера.

Хромато-масс-спектрометрические исследования проводили на хроматографе «Trace GC Ultra» с масс-селективным детектором DSQ II в режиме электронной ионизации (70 эВ) на

кварцевой капиллярной колонке Thermo TR-5 MS, длиной 15 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Применяли режим ввода Splitless. Сброс газа-носителя 20 мл/мин. Скорость газа – носителя (гелия) – 1 мл/мин. Температура испарителя 200°C, температура переходной камеры 200°C, температура ионного источника 200°C. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 40°C (задержка от 2 до 5 мин) до 220°C со скоростью 20°C в мин., до 290°C со скоростью 15°C в мин. Общее время анализа составляло 30 мин. Объем вводимой пробы – 1 мкл. Хроматограммы записывали в режиме ТИС. Диапазон сканирования масс 30–500 а.е.м.

На системе Хроматэк-Кристалл 5000 с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ) использовали капиллярную колонку (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм) в режиме с делением потока с водородом в качестве газа-носителя (скорость 2 мл/мин). Температура испарителя – 250 °С, температура переходной камеры – 250 °С, температура источника ионов – 200 °С. Программированный нагрев колонки от 40°C (задержка 1 мин) до 250°C (25°C/мин, 3 мин) и далее до 290°C (30°C/мин, 10 мин). Общее время анализа – 23 мин, объем пробы – 2 мкл. Хроматограммы регистрировали в режиме полного ионного тока (ТИС). Диапазон сканирования масс – 40-650 а.е.м.

Рентгеноструктурное исследование соединений проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Карра Арех II (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены анизотропно полноматричным МНК по всем отражениям с помощью комплекса программ SHELXTL [260]. Положения атомов Н рассчитаны геометрически и уточнены по модели наездника. Поправки на поглощение введены эмпирическим методом.

*Молекулярное моделирование* проводили с помощью программного пакета AutoDock Vina [261]. Трехмерные (3D) структуры были получены из банка данных RCSB Protein Data Bank [262], а химическая структура исследуемых соединений была нарисована с помощью инструмента ChemOffice (Chem Draw 16.0). Энергия каждой молекулы была минимизирована с помощью ChemBio3D. Белковые структуры были подготовлены к стыковке путем удаления молекулы воды, нативного лиганда, добавления полярных атомов водорода и преобразованы в формат pdbqt с помощью программного пакета AutoDock MGL [263]. Программа с графическим пользовательским интерфейсом была использована для настройки сетки для моделирования стыковки. Сетка была установлена таким образом, чтобы она окружала интересующую область макромолекулы. В процессе стыковки для каждого лиганда рассматривалось не более девяти конформаций. Конформации с наиболее благоприятной (наименьшей) свободной энергией связывания были отобраны для анализа взаимодействий между рецептором-мишенью и лигандами с помощью программного пакета Discovery Studio Visualizer [264].

*Описание проведенных рентгеноструктурных экспериментов.* Кристаллографические данные соединения **2.2**:  $C_{38}H_{32}O_3$ ,  $M=536.67$  кристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1(4)$ , при 296 К:  $a=12.0340(11)$ ,  $b=24.239(3)$ ,  $c=24.313(2)$  Å,  $\beta=102.538(4)^\circ$ ,  $V=6922.8(12)$  Å<sup>3</sup>,  $Z=8$ , измерено 24016 ( $\theta < 25.2^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2=0.4201$  для всех отражений,  $R_1=0.1318$  для 10431 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=1.225$  (CCDC 2115136).

Кристаллографические данные соединения **2.6a'**:  $C_{114}H_{108}CaN_{12}O_6(Cl)$ ,  $M = 1853.10$ , моноклинный, пространственная группа  $P2_1/n$ , при 296 К:  $a = 17.6276(9)$ ,  $b = 13.4037(8)$ ,  $c = 21.3819(11)$  Å,  $\beta = 93.686(2)^\circ$ ,  $V = 5041.6(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , измерено 54333 ( $\theta_{max} = 26.10^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.2353$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0622$  для 7514 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=1.110$  (CCDC 1555705).

Кристаллографические данные соединения **2.6c**:  $C_{21}H_{18}N_2O_2$ ,  $M = 330.37$ , триклинная, пространственная группа  $P-1$ , при 296 К:  $a = 9.0386(3)$ ,  $b = 9.8626(3)$ ,  $c = 10.0761(3)$  Å,  $\alpha = 63.748(1)$ ,  $\beta = 74.952(1)$ ,  $\gamma = 63.901(1)^\circ$ ,  $V = 721.08(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , измерено 14765 ( $\theta_{max} = 30.09^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1746$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0488$  для 3621 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=1.000$  (CCDC 1555706).

Кристаллографические данные соединения **2.9**:  $C_{33}H_{28}N_2O_4$ ,  $M = 516.57$ , моноклинный, пространственная группа  $C2/c$ , при 296 К:  $a = 17.4826(8)$ ,  $b = 13.5157(7)$ ,  $c = 24.1512(9)$  Å,  $\beta = 97.384(2)^\circ$ ,  $V = 5659.4(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ , измерено 49730 ( $\theta_{max} = 26.05^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1406$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0518$  для 3758 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=0.960$  (CCDC 2467189).

Кристаллографические данные соединения **2.11a**:  $C_{20}H_{18}N_2O_2$ ,  $M = 318.36$ , триклинная, пространственная группа  $P-1$ , при 296 К:  $a = 7.7481(3)$ ,  $b = 8.9662(4)$ ,  $c = 13.3817(6)$  Å,  $\alpha = 98.494(2)$ ,  $\beta = 104.602(2)$ ,  $\gamma = 103.312(2)^\circ$ ,  $V = 854.29(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , измерено 29182 ( $\theta_{max} = 30.09^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1391$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0528$  для 3344 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=1.016$  (CCDC 2467190).

Кристаллографические данные соединения **2.11k**:  $C_{20}H_{17}FN_2O_2$ ,  $M = 336.35$ , триклинный, пространственная группа  $P-1$ , при 296 К:  $a = 7.8797(8)$ ,  $b = 8.9057(10)$ ,  $c = 13.405(2)$  Å,  $\alpha = 97.170(11)$ ,  $\beta = 106.466(11)$ ,  $\gamma = 103.214(9)^\circ$ ,  $V = 859.9(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , измерено 5604 ( $\theta_{max} = 75.99^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1090$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0600$  для 1479 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=0.932$  (CCDC 2467191).

Кристаллографические данные соединения **2.13a**:  $C_{20}H_{20}N_2O$ ,  $M = 304.38$ , моноклинная, пространственная группа  $P2_1/n$ , при 296 К:  $a = 10.7039(4)$ ,  $b = 7.8392(3)$ ,  $c = 21.0351(8)$  Å,  $\beta = 102.114(2)^\circ$ ,  $V = 1725.75(11)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ , измерено 31334 ( $\theta_{max} = 27.94^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1473$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0555$  для 3160 отражений с  $I>2\sigma$ ,  $S=1.006$  (CCDC 2467192).

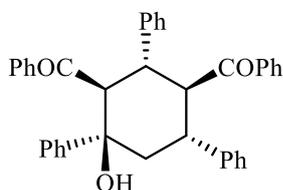
Кристаллографические данные соединения **2.21a**:  $C_{21}H_{18}N_2O_2$ ,  $M = 330.37$ , ромбическая, пространственная группа  $Pca2_1$ , при 296 К:  $a = 10.1477(3)$ ,  $b = 16.1020(5)$ ,  $c = 21.4690(8)$  Å,  $\alpha = 90$ ,  $\beta = 90$ ,  $\gamma = 90$ ,  $V = 3508.0(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ , измерено 31134 ( $\theta_{max} = 26,80^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0.1206$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0413$  для 6077 отражений с  $I > 2\sigma$ ,  $S = 1.070$  (CCDC 1555707).

Кристаллографические данные соединения **2.21c**:  $C_{19}H_{16}N_2O_3$ ,  $M = 320,34$ , ромбическая, пространственная группа  $Pca2_1$ , при 296 К:  $a = 9.8306(3)$ ,  $b = 16.1437(5)$ ,  $c = 20.6850(7)$  Å,  $\alpha = 90$ ,  $\beta = 90$ ,  $\gamma = 90$ ,  $V = 3282.76(18)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ , измерено 56898 ( $\theta_{max} = 28,10^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0,1030$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0340$  для 6772 отражений с  $I > 2\sigma$ ,  $S = 0.970$  (CCDC 1555708).

Кристаллографические данные соединения **2.50b**:  $C_{16}H_{11}ClN_4OS$ ,  $M = 342.80$ , триклинная, пространственная группа  $P-1$ , при 296 К:  $a = 5.7201(3)$  Å,  $b = 9.8195(6)$  Å,  $c = 14.1423(8)$  Å,  $\alpha = 103.330(3)^\circ$ ,  $\beta = 95.522(3)^\circ$ ,  $\gamma = 95.826(3)^\circ$ ,  $V = 763.06(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , измерено 15762 ( $\theta_{max} = 27.98^\circ$ ) независимых отражений,  $wR_2 = 0,1473$  для всех отражений,  $R_1 = 0.0316$  для 2919 отражений с  $I > 2\sigma$ ,  $S = 1.002$  (CCDC 2292625).

Физические константы и спектральные характеристики 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она (**1.3a**), 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**1.3b**), 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она (**1.3c**), 1-аллил-3-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевины (**1.81a**), 1-аллил-3-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевины (**1.81b**), *N*-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил)бензамида (**1.78a**), *N*-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил)бензамида (**1.78b**), 3-(бензилиденамино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**2.4a**), 3-((2-гидроксibenзилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**2.4b**), 3-((фуран-2-илметил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**2.4c**), 6-метил-4-фенил-3-((тиофен-2-илметил)амино)пиридин-2(1*H*)-она (**2.4d**), 6-метил-4-фенил-3-((пиридин-4-илметил)амино)пиридин-2(1*H*)-она (**2.4e**), 3-((4-метоксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он (**2.4h**) и 6-метил-3-((3-нитробензилиден)амино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**2.4m**), 1-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фенилтиомочевинна (**2.52b**) приведены в работах [31, 43, 158, 192].

**((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-гидрокси-2,4,6-трифенилциклогексан-1,3-диил)бис-(фенилметанон) (2.2)**. К смеси 1.0 г (4.8 ммоль) (2*E*)-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он в 10.0 мл



ДМСО добавляли 0.27 г (4.8 ммоль) КОН. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. После завершения реакции смесь обрабатывали ледяной водой (150.0 мл), полученный раствор подкисляли 10% раствором соляной кислоты до pH~5. Выпавший осадок

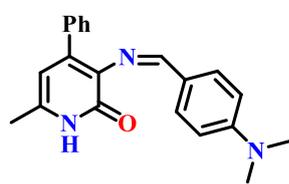
отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–хлороформ (1:1). Выход 365 мг (42%), мелкокристаллический порошок бесцветного цвета, Тпл: 254–256°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (д.д.,  $J=14.0$ ,  $J=3.6$ , 1H,  $\text{CH}_{2a}$ ); 2.51 (д.т.,  $J=13.2$ ,  $J=2.5$ , 1H,  $\text{CH}_{2b}$ ); 4.05 (д.т.,  $J=11.6$ ,  $J=3.6$ , 1H,  $\text{CH-Ph}$ ); 4.13–4.25 (м., 2H,  $\text{CH-Ph}$ ,  $\text{CH-Bz}$ ); 4.49 (д.,  $J=11.0$ , 1H,  $\text{CH-Bz}$ ); 5.40 (с., 1H,  $\text{OH}$ ); 6.69 (т.,  $J=7.3$ , 1H,  $\text{H-4}$ ,  $\text{Ph}$ ), 6.8 (т.,  $J=7.6$ , 2H,  $\text{H-3,5}$ ,  $\text{Ph}$ ); 6.93–7.27 (м., 20H,  $\text{H-2,6}$ ,  $\text{Ph}$ ,  $\text{H-2-6}$ ,  $\text{Ph}$ ,  $\text{H-3-5}$ ,  $\text{Bz}$ ); 7.53 (д.,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{H-2,6}$ ,  $\text{Bz}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 43.3, 45.8, 48.0, 56.7 (2C), 75.3, 124.8 (2C), 126.7, 126.9, 127.0, 127.3 (2C), 127.5 (2C), 127.7 (6C), 127.9 (2C), 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 131.8, 132.7, 138.0, 138.6, 138.9, 142.0, 145.8, 203.6, 207.2. Масс спектр, найдено  $m/z$ : 518.2246  $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$ . Вычислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_2^+$ : 518.2240.

### Синтез иминов. Общая методика (2.4a-n, 2.5a,b,d-f,k,l).

В 10.0 мл изопропилового спирта растворяли при кипячении (1 ммоль) 3-аминопиридин-2(1H)-она **1.3b,c** и (1.2 ммоль) соответствующего ароматического альдегида с добавлением каталитического количества муравьиной кислоты (1.0 мол.%). Реакцию проводили в течение 1–3 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавшие имины **2.4a-n**, **2.5a,b,d-f,k,l** отфильтровывали, промывали гексаном и сушили.

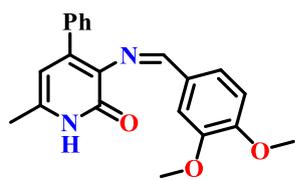
Физические константы и спектральные характеристики 3-(бензилиденамино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**2.4a**), 3-((2-гидроксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**2.4b**), 3-((фуран-2-илметил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**2.4c**), 6-метил-4-фенил-3-((тиофен-2-илметил)амино)пиридин-2(1H)-она (**2.4d**), 6-метил-4-фенил-3-((пиридин-4-илметил)амино)пиридин-2(1H)-она (**2.4e**), 3-((4-метоксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (**2.4h**) и 6-метил-3-((3-нитробензилиден)амино)-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**2.4m**) приведены в работе [192].

### 3-((4-(Диметиламино)бензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4f).



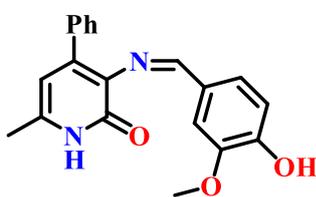
Выход: 187 мг (56%), желтые кристаллы, Тпл: 258–261°C (2-пропанол–хлороформ). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1159, 1365, 1577, 1615, 1634, 2894, 3004, 3748. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.36 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.01 (с., 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 6.20 (с., 1H,  $\text{H-5}$ ); 6.66 (д.,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{H-3',5' Ar}$ ); 7.33–7.36 (м., 3H,  $\text{H-3,4,5 Ph}$ ); 7.51 (д.,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{H-2,6 Ph}$ ); 7.63 (д.,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{H-3',5' Ar}$ ); 9.20 (с., 1H,  $\text{N=CH}$ ); 12.55 (уш.с., 1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.8; 40.2 (2  $\text{NCH}_3$ ); 108.5; 111.4; 125.7; 127.5 (C-3,5 Ph); 127.7 (C-3',5' Ar); 130.1 (C-2',6' Ar); 130.2 (C-2,6 Ph); 133.3; 138.2; 139.1; 143.9; 152.2; 161.3; 162.9. Найдено: C, 75.74; H, 6.81; N, 12.28. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ : C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68.

**3-((3,4-Диметоксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4g).**



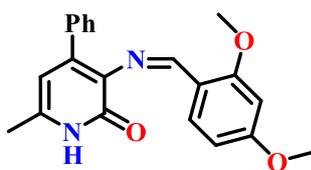
Выход: 294 мг (84%), желтые кристаллы, Тпл: 220–224°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 2831, 1605, 1583, 1271. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.21 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.79 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.84 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.13 (с., 1H, H-5); 6.53 (д.д.,  $^3J=8.7$ ,  $^5J=2.1$ , 1H, H-5 Ar); 6.60 (д.,  $^5J=2.2$ , 1H, H-2 Ar); 7.33–7.38 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.42–7.43 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.64 (д.,  $^3J=8.8$ , 1H, H-6 Ar); 9.54 (с., 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 11.81 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 98.0 (C-2; Ar); 106.2 (C-5); 106.5 (C-5 Ar); 118.4 (C-6 Ar); 127.4 (2C; Ph); 127.5; 127.7; 129.7 (2C Ph); 132.1; 138.2; 140.2; 143.2; 155.5; 159.2; 160.4; 163.1. Найдено: C, 72.05; H, 6.21; N, 8.39. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04.

**3-((4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4i).**



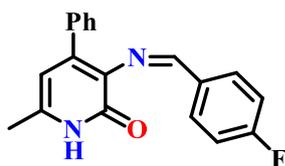
Выход: 207 мг (62%), желтые кристаллы, Тпл: 222–226°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1425, 1513, 1617, 1619, 2918, 3008, 3117, 3269. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.21 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.69 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.17 (с., 1H, H-5); 6.81 (д.,  $^3J=9.2$ , 1H, H-5 Ar); 7.10 (д.,  $^3J=9.2$ , 1H, H-6 Ar); 7.26 (с., 1H, H-2 Ar); 7.33–7.40 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.47 (д.,  $^3J=6.1$ , 2H, H-2,6 Ph); 9.28 (с., 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 9.69 (уш.с., 1H, OH); 11.86 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 106.8 (C-5); 109.9 (C-2 Ar); 115.4 (C-5 Ar); 123.5 (C-6 Ar); 127.6 (2C Ph); 128.0; 129.5; 130.1 (2C Ph); 131.3; 138.2; 140.7; 143.9; 148.1; 149.7 (C-3 Ar); 159.6; 160.8. Найдено: C, 71.40; H, 5.83; N, 8.77. Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 71.84; H, 5.43; N, 8.38.

**3-((2,4-Диметоксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4j).**



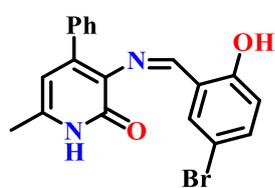
Выход: 296 мг (85%), желтые кристаллы, Тпл: 241–244°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1230, 1262, 1621, 1635, 2838. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.68 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.78 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.19 (с., 1H, H-5); 6.79 (д.,  $^3J=8.3$ , 1H, H-5 Ar); 7.22 (д.д.,  $^3J=8.2$ ,  $^5J=1.6$ , 1H, H-6 Ar); 7.28 (д.,  $^5J=1.5$ , 1H, H-3 Ar); 7.34 (т.,  $^3J=7.2$ , 1H, H-4 Ph); 7.39 (т.,  $^3J=7.3$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.48 (д.,  $^3J=7.1$ , 2H, H-2,6 Ph); 9.41 (с., 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 11.91 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 106.6 (C-3 Ar); 109.0 (C-5); 111.3 (C-5 Ar); 123.0 (C-6 Ar); 127.4 (2C Ph); 127.8; 129.9 (2C Ph); 130.6; 130.7; 138.1; 140.1; 144.4; 148.9; 151.2; 159.3; 160.0. Найдено: C, 72.08; H, 6.18; N, 8.41. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04.

**6-Метил-3-((4-фторбензилиден)амино)-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4k).** Выход: 257 мг (84%), желтые кристаллы, Тпл: 223–225°C (2-пропанол). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 688, 824, 1147, 1508, 1622, 1656, 2853, 2924, 3006. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.40



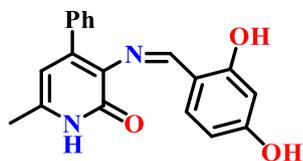
(с., 3H, CH<sub>3</sub>), 6.26 (с., 1H, H-5), 7.07 (т.,  $J=8.4$ , 3H, H-3',5' Ar), 7.36-7.41 (м., 3H, H-3,4,5 Ph), 7.49-7.51 (д.,  $J=6.1$ , 2H, H-2,6 Ph), 7.71-7.74 (м., 2H, H-2',6' Ar), 9.51 (с., 1H, N=CH), 12.94 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 18.8 (CH<sub>3</sub>); 108.8 (C-5); 115.5 (д.,  $^2J_{13C-F} = 22.0$ , C-3',5' Ar); 127.6 (C-3;5 Ph); 128.1 (C-4 Ph); 130.0 (C-2;6 Ph); 130.4 (д.,  $^3J_{13C-F} = 8.6$ , C-2',6' Ar); 131.4 (C-1 Ph); 133.9 (C-1' Ar); 137.9; 140.8; 146.5; 161.0 (N=C<sub>H</sub>); 161.1 (C=O); 165.6 (д.,  $^1J_{13C-F} = 251.1$ , C-4' Ar). Найдено: С, 74.02; Н, 5.32; N, 9.54. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O: С, 74.50; Н, 4.94; N, 9.14.

### 3-((5-Бром-2-гидроксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4l).



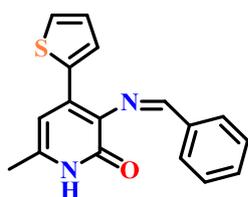
Выход: 362 мг (94%), желтые кристаллы, Тпл: 294–297°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 820, 1162, 1276, 1621, 1625, 2743, 2922. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.14 (с., 1H, H-5); 6.69 (д.,  $^3J=9.2$ , 1H, H-3 Ar); 7.36–7.44 (м., 6H, H-4 Ar, H-2,3,4,5,6 Ph); 7.63(с., 1H, H-6 Ar); 9.83 (с., 1H, N=CH); 12.03 (уш.с., 1H, NH); 12.50 (с., 1H, OH). Зарегистрировать спектр ЯМР <sup>13</sup>C не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном диметилформамиде. Найдено: С, 59.98; Н, 4.38; N, 7.70. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 59.55; Н, 3.95; N, 7.31.

### 3-((2,4-Дигидроксибензилиден)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.4n).

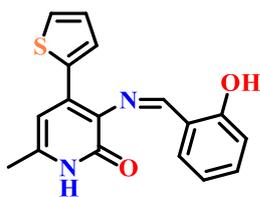


Выход: 295 мг (92%), оранжевый порошок, Тпл: 364–366°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2.21 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.07 (д., 1H,  $J=3.1$ , H-6 Ar); 6.09 (с., 1H, H-5); 6.29-6.31 (м., 1H, H-5 Ar); 7.20-7.22 (м., 1H, H-3 Ar); 7.34 (д., 2H,  $J=7.6$ , H-2,6 Ph); 7.39-7.42 (м., 3H, H-2,3,4 Ph); 9.52 (с., 1H, N=CH); 10.20 (с., 1H, OH); 12.05 (с., 1H, OH); 12.96 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 102.4 (C-5); 107.3; 107.7; 112.5; 128.4; 128.5 (2C Ph); 128.6; 128.8 (2C Ph); 134.3; 138.2; 141.9; 145.9; 159.5; 162.0; 162.6; 164.4. Найдено: С, 71.35; Н, 5.18; N, 8.90. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 71.24; Н, 5.03; N, 8.74.

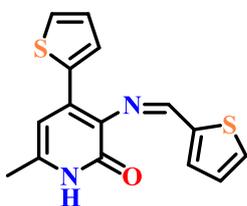
### 3-(Бензилиденамино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.5a).



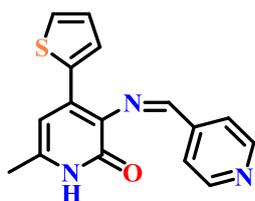
Выход: 216 мг (74%), желтые кристаллы, Тпл.: 231-233°C (2-пропанол-хлороформ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2.38 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 6.57 (с, 1H, H-5); 7.13 (дд,  $^3J=5.2$ ,  $^3J=4.1$ , 1H, H-4 тиофен); 7.50-7.51 (м, 3H, H-3', 4', 5' Ph); 7.58 (дд,  $^3J=5.5$ ,  $^4J=1.1$ , H-5 тиофен); 7.62 (дд,  $^3J=4.1$ ,  $^4J=1.1$ , H-3 тиофен); 8.02-8.04 (м, 2H, H-2', 6' Ph); 9.57 (с, 1H, N=CH-); 12.42 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 18.9 (6-CH<sub>3</sub>); 105.1 (C-5); 126.4; 128.1; 128.6 (C-3', 5' Ph); 129.4 (C-2', 6'-Ph); 129.5; 131.0; 132.0; 137.3 (2C); 138.1; 139.8 (C-6); 160.7 (C-2); 163.2 (N=C<sub>H</sub>-). Найдено: С, 69.01; Н, 4.98; N, 9.43. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: С, 69.36; Н, 4.79; N, 9.52.

**3-((2-Гидроксибензилиден)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.5b).**

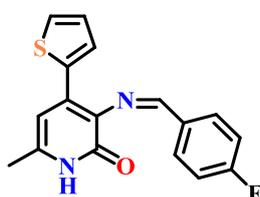
Выход: 208 мг (67%), желтые кристаллы, Тпл.: 224-227°C (2-пропанол-хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1167, 1282, 1634, 1658, 2886, 3107. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.37 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.41 (с, 1H, H-5); 6.92-6.98 (м, 2H, H-3', 5' Ar); 7.13-7.15 (м, 1H, H-4 тиофен); 7.34-7.39 (м, 2H, H-4', 6' Ar); 7.48-7.51 (м, 2H, H-3, 5 тиофен); 9.50 (с, 1H, N=CH-); 12.53 (уш.с., 1H, NH); 12.90 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.9 ( $\text{CH}_3$ ); 107.0 (C-5); 117.1 (C-3' Ar); 119.0 (C-5' Ar); 119.7 (C-1' Ar); 127.4; 128.8; 129.1; 129.3; 132.7; 133.1; 138.0; 138.1; 140.8 (C-6), 160.6, 160.7 (C-2); 168.1 (N=CH-). Найдено: С, 65.31; Н, 4.33; N, 9.03. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 65.79; Н, 4.55; N, 9.03.

**6-Метил-4-(тиофен-2-ил)-3-((тиофен-2-илметил)амино)пиридин-2(1H)-он (2.5d).**

Выход: 222 мг (74%), желтые кристаллы, Тпл.: 248-250°C (2-пропанол-хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1170, 1346, 1422, 1580, 1626, 1643, 2923, 3006, 3292. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.36 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.56 (с, 1H, H-5); 7.13-7.17 (м, 2H, H-4, H-4' тиофен); 7.52 (д.,  $J=4.6$ , 1H, H-5' тиофен); 7.56 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-3' тиофен); 7.61 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-3 тиофен); 7.63 (д.,  $J=4.6$ , 1H, H-5 тиофен); 9.88 (с, 1H, N=CH-); 11.51 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 19.1 ( $\text{CH}_3$ ); 105.1 (C-5); 126.3; 127.8; 128.3; 128.5; 131.0; 132.2; 132.4; 137.97; 137.99; 139.5; 144.7; 155.6 (N=CH-); 160.7 (C-2). Найдено: С, 59.61; Н, 4.33; N, 9.07. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$ : С, 59.98; Н, 4.03; N, 9.33.

**6-Метил-3-((пиридин-4-илметил)амино)-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.5e).**

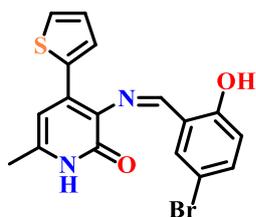
Выход: 222 мг (75%), желтые кристаллы, Тпл.: 269-271°C (2-пропанол-хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1235, 1595, 1626, 1651, 2924, 3055. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.52 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.76 (с, 1H, H-5); 7.18-7.21 (м, 1H, H-4 тиофен); 7.84 (д.,  $J=3.1$ , 1H, H-5 тиофен); 7.86 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-3 тиофен); 7.90 (д.,  $J=6.1$ , 2H, H-3', 5' Py); 8.75 (д.,  $J=6.1$ , 2H, H-2', 6' Py); 9.70 (с, 1H, N=CH-); 11.91 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 103.4 (C-5); 122.4 (C-3', 5' Py); 126.7; 127.3; 129.1; 133.7; 137.0; 138.1; 142.3; 143.8; 150.4 (C-2', 6' Py); 158.7; 159.2 (N=CH-). Найдено: С, 65.43; Н, 4.65; N, 12.42. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ : С, 65.07; Н, 4.44; N, 12.23.

**6-Метил-4-(тиофен-2-ил)-3-((4-Фторбензилиден)амино)пиридин-2(1H)-он (2.5k).**

Выход: 234 мг (75%), желтые кристаллы, Тпл.: 256-259°C (2-пропанол-хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1148, 1238, 1505, 1624, 1638, 2922, 3002. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.37 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.56 (с, 1H, H-5); 7.14-7.16 (м, 1H, H-4 тиофен); 7.17-7.21 (т,  $J=9.2$ , 2H, H-3',

5' Ar); 7.60 (д,  $J=4.6$ , 1H, H-3 тиофен); 7.62 (д,  $J=3.1$ , 1H, H-5 тиофен); 8.02 (дд,  $J=9.2$ ,  $J=6.1$ , 2H, H-2', 6' Ar); 9.54 (с, 1H, N=CH-); 10.91 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 102.9 (C-5); 115.9 (д.,  $^2J_{13\text{C-F}} = 22.1$ , C-3',5' Ar); 126.6, 128.4; 128.6; 131.2 (д,  $^3J_{13\text{C-F}} = 8.7$ , C-2',6' Ar); 132.9; 133.6; 135.7; 137.4; 140.6; 158.7 (N=CH-); 160.5 (C-2); 162.7 (д.,  $^1J_{13\text{C-F}} = 246.3$ , C-4' Ar). Найдено: С, 65.09; Н, 4.59; N, 8.61. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$ : С, 65.37; Н, 4.20; N, 8.97.

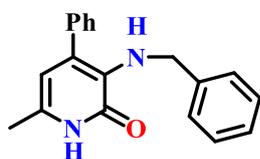
### 3-((5-Бром-2-гидроксибензилиден)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он



**(2.5I)**. Выход: 350 мг (90%), желтый порошок. Тпл.: 268-270°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.57 (с, 1H, H-5); 6.89 (д.,  $J=8.7$ , 1H, H-3 Ar); 7.17 (т.,  $J=4.4$ , 1H, H-4 тиофен); 7.42-7.56 (м., 1H, H-5 тиофен); 7.65-7.82 (м., 2H, H-4,6 Ar); 7.97 (д.,  $J=2.2$ , 1H, H-3 тиофен); 9.54 (с., 1H, N=CH-); 11.87 (уш.с., 2H, NH, OH). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном диметилформамиде. Найдено: С, 52.69; Н, 3.51; N, 7.03. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 52.45; Н, 3.37; N, 7.20.

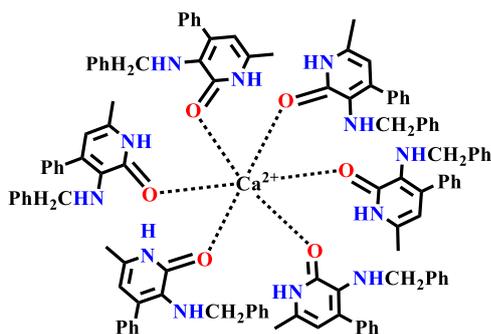
**Синтез 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-онов. Общая методика (2.6a-d, f-m, 2.7a,b,f,k,l)**. К суспензии 1 ммоль имида **2.4a-n**, **2.5a,b,f,k,l** в 15.0 мл 2-пропанола добавляли 3.0 мл воды и 0.380 г. (10 ммоль) боргидрида натрия и перемешивали при температуре 25–35°C в течение 10-15 ч. Реакционную смесь выливали в стакан с 150 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали хлороформом (3×25.0 мл), органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (для соединений **2.4a-n**, **2.5a,b,f,k,l**) или  $\text{CaCl}_2$  (для соединения **2.4a**), растворитель отгоняли, остаток растирали с гексаном. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол – гексан (1:2).

### 3-(Бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6a)



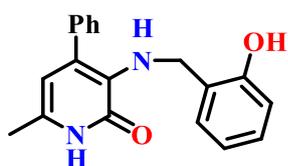
Выход: 235 мг (81%), желтые кристаллы, Тпл: 167-169°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1029, 1221, 1462, 1496, 1552, 1620, 2922, 3274, 3313. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 290 [ $\text{M}^+$ ] (100); 199 (70); 181 (32); 91 (24). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 (д.,  $J=6.1$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.07 (уш.с., 1H, N-H); 5.91 (с., 1H, H-5); 7.05 (д.,  $J=6.1$ , 2H, H-2',6' Bn); 7.15-7.23 (м., 3H, H-3',4',5' Bn); 7.32 (т.,  $J=7.0$ , 1H, H-4 Ph); 7.39 (т.,  $J=7.3$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.44-7.45 (м., 2H, H-2,6 Ph); 12.38 (с., 1H, NHCO); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.2; 49.9; 110.6; 126.5; 127.3; 127.6; 128.0; 128.2; 128.3; 132.2; 132.6; 132.9; 139.0; 139.9; 160.2. Найдено: С, 74.91; Н, 6.05; N, 9.86. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : С, 78.59; Н, 6.25; N, 9.65.

**Гексакис[3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он]-кальций хлорид**



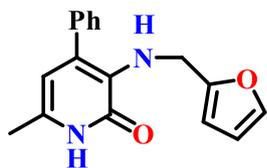
**(2.6a')**. Выход: 388 мг (63%), желтые кристаллы, Тпл= 216-218 °С (2-пропанол-гексан). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1029, 1221, 1462, 1496, 1552, 1620, 2922, 3274, 3313. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.73 (с, 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.19 (уш.с, 1H, N-H); 5.87 (с, 1H, H-5); 6.88 (уш.с, 2H, H-2',6' Bn); 7.00 (уш.с, 3H, H-3',4',5' Bn); 7.29 (уш.с, 5H, Ph); 12.38 (с, 1 H,  $\text{NHCO}$ ).

**3-((2-Гидроксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6b)**. Выход: 217



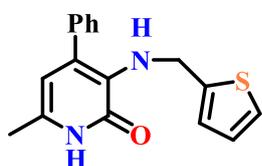
мг (71%), желтые кристаллы, Тпл: 187-188°С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1209, 1237, 1355, 1489, 1542, 1632, 2920, 3367. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 200 (100); 171 (28); 144 (13). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.47 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.62 (уш.д.,  $J=7.6$ , 1H, N-H); 4.24 (д.,  $J=6.9$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 6.10 (с., 1H, H-5); 6.74 (т.д.,  $J=7.3$ ,  $J=1.4$ , 1H, H-5' Ar); 6.91 (д.д.,  $^3J=8.2$ ,  $^4J=0.9$ , 1H, H-3' Ar), 6.99 (д.д.,  $J=7.3$ ,  $J=1.4$ , 1H, H-6' Ar), 7.18 (т.д.,  $J=7.8$ ,  $J=1.4$ , 1H, H-4' Ar), 7.37-7.43 (м., 3H, H-3,4,5 Ph), 7.47 (д.,  $J=7.1$ , 2H, H-2,6 Ph), 10.05 (с., 1H, OH); 13.38 (с., 1H,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.6; 48.8; 109.5; 116.7; 118.5; 124.4; 127.8; 128.5; 129.2; 129.3; 131.8; 137.2; 137.4; 140.9 157.5; 162.7. Найдено: С, 74.81; Н, 5.74; N, 9.26. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 74.49; Н, 5.92; N, 9.14.

**6-Метил-4-фенил-3-((Фуран-2-илметил)амино)пиридин-2(1H)-он (2.6c)**. Выход: 207



мг (74%), желтые кристаллы, Тпл: 185-188 °С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1183, 1223, 1330, 1444, 1631, 1836, 2901, 2901, 3141, 3279, 3343. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 280 [ $\text{M}^+$ ] (93), 199 (100), 185 (22), 181 (61), 127 (21), 81 (56), 53 (23); Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.29 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ) 3.84 (д.,  $J=6.4$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ) 4.96 (уш.т.,  $J=6.4$ , 1H, N-H), 5.93 (с., 1H, H-5), 5.96 (д.д.,  $^3J=3.2$ ,  $^4J=0.9$ , 1H, H-3' фуран), 6.21 (д.д.,  $^3J=3.2$ ,  $^4J=1.8$ , 1H, H-4' фуран), 7.25 (д.,  $J=0.9$ , 1H, H-5' фуран), 7.36-7.46 (м., 5H, Ph), 12.51 (с., 1 H,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.4; 42.9; 106.6; 109.2; 110.0; 127.7; 128.2; 128.5; 132.3; 132.5; 132.7; 138.9; 141.6; 153.5; 161.4. Найдено: С, 72.84; Н, 5.89; N, 9.81. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : С 72.67; Н 5.77; N 9.98.

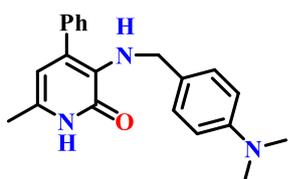
**6-Метил-4-фенил-3-((тиофен-2-илметил)амино)пиридин-2(1H)-он (2.6d)**. Выход: 255



мг (86%), желтые кристаллы, Тпл: 203-206°С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1214, 1442, 1628, 1834, 2917, 3056, 3276, 3330. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 296 [ $\text{M}^+$ ] (73); 207 (33); 199 (100); 181 (38); 171 (16); 97 (67); 91 (19); 69 (15). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ,

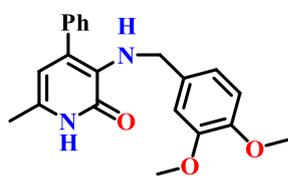
м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.01 (д.,  $J=6.7$ , 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.97 (уш.т.,  $J=6.4$ , 1H, N-H); 5.93 (с., 1H, H-5); 6.70 (д.,  $J=3.7$ , 1H, H-3' тиафен); 6.84 (д.д.,  $^3J=4.9$ ,  $^4J=3.7$ , 1H, H-4' тиафен); 7.11 (д.д.,  $^3J=4.9$ ,  $^4J=1.2$ , 1H, H-5' тиафен); 7.33 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4 Ph); 7.41 (т.,  $J=7.3$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.49 (м., 2H, H-2,6 Ph); 12.05 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.5; 44.8; 109.2; 124.3; 124.9; 126.4; 127.8; 128.2; 128.5; 132.2; 132.5; 132.6; 138.9; 143.4; 161.4. Найдено: С, 68.89; Н, 5.24; N, 9.55. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OС.: С, 68.74; Н, 5.46; N, 9.43.

**3-((4-(Диметиламино)бензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6f).**



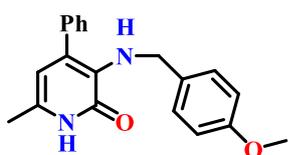
Выход: 250 мг (75%), желтые кристаллы, Тпл: 165–168 °С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>),  $\nu$ : 1193, 1643, 1878, 2922, 3270, 3300, 3337. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.89 (с., 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.70 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.97 (уш.с., 1H, NH); 5.93 (с., 1H, H-5); 6.60 (д.,  $J=9.2$ , 2H, H-3',5' Ar); 6.95 (д.,  $J=8.5$ , 2H, H-2',6' Ar); 7.32 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4 Ph); 7.41 (т.,  $J=7.3$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.49 (д.,  $J=7.3$ , 2H, H-2,6 Ph); 12.83 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 40.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 50.0 (CH<sub>2</sub>-Ar); 109.4 (C-5); 112.5 (C-3',5' Ar); 127.4; 128.2; 128.2 (C-2',6' Ar); 128.3 (C-2,6 Ph); 128.5 (C-3,5 Ph); 131.0; 131.9; 133.4; 139.5; 149.6 (C-4' Ar); 161.6 (C-2). Найдено: С, 75.22; Н, 5.65; N, 9.94. Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O: С, 75.65; Н, 6.95; N, 12.60.

**3-((3,4-Диметоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6g).** Выход:



179 мг (51%), желтые кристаллы, Тпл: 132–133 °С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>),  $\nu$ : 1138, 1263, 1459, 1518, 1629, 2931, 3341. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.26 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 3.75 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3,78 (с., 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,82 (с., 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.04 (уш.с., 1H, NH); 5.90 (с., 1H, H-5); 6.56 (с., 1H, H-2 Ar); 6.57 (д.,  $^3J=7.4$ , 1H, H-5 Ar); 6.70 (д.,  $^3J=7.3$ , 1H, H-6 Ar); 7.32 (т.,  $^3J=7.3$ , 1H, H-4 Ph); 7.39 (т.,  $^3J=7.9$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.43 (м., 2H, H-2,6 Ph); 12.74 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 50.0 (N-CH<sub>2</sub>); 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 55.8 (OCH<sub>3</sub>); 109.4 (C-5); 110.7 (C-2 Ar); 110.7 (C-5 Ar); 119.5 (C-6 Ar); 127.5; 128.3 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 131.6; 132.1; 132.8; 133.0; 139.2; 147.7; 148.6; 161.6. Найдено: С, 72.39; Н, 6.72; N, 8.36. Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 71.98; Н, 6.33; N, 7.99.

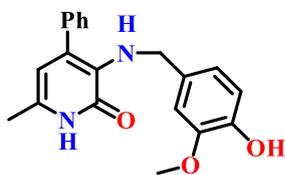
**3-((4-Метоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6h).** Выход: 176 мг



(55%), коричневые кристаллы, Тпл: 154–157 °С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>),  $\nu$ : 1040, 1248, 1299, 1443, 1509; 1630; 1884; 2838; 3303. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 3,74 (с., 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.75 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.00 (уш.с., 1H, N-H); 5.91 (с., 1H, H-5); 6.73 (д.,  $J=9.2$ , 2H, H-3,5 Ar); 6.96 (д.,  $J=6.1$ , 2H, H-2,6 Ar); 7.32 (т.,  $J=6.1$ , 1H, H-4 Ph); 7.40 (т.,  $J=7.3$ , 2H, H-5,3 Ph); 7.45 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph); 12.77 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР

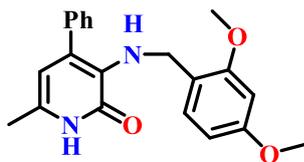
$^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3; 49.8; 55.2; 109.4; 113.5 (C-3',5' Ar); 127.5; 128.3 (C-2,3,5,6 Ph); 128.7 (C-2',6' Ar); 132.1; 132.3; 133.0; 139.3; 158.4; 161.6. Найдено: С, 74.54; Н, 6.66; N, 8.34. Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 74.98; Н, 6.29; N, 8.74.

**3-((4-Гидрокси-3-метоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6i).**



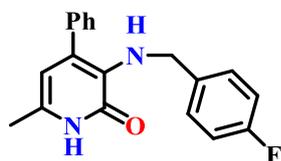
Выход: 230 мг (65%), бежевые кристаллы, Тпл.: 216–218°C (2-пропанол-хлороформ). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1199, 1279, 1427, 1520; 1622; 2922. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.07 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.51 (с., 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 3.63 (с., 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 5.09 (т.,  $^3J=6.9$ , 1H, NH); 5.78 (с., 1H, H-5); 6.29 (д.,  $^3J=7.6$ , 1H, H-6 Ar); 6.47 (с., 1H, H-2 Ar); 6.56 (д.,  $^3J=9.2$ , 1H, H-5 Ar); 7.33 (т.,  $^3J=6.1$ , 1H, H-4 Ph); 7.41–7.43 (м., 4H, H-2,3,5,6 Ph); 8.84 (уш.с., 1H, OH); 11.59 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); 49.3 (N- $\text{CH}_2$ ); 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 107.7 (C-5); 111.5 (C-2 Ar); 115.2; 119.7; 127.6; 128.3 (2C Ph); 128.5 (2C Ph); 128.9; 131.2; 131.9; 132.9; 139.3; 145.3; 147.3; 160.4. Найдено: С, 71.82; Н, 6.38; N, 8.73. Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 71.41; Н, 5.99; N, 8.33.

**3-((2,4-Диметоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6j).** Выход:



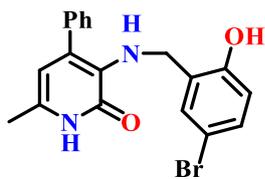
214 мг (61%), желтые кристаллы, Тпл.: 181–184°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1038, 1209, 1286, 1507, 1644, 1865, 2938, 3304. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.64 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.75 (с., 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.84 (с., 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.07 (уш.с., 1H, NH); 5.88 (с., 1H, H-5); 6.30 (д.,  $^3J=7.7$ , 1H, H-5 Ar); 6.32 (с., 1H, H-3 Ar); 6.81 (д.,  $^3J=7.6$ , 1H, H-6 Ar); 7.31 (т.,  $^3J=6.9$ , 1H, H-4 Ph); 7.36–7.43 (м., 4H, H-2,3,5,6 Ph); 12.54 (с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 45.0 (N- $\text{CH}_2$ ); 55.0 (4- $\text{OCH}_3$ ); 55.2 (2- $\text{OCH}_3$ ); 98.2 (C-3 Ar); 103.3 (C-5); 109.2 (C-5 Ar); 120.8; 127.3; 128.3 (4C Ph); 129.8; 131.7; 131.9; 133.3; 139.4; 154.5; 159.9; 161.6. Найдено: С, 71.54; Н, 6.75; N, 8.42. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 71.98; Н, 6.33; N, 7.99.

**6-Метил-4-фенил-3-((4-фторбензил)амино)пиридин-2(1H)-он (2.6k).** Выход: 219 мг



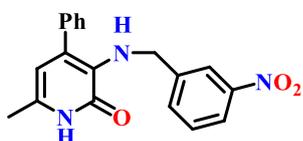
(71%), желтые кристаллы, Тпл.: 159–162°C (2-пропанол). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1153, 1221, 1509, 1631, 1852, 2851, 3272, 3330. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.27 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.78 (д.,  $J=4.5$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.05 (уш.с., 1H, NH); 5.91 (с., 1H, H-5); 6.88 (т.,  $J=8.4$ , 1H, H-3',5' Ar); 6.96–6.99 (м., 2H, H-2',6' Ar); 7.31–7.34 (т.,  $J=6.1$ , 1H, H-4 Ph); 7.38–7.44 (м., 4H, H-3,2,5,6 Ph); 12.88 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 18.3; 49.4; 109.5; 114.8 (д.,  $^2J_{13\text{C-F}}=21.1$ , C-3',5' Ar); 127.6; 128.3 (C-3,5 Ph); 128.3 (C-2,6 Ph); 128.9 (д.,  $^3J_{13\text{C-F}}=7.7$ , C-2',6' Ar); 131.7; 132.3; 132.6; 135.8; 139.0; 160.5 (д.,  $^1J_{13\text{C-F}}=244.4$ , C-4' Ar); 161.6. Найдено: С, 74.45; Н, 5.97; N, 9.48. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ : С, 74.01; Н, 5.56; N, 9.08.

**3-((5-Бromo-2-гидроксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6l).**



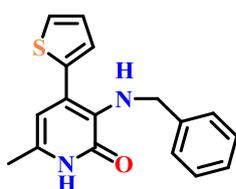
Выход: 285 мг (74%), желтые кристаллы, Тпл: 203-206 °С (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1356, 1537, 1643, 1842, 3279, 3370. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.09 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.66 (д.,  $J=7.6$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.10 (уш.т.,  $J=6.9$ , 1H, NH); 5.81 (с., 1H, H-5); 6.62 (д.,  $J=9.2$ , 1H, H-6' Ar); 6.83 (уш.с., 1H, H-3' Ar); 7.11-7.14 (д.д.,  $^3J=9.2$ ,  $^4J=3.1$ , 1H, H-4' Ar); 7.34 (д.т.,  $^3J=6.1$ ,  $^4J=3.1$ , 1H, H-4 Ph); 7.39-7.42 (м., 4H, H-3,2,5,6 Ph); 9.8 (с., 1H, OH); 11.6 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 17.8; 44.5; 107.5; 109.5; 116.9; 127.5; 127.9 (C-3,5 Ph); 128.5 (C-2,6 Ph); 128.9; 129.1; 130.3; 130.9; 132.0; 132.6; 139.0; 154.7; 160.1. Найдено: C, 59.63; H, 4.84; N, 7.70. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : C, 59.23; H, 4.45; N, 7.27.

**6-Метил-3-((3-нитробензил)амино)-4-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6m).** Выход: 255 мг



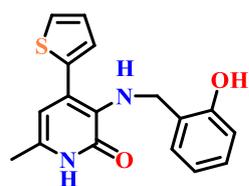
(76%), оранжевые кристаллы, Тпл: 160-163°C (2-пропанол). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1044, 1225, 1346, 1531, 1642, 1844, 2923, 3098, 3303, 3359. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.28 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 (д.,  $J=6.1$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.19 (уш.с., 1H, NH); 5.89 (с., 1H, H-5); 7.31-7.38 (м., 7H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-5,6 Ar); 7.80 (с., 1H, H-2' Ar); 8.01 (д., 1H,  $J=6.1$ , H-4' Ar) 12.74 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 49.2 (N- $\text{CH}_2$ ); 109.4 (C-5); 121.9; 122.4; 127.9; 128.2 (C-3,5 Ph); 128.3 (C-2,6 Ph); 129.0; 131.9; 132.3; 132.9; 133.4; 142.4; 148.0; 161.5. Найдено: C, 68.48; H, 5.52; N, 12.93. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 68.05; H, 5.11; N, 12.53.

**3-(Бензиламино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.7a).** Выход: 175 мг



(60%), оранжевые игольчатые кристаллы, Тпл: 140-142°C (2-пропанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.01 (уш.с., 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 4.95 (уш.с., 1H, NH); 6.07 (с., 1H, H-5); 7.08 (т.,  $J=3.8$ , 1H, H-4 тиофен); 7.21-7.28 (м., 5H, H-2',3',4', 5',6' Ph); 7.33 (д.,  $J=4.5$ , 1H, H-3 тиофен); 7.37 (д.,  $J=4.6$ , 1H, H-5 тиофен); 12.43 (с., 1H, NHCO); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 50.4 (N- $\text{CH}_2$ ); 108.5 (C-5); 126.5 (C-тиофен); 126.6; 126.9 (C-тиофен); 127.0 (C-тиофен); 127.3 (C Ph); 127.6 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 133.2; 133.4; 139.7; 140.1; 161.9. Найдено: C, 68.96; H, 5.05; N, 9.76. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ : C, 68.89; H, 5.44; N, 9.45.

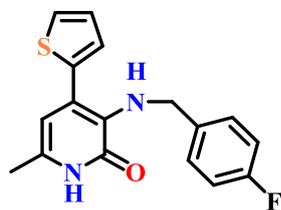
**3-((2-Гидроксибензил)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.7b).**



Выход: 235 мг (81%), желтые кристаллы, Тпл: 167-169°C (2-пропанол-гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.46 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.77 (уш.с., 1H, N-H); 4.30 (уш.с., 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 6.25 (с., 1H, H-5); 6.78 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-5' Ar); 6.92 (д.,  $J=7.6$ , 1H, H-3' Ar), 7.09-7.14 (м., 2H, H-4',6' Ar); 7.21 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-4 тиофен); 7.27 (д.,  $J=3.1$ , 1H, H-4 тиофен); 7.44 (д.,  $J=4.6$ , 1H, H-5 тиофен); 10.02 (с., 1H, OH); 13.35 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.:

18.6 (CH<sub>3</sub>); 48.6 (N-CH<sub>2</sub>); 108.8 (C-5); 116.8; 118.7; 124.3; 127.2; 127.4; 127.9; 129.4; 129.5; 131.6; 133.9; 137.8; 137.9; 157.4; 163.0. Найдено: С, 65.51; Н, 5.35; N, 9.06. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 65.36; Н, 5.16; N, 8.97.

**6-Метил-4-(тиофен-2-ил)-3-((4-фторбензил)амино)пиридин-2(1H)-он (2.7k).** Выход:

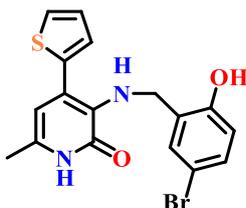


255 мг (81%), желтые кристаллы, Тпл: 142-144°C (2-пропанол:гексан).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.25 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 3.97 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.91 (уш.с., 1H, NH); 6.08 (с., 1H, H-5); 6.93 (т., *J*=8.4, 1H, H-3',5' Ar); 7.07-7.09 (м., 2H, H-2',6' Ar); 7.15 (д.д., *J*=8.4, *J*=5.3, 1H, H-3 тиофен); 7.32 (д., *J*=3.1, 1H, H-5 тиофен); 7.38 (д., *J*=6.1, 1H, H-3 тиофен);

12.73 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 18.4 (CH<sub>3</sub>); 49.6 (N-CH<sub>2</sub>); 108.6 (C-5); 115.0 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=8.9, C-3',5' Ar); 126.6 (C-3 тиофен); 127.0 (C-4 тиофен); 127.3 (C-5 тиофен); 129.1 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=8.6, C-2',6' Ar); 133.0; 133.5; 135.7; 139.6; 160.6 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=244.4, C-4' Ar); 162.0. Найдено: С, 64.15; Н, 4.97; N, 9.08. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>OS: С, 64.95; Н, 4.81; N, 8.91.

**3-((4-Бром-2-гидроксибензил)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.7l).** Выход:



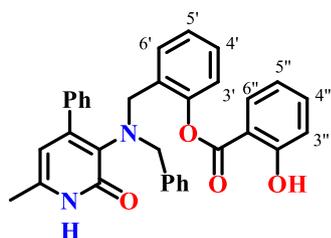
348 мг (89%), желтые кристаллы, Тпл: 200-203°C. Спектр

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.09 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 3.84 (д., *J*=7.6, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.04 (т., *J*=6.9, 1H, N-H); 6.02 (с., 1H, H-5); 6.67 (д., *J*=9.2, 1H, H-6' Ar); 7.08 (с., 1H, H-3' Ar); 7.11-7.17 (м., 2H, H-4' Ar, H-4 тиофен); 7.35 (д., *J*=4.5, 1H, H-3 тиофен); 7.63 (д., *J*=4.6, 1H, H-5 тиофен); 9.93 (с., 1H,

ОН); 12.64 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 17.9 (CH<sub>3</sub>), 45.0 (N-CH<sub>2</sub>), 106.3 (C-5), 109.7; 116.9; 125.2; 127.3 (2C Ph); 127.4 (C Ph); 129.0; 130.4; 130.9; 132.7; 133.6; 139.4; 154.7; 160.6. Найдено: С, 52.35; Н, 3.97; N, 7.38. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 52.18; Н, 3.86; N, 7.16.

**2-((Бензил(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-**

**ил)амино)метил)фениловый эфир 2-гидроксибензойной кислоты (2.9).** К 1 ммоль 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он **2.6a** добавляли 5 ммоль салцилового альдегида и 5 ммоль муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятили в 10.0 мл изопропилового спирта в течение 40-ка часов и затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из 2-пропанола.



Выход: 219 мг (71%), желтые кристаллы, Тпл: 161-162°C (2-

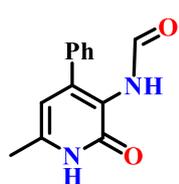
пропанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.13 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.16 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.23 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.77 (с., 1H, H-5); 6.80 (д., *J*=7.6, 2H, H-2,6 Bn); 6.85 (т., *J*=7.6, 1H, H-5' Ar); 6.93 (д., *J*=9.2, 1H, H-3'' Ar); 7.02 (д., *J*=7.6, 1H, H-6' Ar); 7.09 (т., *J*=7.6, 1H, H-

4' Ar); 7.13-7.17 (м., 6H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-5" Ar); 7.18-7.24 (м., 3H, H-3,4,5 Bn); 7.26 (д,  $J=7.6$ , 1H, H-3' Ar); 7.40 (т.,  $J=6.1$ , 1H, H-4" Ar); 7.87 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-6" Ar); 10.42 (с., 1H, OH). 12.91 (уш с., 1 H, NHCO); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.2 ( $\text{CH}_3$ ); 49.1 (N- $\text{CH}_2$ ); 56.8 (N- $\text{CH}_2$ ); 108.5 (C-5); 111.7; 117.6; 119.2; 121.6; 126.2; 126.8; 127.3; 127.6 (2C Ph); 127.7; 128.0 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 129.1 (2C Ph); 130.4; 131.6; 131.8; 133.1; 136.1; 139.1; 139.2; 140.8; 148.5; 150.8; 162.0; 164.4; 168.7. Найдено: С, 76.85; Н, 5.57; N, 5.38. Вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 76.73; Н, 5.46; N, 5.42.

### Синтез формамидов. Общая методика синтеза 2.10-2.12.

К 1.0 ммоль соответствующего производного 3-аминопиридона **1.3b,c**, **2.6a,k**, **2.7a,k** добавляли 50.0 ммоль муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течении 2-х ч и затем выливали на лед. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25.0 мл), органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (1:2).

#### *N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)формаимд (**2.10b**). Выход: 151



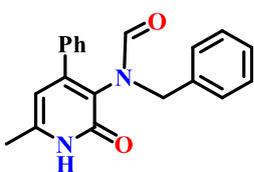
мг (66%), бесцветные кристаллы, Тпл: 210-211°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.20 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.00 (с., 1H, H-5); 7.38 (уш.с., 5H, H-2,3,5,6 Ph); 7.95 (с., 1H, CHO); 8.78 (уш.с., 1H, NHCO'); 11.91 (с., 1H, NHCO).  $^{13}\text{C}$  NMR (20 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 106.0 (C-5); 120.0; 127.6; 128.3 (4C Ph); 137.0; 137.8; 143.0; 160.5; 164.9. Найдено: С, 68.19; Н, 5.53; N, 12.02. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 68.41; Н, 5.30; N, 12.27.

#### *N*-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)формаимд (**2.10c**).



Выход: 152 мг (65%), бесцветные кристаллы, Тпл: 240-241°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.20 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.39 (с., 1H, H-5); 7.14 (уш.с., 1H, H-4 тиофен); 7.66-7.72 (уш.м., 2H, H-3,5 тиофен); 8.02 (уш.с., 1H, HCO'); 9.01 (уш.с. 1H, NHCO') 11.79 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 103.2 (C-5); 127.4; 128.9; 129.4; 130.1; 132.2; 142.9; 160.6; 161.6; 165.6. Найдено: С, 56.06; Н, 5.68; N, 11.66. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.40; Н, 4.30; N, 11.96.

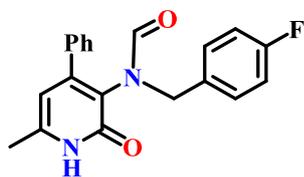
#### *N*-Бензил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)формаимд (**2.11a**).



Выход: 152 мг (65%), бесцветные кристаллы, Тпл: 240-241°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.17 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.34 (уш.с., 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5.95 (с., 1H, H-5); 6.86-7.37 (м., 10H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-2',3',4',5',6' Ph); 8.10 (с., 1H, CHO); 12.02 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )

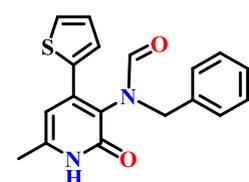
$d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 46.3 (N-CH<sub>2</sub>); 106.3 (C-5); 123.6; 127.1 (C Ph); 127.5 (2C Ph); 128.0 (2C Ph); 128.5 (4C Ph); 136.3; 136.8; 144.5; 149.6; 161.1; 164.4. Найдено: С, 75.16; Н, 5.42; N, 9.03. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 75.45; Н, 5.70; N, 8.80.

***N*-(4-Фторбензил)-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)формамид**



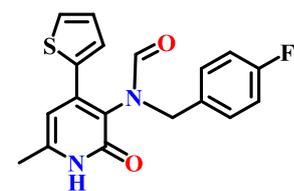
**(2.11k).** Выход: 261 мг (76%), светло-коричневые кристаллы, Тпл: 234-235°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.18 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.20 (уш.д., *J*=15.4, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.97 (с., 1H, H-5); 6.77-7.03 (м, 6H, H-3,5' Ar, H-2,3,5,6 Ph); 7.30-7.35 (м., 3H, H-2,6' Ar, H-4 Ph); 8.11 (с., 1H, CHO); 12.03 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 45.8 (N-CH<sub>2</sub>); 106.2 (C-5); 114.8 (д., <sup>2</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=21.2, C-3',5' Ar); 123.5; 126.9; 127.5 (C-3;5 Ph); 127.9; 128.4 (C-2;6 Ph); 130.5 (д., <sup>3</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=8.1, C-2',6' Ar); 132.6; 136.7; 144.7; 149.9; 161.1 (д., <sup>1</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=225.8, C-4' Ar); 164.5. Найдено: С, 71.65; Н, 5.48; N, 8.51. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 71.42; Н, 5.09; N, 8.33.

***N*-Бензил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)формамид**



**(2.12a).** Выход: 211 мг (65%), светло-желтые кристаллы, Тпл: 230-231°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.17 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.18 (д., *J*=14.1, 1H, N-CH<sub>a</sub>); 4.79 (д., *J*=14.2, 1H, N-CH<sub>b</sub>); 6.29 (с., 1H, H-5); 7.11 (уш.с., 6H, H-4 тиофен, H-2,3,4,5,6); 7.35 (д., *J*=2.7, 1H, H-5 тиофен); 7.74 (д., *J*=5.0, 1H, H-3 тиофен); 8.07 (с., 1H, CHO); 11.89 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 47.4 (N-CH<sub>2</sub>); 104.1 (C-5); 121.9; 127.2; 127.5; 127.8 (2C Ph); 129.0 (2C Ph); 129.3; 130.1; 135.8; 136.4; 142.2; 144.6; 161.3; 164.6. Найдено: С, 66.98; Н, 4.56; N, 9.00. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 66.65; Н, 4.97; N, 8.64.

***N*-(4-Фторбензил)-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-**

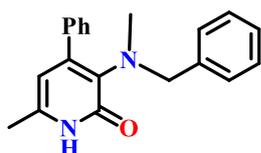


**ил)формамид (2.12k).** Выход: 252 мг (73%), бесцветный порошок, Тпл: 234-235°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.18 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.08-4.84 (м., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6.32 (с., 1H, H-5); 6.83-7.13 (уш.м., 5H, H-4 тиофен, H-2,3,5,6 Ph); 7.39 (уш.с., 1H, H-5 тиофен); 7.72 (уш.с., 1H, H-3 тиофен); 8.06 (с., 1H, CHO); 11.90 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 46.7 (N-CH<sub>2</sub>); 104.1 (C-5); 114.5 (д., <sup>2</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=21.3, 2C, C-3',5' Ar), 121.8; 127.5; 129.4; 130.2; 131.1 (д., <sup>3</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=8.3, 2C, C-2',6' Ar), 132.0; 132.2; 136.3; 142.4; 144.8; 161.4; 164.7 (д., <sup>1</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=188.7, C-4' Ar). Найдено: С, 63.55; Н, 4.23; N, 9.49. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 63.14; Н, 4.42; N, 8.18.

**Общая методика получения 3-(арил(метил)амино)- пиридин-2(1*H*)-онов (2.13а,к 2.15а,к).**

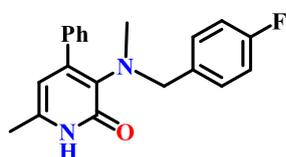
К 1.0 ммоль 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1*H*)-ону **2.6a,k**, **2.7a,k** (для соединений **2.13a,k**, **2.15a,k**) или 3-аминопиридин-2(1*H*)-ону **1.3b,c** (для соединений **2.14b,c**) добавляли раствор 2.0 ммоль 40%-го формальдегида и 3.0 ммоль муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятили в 10.0 мл бензола в течение 2-х ч и затем выливали на лед. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25.0 мл), органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Продукты перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (1:2).

**3-(Бензил(метил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он (2.13a).** Выход: 279 мг



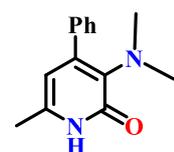
(92%), бесцветные кристаллы, Тпл: 146-147°C (2-пропанол-гексан). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 304 [M]<sup>+</sup> (52); 289 (70); 213 (100); 91 (30). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2.37 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.60 (с., 3H, CH<sub>3</sub>'); 4.13 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.97 (с., 1H, H-5); 7.06 (д.д., <sup>3</sup> $J$ =1.7, <sup>4</sup> $J$ =1.7, 2H, H-2',6' Ar); 7.15-7.17 (м., 3H, H-3',4',5' Ar); 7.24-7.26 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.35-7.40 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 13.05 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 40.1 (CH<sub>3</sub>'); 59.0 (N-CH<sub>2</sub>); 108.5 (C-5); 126.5; 127.8 (2C Ph); 127.8 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 135.7; 139.4; 139.7; 140.1; 149.1; 164.8. Найдено: С, 79.02; Н, 6.77; N, 9.38. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 78.92; Н, 6.62; N, 9.20.

**3-((4-Фторбензил)(метил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он (2.13k).** Выход:



289 мг (90%), светло-желтые кристаллы, Тпл: 121-122°C (2-пропанол-гексан). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 322 [M]<sup>+</sup> (44); 307 (46); 213 (100); 109 (54). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2.36 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.61 (с., 3H, CH<sub>3</sub>'); 4.06 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5.97 (с., 1H, H-5); 6.82 (т.,  $J$ =8.8, 1H, H-3',5' Ar); 6.98 (д.д., 2H, H-2',6' Ar); 7.24-7.26 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.36-7.39 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 13.01 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 40.1 (CH<sub>3</sub>'); 58.3 (N-CH<sub>2</sub>); 108.5 (C-5); 114.5 (д, <sup>2</sup> $J_{13C-F}$ =20.8, C-3',5' Ar), 127.6; 127.8 (2C Ph); 128.5 (2C Ph); 130.1 (д, <sup>3</sup> $J_{13C-F}$ =7.7, C-2',6' Ar); 135.3; 135.4; 139.3; 140.3; 149.5; 160.7 (д, <sup>1</sup> $J_{13C-F}$ =244.3, C-4' Ar); 164.8. Найдено: С, 74.60; Н, 6.08; N, 8.78. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O: С, 74.51; Н, 5.94; N, 8.69.

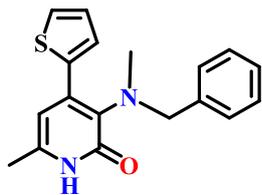
**3-(Диметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он (2.14b).** Выход: 217 мг (95%),



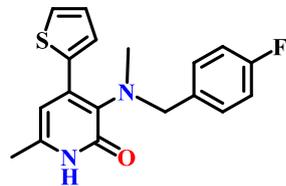
жёлтые кристаллы, Тпл: 148-149°C. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 228 [M]<sup>+</sup> (100), 213 (66). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. ( $J$ , Гц): 2,11 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.49 (с., 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,81 (с., 1H, H-5); 7,33 (уш.с., 5H, H-2,3,4,5,6 Ph); 11.55 (уш.с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18,1 (CH<sub>3</sub>); 42.4 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 106.2 (C-5); 127.4; 127,9 (2C Ph); 128.1 (2C Ph); 135.5; 139.3; 139.6; 145.8; 161,9. Найдено: С, 73,90; Н, 7.27; N, 12.05. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: С, 73,66; Н, 7.06; N, 12.27.

**3-(Диметиламино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.14b).** Выход: 208 мг

(89%), жёлтые кристаллы, Тпл: 198–199 °С. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 234  $[M]^+$  (100), 219 (44). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.01 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.37 (с., 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 6.37 (с., 1H, H-5); 7.00 (уш.с., 1H, H-4 тиофен); 7.46-7.22 (уш.м., 2H, H-3,5 тиофен); 11.32 (уш.с., 1H,  $\text{NHCO}$ ). Найдено: С, 61,70; Н, 6,18; N, 11,79. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ : С, 61,51; Н, 6,02; N, 11,96.

**3-(Бензил(метил)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.15a).** Выход:

226 мг (73%), желтые кристаллы, Тпл: 178-179°С (2-пропанол-гексан). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1062, 1150, 1241, 1457, 1618, 2793. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 310  $[M]^+$  (28); 295 (14); 219 (100); 91 (42). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.09 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.60 (с., 3H,  $\text{CH}_3'$ ); 4.25 (с., 2H,  $\text{N-CH}_2$ ); 6.37 (с., 1H, H-5); 7.14 (уш.с., 6H, H-4 тиофен, H-2,3,4,5,6 Ph); 7.60-7.64 (уш.м., 2H, H-3,5 тиофен); 11.36 (с., 1 H,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 39.9 ( $\text{CH}_3'$ ); 57.5 ( $\text{N-CH}_2$ ); 101.6 (C-5); 126.0 (1C Ph); 126.8; 127.6 (2C Ph); 128.0; 129.7 (2C Ph); 131.2; 131.6; 136.6; 138.2; 140.4; 141.2; 162.1. Найдено: С, 68.85; Н, 5.98; N, 9.24. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ : С, 69.65; Н, 5.85; N, 9.02.

**3-((4-Фторбензил)(метил)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.15k).**

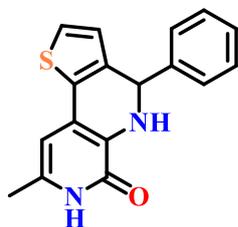
Выход: 219 мг (67%), желтые кристаллы, Тпл: 189-190°С (2-пропанол-гексан). ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1074, 1155, 1220, 1507, 1617, 2728. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 328  $[M]^+$  (36); 313 (14); 219 (100); 109 (42). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.10 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.60 (с., 3H,  $\text{CH}_3'$ ); 4.24 (с., 2H,  $\text{N-CH}_2$ ); 6.38 (с., 1H, H-5); 6.82-7.04 (м., 3H, H-4 тиофен, H-3,5 Ar); 7.19-7.36 (м., 2H, H-2,6 Ar); 7.60-7.65 (м., 2H, H-3,5 тиофен); 11.36 (с., 1 H,  $\text{NHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 39.9 ( $\text{CH}_3'$ ); 56.6 ( $\text{N-CH}_2$ ); 101.7 (C-5); 114.3 (д,  $^2J_{13\text{C-F}} = 21.0$ , C-3',5' Ar); 126.0; 128.1; 130.8; 131.5; (д,  $^3J_{13\text{C-F}} = 8.0$ , C-2',6' Ar); 134.3; 134.5; 136.6; 140.5; 141.33; 161.2 (д,  $^1J_{13\text{C-F}} = 242.7$ , C-4' Ar); 162.2. Найдено: С, 65.98; Н, 5.37; N, 8.68. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{OS}$ : С, 65.83; Н, 5.22; N, 8.53.

**4-Арил-5,7-дигидротиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(4H)-он. Общая методика (2.16 a,b,d).**

**Метод А.** Смесь 206 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-она **1.3c** и 1.5 ммоль соответствующего ароматического альдегида нагревали при 120-130°С в 5.0 мл 80%-ной фосфорной кислоте в течение 10 ч. После охлаждения смесь выливали на лед и нейтрализовывали 1N раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА–1,4-диоксан (1:2).

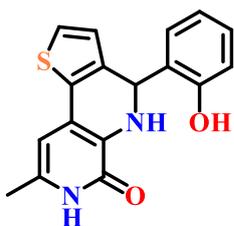
**Метод В.** 3-(Арилметиламино)-пиридин-2(1*H*)-он **2.5a,b,d** 1.0 ммоль нагревали при 120-130°C в 5.0 мл 80%-ной фосфорной кислоте в течение 8 ч. После охлаждения смесь выливали на лед и нейтрализовали 1*N* раствором NaOH. Твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА–1,4-диоксан (1:2).

**8-Метил-4-фенил-5,7-дигидроотиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(4*H*)-он (2.16a).** Метод А:



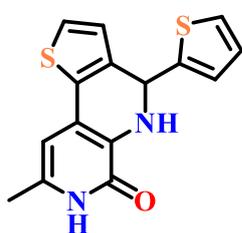
выход: 159 мг (54%), Метод В: выход: 177 мг (60%), светло-желтый осадок, Тпл.: 302-304°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.31 (с., 3H, 8-CH<sub>3</sub>); 3.55 (с., 1H, H-4); 6.53 (с., 1H, H-9); 7.52-7.58 (м., 3H, H-3', 4', 5' Ar); 7.72 (д., *J*=5.5, 1H, H-3); 7.86 (д., *J*=6.9, 2H, H-2', H-6' Ph); 8.15 (д., *J*=5.5, 1H, H-2); 11.70 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.7 (CH<sub>3</sub>); 66.3 (C-4); 97.9 (C-9); 124.2 (C-3); 128.4 (C-2', 6' Ph); 128.9 (C-4' Ph); 129.1 (C-3', 5' Ph); 129.3 (C-1' Ph); 131.6 (C-2); 133.7; 134.9; 139.2; 141.8; 143.2; 161.2 (C-6). Найдено: С, 68.94; Н, 4.36; N, 9.08. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: С, 69.36; Н, 4.79; N, 9.52.

**4-(2-Гидроксифенил)-8-метил-5,7-дигидроотиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(4*H*)-он (2.16b).** Метод А: выход: 202 мг (65%), Метод В: выход: 211 мг (68%),



светло-желтый осадок, Тпл.: 320-322°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.33 (с., 3H, 8-CH<sub>3</sub>); 3.55 (с., 1H, H-4); 6.61 (с., 1H, H-9); 6.99-7.05 (м., 2H, H-3', 5' Ar); 7.37 (т., *J*=7.3, 1H, H-4' Ar); 7.90 (д., *J*=8.2, 1H, H-6' Ar); 7.93 (д., *J*=5.5, 1H, H-3); 8.22 (д., *J*=5.5, 1H, H-2); 11.87 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.8 (CH<sub>3</sub>); 66.3 (C-4); 98.0 (C-9); 117.4 (C-3' Ar); 118.9 (C-5' Ar); 121.9 (C-1' Ar); 125.0 (C-3); 129.1; 129.9 (C-4' Ar); 131.0 (C-6' Ar); 132.0 (C-2); 134.5; 142.3; 144.0; 150.8; 157.6 (C-6); 160.7 (C-2' Ar). Найдено: С, 65.38; Н, 4.95; N, 8.64. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 65.79; Н, 4.55; N, 9.03.

**8-Метил-4-(тиофен-2-ил)-5,7-дигидроотиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(4*H*)-он (2.16d).**



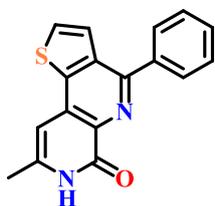
Метод А: выход: 195 мг (65%), Метод В: выход: 210 мг (70%), светло-желтый осадок, Тпл.: 300-302°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.30 (с., 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 3.55 (с., 1H, H-4); 6.53 (с., 1H, H-9); 7.25 (д.д., <sup>3</sup>*J*=3.6, <sup>4</sup>*J*=3.7, 1H, H-4' тиофен); 7.77 (д.д., <sup>3</sup>*J*=5.0, <sup>4</sup>*J*=0.9, 1H, H-3' тиофен); 7.95 (д.д., <sup>3</sup>*J*=3.7, <sup>4</sup>*J*=1.3 Гц, 1H, H-5' тиофен); 8.14 (д., *J*=5.5, 1H, H-3); 8.23 (д., *J*=5.5, 1H, H-2); 11.71 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.7 (CH<sub>3</sub>); 66.3 (C-4); 97.9 (C-9); 124.0 (C-3); 127.7; 128.3; 129.2, 132.2 (C-2); 133.0; 133.2; 141.8; 143.6; 143.7; 145.3; 160.7 (C-6). Найдено: С, 60.39; Н, 4.38; N, 9.71. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: С, 59.98; Н, 4.03; N, 9.33.

**4-Арил-тиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(4*H*)-он. Общая методика (2.17a,b,d,e,k).**

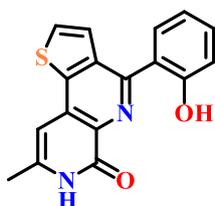
**Метод А.** Смесь 206 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3с** и 1.5 ммоль соответствующего ароматического альдегида нагревали при 120-130°C в 5.0 мл 80%-ной фосфорной кислоте в течение 18-20 ч. После охлаждения смесь выливали на лед и нейтрализовали 1*N* раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА–1,4-диоксан (1:2).

**Метод Б.** Окисление кислородом воздуха 1.0 ммоль 4-арил-5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-6(4*H*)-он **2.16a,b,d,e,k** приводили при нагревании 120-130°C в 5.0 мл 80%-ной фосфорной кислоте в течение 8 ч. После охлаждения смесь выливали на лед и нейтрализовали 1*n.* раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА–1,4-диоксан (1:2).

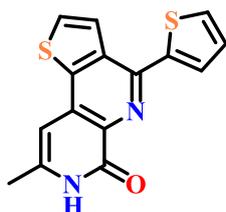
**8-Метил-4-фенилтиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-6(7*H*)-он (2.17a).** Метод А: выход: 158 мг (54%), метод Б: выход: 111 мг (38%) светло-желтый осадок, Тпл.: 302-304°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.31 (с., 3*H*, 8-CH<sub>3</sub>); 6.54 (с., 1*H*, Н-9); 7.52-7.58 (м., 3*H*, Н-3', 4', 5' Ph); 7.71 (д., *J*=5.5, 1*H*, Н-3); 7.85 (д., *J*=6.7, 2*H*, Н-2', Н-6' Ph); 8.15 (д., *J*=5.5, 1*H*, Н-2); 11.75 (уш.с., 1*H*, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.8 (CH<sub>3</sub>); 98.0 (C-9); 124.3 (C-3), 128.5 (C-2', 6' Ph); 129.0 (C-4' Ph); 129.1 (C-3', 5' Ph); 129.4; 131.8 (C-2); 133.75; 135.0; 139.3; 141.9; 143.3; 152.0 (C-4); 161.3 (C-6). Найдено: С, 70.25; Н, 4.44; N, 9.16. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS: С, 69.84; Н, 4.14; N, 9.58.



**4-(2-Гидроксифенил)-8-метилтиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-6(7*H*)-он (2.17b).** Метод А: выход: 34 мг (11%), метод Б: 74 мг (24%), светло-желтый осадок, Тпл.: 310-315°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.35 (с., 3*H*, 8-CH<sub>3</sub>); 6.57 (с., 1*H*, Н-9); 7.01-7.05 (м., 2*H*, Н-3', 5' Ar); 7.35-7.39 (м, 1*H*, Н-4' Ar); 7.93-7.96 (м., 2*H*, Н-6' Ar, Н-3); 8.20 (уш.с., 1*H*, Н-2); 11.63 (уш.с., 1*H*, NH); 12.98 (уш.с., 1*H*, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 97.6 (C-9); 117.3 (C-3' Ar); 118.6 (C-5' Ar); 121.4 (C-1' Ar); 124.7 (C-3); 128.8; 129.4 (C-4' Ar); 130.7 (C-6' Ar); 130.8; 131.5 (C-2); 134.1; 142.1; 143.9; 150.6 (C-4); 157.7 (C-2' Ar); 160.1 (C-6). Найдено: С, 66.63; Н, 3.49; N, 9.45. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 66.22; Н, 3.92; N, 9.08.

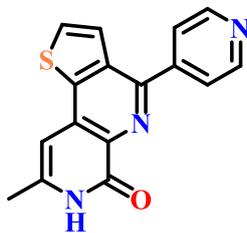


**8-Метил-4-(тиофен-2-ил)тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-6(7*H*)-он (2.17d).** Метод А: выход: 140 мг (47%), метод Б: 152 мг (51%), светло-желтый осадок, Тпл.: 300-305°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.29 (с., 3*H*, 8-CH<sub>3</sub>), 6.52 (с., 1*H*, Н-9); 7.24 (д.д., <sup>3</sup>*J*=4.9, <sup>4</sup>*J*=3.7, 1*H*, Н-4' тиофен); 7.77 (д., *J*=4.9, 1*H*, Н-3' тиофен); 7.95 (д., *J*=3.7, 1*H*, Н-5' тиофен); 8.13 (д., *J*=5.5, 1*H*, Н-3); 8.22 (д., *J*=5.5, 1*H*, Н-2); 11.76 (уш.с., 1*H*, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.8 (CH<sub>3</sub>); 98.1 (C-9); 124.1 (C-3); 127.8; 128.4; 129.2; 129.3; 132.3 (C-2);



133.0; 133.2; 141.9; 143.7; 143.8; 145.3; 160.8 (C-6). Найдено: С, 59.97; Н, 3.81; N, 9.75. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: С, 60.38; Н, 3.38; N, 9.39.

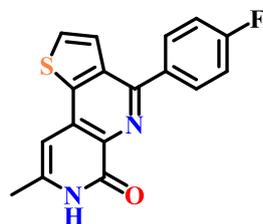
**8-Метил-4-(пиридин-4-ил)тиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(7H)-он (2.17e).** Метод А:



выход: 223 мг (76%), светло-желтый осадок, Тпл.: 295-300°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.32 (с., 3H, 8-CH<sub>3</sub>); 6.56 (с., 1H, H-9); 7.78 (д., *J*=4.9, 1H H-3); 7.85 (д., *J*=4.3, 2H, H-3', 5' Py); 8.20 (д., *J*=4.9, 1H, H-2); 8.76 (д., *J*=4.3, 2H, H-2', 6' Py); 11.81 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 18.8 (CH<sub>3</sub>); 98.1 (C-9); 123.6 (C-3',5' Py), 123.8 (C-3); 130.15, 132.6 (C-2); 133.7; 134.8; 142.8; 143.6; 146.2; 149.23; 150.0 (C-2',6' Py); 161.1 (C-6).

Найдено: С, 65.08; Н, 4.16; N, 14.72. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS: С, 65.51; Н, 3.78; N, 14.32.

**4-(4-Фторфенил)-8-метилтиено[3,2-с][1,7]нафтиридин-6(7H)-он (2.17k).** Метод А:

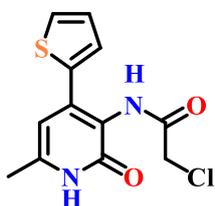


выход: 143 мг (46%), светло-желтый осадок, Тпл.: 313-315°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.31 (с., 3H, 8-CH<sub>3</sub>); 6.55 (с., 1H, H-9); 7.39 (т., *J*=8.9, 2H, H-3', 5' Ar); 7.72 (д., *J*=5.5, 1H, H-3); 7.91 (д.д., <sup>3</sup>*J*=8.5, <sup>4</sup>*J*=5.7, 1H, H-2', H-6' Ar); 8.16 (д., *J*=5.1, 1H, H-2); 11.73 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 18.7 (CH<sub>3</sub>); 98.0 (C-9); 115.4 (д., <sup>2</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=21.1, C-3',5' Ar); 124.2 (C-3), 129.4; 131.2 (д., <sup>3</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=8.6, C-2',6' Ar); 131.9 (C-2); 133.6 (C-1' Ar); 134.8; 135.7; 141.9; 143.3; 150.8 (C-4); 161.2 (C-6); 162.6 (д., <sup>1</sup>*J*<sub>13C-F</sub>=246.3, C-4' Ar). Найдено: С, 65.36; Н, 3.17; N, 9.45. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>OS: С, 65.79; Н, 3.57; N, 9.03.

**N-Арил-N-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамиды.**

**Общая методика 2.18, 2.20a-c, 2.29c.** К раствору 1.0 ммоль 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2-(1H)-она **2.2a-b,k** (для соединений **2.20a-d,k**) или 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он **1.3c** (для соединения **2.18, 2.29c**) в 10.0 мл дихлорметана добавляли 0.12 мл (1.5 ммоль) пиридина. Смесь охлаждали до 5°C и прикапывали 0.12 мл (1.5 ммоль) хлорацетилхлорида (для соединений **2.20a-d,k, 2.18**) или 0.11 мл (1.5 ммоль) ацетилхлорида (для соединения **2.29c**). Смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли выпариванием, остаток обрабатывали холодной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (2:1).

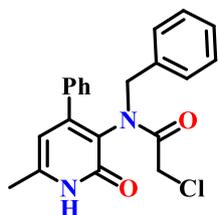
**N-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамид**



(**2.18**). Выход: 240 мг. (85%), мелкокристаллический порошок светло-бежевого цвета, Тпл.: 230–232°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 1677–1639 (NC=O); 3230 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.20 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.26 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 6.42 (с., 1H, H-5); 7.15 (уш.с., 1H, H-4 тиофен); 7.64 (уш.,с.

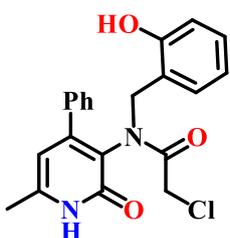
1H, H-3 тиофен); 7.72 (уш.с. 1H, H-5 тиофен); 9.44 (с., 1H, NHCO); 11.75 (уш.с., 1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 42.9 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 102.8 (C-5); 118.8; 127.2 (C-3 тиофен); 128.9 (C-4 тиофен); 129.7 (C-5 тиофен); 137.1; 140.8; 143.2; 160.6; 165.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  283.0318. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 283.0303.

***N*-Бензил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамид**



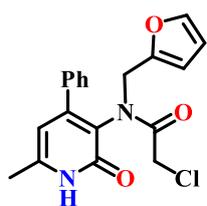
**(2.20a).** Выход: 314 мг (86%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 190-192°C (2-пропанол-гексан); Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1224, 1383, 1626, 1672, 2770, 3063, 3427. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 330  $[\text{M}^+-\text{HCl}]$  (67); 239 (15); 91 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.30 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.68 (д., 1H,  $^2J=14.6$ ,  $\text{CH}_a\text{-Cl}$ ); 4.29 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 4.98 (д., 1H,  $^2J=14.6$ ,  $\text{CH}_b\text{-Cl}$ ); 6.13 (с., 1H, H-5); 7.09-7.11 (м., 5H, Вн); 7.30-7.32 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.43-7.45 (м., 3H, H-3,4,5, Ph); 13.51 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 18.9; 42.6; 51.3; 108.4; 124.1; 127.1; 127.6; 127.8; 128.9; 129.1; 129.5; 135.9; 136.2; 145.6; 151.2; 162.6; 168.4. Найдено: С 68.76; Н 5.12; N 7.84. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : С 69.10; Н 5.25; N 7.68.

***N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-**



**хлорацетамид (2.20b).** Выход: 256 мг (67%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 130-132°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1102, 1246, 1457, 1626, 1661, 1776, 2969, 3324. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 240 (100); 211 (40); 169 (11); 127 (11). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 (д.,  $^2J=14.7$ , 1H,  $\text{CH}_a\text{-Cl}$ ); 4.12 (д.,  $J=1.8$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 4.83 (д.,  $^2J=14.7$ , 1H,  $\text{CH}_b\text{-Cl}$ ); 6.20 (с., 1H, H-5); 6.56 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-30 Ar); 6.61 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-50 Ar); 6.83 (д.,  $J=7.9$ , 1H, H-60 Ar); 7.11 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-40 Ar); 7.31 (д.,  $J=7.3$ , 2H, H-2,6 Ph); 7.42-7.44 (м., 3H, H-3, 4, 5 Ph); 8.85 (уш.с., 1H, OH); 13.23 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 18.9; 41.9; 48.3; 108.5; 117.3; 119.2; 121.1; 123.1; 127.5; 129.2; 129.8; 130.0; 131.1; 135.4; 146.5; 151.4; 156.2; 162.2; 171.2. Найдено: С, 65.88; Н, 5.16, N, 7.22. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : С, 66.21, Н, 5.02, N, 7.36.

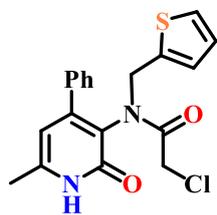
**2-Хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-**



**ил)ацетамид (2.20c).** Выход: 325 мг (91%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 178-180°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1213, 1374, 1629, 1688, 2925, 3019, 3131, 3290. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 320  $[\text{M}^+-\text{HCl}]$  (59); 226 (6); 127 (12); 81 (100); 53 (17). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.34 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.04 (д.,  $^2J=15.9$ , 1H,  $\text{CH}_a\text{-Cl}$ ); 4.14 (д.,  $^2J=13.5$ , 1H,  $\text{CH}_a\text{-фуран}$ ); 4.19 (д., 1H,  $^2J=13.5$ ,  $\text{CH}_b\text{-фуран}$ ); 4.85 (д.,  $^2J=15.3$ , 1H,  $\text{CH}_m\text{-Cl}$ ); 6.16 (с., 1H, H-5); 6.19 (м., 2H, H-3,4 фуран); 7.16 (с., 1H, H-5, фуран); 7.28-7.29 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.41-7.42

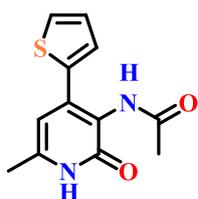
(м., 3H, H-3,4,5 Ph); 13.51 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.0; 42.3; 43.8; 108.4; 109.5; 110.3; 123.9; 127.7; 129.0; 129.4; 135.9; 141.8; 145.8; 149.7; 151.6; 162.6; 167.9. Найдено: С, 63.96, Н, 5.01, N, 7.75. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : С, 64.21, Н, 4.82, N, 7.89.

**2-Хлор-N-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N-(тиофен-2-**



**илметил)ацетамид (2.20d).** Выход: 313 мг (84%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 177-180°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 696; 1240; 1630; 1679; 2937. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 336 [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ] (30); 97 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.29 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.02 (д., 1H,  $^2J=15.3$ ,  $\text{CH}_\alpha\text{-Cl}$ ); 4.16 (д., 1H,  $^2J=13.4$ ,  $\text{CH}_\alpha\text{-тиофен}$ ); 4.21 (д., 1H,  $^2J=14.0$ ,  $\text{CH}_\beta\text{-тиофен}$ ); 5.06 (д., 1H,  $^2J=15.3$ ,  $\text{CH}_\beta\text{-Cl}$ ); 6.15 (с., 1H, H-5); 6.78-6.79 (м., 2H, H-3,4 тиофен); 7.09 (д., 1H,  $^3J=4.3$ , H-5 тиофен); 7.29-7.31 (м., 2H, H-2,6 Ph); 7.40-7.42 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 13.44 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 18.9; 42.5; 45.7; 108.4; 123.8; 125.7; 126.1; 127.7; 129.0; 129.5; 136.0; 137.9; 145.8; 151.4; 162.7; 168.1. Найдено: С, 63.95; Н, 4.68; N, 8.05. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$ : С, 64.21; Н, 4.82; N, 7.89.

**N-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамид (2.29c).**



Выход: 191 мг (77%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 245-248°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.99 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.19 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.43 (с., 1H, H-5); 7.13 (т., 1H,  $J=4.4$ , H-4 тиофен); 7.62-7.72 (м., 2H, H-3,5 тиофен); 9.07 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.68 (с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 23.2; 102.6 (C-5); 119.8; 127.0; 128.7; 129.8; 137.4; 140.8; 142.6; 161.1; 169.8.

Найдено: С, 57.77; Н, 4.43; N, 11.54. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 58.05; Н, 4.87; N, 11.28.

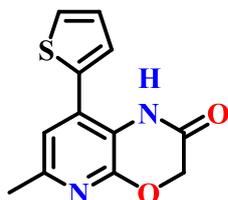
**1-Арил-6-метил-8-фенил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он. Общая методика (2.19, 2.21a-d,k,l).**

**Метод А.** Раствор 1.0 ммоль 2-хлорацетамида **2.20a-d**, **2.18** в 5.0 мл ДМФА и в присутствии 207 мг (1.5 ммоль) поташа перемешивали в течение 5 ч при 80-100°C. Затем реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 150.0 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (2:1).

**Метод Б.** К раствору 1.0 ммоль 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2-(1H)-она **2.6a-d,k,l** (для соединений **2.21a-d,k,l**) или 206 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1H)-он **1.3c** (для соединения **2.19**) в 5.0 мл ДМФА в присутствии 414 мг (3.0 ммоль) поташа прикапывали при охлаждении 0.1 мл (1.5 ммоль) хлорацетилхлорида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 80-100°C 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 150.0 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок

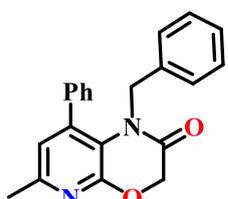
отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (2:1).

**6-Метил-8-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он (2.19).** Метод А:



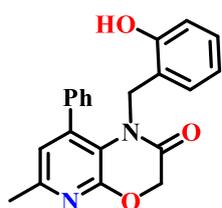
выход: 151 мг (50%), метод В: выход: 175 мг (58%), бесцветный порошок, Тпл.: 148-150°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.33 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.73 (с., 2H, H-3) 6.96 (с., 1H, H-5); 7.21 (д.д.,  $^3J=5.0$ ,  $^4J=3.7$ , 1H, H-4 тиофен); 7.43 (д.д.,  $^3J=3.7$ ,  $^4J=0.9$ , 1H, H-3, тиофен); 7.75 (д.д.,  $^3J=5.0$ ,  $^4J=0.9$ , 1H, H-5 тиофен); 10.07 (с., 1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 67.0 (C-3); 116.2; 118.1 (C-7); 128.1; 128.2; 128.6; 130.4; 135.6; 149.6; 152.1; 164.4. Найдено, %: С 58.46; Н 5.23; N 10.99. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , %: С 58.05; Н 4.87; N 11.28.

**1-Бензил-6-метил-8-фенил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он (2.21а).** Метод А:



выход: 201 мг (61%), метод В: выход: 215 мг (65%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 150-152°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1144, 1318, 1396, 1456, 1604, 1698, 2916, 2953, 3031, 3074. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 330 [ $\text{M}^+$ ] (76); 239 (20); 127 (10); 91 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.42 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.53 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 4.82 (с., 2H, H-3); 6.68-6.71 (м., 2H, H-2,6 Вн); 6.72 (с., 1H, H-7); 7.11-7.13 (м., 3H, H-3,4,5 Вн); 7.32 (д.д.,  $^3J=6.4$ ,  $^4J=3.2$ , 2H, H-2,6 Ph); 7.48-7.49 (м., 3H, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 23.3; 46.5; 68.6; 118.3; 121.2; 126.9; 127.3; 128.3; 128.4; 129.0; 129.2; 135.5; 137.3; 141.6; 152.1; 155.8; 166.5. Найдено: С, 76.34; Н, 5.73; N 8.68. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : С, 76.04; Н, 5.50; N, 8.51.

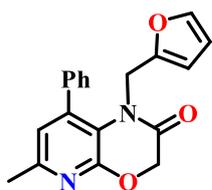
**1-(2-Гидроксибензил)-6-метил-8-фенил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он**



**(2.21b).** Метод А: выход: 183 мг (53%), метод В: 211 мг (61%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 288-291°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1063, 1235, 1398, 1461, 1608, 1694, 2732, 3113. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 193 (82); 162 (18); 146 (38); 134 (22); 107 (100); 86 (47); 77 (30). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.50 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.40 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 4.75 (с., 2H, H-3); 6.52 (д.,  $J=6.1$ , 1H, H-3 Ar); 6.64 (т.,  $J=7.0$ , 1H, H-5 Ar); 6.83 (д.,  $J=7.3$ , 1H, H-6 Ar); 6.95 (с., 1H, H-7); 7.11 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-4 Ar); 7.50-7.58 (м., 5H, Ph); 7.85 (с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 23.5; 43.3; 68.1; 117.7; 118.0; 120.3; 121.3; 122.4; 128.1; 129.7; 130.0; 130.1; 137.3; 141.4; 153.1; 154.9; 155.8; 167.7. Найдено: С, 72.82; Н, 5.44; N, 8.26. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 72.65; Н, 5.26; N, 8.07.

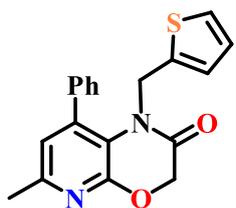
**1-(Фуран-2-илметил)-6-метил-8-фенил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он**

**(2.21с).** Метод А: выход: 212 мг (66%), метод В: 202 мг (63%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 162-164°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1171; 1443; 1630; 2917. Масс-спектр



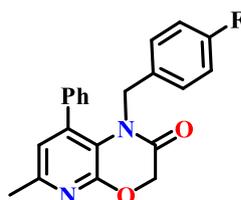
(ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 320.1 [ $M^+$ ] (42); 127 (10); 81 (100); 53 (12). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.45 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.50 (с., 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.78 (с., 2H, Н-3); 5.81 (д.,  $J=2.4$ , 1H, Н-3 фуран); 6.12 (д.д.,  $^3J=3.1$ ,  $^4J=1.8$ , 1H, Н-4 фуран); 6.80 (с., 1H, Н-7); 7.14 (д.,  $J=1.8$ , 1H, Н-5 фуран); 7.41 (д.,  $J=4.9$ , 2H, Н-2, 6 Ph); 7.48-7.50 (м., 3H, Н-3,4,5, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 23.4; 39.6; 68.4; 108.3; 109.9; 117.9; 121.0; 128.2; 129.1; 129.2; 137.2; 141.6; 142.3; 148.8; 152.2; 155.5; 166.1. Найдено: С, 71.24; Н, 5.19; N, 8.58. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 71.41; Н, 5.05; N, 8.73.

#### 6-Метил-8-фенил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он



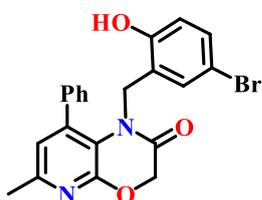
(2.21d). Метод А: выход: 192 мг (57%), В: выход: 202 мг (60%), белый мелко-кристаллический порошок, Тпл.: 175-178°C (2-пропанол-гексан). Спектр ИК (КВг,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1144, 1295, 1397, 1606, 1690, 3036. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 336 [ $M^+$ ] (40); 127 (8); 97 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.45 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.66 (с., 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.76 (с., 2H, Н-3); 6.52 (д.,  $J=3.7$ , 1H, Н-3 тиофен); 6.74 (д.д.,  $^3J=5.2$ ,  $^4J=3.4$ , 1H, Н-4 тиофен); 6.82 (с., 1H, Н-7); 7.03 (д., 1H,  $J=5.5$ , Н-5 тиофен); 7.43-7.45 (м., 2H, Н-2,6 Ph); 7.49-7.51 (м., 3H, Н-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 23.4 ( $\text{CH}_3$ ); 41.2 ( $\text{CH}_2$ - тиофен); 68.4 (С-3); 117.7 (С-8a); 121.0 (С-7); 125.3; 126.3; 126.4; 128.3 (С-2,6 Ph); 129.2 (С-3,5 Ph); 129.3 (С-4 Ph); 137.2 (С-1 Ph); 137.9; 141.6 (С-8); 152.4 (С-6); 155.9 (С-4a); 165.9 (С-2). Найдено: С, 67.84; Н, 5.01; N, 8.53. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 68.06; Н, 4.80; N, 8.36.

#### 1-(4-Фторбензил)-6-метил-8-фенил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он (2.21k).



Метод Б: выход: 292 мг (74%), желтые кристаллы, Тпл.: 140-141°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.32 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.35 (с., 2H, Н-3); 4.86 (с., 2H,  $\text{CH}_2$ -Ar); 6.66-67 (м., 2H, Н-3,5 Ar); 6.87 (с., 1H, Н-7); 6.96-7.01 (м., 2H, Н-3,5 Ar); 7.48 (м., 2H, Н-2,6 Ph); 7.52 (м., 3H, Н-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 44.9 ( $\text{CH}_2$ - Ar); 68.1 (С-3); 99.5 (С-7); 115.2 (д.,  $^2J_{13\text{C-F}}=23.0$ , 2C, С-3',5' Ar); 118.3; 120.6; 128.2 (2C Ph); 128.5 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 129.1 (2C Ph); 129.2; 132.1 (д.,  $^3J_{13\text{C-F}}=1.9$ , 2C, С-2',6' Ar); 137.0; 140.7; 151.2 (д.,  $^1J_{13\text{C-F}}=449.5$ , С-4' Ar); 166.4. Найдено: С, 72.18; Н, 5.11; N, 8.45. Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ : С, 72.40; Н, 4.92; N, 8.04.

#### 1-(5-Бром-2-гидроксибензил)-6-метил-8-фенил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он (2.21l).

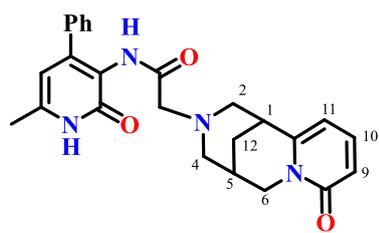


Метод Б: выход: 270 мг (63%), белый хлопьевидный осадок, Тпл.: 266-267°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.33 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.28 (с., 2H, Н-3); 4.82 (с., 2H,  $\text{CH}_2$ -Ar); 6.52-6.53 (м., 2H, Н-3,6 Ar); 6.87 (с., 1H, Н-7); 7.08 (д.,  $J=7.6$ , 1H, Н-4 Ar); 7.47-7.48 (м., 5H,

H-2,3,4,5,6 Ph); 9.70 (с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 22.8 (CH $_3$ ); 43.2 (CH $_2$ - Ar); 68.2 (C-3); 99.5 (C-7); 109.1; 116.7; 119.1; 120.2; 124.3; 128.4 (2C Ph); 128.8 (2C Ph); 129.0 131.0; 137.0; 140.6; 150.8; 154.6; 155.7; 166.6. Найдено: С, 59.79; Н, 4.34; N, 6.29. Вычислено для C $_{21}$ H $_{17}$ BrN $_2$ O $_3$ : С, 59.31; Н, 4.03; N, 6.59.

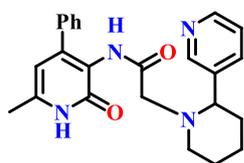
***N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-амин)ацетамида. Общая методика (2.22а-с).** К 276 мг (1.0 ммоль) *N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамида **1.52b** в 5.0 мл ацетона добавляли 1.0 ммоль соответствующего алкалоида (цитизин, анабазина гидрохлорида или сальсолин), 3.0 мг иодида калия, 276 мг (2.0 ммоль) карбоната калия и 0.5–1.0 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10–15 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь фильтровали для отделения осадка солей, промывали ацетоном и после удаления растворителя перекристаллизовывали остаток из смеси гексан:хлористый метилен (3:1).

***N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-ил)ацетамид (2.22а).** Выход: 306 мг (71%),



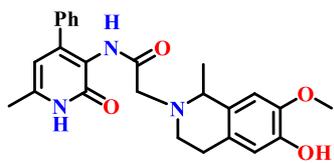
бесцветные кристаллы, Тпл: 157–160°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.77 и 1.86 (два уш.д,  $J_{12,1}=J_{12,5}=12.2$ , 2H, H-12); 2.35 (с, 3H, CH $_3$ ); 2.38-2.48 (м., 4H, H-9, H-7, H-4a, H-2a); 2.92-3.01 (м., 4H, N-CH $_2$ , H-4e, H-2e); 3.80 (д.д.,  $J_{6a,6e}=15.3$ ,  $J_{6a,5}=6.1$ , 1H, H-6a), 4.01 (д.,  $J_{6e,6a}=15.3$ , 1H, H-6e); 5.72 (д.,  $J_{11,10}=7.0$ , 1H, H-11); 6.02 (с., 1H, H-5'); 6.34 (д.,  $J_{9,10}=9.2$ , 1H, H-9); 7.13 (д.д.,  $J_{10,11}=7.0$ ,  $J_{10,9}=9.2$ , 1H, H-10); 7.29-7.40 (м., 6H, H-2,3,4,5,6 Ph, NH); 12.61 (уш.с., 1H, NH); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  м.д.: 18.9; 25.3; 27.9; 35.1; 49.6; 59.9; 60.2; 61.3; 105.0; 107.9; 116.8; 119.8; 127.7 (2C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.3; 137.6; 138.6; 143.5; 150.0; 151.0; 161.8; 163.2; 169.8. Найдено: С 69.42; Н 6.48; N 13.43. Вычислено для C $_{25}$ H $_{26}$ N $_4$ O $_3$ : С, 69.75; Н, 6.09; N, 13.01.

***N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (2.22b).** Выход: 90 мг (45%), светло-бежевые кристаллы, Тпл:



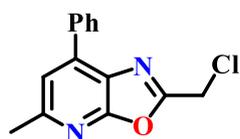
131–134°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.40–1.87 (м., 6H, H-10, H-11, H-12); 2.18–2.25 (м., 1H, H-9a); 2.36 (с., 3H, 6-CH $_3$ ); 2.53 (д.,  $^2J_{ab}=16.8$ , 1H, N-CHa); 2.98 (д.,  $^2J_{ba}=16.8$ , 1H, N-CHb); 3.22 (уш.д.,  $J=10.7$ , 1H, H-9e); 3.28 (уш.д.,  $J=9.2$ , 1H, H-7); 6.13 (с., 1H, H-5'); 7.23 (д.д.,  $^3J_{5,4}=7.6$ ,  $^3J_{5,6}=4.6$ , 1H, H-5); 7.29–7.36 (м., 5H, Ph); 7.71 (д.,  $^3J_{4,5}=7.6$ , 1H, H-4); 8.52 (д.,  $^3J_{6,5}=4.6$ , 1H, H-6); 8.57 (с., 1H, H-2); 8.88 (с., 1H, NH); 13.31 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  м.д.: 18.7; 24.6; 26.0; 36.6; 55.2; 58.7; 65.4; 108.23; 120.3; 123.8; 127.1 (2C Ph); 128.2; 128.3 (2C Ph); 134.6; 138.2; 139.2; 142.0; 148.5; 148.9; 149.2; 162.4; 169.1. Найдено: С 72.03; Н 6.13; N 13.49. Вычислено для C $_{24}$ H $_{26}$ N $_4$ O $_2$ : С 71.62; Н 6.51; N 13.92.

**2-(6-Гидрокси-7-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)ацетамид (2.22c).** Выход: 178 мг (41%), бледно-бежевые кристаллы, Тпл.: 248-251°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (J, Гц): 1.27 (д., J=6.4, 3H, 1-CH<sub>3</sub>); 2.31 (с., 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 2.52-2.57 (м., 1H, Ha-4'); 2.68-2.71 (м., 2H, He-4, Ha-3'); 2.96-3.03 (м., 1H, He-3'); 3.13 (д., <sup>2</sup>J<sub>a,b</sub>=16.5, 1H, N-CH<sub>a</sub>); 3.17 (д., <sup>2</sup>J<sub>a,b</sub>=16.5, 1H, N-CH<sub>b</sub>); 3.73 (к., J=6.4, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 3.84 (с., 1H, OCH<sub>3</sub>); 5.29 (с., 1H, OH); 6.07 (с., 1H, H-5); 6.44 (с., 1H, H-5'); 6.59 (с., 1H, H-8); 7.35-7.39 (м., 5H, H-2,3,4,5,6 Ph); 8.82 (уш.с., 1H, NH); 11.45 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 16.8; 18.3; 24.7; 43.0; 54.0; 54.6; 56.3; 104.3; 108.8; 113.3; 119.2; 123.8; 125.7 (2C Ph); 126.1; 126.3 (2C Ph); 128.0; 136.6; 140.5; 143.0; 144.2; 146.2; 159.0; 167.8. Найдено: С 68.83; Н 5.88; N 9.32. Вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С 69.27; Н 6.28; N 9.69.



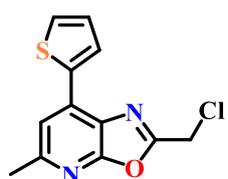
**Производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина. Общая методика (2.23b,c 2.27b,c).** К 1.0 ммоль хлорацетамида **1.52b**, **2.18** (для соединений **2.23b,c**) или к 1.0 ммоль ацетамида **2.29b,c** (для соединений **2.27b,c**) добавляли 0.93 мл (10.0 ммоль) оксихлорида фосфора, 426 мг (3.0 ммоль) пятиокси фосфора и нагревали при T=90-100°C в течение 4 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> выпаривали, а густой остаток обрабатывали ледяной водой. Образовавшийся осадок растирали, фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе и затем перекристаллизовали из смеси гексан-2-пропанол в соотношении 5:1.

**5-Метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]-2-хлорметилпиридин (2.23b).** Выход: 127 мг (50 %),



бежевые кристаллы, Тпл.: 126-128°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 1156, 1257, 1294, 1358, 1473, 1622, 2958, 3014. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 259 [M<sup>+</sup>] (100%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (J, Гц): 2.68 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.74 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.38 (с., 1H, H-5); 7.51 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 8.0 (д.д., J=8.3, 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 24.44 (CH<sub>3</sub>); 36.5 (CH<sub>2</sub>-Cl); 118.81 (C-6); 127.76; 128.84 (C-2,6 Ph); 128.94 (C-3,5 Ph); 129.68; 134.42; 141.63; 158.89; 159.98 (C-2); 160.42 (C-5). Найдено: С 64.66; Н 4.41; N 10.99. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: С 65.00; Н 4.29; N 10.83.

**5-Метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]-2-хлорметилпиридин (2.23c).** Выход: 170 мг



(64 %), бежевые кристаллы, Тпл.: 135-136°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (J, Гц): 2.65 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.76 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 7.19 (д.д., J=5.0, J=3.7, 1H, H-4 тиофен) 7.36 (с., 1H, H-5); 7.50 (д.д., J=5.1, J=1.1, 1H, H-3 тиофен); 8.14 (д.д., J=3.7, J=1.1, 1H, H-5 тиофен). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 24.3 (CH<sub>3</sub>); 36.5 (CH<sub>2</sub>-Cl); 116.7 (C-6); 126.1; 128.5; 128.6; 130.1; 134.8; 136.7; 155.9; 159.8; 160.4. Найдено: С 54.06; Н 3.11; N 10.96. Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS: С 54.45; Н 3.43; N 10.58.

**2,5-Диметил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.27b).** Выход: 191 мг (85%), бесцветные кристаллы, Тпл: 79-80°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.67 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.67 (с., 3H,  $\text{CH}_3'$ ); 7.32(с., 1H, H-6); 7.44 (т.,  $J=5.0$ , 1H, H-4 Ph); 7.52 (т.,  $J=5.0$ , 2H, H-3,5 Ph); 8.0 (д.,  $J=3.8$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 15.0 ( $\text{CH}_3'$ ); 24.2 ( $\text{CH}_3$ ); 118.2 (C-6); 128.3; 128.7 (2C Ph); 128.9 (2C Ph); 129.3; 134.9; 140.3; 153.8; 160.5; 163.2. Найдено: С 74.66; Н 5.13; N 12.06. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : С 74.98; Н 5.39; N 12.49.

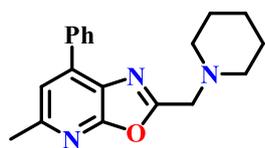


**2,5-Диметил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.27c).** Выход: 162 мг (70%), бесцветные кристаллы, Тпл: 148-149°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.67 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.67 (с., 3H,  $\text{CH}_3'$ ); 7.17 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=3.7$ , 1H, H-4 тиофен) 7.30 (с., 1H, H-5); 7.47 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=1.0$ , 1H, H-3 тиофен); 8.10 (д.д.,  $J=3.8$ ,  $J=1.0$ , 1H, H-5 тиофен). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 15.0 ( $\text{CH}_3'$ ); 24.1 ( $\text{CH}_3$ ); 116.0 (C-6); 126.6; 128.1; 128.3; 129.4; 133.4; 137.2; 153.8; 160.6; 163.1. Найдено: С 69.92; Н 4.70; N 11.82. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ : С 69.59; Н 4.38; N 12.16.

**Синтез *N*-замещенных 2-(аминометил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Общая методика (2.25a-i).** К 260 мг (1.0 ммоль) 5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]2-хлорметилпиридина **2.23b** добавляли 1.1 ммоль соответствующего амина и кипятили с обратным холодильником в ацетоне (10.0 мл) в присутствии 276 мг (2.0 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (для синтеза соединений **2.25a,b** использовали двукратный избыток амина) и каталитического количества KI (3 мг). За ходом реакции следили по ТСХ, элюент гексан-хлороформ-ацетон, 1:2:1. Реакционную смесь фильтровали от осадка солей, промывали ацетоном, растворитель упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–2-пропанол, 2:1. В случае с 4-фенилпирролидоном было получено соединение **2.27b** с выходом 112 мг (50%) Тпл: 79-80°C.

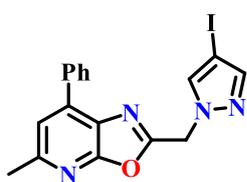
**Метил-2-(морфолинометил)-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.25a).** Выход: 118 мг (38%), светло-бежевые кристаллы, Тпл: 74-76°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1121, 1259, 1358, 1453, 120, 1750, 2810, 2848, 2931, 2961. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 309 [ $\text{M}^+$ ] (0.5); 226 (16); 224 (100); 195 (4); 127 (5); 86 (7). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.70-2.72 (м., 7H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.76 (т.,  $J=4.6$ , 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.93 (с., 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.39 (с., 1H, H-6); 7.47 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-4 Ph); 7.52-7.55 (м., 2H, H-3,5 Ph); 8.04 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 24.37 ( $\text{CH}_3$ ); 53.23 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.56 ( $\text{CH}_2$ ); 66.83 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 118.45 (C-6); 127.70; 128.84 (C-2,6 Ph); 128.91 (C-3,5 Ph); 129.47 (C-4 Ph); 134.70; 141.03; 154.78 (C-3a); 160.40 (C-2); 161.96 (C-5). Найдено: С 69.41; Н 6.61; N 13.19. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ : С 69.88; Н 6.19; N 13.58.

**5-Метил-7-фенил-2-(пиперидин-1-илметил)оксазоло[5,4*b*]пиридин (2.25b).** Выход: 138 мг (45%), вязкое масло. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1600, 2853, 2960. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400



МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.40-1.42 (м., 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 1.60-1.63 (м., 4H, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>); 2.61 (уш.т., 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.68 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 3.90 (с., 2H, CH<sub>2</sub>); 7.36 (с., 1H, H-6); 7.44 (т., 1H, *J*=7.6, H-4 Ph); 7.52 (т., 2H, *J*=6.9, H-3,5 Ph); 8.04 (д., 2H, *J*=7.6, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 23.80 (C-4 пиперидин); 24.33 (CH<sub>3</sub>); 25.92 (C-3,5 пиперидин); 54.16 (C-2,6 пиперидин); 56.00 (CH<sub>2</sub>-пиперидин); 118.28 (C-6); 127.79; 128.85 (C-2,6 Ph); 128.87 (C-3,5 Ph); 129.37 (C-4 Ph); 129.90; 134.82; 140.85; 154.48 (C-3a); 160.48. Найдено: С 73.81; Н 6.45; N 13.29. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: С 74.24; Н 6.89; N 13.67.

**2-((4-Иод-1H-пиразол-1-ил)метил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.25с).**

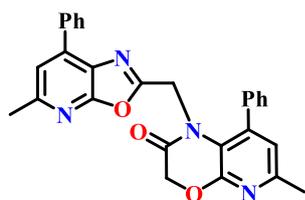


Выход: 172 мг (40%), бежевые кристаллы, Тпл.: 145-148°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 1263, 1358, 1432, 1616, 1698, 2851, 2926, 3051, 3126. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.69 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 5.62 (с., 2H, CH<sub>2</sub>); 7.41 (с., 1H, H-6); 7.47-7.56 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.57 (с., 1H, H-3'); 7.71 (с., 1H, H-5'); 8.04 (д., *J*=6.1, 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 24.4 (CH<sub>3</sub>); 49.7 (CH<sub>2</sub>); 57.7 (C-1); 118.8 (C-6); 127.6; 128.8 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.7 (C-4 Ph); 134.3; 134.5 (C-5'); 141.7; 145.5 (C-3'); 155.7; 158.6 (C-2); 160.28 (C-5). Найдено: С 49.44; Н 3.41; N 13.22. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>4</sub>O: С 49.06; Н 3.18; N 13.46.

**2-[(3,5-Диметил-4-иод-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.25d).**

Выход: 206 мг (43%), бежевые кристаллы, Тпл.: 160-163°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 624, 1620, 1638, 2924. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.19 (с., 3H, 3'-CH<sub>3</sub>); 2.41 (с., 3H, 5'-CH<sub>3</sub>); 2.66 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 5.52 (с., 2H, CH<sub>2</sub>); 7.38 (с., 1H, H-6); 7.43-7.53 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 8.03 (д., *J*=7.6, 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 12.2 (3'-CH<sub>3</sub>); 14.1 (5'-CH<sub>3</sub>); 24.3 (CH<sub>3</sub>); 47.7 (CH<sub>2</sub>); 64.2 (C-1); 118.6 (C-6); 127.7; 128.8 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.6 (C-4 Ph); 134.4; 141.5; 141.6; 150.7; 155.4; 159.3 (C-2); 160.3 (C-5). Найдено: С 50.96; Н 4.18; N 12.99. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>4</sub>O: С 51.37; Н 3.86; N 12.61.

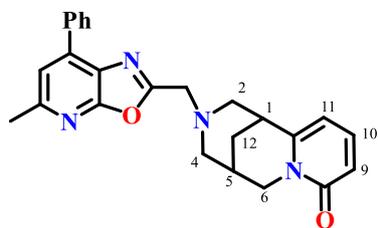
**6-Метил-1-((5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)метил)-8-фенил-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он (2.25e).**



Выход: 185 мг (40%), бежевые кристаллы, Тпл.: 207-209°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>), ν: 1066, 1310, 1396, 1457, 1620, 1699, 2953, 2988. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 462.2 [M<sup>+</sup>] (8); 200.1(100); 199.1 (64) 199 (64); 171 (25); 100 (15). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.46 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.63 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4,74 (с., 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.86 (с., 2H, OCH<sub>2</sub>); 6.67 (с., 1H, H-7'); 7.28-7.31 (м., 5H, H 8'-Ph); 7.33 (с., 1H, H-6); 7.43 (т., *J* = 7.6, 1H, H-4, 7-Ph); 7.48 (т., *J*=7.6, 2H, H-3,5, 7-Ph); 7.90 (д., *J*=7.6, 2H, H-2,6 7-Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 23.4 (CH<sub>3</sub>); 24.3 (CH<sub>3</sub>); 42.2

(NCH<sub>2</sub>); 68.1 (3-OCH<sub>2</sub>); 118.0 (H-6); 118.9 (C-8a); 121.1 (C-7); 127.5; 128.2; 128.6; 128.8; 129.0; 129.3 (C-4' 7-Ph); 129.5 (C-4 8'-Ph); 134.2; 136.6; 140.4; 141.1; 152.4; 154.5; 155.2; 159.4; 160.0; 165.9 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z = 462.1688$ . Вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>:  $m/z = 462.1686$ .

**3-((5-Метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-**



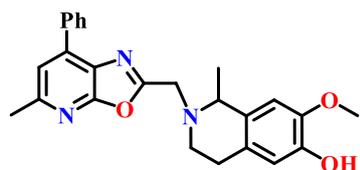
**1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (2.25f).** Выход: 252

мг (55%), бесцветные кристаллы, Тпл: 143-146°C. Спектр ИК (KBr, см<sup>-1</sup>),  $\nu$ : 1138, 1278, 1359, 1563, 1620, 1649, 2810, 2939, 3050.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.73, 1.87 (два уш.д.,  $J_{12,1} = J_{12,5} = 12.8$ , 2H, H-12), 2.46 (уш.с., 1H, H-5), 2.69 (с., 3H,

5'-CH<sub>3</sub>); 2.73 (уш.д.,  $J = 11.0$ , 1H, H-1); 2.79 (д.д.,  $J_{4a,4e} = 10.8$ ,  $J_{4a,5} = 2.1$ , 1H, H-4a); 2.97 (уш.д.,  $J_{12a,1} = 1.8$ , 1H, H-2a); 3.03-3.11 (м., 2H, H-4e, H-2e); 3.84 (д.,  $J = 15.6$ , 1H, N-CH<sub>a</sub>); 3.91 (д.,  $J = 15.6$ , 1H, N-CH<sub>b</sub>); 3.93 (д.,  $J_{6a,6e} = 15.5$ , 1H, H-6a), 4.08 (д.,  $J_{6e,6a} = 15.5$ , 1H, H-6e); 5.99 (д.д.,  $J_{11,10} = 6.9$ ,  $J_{11,9} = 1.4$ , 1H, H-11); 6.46 (д.д.,  $J_{9,10} = 9.2$ ,  $J_{9,11} = 1.4$ , 1H, H-9); 7.27 (д.д.,  $J_{10,11} = 6.9$ ,  $J_{10,9} = 9.2$ , 1H, H-10); 7.38 (с., 1H, H-6'); 7.47 (м., 1H, H-4 Ph); 7.54 (т.,  $J = 7.5$ , 2H, H-3,5 Ph); 8.05 (д.д.,  $J = 8.5$ ,  $J = 1.1$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 24.3; 25.2; 27.9; 35.4; 49.8; 54.6; 58.8; 59.3; 104.6; 116.9; 118.3; 127.6; 128.8 (2C Ph); 128.9 (2C Ph); 129.5; 134.7; 138.6; 140.9; 151.0; 154.6; 160.4; 162.0; 163.6. Найдено: C 72.38; H 6.21; N 13.17. Вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 72.80; H 5.86; N 13.58.

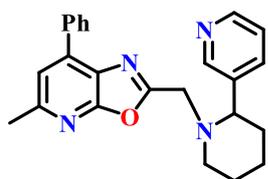
**7-Метокси-1-метил-2-((5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроисохинолин-6-ол (2.25g).** Выход: 182 мг (44%), бесцветные кристаллы, Тпл: 157-



159°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.47 (д.,  $J = 6.13$ , 3H, 1-CH<sub>3</sub>); 2.69 (с., 3H, 5-CH<sub>3</sub>); 2.71-2.74 (м., 1H, H-4);

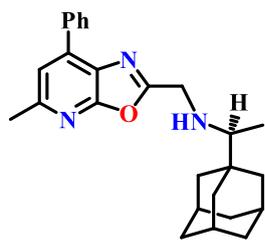
2.79-2.86 (м., 1H, H-4); 2.99 (д.д.д.,  $^2J = 11.8$ ,  $^3J = 5.7$ ,  $^3J = 5.3$ , 1H, H-3); 3.27 (д.д.д.,  $^2J = 12.2$ ,  $^3J = 7.6$ ,  $^3J = 4.6$ , 1H, H-3); 3.83 (с., 1H, OCH<sub>3</sub>); 3.97 (к.,  $J = 6.1$ , 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 4.11 (д.,  $J = 15.2$ , 1H, N-CH<sub>a</sub>); 4.21 (д.,  $J = 15.2$ , 1H, N-CH<sub>b</sub>); 5.54 (уш.с., 1H, OH); 6.53 (с., 1H, H-5); 6.63 (с., 1H, H-8); 7.38 (с., 1H, H-6'); 7.47 (т.,  $J = 6.1$ , H-4 Ph); 7.53 (т.,  $J = 6.9$ , 2H, H-3,5 Ph); 8.07 (д.,  $J = 6.1$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 20.8; 24.3; 26.7; 45.9; 51.5; 56.0; 56.2; 109.4; 114.1; 118.2; 126.6; 127.9; 128.9 (4C Ph); 129.4; 130.7; 134.8; 140.8; 143.9; 145.0; 154.5; 160.5; 163.4. Найдено: C 71.86; H 6.50; N 9.73. Вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 72.27; H 6.07; N 10.11.

**5-Метил-7-фенил-2-((2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.25h).** Выход: 88 мг (23%), бежевые кристаллы, Тпл.: 106-110°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.30-1.83 (м., 6H, H-10, H-11, H-12); 2.26-2.38 (м., 1H, H-9a); 2.71 (с., 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 3.18 (уш.д.,  $J = 12.2$ , 1H, H-9e); 3.53 (уш.д.,  $J = 10.7$ , 1H, H-7); 3.62 (д.,



$^2J_{ab}=15.3$ , 1H, N-CHa); 3.87 (д., 1H, N-CHb,  $^2J_{ba}=15.3$  Гц); 7.21 (д.д., 1H, H-5,  $^3J_{5,4}=7.6$ ,  $^3J_{5,6}=4.6$ ); 7.38 (с., 1H, H-6'); 7.42–7.55 (м., 3H, H-3,4,5, Ph); 7.97 (д., 1H, H-4,  $^3J_{4,5}=7.6$ ); 8.04 (д., 2H, H-2, 6 Ph,  $J=7.6$ ); 8.54 (д., 1H, H-6,  $^3J_{6,5}=4.6$ ); 8.71 (с., 1H, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 22.7; 24.3; 25.8; 36.6; 52.1; 53.7; 64.4; 118.3; 124.0; 127.5; 128.8 (2C; Ph); 128.9 (2C Ph); 129.5; 129.6; 134.7; 135.8; 139.7; 140.8; 148.5; 149.2; 154.5; 162.8. Найдено: С 74.53; Н 6.67; N 14.14. Вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ : С 74.97; Н 6.29; N 14.57.

**(S)-1-(Адамантан-1-ил)-N-((5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин (2.25i).** Выход: 191 мг (51%), бежевые кристаллы, Тпл.: 157-160°C.

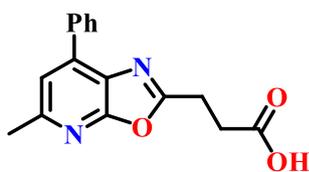


Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1619 (C=N); 2846; 2910 (C-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.0 (д.,  $J=6.1$ , 3H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.60-1.67 (м., 12H, 6 $\text{CH}_2$  Ad); 1.97 (уш.с., 3H, 3,5,7-CH Ad); 2.20 (к.,  $J=6.1$ , 1H, 1-CH Ad); 2.68 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.05 (д.,  $J=15.3$ , 1H, NCHa); 4.14 (д.,  $J=15.2$ , 1H, NCHb); 5.29 (уш.с., 1H, NH); 7.36 (с., 1H, H-6); 7.49 -7.53 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 8.07 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 13.3 (2- $\text{CH}_3$ ); 24.3 ( $\text{CH}_3$ ); 28.5 (3,5,7-CH Ad); 36.1 (1-C Ad); 37.2 (4,6,10- $\text{CH}_2$  Ad); 38.5 (2,8,9- $\text{CH}_2$  Ad); 45.7 ( $\text{NHCH}_2$ ); 61.6 (CHN); 118.2 (C-6); 127.8; 128.8 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.4 (C-4 Ph); 134.8; 140.7; 154.2; 160.4 (C-2); 165.1 (C-5). Найдено: С 77.29; Н 8.18; N 10.87. Вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ : С 77.77; Н 7.78; N 10.46.

**Карбоксильные производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина. Общая методика (2.31-2.34а-с).** К 1.0 ммоль 3-аминопиридин-2-(1*H*)-она **1.11а-с** добавляли 5.0 ммоль соответствующего ангидрида (янтарный, малеиновый, глутаровый и фталевый) и кипятили с обратным холодильником в 3.0 мл ледяной уксусной кислоты в течение 10 ч. По окончании реакции реакционную смесь выливали на лёд. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из смеси гексана и 2-пропанола.

**3-(5,7-Диметил-оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пропановая кислота (2.31а).** Выход: 116 мг (53%), серые кристаллы, Тпл.: 270-272°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.89 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.81 (д., 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 5.98 (с., 1H, H-5); 11.85 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 17.2 ( $\text{CH}_3$ ); 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 28.4 (2C  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 106.3 (C-5); 118.0; 145.2; 150.2; 158.8; 176.5 (2C). Найдено: С 59.61; Н 5.35; N 12.87. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : С 59.99; Н 5.49; N 12.72.

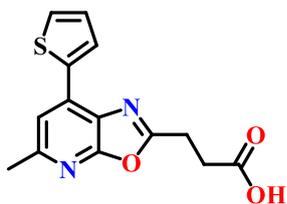
**3-(5-Метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пропановая кислота (2.31b).** Выход: 182 мг (64%), серый порошок, Тпл.: 280-281°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.57 (д.д., 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2.76 (д.д., 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.13 (с., 1H, H-5); 7.21



(м., 2H, H-2,6 Ph); 7.40 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 12.20 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 18.6 ( $\text{CH}_3$ ); 28.2 (2C  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 105.6 (C-5); 116.6; 126.8 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 130.0 (C Ph); 136.1; 146.6; 152.3; 159.2; 176.8 (2C). Найдено: С 68.41; Н 5.18; N

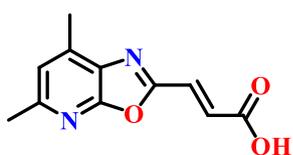
9.66. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : С 68.08; Н 5.00; N 9.92.

**3-(5-Метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пропановая кислота (2.31с).**



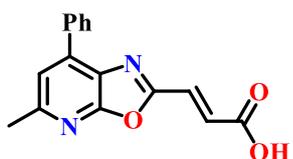
Выход: 165 мг (57%), серый порошок, Тпл.: 323-325°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.84-2.92 (м., 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 6.57 (с., 1H, H-5); 7.17 (д.д.,  $^3J=5.1$ ,  $^4J=3.9$ , 1H, H-4 тиофен); 7.63 (д.д.,  $^3J=3.9$ ,  $^4J=1.0$ , 1H, H-3 тиофен); 7.74 (д.д.,  $^3J=5.1$ ,  $^4J=1.0$ , 1H, H-5 тиофен); 12.05 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 18.6 ( $\text{CH}_3$ ); 28.3 (2C  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 106.9 (C-5); 118.9; 127.9 (C тиофен); 129.9 (C тиофен); 130.8 (C тиофен); 137.3; 143.1; 144.9; 159.9; 172.7 (2C). Найдено: С 58.07; Н 4.01; N 9.44. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С 58.32; Н 4.20; N 9.72.

**3-(5,7-Диметил-оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)акриловая кислота (2.32а).**



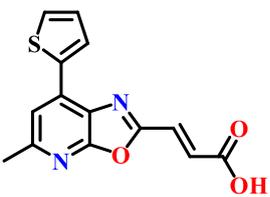
Выход: 111 мг (51%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 215-218°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.93 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.17 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.00 (с., 1H, H-5); 7.18 (с., 2H, 2- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 11.86 (с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 17.3 ( $\text{CH}_3$ ); 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 106.4 (C-5); 135.1 (4C); 145.4; 151.4; 159.3; 170.0. Найдено: С 60.07; Н 4.43; N 12.51. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ : С 60.55; Н 4.62; N 12.84.

**3-(5-Метил-7-фенил-оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)акриловая кислота (2.32б).**



Выход: 216 мг (77%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 282-284°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.26 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.16 (с., 1H, H-5); 7.07 (с., 2H, H-2,6 Ph); 7.21 (д.д.,  $J=7.5$ ,  $J=2.0$ , 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); 7.36-7.39 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 12.23 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 18.6 ( $\text{CH}_3$ ); 105.8 (C-5); 115.4; 126.9 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 129.0; 135.3 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ); 136.2; 164.8; 153.7; 159.9; 170.4 (2C). Найдено: С 68.08; Н 4.05; N 9.67. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : С 68.56; Н 4.32; N 9.99.

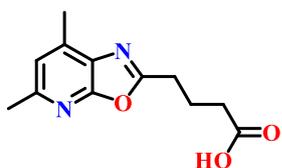
**3-(5-Метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)акриловая кислота (2.32с).**



Выход: 152 мг (53%), бежевые кристаллы, Тпл.: 315-316°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.26 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.62 (с., 1H, H-5); 7.18 (т.,  $J=5.1$ , 1H, H-4 тиофен); 7.30 (с., 2H, 2- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 7.67-7.76 (м., 2H, H-3,5 тиофен); 12.05 (с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 18.6 ( $\text{CH}_3$ ); 102.8 (C-5); 127.8 (1C тиофен); 129.9 (1C тиофен); 130.8 (1C тиофен); 135.4;

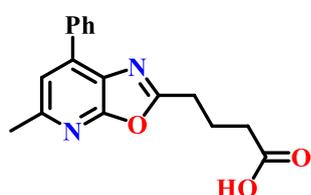
135.9 (4C); 144.5; 146.2; 159.9; 170.5. Найдено: С 58.99; Н 3.15; N 9.37. Вычислено для  $C_{14}H_{10}N_2O_3S$ : С 58.73; Н 3.52; N 9.78.

**4-(5,7-Диметилноксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бутановая кислота (2.33a).** Выход: 110



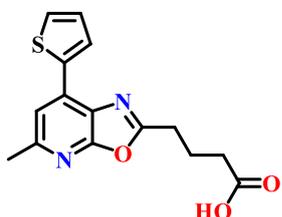
мг (47%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 236-239°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 1.82 (с., 3H,  $CH_3$ ); 1.90-1.98 (м., 2H, 3- $CH_2$ ); 2.13 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.70 (т., *J*=5.7, 4H, 4,2- $CH_2$ ); 5.91 (с., 1H, H-5); 11.67 (с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 17.1 ( $CH_3$ ); 18.2 ( $CH_3$ ); 32.2 (3C 2,3,4- $CH_2$ ); 106.2 (C-5); 121.4; 143.9; 148.7; 159.1; 171.9 (2C). Найдено: С 61.78; Н 6.34; N 11.66. Вычислено для  $C_{12}H_{14}N_2O_3$ : С 61.53; Н 6.02; N 11.96.

**4-(5-Метил-7-фенилноксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бутановая кислота (2.33b).** Выход:



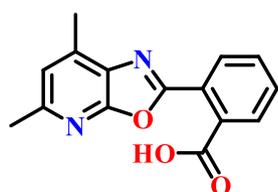
166 мг (56%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 312-314°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 1.43-1.87 (м., 2H, 3- $CH_2$ ); 2.23 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.49-2.64 (м., 4H, 4,2- $CH_2$ ); 6.05 (с., 1H, H-5); 7.17 (д., *J*=3.1, 2H, H-2,6 Ph); 7.35 (уш.с., 3H, H-3,4,5 Ph); 12.00 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 18.4 ( $CH_3$ ); 32.2 (3C 2,3,4- $CH_2$ ); 105.4 (C-5); 120.2; 126.7 (2C Ph); 128.4 (2C Ph); 128.6; 136.5; 145.1; 150.8; 159.3; 172.2 (2C). Найдено: С 68.78; Н 5.09; N 9.69. Вычислено для  $C_{17}H_{16}N_2O_3$ : С 68.91; Н 5.44; N 9.45.

**4-(5-Метил-7-(тиофен-2-ил)ноксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бутановая кислота (2.33c).**



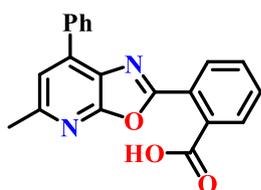
Выход: 157 мг (52%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 299-302°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 1.90-2.06 (м., 2H, 3- $CH_2$ ); 2.22 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.73 (т., *J*=6.0, 4H, 4,2- $CH_2$ ); 6.49 (с., 1H, H-5); 7.14 (д.д.,  $^3J$ =5.0,  $^4J$ =3.8, 1H, H-4 тиофен); 7.55-7.60 (м., 1H, H-3 тиофен); 7.67-7.73 (м., 1H, H-5 тиофен); 12.85 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 17.1 ( $CH_3$ ); 32.9 (3C 2,3,4- $CH_2$ ); 106.2 (C-5); 118.9; 127.9; 129.6; 130.3; 136.6; 142.4; 144.9; 159.9; 172.7 (2C). Найдено: С 59.28; Н 4.35; N 9.00. Вычислено для  $C_{15}H_{14}N_2O_3S$ : С 59.59; Н 4.67; N 9.27.

**2-(5,7-Диметилноксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензойная кислота (2.34a).** Выход: 161мг



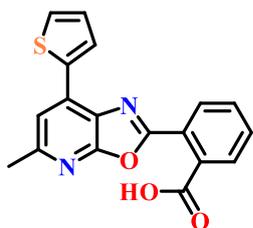
(60%), светло-коричневые кристаллы, Тпл.: 302-305°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 2.00 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.20 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.05 (с., 1H, H-6); 7.92 (уш.с., 4H, H-3,4,5,6 Ar); 11.96 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 17.5 ( $CH_3$ ); 18.4 ( $CH_3$ ); 106.5 (C-6); 117.2; 123.5 (3C); 131.6; 134.8 (3C); 145.6; 151.4; 159.3; 166.9. Найдено: С 67.35; Н 4.30; N 10.03. Вычислено для  $C_{15}H_{12}N_2O_3$ : С 67.16; Н 4.51; N 10.44.

**2-(5-Метил-7-фенилноксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензойная кислота (2.34b).** Выход: 225мг (68%), светло-коричневый порошок, Тпл.: 312-314°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (80 МГц, ДМСО-



$d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.29 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.21 (с., 1H, H-5); 7.30 (уш.с., 5H, H-2,3,4,5,6 Ph); 7.88 (уш.с., 4H, H-3,4,5,6 Ph'); 12.31 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (21 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.6 (CH<sub>3</sub>); 105.8 (C-5); 115.8; 123.6 (3C Ph); 126.8 (3C Ph); 128.6 (3C Ph); 128.9; 131.2; 135.0; 136.2; 146.9; 153.5; 159.6; 167.31. Найдено: С 72.28; Н 4.00; N 8.73. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С 72.72; Н 4.27; N 8.48.

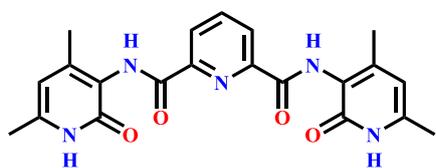
**2-(5-Метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензойная кислота (2.34с).**



Выход: 209мг (62%), серые кристаллы, Тпл.: 341-343°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (80 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.29 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.67 (с., 1H, H-6); 7.14 (д.д., <sup>3</sup> $J$ =5.0, <sup>4</sup> $J$ =3.8, 1H, H-4 тиофен); 7.60-7.69 (м., 2H, H-3,5 тиофен); 7.97 (уш.с., 4H, H-3,4,5,6 Ar); 12.45 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (21 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.7 (CH<sub>3</sub>); 102.9 (C-6); 113.5; 123.8; 127.8; 128.4; 130.01; 130.8; 130.9; 131.7; 132.8; 135.3; 135.5; 144.5; 146.4; 159.9; 167.5; 168.7. Найдено: С 64.72; Н 4.02; N 8.70. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: С 64.27; Н 3.60; N 8.33.

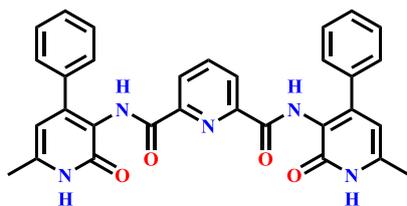
**Синтез диацильных производных 3-аминопиридона. Общая методика получения (2.37а-с).** Смесь 1.0 ммоль 3-аминопиридин-2-(1H)-она **1.3а-с** и 2.0 ммоль ТЭА растворяли в 10.0 мл хлористого метилена. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении прикапывали растворенную в 3.0 мл хлористого метилена 0.5 ммоль дихлорангидрида пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты. Оставляли на 20-25 ч при перемешивании и комнатной температуре. Затем реакционную смесь промывали дистиллированной водой и экстрагировали хлористым метиленом. Вытяжки хлористого метилена объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Хлористый метилен удаляли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-изопропиловый спирт (1:2).

**N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-Бис(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-2,6-дикарбоксамид (2.37а).**



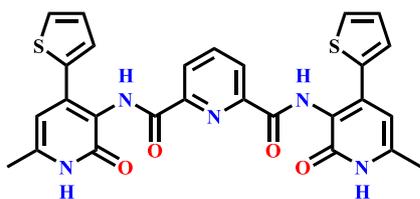
Выход: 232 мг (57%), бесцветный мелкокристаллический порошок, Тпл: 306–307°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.02 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.16 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 5.97 (с., 2H, H-5,5'); 8.21-8.29 (м., 3H, H-3,4,5 пиридин); 10.43 (с., 2H, 2NHCO'); 11.73 (с., 2H, 2NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.2 (2CH<sub>3</sub>); 18.2 (2CH<sub>3</sub>); 106.6 (2C-5); 122.1 (2C); 124.8 (2C); 139.6; 142.4 (2C); 147.6 (2C); 148.7 (2C); 160.4 (2C); 162.1 (2C). Найдено: С 61.72; Н 5.02; N 17.70. Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: С 61.91; Н 5.20; N 17.19.

**N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-Бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-2,6-дикарбоксамид (2.37b).** Выход: 306 мг (62%), светло-серый мелкокристаллический порошок, Тпл: 238–239°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 6.10 (с.,



2H, 2H-5); 7.28 (уш.т.,  $J=3.1$ , 6H, H-3,4,5,3',4',5' Ph); 7.49-7.52 (м., 4H, H-2,6,2',6' Ph) 8.09 (уш.с., 3H, H-3,4,5 пиридин); 10.34 (с., 2H, 2NHCO'); 11.96 (с., 2H, 2NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 (2CH<sub>3</sub>); 105.6 (2C-5); 120.9 (2C); 124.4 (2C); 127.6 (4C); 128.1 (4C); 128.3 (2C); 137.3 (2C); 139.6; 143.7 (2C); 148.4 (2C); 149.9 (2C); 160.9 (2C); 162.7 (2C). Найдено: С 70.28; Н 4.50; N 13.48. Вычислено для С<sub>31</sub>Н<sub>25</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>4</sub>: С 70.05; Н 4.74; N 13.18.

**N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-Бис(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-2,6-дикарбоксамид (2.37с).** Выход: 315 мг (58%), светло-серый мелкокристаллический порошок,



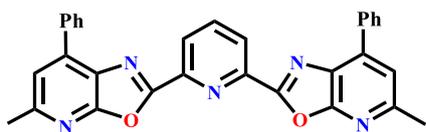
Тпл.: 255–256°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 6.54 (с., 2H, H-5,5'); 7.10 (д.д.,  $J=4.9$ ,  $J=4.0$ , 2H, 2H-4 тиофен); 7.67 (д.,  $J=4.9$ , 2H, H-5,5' тиофен); 7.74 (д.,  $J=3.1$ , 2H, H-3,3' тиофен); 8.23-8.29 (м., 3H, H-3,4,5 пиридин); 10.62 (с., 2H, 2NHCO'); 11.78 (с., 2H, 2NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (2CH<sub>3</sub>); 102.3 (2C-5); 119.2 (2C); 124.6 (2C); 127.0 (2C); 128.9 (2C); 130.4 (2C); 139.6 (C-4 пиридин); 141.3 (2C); 143.2 (2C); 148.7 (2C); 160.8 (2C); 163.2 (2C). Найдено: С 59.80; Н 3.67; N 13.03. Вычислено для С<sub>27</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>4</sub>С<sub>2</sub>: С 59.66; Н 3.89; N 12.88.

#### Синтез производных 2,5-бисоксазоло[5,4-*b*]пиридина. Общая методика (2.38а-с).

Смесь 1.0 ммоль N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-бис(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-2,5-дикарбоксидиаминов **2.37а-с** и 5.0 ммоль оксихлорида фосфора при T=90-100°C с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 5 ч. Затем оксихлорид фосфора отгоняли под вакуумом. Реакционную смесь обрабатывали холодной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из смеси гексан-изо-пропанол-хлористый метилен (1:2:3).

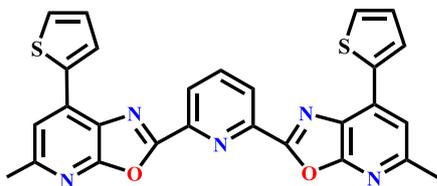
**2,6-Бис(5,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин (2.38а).** Выход: 304 мг (82%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 259–260°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.03 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.16 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7.30 (с., 2H, H-6,6'); 8.32 (т.,  $J=2.7$ , 1H, H-4 пиридин); 8.53 (д.,  $J=7.8$ , 2H, H-3,5 пиридин). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном диметилформамиде. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 372.1453. Вычислено для С<sub>21</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>2</sub><sup>+</sup>: 372.1455.

**2,6-Бис(5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пиридин (2.38б).** Выход: 342 мг (69%), белый мелкокристаллический порошок, Тпл.: 288–289°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.70 (с., 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7.57 (т.,  $J=7.1$ , 2H, H-4,4' Ph); 7.64 (т.,  $J=7.3$ , 4H,



3,5,3',5' Ph); 7.80 (с., 2Н, Н-6,6'); 8.30 (д.,  $J=7.3$ , 4Н, 2,6,2',6' Ph); 8.34-8.36 (м., 1Н, Н-4 пиридин); 8.60 (д.,  $J=7.9$ , 2Н, Н-3,5 пиридин). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном диметилформамиде. Найдено: С 75.42; Н 3.98; N 14.46. Вычислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 75.14; Н 4.27; N 14.13.

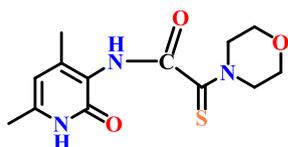
**2,6-Бис(5-метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пиридин (2.38с).**



Выход: 368 мг (72%), светло-серый мелкокристаллический порошок, Тпл.: 364–365 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (80 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.65 (уш. с., 6Н, 2 $\text{CH}_3$ ), 7.35 (уш. с., 2Н, Н-4,4' тиофен), 7.74 (с., 2Н, Н-6,6'), 7.93 (д.,  $J=4.0$ , 2Н, Н-3,3' тиофен), 8.25 (д.,  $J=4.5$ , 2Н, Н-5,5' тиофен), 8.30–8.61 (м., 3Н, Н-3,4,5 Py). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном диметилформамиде. Найдено: С 63.75; Н 4.38; N 13.47. Вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ : С 63.39; Н 4.14; N 13.69.

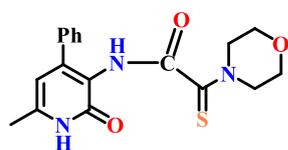
**2-Морфолино-2-тиоксоацетамида. Общая методика (2.40а-с).** К смеси 1.0 ммоль *N*-метил-2-хлорацетамида **1.44а,б**, **2.18** и 1.5 мл пиридина в 4.0 мл ДМФА добавляли заранее приготовленный раствор 0.2 мл (2.3 ммоль) морфолина и 140 мг (4.4 ммоль) серы в 1.0 мл триэтиламина и 2.0 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, затем разбавляли 25.0 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Полученные продукты перекристаллизовывали из смеси пропанол-2:ДМФА (3:1).

***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-тиоксоацетамид**



**(2.40а).** Выход: 165 мг (56%), бесцветный порошок, Тпл.: 279-281 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.02 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 2.13 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 3.72 (с., 4Н,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.98 (уш.с., 2Н,  $\text{N}(\text{CH}_2)_a$ ); 4.09 (уш.с., 2Н,  $\text{N}(\text{CH}_2)_b$ ); 5.89 (с., 1Н, Н-5); 9.57 (с., 1Н,  $\text{NHCO}'$ ); 11.54 (с., 1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 17.4 ( $\text{CH}_3$ ); 18.2 ( $\text{CH}_3$ ); 46.9 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_a$ ); 52.1 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_b$ ); 65.5 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ ); 66.2 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_a$ ); 106.4 (Н-5); 120.8; 142.7; 147.6; 159.9; 164.2; 192.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  296.1070. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ : 296.1063.

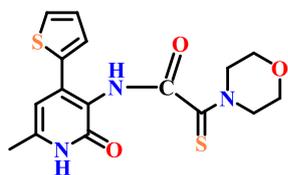
***N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-**



**тиоксоацетамид (2.40б).** Выход: 214 мг (60%), желтый порошок, Тпл.: 282-284 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.22 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 3.60 (уш.т.,  $J=4.6$ , 2Н,  $\text{O}(\text{CH}_2)_a$ ); 3.66 (уш.т.,  $J=4.6$ , 2Н,  $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ ); 3.93 (уш.т.,  $J=4.3$ , 2Н,  $\text{N}(\text{CH}_2)_a$ ); 4.04 (уш.т.,  $J=4.6$ , 2Н,  $\text{N}(\text{CH}_2)_b$ ); 6.07 (с., 1Н, Н-5); 7.38-7.45 (м., 5Н, Ph); 9.58 (с., 1Н,  $\text{NHCO}'$ ) 11.84 (с., 1Н, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 46.9 ( $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_a$ ); 51.9 ( $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_b$ ); 65.5 ( $\text{O}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_a$ ); 66.3 ( $\text{O}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_b$ ); 99.5 (H-5); 105.5; 119.7; 128.3 (2C Ph); 128.4 (2C Ph); 128.6; 136.6; 144.0; 149.6; 160.5; 164.4; 191.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.1228. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ : 358.1220.

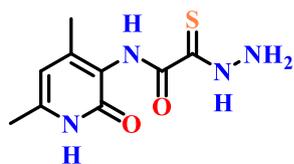
***N*-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-**



**тиоксоацетамид (2.40с).** Выход: 260 мг (75%), бежевый порошок, Тпл.: 286-288°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 2.22 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.72 (уш.с., 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 4.12 (уш.с., 2H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_a$ ); 4.21 (уш.с., 2H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_b$ ); 6.39 (с., 1H, H-5); 7.18 (т.,  $^3J=4.6$ , 1H, H-4' тиофен); 7.78 (д.,  $^3J=4.6$ , 1H, H-3' тиофен); 7.80 (д.,  $^3J=4.6$ , 1H, H-5' тиофен); 9.72 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.69 (с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 47.1 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_a$ ); 52.1 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_b$ ); 65.6 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_a$ ); 66.4 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_b$ ); 103.2 (H-5); 118.1; 127.9; 129.6; 129.8; 137.1; 141.5; 143.8; 160.6; 164.2; 191.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.0788. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2^+$ : 364.0784.

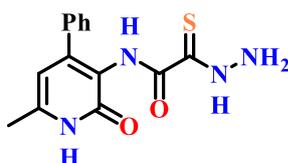
**(1,2-Дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-тиоксоацетамид. Общая методика (2.41а-с).** К 1.0 ммоль монотиоксоамида **2.40а-с** добавляли 30.0 ммоль гидразин-гидрата и оставляли смесь стоять при комнатной температуре в течение 24 ч. По завершении реакции (ТСХ-мониторинг, -пропанол:бензол:25% водный раствор аммиака (10:5:2)) реакционную смесь выливали в 100.0 мл воды, раствор подкисляли соляной кислотой до pH~5. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе с получением аналитически чистых соединений **2.41а-с**.

***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-гидразинил-2-тиоксамид (2.41а).**



Выход: 163 мг (68%), бежевый порошок, Тпл.: 230-232°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 1.98 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.13 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.92 (с., 1H, H-5); 6.48 (уш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ); 9.46 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.76 (с., 1H, 1-NH); 12.93 (уш.с., 1H,  $\text{C}(\text{S})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.1 ( $\text{CH}_3$ ); 18.7 ( $\text{CH}_3$ ); 106.9 (C-5); 121.3; 141.8; 144.9; 157.2; 159.5; 166.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  241.0260. Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ : 241.0261.

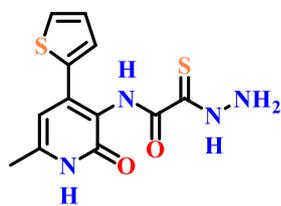
**2-Гидразинил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-**



**тиоксоацетамид (2.41b).** Выход: 175 мг (58%), бесцветный порошок, Тпл.: 148-150°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 2.21 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.06 (с., 1H, H-5); 6.27 (уш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7.31-7.41 (м., 5H, Ph); 9.50 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.99 (уш.с., 1H, 1-NH); 12.77 (уш.с., 1H,

C(S)NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 105.8 (C-5); 120.2; 127.3 (2C, Ph); 128.2 (3C, Ph); 137.8; 142.9; 147.2; 157.2; 160.1; 166.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  303.0921. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ : 303.0910.

#### 2-Гидразинил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-

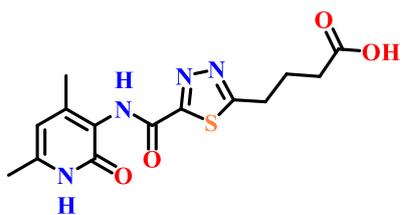


тиоксоацетамид (**2.41c**). Выход: 203 мг (66%), бежевый порошок, Тпл.: 249-251°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.2 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.38 (уш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.42 (с., 1H, H-5); 7.12 (д.д.,  $J=4.9$ ,  $J=3.5$ , 1H, H-4 тиофен); 7.62 (д.,  $J=3.5$ , 1H, H-3 тиофен); 7.69 (д.,  $J=4.9$ , 1H, H-5 тиофен); 9.5 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.81 (уш.с., 1H, 1-NH); 12.89 (уш.с., 1H,

C(S)NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 103.1 (C-5); 118.8; 127.3 (C-3 тиофен); 128.8 (C-4 тиофен); 129.7 (C-5 тиофен); 137.4; 140.4; 143.2; 158.5; 160.2; 166.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF) Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  309.0480. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 309.0475.

**Синтез производных тиадиазола. Общая методика (2.42-2.49a-c).** К 1.0 ммоль тиогидразида оксамовой кислоты **2.41a-c** в 3.0 мл уксусной кислоты добавляли соответствующие 1.2 ммоль хлорангирида (для соединений **2.46-2.49a-c**) или 3.0 ммоль ангирида дикарбоновых кислот (для соединений **2.42-2.45a-c**). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течение 4 ч, охлаждали и выливали в 25.0 мл воды. Образовавшиеся осадки отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол:хлористый метилен.

#### 4-(5-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-

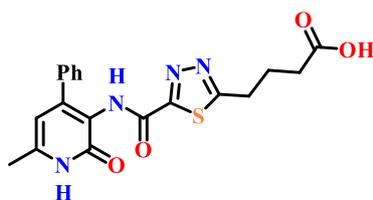


ил)бутановая кислота (**2.42a**). Выход: 192 мг (80%), бежевый порошок, Тпл.: 248-250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.98 (п.,  $J=7.3$ , 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 2.02 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.14 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.35 (т.,  $J=7.1$ , 2H, 2- $\text{CH}_2$ ); 3.19 (т.,  $J=7.1$ , 2H, 4- $\text{CH}_2$ ); 5.93 (с., 1H, H-5); 9.92 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 11.79 (уш.с., 2H,

$\text{NHCO}$ ,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.1 ( $\text{CH}_3'$ ); 18.2 ( $\text{CH}_3$ ); 24.7 (3- $\text{CH}_2$ ); 28.8 (4- $\text{CH}_2$ ); 32.6 (2- $\text{CH}_2$ ); 106.6 (C-5); 121.3; 142.6; 147.3; 156.4; 159.8; 165.23; 173.7; 174.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.0998. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ : 337.0965.

#### 4-(5-((6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-

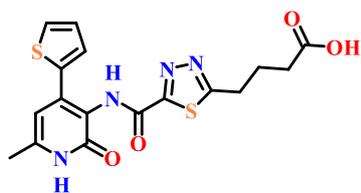
тиадиазол-2-ил)бутановая кислота (**2.42b**). Выход: 218 мг (72%), бежевый порошок, Тпл.: 243-246°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.96 (п.,  $J=7.6$ , 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 2.24 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.34 (т.,  $J=7.1$ , 2H, 2- $\text{CH}_2$ ); 3.16 (т.,  $J=7.6$ , 2H, 4- $\text{CH}_2$ ); 6.08 (с., 1H, H-5); 7.34-7.39 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.46 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph); 10.07 (с., 1H,  $\text{NHCO}'$ ); 12.05 (уш.с., 2H,



NHCO, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 24.5 (3-CH<sub>2</sub>); 28.6 (4-CH<sub>2</sub>); 32.5 (2-CH<sub>2</sub>); 105.5 (C-5); 119.9; 127.6 (2C Ph); 128.1 (2C Ph); 128.3 (1C Ph); 137.2; 143.9; 149.6; 156.9; 160.3; 164.9; 173.7; 173.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 399.1136.

Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 399.1122.

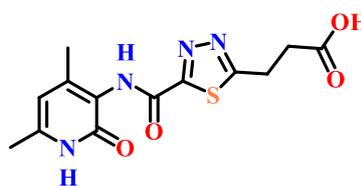
**4-(5-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-**



**тиадиазол-2-ил)бутановая кислота (2.42с).** Выход: 228 мг (74%), бежевый порошок, Тпл.: 197-200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.0 (п.,  $J=6.6$ , 2H, 3-CH<sub>2</sub>); 2.23 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.36 (т.,  $J=6.6$ , 2H, 2-CH<sub>2</sub>); 3.20 (т.,  $J=6.6$ , 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 6.48 (с., 1H,

H-5); 7.13 (уш.д.,  $J=4.9$ , 1H, H-4 тиофен); 7.69 (уш.с., 2H, H-3,5 тиофен); 10.27 (с., 1H, NHCO'); 11.84 (уш.с., 2H, NHCO, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 24.7 (3-CH<sub>2</sub>); 28.8 (4-CH<sub>2</sub>); 32.6 (2-CH<sub>2</sub>); 102.7 (C-5); 118.4; 127.2; 129.2; 130.2; 137.1; 141.5; 143.7; 157.8; 160.4; 165.2; 173.9; 174.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 405.0701. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 405.0686.

**3-(5-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-**

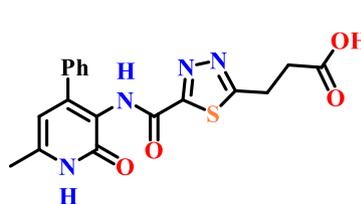


**ил)пропановая кислота (2.43а).** Выход: 251 мг (78%), бежевый порошок, Тпл.: 210-212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.03 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.15 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.82 (уш.с., 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3.37 (уш.с., 2H, 3-CH<sub>2</sub>); 5.94 (с., 1H, H-5); 9.95 (с., 1H, 1-

NHCO'); 11.73 (уш.с., 1H, 1-NH); 12.40 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.03 (CH<sub>3</sub>); 8.19 (CH<sub>3</sub>); 25.21 (CH<sub>2</sub>); 32.73 (CH<sub>2</sub>CO); 106.47(C-5); 121.23; 142.75; 147.17; 156.34; 159.71; 165.29; 172.92; 173.36. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 323.0817. Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 323.0809.

**3-(5-((6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-**

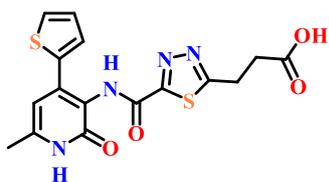
**тиадиазол-2-ил)пропановая кислота (2.43b).** Выход: 304 мг, 79%, бесцветный порошок, Тпл.:



271-273°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.79 (т., 2H,  $J=7.0$ , CH<sub>2</sub>CO); 3.33 (т.,  $J=7.1$ , 2H, -CH<sub>2</sub>); 6.08 (с., 1H, H-5); 7.33-7.39 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.46 (д.,  $J=7.3$ , 2H, H-2,6 Ph); 10.06 (с., 1H, NHCO');

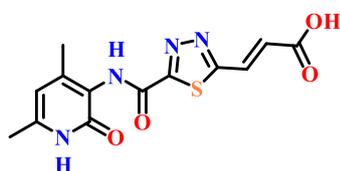
12.04 (уш.с., 1H, 1-NH); 12.33 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.42 (CH<sub>3</sub>); 25.17 (CH<sub>2</sub>); 32.64 (CH<sub>2</sub>CO); 105.54 (C-5); 120.04; 127.68 (2C Ph); 128.22 (2C Ph); 128.40 (1C Ph); 137.26; 144.06; 149.69; 157.06; 160.35; 165.09; 172.90; 173.27. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 385.0968. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 385.0965.

**3-(5-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропановая кислота (2.43с).** Выход: 323 мг (83%), бесцветный порошок, Тпл.:



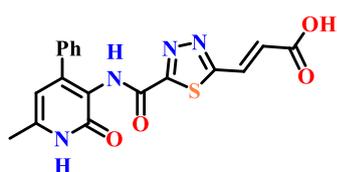
273-275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.83 (т.,  $J=6.9$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.39 (т.,  $J=6.9$ , 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 6.48 (с., 1H, H-5); 7.15 (т.,  $J=4.4$ , 1H, H-4' тиофен); 7.68 (д.,  $J=4.4$ , 2H, H-3',5' тиофен); 10.25 (с., 1H, 1-NHCO'); 11.81 (уш.с., 1H, 1-NH); 12.38 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.44 ( $\text{CH}_3$ ); 25.20 (3- $\text{CH}_2$ ); 32.63 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 102.64 (C-5); 118.38; 127.17; 129.05; 130.07; 137.02; 141.36; 143.64; 157.76; 160.31; 165.20; 172.88; 173.34. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  391.0533. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2^+$ : 391.0529.

**(E)-3-(5-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акриловая кислота (2.44а).** Выход: 149 мг (62%), бежевые кристаллы, Тпл.: 261-263°C.



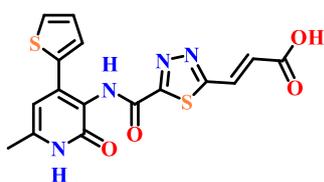
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.97 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.12 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.90 (с., 1H, H-5); 6.88 (д.,  $J=15.6$ , 1H, = $\text{CHCOH}$ ); 7.80 (д.,  $J=15.6$ , 1H, 3- $\text{CH}=\text{}$ ); 9.13 (с., 1H, 1-NHCO'); 11.91 (с., 1H, 1-NH); 12.17 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.2 ( $\text{CH}_3'$ ); 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 106.7 (C-5); 121.3; 126.6 (=CHCOH); 134.7 (3- $\text{CH}=\text{}$ ); 139.8; 142.1; 146.2; 159.3; 158.8; 160.9; 170.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  321.0645. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ : 321.0652.

**(E)-3-(5-((6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акриловая кислота (2.44b).** Выход: 151 мг (50%), бесцветные кристаллы,



Тпл.: 199-202°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.21 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.03 (с., 1H, H-5); 6.90 (д.,  $J=16.0$ , 1H, =CHCOH); 7.33-7.38 (м., 5H, H-2,3,4,5 Ph); 7.78 (д.,  $J=16.0$ , 1H, 1H, 3- $\text{CH}=\text{}$ ); 9.28 (с., 1H, 1-NHCO'); 11.85 (с., 1H, 1-NH); 11.93 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 ( $\text{CH}_3$ ); 105.6 (C-5); 120.2; 126.2 (=CHCOH); 127.6 (2C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.3 (1C Ph); 135.6 (3- $\text{CH}=\text{}$ ); 137.4; 139.7; 143.5; 148.9; 159.9; 160.5; 160.8; 170.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  383.0831. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ : 383.0809.

**(E)-3-(5-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акриловая кислота (2.44с).** Выход: 216 мг



(70%), серые кристаллы, Тпл.: 247-250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.21 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.45 (с., 1H, H-5); 6.95 (д.,  $J=16.0$ , 1H, =CHCOH); 7.13-7.15 (м., 1H, H-4' тиофен); 7.65-7.69 (м., 2H, H-3',5' тиофен); 7.79 (д.,  $J=16.0$ , 1H, 3- $\text{CH}=\text{}$ ); 9.50 (с., 1H, 1-NHCO'); 11.75 (уш.с., 1H, OH);

11.97 (уш.с., 1H, 1-NH); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 102.7 (C-5); 118.6; 126.6 (=CHCOH); 127.1; 128.9; 129.9; 135.4 (3-CH=); 137.2; 139.9; 141.2; 143.3; 160.5; 160.9; 170.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 389.0396. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 389.0373.

**2-(5-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-**

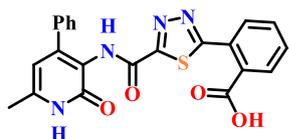


**ил)бензойная кислота (2.45a).** Выход: 266 мг (72%), серый порошок,

Тпл.: 315-318°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.06 (с., 3H, CH<sub>3</sub>'); 2.16 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 5.95 (с., 1H, H-5); 9.64 (с., 1H, NHCO'); 10.08 (с., 1H, NHCO); 11.79 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.1 (CH<sub>3</sub>'); 18.2 (CH<sub>3</sub>); 106.6 (C-5); 121.2; 124.1 (C Ph); 129.3 (C Ph); 129.9 (C Ph); 131.7 (C Ph); 132.5 (C Ph); 135.7 (C Ph); 142.9; 147.4; 156.3; 159.7; 166.1; 167.7; 170.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 371.0825. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 371.0809.

**2-(5-((6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-**

**тиадиазол-2-ил)бензойная кислота (2.45b).** Выход: 368 мг (85%), серые кристаллы, Тпл.: 176-

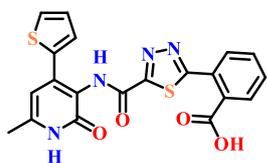


180°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.41 (с., 3H,

CH<sub>3</sub>); 6.08 (с., 1H, H-5); 7.42-7.92 (м., 9H, H-2,3,4,5,6 Ph; H-3,4,5,6 Ph'); 10.18 (с., 1H, NHCO'); 11.99 (уш.с., 2H, NHCO, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 105.6 (C-5); 120.1; 127.7 (2C Ph); 128.3 (3C Ph); 128.6 (2C Ph); 129.9; 131.3; 131.5; 132.8; 137.2; 144.1; 149.8; 157.0; 160.3; 165.9; 167.8; 170.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 433.0970. Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 433.0965.

**2-(5-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-**

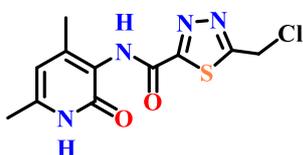
**тиадиазол-2-ил)бензойная кислота (2.45c).** Выход: 411 мг (94%), серые кристаллы, Тпл.: 275-



277°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H,

CH<sub>3</sub>); 6.50 (с., 1H, H-5); 7.11-7.21 (м., 1H, H-4 тиофен); 7.70-7.89 (м., 6H, H-3,5 тиофен, H-3,4,5,6 Ph); 10.42 (с., 1H, NHCO'); 11.30-12.20 (м., 2H, NHCO, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 102.7; 118.4; 127.3; 128.6; 129.2; 129.9; 130.1; 131.4; 131.7; 132.5; 137.0; 141.5; 143.8; 157.7; 160.1; 160.4; 166.0; 167.7; 170.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 439.0535. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 439.0529.

**N-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-хлорметил-1,3,4-тиадиазол-2-**



**карбоксамид (2.46a).** Выход: 173 мг (58%), бесцветные кристаллы,

Тпл.: 246-248°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.03 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 5.32 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 5.93 (с., 1H,

H-5); 10.09 (с., 1H, NHCO'); 11.72 (с., 1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 17.99 ( $\text{CH}_3$ ); 18.19 ( $\text{CH}_3$ ); 37.94 ( $\text{CH}_2$ ); 106.47 (C-5); 121.10; 142.92; 147.34; 155.98; 159.66; 167.12; 170.76. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  299.0371. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}^+$ : 299.0364.

***N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-хлорметил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.46b)**. Выход: 170 мг (47%), бежевый порошок, Тпл: 224-226°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.28 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 6.09 (с., 1H, H-5); 7.34-7.40 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.46 (д.,  $J=7.3$ , 2H, H-5,6 Ph); 10.23 (с., 1H, NHCO'); 12.01 (с., 1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.43 ( $\text{CH}_3$ ); 37.89 ( $\text{CH}_2$ ); 105.54 (C-5); 119.88; 127.68 (2C Ph); 128.24 (2C Ph); 128.44; 137.17; 144.22; 149.80; 156.70; 160.28; 166.85; 170.71. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.0531. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}^+$ : 361.0521.

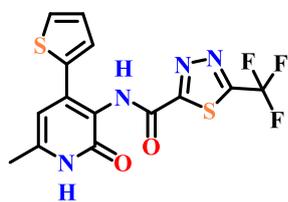
***N*-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-хлорметил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.46с)**. Выход: 286 мг (78%), бежевый порошок, Тпл: 236-238°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.34 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 6.51 (с., 1H, H-5); 7.15 (т.,  $J=4.9$ , 1H, H-4' тиофен); 7.70-7.72 (м., 2H, H-3',5' тиофен); 10.46 (с., 1H, NHCO'); 11.85 (с., 1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.49 ( $\text{CH}_3$ ); 37.95 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 102.69 (C-5); 118.19; 127.26; 129.20; 130.20; 136.94; 141.46; 143.84; 157.44; 160.29; 166.98; 170.85. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.0099. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 367.0085.

***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.47a)**. Выход: 171 мг (57%), бесцветный порошок, Тпл.: 284-286°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.04 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.15 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.95 (с., 1H, H-5); 10.39 (с., 1H, NHCO'); 11.73 (с., 1H, NHCO). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  319.0467. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ : 319.0471.

***N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.47b)**. Выход: 262 мг, (69%), бесцветный порошок, Тпл.: 264-265°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.15 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.09 (с., 1H, H-5); 7.39 (м., 5H, H-2,3,4,5,6 Ph); 10.50 (с., 1H, NHCO'); 12.03 (с., 1H, NHCO). Масс-спектр высокого

разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[M+H]^+$  381.0624. Вычислено для  $C_{16}H_{12}F_3N_4O_2S^+$ : 381.0628.

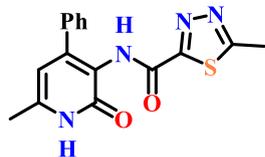
***N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.47с).** Выход: 289 мг, (75%), серый порошок, Тпл.: 266-267°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.50 (с., 1H, H-5); 7.15 (т.,  $J=4.4$ , 1H, H-4 тиофен); 7.68 (д.,  $J=4.5$ , 1H, H-3,5 тиофен); 10.74 (с., 1H, NHCO'); 11.86 (с., 1H, NHCO). Найдено: С 43.33; Н 2.17; N 14.29. Вычислено для  $C_{14}H_9F_3N_4O_2S_2$ : С 43.52; Н 2.35; N 14.50.



***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.48а).** Выход: 156 мг (59%), светло-бежевый порошок, Тпл.: 295-297°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.02 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.14 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.80 (с., 3H,  $CH_3$ ); 5.92 (с., 1H, H-5); 9.90 (с., 1H, NHCO'); 11.68 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 15.5 ( $CH_3$ ); 18.0 ( $CH_3$ ); 18.2 ( $CH_3$ ); 106.5 (C-5); 121.2; 142.7; 147.1; 156.4; 159.7; 165.4; 169.8. Найдено: С 49.70; Н 4.75; N 21.01. Вычислено для  $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ : С 49.99; Н 4.58; N 21.20.

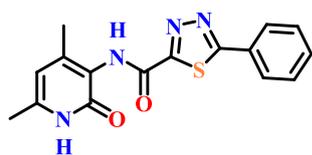


**5-Метил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.48b).** Выход: 225 мг, (69%), светло-серый порошок, Тпл.: 282-284°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.76 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.06 (с., 1H, H-5); 7.39 (уш.с., 5H, H-2, 3,4,5,6 Ph); 10.02 (с., 1H, NHCO'); 11.95 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 15.5 ( $CH_3$ ); 18.4 ( $CH_3$ ); 105.6 (C-5); 120.1; 127.7 (2C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.4 (C Ph); 137.3; 144.1; 149.7; 157.1; 160.4; 165.3; 169.8. Найдено: С 59.03; Н 4.05; N 17.36. Вычислено для  $C_{16}H_{14}N_4O_2S$ : С 58.88; Н 4.32; N 17.17.



**5-Метил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.48с).** Выход: 236 мг (71%), светло-бежевый порошок, Тпл.: 275-278°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.82 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.49 (с., 1H, H-5); 7.13 (м., 1H, H-4 тиофен); 7.69 (д.,  $J=4.5$ , 2H, H-3,5 тиофен); 10.27 (с., 1H, NHCO'); 11.81 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 15.5 ( $CH_3$ ); 18.5 ( $CH_3$ ); 102.7 (C-5); 118.4; 127.2; 129.1; 130.1; 131.4; 137.0; 141.4; 143.7; 157.8; 160.4; 165.4; 168.7. Найдено: С 50.31; Н 3.98; N 16.59. Вычислено для  $C_{14}H_{12}N_4O_2S_2$ : С 50.59; Н 3.64; N 16.86.

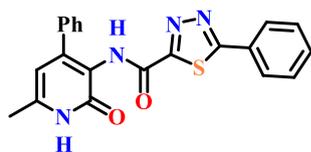
***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (2.49а).** Выход: 300 мг (92%), бежевый порошок, Тпл.: 332-333°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.05 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.15 (с., 3H,  $CH_3$ ); 5.95 (с., 1H, H-5); 7.61 (т.,



$J = 8.2$ , 3H, H-3,4,5 Ph); 8.07 (д.,  $J = 6.8$ , 2H, H-2,6 Ph); 10.04 (с., 1H, NHCO'); 11.71 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.1 (CH<sub>3</sub>); 18.2 (CH<sub>3</sub>); 106.5 (C-5); 121.2; 128.1 (2C Ph); 129.1; 130.09; 129.6 (2C Ph); 132.1; 147.3; 156.2; 156.4; 159.7; 165.0; 171.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 327.0905. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 327.0910.

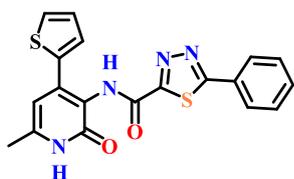
**N-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-**



**карбоксамид (2.49b).** Выход: 365 мг (94%), бежевый порошок, Тпл.: 284-285°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.08 (с., 1H, H-5); 7.30-7.60 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 8.07 (д., 8H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-3,4,5 Ph');

7.97-8.08 (м., H-2,6 Ph'); 10.18 (с., 1H, NHCO'); 11.99 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 105.6 (C-5); 120.0; 127.7 (2C Ph); 128.0 (2C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.4 (C Ph); 129.0 (C Ph); 129.5 (2C Ph); 132.0; 137.2; 144.1; 149.7; 156.9; 160.4; 164.8; 171.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 389.1070. Вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 389.1067.

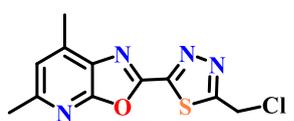
**N-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-фенил-1,3,4-**



**тиадиазол-2-карбоксамид (2.49c).** Выход: 347 мг (88%), бежевый порошок, Тпл.: 269-271°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.50 (с., 1H, H-5); 7.14 (т.,  $J=4.3$ , H-4 тиофен); 7.57-7.73 (м., 5H, H-2,3,4,5,6 Ph); 8.12 (т., 2H,  $J=3.5$ , H-3,5 тиофен); 10.40 (с., 1H, NHCO');

11.83 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 102.7 (C-5); 118.4; 127.2; 128.1 (2C Ph); 129.1; 129.2 (C Ph); 129.6 (2C Ph); 130.2; 132.1; 137.0; 141.5; 143.8; 157.6; 160.4; 164.9; 171.7.

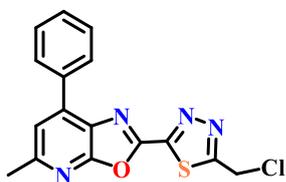
**2-(5-(Хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5,7-диметилноксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.50a).**



Получен по методике: **Производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина.** Выход: 218 мг (78%), светло-бежевый порошок, Тпл.: 112-113°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.65 (с., 6H, CH<sub>3</sub>); 5.05 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 7.12 (с., 1H, H-6).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д. 24.5 (2CH<sub>3</sub>); 38.1 (CH<sub>2</sub>); 122.8 (C-6); 130.1; 142.2; 152.5; 157.2; 158.2; 158.9; 169.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 281.0255. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sup>+</sup>: 281.0258.

**2-(5-(Хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.50b).**



Получен по методике: **Производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина.**

Выход: 288 мг (87%), светло-бежевые кристаллы, Тпл.: 154-156°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.74 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 5.04 (с., 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 7.48-7.50 (м., 2H, H-6; H-4 Ph); 7.54 (т.,  $J=7.4$ , H-3,5 Ph);

8.10 (м., 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 24.7 ( $\text{CH}_3$ ); 38.1 ( $\text{CH}_2$ ); 119.5 (C-6); 128.3; 129.0 (C-2,3,5,6 Ph); 130.0 (C-4 Ph); 133.9; 142.1; 153.1; 157.7; 158.2; 159.9; 169.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  343.0411. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}^+$ : 343.0415.

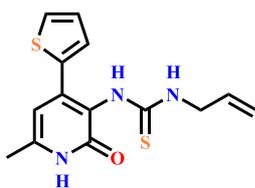
**2-(5-(Хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метил-7-(тиофен-3-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин (2.50с).** Получен по методике: **Производные оксазоло[5,4-*b*]пиридина.** Выход: 255 мг (73%), светло-коричневые кристаллы, Тпл.: 215-217°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. (*J*, Гц): 2.69 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.05 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 7.22 (с., 1H, H-4 тиофен), 7.42 (с., 1H, H-6); 7.53 (д.,  $J=5.1$ , H-3тиофен); 8.24 (д.  $J=3,6$ , H-5, тиофен). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (20 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 24.5 ( $\text{CH}_3$ ); 38.2 ( $\text{CH}_2$ ); 117.3 (C-6); 128.7; 129.2; 130.9; 135.5; 136.3; 152.9; 157.6; 158.1; 168.8; 170.0; 183.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.9981. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{OS}_2^+$ : 348.9979.

**Синтез тиомочевинных производных. Общая методика (2.51с, 2.52b,c, 2.53a-c, 2.54-2.56с). Метод А.** В 50.0 мл ацетона растворяли 1.2 ммоль роданида аммония, при перемешивании по каплям добавляли 1.2 ммоль соответствующего галогенангидрида (хлористый ацетил для соединений **2.53a-c**, бензоилхлорид для соединений **2.54с**, хлорангидрид метакриловой ксилоты для соединения **2.55с** и бромбензоилхлорид для соединения **2.56с**). Реакционную смесь кипятили 3-5 ч. Осадок хлорида аммония отфильтровывали, полученный раствор ацилизотиоцианата сразу добавляли к 1.0 ммоль 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. Смесь кипятили в течении 4-6 ч, отгоняли растворитель, перекристаллизовывали полученный остаток из смеси растворителей 2-пропанол:ДМФА.

**Метод Б.** В смеси ДМФА:хлористый метилен (2:1) растворяли 1.0 ммоль 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1.3a-c**, при перемешивании по каплям добавляли 1.2 ммоль фенилизотиоцианата или 1.2 ммоль аллилтиомочевины (для соединения **1.3с**). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли выпариванием и остаток обрабатывали холодной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-гексан (2:1).

**Метод С.** В 50.0 мл ацетона растворяли 206 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **1.3с** и при перемешивании добавляли 0.12 мл (1.2 ммоль) аллилзотиоцианата. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Образовавшийся осадок фильтровали и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-хлористый метилен.

**1-Аллил-3-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевина (2.51с).** Метод С: выход: 360 мг (59%), светло-серый порошок, Тпл.: 289-292°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$



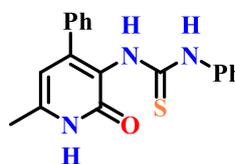
(400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.20 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.05 (уш.с., 2H, CH<sub>2</sub>); 4.98 (уш.с., 1H, C=H<sub>a</sub>); 5.11 (уш.д,  $J = 15.1$ , 1H, C=H<sub>b</sub>); 5.76 (уш.с., 1H, -CH =CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 6.45 (с., 1H, H-5); 7.14 (д.,  $J = 4.1$ , 1H, H-4 тиофен); 7.61 (уш.с. 1H, NH-CH<sub>2</sub>); 7.66 (д.,  $J = 3.7$ , 1H, H-3 тиофен); 7.71 (д.,  $J = 4.6$ , 1H, H-5 тиофен); 8.52 (уш.с., 1H, NHCS); 11.64 (уш.с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 46.3 (NH-CH<sub>2</sub>); 102.6; 114.9 (=CH<sub>2</sub>); 120.5; 126.9 (C-3 тиофен); 128.7 (C-4 тиофен); 130.3 (C-5 тиофен); 135.1 (CH<sub>2</sub>C=); 137.3; 141.0; 143.3; 161.0; 189.0 (CS). Найдено: С 55.31; Н 4.18; N 13.59. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: С 55.06; Н 4.95; N 13.76.

**1-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фенилтиомочевина (1.77).** Метод



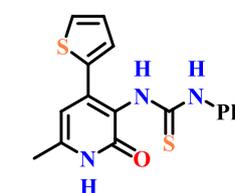
Б: выход: 180 мг (66%), бесцветный порошок, Тпл.: 140-143<sup>0</sup>С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.05 (с., 1H, CH<sub>3</sub>); 2.13 (с., 1H, CH<sub>3</sub>); 5.90 (с., 1H, H-5); 7.09 (т., 1H,  $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.30 (т., 2H,  $J = 7.6$ , H-3,5 Ph); 7.50 (д., 2H,  $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 8.68 (с., 1H, NHC(S)); 9.57 (уш.с., 1H, NHCO); 11.63 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.2 (CH<sub>3</sub>); 18.2 (CH<sub>3</sub>); 106.6 (C-5); 124.1 (2C Ph); 125.9 (C Ph); 128.3 (2C Ph); 129.9; 139.7; 142.3; 147.9; 160.4; 180.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 274.1007. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS<sup>+</sup>: 274.1009.

**1-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фенилтиомочевина (2.52b).**



Метод Б: выход: 232 мг (69%), бесцветный порошок, Тпл.: 141-144<sup>0</sup>С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.22 (с., 1H, CH<sub>3</sub>); 6.03 (с., 1H, H-5); 7.14-7.43 (м., 10H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-2,3,4,5,6 Ar); 8.67 (с., 1H, NHC(S)); 9.51 (уш.с., 1H, NHCO); 11.83 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 105.8 (C-5); 123.6 (2C Ph); 128.2 (8C Ph); 137.6; 139.6; 143.3; 149.0; 160.8; 162.3; 181.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 336.1162. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS<sup>+</sup>: 336.1165.

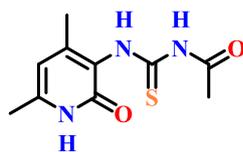
**1-(6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3-фенилтиомочевина (2.52c).** Метод Б: выход: 260 мг (76%), бесцветный порошок, Тпл.: 145-



147<sup>0</sup>С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (81 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.22 (с., 1H, CH<sub>3</sub>); 6.47 (с., 1H, H-5); 7.09-7.76 (м., 8H, H-2,3,4,5,6 Ph, H-3,4,5 тиофен); 8.76 (с., 1H, NHC(S)); 9.73 (уш.с., 1H, NHCO); 11.69 (с., 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (20 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>); 102.8 (C-5); 124.3 (2C Ph); 126.9; 128.2 (5C Ph); 128.7; 130.2; 137.4; 139.6; 141.4; 143.0; 160.9; 162.3; 181.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 342.0727. Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 342.0729.

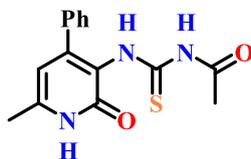
**N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил)ацетамид (2.53a).**

Метод А: выход: 127 мг (53%), светло-бежевый порошок, Тпл.: 273-275 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500



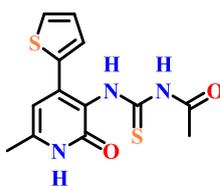
МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.99 (с., 3H,  $CH_3'$ ); 2.12 (с., 6H,  $2CH_3$ ); 5.90 (с., 1H, H-5); 11.42 (с., 1H,  $NHCS'$ ); 11.44 (с., 1H,  $NHCO'$ ); 11.72 (с., 1H,  $NHCO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.2 ( $CH_3$ ); 18.2 ( $CH_3$ ); 23.7 ( $CH_3$ ); 106.6 (C-5); 123.1; 143.0; 147.6; 159.5; 172.4; 180.7. Найдено: С 50.37; Н 5.28; N 17.71. Вычислено для  $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ : С 50.19; Н 5.48; N 17.56.

***N*-((6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил)ацетамид**



**(2.53b).** Метод А: выход: 168 мг (56%), светло-бежевый осадок, Тпл.: 249-251°C; Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.05 (с. 3H,  $CH_3'$ ); 2.21 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.02 (с., 1H, H-5); 7.30 (м., 3H, H-3,4,5 Ph); 7.42-7.45 (м., 3H, H-2,6 Ph); 11.29 (с., 1H,  $NHCS'$ ); 11.34 (с., 1H,  $NHCO'$ ); 11.91 (с., 1H,  $NHCO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.4 ( $CH_3$ ); 23.6; 105.5 (C-5); 122.1; 127.6 (2C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.4 (C Ph); 137.1; 144.0; 148.9; 159.5; 172.2; 181.4. Найдено: С 59.51; Н 5.18; N 13.79. Вычислено для  $C_{15}H_{15}N_3O_2S$ : С 59.78; Н 5.02; N 13.94.

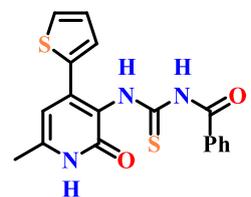
***N*-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-**



**ил)карбамотиоил)ацетамид (2.53c).** Метод А: выход: 169 мг (55%), светло-бежевый порошок, Тпл.: 252-254°C; Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.17 (с., 3H,  $CH_3'$ ); 2.21 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.47 (с., 1H, H-5); 7.15 (д.д., 1H,  $J=5.0$ ,  $J=3.7$ , H-4 тиофен); 7.64 (д.д., 1H,  $J=3.8$ ,  $J=1.1$ , H-3 тиофен); 7.72 (д.д., 1H,  $J=5.1$ ,  $J=1.0$ , H-5 тиофен); 11.47 (с., 1H,  $NHCS'$ ); 11.56 (с., 1H,  $NHCO'$ ); 11.77 (с., 1H,  $NHCO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 ( $CH_3$ ); 23.7 ( $CH_3'$ ); 102.6 (C-5); 120.2; 127.2; 129.0; 130.3; 136.8; 140.6; 143.6; 159.7; 172.5; 182.2. Найдено: С 50.62; Н 4.40; N 13.80. Вычислено для  $C_{13}H_{13}N_3O_2S_2$ : С 50.80; Н 4.26; N 13.67.

***N*-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-**

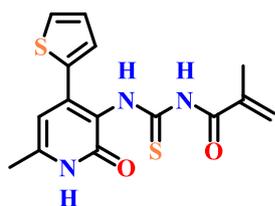
**ил)карбамотиоил)бензамид (2.54c).** Метод А: выход: 314 мг (85%), светло-бежевый порошок,



Тпл.: 245-249°C; Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 (с., 3H,  $CH_3$ ); 6.50 (с., 1H, H-5); 7.15 (д.д., 1H,  $J=4.9$ ,  $J=4.1$ , H-4, тиофен); 7.55 (т.,  $J=7.8$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.65-7.67 (м., 1H, Ph); 7.69 (д., 1H,  $J=3.8$ , H-3 тиофен); 7.72 (д., 1H,  $J=5.1$ , H-5 тиофен); 8.01 (д., 2H,  $J=7.3$ , H-2,6 Ph); 11.76 (с., 2H,  $NHCS'$ ,  $NHCO'$ ); 11.81 (с., 1H,  $NHCO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 ( $CH_3$ ); 102.7 (C-5); 120.4; 127.2; 128.5 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 128.9; 130.2; 131.9; 133.2; 136.8; 140.6; 143.64; 159.7; 168.2; 182.4. Найдено: С 58.38; Н 4.28; N 11.15. Вычислено для  $C_{18}H_{15}N_3O_2S_2$ : С 58.52; Н 4.09; N 11.37.

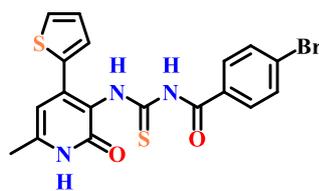
***N*-[(6-Метил-2-оксо-4-тиофен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил]-**

**метакриламид (2.55c).** Метод А: выход: 207 мг (62%), бесцветный мелкокристаллический порошок, Тпл.: 199-201°C. Спектр ИК (KBr,  $cm^{-1}$ ),  $\nu$ : 1690 (NC=O); 3387 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$



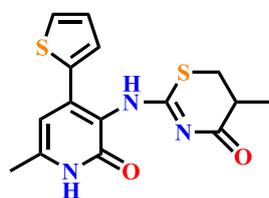
(400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.95 (с., 3Н,  $\text{CH}_3'$ ); 2.22 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 5.74 (с., 1Н,  $=\text{CH}_b$ ); 6.05 (с., 1Н,  $=\text{CH}_a$ ); 6.46 (с., 1Н, Н-5); 7.14 (т.,  $J=4.3$ , 1Н, Н-4 тиофен); 7.64 (д.,  $J=3.2$ , 1Н, Н-3 тиофен); 7.71 (д.,  $J=4.6$ , 1Н, Н-5 тиофен); 11.18 (с., 1Н,  $\text{NHCS}'$ ); 11.58 (с., 1Н,  $\text{NHCO}'$ ); 11.76 (с., 1Н, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.1 ( $\text{CH}_3$ ); 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 102.7 (C-5); 120.4 ( $=\text{CH}_2$ ); 124.7; 127.2; 128.9; 130.2; 136.8; 137.5; 140.6; 143.5; 159.7; 169.3; 182.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.0670. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 334.0668.

#### 4-Бром-N-[(6-метил-2-оксо-4-тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил]карбамотиоил]-



**бензамид (2.56с).** Метод А: выход: 394 мг (88%), бежевый порошок, Тпл.: 203–205°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1653; 1628 (C=O); 1510 (C=S); 3391; 3150; 2928 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 6.48 (с., 1Н, Н-5); 7.14 (д.д.,  $^3J=5.0$ ,  $^4J=4.1$ , 1Н, Н-4 тиофен); 7.67 (д.д.,  $^3J=3.9$ ,  $^4J=1.1$ , 1Н, Н-3 тиофен); 7.71 (д.д.,  $^3J=5.0$ ,  $^4J=0.9$ , 1Н, Н-5 тиофен); 7.75 (д.,  $J=8.7$ , 2Н, Н-3,5 Ph); 7.94 (д.,  $J=8.7$ , Н-2,6 Ph); 11.67 (с., 1Н,  $\text{NHCS}'$ ); 11.79 (с., 1Н,  $\text{NHCO}'$ ); 11.82 (с., 1Н, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); 102.7 (C-5); 120.4; 127.2; 129.0; 130.2; 130.8 (C-2,6 Ph); 131.1; 131.5 (C-3;5 Ph); 136.8; 140.6; 143.6; 159.7; 162.2; 167.4; 182.3. Найдено, %: С 48.44; Н 3.50; N 9.61. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ , %: С 48.22; Н 3.15; N 9.37.

**5-Метил-2-[(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (2.57).** К раствору 333 мг (1 ммоль) карбамотиоиламида **2.55с** в 10.0 мл изопропанола добавляли 1.5 мл морфолина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным 2-пропанолом и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–хлороформ (1:2).



Выход: 203 мг (53%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, Тпл.: 279–281°C. Спектр ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu$ : 1694; 1631 (C=O); 1604 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 1.19 (д.,  $J=6.8$ , 3Н,  $\text{CH}_3'$ ); 2.17 (с., 3Н,  $\text{CH}_3$ ); 2.74–2.79 (м., 1Н, CH); 2.88 (уш.т.,  $J=11.3$ , 1Н,  $\text{CH}_a$ ); 3.02 (д.д.,  $^3J=13.1$ ,  $^4J=3.4$ , 1Н,  $\text{CH}_b$ ); 6.49 (с., 1Н, Н-5); 7.13 (т.,  $J=4.1$ , 1Н, Н-4 тиофен); 7.64 (д., 1Н  $J=3.2$ , Н-3 тиофен); 7.67 (д.,  $J=4.9$ , 1Н, Н-5 тиофен); 11.21 (уш.с., 1Н, NH); 11.48 (уш.с., 1Н, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 15.0 ( $\text{CH}_3'$ ); 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); 29.0 ( $\text{CH}_2$ ); 37.0 (CH); 102.0 (C-5); 127.0; 127.1; 129.5; 130.0; 130.1; 138.0; 138.1; 155.2; 157.3; 173.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.0681. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 334.0678.

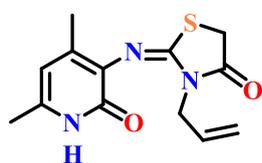
**Синтез производных тиазолидин-4-она. Общая методика (2.58a,b, 2.62a,c, 2.63b,c).**

**Метод А.** К раствору тиомочевины **1.81a,b**, в 10.0 мл толуола добавляли 2.0 ммоль этилового эфира хлоруксусной кислоты и 2.0 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 ч. За ходом реакции следили по ТСХ, элюент петролейный эфир:2-пропанол:хлороформ (4:2:1). Затем толуол отгоняли под вакуумом. Полученный маслообразный остаток перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-хлористый метилен-гексан (2:3:1). Выпавший осадок соответствующего тиазолидина отфильтровывали и высушивали. После упаривания маточного раствора выделили остаток, который перекристаллизовывали из смеси гексан-хлористый метилен с получением соответствующего оксазолопиридина **2.59a,b**.

**Метод В.** В 15.0 мл хлороформа растворяли 1.0 ммоль соответствующих тиомочевин **1.81a,b**, **1.77**, **2.52c** и добавляли 1.2 ммоль триэтиламина. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении прикапывали растворенный в 10.0 мл хлороформа хлорацетилхлорид (1.5 ммоль) (для соединений **1.81a,b**, **1.77**, **2.51c**, **2.52b,c**) или добавляли хлорацетилхлорид (1.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. За ходом реакции следили по ТСХ, элюент петролейный эфир:2-пропанол:хлороформ (4:2:1). Растворитель удаляли, остаток обрабатывали холодной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-хлористый метилен-гексан (2:3:1).

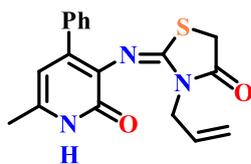
**Метод В.1.** В 5.0 мл уксусной кислоты растворяли 1.0 ммоль соответствующую тиомочевину **1.78b**, **2.54c**. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении добавляли хлорацетилхлорид (1.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. За ходом реакции следили по ТСХ, элюент петролейный эфир:2-пропанол:хлороформ (4:2:1). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали холодной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол-хлористый метилен-гексан (2:3:1).

### 3-Аллил-2-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)тиазолидин-4-он



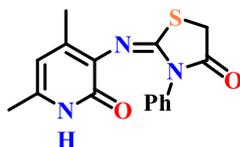
**(2.58a).** Метод А: выход: 83.5 мг (30%), Тпл.: 193-195°C. Метод В: выход: 166 мг (60%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 193-195°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.01 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.27 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.85 (с., 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.51 (д.,  $J=5.5$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5.23 (д.д.,  $J=10.1$ ,  $J=1.4$ , 1H,  $=\text{CH}_a$ ); 5.33 (д.д.,  $J=17.4$ ,  $J=1.4$ , 1H,  $=\text{CH}_b$ ); 5.92 (с., 1H, H-5); 5.94-6.00 (м., 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 12,35 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 17.7 ( $\text{CH}_3'$ ); 18.7 ( $\text{CH}_3$ ); 33.2 ( $\text{SCH}_2$ ); 44.9 ( $\text{NCH}_2$ ); 108.8 (C-5); 117.9 ( $=\text{CH}_2$ ); 130.8 ( $\text{CH}=\text{}$ ); 132.2; 139.6; 140.6; 155.9; 158.5; 171.5. Найдено, %: С 56.48; Н 5.24; N 15.31. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15.

**3-Аллил-2-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)тиазолидин-4-он (2.58b).**



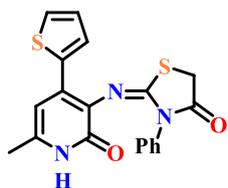
Метод А: выход: 129 мг (38%), Тпл.: 193-195°C. Метод В: выход: 220 мг (65%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 207-210°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.34 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.67 (д.,  $J=16.9$ , 1H,  $\text{SCH}_a$ ); 3.83 (д.д.,  $J=15.5$ ,  $J=5.0$ , 1H,  $\text{NCH}_a$ ); 3.90-3.96 (м., 2H,  $\text{SCH}_b$ ,  $\text{NCH}_b$ ); 4.98-5.04 (м., 2H,  $=\text{CH}_2$ ); 5.72-5.77 (м., 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ); 6.14 (с., 1H, H-5); 7.32-7.36 (м., 5H, Ph), 12,73 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 19.2 ( $\text{CH}_3$ ); 32.4 ( $\text{SCH}_2$ ); 54.1; 54.2; 108.8 (C-5); 115.5; 115.6; 127.1 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 128.9; 134.1; 134.2; 136.5; 154.7; 161.1; 171.0. Найдено, %: С 63.48; Н 5.23; N 12.51. Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , %: С 63.70; Н 5.05; N 12.38.

**2-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)-3-фенилтиазолидин-4-он (2.62a).**



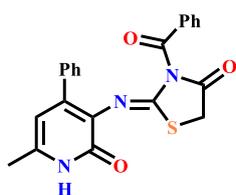
Метод В: выход: 181 мг (56%), бесцветный порошок, Тпл.: 257–258°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.19 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.33 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.93 (д.,  $J=17.1$ , 1H,  $\text{SCH}_a$ ); 4.07 (д.,  $J=17.1$ , 1H,  $\text{SCH}_b$ ); 6.14 (с., 1H, H-5); 6.91 (д.,  $J=7.7$ , 2H, H-2,6 Ph); 7.10 (т.,  $J=7.4$ , 1H, H-4 Ph); 7.29 (т.,  $J=7.8$ , 2H, H-3,5 Ph). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном хлороформе. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.3827. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ : 314.3825.

**2-((6-Метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)-3-фенилтиазолидин-4-он (2.62c).**



Метод В: выход: 237 мг (62%), бесцветный порошок, Тпл.: 179–180°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.38 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.89 (д.,  $J=16.9$ , 1H,  $\text{SCH}_a$ ); 4.02 (д.,  $J=16.9$ , 1H,  $\text{SCH}_b$ ); 6.41 (с., 1H, H-5); 6.80 (д.,  $J=7.8$ , 2H, H-2,6 Ph); 7.07 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4 Ph); 7.12 (т.,  $J=4.4$ , 1H, H-тиофен); 7.26 (т.,  $J=15.1$ , 2H, H-2,4 Ph); 7.43 (д.,  $J=3.7$ , 1H, H-5 тиофен); 7.50 (д.,  $J=5.0$ , 1H, H-3 тиофен); 12.47 (уш.с., 1H,  $\text{NHCO}$ ). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в дейтерированном хлороформе. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.0680. Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 382.0678.

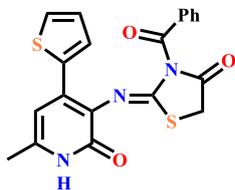
**3-Бензоил-2-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)тиазолидин-4-он (2.63b).**



Метод В.1: выход: 218 мг (54%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 167–170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.33 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.07 (д.,  $J=19.2$ , 1H,  $\text{SCH}_a$ ); 4.23 (д.,  $J=18.8$ , 1H,  $\text{SCH}_b$ ); 6.25 (с., 1H, H-5); 7.29-7.31 (м., 2H, Ph-2,6); 7.37 (м., 3H, Ph-3,4,5); 7.48 (т.,  $J=7.3$ , 2H, H-3',5' Vz); 7.60 (т.,  $J=7.1$ , 1H, H-4' Vz); 7.91 (д.,  $J=7.8$ , 2H, H-2',6' Vz); 12.31 (с., 1H,  $\text{NHCO}$ ). Зарегистрировать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  не удалось вследствие низкой растворимости в

дейтерированном диметилсульфоксиде. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-QTOF). Найдено:  $m/z$   $[M+H]^+$  404.1060. Вычислено для  $C_{22}H_{18}N_3O_3S^+$ : 404.1063.

**3-Бензоил-2-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)-тиазолидин-4-он (2.63с).** Метод В.1: выход: 92 мг (83%), светло-розовые кристаллы, Тпл.: 269–271°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.41 (с., 3H,  $CH_3$ ); 3.90 (д.,  $J=18.1$ , 1H,  $SCH_a$ ); 4.00 (д.,  $J=18.1$ , 1H,  $SCH_b$ ); 6.57 (с., 1H, H-5); 7.07 (уш.с., 1H, H-4 тиофен); 7.31 (т.,  $J=7.6$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.39-7.42 (м., 2H, H-5 тиофен, H-5 Ph); 7.47 (д.,  $J=4.9$ , 1H, H-3 тиофен); 7.98 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 19.5 ( $CH_3$ ); 33.3 ( $SCH_2$ ); 108.6 (C-5); 116.6; 128.0; 128.3 (2C Ph); 129.5; 130.0 (2C Ph); 130.6; 133.1; 134.8; 135.3; 146.7; 147.0; 160.6, 171.6, 171.7, 177.4. Найдено, %: С 58.43; Н 3.47; N 10.09. Вычислено для  $C_{20}H_{15}N_3O_3S_2$ , %: С 58.66; Н 3.69; N 10.26.



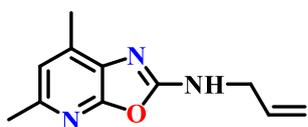
### Синтез производных оксазоло[5,4-*b*]пиридина (2.59-2.60а-с). Общая методика.

**Метод А.** Описан в методе получения производных тиазолидин-4-она (Метод А).

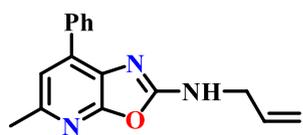
**Метод Б.** К 1.0 ммоль раствора тиомочевины **1.81a,b**, **1.77**, **2.51c**, **2.52b,c**, **1.78a,b**, **2.54c** в 10.0 мл изопропилового спирта добавляли 3.0 ммоль гидроксида калия и кипятили несколько часов. За ходом реакции следили по ТСХ (гексан:хлороформ (3:1)). По окончании реакции реакционную смесь выливали на лёд, подкисляли 10%-м раствором соляной кислоты до pH~5. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из смеси гексан-2-пропанола.

**Метод Б.1.** В случае фенилтиомочевин (1.0 ммоль) **2.52 b,c** получались соответствующие оксазолопиридины **2.60 b,c** при кипячении в 10.0 мл изопропилового спирта в течение 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, сушили.

***N*-Аллил-5,7-диметилксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.59а).** Метод А: выход: 94 мг (46%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 103–104°C. Метод Б: выход: 163 мг (80%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 103–104°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.41 (с., 3H,  $CH_3$ ); 2.48 (с., 3H,  $CH_3$ ); 4.10 (т.,  $J=5.0$ , 2H,  $CH_2$ ); 5.19 (д.д.,  $J=10.3$ ,  $J=1.1$ , 1H,  $=CH_a$ ); 5.30 (д.д.,  $J=17.2$ ,  $J=1.1$ , 1H,  $=CH_b$ ); 5.61 (уш.с, 1H, NH); 5.96 (м., 1H,  $CH_2CH=$ ); 6.79 (с., 1H, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д.: 16.1 ( $CH_3$ ); 23.5 ( $CH_3$ ); 45.1 (1- $CH_2$ ); 116.9 (C-6); 121.0 ( $=CH_2$ ); 131.8; 133.7; 135.2; 148.2; 157.1; 160.3. Найдено, %: С 65.23; Н 6.27; N 20.82. Вычислено для  $C_{11}H_{13}N_3O$ , %: С 65.01; Н 6.45; N 20.68.

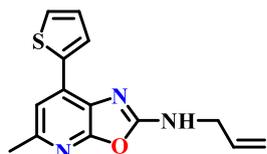


***N*-Аллил-5-метил-7-фенилксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.59b).** Метод А: Выход: 103 мг (48%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 111–112°C. Метод Б: выход: 199 мг (75%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 111–112°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.58



(с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.03 (уш.с., 2H, CH<sub>2</sub>); 5.15 (д.,  $J=10.1$ , 1H, =CH<sub>a</sub>); 5.25 (д.,  $J=16.9$ , 1H, =CH<sub>b</sub>); 5.75 (уш.с., 1H, NH); 5.90 (м., 1H, CH<sub>2</sub>CH=); 7.20 (с., 1H, H-6); 7.39 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4' Ph); 7.48 (т.,  $J=7.6$ , 2H, H-3',5' Ph); 8.00 (д.,  $J=6.9$ , 2H, H-2',6' Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 23.8 (CH<sub>3</sub>); 45.1 (1-CH<sub>2</sub>); 117.0 (C-6); 117.7 (=CH<sub>2</sub>); 128.4 (2C Ph); 128.6; 128.7 (2C Ph); 130.2; 133.6; 135.6; 135.8; 148.5; 158.3; 160.8. Найдено, %: С 72.19; Н 5.51; N 16.02. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, %: С 72.43; Н 5.70; N 15.84.

**N-Аллил-5-метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.59с).** Метод Б:



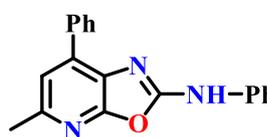
выход: 217 мг (80%), светло-бежевые мелкокристаллический порошок, Тпл.: 129–130°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. ( $J$ , Гц): 2.55 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 4.14 (т.,  $J=5.7$ , 2H, CH<sub>2</sub>); 5.21 (д.д.,  $J=10.3$ ,  $J=1.1$ , 1H, =CH<sub>a</sub>); 5.33 (д.д.,  $J=16.9$ ,  $J=1.4$ , 1H, =CH<sub>b</sub>); 5.40 (уш.с., 1H, NH); 5.92-6.02 (м., 1H, CH<sub>2</sub>CH=); 7.15 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=3.7$ , 1H, H-4 тиофен); 7.20 (с., 1H, H-6); 7.41 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=1.4$ , 1H, H-3 тиофен); 8.03 (д.д.,  $J=3.7$ ,  $J=0.9$ , 1H, H-5 тиофен). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 23.9 (CH<sub>3</sub>); 116.0 (C-6); 118.2 (2C Ph); 123.6; 127.7; 128.2; 128.5; 129.5 (2C Ph); 130.6; 137.3; 137.9; 140.4; 150.2; 156.4; 157.8. Найдено, %: С 61.73; Н 4.01; N 15.27. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS, %: С 61.97; Н 4.83; N 15.49.

**5,7-Диметил-N-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.60a).** Метод Б: выход: 179 мг

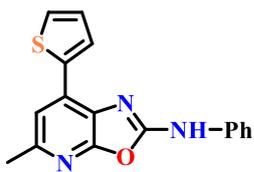


(75%) (хлороформ:петроллейный эфир (1:2)), светло-бежевые мелкокристаллический порошок, Тпл.: 181–182°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. ( $J$ , Гц): 2.49 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2.51 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6.86 (с., 1H, H-6); 7.08 (т.,  $J=7.6$ , 1H, H-4 Ph); 7.36 (т.,  $J=8.0$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.64 (д.,  $J=7.8$ , 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 16.1 (CH<sub>3</sub>); 23.6 (CH<sub>3</sub>); 118.2 (2C Ph) 121.4 (C-5); 123.3; 129.3 (2C Ph); 131.1; 136.5; 137.5; 149.5; 156.3; 156.4. Найдено, %: С 70.43; Н 5.25; N 17.34. Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O, %: С 70.28; Н 5.48; N 17.56.

**5-Метил-N,7-дифенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.60b).** Метод Б: выход: 206 мг



(68%) (хлороформ:петроллейный эфир (1:2)), светло-бежевые мелкокристаллический порошок, Тпл.: 251–252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. ( $J$ , Гц): 2.53 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 7.05 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4 Ph'); 7.38 (т.,  $J=7.9$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.44-7.47 (м., 2H, H-6, H-4 Ph); 7.55 (т.,  $J=7.7$ , 2H, H-3,5 Ph'); 7.75 (д.,  $J=8.1$ , 1H, H-2,6 Ph); 8.18 (д.,  $J=7.3$ , 1H, H-2,6 Ph'); 10.85 (с., 1H, NH'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 23.4 (CH<sub>3</sub>); 117.1 (C-5); 117.8 (C-2,6 Ph'); 122.5; 128.2 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 128.8; (1C Ph); 129.0 (2C Ph); 129.2 (1C Ph); 134.8; 134.9; 138.3; 149.1; 156.9; 157.2. Найдено: С 75.51; Н 5.20; N 13.75. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: С 75.73; Н 5.02; N 13.94.

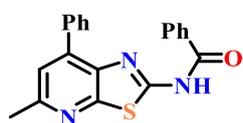
**5-Метил-N-фенил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин (2.60с).** Метод Б:

выход: 217 мг (70%) (хлороформ:петролейный эфир (1:2)), светло-бежевые мелкокристаллический порошок, Тпл.: 254–255°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. ( $J$ , Гц): 2.60 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.13 (т.,  $J=7.3$ , 1H, H-4 Ph); 7.20-7.22 (м., 1H, H-4 тиофен); 7.29 (с., 1H, H-6); 7.42 (т.,  $J=8.0$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.48 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=0.9$ , 1H, H-3 тиофен); 7.71 (д.,  $J=7.8$ , 2H, H-2,6 Ph); 8.1 (д.д.,  $J=5.0$ ,  $J=0.9$ , 1H, H-5 тиофен). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 23.9 ( $\text{CH}_3$ ); 115.9 (C-5); 118.1 (2C Ph); 123.5; 127.6; 128.2; 128.4; 129.4; (2C); 130.6; 137.2; 137.8; 140.3; 150.1; 156.4; 157.7. Найдено, %: C 66.67; H 4.04; N 13.89. Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ , %: C 66.43; H 4.26; N 13.67.

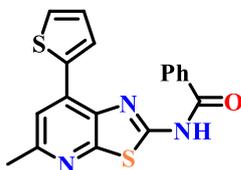
**Синтез производных тиазоло[5,4-*b*]пиридина. Общая методика (2.61а-с).** К 1.0 ммоль тиомочевины **1.78a,b**, **2.54c** добавили 10.0 ммоль оксихлорида фосфора, 3.0 ммоль пятиоксида фосфора и нагревали при  $T=90-100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  выпаривали, а густой осадок тщательно обрабатывали ледяной водой. Образовавшийся осадок растирали, фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе и затем перекристаллизовали из смеси гексан–хлористый метилен в соотношении 2:1.

**N-(5,7-Диметилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензамид (2.61а).** Выход: 205 мг (72%),

светло-бежевые мелкокристаллический порошок, Тпл.: 177–178°C. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 283.1 [ $\text{M}^+$ ] (44); 105.1(100); 77.1 (48). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.56 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.60 (с., 3H,  $\text{CH}_3'$ ); 7.28 (с., 1H, H-5); 7.56 (т.,  $J=7.6$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.68 (т.,  $J=7.4$ , 1H, H-5, H-4 Ph); 8.13 (д.,  $J=7.3$ , 2H, H-2,6 Ph); 13.03 (NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д.: 17.5 ( $\text{CH}_3$ ) 23.5 ( $\text{CH}_3'$ ); 122.7 (H-5); 128.4 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 131.5; 133.1 (C Ph); 140.1; 140.3; 151.9; 153.3; 156.8; 166.1. Найдено, %: C 63.36; H 4.87; N 14.63. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ , %: C 63.58; H 4.62; N 14.83.

**N-(5-Метил-7-фенилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензамид (2.61b).** Выход: 276 мг

(80%), бесцветные кристаллы, Тпл.: 257–258°C. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 345.1 [ $\text{M}^+$ ] (37); 105.1(100); 77.1 (38). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (81 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.66 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.56-7.61 (уш.м., 7H, H-6, H-2,3,4,5,6 Ph, H-4 Ph'); 7.94-8.17 (уш.м., 4H, H-2,3,5,6 Ph'); 12.93 (NH). Найдено, %: C 69.37; H 4.55; N 12.35. Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ , %: C 69.54; H 4.38; N 12.17.

**N-(5-Метил-7-(тиофен-2-ил)тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензамид (2.61с).** Выход: 292

мг (83%), светло-бежевый мелкокристаллический порошок Тпл.: 261–262°C. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 351.2 [ $\text{M}^+$ ] (66); 105.2(100); 77.2 (44). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц):

2.60 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 7.27 (т.,  $J=4.2$ , 1H, H-4-тиофен); 7.58 (т.,  $J=7.5$ , 2H, H-3,5 Ph); 7.61-7.69 (м., 2H, H-5, H-4 Ph); 7.83 (д.,  $J = 4.8$ , H, H-3 тиофен); 8.14 (д.,  $J=7.6$ , 2H, H-2,6 Ph); 8.33 (д.,  $J=3.3$ , 1H, H-5 тиофен). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 23.5 (CH<sub>3</sub>); 117.3 (H-5); 128.2; 128.5 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 129.8; 129.9; 131.7; 132.4; 133.05; 135.3; 137.3; 154.3; 155.1; 156.9; 166.3. Найдено, %: С 61.61; Н 3.53; N 12.14. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>, %: С 61.52; Н 3.73; N 11.96.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами на основе лабораторно доступных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов разработаны методы введения функциональных фармакофорных группировок, изучены методы циклизации в тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны, пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины, тиазоло[5,4-*b*]пиридины, 1,3,4-тиадиазолы. Впервые по каждому классу полученных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов установлена выраженная биологическая активность (антирадикальная, анальгетическая, противовоспалительная, нейротропная, цитопротекторная, противодиабетическая и антибактериальная), превышающая в некоторых случаях препараты сравнения.

## ВЫВОДЫ

1. На основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов проведены реакции восстановительного аминирования с получением вторичных и третичных 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенил- и (тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-онов. Впервые показана возможность образования устойчивого комплекса 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она с катионом кальция октаэдрической координации.

2. Установлено, что реакция Пикте–Шпенглера 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она с ароматическими альдегидами в фосфорной кислоте протекает с образованием ранее не описанных в литературе 5,7-дигидро тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. Показано, что 5,7-дигидро тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны являются устойчивыми на воздухе и достаточно стабильными соединениями, которые только в жестких условиях (фосфорная кислота, 130 °С, 8ч) претерпевают окислительную ароматизацию до соответствующих тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

3. Изучены условия циклизации хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны и оксазоло[5,4-*b*]пиридины. Реакцией нуклеофильного замещения хлора в 2-(хлорметил)-5-метилоксазоло[5,4-*b*]пиридине получены его *N*-аминозамещенные производные. Впервые показано, что реакция 3-аминопиридинонов с избытком ангидрида дикарбоновых кислот в среде уксусной кислоты одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины.

4. Изучены химические свойства амидных и тиоксамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и условия их циклизации в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины, 1,3,4-тиадиазолы;

5. Впервые показано, что тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она могут реагировать с биелектрофильными реагентами (этиловый эфир и хлорангидрид хлоруксусной кислоты) по двум направлениям, приводящим к продуктам внутримолекулярной циклизации с образованием двух соответствующих продуктов: производных 1,3-тиазолидинов и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина. Установлено, что направление реакции зависит как от строения исходных тиомочевин и применяемого биелектрофила, так и от условий реакции, что согласуется с общими принципами теории ЖМКО.

6. Показано, что *N*-аллил- и *N*-фенилзамещенные тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она в спиртовых растворах в присутствии оснований достаточно легко претерпевают внутримолекулярную циклизацию в 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины. В отличие от них, *N*-бензоилтиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она подвергаются аналогичной внутримолекулярной циклизации только под действием смеси оксихлорида и оксида фосфора. При этом 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины образуются лишь в качестве минорных продуктов. В качестве мажорного продукта образуются производные 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридина.

7. Изучена биологическая активность большинства синтезированных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. Среди серии новых производных выявлены соединения, показавшие высокую антирадикальную, анксиолитическую, антидепрессантную, цитопротекторную, антибактериальную и противодиабетическую активности, умеренную анальгетическую и выраженную противовоспалительную активности. Выявлены структуры-лидеры, обладающие несколькими видами активности и высокими значениями показателей. Установлена закономерность взаимосвязи «структура-активность» как по наличию определенной активности, так и влиянию заместителей на усиление активности.

**Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации** автор видит в изучении внутримолекулярных циклизаций тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она в 2-аминооксазоло-(тиазоло-)[5,4-*b*]пиридины, а также в углубленном биологическом изучении синтезированных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, вариации поиска «структура-активность» с целью получения новой структуры-лидера, обладающей высоким потенциалом внедрения для предклинических исследований.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABTS-2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота)катионный радикал	НЭП - неподеленная электронная пара
Bz - бензоильная группа	п. – пентет
DPPH - 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил	ПМР – протонно-магнитный резонанс
EC <sub>50</sub> - 50% эффективная концентрация	РСА – рентгеноструктурный анализ
FG - функциональная группа	с. – синглет
Het - гетероциклический фрагмент	т. – триплет
IC <sub>50</sub> – полумаксимальная ингибирующая концентрация	T <sub>пл.</sub> – температура плавления
MW – микроволновое излучение	ТСХ –тонкослойная хроматография
PA – фосфорная кислота	ТЭА - триэтиламин
PPA – полифосфорная кислота	уш. с. – уширенный синглет
PPSE (trimethylsilylpolyphosphate ester) – триметилсилилполифосфатный эфир	ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
<i>p</i> -TSA - <i>p</i> -толуолсульфокислота	λ - длина волны
Pu – пиридин	Δ - кипячение
rt – комнатная температура	
THF – тетрагидрофуран	
БАВ – биологически активные вещества	
ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека	
д. – дублет	
д.д. – дублет дублетов	
DMCO (DMSO)– диметилсульфоксид	
DMФА (DMF)– диметилформамид	
ИК-спектр– инфракрасный спектр	
к. – квартет	
КССВ - константа спин-спинового взаимодействия	
м. – мультиплет	
м.д. – миллионные доли	
МИК - минимальная ингибирующая концентрация	

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катаев В.Е. Антивирусные аналоги нуклеозидов / В.Е. Катаев, Б.Ф. Гарифуллин // Химия гетероциклических соединений. - 2021. - Т. 57, № 4. - С. 326–341. [Kataev, V.E. Antiviral nucleoside analogs / V.E. Kataev, B.F. Garifullin // Chem. Heterocycl. Compd. - 2021. - V. 57(4). - P. 326-341].
2. Zheng, Y. Oxygen-, Nitrogen-, and Sulfur-Containing Heterocycles: Recent Advances in *De Novo* Synthesis and Prospect / Y. Zheng, J. Li, W. Wu, Ch. Qi, H. Jiang // Org. Process Res. Dev. - 2024. - V. 28(8). - P. 2988-3025.
3. Ansari, M.D. Bioactive Heterocyclic Analogs as Antifungal Agents: Recent Advances and Future Aspects / M.D. Ansari, Nouman, R. Mehandi, M. Rana, Rahisuddin // Adv. Antifungal Drug Dev. - 2024. - P. 535-563.
4. Wang, J. Thiazole and Isothiazole Chemistry in Crop Protection / J. Wang, A. Liao, R.J. Guo, X. Ma, J. Wu // J. Agric. Food Chem. - 2025. - V. 73. - P. 30-46.
5. Qadir, T. A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds / T. Qadir, A. Amin, P. Sharma, I. Jeelani, H. Abe // Open. Med. Chem. - 2022. - V. 16(1).
6. Kaye, P.T. Novel heterocyclic analogues of the HIV-1 protease inhibitor, Ritonavir / P.T. Kaye, M.A. Musa, A.T. Nchinda, X.W. Nocanda // Synth. Commun. - 2004. - V. 34(14) - P. 2575-2589.
7. De Marco, B.A. Characteristics, properties and analytical methods of cefadroxil: a review / B.A. De Marco, H.R. Salgado // Crit. Rev. Anal. Chem. - 2017. - V. 47(2) - P. 93-98.
8. Mallappa. Recent advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds via multicomponent reaction and their emerging biological applications: a review / Mallappa, M. Chahar, N. Choudhary, N. Choudhary, K.K. Yadav, M.T. Qasim, R. Zairov, A. Patel, V.K. Yadav, M. Jangir // J. Iran. Chem. Soc. - 2025. - V. 22 - P. 1-33.
9. Jiang, B. Multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles / B. Jiang, T. Rajale, W. Wever, S.J. Tu, G. Li // J. Chem. Asian. - 2010. - V. 5(11) - P. 2318-2335.
10. Shen, X. Recent advances in green multi-component reactions for heterocyclic compound construction / X. Shen, G. Hong, L. Wang // Org. Biomol. Chem. - 2025. - V. 23 - P. 2059-2078.
11. Kusakabe, K. Design, synthesis, and binding mode prediction of 2-pyridone-based selective CB2 receptor agonists / K. Kusakabe, Y. Tada, Y. Iso, M. Sakagami, Y. Morioka, N. Chomei, S. Shinonome, K. Kawamoto, H. Takenaka, K. Yasui, Hi. Hamana, K. Hanasaki // Bioorg. Med. Chem. - 2013. - V. 21. - P. 2045-2055.
12. Zhang, Y.M. 1-Hydroxy-2-pyridinone- based MMP inhibitors: Synthesis and biological evaluation for the treatment of ischemic stroke / Y.M. Zhang, X. Fan, D. Chakaravarty, B. Xiang, R.H.

Scannevin, Z. Huang, J. Ma, S.L. Burke, P. Karnachi, K.J. Rhodes, P.F. Jackson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. - V. 18. - P. 409-413.

13. Ward, A. Amrinone. A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use / A. Ward, R.N. Brogden, R.C. Heel, T.M. Speight, G.S. Avery // *Drugs.* - 1983. - V. 26. - P. 468-502.

14. Dragovich, P.S. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 6. Structure–Activity Studies of Orally Bioavailable, 2-Pyridone-Containing Peptidomimetics / P.S. Dragovich, T.J. Prins, R. Zhou, T.O. Johnson, E.L. Brown, F.C. Maldonado, S.A. Fuhrman, L.S. Zalman, A.K. Patick, D.A. Matthews, X. Hou, J.W. Meador, R.A. Ferre, S.T. Worland // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 1607–1623.

15. Verissimo, E. Design and synthesis of novel 2-pyridone peptidomimetic 89 falcipain 2/3 inhibitors / E. Verissimo, N. Berry, P. Gibbons, M. Lurdes, S. Cristiano, P.J. Rosenthal, J. Gut, S.A. Ward, P.M. O’Neill // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2008. - № 18. -P. 4210-4214.

16. Zhu, S. Synthesis and In Vitro Studies of Novel Pyrimidinyl Peptidomimetics as Potential Antimalarial Therapeutic Agents / S. Zhu, T.H. Hudson, D.E. Kyle, A.J. Lin // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 3491–3496.

17. Ettari, R. Development of Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Sulfone Moiety as Proteasome Inhibitors / R. Ettari, C. Bonaccorso, N. Micale, C. Heindl, T. Schirmeister, M.L. Calabrò, S. Grasso, M. Zappalà // *Chem. Med. Chem.* – 2011. – V. 6. – P. 1228–1237.

18. Lizarzaburu, M. Discovery and optimization of a novel series of GPR142 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus / M. Lizarzaburu, S. Turcotte, X. Du, J. Duquette, A. Fu, J. Houze, L. Li, J. Liu, M. Murakoshi, K. Oda, R. Okuyama, F. Nara, J. Reagan, M. Yu, J.C. Medina // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - V. 22. - P. 5942-5947.

19. Baumann, M. An Overview of the Key Routes to the Best Selling 5-Membered Ring Heterocyclic Pharmaceuticals / M. Baumann, I.R. Baxendale, S. V Ley, N. Nikbin // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2011. - V.7. - P.442–495.

20. Manjal, S.K. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review / S.K. Manjal, R. Kaur, R. Bhatia, K. Kumar, V. Singh, R. Shankar, R. Kaur, R.K. Rawal // *Biorg. Chem.* – Dec. 2017. – V. 75. - P. 406-423.

21. Ahmad, S. A review on recent progress in synthesis and biological activities of thiadiazole and its derivatives / S. Ahmad, Md.Z. Alam, U. Salma, Md. Mohasin, P. F. Rahaman, H. Parveen, S.A. Khan // *J. Mol. Struct.* –2024. – V. 1312(2). – P. 138438.

22. Monier M. Recent progress in the chemistry of heterocycles incorporated oxazolo[4,5-b]pyridine and oxazolo[5,4-b]pyridine skeletons / M. Monier, D. Abbel-Latif, A. El-Mekabaty, K. M. Elattar // *Synth. Commun.* –2019. – V. 50(1). - P. 1-32.

23. Madaan, A. 1,8-Naphthyridine Derivatives: A Review of Multiple Biological Activities / A. Madaan, R. Verma, V. Kumar, A.T. Singh, S.K. Jain, M. Jaggi // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2015. – V. 348(12). – P. 837-860.
24. Hansen, T.N. Contemporary Applications of Thioamides and Methods for Their Synthesis / T.N Hansen, C.A. Olsen // Chem. Eur. J. – 2023. – V. 30(9). – P. 1-14.
25. Shakeel, A. Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review / A. Shakeel, A.A. Altaf, A.M. Qureshi, A. Badshah // J. Drug Des. Med. Chem. – 2016. – V. 2(1). – P. 10-20.
26. Gorobets, N.Y. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries / N.Y. Gorobets, B.H. Yousefi, F. Belaj, C.O. Kappe // Tetrahedron -2004. - V. 60. - P. 8633-8644.
27. Forrestall, K.L. 2-Pyridone natural products as inhibitors of SARS CoV-2 main protease / K.L. Forrestall, D.E. Burley, M.K. Cash, I.R. Pottie, S. Darvesh // Chem. Biol. Interact. -2021. - V. 335. - P. 109348-109417.
28. Mirković, J.M. Milrinon-svojtva i sinteza / J.M. Mirković, D.Ž. Mijin, S.D. Petrović // Hem. Ind. – 2012. – V. 67. – P. 17-25.
29. Åberg, V. Pilicides—small molecules targeting bacterial virulence / V. Åberg, F. Almqvist // Org. Biomol. Chem. - 2007. - V. 5 - P. 1827-1834.
30. Cegelski, L. Small-molecule inhibitors target Escherichia coli amyloid biogenesis and biofilm formation / L. Cegelski, J.S. Pinkner, N.D. Hammer, C.K. Cusumano, C.S. Hung, E. Chorell, V. Åberg, J.N. Walker, P.C. Seed, F. Almqvist, M.R. Chapman, S.J. Hultgren // Nat. Chem. Biol. – 2009. - V. 5 - P. 913-919.
31. Кислый В.П. Синтез 3-нитропирид-2(1*H*)-онов из С-нитроацетамида и 1,3-дикарбонильных соединений / В.П. Кислый, А.М. Шестопалов, Н.Д. Каграманов, В.В. Семенов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. – 1997. – Т. 46, № 3. – С. 560–563. [Kislyii, W.P. Synthesis of 3-nitropyrid-2(1*H*)-ones from C-nitroacetamide and 1,3-dicarbonyl compounds/ W.P. Kislyii, A.M. Shestopalov, N.D. Kagramanow, W.W. Semenow / Russ. Chem. Bull. – 1997. – V. 46. – P. 539-542].
32. Zhang, X. Design and synthesis of 6-amino-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinecarboxylic acids as P-sheet peptidomimetics / X. Zhang, A.C. Schmitt, C.P. Decicco // Tetrahedron Lett. - 2002. - V. 43. - P. 9663-9666.
33. Seger, H. Synthesis and Diversification of Pyridone Dipeptide Chromophores / H. Seger, A. Geyer // Synthesis – 2006. - V. 19. - P. 3224-3230.
34. Singh, B. A facile and novel synthesis of 1,6-naphthyridin-2(1*H*)-ones / B. Singh, G.Y. Leshner / J. Heterocycl. Chem. – 1990. - V. 27. - P. 2085-2091.

35. Elzanate, A.M. A novel synthetic route to nitrosopyridine-2(1*H*)-thiones and nitroso-*n*-arylpyridones / A.M. Elzanate // *Heterocycl. Commun.* – 2002. - V. 8. - P. 145-150.
36. Elgemeie, G.E.H. Novel synthesis of pyridine-2(1*H*)thiones, *N*-amino-2-pyridones and pyridazine derivatives / G.E.H. Elgemeie, B.A.W. Hussain, G.H. Elgemeie, El- S.R. Ezbawy, M.M. Ramiz, O.A. Mansour // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1991. - V. 23. - P. 645-650.
37. Elgemeie, G.E.H. Synthesis of several *n*-substituted amino-2-pyridones / G.E.H. Elgemeie, S.R. El-Ezbawy, H.A. Ali, A.-K. Mansour / *Org. Prep. Proc. Int.* – 1994. - V. 26. – P. 465–468.
38. Patent № 6300500. Preparation of pyridone derivatives using phthalimido containing starting material : № 09/623,030 : applic. 17.02.1999 : public. 9.10.2001 / M. Muraoka, K. Morishita, N. Aida, M. Tanaka, M. Yuri, N. Ohashi; assignee: Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited, Osaka. – 88 p.
39. Patent № 2005020592. Substituted heterocyclic compounds and methods of use : № 10/897,884 : applic. 23.07.2004 : public. 27.01.2005 / C. Dominguez, T.S. Harvey, L. Liu, A. Siegmund; assignee: Amgen Inc. – 27 p.
40. Hanfeld, V. Synthesis of 3-substituted 6-methyl-4-pyridyl-2 (1*H*) pyridones and testing of their cardiovascular action / V. Hanfeld, S. Leistner, G. Wagner, D. Lohmann, H. Poppe, S. Heer // *Pharmazie* – 1988. - V. 43 - P. 677-679.
41. Patent № 2004063955. Carboxylic acid derivatives that inhibit the binding of integrins to their receptors : № 09/973,142 : applic. 9.10.2001 : public. 1.04.2004 / R.J. Biediger, Q. Chen, E.R. Decker, G.W. Holland, J.M. Kassir, W. Li, R.V. Market, I.L. Scott, C. Wu, J. Li; assignee: Encysive Pharmaceuticals Inc. – 97 p.
42. Gewalt, K. Synthesis of New Substituted 1-(3-Pyridyl)pyridinium Salts and 3,4-Diamino-2(1*H*)-pyridinones / K. Gewalt, M. Rehwald, H. Muller, P. Bellman // *Liebigs Ann.* - 1994. - P. 787-791.
43. Кулаков, И. В. Синтез и антирадикальная активность 4-арил(гетарил)-замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов / И. В. Кулаков, М. В. Мацукевич, З. Т. Шульгау, Ш. Сергазы, Т. М. Сейлханов, А. Пузари, А.С. Фисюк // *ХГС.* – 2015. Т. 51. - С. 991-996. [Kulakov, I. V. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridin-2(1*H*)-ones / I. V. Kulakov, M. V. Matsukevich, Z. T. Shulgau, S. Sergazy, T. M. Seilkhanov, A. Puzari, A. S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. V. 51. – P. 991-996.]
44. Jain, R. A One-Step Preparation of Functionalized 3-Cyano-2-Pyridones / R. Jain, F. Roschangar, M. A. Ciufolini // *Tetrahedron Lett.* – 1995. - V. 36. - № 19. - P. 3307-3310.
45. Шацаускас, А.Л. Синтез 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она и его производных / А.Л. Шацаускас, А.А. Абрамов, Э.Р. Сайбулина, И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков,

A.C. Фисюк // ХГС. – 2017. – Т. 53. – С. 186-191. [Shatsauskas, A.L. Synthesis of 3-amino-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1*H*)-one and its derivatives / A.L. Shatsauskas, A.A. Abramov, E.R. Saibulina, I.V. Palamarchuk, I.V. Kulakov, A.S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. - V. 53. - P. 186-191.]

46. Sangwan, S. A score years' update in the synthesis and biological evaluation of medicinally important 2-pyridones / S. Sangwan, N. Yadav, R. Kumar, S. Chauhan, V. Dhanda, P. Walia, A. Duhan // Eur. J. Med. Chem. – 2022. - V. 232. – P. 114199.

47. Hurtado-Rodríguez, D. Bioactive 2-pyridone-containing heterocycle syntheses using multicomponent reactions / D. Hurtado-Rodríguez, A. Salinas-Torres, H. Rojas, D. Becerra, J.-C. Castillo // RSC Adv. – 2022. – V. 12. – P. 35158-35176.

48. Amer, M.M.K. Recent advances in chemistry and pharmacological aspects of 2-pyridone scaffolds / M.M.K. Amer, M.A. Aziz, W. Shehab, H. Magda, M.H. Abdellatif, S.M. Mouneir // J. Saudi Chem. Soc. – 2011. – V. 25(6). – P. 101259. 2021. Vol. 25. No. 6. p. 101259-101306.

49. Misra, P.S. Synthetic routes and natural sources of 2-pyridone derivatives and their pharmacological activity / P.S. Misra, V. Ravichandiran, M.V. Aanandhi // Asian. J. Pharm. Clin. Res. – 2017. – V. 10(7). – P. 87-94.

50. Verissimo, E. Design and synthesis of novel 2-pyridone peptidomimetic 89 falcipain 2/3 inhibitors / E. Verissimo, N. Berry, P. Gibbons, M. Lurdes, S. Cristiano, P.J. Rosenthal, J. Gut, S.A. Ward, P.M. O'Neill // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2008. - № 18. -P. 4210-4214.

51. Saari, W.S. 2-Pyridinone derivatives: a new class of nonnucleoside, HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors / W.S. Saari, J.M. Hoffman, J.S. Wai, T.E. Fisher, C.S. Rooney, A.M. Smith, C.M. Thomas, M.E. Goldman, J.A. O'Brien, J.H. Nunberg, J.C. Quintero, W.A. Schleif, E.A. Emimi, A.M. Stern, P.S. Anderson // J. Med. Chem. – 1991. – V. 34.– P. 2922-2925.

52. Wang, Z. Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs / Z. Wang, Z. Yu, D. Kang, J. Zhang, Y. Tian, D. Daelemans, E. De Clercq, C. Pannecouque, P. Zhan, X. Liu // Bioorg. Med. Chem. – 2019. – V. 27.– P. 447-456.

53. Dekker, J. Acquired resistance to fungicides / J. Dekker // Annu. Rev. Phytopathol. – 1976. – V. 14. - № 1. – P. 405-428.

54. Walter, H. New fungicides and new modes of action / H. Walter // Modern fungicides and antifungal compounds VI. 16th International Reinhardsbrunn Symposium – 2010. – P. 47-54.

55. Khajuria, R. Expeditious synthesis of coumarin-pyridone conjugates molecules and their anti-microbial evaluation / R. Khajuria, S. Mahajan, Ambica, K.K. Kapoor // J. Chem. Sci. – 2017. – V. 129, – P. 1549–1557.

56. El-Hashash, M.A. Synthesis of 3-cyano-2-pyridone derivative and its utility in the synthesis of some heterocyclic compounds with expecting antimicrobial activity / M.A. El-Hashash, S.S. Shaban, R.S. Ali // *J. Heterocycl. Chem.* – 2021. – V. 58, - № 1. – P. 329–339.
57. Pandit, A.B. An efficient one-pot synthesis of highly substituted pyridone derivatives and their antimicrobial and antifungal activity / A.B. Pandit, M.M. Savant, K.D. Ladva // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. - V. 55 - № 4. – P. 983-987.
58. Wongrakpanich, S. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly / S. Wongrakpanich, A. Wongrakpanich, K. Melhado, J. Rangaswami // *Aging Dis.* – 2018. – V. 9. – P. 143–150.
59. Goncalves, D.S. Synthesis of novel 3, 5, 6-trisubstituted 2-pyridone derivatives and evaluation for their anti-inflammatory activity / D.S. Goncalves, S.M.D.S. Melo, A.P. Jacomini, M.J. da Silva, K.E. Pianoski, F.Q. Ames, R.P. Aguir, A.F. Oliveira, H. Volpato, D.L. Bidora, C.V. Nakamura, C.A. Bersani-Amado, D.F. Back, S. Moura, F.R. Paula, F.A. Rosa // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28 - № 12. – P. 115549.
60. Fayed, E.A. In vivo and in vitro anti-inflammatory, antipyretic and ulcerogenic activities of pyridone and chromenopyridone derivatives, physicochemical and pharmacokinetic studies / E.A. Fayed, A.H. Bayoumi, A.S. Saleh, E.M.E. Al-Arab, Y.A. Ammar // *J. Bioorg. Chem.* – 2021. - V. 109. – P. 104742.
61. Jia, H. Recent advance of the hepatitis B virus inhibitors: a medicinal chemistry overview / H. Jia, D. Rai, P. Zhan, X. Chen, X. Jiang, X. Liu // *Future Med. Chem.* – 2015. – V. 7. - № 5. – P. 587-607.
62. Lv, Z. Design, synthesis, and antihepatitis B virus activities of novel 2-pyridone derivatives / Z. Lv, C. Sheng, T. Wang, Y. Zhang, J. Liu, J. Feng, H. Sun, H. Zhong, C. Niu, K. Li // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. - № 2. – P. 660-668.
63. Jia, H. Design, synthesis and primary biological evaluation of the novel 2-pyridone derivatives as potent non-nucleoside HBV inhibitors / H. Jia, Y. Song, J. Yu, P. Zhan, D. Rai, X. Liang, C. Ma, X. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 136. – P. 144-153.
64. Knight, G.M. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling / G. M. Knight, C. F. McQuaid, P. J. Dodd, R. Houben // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – V. 19. – P. 903–912.
65. Ng, P.S. Structure activity relationships of 4-hydroxy-2-pyridones: a novel class of antituberculosis agents / P.S. Ng, U.H. Manjunatha, S.P. Rao, L.R. Camacho, N.L. Ma, M. Herve, C.G. Noble, A. Goh, S. Peukert, T.T. Diagana, P.W. Smith, R.R. Kondreddi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 106. – P. 144-156.

66. Verma, R. Synthesis, antitubercular evaluation, molecular docking and molecular dynamics studies of 4,6-disubstituted-2-oxo-dihydropyridine-3-carbonitriles / R. Verma, H.I. Boshoff, K. Arora, I. Bairy, M. Tiwari, V.G. Bhat, G.G. Shenoy // *J. Mol. Struct.* – 2019. – V. 1197. – P. 117-133.
67. Tsypysheva, I.P. Synthesis and Nootropic Activity of new 3-Amino-12-N-Methylcytisine Derivatives / I.P. Tsypysheva, A.V. Koval'skaya, A.N. Lobov, N.S. Makara, P.R. Petrova, E.I. Farafontova, L.F. Zainullina, Yu.V. Vakhitova, F.S. Zarudii // *Chem. Nat. Compd.* - 2015. – V. 51. - P. 910–915.
68. Iyer, S.N. Lung fibrosis is ameliorated by pirfenidone fed in diet after the second dose in a three-dose bleomycin-hamster model / S.N. Iyer, S.B. Margolin, D.M. Hyde, S.N. Giri // *Exp. Lung Res.* – 1998. – V. 24. - № 1. – P. 119-133.
69. Mirkovic, S. Attenuation of cardiac fibrosis by pirfenidone and amiloride in DOCA- salt hypertensive rats / S. Mirkovic, A.M.L. Seymour, A. Fenning, A. Strachan, S.B. Margolin, S. M. Taylor, L. Brown // *Br. J. Pharmacol.* – 2022. – V. 135. - № 4. – P. 961-968.
70. Chen, J. Synthesis and structure–activity relationship of 5-substituent-2(1*H*)-pyridone derivatives as anti-fibrosis agents / J. Chen, M.M. Lu, B. Liu, Z. Chen, Q.B. Li, L.J. Tao, G.Y. Hu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. - № 6. – P. 2300-2302.
71. Young, R.A. Milrinone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use / R.A. Young, A. Ward // *Drugs* – 1988. – V. 36. – P. 158–192.
72. Hernández, F. Estrada-Soto, Synthesis, ex vivo and in silico studies of 3-cyano-2-pyridone derivatives with vasorelaxant activity / F. Hernández, A. Sánchez, P. Rendón-Vallejo, C. Millán-Pacheco, Y. Alcaraz, F. Delgado, M. A. Vazquez, S. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 669-676.
73. Sánchez, A. Infrared irradiation-assisted multicomponent synthesis of 2-amino-3-cyano-4*H*-pyran derivatives / A. Sánchez, F. Hernández, P. C. Cruz, Y. Alcaraz, J. Tamariz, F. Delgado, M. A. Vázquez // *J. Mex. Chem. Soc.* – 2012. – V. 56(2) – P. 121-127.
74. Zhang, Y. Pyridones in drug discovery: Recent advances / Y. Zhang, A. Pike // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 38. – P. 127849-127857.
75. Hoffman, J. M. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 1. Phthalimidoalkyl and -alkylamino analogs / J.M. Hoffman, J.S. Wai, C.M. Thomas, R.B. Levin, J.A. O'Brien, M.E. Goldman // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. - P. 3784-3791.
76. Saari, W. S. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors. 2. Analogs of 3-aminopyridin-2(1*H*)-one / W.S. Saari, J.S. Wai, T.E.

Fisher, C.M. Thomas, J.M. Hoffman, C.S. Rooney, A.M. Smith, J.H. Jones, D.L. Bamberger // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. - P. 3792-3802.

77. Adib, M. Efficient highly diastereoselective synthesis of 1,8a-dihydro-7H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazines / M. Adib, E. Sheibani, M. Mostofi, K. Ghanbary, H.R. Bijanzadeh // *Tetrahedron* – 2006. - V. 62. - P. 3435-3438.

78. Kurz, T. Synthesis of novel pyrido[2,3-e][1,3]oxazines / T. Kurz // *Tetrahedron* -2005. - V. 61. - P. 3091-3096.

79. Zhang, P. Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo[d]1,3oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists / P. Zhang, A. Terefenko, A. Fensome, Z. Zhang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V. 13. - P. 1313-1316.

80. Poel, V. Synthesis of 6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,3-b]indolizine and 3,4-dihydro-2H-pyrido[2',3':4,5]pyrrolo[2,1-b][1,3]oxazine derivatives as new melatonin receptor ligands / V. Poel, G. Guilaumet, M. Viaud-Massuard // *Tetrahedron Lett.* – 2002. - V. 43. - P. 1205-1208.

81. Kerdesky, F.A.J. A novel and efficient method for the conversion of a trans-hexahydronaphthoxazine to a cis-isomer using boron tribromide / F.A.J. Kerdesky // *Tetrahedron Lett.* – 2005. - V. 46. - P. 1711–1712.

82. Dong, Y. Highly regioselective N-alkylation of nonracemic Betti base: a novel one-pot synthesis of chiral N-methyl-N-alkyl Betti bases / Y. Dong, J. Sun, X. Wang, X. Xu, L. Cao // *Tetrahedron Asym.* – 2004. - V. 15. - P. 1667–1672.

83. Sandford, G. Pyrido[3,2-b][1,4]oxazine and pyrido[2,3-b][1,4]benzoxazine systems from tetrafluoropyridine derivatives / G. Sandford, R. Slater, D.S. Yufit, J.A.K. Howard, A. Vong // *Fluor. Chem.* – 2014. - V. 167. - P. 91–95.

84. Gim, G. Practicable Synthesis of 1-(1-Phenylethyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazine / G. Gim, M. Lijuan, Z. Hua, M. Ghate, C. Ahn, T.-J. Won, T.-H. Kim, Ch. Raji Reddy, S. Chandrasekhar, D.-S. Shin // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. - V. 28 - P. 2486–2488.

85. Cho, S.-D. A One-Pot Synthesis of Pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ones / S.-D. Cho, Y.-D. Park, J.-J. Kim, S.-G. Lee, C. Ma, S.-Y. Song, W.-J. Joo, J.R. Falck, M. Shiro, D.-S. Shin, Y.-J. Yoon // *J. Org. Chem.* – 2003. - V. 68. - P. 7918-7920.

86. Mirzaei, A. Synthesis of new pyridol, 4-oxazin derivatives from 2-amino-3-hydroxypyridine and activated acetylenic compound / A. Mirzaei // *Iran. J. Org. Chem.* - 2015. - V. 7. - P. 1533–1536.

87. Nagatoshi, N. Synthesis of 2,6-disubstituted pyrido [2,3-b] [1,4]oxazines / N. Nagatoshi, H. Masataka, O. Masaki, A. Masahiro // *Tetrahedron* - 2009. – V. 65. - P. 7403-7407.

88. Reddy, M.N. A fast and highly efficient one-pot synthesis of novel isoxazolyl pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ones via Smiles rearrangement using task-specific ionic liquid

[HMIm]BF<sub>4</sub> as green solvent / M. N. Reddy, P. P. Kumara, E. Rajanarendarb // Green Chem. Lett. Rev. – 2017. - V. 10 - № 1. - P. 48–53.

89. Hua, Z. Microwave-assisted Synthesis of 2*H*-Benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ones and 1*H*-Pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones via Smiles Rearrangement / Z. Hua, K. Kam, H. Kwon, L. Meng, C. Ahn, T. Won, T. Kim, C.R. Reddy, S. Chandrasekhar, D. Shin, D. // Bull. Korean Chem. Soc. - 2008. - V. 29 - №7. - P. 1379-1385.

90. Balko, T.W. The Demethylation Chemistry of 3-Substituted 2- Methoxy-pyridines / T.W. Balko, R.S. Brinkmeyer // J. Heterocycl. Chem. -1987. - V. 24. - P. 901-905.

91. Фисюк, А.С. Синтез 3-аминопиридин-2(1*H*)-оноов и 1*H*-пиридо [2,3-*b*][1,4]оксазин 2(3*H*)-оноов на их основе / А.С. Фисюк, И.В. Кулаков, О.С. Никитина Д.С. Гончаров , Ю.П. Богза , А.Л. Шацаускас // ХГС - 2014. - № 2. - С. 241-249.[ Fisyuk, A.S. Synthesis of 3-*f*minopyridin-2(1*H*)-ones and 1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones / A.S. Fisyuk, I.V. Kulakov, D.S. Goncharov, O.S. Nikitina, Y.P. Bogza, A.L. Shatsauskas // Chem. Heterocycl. Comp. – 2014. - V. 50. - P. 217–224]

92. Demmer, C.S. Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies / Demmer, C. S., Bunch L. / C.S. Demmer, L. Bunch / Eur. J. Med. Chem.. – 2015. – V. 97. P. 778–785.

93. Clark, R.L. 2-(Substituted phenyl)oxazolo[4,5-*b*]pyridines and 2-(Sybstituted phenyl)oxazolo[5,4-*b*]pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents / R. L. Clark, A. A. Pessolano, B. Witzel, T. Lanza, T. Y. Shen. // J. Med. Chem. - 1978. – V.21. - № 11. - P. 1158-1162.

94. Patent № 4038396. Anti-Inflammatory Oxazole[4,5-*b*]pyridines : № 574173 : applic. 02.05.1975 : public. 26.07.1977 / T.Y. Shen, R.L. Clark, A.A. Pessolano, B.E. Witzel, T.J. Lanza; Merck & Co., Inc.– 24 p

95. Yeh, V. Oxazoles. / V. Yeh, R. Iyengar // Chem. Heterocycl. Compd. - 2008. - V. III. - P. 487–543.

96. Duchowicz, P.R. QSAR Analysis for Heterocyclic Antifungals / P.R. Duchowicz, M.G. Vitale, E.A. Castro, M. Fernandez, J. Caballero // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15. – P. 2680-2689.

97. Monier, M. Recent progress in the chemistry of heterocycles incorporated oxazolo[4,5-*b*]pyridine and oxazolo[5,4-*b*]pyridine skeletons / M. Monier, D. Abdel-Latif, A. El-Mekabaty, K.M. Elattar // Synth. Commun. – 2019. – V. 50. – P. 1-32.

98. Ferrins, L. 3-(Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)anilides as a novel class of potent inhibitors for the kinetoplastid Trypanosoma brucei, the causative agent for human African trypanosomiasis /L. Ferrins, R. Rahmani, M.L. Sykes, A.J. Jones, V.M. Avery, E. Teston, B. Almohaywi, J. Yin, J. Smith, C. Hyland, K.L. White, E. Ryan, M. Campbell, S.A. Charman, M. Kaiser, J.B. Baell // Eur. J. Med. Chem.. - 2013. - V. 66. – P. 450-465.

99. Tatipaka H.B. Substituted 2-phenylimidazopyridines: a new class of drug leads for human African trypanosomiasis / H.B. Tatipaka, J.R. Gillespie, A.K. Chatterjee, N.R. Norcross, M.A. Hulverson, R.M. Ranade, P. Nagendar, S.A Creason, J. McQueen, N.A. Duster, A. Nagle, F. Supek, V. Molteni, T. Wenzler, R. Brun, R. Glynne, F.S. Buckner, M.H. Gelb // *J. Med. Chem.* - 2014. - V. 57. - P. 828-835.
100. Doise, M. Synthesis of novel heterocycles: Oxazolo[4,5-b]pyridines and oxazolo[4,5-d]pyrimidines / M. Doise, F. Dennin, D. Blondeau, H. Sliwa // *Tetrahedron Lett.* - 1990. - V. 31. - P. 1155-1156.
101. Myllymäki, M. J. A rapid method for the preparation of 2-substituted oxazolo[4,5-b]pyridines using microwave-assisted direct condensation reactions / M.J. Myllymäki, A.M.P. Koskinen // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2295-2298.
102. Heuser, S. New facile and mild synthesis of 2-substituted oxazolopyridines / S. Heuser, M. Keenanb, A.G. Weichert // *Tetrahedron Lett.* – 2005. - V. 46. - P. 9001-9005.
103. Phoon, C. W. Biological evaluation of hepatitis c virus helicase inhibitors / C.W. Phoon, P.Y. Ng, A.E. Ting, S.L. Yeob, M.M. Sima // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. - V. 11. - P. 1647-1650.
104. Flouzat, C. A New Convenient Synthesis of 2-Aryl- and 2-Heteroaryloxazolo[5,4-b]pyridines / C. Flouzat, G. Guillaumet // *Synthesis* – 1990. – V. 1990 – P. 64-66.
105. Walczynński, K. Non-imidazole histamine H<sub>3</sub> ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H<sub>3</sub>-antagonists / K. Walczynński, O.P. Zuiderveld, H. Timmerman // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. - V. 40. - P. 15-19.
106. Garnier, E. New Access to Oxazolopyridines via Hydroxyamidine Derivatives; Application to Quinolines / E. Garnier, S. Blanchard, I. Rodriguez, C. Jarry, J.-M. Léger, P. Caubère, G. Guillaumet // *Synthesis* – 2003. - P. 2033-2040.
107. Xu, D. A General and Efficient Synthesis of 2-Substituted Oxazolopyridines / D. Xu, X. Xu, Z. Liu, L. Sun, Q. Youa // *Synlett* - 2009. - № 7. - P. 1172–1174.
108. Chu-Moyer, M.Y. Preparation of the Four Regioisomeric 2-(Methylthio)oxazolopyridines: Useful Synthons for Elaboration to Amino substituted)oxazolopyridines / M. Y. Chu-Moyer, R. Berger // *J. Org. Chem.* – 1995. - V. 60 - P. 5721-5725.
109. Patent № 20110152246. Novel inhibitors of hepatitis c virus replication : № 12/970,492 : applic. 16.12.2010 : public. 23.06.2011 / B. Buckman, J.B. Nicholas, V. Serebryany, S.D. Seiwert; assignee: Intermune Inc. – 420 p.

110. Bathini, Y. A convenient synthesis of substituted oxazolo-[5,4-b]pyridines using lead tetraacetate as oxidative cyclizing agent / Y. Bathini, J.W. Lown // *Synth. Commun.* – 1991. - V. 21.- №2. - P. 215-222.

111. Шувалов, В.Ю. Новый подход к синтезу производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она / В.Ю Шувалов, С.А Черненко, А.Л Шацаускас, М.В Дмитриев, А.С Фисюк // *ХГС.* – 2021 – Т. 57. - № 7-8. – С. 764-771. [Shuvalov, V.Y. Novel approach to the synthesis of 3-amino-4-arylpyridin-2(1*H*)-one derivatives / V.Y. Shuvalov, S.A. Chernenko, A.L. Shatsauskas, A.L. Samsonenko, M.V. Dmitriev, A.S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2021. - V. 57(7-8). – P. 764-771.]

112. Краюшкин, М.М. Синтез и реакционная способность монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот / М.М. Краюшкин, В.Н. Яровенко, И.В. Заварзин // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2004. – № 3. – С. 491–501. [Krayushkin, M.M. Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids / M.M. Krayushkin, V.N. Yarovenko, I.V. Zavarzin // *Russ. Chem. Bull. International Edition.* – 2004. - V. 53. - №3. - P. 517-527].

113. Zavarzin, I.V. Synthesis and reactivity of monothiooxamides / I.V. Zavarzin, V. N. Yarovenko, A. V. Shirokov, N. G. Smirnova, A. A. Es'kov, M. M. Krayushkin / *ARKIVOC* – 2003. - P. 205-223.

114. Заварзин, И.В. Синтез монотиооксамидов / И.В. Заварзин, В.Н. Яровенко, Е.И. Чернобурова, М.М. Краюшкин // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* -2004. - № 2. - С. 398-401. [Zavarzin, I.V. Synthesis of monothiooxamides / I.V. Zavarzin, V.N. Yarovenko, E.I. Chernoburova, M.M. Krayushkin // *Russ. Chem. Bull. International Edition.* – 2004. – V. 53. - № 2. – P. 415-419.]

115. Заварзин, И.В. Синтез монотиооксамидов на основе тиазола / И.В. Заварзин, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2004. - № 2. - С. 454-455. [Zavarzin, I. V. Synthesis of monothiooxamides of the thiazole series / I. V. Zavarzin, V. N. Yarovenko, M. M. Krayushkin // *Russ. Chem. Bull.* – 2004. – Vol. 53. – № 2. – P. 476–477]

116. Mikhailov O.V. Cobalt(III)-dithiooxamide, cobalt(III)-*N,N'*-diphenylthiooxamide and cobalt(III)-*N,N'*-diphenyldithiooxamide complexing in the  $KCo[Fe(CN)_6]$ -gelatin-immobilized matrices / O. V. Mikhailov, M. A. Kazimova // *Trans. Met. Chem.* – 1999. – V. 24. – P. 517-524.

117. Яровенко В.Н. Синтез и реакционная способность монотиооксамидов аминитроаренового ряда / В.Н. Яровенко, А.В. Полушина, К.С. Левченко, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, С.К. Котовская, В.Н. Чарушин // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2009. - № 6. - С. 1240-1244. [Yarovenko V.N. Synthesis and reactivity of monothiooxamides of the aminonitroarene series / V.N.Yarovenko, A.V. Polushina, K.S. Levchenko, I.V. Zavarzin, M.M. Krayushkin, S.K. Kotovskaya, V.N. Charushin // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – Vol. 58. – № 6. – P. 1276–1280].

118. Patent № 0497629. Heterocyclische Amido-prostaglandin Analoge : № 92300871 : applic. 31.01.1992 : public. 5.08.1992 / P.M. Sher. assignee: ER Squibb and Sons LLC. – 34 p.

119. Краюшкин, М.М. Синтез гетероциклических соединений на основе монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот / М.М. Краюшкин, В.Н. Яровенко, И.В. Заварзин // Изв. Акад. наук. Сер. хим. – 2019. – Т. 68. - № 6. – С. 1143-1163. [Krayushkin, M.M. Synthesis of heterocyclic compounds based on oxamic acid monothiooxamides and thiohydrazides / M.M. Krayushkin, V.N. Yarovenko, I.V. Zavarzin // Russ. Chem. Bull. – 2019. – V. 68. - № 6. – P. 1143-1163.]

120. Thiel, W. Thiohydrazide und 1,3,4-Thiadiazole durch Hydrazinolyse von Dithioestern / W. Thiel, R. Mayer // J. Prakt. Chem. – 1989. – V. 331. – P. 649-658.

121. Milligan, B. The infrared spectra of some oxamides and thio-oxamides / B. Milligan, E. Spinner, J.M. Swan // J. Chem. Soc. (Resumed) – 1961. – V. 370. – P. 1919-1921.

122. Patent № 5736545. Azolyl piperazinyl phenyl oxazolidinone antimicrobials: № 08/803,469 : applic. 20.02.1997: public. 7.04.1998 / R.C. Gadwood, M.R. Barbachyn, D.S. Toops, H.W. Smith, V.A. Vaillancourt; assignee: Pharmacia and Upjohn Co. – 66 p.

123. Patent № 5814646. Inhibitors of amyloid beta-protein production : № 08/398,188 : applic. 2.03.1995 : public. 29.09.1998 / L.J. Heinz, J.A. Panetta, M.L. Phillips, J.K. Reel, J.K. Shadle, R.L. Simon, C.A. Whitesitt; assignee: Eli Lilly and Co. – 30 p.

124. Patent № 8028946. Elektrischer Heizkörper, insbesondere zum einbau in kraftfahrzeugsessel : № 19808028946 : applic. 30.10.1980 : public. 16.07.1981 / assignee: Becker Autoradiowerk GmbH.

125. Jain, A.K. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities / S. Sharma, A. Vaidya, V. Ravichandran, R.K. Agrawal // Chem. Biol. Drug. Des. – 2013. – V. 81. – №5. – P. 557-576.

126. Singh, A.K. Review on biological activities of 1,3,4-thiadiazole derivatives / A.K. Singh, G. Mishra, K. Jyoti // J. Appl. Pharm. Sci. – 2011. – V. 1. – №5. – P. 44-49.

127. Kushwaha, N. Biological activities of thiadiazole derivatives / N. Kushwaha, S.K.S. Kushwaha, A.K. Rai // Int. J. Chemtech. Res. – 2011. – V. 4.– P. 517-531.

128. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th ed., Hoboken, Wiley, – 2003. – V. 1. – p. 690

129. Iizawa, Y. Therapeutic effect of cefozopran (SCE-2787), a new parenteral cephalosporin, against experimental infections in mice / Y. Iizawa, K. Okonogi, R. Hayashi, T. Iwahi, T. Yamazaki, A. Imada // Antimicrob. Agents Chemother. – 1993. – V. 37. – P. 100-105.

130. Oruc, E.E. 1,3,4-thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation, and structure-antituberculosis activity relationship investigation / E.E. Oruc, S. Rollas, F. Kandemirli, N. Shvets, A.S. Dimoglo // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47. – P. 6760-6767.
131. Foroumadi, A. Antituberculosis agents VIII. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl alpha-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates / A. Foroumadi, Z. Kiani, F. Soltani // *Farmaco.* – 2003. – V. 58. – P. 1073-1076.
132. Kamal, M.D. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles / M D. Kamal, A. Hassan, A.R. Eman, E. Mohey, A.M. Hanan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 3672–3680.
133. Mullick, P. Thiadiazole derivatives as potential anticonvulsant agents / P. Mullick, S. A. Khan, S. Verma, O. Alam // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – V. 32. – P. 1011-1016.
134. Clerici, F. Synthesis of 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anxiolytic activity / Cleric F., D. Pocar, M. Guido, A. Loche, V. Perlini, M. Brufani // *J. Med. Chem.* - 2001. – V. 44. – P. 931-936.
135. Hasui, T. Identification of benzoxazin-3-one derivatives as novel, potent, and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists / T. Hasui, N. Matsunaga, T. Ora, N. Ohyabu, N. Nishigaki, Y. Imura, Y. Igata, H. Matsui, T. Motoyaji, T. Tanaka, N. Habuka, S. Sogabe, M. Ono, C.S. Siedem, T.P. Tang, C. Gauthier, L. A. De Meese, S. A. Boyd, S. Fukumoto // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. - P. 8616-8631.
136. Zheng, K.B. Synthesis and antitumor activity of N1-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives / K.B. Zheng, J. He, J. Zhang // *Chin. Chem. Lett.* – 2008. – V. 19. – P. 1281-1284.
137. Chen, C.J. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives / C.J. Chen, B.A. Song, S. Yang, G.F. Xu, P.S. Bhadury, L.H. Jin, D.Y. Hu, Q.Z. Li, F. Liu, W. Xue, P. Lu, Zh. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. V. 15. – P. 3981-3989.
138. Karaburun, A.Ç. Synthesis and evaluation of new 1,3,4-thiadiazole derivatives as potent antifungal agents / A.Ç. Karaburun, U. Acar Çevik, D. Osmaniye, B.N. Sağlık, B. Kaya Çavuşoğlu, S. Levent, Y. Özkay, A.S. Kopalal, M. Behçet, Z.A. Kaplancıklı // *Molecules* – 2018. – V. 23. – P. 3129-3146.
139. Serban, G. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents / G. Serban, O. Stanasel, E. Serban, S. Bota // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2018. – V. 12. – P. 1545-1566.
140. Balaban, A.T. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry / A.T. Balaban, D.C. Oniciu, A.R. Katritzky // *Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. - №5. – P. 2777–2812.

141. Glossman-Mitnik, D. A theoretical study on the aromaticity of thiadiazoles and related compounds / D. Glossman-Mitnik // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* - 2001. – V. 549. - P. 285-288.
142. Hu, Y. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry / Y. Hu, C.-Y. Li, X.-M. Wang, Y.-H. Yang, H.-L. Zhu // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. - № 10. – P. 5572–5610.
143. Sahu, S. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of 1, 3, 4-Thiadiazole Analogues for Potential Scaffold / S. Sahu, T. Sahu, G. Kalyani, B. Gidwani // *J. Pharmacopunct.* – 2021. – V. 24. – P. 32-40.
144. Яровенко, В.Н. Синтез тиогидразидов оксамовых кислот и карбамоил-1,3,4-тиадиазолов / В.Н. Яровенко, А.В. Широков, О.Н. Крупинова, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин // *Журн. орган. химии.* – 2003. – Т. 39, вып. 8. – С. 1184–1190. [Yarovenko, V.N. Synthesis of Oxamic Acids Thiohydrazides and Carbamoyl-1,3,4-thiadiazoles / V. N. Yarovenko, A. V. Shirokov, O. N. Krupinova, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2003. – V. 39. P. 1133–1139].
145. Myannik, K.A. A convenient modified synthesis of 5-pyridinyl-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamides / K.A. Myannik, V. N. Yarovenko, G.M. Rodionova, T.K. Baryshnikova, M. M. Krayushkin // *ARKIVOC.* – 2017. – P. 316-325.
146. Яровенко В.Н. 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамиды и 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксида на основе гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот / В.Н. Яровенко, А.В. Широков, И.В. Заварзин, О.Н. Крупинова, А.В. Игнатенко, М.М. Краюшкин // *ХГС.* – 2003. - № 12. – С. 1855-1860. [Yarovenko, V. Synthesis of 4,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide and 2-Carbamoyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole 1-Oxide Derivatives Based on Hydrazones of Oxamic Acid Thiohydrazides / V. Yarovenko, A.V. Shirokov, I. Zavarzin, O. Krupinova, V. Ignatenko, M. Krayushkin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. -P. 1633-1639.]
147. Krasavin, M. Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold / M. Krasavin, A. Lukin, N. Zhurilo, A. Kovalenko, I. Zahanich, S. Zozulya, D. Moore, I.G. Tikhonova // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. - V. 24. - № 13 - P. 2954-2963.
148. Yarovenko, V.N. New cyclizing reagent for the synthesis of 1,3,4-thiadiazoles / V.N. Yarovenko, A.V. Shirokov, I.V. Zavarzin, O.N. Krupinova, A.V. Ignatenko, M.M. Krayushkin // *Synthesis* – 2004. – V. 1. -P. 17-19.
149. Ullah, I. Thiourea derivatives inhibit key diabetes-associated enzymes and advanced glycation end-product formation as a treatment for diabetes mellitus / I. Ullah, M. Hassan, K. M. Khan, M. Sajid, M. Umar, S. Hassan, A. Ullah, H.A. El-Serehy, W. Charifi, H. Yasmin // *IUBMB Life.* – 2023. – V. 75. -№ 2. -P. 161-180.

150. Faidallah, H. M. Synthesis and biological evaluation of fluoropyrazolesulfonylurea and thiourea derivatives as possible antidiabetic agents / H. M. Faidallah, M. M. Al-Mohammadi, K. A. Alamry, K. A. Khan. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. – V. 31. -P. 157–163.
151. Kumar, V. Recent developments on thiourea based anticancer chemotherapeutics, Anticancer agents / V. Kumar, S.S. Chimni // *Med. Chem.* - 2015. - V. 15. - P. 163–175.
152. Prachayasittikul, S. Roles of pyridine and pyrimidine derivatives as privileged scaffolds in anticancer agents / S. Prachayasittikul, R. Pingaew, A. Worachartcheewan, N. Sinthupoom, V. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul / *Mini Rev. Med. Chem.* - 2017. - V. 17. - P. 869–901.
153. Mishra, S.B. Thiourea and Guanidine derivatives as antimalarial and antimicrobial agents / S.B. Mishra // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. - P. 2011–2025.
154. Liu, P. Design and synthesis of thiourea derivatives with sulfur-containing heterocyclic scaffolds as potential tyrosinase inhibitors / P. Liu, C. Shu, L. Liu, Q. Huang, Y. Peng // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – №. 8. – P. 1866–1871.
155. Rawal, R.K. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives / R.K. Rawal, N. Katti SB, Kaushik-Basu, P. Arora, Z. Pan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – №. 23. – P. 6110–6114.
156. Мозолис, В. Синтез N-замещенных тиомочевин / В. В. Мозолис, С. П. Йокубайтите // *Успехи химии* – 1973. – V. 42. – №. 7. – P. 1310–1324.
157. Zhang, Z. A simple and straightforward synthesis of phenyl isothiocyanates, symmetrical and unsymmetrical thioureas under ball milling / Z. Zhang, H. H. Wu, Y.J. Tan // *RSC advances.* – 2013. – V. 3. – №. 38. – P. 16940-16944.
158. Кулаков, И.В. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-ацил и N-аллил- N' (2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-ил)тиомочевин / И.В. Кулаков, О.С. Никитина, А.С. Фисюк, Д.С. Гончаров, З.Т. Шульгау, А.Е. Гуляев // 2014. - № 5. – С. 729-736. [Kulakov, I.V. Synthesis and intramolecular cyclization of n-acyl-and n-allyl-n'-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)thiourea / I.V. Kulakov, O.S. Nikitina, A.S. Fisyuk, D.S. Goncharov, Z.T. Shul'gau, A.E. Gulyaev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. –V. 50. – С. 670-676].
159. Popiołek, Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / Ł. Popiołek // *Med. Chem. Res.* - 2017. - V. 26. - P. 287–301.
160. Jain, A.K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review / A.K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran, S.K. Kashaw, R.K. Agrawal // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. - V. 20. - P. 3378–3395.
161. Verma, S.K. Saraf. 4-Thiazolidinone – a biologically active scaffold / S.K. Saraf Verma // *Eur. J. Med. Chem.* - 2008. - V. 43. - P. 897–905.

162. Ahmed, S. Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular modeling study of 1,2,4- triazole-based 4-thiazolidinones / S. Ahmed, M.F. Zayed, S.M. El-Messery, M.H. Al-Agamy, H.M. Abdel-Rahman // *Molecules* – 2016. -V. 21. - P. 568–585.
163. Barreca, M.L. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents / M.L. Barreca, A. Chimirri, L. De Luca, A.M. Monforte, P. Monforte, A. Rao, M. Zappala, J. Balzarini, E. De Clercq, C. Pannecouque, M. Witvrouw // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2001. – V. 11. - P. 1793–1796.
164. Tripathi, A.C. Saraf, 4- Thiazolidinones: the advances continue / A.C. Tripathi, G.J. Gupta, G.N. Fatima, P.K. Sonar, A. Verma, S.K. // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. – V. 72. - P. 52–77.
165. Lis-Cieplak, A. Pochodne adamantanu - różnorodność działań biologicznych. Przegląd substancji dopuszczonych do leczenia w Polsce oraz potencjalnych leków / A. Lis-Cieplak // *Biul. Wydz. Farm.* – 2012. – V. 3. - P. 18–25.
166. Unsal-Tan, K. Molecular modeling, synthesis and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity / K. Unsal-Tan, K. Ozadali, A. B. Piskin // *Eur. J. Med. Chem.* - 2012. - V. 57. - P. 59–64.
167. Neves, A. M. Thiazolidin-4-ones from 3-(Aminomethyl)pyridine, Arenealdehydes and Mercaptoacetic Acid: Synthesis and Radical Scavenger Activity / A. M. Neves, A. R. Duval, G. A. Berwaldt, D. P. Gouvêa, N. P. Flores, P. G. Silva, F. M. Stefanell, W. Cunico // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2015. - V. 26. - № 2. – P. 381-388.
168. Болдашевский, А.В. 1,3-Тиазолидин-4-оны как синтоны в комбинаторном синтезе / А.В. Болдашевский // *Вестник Карагандинского государственного университета* 03 - 2012. - с. 63 – 67.
169. Bolli, M.H. 2-Imino-thiazolidin-4-one Derivatives as Potent, Orally Active S1P1 Receptor Agonists / M.H. Bolli, S. Abele, C. Binkert // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. - P. 4198–4211.
170. Ельцов, О.С. Синтез и превращения (имидазолимино)тиазолидинонов / О.С. Ельцов, В.С. Мокрушин, Н.П. Бельская, Н.М. Козлова // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2003. – № 2. – С. 439–444. [Eltsov, O.S. Synthesis and transformations of (imidazolylimino)thiazolidinones / O.S. Eltsov, V.S. Mokrushin, N.P. Belskaya, N.M. Kozlova // *Rus. Chem. Bull., Int. Edn.* - 2003. – V. 52. – P. 461-466].
171. Zhou, H. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure–activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells / H. Zhou, S. Wu, S. Zhai, A. Liu, Y. Sun, R. Li, Y. Zhang, S. Ekins, P. W. Swaan, B. Fang, B. Zhang, B. Yan // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – № 5. – P. 1242-1251.

172. Prager, R.H. The synthesis of Perlolone, 6-(3,4-dimethoxyphenyl)-hydroxyl-5,6-dihydrobenzo[*c*][2, 7]naphthyridin-3(4*H*)-one / R.H. Prager, S.T. Were // *Aust. J. Chem.* – 1983. -V. 36. – P. 1441–1453.
173. Bracher, F. Polycyclische aromatische Alkaloide. III: Synthese von Perlolidin / F. Bracher // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. – 1989. – V. 322. – P. 511-512.
174. Shubina, L.K., Aaptamine alkaloids from the Vietnamese sponge / L.K. Shubina, A.I. Kalinovskiy, S.N. Fedorov, O.S. Radchenko, V.A. Denisenko, P.S. Dmitrenok, S.A. Dyshlovoy, V.B. Krasokhin, V.A. Stonik // *Nat. Prod. Commun.* – 2009. – V. 4. – P. 1085-1088.
175. Ohizumi, Y. Alpha-adrenoceptor blocking action of aaptamine, a novel marine natural product, in vascular smooth muscle. / Y. Ohizumi, A. Kajiwara, H. Nakamura, J. Kobayashi // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1984. – V. 36. – P. 785-786.
176. Bowling, J.J. Antiviral and anticancer optimization studies of the DNA-binding marine natural product aaptamine. / J.J. Bowling, H.K. Pennaka, K. Ivey, S. Wahyuono, M. Kelly, R.F. Schinazi, F.A. Valeriote, D.E. Graves, M.T. Hamann // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2008. – V. 71. – P. 205-215.
177. Pettit, G.R. Antineoplastic agents 491. Synthetic conversion of aaptamine to iso-aaptamine, 9-demethylaaptamine, and 4-methylaaptamine / G.R. Pettit, H. Hoffmann, D.L. Herald, J. McNulty, A. Murphy, K.C. Higgs, E. Hamel, N.E. Lewin, L.V. Pearce, P.M. Blumberg, R.K. Pettit, J.C. Knight // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 2251-2256.
178. Kulakov, I.V. A new approach to the synthesis of benzo[*c*][1,7]naphthyridine-4(3*H*)-ones. / I.V. Kulakov, A.L. Shatsauskas, M.V. Matsukevich, I.V. Palamarchuk, T.M. Seilkhanov, Y.V. Gatilov, A.S. Fisyuk. // *Synthesis* - 2017. - V. 49. - P. 3700-3709.
179. Shatsauskas, A.L. A rearrangement of 7-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines to benzo[*c*][1,7]naphthyridine-4(3*H*)-ones and thieno[3,2-*c*][1,7]naphthyridine-6(7*H*)-ones / A.L. Shatsauskas, T.E. Mamonova, A.J. Stasyuk, S.A. Chernenko, P.A. Slepukhin, A.S. Kostyuchenko, A.S. Fisyuk // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. - № 15. – P. 10072-10082.
180. Ravikumar Naik, T.R. One-Pot Solvent Free Synthesis and DNA Binding Studies of Thieno[2,3-*b*]-1,8-Naphthyridines / T.R. Ravikumar Naik, H.S. Bhojya Naik, M.C. Prabhakara // *Prep. Biochem. Biotech.* – 2007. – V. 38. - № 1. – P. 115-128.
181. Паламарчук, И.В. Синтез, строение и гемореологическая активность пентазамещенного циклогексанола / И. В. Паламарчука, З. Т. Шульгау, Ш. Д. Сергазы, А. М. Жуликеева, Ю. В. Гатилов, И. В. Кулаков // *ХГС*. – Т. 91. – № 12. – С. 1954-1961. [Palamarchuk, I.V. Synthesis, Structure, and Hemorheological Activity of Pentasubstituted Cyclohexanol / I.V. Palamarchuk, Z.T. Shulgau, S.D. Sergazy, A.M. Zhulikeeva, Y.V. Gatilov, I.V. Kulakov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2021. – V. 91. – P. 2462–2468].

182. Носов, Н.В. Синтез 6-ацетил-1-метил-3-оксо-5,8-дифенил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрила // ХГС. – 2012. - № 11. – С. 1841. [Nosova, N.V. Synthesis of 6-Acetyl-1-methyl-3-oxo-5,8-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carbonitrile / N.V. Nosova, A.V. Vagapov, V.L. Gein // Chem. Heterocycl. Compd. - 2013. - V. 48. - P. 1725 -1727].
183. Kakanejadifard, A. New Azo-Schiff Base Ligand Capped Silver and Cadmium Sulfide Nanoparticles Preparation, Characterization, Antibacterial and Antifungal Activities / A. Kakanejadifard, V. Khojasteh, A. Zabardasti, F. Azarbani // Org. Chem. Res. – 2018. – V. 4. – P. 210-226.
184. Fareed, G. Schiff bases derived from 1- aminoanthraquinone: A new class of analgesic compounds / G. Fareed, G. Rizwani, M. Ahmed, M. Versiani, N. Fareed // PJSIR (Phys. Sci.) – 2017. – V. 60. P. 122-127.
185. Hanif, M. Microwave Assisted Synthesis, In Vivo Anti-Inflammatory and In Vitro Anti-Oxidant Activities, and Molecular Docking Study of New Substituted Schiff Base Derivatives / M. Hanif, M. Hassan, M. Rafiq, Q. Abbas, A. Ishaq, S. Shahzadi, S.Y. Seo, M. Saleem // Pharm. Chem. J. – 2018. – V. 52. – P. 424-437.
186. Malik, A. Synthesis, Spectral and Antimicrobial Studies of Some OVanillin-2-aminopyridine Schiff Base Complexes of Organyl tellurium(IV) / A. Malik, G. Goyat, K.K. Verma, S. Garg // Chem. Sci. Trans. – 2018. – V. 7. – P. 329–337.
187. Kalaiarasi, G. Synthesis, structural characterization, DNA/protein binding and antioxidant activities of binuclear Ni(II) complexes containing ONS chelating ligands bridged by 1,3 bis(diphenylphosphino)propane / G. Kalaiarasi, S. Dharani, H. Puschmann, R. Prabhakaran // Inorg. Chem. Commun. – 2018. – V. 97. – P. 34-38.
188. Luo, H. Synthesis and Evaluation of in Vitro Antibacterial and Antitumor Activities of Novel N,N-Disubstituted Schiff Bases / H. Luo, Y. Xia, B. Sun, L. Huang, X. Wang, H. P. Lou, W. X. Zhang // Biochem. Res. Int. – 2017. – V. 7. – P. 1-10.
189. Al-Shemary, R. K. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Schiff Bases and Their Co(II), Cu(II), Ni(II) Chelates from Derivative Containing Indole Moiety Bearing-Triazole / R. K. Al-Shemary // Eur. Chem. Bull. – 2017. V. 6. - P. 433-439.
190. More, G. Anti-Microbial And Anti-Tubercular Activity Evaluation Of Newly / G. More, S. Z. Bootwala, J. Mascarenhas, K. Aruna // IJPSR – 2018. – V. 9. – P. 3029-3035.
191. Al-Labban, M.Y.H. Synthesis, Characterization and study biological activity of some Schiff bases derivatives from 4-amino antipyrine as a starting material / M.Y.H. Al-Labban; M.H. Sadiq, A. J. Aljanaby // J. Phy. Conf. Ser. – 2019. – V. 1294. – P. 0–8.
192. Паламарчук, И. В. Синтез и изучение свойств некоторых азометинов на основе 3-амино-4-фенилпиридин-2(1H)-онов. / И.В. Паламарчук, О.С. Никитина, Э.Р. Сайбулина, А.Л.

Шацаускас, И.В. Кулаков, А.С. Фисюк // Бутлеровские сообщения – 2016. - Т. 48. - №12. - С. 32-37.

193. Kulakov, I.V. Synthesis, structure and biological activity of 3-(arylmethyl)aminopyridine-2(1*H*)-ones and 1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones / I.V. Kulakov, I.V. Palamarchuk, Z.T. Shulgau, T.M. Seilkhanov, Y.V. Gatilov, A.S. Fisyuk // J. Mol. Struct. – 2018. - V. 1166. - P.262-269.

194. Sergazy, S. Cytoprotective activity of newly synthesized 3-(arylmethylamino)-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1*H*)-Ones derivatives / S. Sergazy, Z. Shulgau, A. Zhulikeyeva, Y. Ramankulov, I.V. Palamarchuk, I.V. Kulakov // Molecules – 2022. -V. 27. - P. 5362-5379.

195. Мацукевич, М. В. Синтез 3-(арилметиламино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)-пиридин-2(1*H*)-онов / М.В. Мацукевич, И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // Сагиновские чтения №11: Международная научно-практическая конференция «Интеграция науки, образования и производства - основа реализации плана нации», Караганда, РК. - 2019. - С. 84-85

196. Palamarchuk, I.V. Synthesis and neurotropic activity of new 3-(arylmethyl)aminopyridine-2(1*H*)-one / I.V. Palamarchuk, Z.T. Shulgau, M.A. Kharitonova, I.V. Kulakov // Chem. Pap. - 2021. – V. 75. – P. 4729-4739.

197. Perruchas, S. A series of soluble, discrete homo and heteroleptic Ca(II) complexes of hexanuclear sulfidochloride rhenium clusters, [Ca(X)<sub>n</sub>(Y)<sub>m</sub>][Re<sub>6</sub>S<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub>], (n=6, m=0, X=DMF, THF, DMSO; n=4, m=3, X=MeCN, Y=THF, dioxane) and the 1D co-ordination polymer [Ca(MeCN)<sub>3</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(dioxane)<sub>2</sub>][Re<sub>6</sub>S<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub>]·(dioxane)(MeCN) / S. Perruchas, F. Simon, S. Uriel, N. Avarvari, K. Boubekour, P.J. Batail, // Organomet. Chem. - 2002. – V. 643. - P. 301-306.

198. Bratulescu, G. An Excellent Procedure for the Synthesis of Oxazolidin-2-ones / G. Bratulescu // Synthesis – 2007. – V. 20. - P. 3111-3112.

199. Паламарчук, И. В. Модификация 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов / И.В. Паламарчук, М.В. Мацукевич, И.В. Кулаков // Сагиновские чтения №11: Международная научно-практическая конференция «Интеграция науки, образования и производства - основа реализации плана нации», Караганда, РК. – 2019. - С. 127-129.

200. Паламарчук, И.В. Синтез новых третичных аминов на основе производных 3-(арилметил)аминопиридин-2(1*H*)-она / И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // IX Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва. - 2021 г. - С. 221.

201. Kulakov, I.V. Synthesis of the first representatives of thieno[3,2-*c*][1,7]naphthyridine derivatives based on 3-amino-6-methyl-4-(thiophen-2-yl)pyridin-2(1*H*)-one / I.V. Kulakov, M.V. Matsukevich, M.L. Levin, I.V. Palamarchuk, T.M. Seilkhanov, A.S. Fisyuk // Synlett – 2018. – V. 29. – № 13. – P. 1741-1744.

202. Паламарчук, И.В. Синтез, молекулярный докинг геморелогическая активность новых производных 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-она / И.В. Паламарчук, З.Т. Шульгау, Ш.Д. Сергазы, А.М. Жуликеева, Т.М. Сейлханова, И.В. Кулаков // ЖОХ. – 2022. – Т. 9. - № 9. – С. 1449-1463. [Palamarchuk, I.V. Synthesis, molecular docking, and hemorheological activity of new 4-(thien-2-yl)-3-aminopyridine-2(1*H*)-one derivatives / I.V. Palamarchuk, Z.T. Shulgau, S.D. Sergazy, A.M. Zhulikeeva, T.M. Seilkhanov, I.V. Kulakov // Russ. J. Gen. Chem. – 2022. – V. 92. – P. 1692–1705].

203. Cho, S-D. A One-Pot Synthesis of Pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-ones / S-D. Cho, Y.-D. Park, J.-J. Kim, S.-G. Lee, Ch. Ma, S.-Y. Song, W.-H. Joo, J.R. Falck, M. Shiro, D.-S. Shin, Y.-J. Yoon // J. Org. Chem. - 2003. –V. 68. - P.7918-7920.

204. Паламарчук И.В. Синтез N-производных алкалоидов цитизина, анабазина и сальсолина с фармакофорными циклами 3-аминопиридин-2(1*H*)-она и 5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина / И.В. Паламарчук, Д.Н. Огурцова, Т.М. Сеилханов, И.В. Кулаков // Журн. общ. химии. – 2019. – Т. 89, № 12. – С. 1895–1899. [Palamarchuk I.V. Synthesis of N-derivatives of cytisine, anabasine, and salsolinealkaloids with pharmacophore 3-aminopyridine-2(1*H*)-one and 5-methyl-7-phenyloxazole[5,4-*b*]pyridine cycles / I.V. Palamarchuk, D.N. Ogurtsova, T.M. Seilkhanov, I.V. Kulakov // Russ. J. Gen. Chem. – 2019. – V. 89. – №. 12. –P. 2487–2491].

205. Xu, D. A general and efficient synthesis of 2-substituted Oxazolopyridines. Synlett / D. Xu, X. Xu, Z. Liu, L.-P. Sun, Q. You // Synlett – 2009. – V. 7. - P. 1172-1174.

206. Шацаускас, А.Л. Синтез и фотофизические свойства продуктов взаимодействия 5-метил-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она с аминокислотами / А.Л. Шацаускас, Ю.А. Заблоцкий, С.А. Черненко, Т.Ю. Железнова, В.Ю. Шувалов, А.С. Костюченко, А.С. Фисюк // ХГС. – 2021. – Т. 57. - № 12. – С. 1212-1219. [Shatsauskas, A.L. Synthesis and photophysical properties of the products of the reaction of 5-methyl-7-phenyl[1,3]oxazolo[5,4-*b*]pyridin-2(1*H*)-one with amino acids / A.L. Shatsauskas, Y.A. Zablotskii, S.A. Chernenko, T.Yu. Zheleznova, V.Yu. Shuvalov, A.S. Kostyuchenko, A.S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Comp. – 2021. - V. 57. – P. 1212–1219].

207. Паламарчук, И.В. Синтез N-замещенных производных 2-аминометил-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина / И.В. Паламарчук, М.В. Мацукевич, И.В. Кулаков, Т.М. Сейлханов, А.С. Фисюк // ХГС. – 2019. – Т. 58. - № 8. – С. 788-791. [Palamarchuk, I.V. Synthesis of N-substituted 2-aminomethyl-5-methyl-7-phenyloxazolo[5,4-*b*]pyridines / I.V. Palamarchuk, M.V. Matsukevich, I.V. Kulakov, T.M. Seilkhanov, A.S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – V. 55. – № 8. – P. 788-791].

208. Паламарчук, И. В. Синтез 1,2-бис(5-метил-7-фенилоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-2-ил)этана / И.В. Паламарчук, З.Т. Шульгау, И.В. Кулаков // MOSM 2019: III Межд. конф-я

«Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов», Екатеринбург. - 2019. - С. уд-21.

209. Shatsauskas, A. L. Rearrangement of 7-Aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines to Benzo[*c*][1,7]naphthyridine-4(3H)-ones and Thieno[3,2-*c*][1,7]naphthyridine-6(7H)-ones / A.L. Shatsauskas, T.E. Mamonova, A.J. Stasyuk, S.A. Chernenko, P.A. Slepukhin, A.S. Kostyuchenko, A.S. Fisyuk // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. - № 15. – P. 10072–10082.

210. Marceau, P. Nickel on graphite used as coupling reagent for benzyl chloride / P. Marceau, F. Beguin, G. Guillaumet // *J. Organomet. Chem.* – 1988. - V. 342. - P. 137 – 141.

211. Palamarchuk, I. V. A New Method for Obtaining Carboxylic Derivatives of Oxazolo[5,4-*b*]pyridine Based on 3-Aminopyridine-2(1*H*)-ones / I.V. Palamarchuk, I.V. Kulakov // *Eurasian J. Chem.* – 2024. – V. 29. – P. 32-44.

212. Fraser, J. Synthesis of 2'-hydroxyoxazolo(4' : 5'-2 : 3)pyridine and related compounds / J. Fraser, E. Tittensor // *J. Chem. Soc.* – 1957. – P. 4625–4627.

213. Мацукевич, М. В. Синтез 2,6-бисоксазоло[5,4-*b*]пиридинов с. 185-187 / М.В. Мацукевич // ФМХ ОмГУ 2017: сборник статей V региональной конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых по физике, математике и химии, Омск. - 2017. – С.185-187.

214. Паламарчук, И. В. Люминесцентные свойства производных 2,6-бисоксазоло[5,4-*b*]пиридинов / И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // Сагиновские чтения №14: Международная научно-практическая конференция «Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации», Караганда, РК. – 2022. – С. 488-490.

215. Palamarchuk, I.V. Design, synthesis, spectroscopic characterization, computational analysis, and in vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase evaluation of 3-aminopyridin-2(1*H*)-one based novel monothiooxamides and 1,3,4-thiadiazoles / I.V. Palamarchuk, Z.T. Shulgau, A.Y. Dautov, S.D. Sergazy, I.V. Kulakov // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. -V. 20. -P. 8962-8976.

216. Krasavin, M. Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold / M. Krasavin, A. Lukin, N. Zhurilo, A. Kovalenko, I. Zahanich, S. Zozulya, D. Moore, I.G. Tikhonova // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. -V. 24. - № 13. -P. 2954-2963.

217. Krasavin, M. Continued SAR exploration of 1,2,4-thiadiazole-containing scaffolds in the design of free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists / M. Krasavin, A. Lukin, A. Bakholdina, N. Zhurilo, O. Onopchenko, P. Borysko, S. Zozulya, D. Moore, I.G. Tikhonova // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 140. -P. 229-238.

218. Krasavin, M. Novel agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40) based on 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanoic acid scaffold / M. Krasavin, A. Lukin, N. Zhurilo, A. Kovalenko, I. Zahanich, S. Zozulya // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. -V. 31. - № 6. - P. 1404-1410.

219. Shulgau, Z. Synthesis, Computational Study, and In Vitro  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Action of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives of 3-Aminopyridin-2(1*H*)-ones / Z. Shulgau, I.V. Palamarchuk, S. Sergazy, A. Urazbayeva, Y. Ramankulov, I.V. Kulakov // *Pharmaceuticals* – 2024. – V. 17. – P. 377–391.
220. Liang, T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups / T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter // *Angew. Chem.* – 2013. – V. 52. – P. 8214–8264.
221. Furet, P. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation / P. Furet, V. Guagnano, R.A. Fairhurst, P. Imbach-Weese, I. Bruce, M. Knapp, C. Fritsch, F. Blasco, J. Blanz, R. Aichholz, J. Hamon, D. Fabbro, G. Caravatti // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. - № 13. – P. 3741–3748
222. Furet, P. Discovery of NVP-BYL719 a Potent and Selective Phosphatidylinositol-3 Kinase Alpha Inhibitor / P. Furet, V. Guagnano, R.A. Fairhurst, P. Imbach-Weese, I. Bruce, M. Knapp, C. Fritsch, F. Blasco, J. Blanz, R. Aichholz, J. Hamon, D. Fabbro, G. Caravatti // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – P. 11961–11968.
223. Панарина, К.А. Синтез новых производных 1,3,4-тиадиазола на основе 3-аминопиридола / К.А. Панарина, И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // Сагиновские чтения №14: Международная научно-практическая конференция «Интеграция науки, образования и производства - основа реализации плана нации», Караганда, РК. - 2022. - С. 491-493
224. Киринос С.А. Окислительная циклизация *N*-(2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевин до 7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-аминов / С. А. Киринос, А. Л. Шацаускас, Т. Ю. Железнова, В. Ю. Шувалов, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк // *Изв. Акад. наук. Сер. Хим.* – 2024. – Т. 73, № 7. – С. 1546–1555. [Kirnosov S.A. Oxidative cyclization of *N*-(2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)thioureas to 7-phenyloxazolo[5,4-*b*]pyridin-2-amines / S.A. Kirnosov, A.L. Shatsauskas, T.Yu. Zheleznova, V.Yu. Shuvalov, A.S. Kostyuchenko, A.S. Fisyuka // *Russ. Chem. Bull.* – 2024. – V. 73. – № 7. – P. 2004-2013].
225. Shulgau, Z. Synthesis, Computational Study, and In Vitro  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Action of Thiourea Derivatives Based on 3-Aminopyridin-2(1*H*)-Ones / Z. Shulgau, I. Palamarchuk, S. Sergazy, A. Urazbayeva, A. Gulyayev, Y. Ramankulov, I. Kulakov // *Molecules* – 2024. – V. 29. - P. 3627-3641.
226. Паламарчук И.В. Синтез тиомочевинных производных на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она / И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // X Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва. – 2023. – С. 210.
227. Кулаков И.В. Синтез и кристаллическая структура  $\beta$ -*N*-(5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-2-ил)изоникотиногидразида / И.В. Кулаков, Д.М. Турдыбеков, О.А. Нуркенов, Г.М. Исабаева, А.С. Махмутова, К.М. Турдыбеков, С.Д. Фазылов // *Химия*

гетероциклических соединений. – 2009. – № 9. – С. 1395–1399. [Kulakov, I.V. Synthesis and crystal structure of  $\beta$ -n-(5-methyl-4-oxo-5,6-dihydro-1,3-thiazin-2-yl)isonicotinohydrazide / I.V. Kulakov, D.M. Turdybekov, O.A. Nurkenov, G.M. Issabaeva, A.S. Makhmutova, K.M. Turdybekov, S.D. Fazylov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – V. 45. – № 9. – P. 1117-1120].

228. Паламарчук, И.В. Исследование циклизации тиомочевинных производных на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она в замещенные оксазоло[5,4-*b*]пиридина и 1,3-тиазолидин-4-она / И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // VII Всероссийская студенческая конференция с международным участием «Химия нитросоединений и аминокислот», Санкт-Петербург. - 2024. – С. 79-80.

229. Lengauer T. Computational methods for bimolecular docking / T. Lengauer, M. Rarey // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1996. – V. 6. – P. 402-406.

230. Kitchen, D.B. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, J. Bajorath // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2004. – V. 3. – P. 935-949.

231. Butler, C.F. Key Mutations Alter the Cytochrome P450 BM3 Conformational Landscape and Remove Inherent Substrate Bias / C.F. Butler, C. Peet, A.E. Mason, M.W. Voice, D. Leys, A.W. Munro // J. Biol. Chem. – 2013. - V. 288. - № 35. – P. 25387-25399.

232. Tagami, T. Molecular Basis for the Recognition of Long-chain Substrates by Plant  $\alpha$ -Glucosidases / T. Tagami, K. Yamashita, M. Okuyama, H. Mori, M. Yao, A. Kimura // J. Biol. Chem. – 2013. – V. 288 – P. 19296–19303.

233. Maurus, R. Alternative Catalytic Anions Differentially Modulate Human  $\alpha$ -Amylase Activity and Specificity / R. Maurus, A. Begum, L.K. Williams, J.R. Fredriksen, R. Zhang, S.G. Withers, G.D. Brayer // Biochemistry – 2008. - V. 47. – P. 3332-3344.

234. Srivastava, A. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 / A. Srivastava, J. Yano, Y. Hirozane, G. Kefala, F. Gruswitz, G. Snell, W. Lane, A. Ivetac, K. Aertgeerts, J. Nguyen, A. Jennings // Nature – 2014. - V. 513. – P. 124-127.

235. Veber, D.F. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, K.D. Kopple // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45. – P. 2615–2623.

236. Lipinski, C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / C.A. Lipinski // Drug Discov. Today Technol. – 2004. – V. 1. – P. 337-341.

237. Lipinski, C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – V. 23. – P. 3–25.

238. Molinspiration Cheminformatics [Электронный ресурс]. / Molinspiration // Bratislava University. - 1986. – Режим доступа: <https://molinspiration.com/>.
239. Lorthiois, E. Structure-Based Design and Preclinical Characterization of Selective and Orally Bioavailable Factor XIa Inhibitors: Demonstrating the Power of an Integrated S1 Protease Family Approach / E. Lorthiois, J. Roache, D. Barnes-Seeman, E. Altmann, U. Hassiepen, G. Turner, R. Duvadie, V. Hornak, R.G. Karki, N. Schiering, W.A. Weihofen, F. Perruccio, A. Calhoun, T. Fazal, D. Dedic, C. Durand, S. Dussauge, K. Fettis, F. Tritsch, C. Dentel, A. Druet, D. Liu, L. Kirman, J.Lachal, K. Namoto, D. Bevan, R. Mo, G. Monnet, L. Muller, R.Zessis, X. Huang, L. Lindsley, T. Currie, Y.-H. Chiu, C. Fridrich, P. Delgado, S. Wang, M. Hollis-Symynkywicz, J. Berghausen, E. Williams, H. Liu, G. Liang, H.Kim, P. Hoffmann, A. Hein, P. Ramage, A. D'Arcy, S. Harlfinger, M. Renatus, S. Ruedisser, D. Feldman, J. Elliott, R. Sedrani, J. Maibaum, C.M. Adams // *J. Med. Chem.* - 2020. - V. 63. - № 15. - P. 8088-8113.
240. Brand-Williams, W. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity / W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset // *Lebensm. Wiss. Technol.* – 1995. - V. 28. - P. 25–30.
241. Miller, N.J. A Novel Method for Measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates / C.A. Rice-Evans, M.J. Davies, V. Gopinathan, A. Milner // *Clin. Sci.* - 1993. -V. 84. -P. 407-412.
242. Üstün, T. B. Global burden of depressive disorders in the year 2000 / T.B. Üstün, J. L. Ayuso-Mateos, S. Chatterji, C. Mathers, C.J.L. Murray // *BJPsych.* – 2004. – V. 184. – P. 386–392.
243. Spijker, J. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) / J. Spijker, R. Graaf, R.V. Bijl, A.T. Beekman, J. Ormel, W.A. Nolen // *Acta. Psychiatr. Scand.*.. – 2004. – V. 110. – P. 208–214.
244. Kessler, R.C. The costs of depression / R.C. Kessler // *Psychiatr Clin. North Am.* – 2012. – V. 35. - P. 1–14.
245. Kessler, R.C. The epidemiology of depression across cultures / R.C. Kessler, E.J. Bromet // *Annu. Rev. Public. Health.* – 2013. – V. 34. – P. 119–138.
246. Costal, B. Exploration of mice in a black and white test box: validation as a model of anxiety / B. Costal, B.J. Jones, M.E. Kelly, R.J. Naylor, D.M. Tomkins // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1989. – V. 32. -P. 777–785.
247. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятыч, А.Н. Васильев, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, В.К. Рамн Лепяхин, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов, С.Н. Орехов, И.В. Сакаева, Д.Б. Утешев, А.Н. Яворский // М: Гриф и К. - 2012. – С. 746-758.
248. Porsolt, R.D. Animal model of depression / R.D. Porsolt // *Biomedicine* – 1979. – V. 30. – P. 139–140.

249. Pizzino, G. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, F. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – V. 2017. – P. 8416763-8416775.
250. Parcheta, M. Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties / M. Parcheta, R. Świsłocka, S. Orzechowska, M. Akimowicz, R. Choińska, W. Lewandowski // *Materials* - 2021. – V. 14. – P. 1984-2007
251. Li, Y. Thiadiazole-a promising structure in medicinal chemistry / Y. Li, J. Geng, Y. Liu, S. Yu, G. Zhao // *Chem. Med. Chem.* – 2013. – V. 8. – P. 27-41.
252. Janowska, S. Cytotoxic properties of 1,3,4- thiadiazole derivatives—a review / S. Janowska, A. Paneth, M. Wujec // *Molecules* – 2020. – V. 25. – P. 4309-4350.
253. Telagari, M. In-vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of *Adiantum caudatum* Linn. and *Celosia argentea* Linn. extracts and fractions / M. Telagari, K. Hullatti // *Indian J. Pharmacol.* – 2015. – V. 47. - № 4. – P. 425– 429.
254. Sahu, S. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of 1, 3, 4-Thiadiazole Analogues for Potential Scaffold / S. Sahu, T. Sahu, G. Kalyani, B. Gidwani // *J. Pharmacopuncture* – 2021. – V. 24. – P. 32-40.
255. Паламарчук, И.В. Синтез и антимикробная активность новых производных 1,3,4-тиадиазола. / И.В. Паламарчук, И.В. Кулаков // Сборник материалов VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена», Санкт-Петербург. - 2023.
256. Glomb, T. Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. / T. Glomb. P. Świątek // *Int. J. Mol. Sci.* - 2021. - V. 22. – P. 6979-7001.
257. Муравьев, А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / А.В. Муравьев, С.В. Чепоров – Ярославль, Россия: ЯГПУ, 2009. – 178 с.
258. Люсов, В.А. Роль гемостаза и реологии крови в патогенезе ишемической болезни сердца / В.А. Люсов, Ю.Б. Белоусов // *Кардиология* – 1986. – № 5. – С. 8-14.
259. Плотников, М.Б. Метод отбора лекарственных веществ, влияющих на реологические свойства крови *in vitro* / М.Б. Плотников, А.А. Колтунов, О.И. Алиев // *Экспериментальная и клиническая фармакология* – 1996. – № 6. – С. 57-58.
260. G.M. Sheldrick, SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
261. Trott, O. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A.J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2010. – V. 31. – P. 455–461.

262. RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) [Электронный ресурс]. / RCSB PDB // RCSB PDB. – 2003. – Режим доступа: <https://www.rcsb.org/>

263. Morris, G.M. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson // *Comp. Chem.* – 2009. – V. 16. – P. 2785–2791.

264. Discovery Studio 2015: Dassault Systemes BIOVIA, Discovery Studio Modelling Environment, Release 4.5, San Diego: Dassault Systemes.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

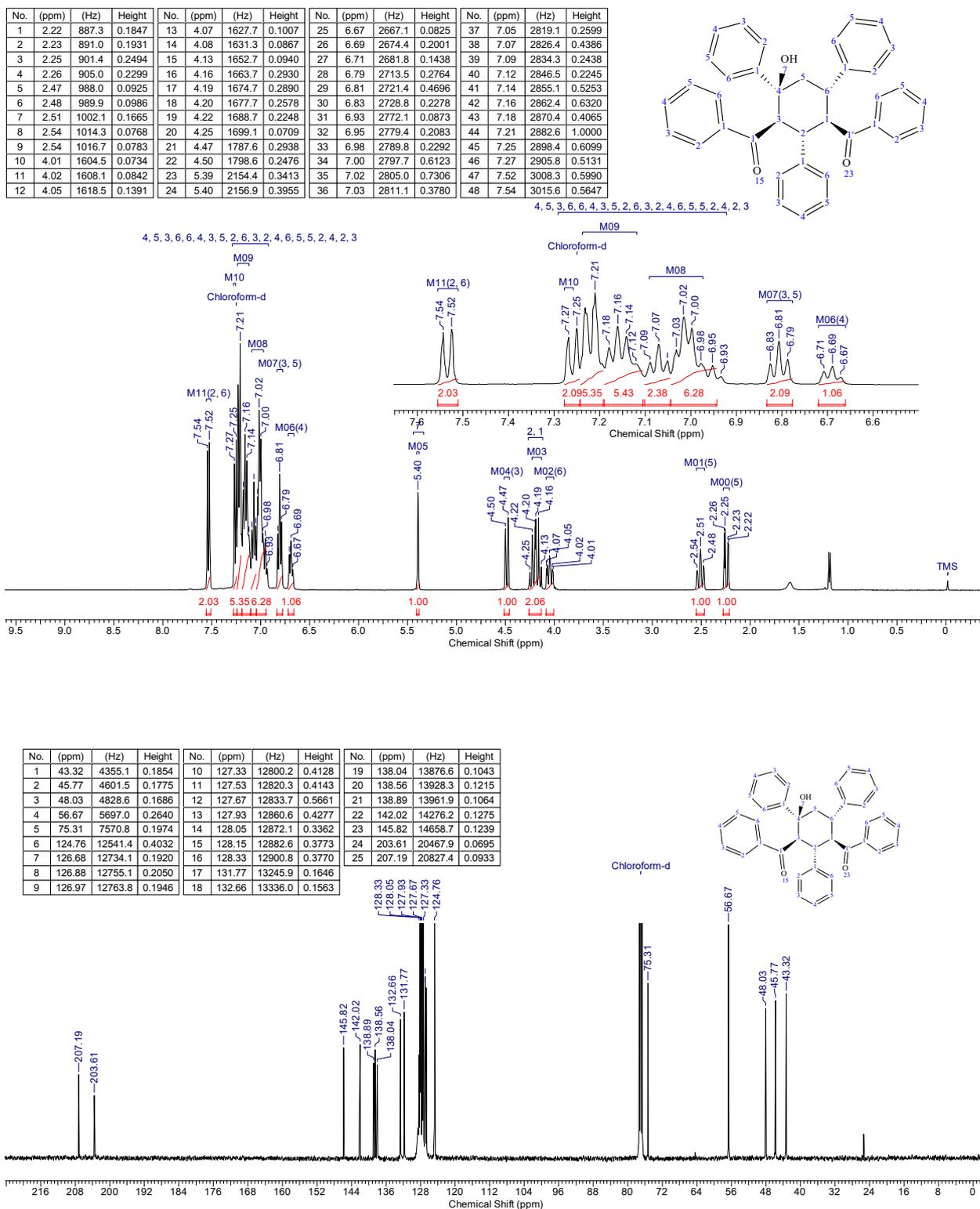
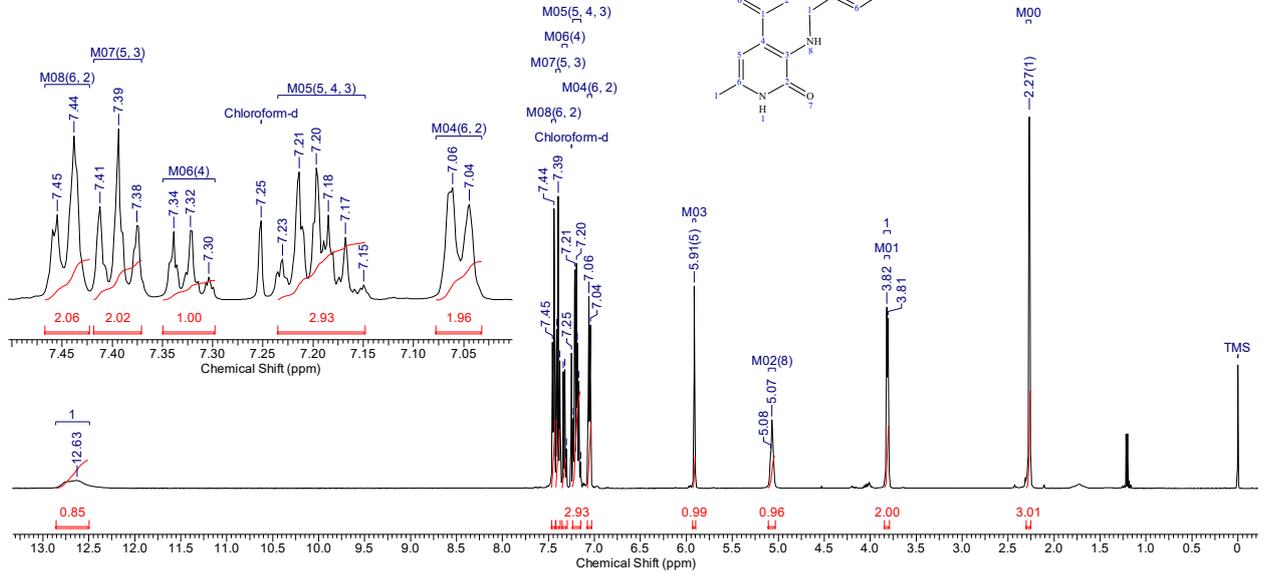


Рисунок А.1 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр ((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-гидрокси-2,4,6-трифенилциклогексан-1,3-диил)бис(фенилметанона) (2.2)

No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	2.27	907.0	1.0000	9	7.15	2858.3	0.0397	17	7.32	2927.2	0.1827
2	3.81	1521.6	0.2615	10	7.17	2865.6	0.1648	18	7.34	2934.0	0.1794
3	3.82	1527.7	0.2785	11	7.18	2872.3	0.2235	19	7.38	2948.6	0.1959
4	5.07	2026.4	0.1051	12	7.20	2877.2	0.3465	20	7.39	2955.9	0.4495
5	5.08	2031.9	0.0556	13	7.21	2883.9	0.3364	21	7.41	2963.3	0.2449
6	5.91	2363.9	0.3116	14	7.23	2890.6	0.1077	22	7.44	2973.6	0.4307
7	7.04	2816.2	0.2511	15	7.25	2899.2	0.2081	23	7.45	2980.3	0.2246
8	7.06	2822.9	0.2953	16	7.30	2919.9	0.0605	24	12.63	5048.8	0.0116



No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	18.22	1833.7	0.3822	9	128.34	12914.0	0.9460
2	49.91	5022.5	-0.4030	10	132.18	13300.7	-0.2845
3	110.59	11128.0	0.3131	11	132.61	13344.0	-0.2517
4	126.48	12726.7	0.4216	12	132.92	13375.3	-0.3327
5	127.27	12806.5	1.0000	13	139.05	13991.7	-0.3206
6	127.62	12841.2	0.3259	14	139.95	14081.9	-0.3455
7	128.04	12883.7	0.9657	15	160.25	16124.5	-0.2873
8	128.25	12904.5	0.8611				

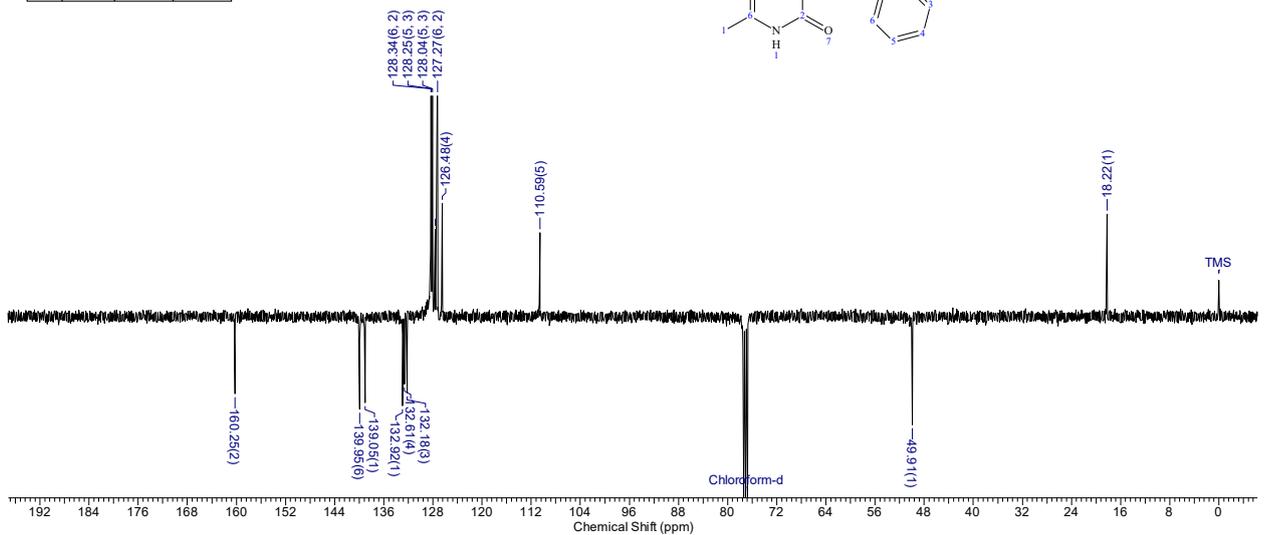


Рисунок А.2 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**2.6a**)

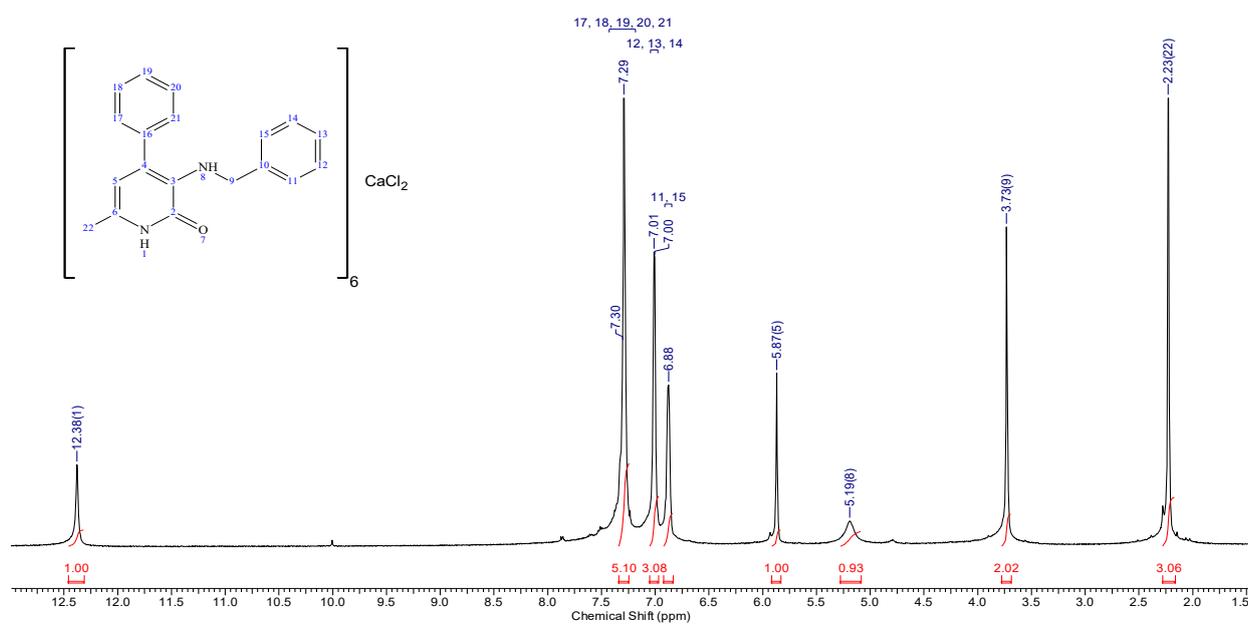


Рисунок А.3 – <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) ЯМР спектр гексакис[3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он]-кальций хлорида (**2.6a'**).

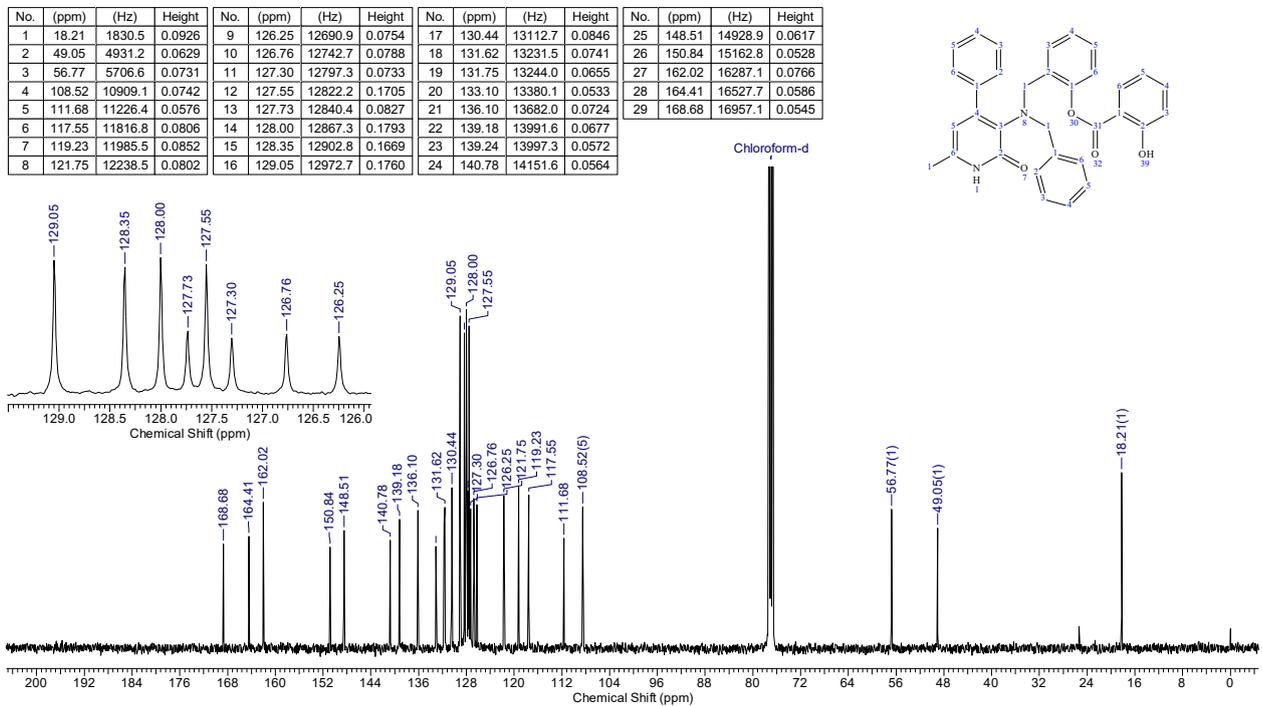
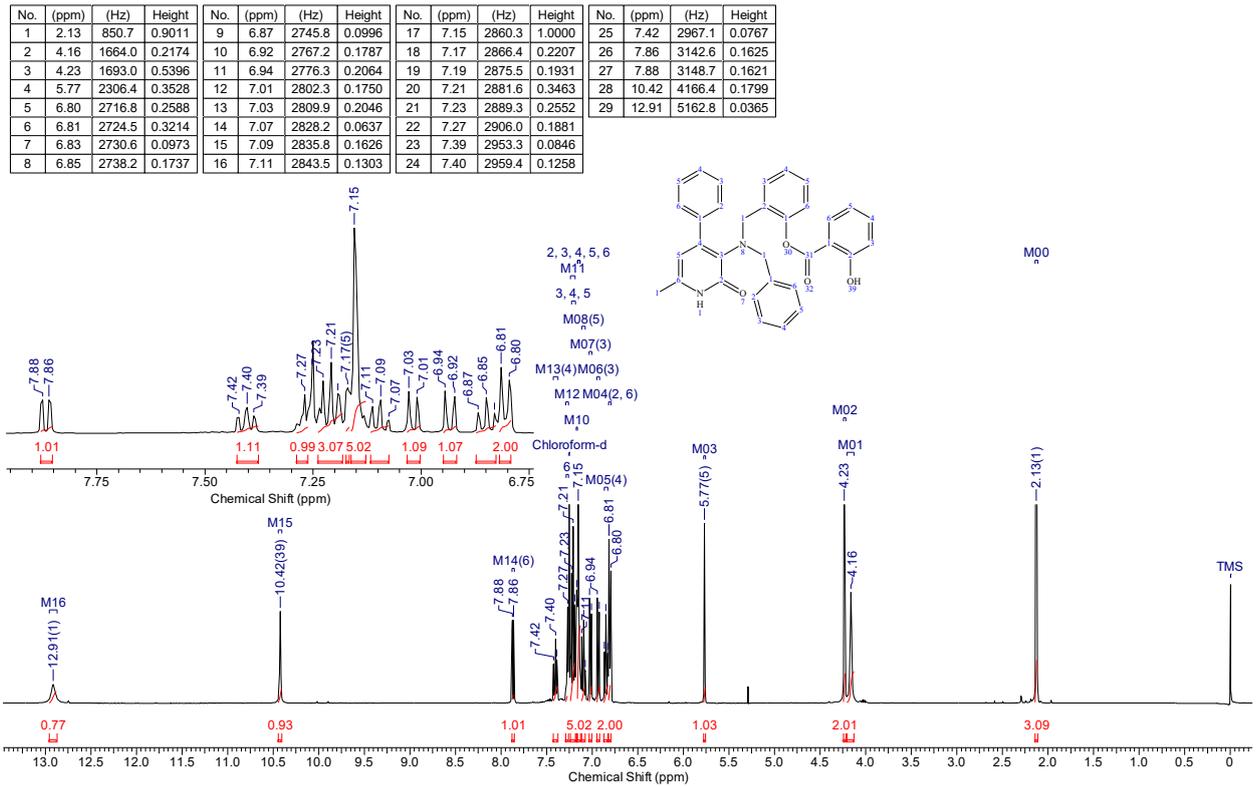


Рисунок А.4 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 2-((Бензил(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино)метил)фенил 2-гидроксибензоата (2.9)

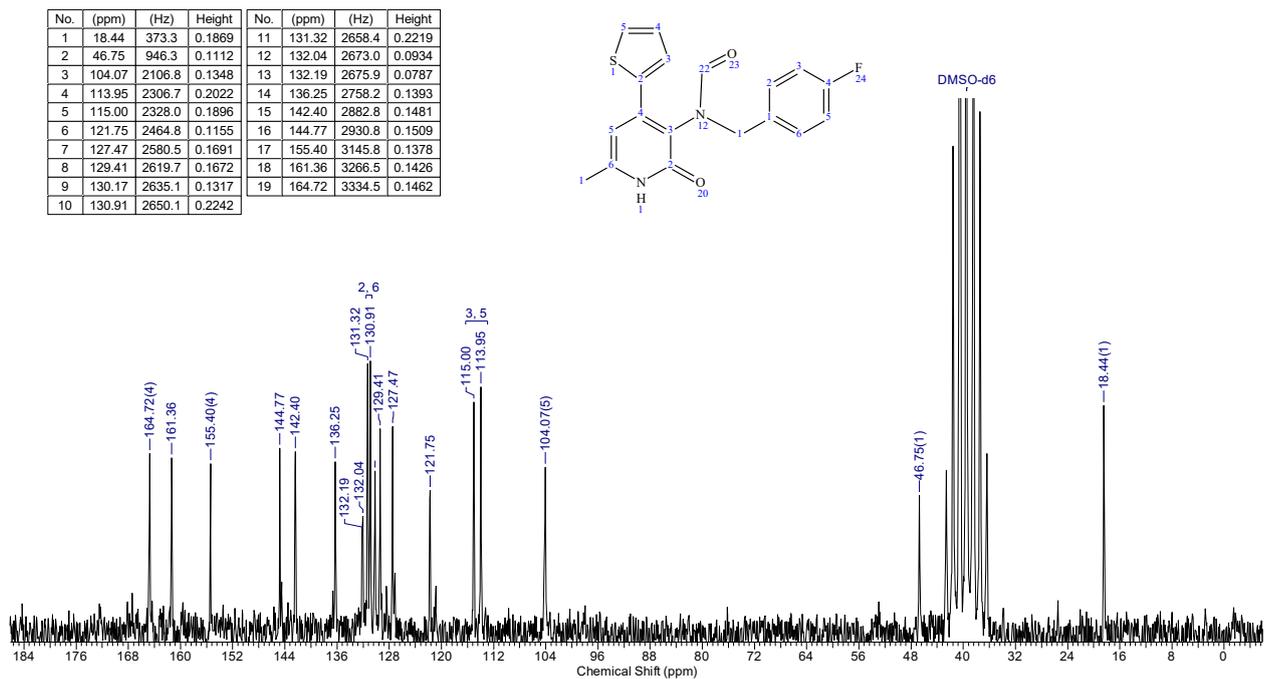
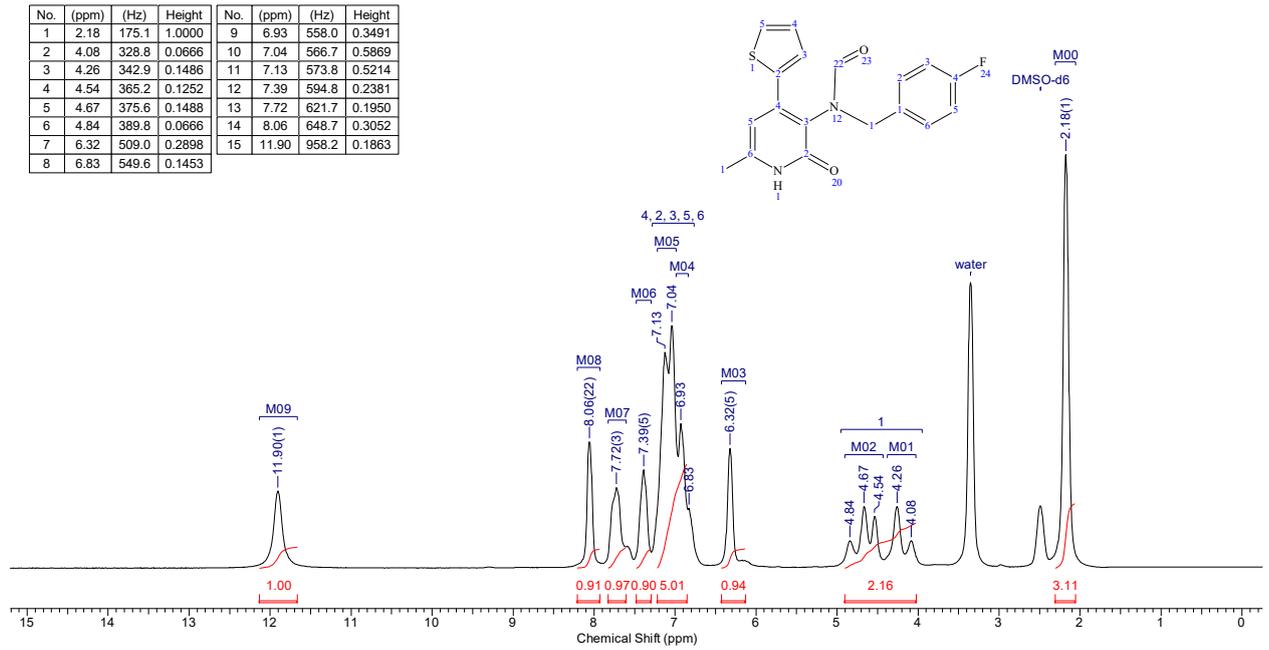


Рисунок А.5 –  $^1\text{H}$  (81 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (20 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр *N*-(4-фторбензил)-*N*-(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)формамида (**2.12k**).

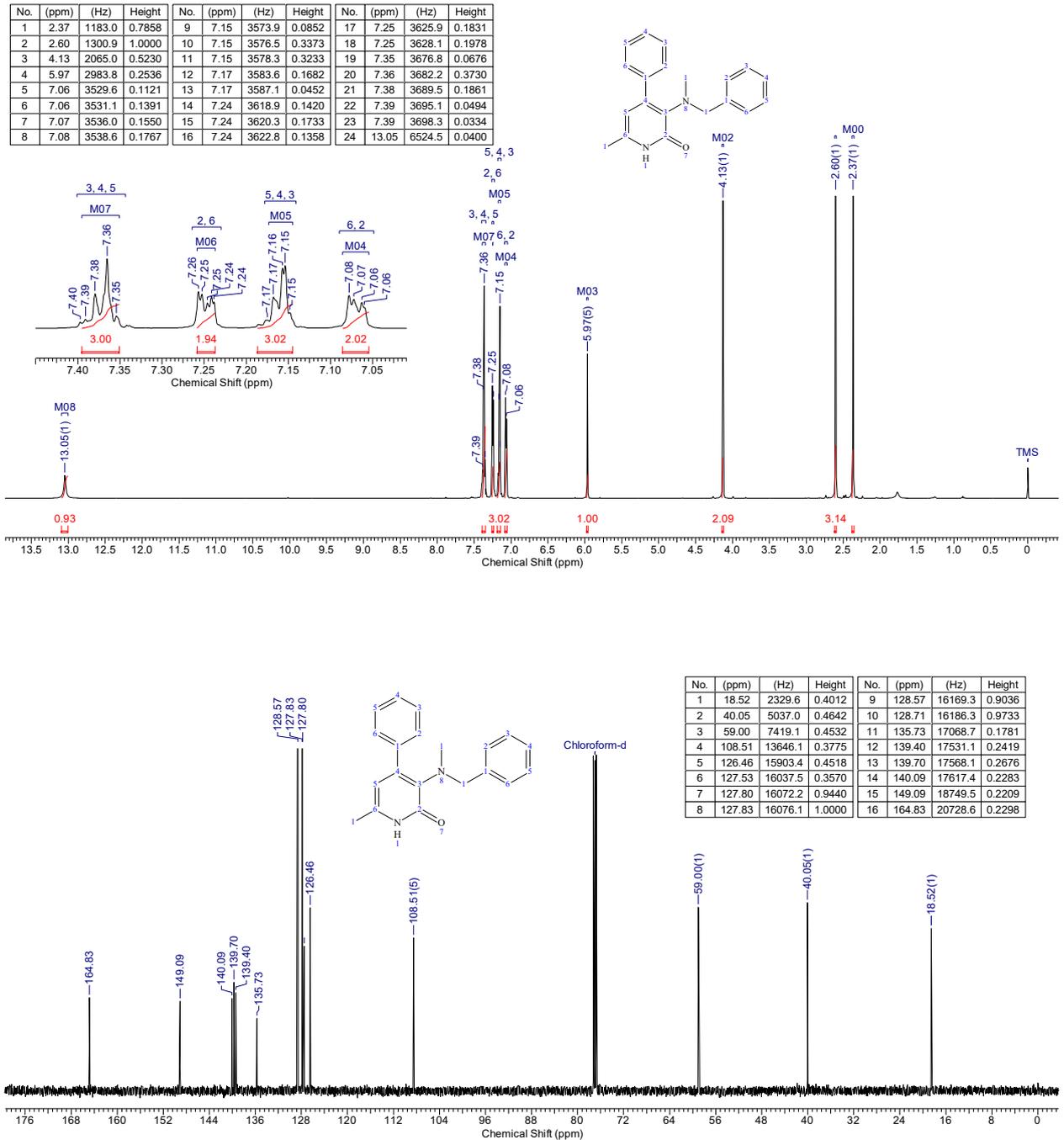
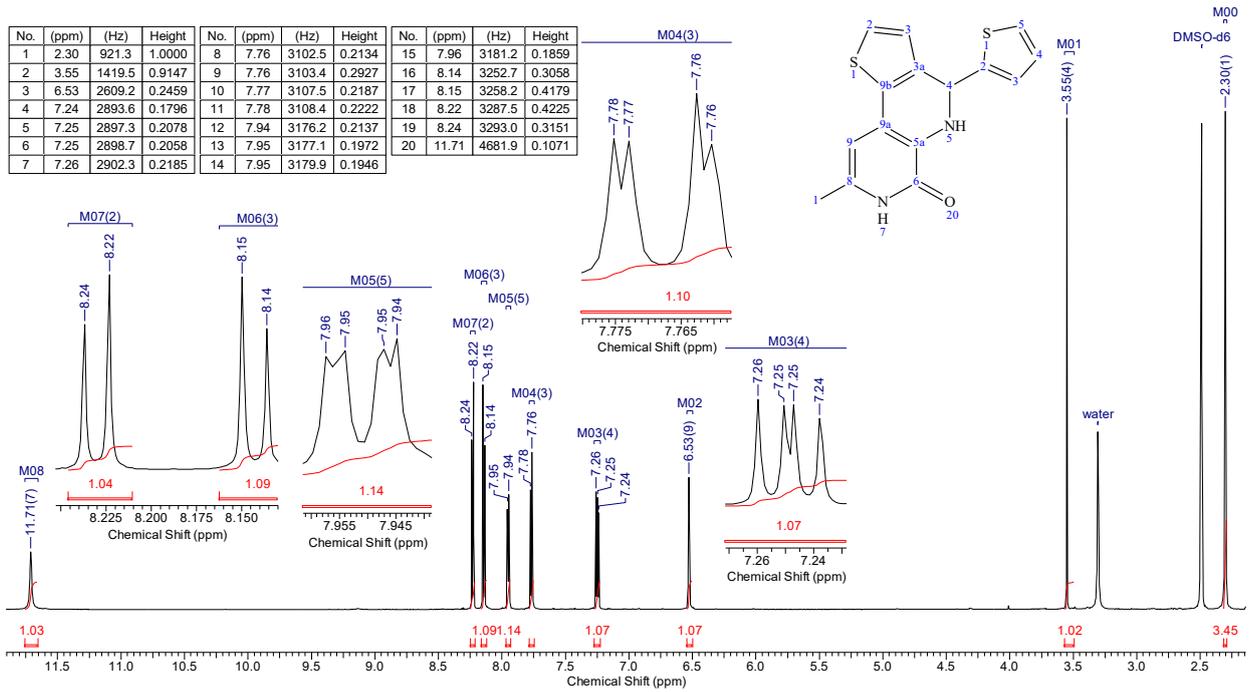


Рисунок А.6 –  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 3-(бензил(метил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (2.13a)



No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	18.67	1876.5	0.0529	9	133.01	13370.4	0.0320
2	66.29	6664.0	0.0220	10	133.22	13392.5	0.0237
3	97.95	9846.2	0.0342	11	141.81	14255.1	0.0369
4	124.00	12464.7	0.0396	12	143.64	14439.1	0.0277
5	127.67	12833.7	0.0519	13	143.74	14449.7	0.0317
6	128.29	12896.0	0.0379	14	145.26	14602.1	0.0238
7	129.16	12984.2	0.0756	15	160.72	16156.7	0.0347
8	132.18	13287.0	0.0411				

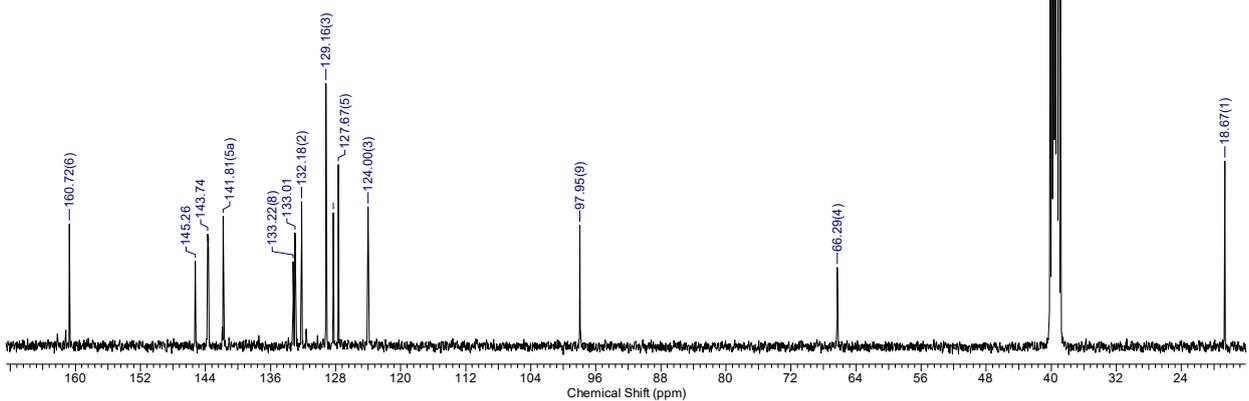


Рисунок А.7 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 8-Метил-4-(тиофен-2-ил)-5,7-дигидротиено[3,2- $c$ ][1,7]нафтиридин-6(4 $H$ )-она (**2.16d**)

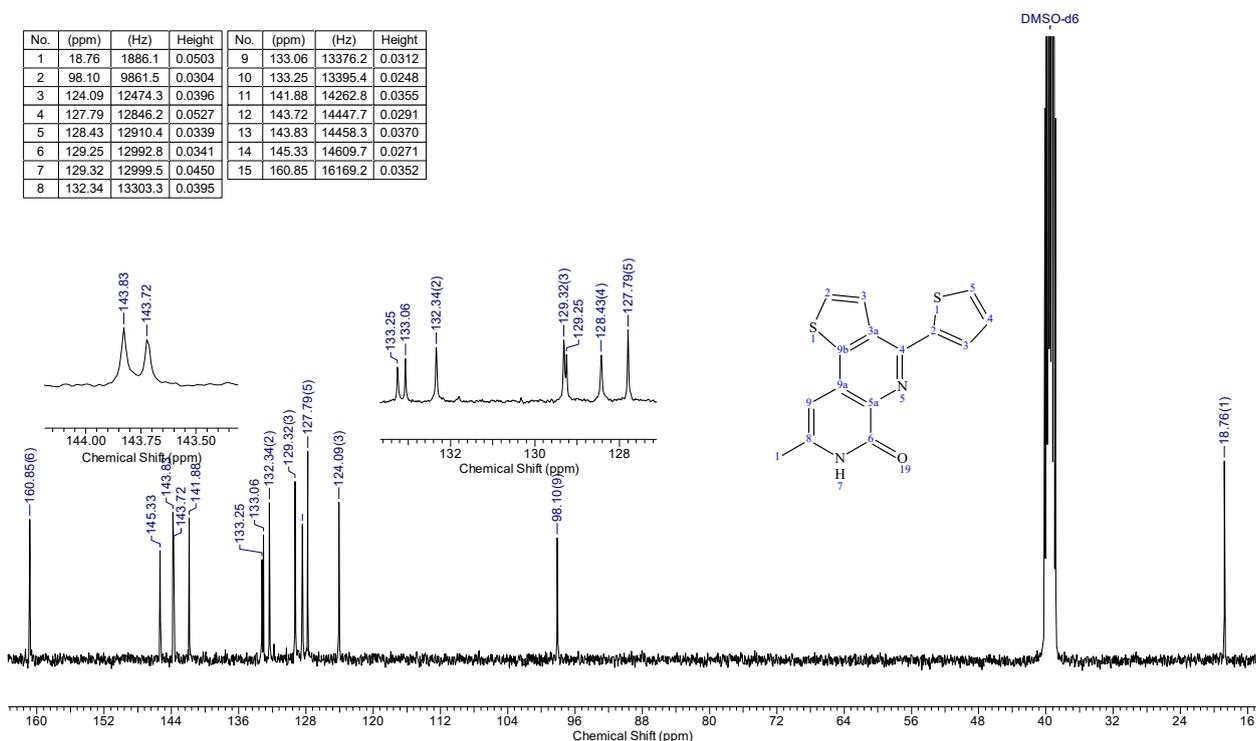
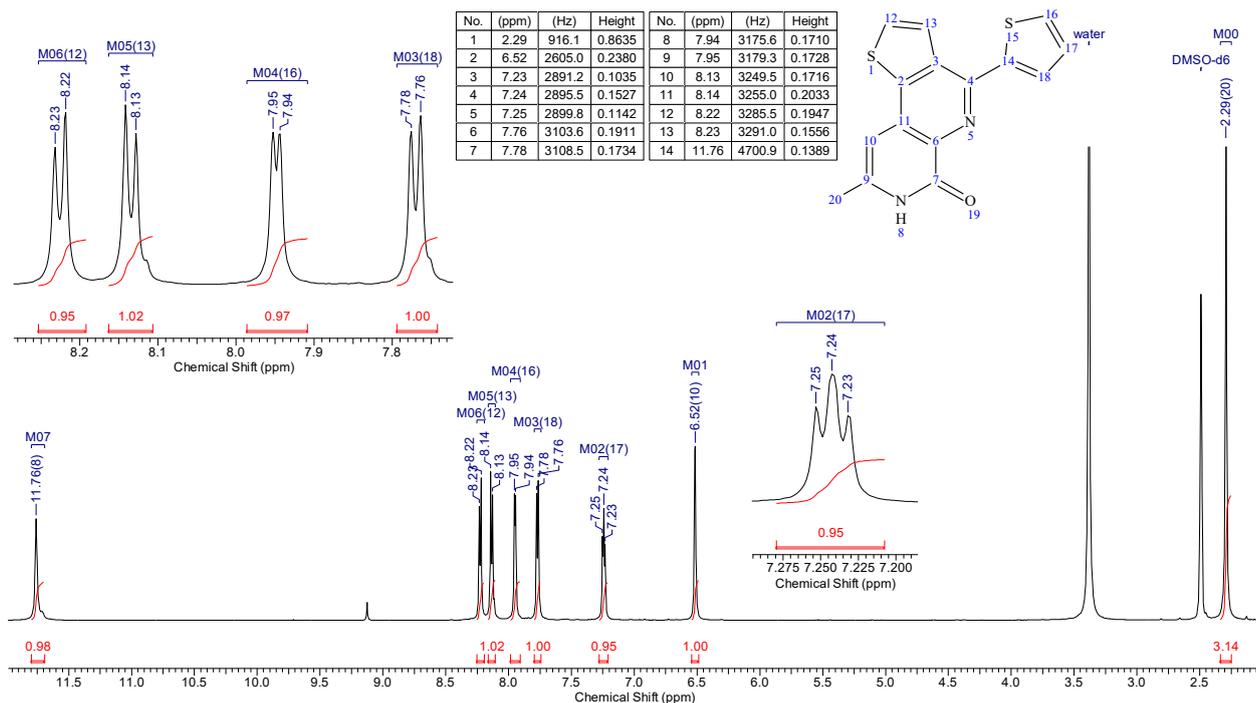


Рисунок А.8 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 8-метил-4-(тиофен-2-ил)тиено[3,2- $c$ ][1,7]нафтиридин-6(7H)-она (**2.17d**)

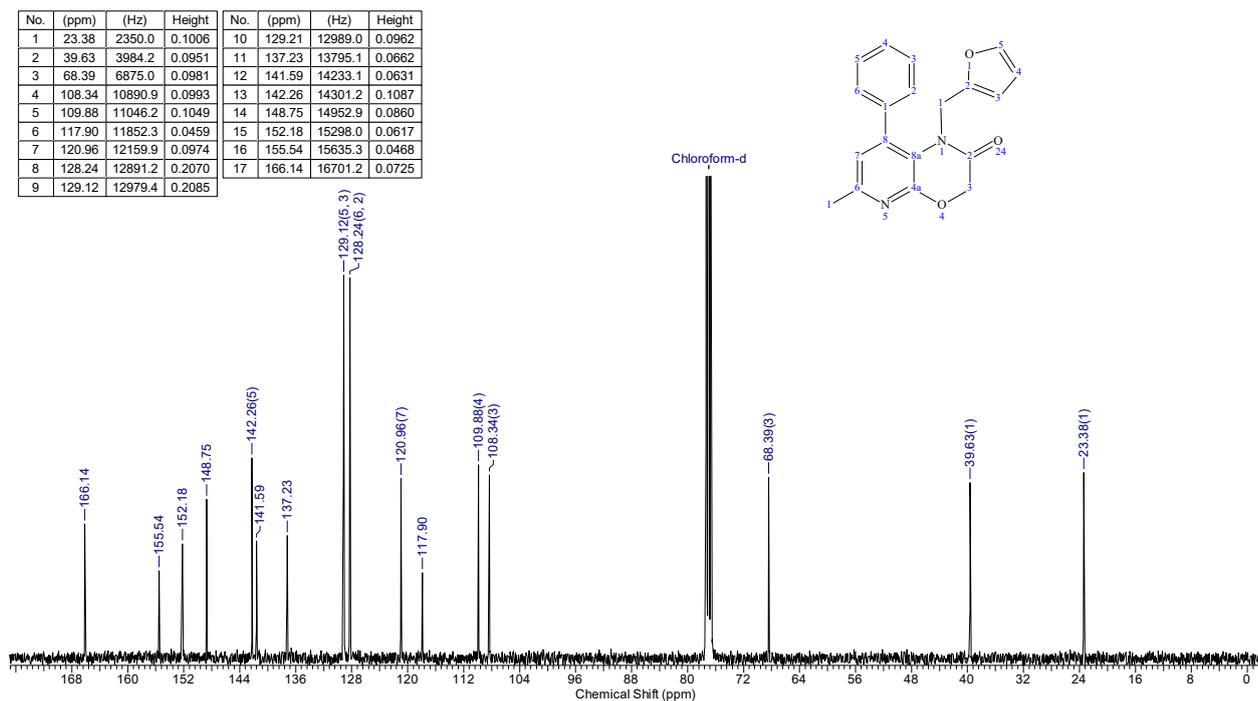
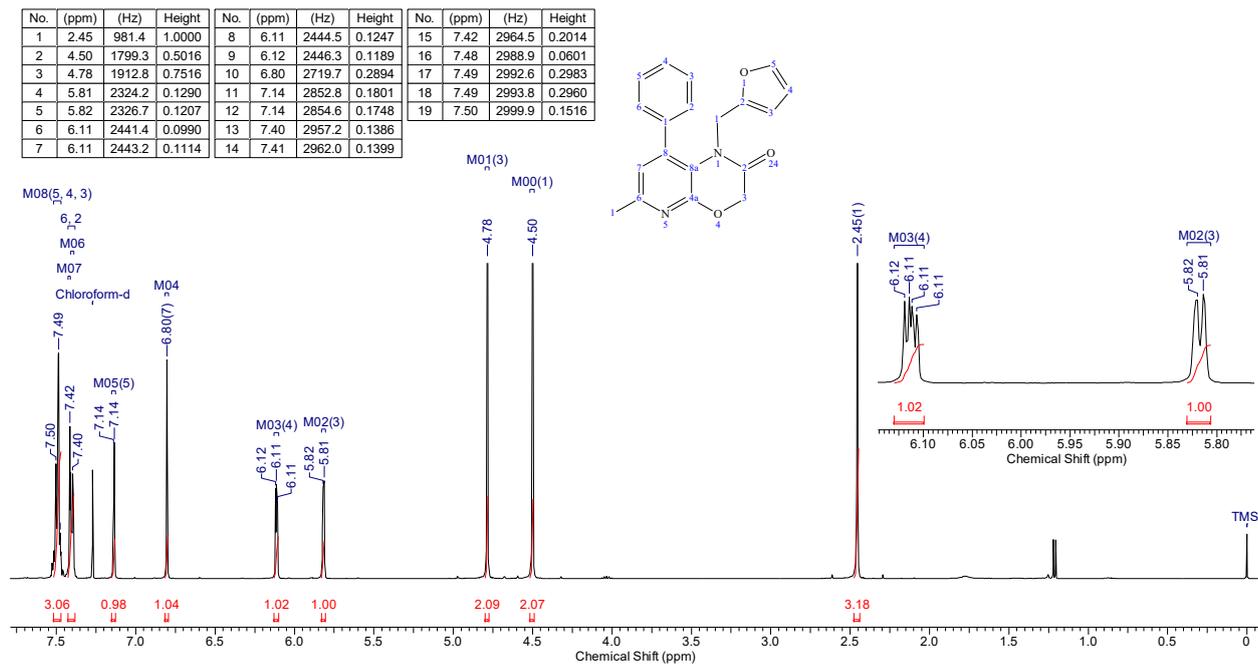


Рисунок А.9 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 1-(фуран-2-илметил)-6-метил-8-фенил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-она (**2.21c**)

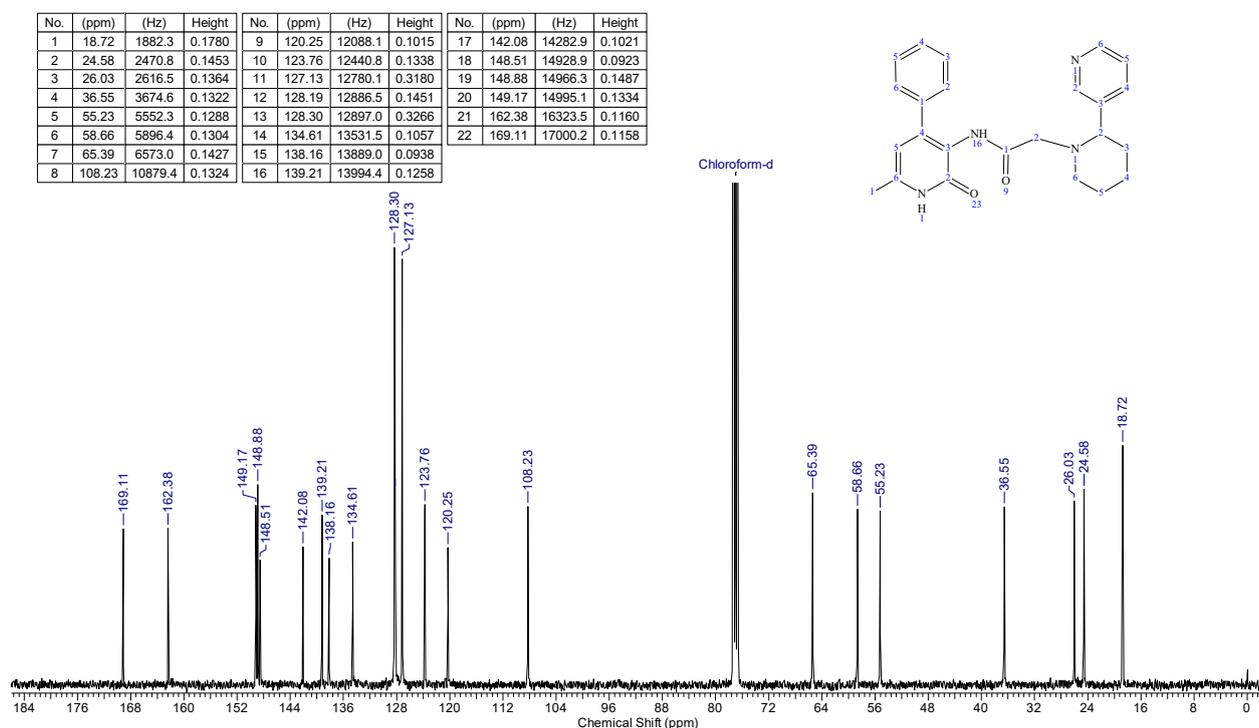
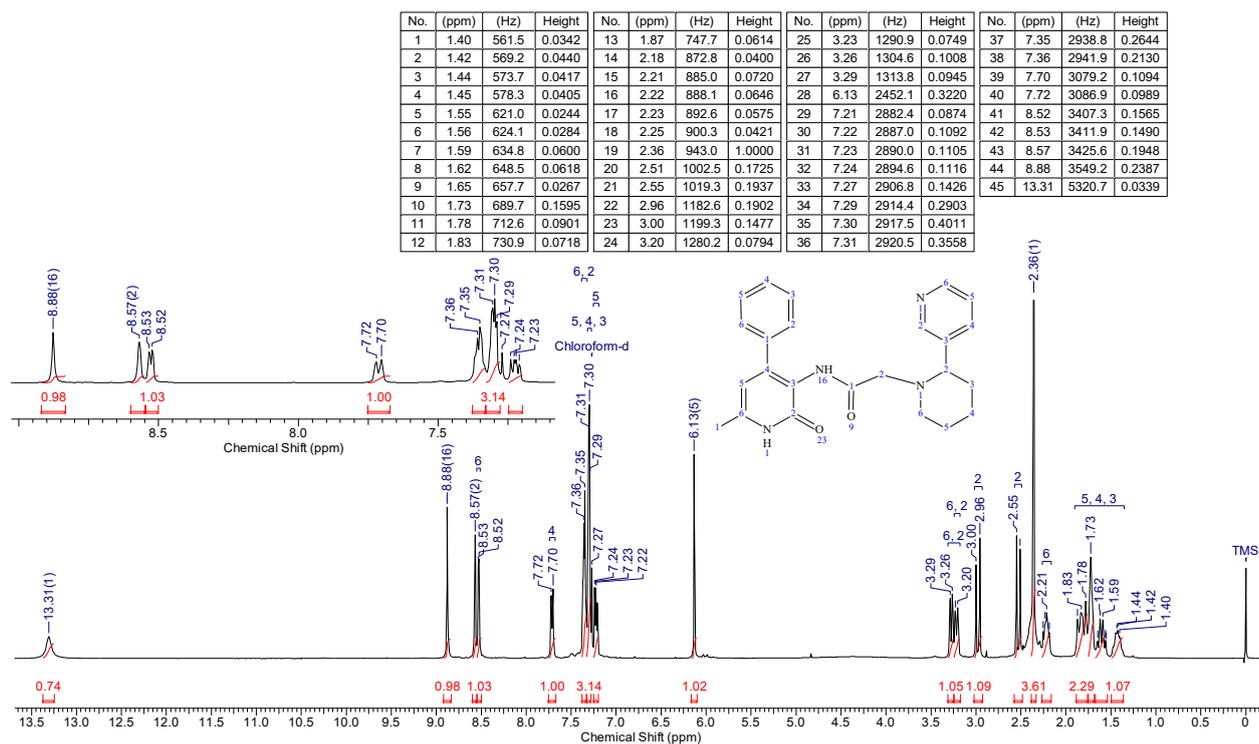


Рисунок А.10 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр *N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (**2.22b**).

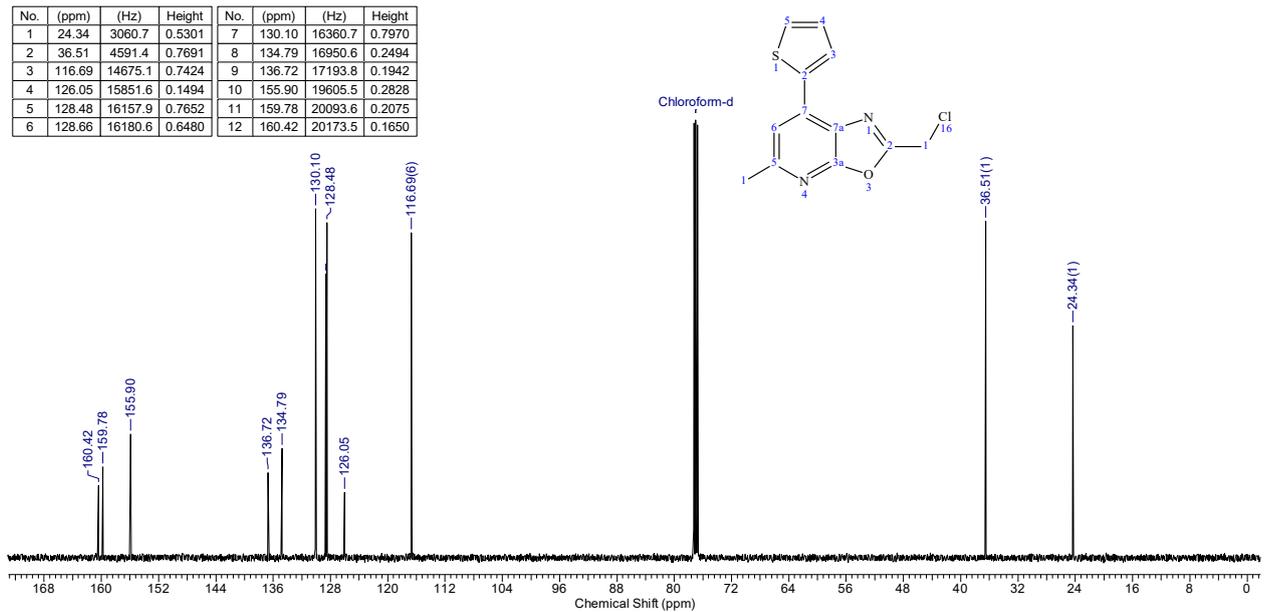
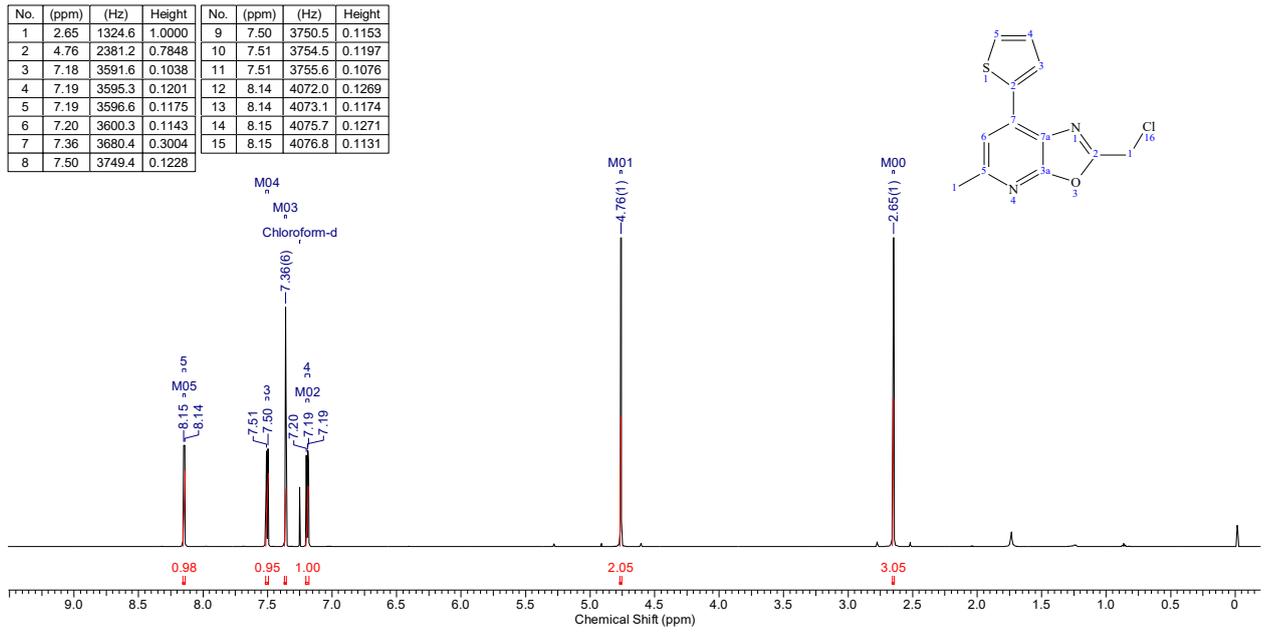


Рисунок А.11 –  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 5-Метил-7-(тиофен-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]-2-хлорметилпиридина (**2.23c**).

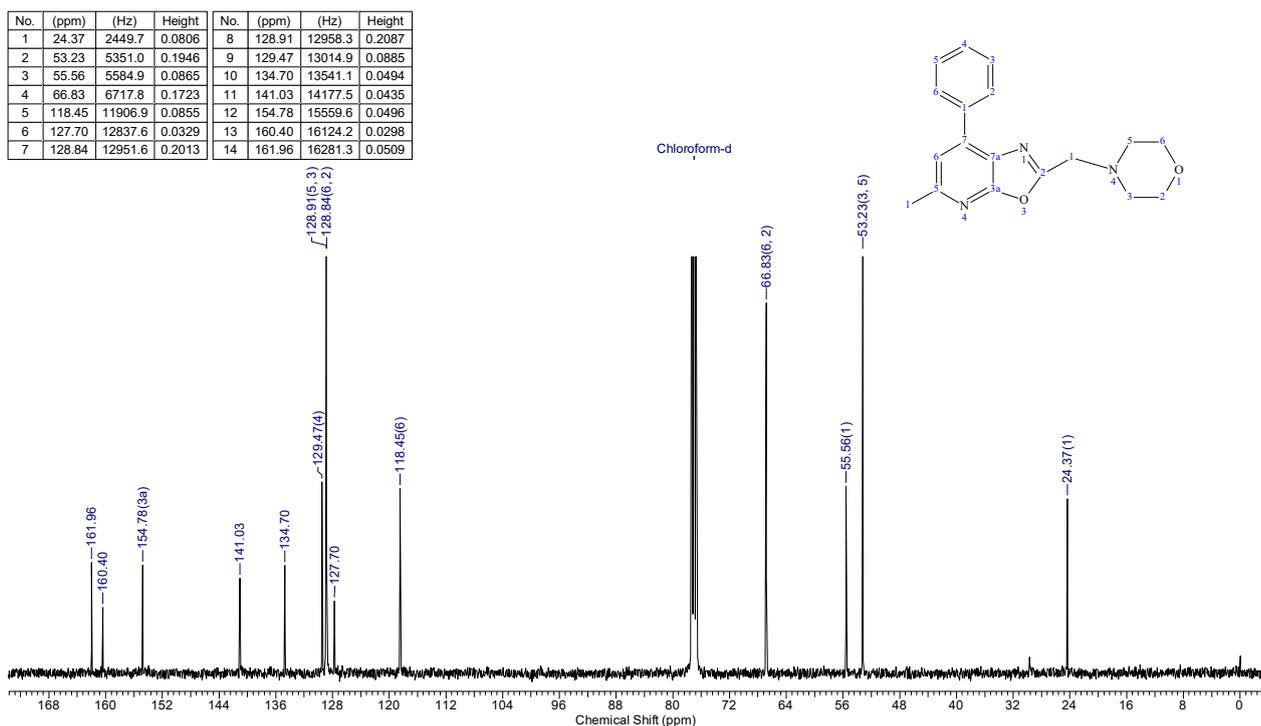
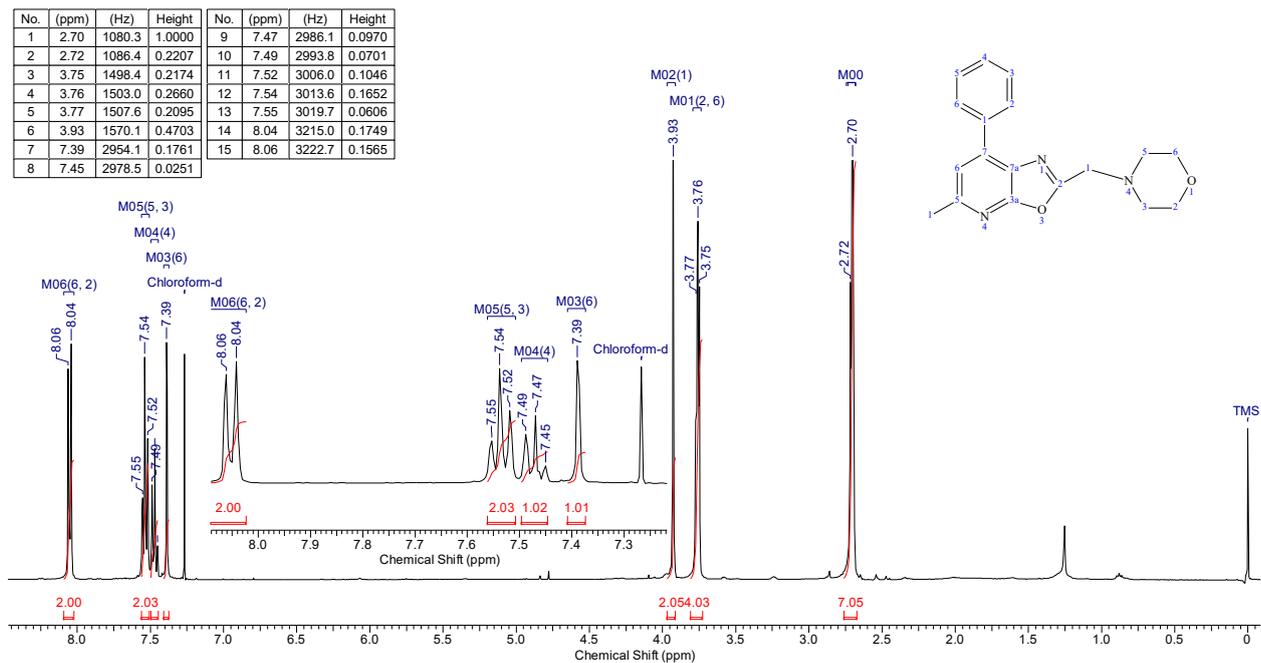


Рисунок А.12 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр метил-2-(морфолинметил)-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина (**2.25a**).

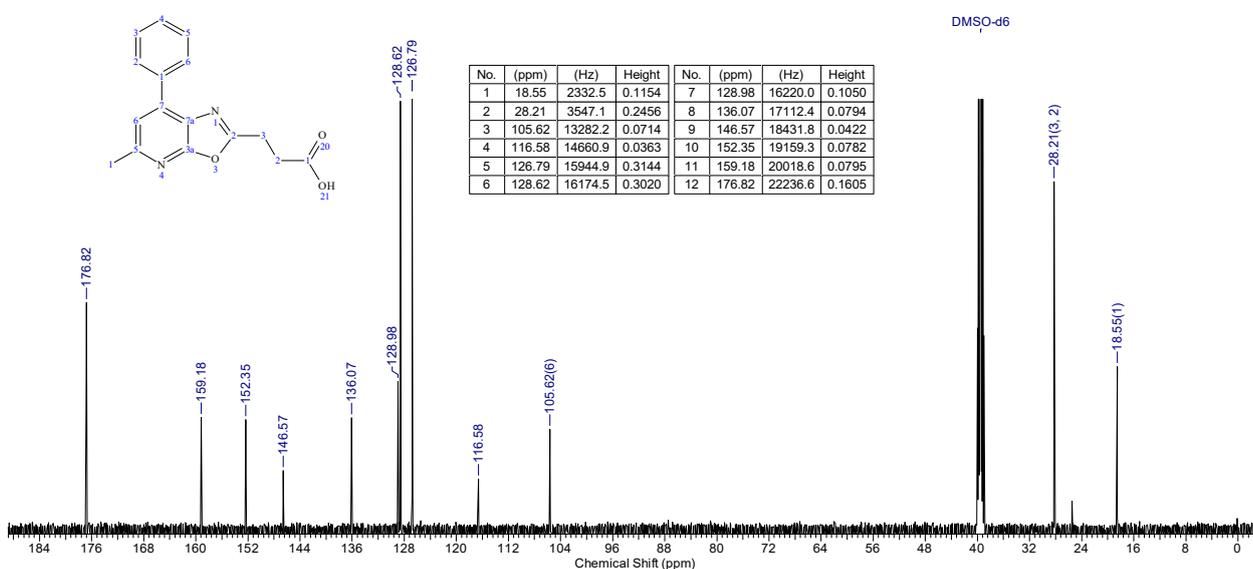
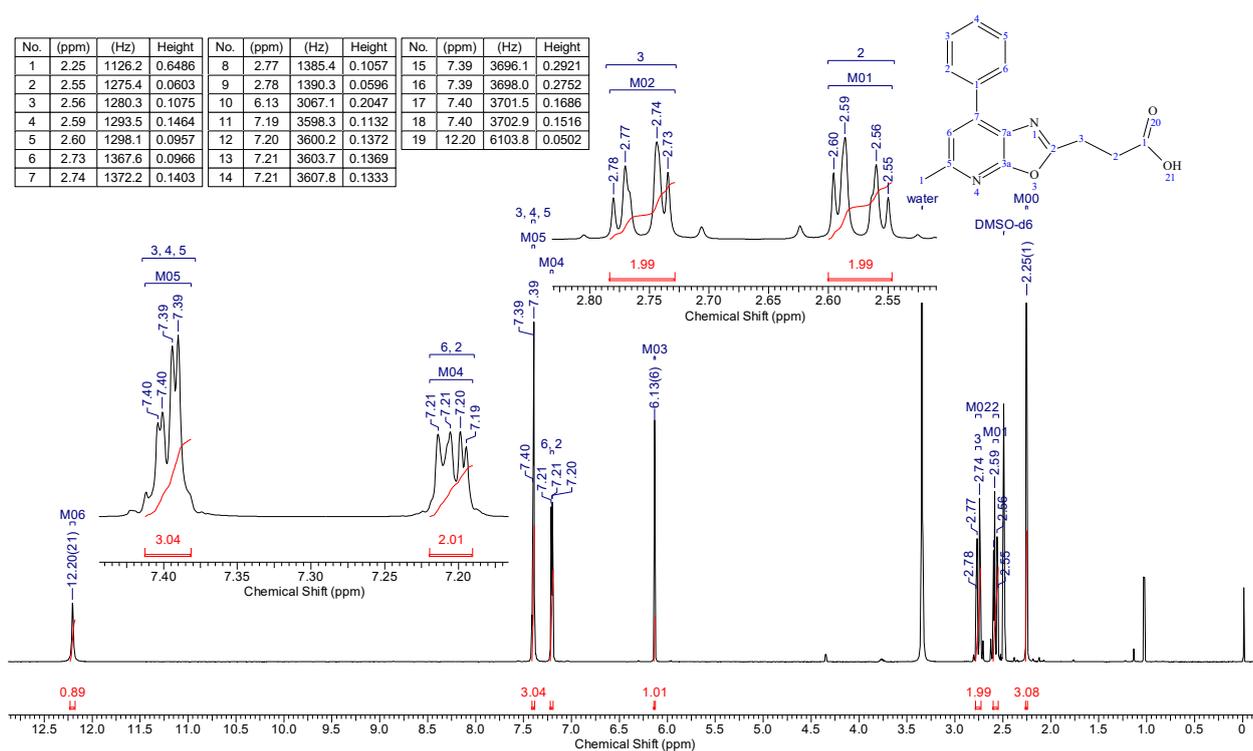
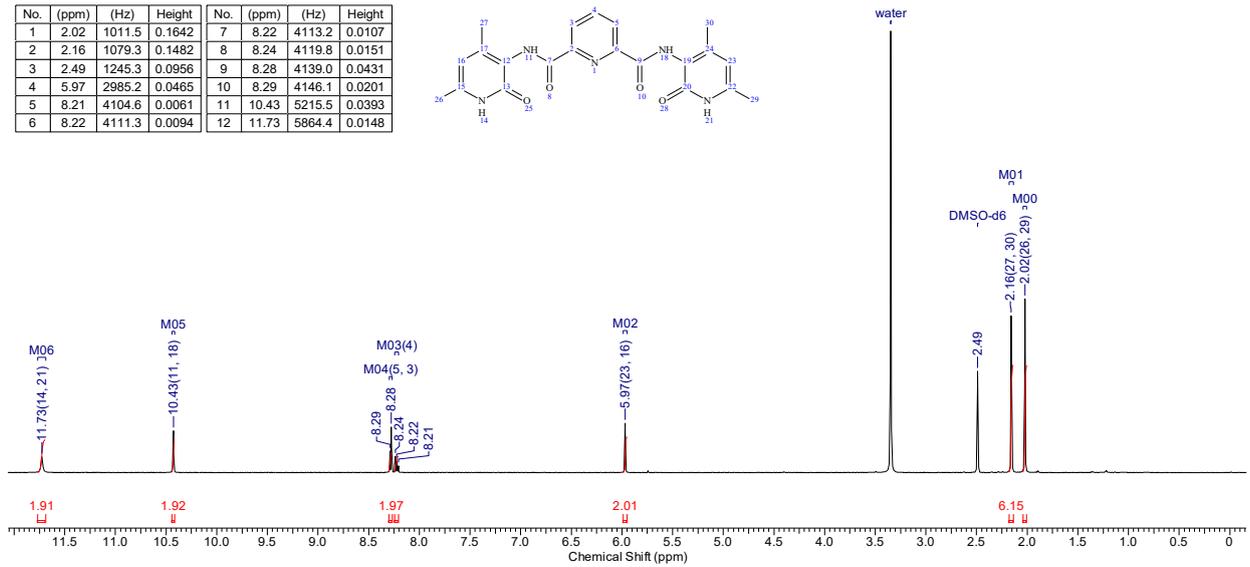
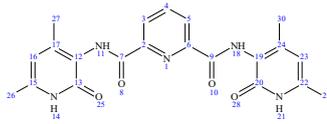


Рисунок А.13 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 3-(5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)пропановой кислоты (**2.31b**)

No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	2.02	1011.5	0.1642	7	8.22	4113.2	0.0107
2	2.16	1079.3	0.1482	8	8.24	4119.8	0.0151
3	2.49	1245.3	0.0956	9	8.28	4139.0	0.0431
4	5.97	2985.2	0.0465	10	8.29	4146.1	0.0201
5	8.21	4104.6	0.0061	11	10.43	5215.5	0.0393
6	8.22	4111.3	0.0094	12	11.73	5864.4	0.0148



No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	18.21	2289.8	0.0666	7	142.43	17912.3	0.0207
2	18.23	2293.1	0.0841	8	147.61	18562.8	0.0386
3	106.58	13402.7	0.0299	9	148.69	18699.1	0.0439
4	122.05	15349.1	0.0281	10	160.45	20178.4	0.0444
5	124.80	15694.1	0.0382	11	162.05	20378.7	0.0471
6	139.59	17554.6	0.0206				

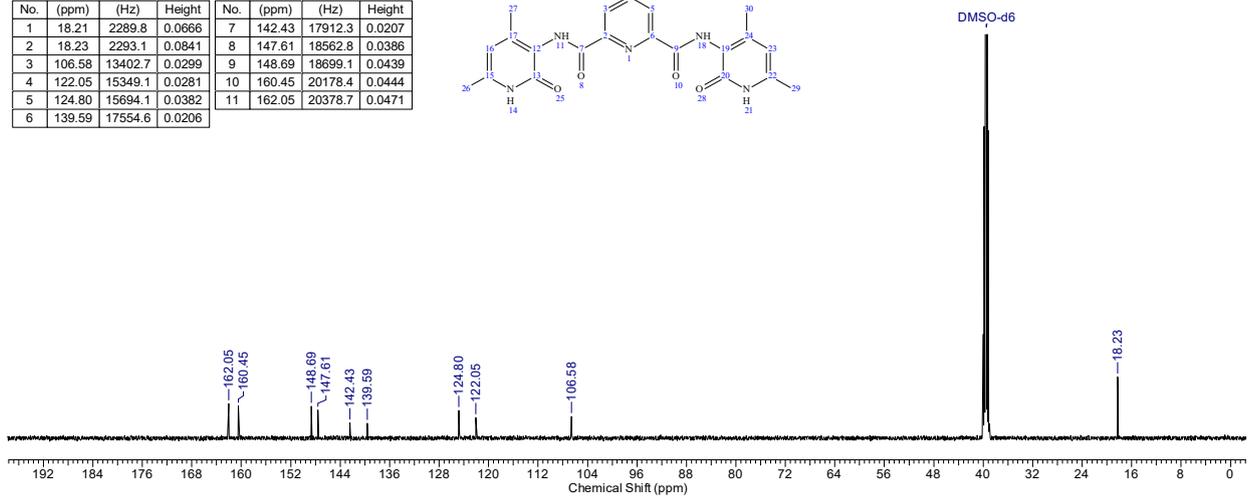
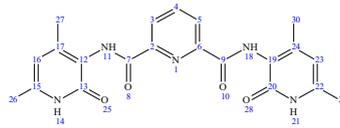


Рисунок А.14 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр  $N^2,N^6$ -бис(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамида (**2.37a**)



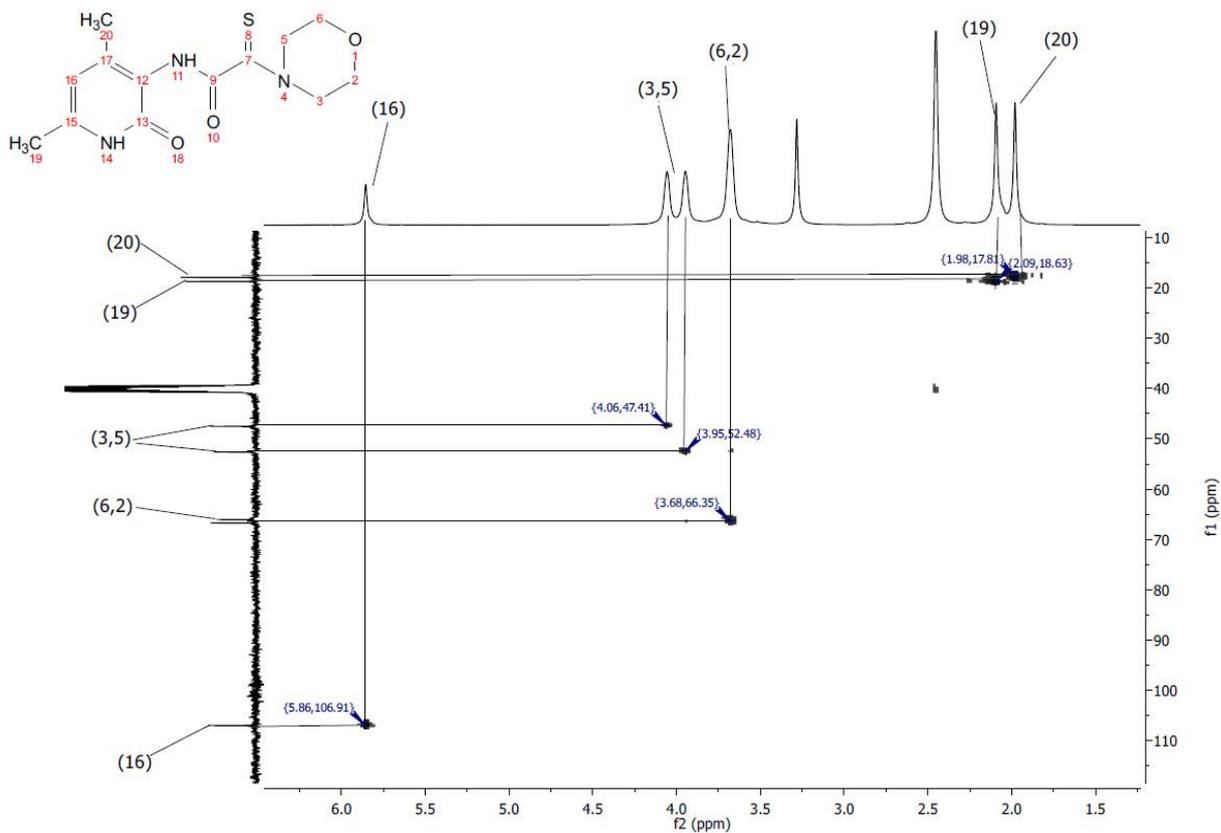
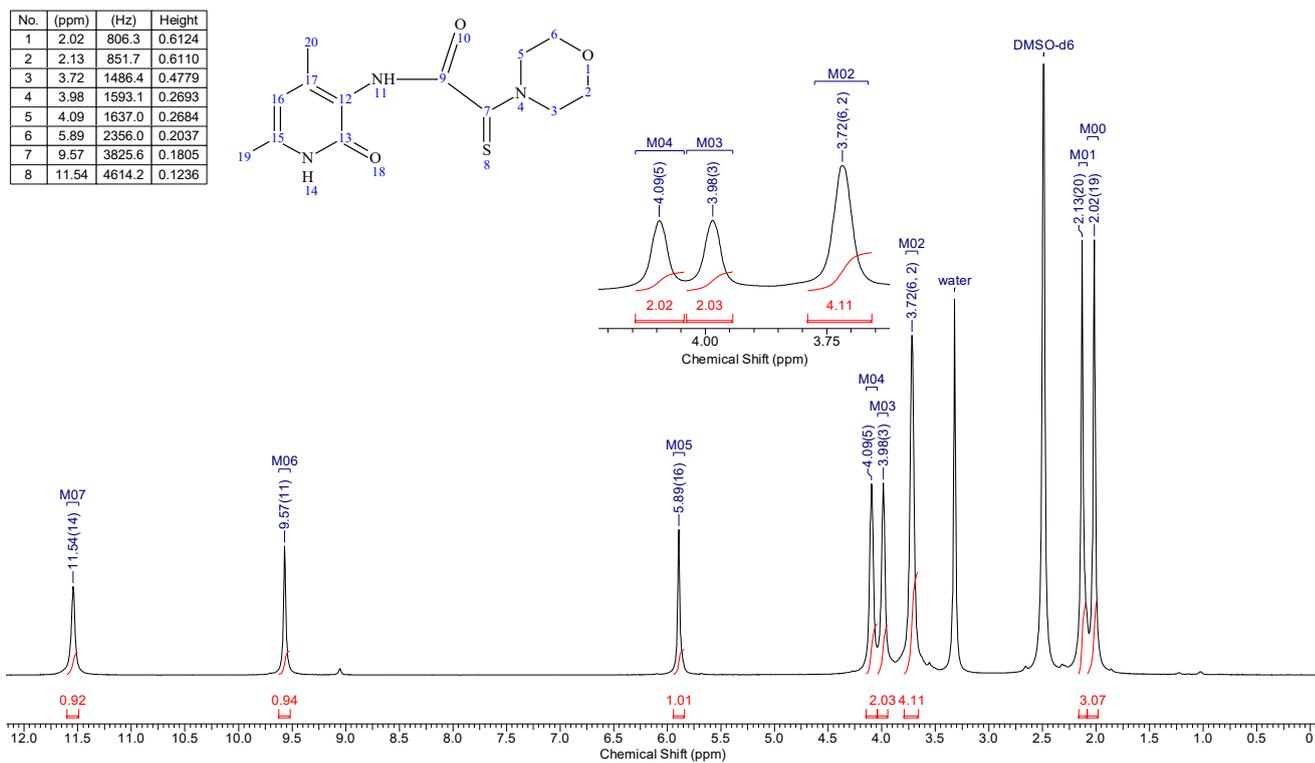


Рисунок А.16 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и HMQC ЯМР спектр *N*-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-тиоксоацетамида (**2.40a**)

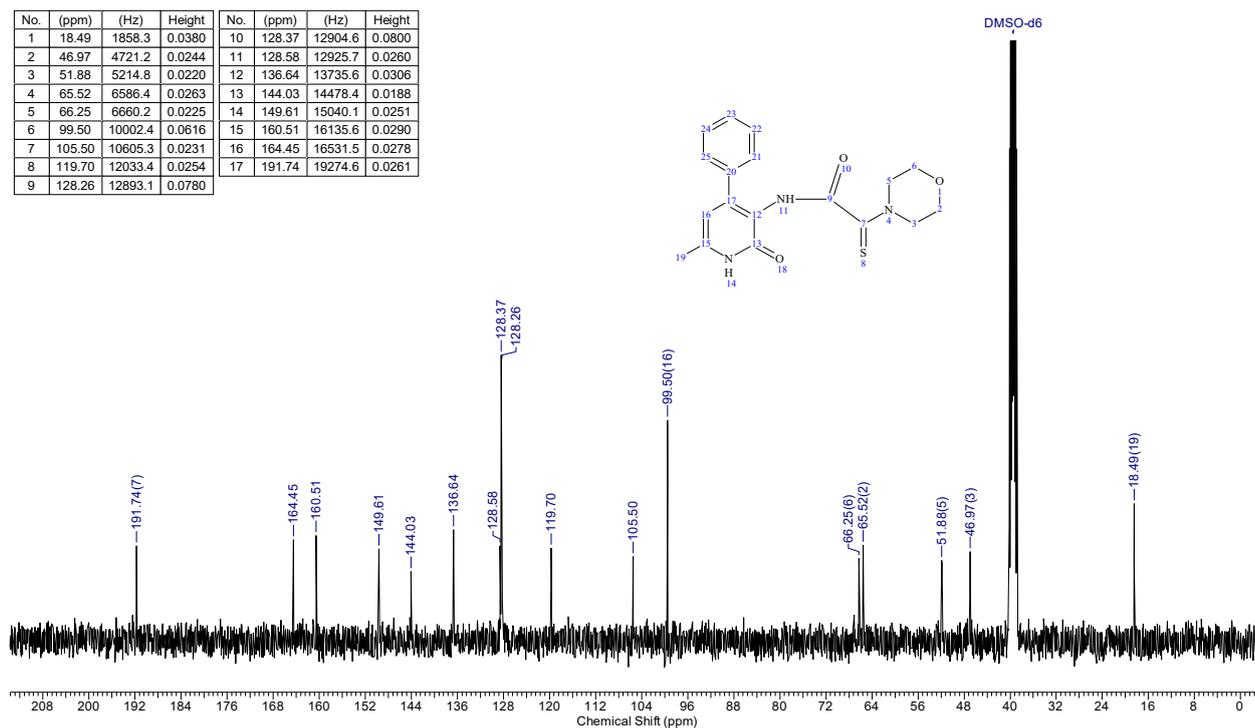
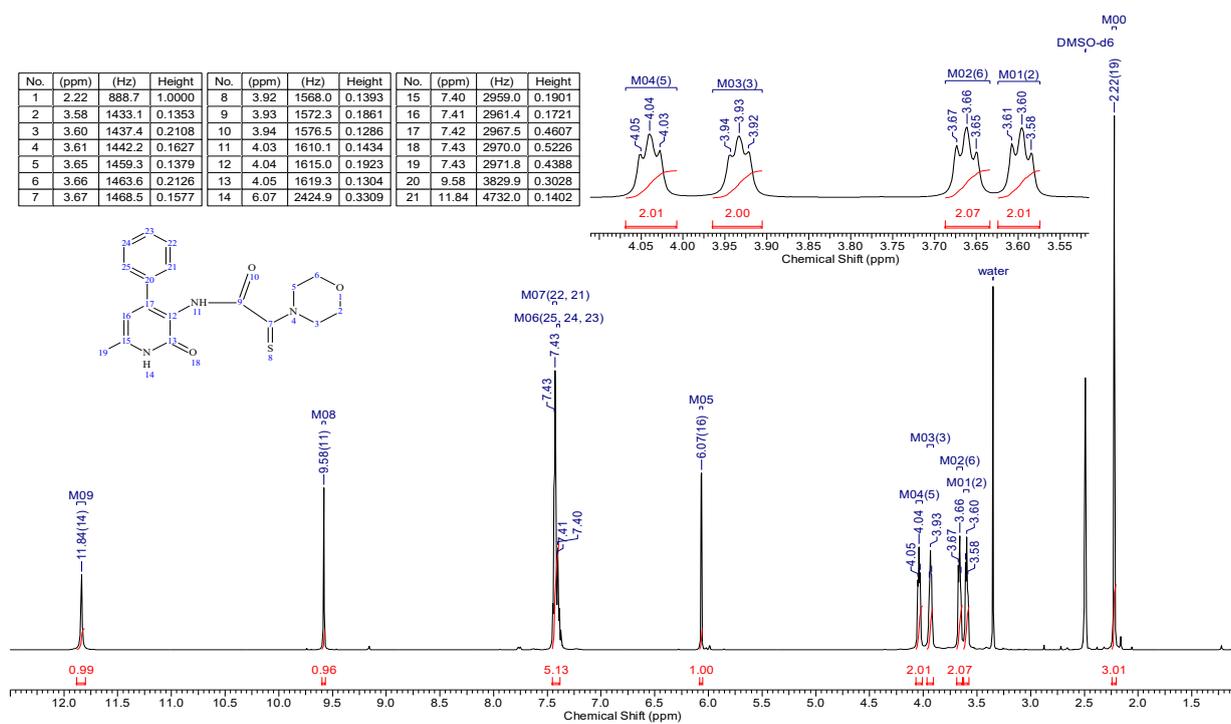
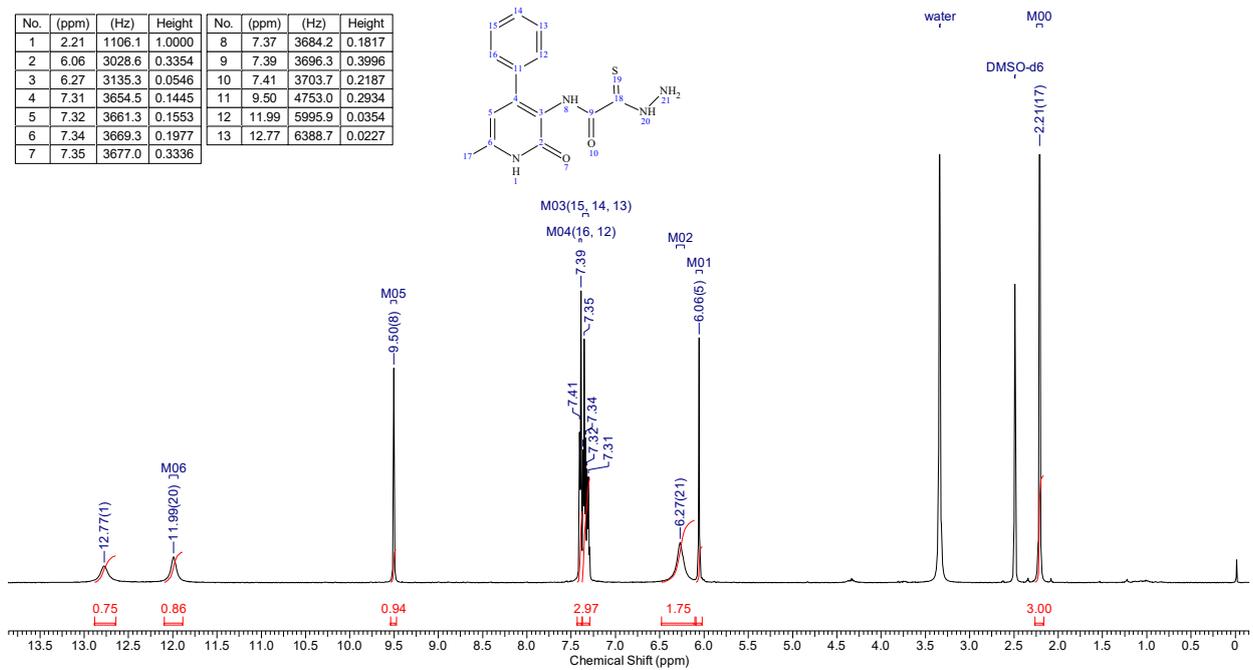


Рисунок А.17 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр *N*-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-морфолино-2-тиоксоацетамида (**2.40b**)

No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	2.21	1106.1	1.0000	8	7.37	3684.2	0.1817
2	6.06	3028.6	0.3354	9	7.39	3696.3	0.3996
3	6.27	3135.3	0.0546	10	7.41	3703.7	0.2187
4	7.31	3654.5	0.1445	11	9.50	4753.0	0.2934
5	7.32	3661.3	0.1553	12	11.99	5995.9	0.0354
6	7.34	3669.3	0.1977	13	12.77	6388.7	0.0227
7	7.35	3677.0	0.3336				



No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	18.37	2309.9	0.0930	7	142.96	17978.0	0.0413
2	105.85	13311.8	0.0705	8	147.19	18510.4	0.0452
3	120.23	15119.7	0.0448	9	157.25	19775.3	0.0409
4	127.33	16012.7	0.1876	10	160.11	20135.1	0.0503
5	128.24	16127.6	0.2630	11	166.11	20889.3	0.0270
6	137.80	17329.8	0.0510				

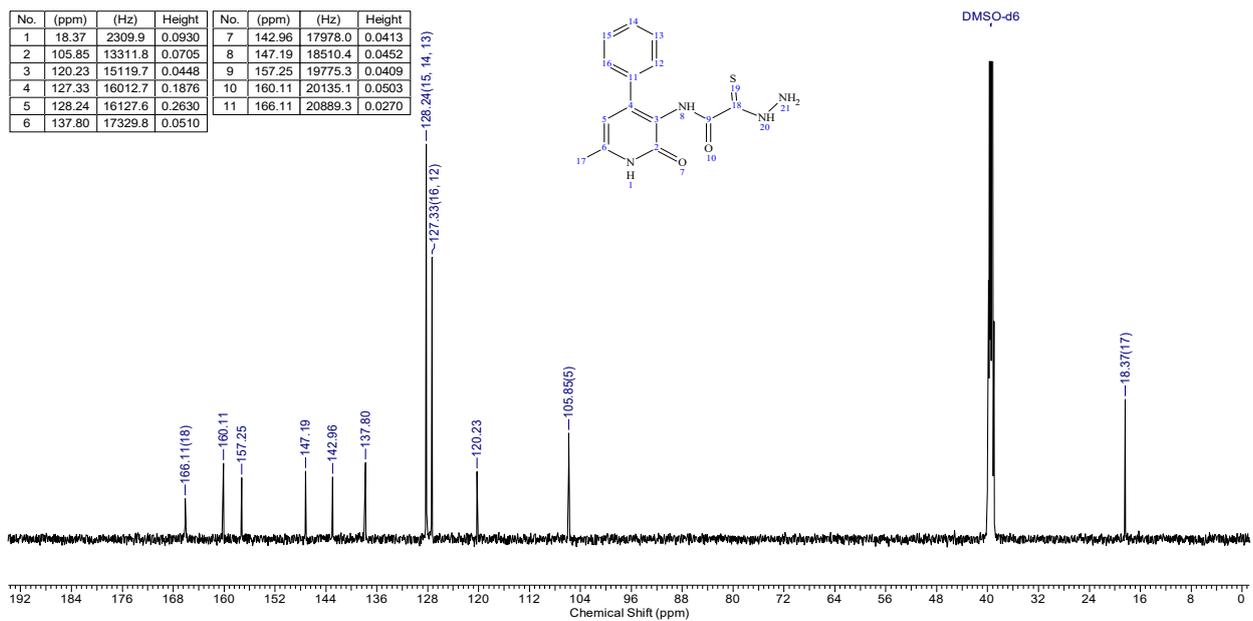


Рисунок А.18 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 2-Гидразинил-*N*-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-тиоксоацетамида (**2.41b**)

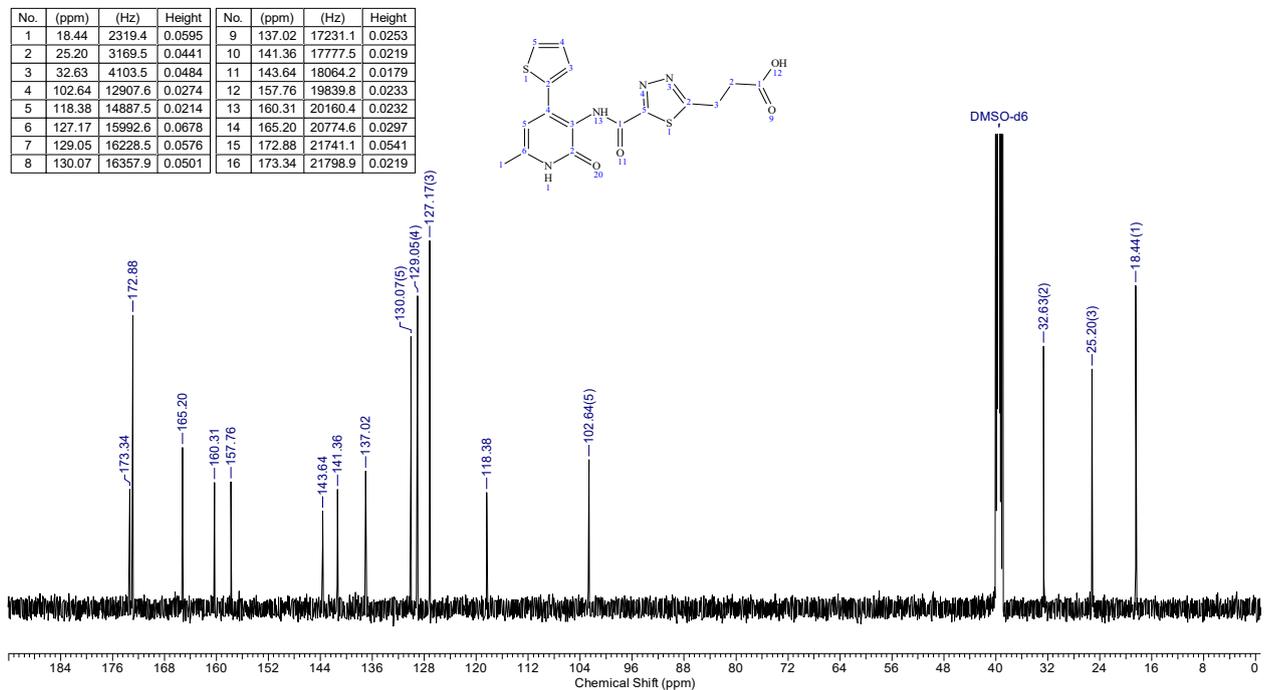
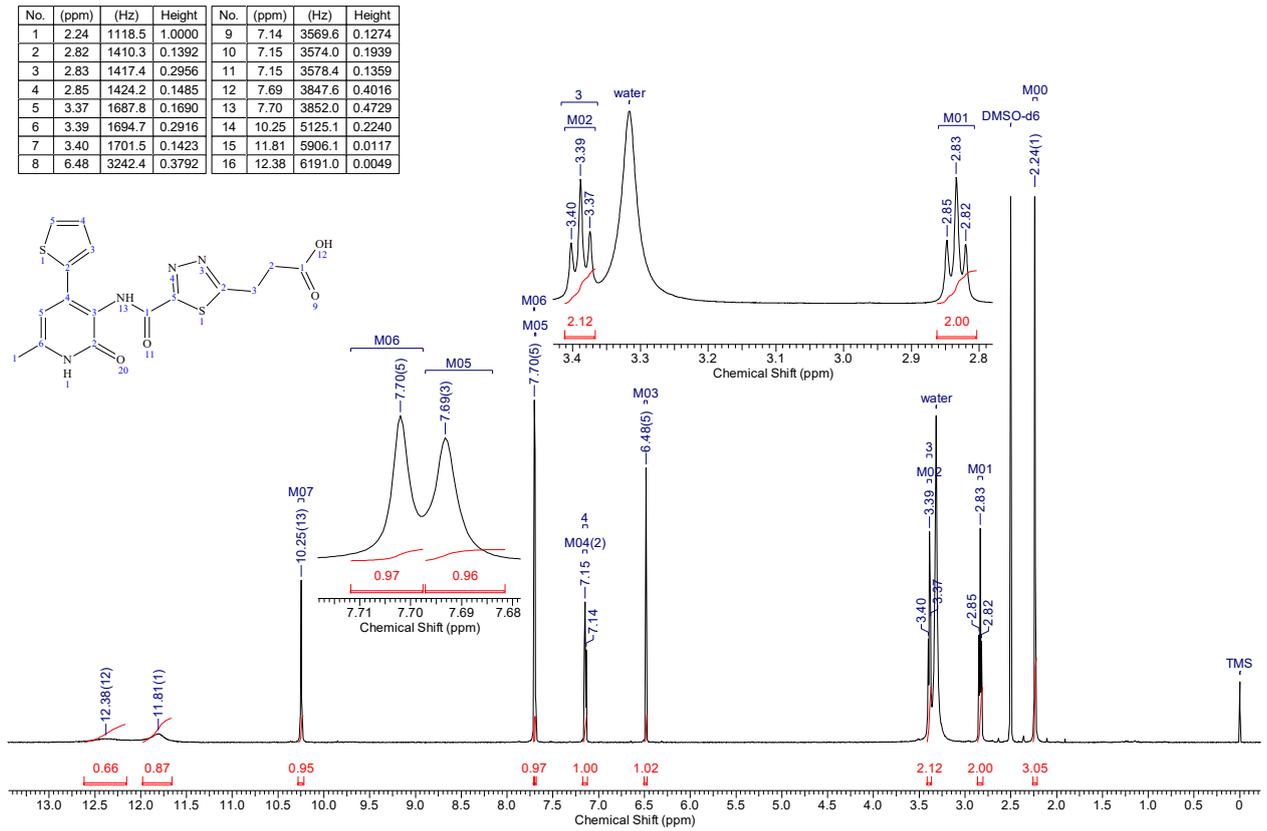


Рисунок А.19 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 3-(5-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропановой кислоты (2.43с)

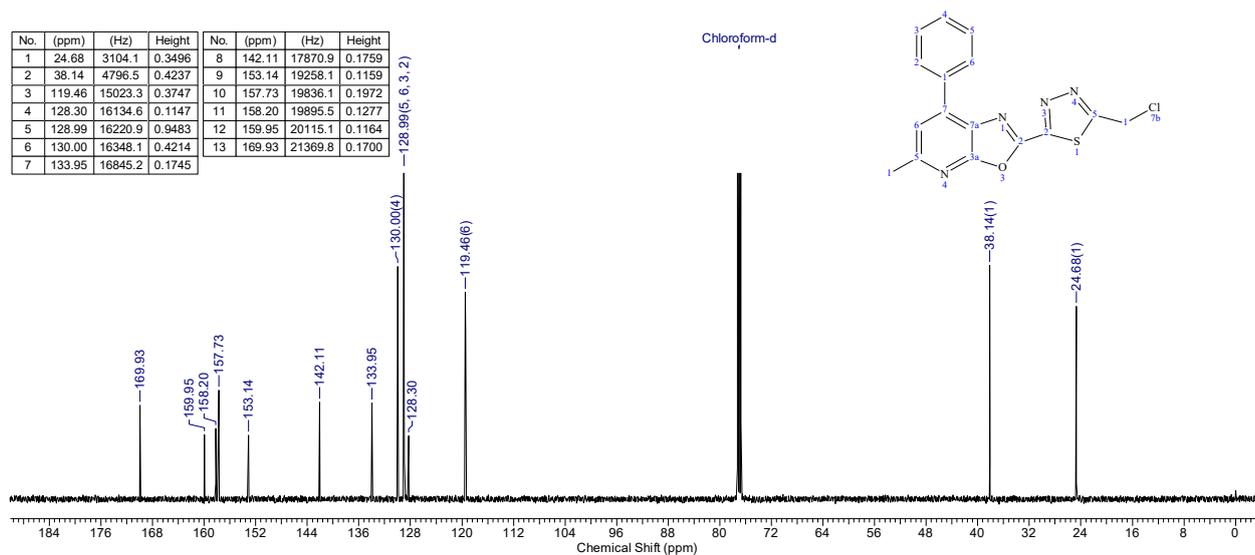
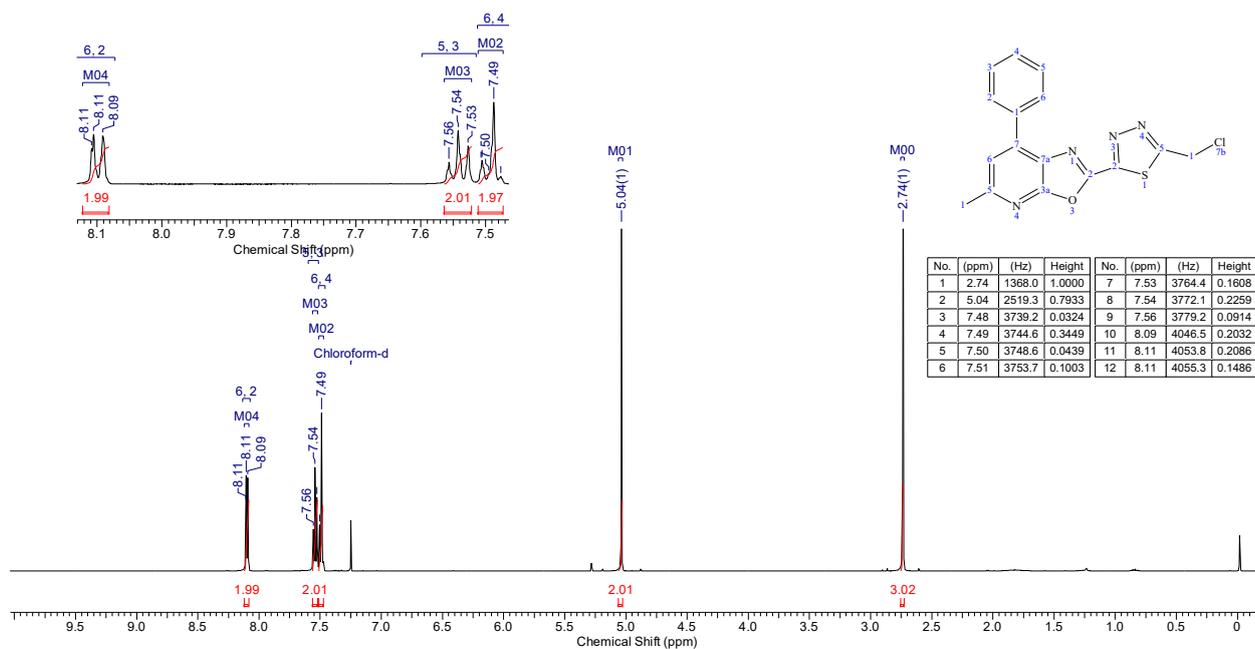


Рисунок А.20 –  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр 2-(5-(хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метил-7-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридина (**2.50b**)

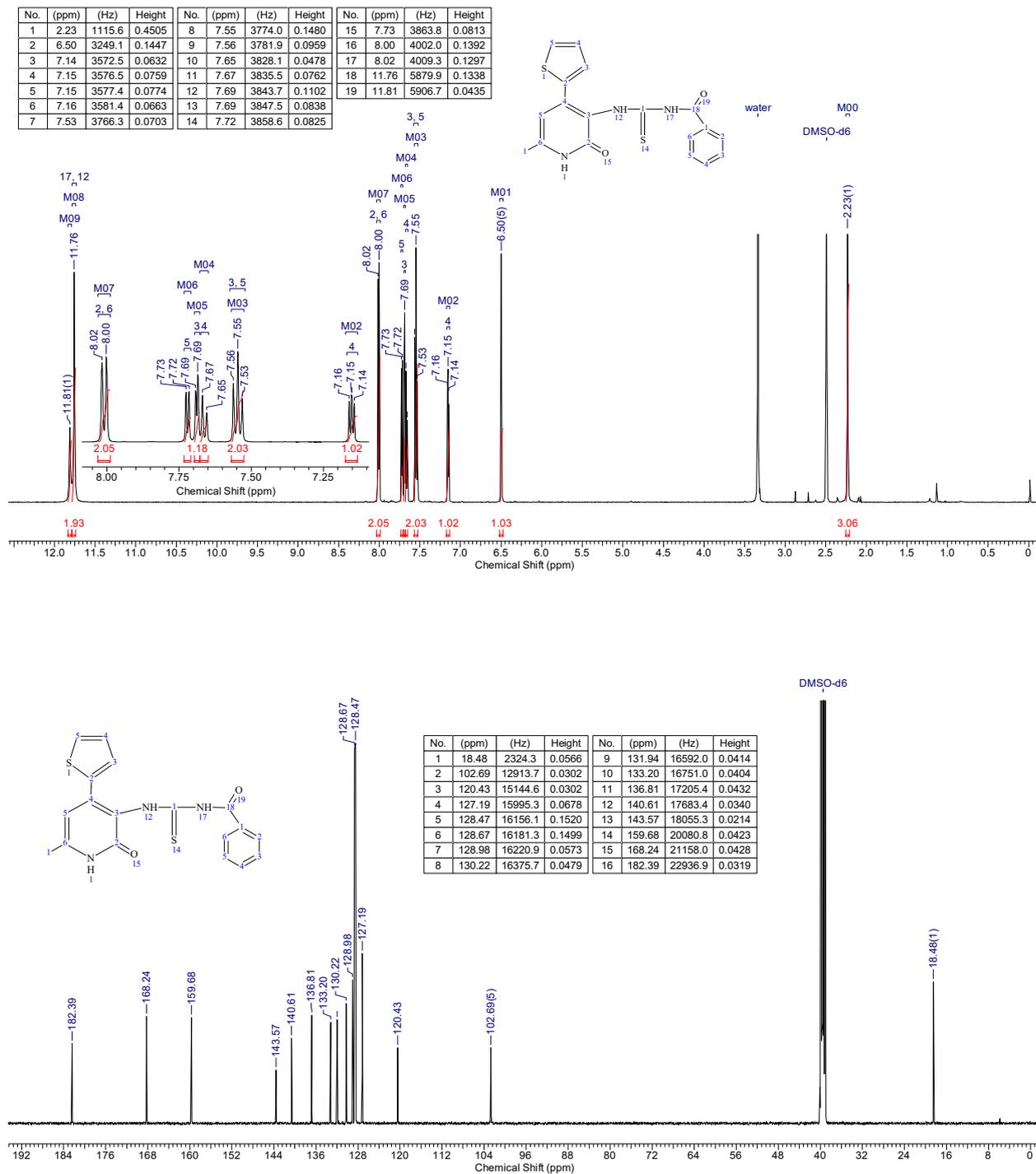


Рисунок А.21 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр *N*-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотиоил)бензамида (2.54c)

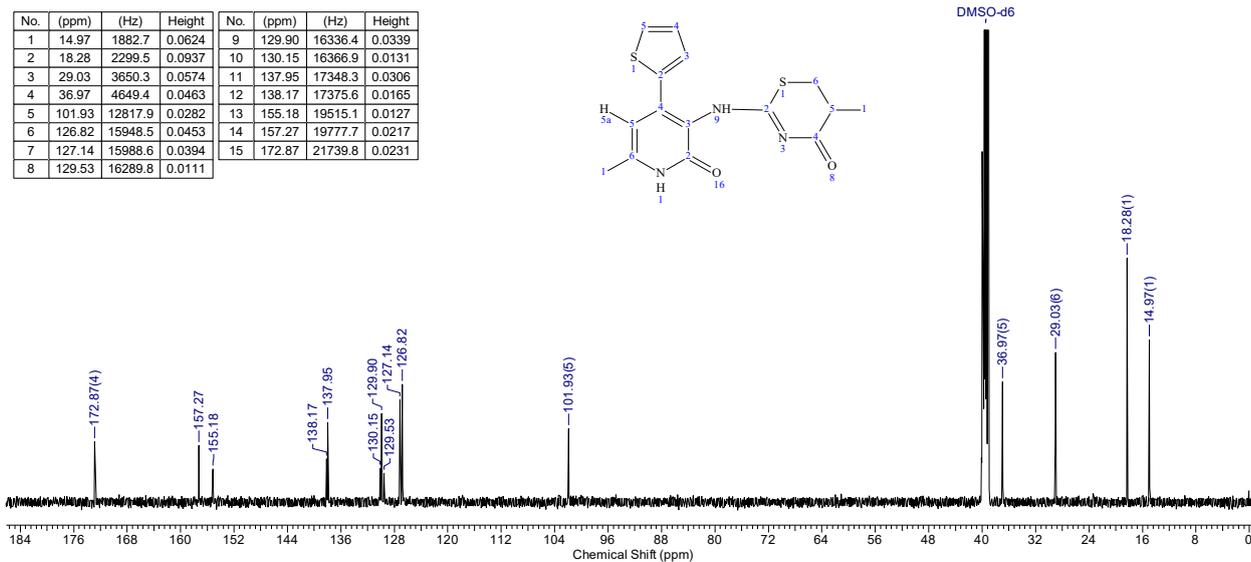
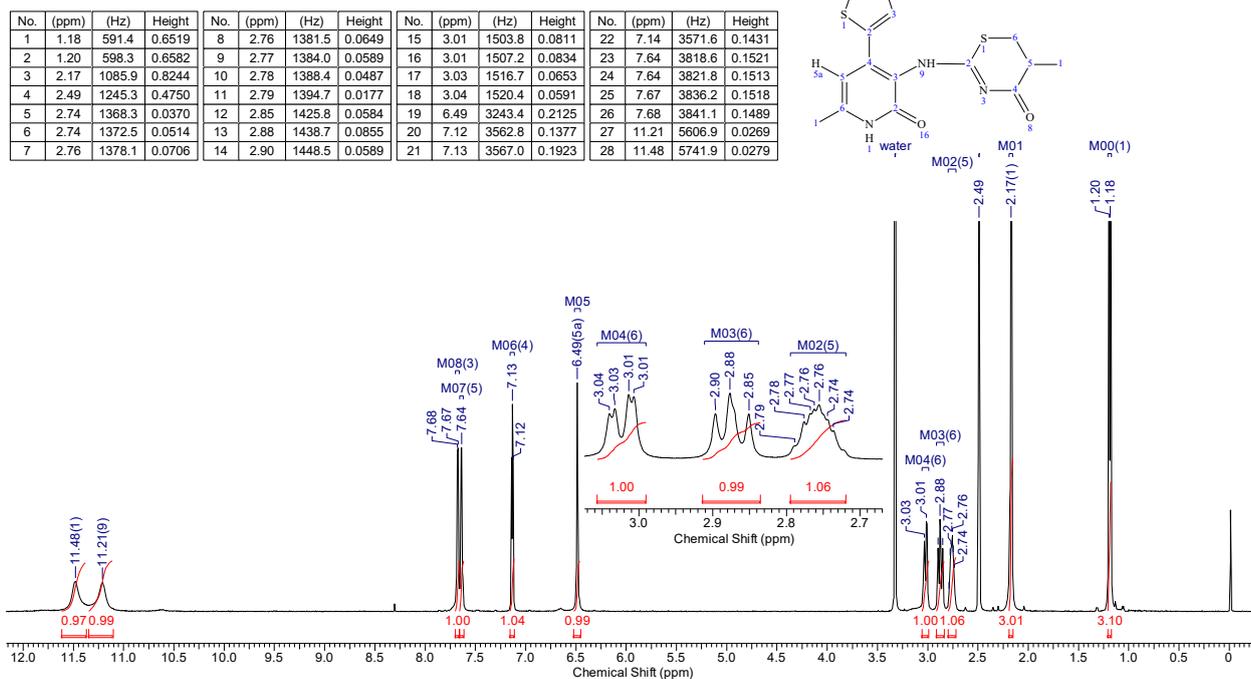


Рисунок А.22 –  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 5-Метил-2-[(6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-она (2.57)

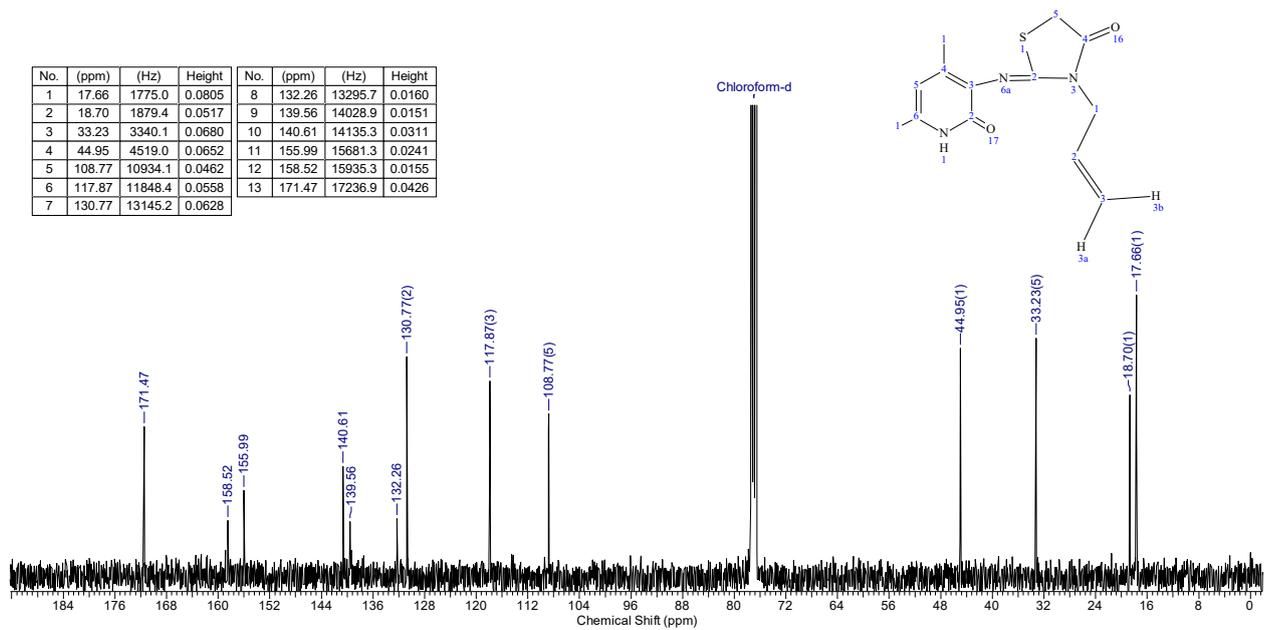
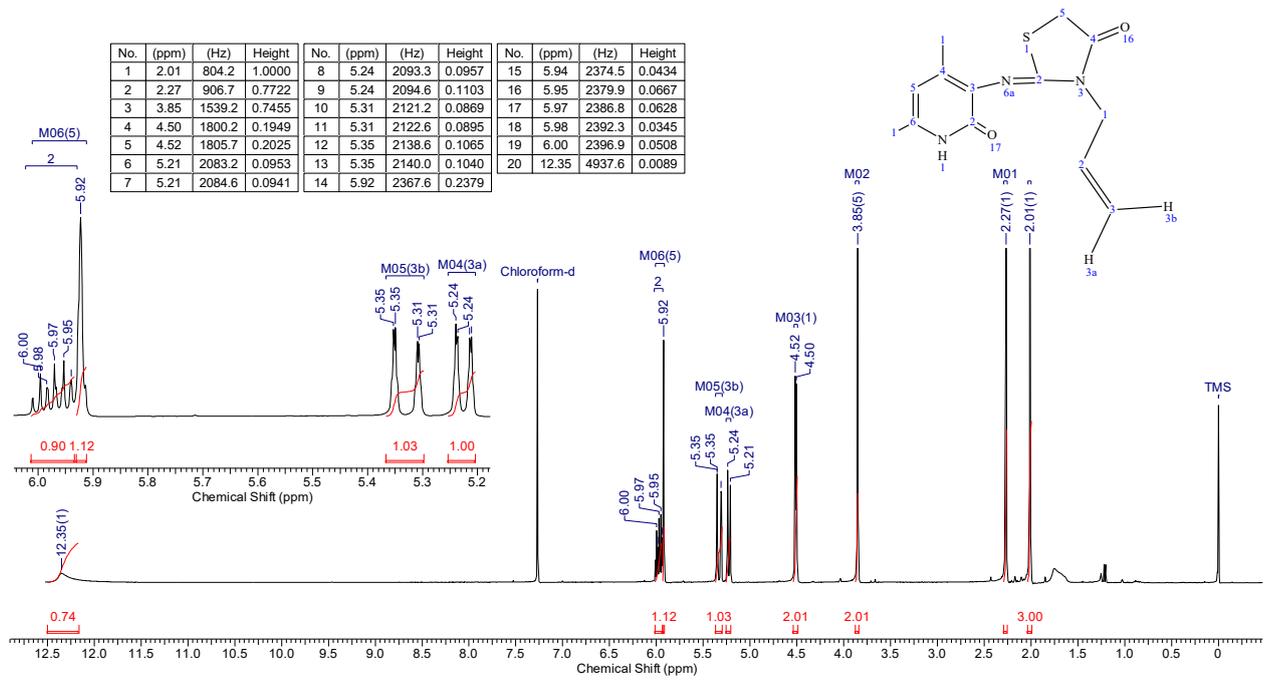


Рисунок А.23 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр 3-аллил-2-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имино)тиазолидин-4-она (**2.58a**)

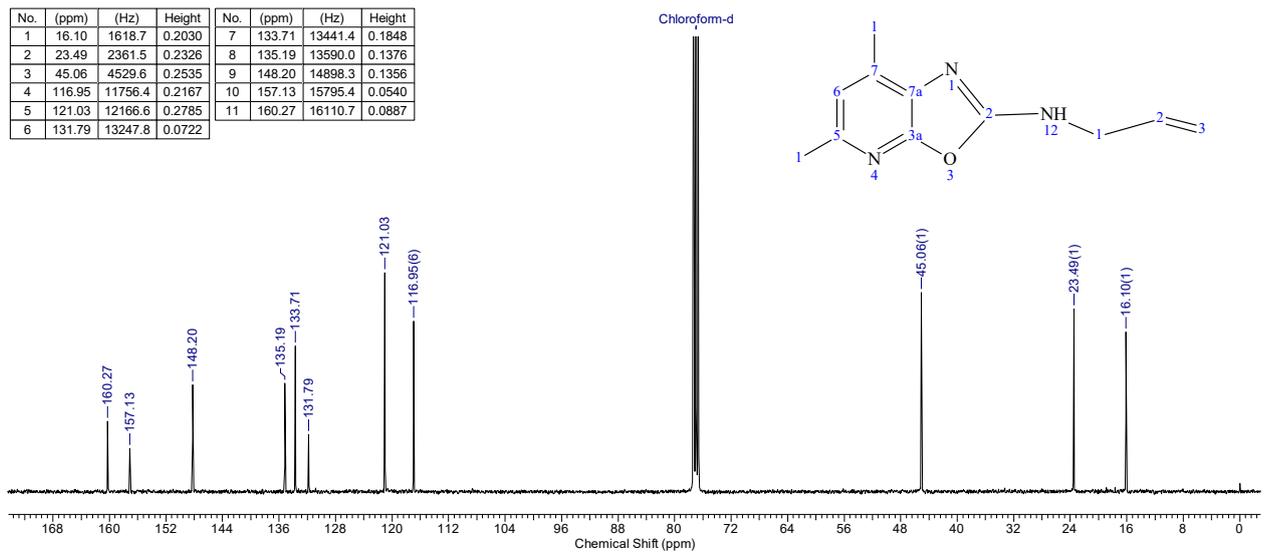
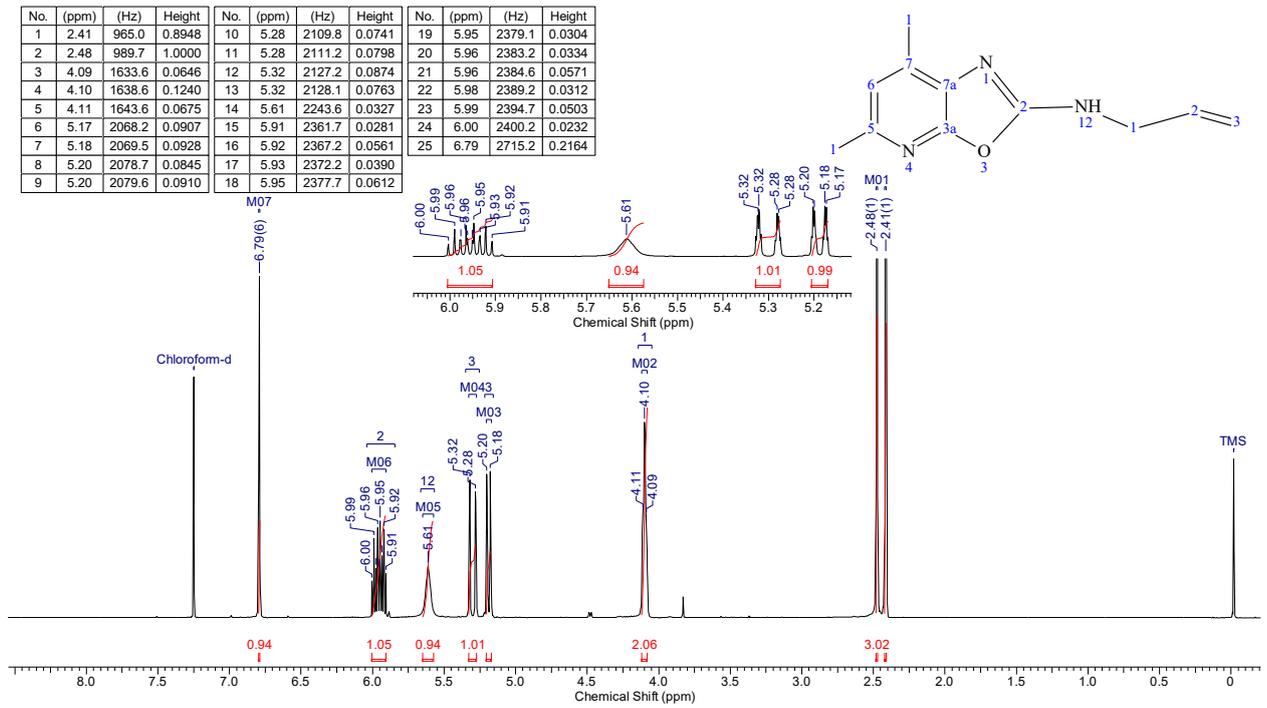


Рисунок А.24 –  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) ЯМР спектр *N*-аллил-5,7-диметилзоксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амина (**2.59a**)

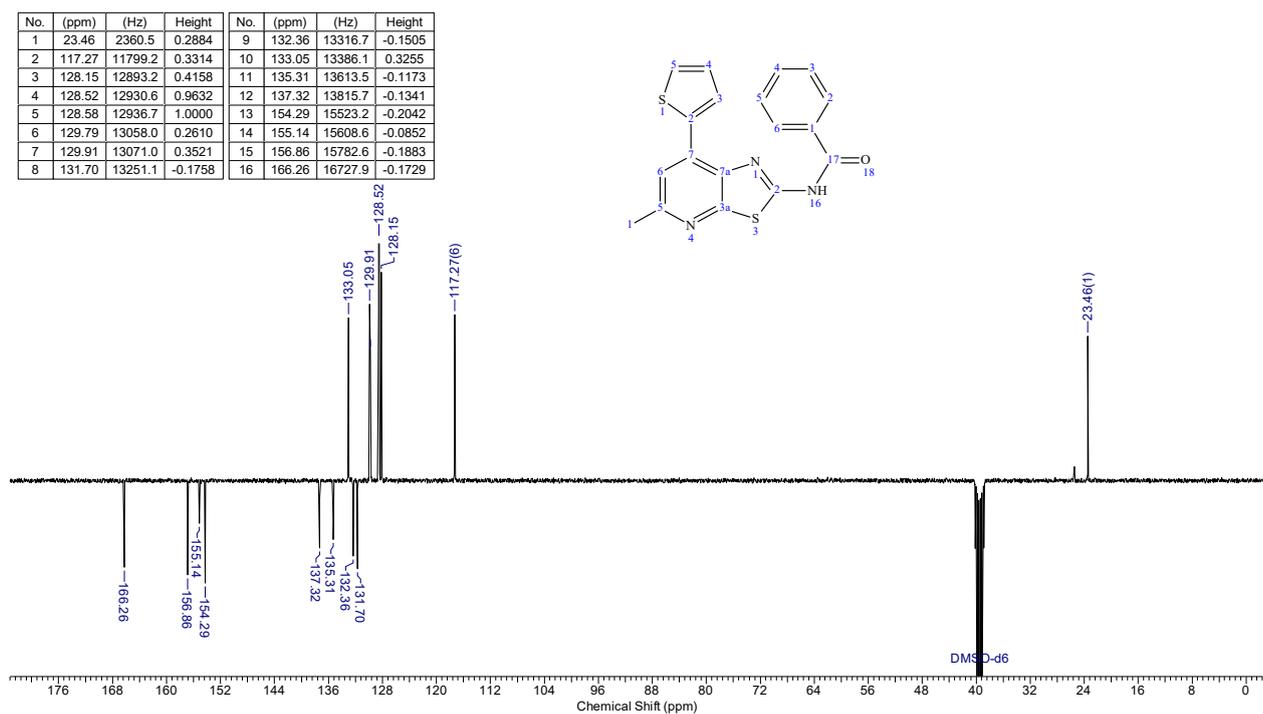
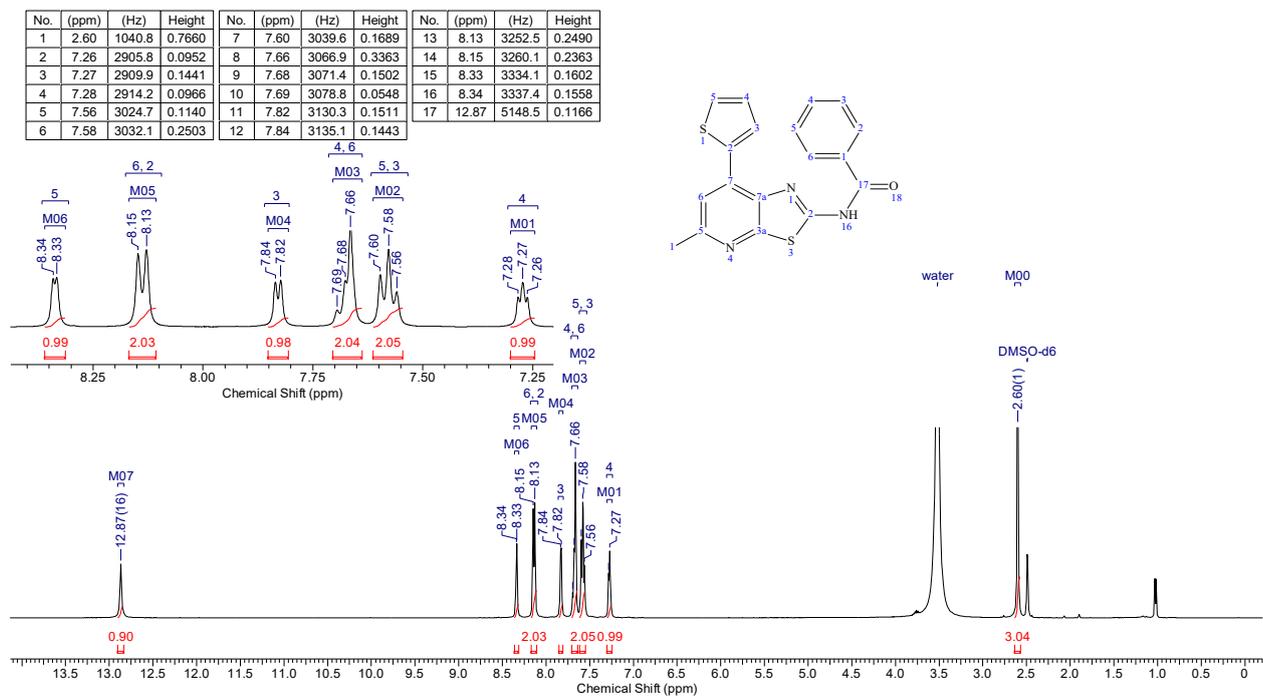


Рисунок А.25 –  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) и  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ) ЯМР спектр *N*-(5-метил-7-(тиофен-2-ил)тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)бензамида (**2.61c**)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Список соотнесения

Внутренний шифр	Шифр в кандидатской диссертации	Название Соединения
КИП-36	<b>2.6a</b>	3-(Бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-55	<b>2.6b</b>	3-((2-Гидроксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-46	<b>2.6c</b>	6-Метил-4-фенил-3-((Фуран-2-илметил)амино)пиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-70	<b>2.6d</b>	6-Метил-4-фенил-3-((тиофен-2-илметил)амино)пиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-96	<b>2.6f</b>	3-((4-(Диметиламино)бензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-97	<b>2.6g</b>	3-((3,4-Диметоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-144	<b>2.6h</b>	3-((4-Метоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-147	<b>2.6i</b>	3-((4-Гидрокси-3-метоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-140	<b>2.6j</b>	3-((2,4-Диметоксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-113	<b>2.6k</b>	6-Метил-4-фенил-3-((4-фторбензил)амино)пиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-118	<b>2.6l</b>	3-((5-Бromo-2-гидроксибензил)амино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-138	<b>2.6m</b>	6-Метил-3-((3-нитробензил)амино)-4-фенилпиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-213	<b>2.7k</b>	6-Метил-4-(тиофен-2-ил)-3-((4-фторбензил)амино)пиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-247	<b>2.7l</b>	3-((4-Бром-2-гидроксибензил)амино)-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1 <i>H</i> )-он
КИП-53	<b>2.21a</b>	1-Бензил-6-метил-8-фенил-1 <i>H</i> -пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2(3 <i>H</i> )-он
КИП-60	<b>2.21b</b>	1-(2-Гидроксибензил)-6-метил-8-фенил-1 <i>H</i> -пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2(3 <i>H</i> )-он
КИП-129	<b>2.25e</b>	6-Метил-1-((5-метил-7-фенилоксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)метил)-8-фенил-1 <i>H</i> -пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2(3 <i>H</i> )-он
КИП-141	<b>2.25f</b>	3-((5-Метил-7-фенилоксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8 <i>H</i> -1,5-метанопиридо[1,2- <i>a</i> ][1,5]диазоцин-8-он
КИП-155	<b>2.25g</b>	7-Метокси-1-метил-2-((5-метил-7-фенилоксазоло[5,4- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроисохинолин-6-ол (2.25g).
КН-53	<b>1.45b</b>	6-Метил-8-фенил-1 <i>H</i> -пиридо[2,3- <i>b</i> ][1,4]оксазин-2(3 <i>H</i> )-он
КИП-269	<b>2.42'a</b>	Калий 3-[5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пропаноат
КИП-267	<b>2.42'b</b>	Калий 3-(5-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропаноат
КИП-265	<b>2.42'c</b>	Калий 3-(5-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропаноат
КП-16	<b>2.43'a</b>	Калий 4-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутаноат
КП-15	<b>2.43'b</b>	Калий 4-(5-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутаноат
КП-17	<b>2.43'c</b>	Калий 4-(5-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутаноат
КИП-322	<b>2.44'a</b>	Калий 2-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоат

КИП-320	<b>2.44'б</b>	Калий 2-(5-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоат
КИП-318	<b>2.44'с</b>	Калий 2-(5-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоат
КП-10	<b>2.45'а</b>	Калий 3-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акрилат
КП-12	<b>2.45'б</b>	Калий 3-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акрилат
КП-13	<b>2.45'с</b>	Калий 3-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акрилат

## Акт испытаний на антирадикальную активность

Утверждаю  
Заместитель генерального директора  
РГП на ПХВ «Национальный  
центр биотехнологии» КН МОН РК,  
д.в.н., профессор

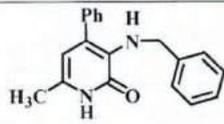
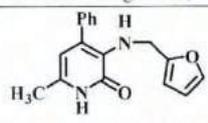
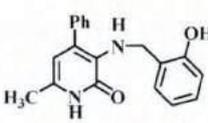
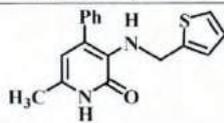
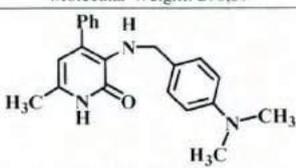
 К.К. Муқанов  
« 20 » \_\_\_\_\_ 2020 г.

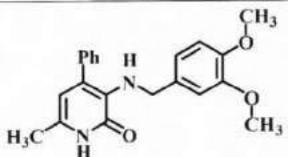
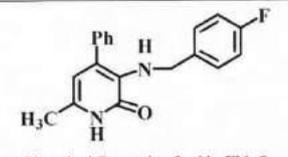
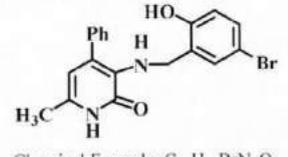
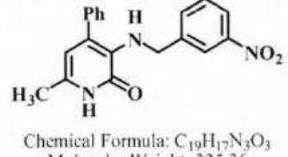
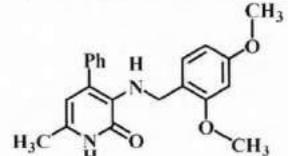
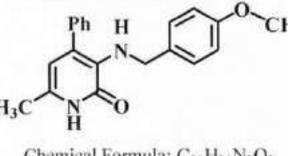
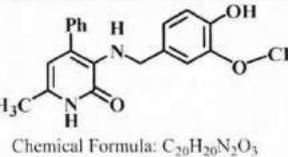


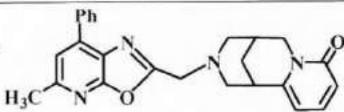
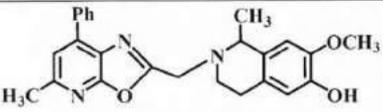
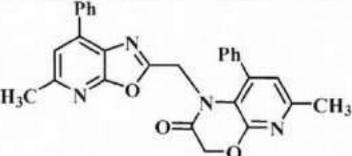
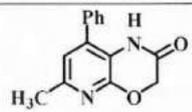
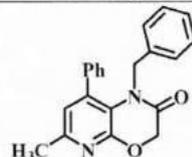
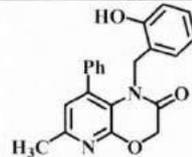
### АКТ испытаний на антирадикальную активность

Объектами исследования служили 18 образцов веществ на наличие антирадикальной активности в отношении радикала дифенилпикрилгидразила (ДФПГ-радикал, DPPH).

#### Маркировка (название) образцов:

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	КИП-36	 <p>Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O Molecular Weight: 290.37</p>
2	КИП-46	 <p>Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 280.35</p>
3	КИП-55	 <p>Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 306.36</p>
4	КИП-70	 <p>Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS Molecular Weight: 296.39</p>
5	КИП-96	 <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O Molecular Weight: 333.44</p>

6	КИП-97	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{23}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350.42</p>
7	КИП-113	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}FN_2O</math> Molecular Weight: 308.36</p>
8	КИП-118	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}BrN_2O_2</math> Molecular Weight: 385.26</p>
9	КИП-138	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}N_3O_3</math> Molecular Weight: 335.36</p>
10	КИП-140	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{23}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350.42</p>
11	КИП-144	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{20}N_2O_2</math> Molecular Weight: 320.39</p>
12	КИП-147	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{20}N_2O_3</math> Molecular Weight: 336.39</p>

13	КИП-141	 <p>Chemical Formula: <math>C_{25}H_{24}N_4O_2</math> Molecular Weight: 412.49</p>
14	КИП-155	 <p>Chemical Formula: <math>C_{25}H_{25}N_3O_3</math> Molecular Weight: 415.49</p>
15	КИП-129	 <p>Chemical Formula: <math>C_{28}H_{22}N_4O_3</math> Molecular Weight: 462.51</p>
16	КН-53	 <p>Chemical Formula: <math>C_{14}H_{12}N_2O_2</math> Molecular Weight: 240.26</p>
17	КИП-53	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{18}N_2O_2</math> Molecular Weight: 330.39</p>
18	КИП-60	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{18}N_2O_3</math> Molecular Weight: 346.39</p>

**Задача исследования:** Оценить антирадикальное действие представленных образцов в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) (DPPH<sup>•</sup>).

#### Материалы и методы

Антирадикальное действие представленных образцов исследовали в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH<sup>•</sup>) [Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. (1995) Lebensm Wiss Technol 28: 25–30].

### Исследование антирадикальной активности

Для оценки антирадикальной активности исследуемых образцов в тесте с ДФПГ-радикалом использовали этаноловый раствор ДФПГ (100  $\mu\text{M}$ ). Для отбора веществ с выраженной антирадикальной активностью смешивали 2 мл 100  $\mu\text{M}$  этанолового раствора ДФПГ с 20 мкл исследуемого объекта, растворенного в ДМСО в концентрации 5 мМ. Таким образом, финальная концентрация испытуемого вещества в реакционной смеси составила 50  $\mu\text{M}$ . Через 10 минут после добавления раствора испытуемого соединения к раствору ДФПГ-радикала измеряем снижение оптической плотности при 515 нм. Для веществ, способных снижать оптическую плотность более чем на 50%, проводили тест на взаимодействие с ДФПГ-радикалом в финальных концентрациях исследуемых веществ 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$ . После чего определяли концентрацию испытуемого вещества, способную на 50% снижать оптическую плотность –  $\text{IC}_{50}(\text{DFPH})$ . В качестве препарата сравнения использовали вещество с известными антирадикальными свойствами – аскорбиновую кислоту. Негативным контролем служил раствор, в который добавляли 20 мкл ДМСО.

### Результаты исследований

В таблице 1 приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия антирадикальной активности.

Таблица 1 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с испытуемым веществом в финальной концентрации 50  $\mu\text{M}$

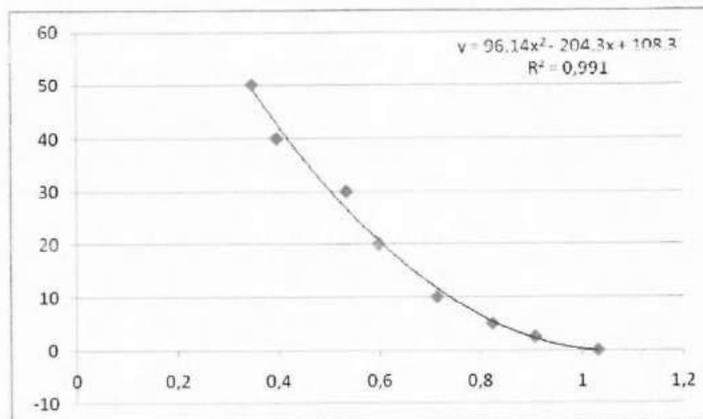
№	Шифр соединения	Оптическая плотность
1.	КИП-36	0,423*
2.	КИП-46	0,509#
3.	КИП-55	0,310*
4.	КИП-70	0,630#
5.	КИП-96	0,347*
6.	КИП-97	0,367*
7.	КИП-113	0,601#
8.	КИП-118	0,295*
9.	КИП-138	0,473*
10.	КИП-140	0,490*
11.	КИП-144	0,490*
12.	КИП-147	0,310*
13.	КИП-141	0,994
14.	КИП-155	0,537#
15.	КИП-129	0,883
16.	КН-53	0,929
17.	КИП-53	0,994
18.	КИП-60	0,992
19.	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца, с ДМСО)	1,011

Из таблицы 1 мы видим, что соединения с шифрами **КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144, КИП-147** являются перспективными для дальнейших исследований, так как снижают оптическую плотность раствора ДФПГ радикала в конечной концентрации 50  $\mu\text{M}$  более чем на 50%. Соединения **КИП-46, КИП-70, КИП-113, КИП-155** проявили умеренную антирадикальную активность в условиях данной тест-системы, снижая оптическую плотность раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала в конечной концентрации 50  $\mu\text{M}$  от 38% до 50%.

Во второй серии экспериментов мы изучили способность **КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144, КИП-147** в различных концентрациях (от 2.5 до 50  $\mu\text{M}$ ) взаимодействовать с ДФПГ-радикалом (таблицы 2–11).

Таблица 2 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-36** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2.5  $\mu\text{M}$

№	Финальная концентрация <b>КИП-36</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,347
2.	40	0,396
3.	30	0,534
4.	20	0,598
5.	10	0,714
6.	5	0,823
7.	2.5	0,907
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031

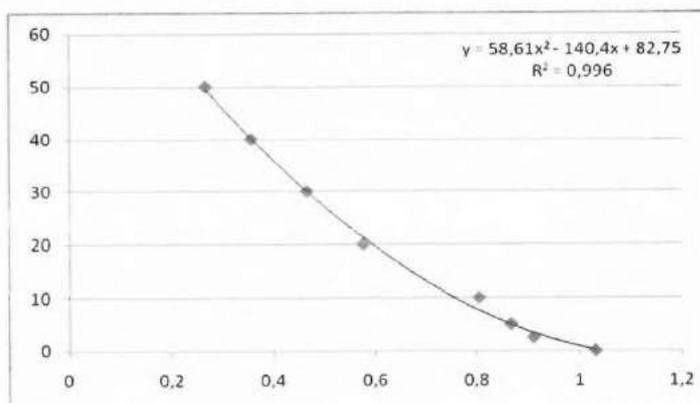


С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-36**, способную на 50% снижать оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-36**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **28,5  $\mu\text{M}$** .

Таблица 3 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-55** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2.5  $\mu\text{M}$

№	Финальная концентрация <b>КИП-55</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,266
2.	40	0,356
3.	30	0,465
4.	20	0,576

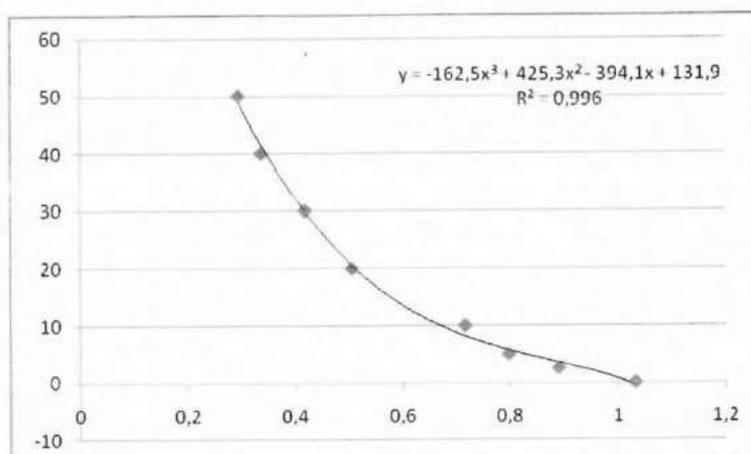
5.	10	0,804
6.	5	0,866
7.	2,5	0,91
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-55**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100 мкМ раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-55**  $IC_{50}(DPPH)$  оказалась равной **25,9 мкМ**.

Таблица 4 – Значения оптической плотности раствора 100 мкМ ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-96** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5 мкМ

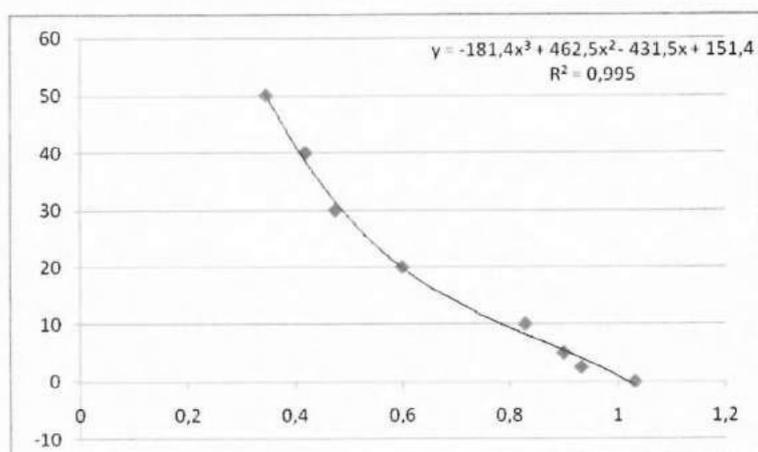
№	Финальная концентрация <b>КИП-96</b> в реакционной смеси, мкМ	Оптическая плотность
1.	50	0,293
2.	40	0,336
3.	30	0,417
4.	20	0,505
5.	10	0,716
6.	5	0,797
7.	2,5	0,889
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-96**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100 мкМ раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-96**  $IC_{50}$ (DPPH) оказалась равной **19,5 мкМ**.

Таблица 5 – Значения оптической плотности раствора 100 мкМ ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-97** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5 мкМ

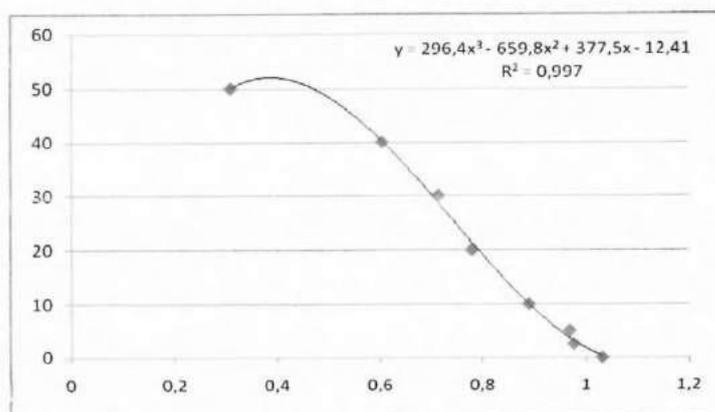
№	Финальная концентрация <b>КИП-97</b> в реакционной смеси, мкМ	Оптическая плотность
1.	50	0,345
2.	40	0,418
3.	30	0,474
4.	20	0,599
5.	10	0,828
6.	5	0,899
7.	2,5	0,932
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-97**, способную на 50% снижать оптическую плотность 100 μM раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-97**  $IC_{50}(DPPH)$  оказалась равной **27,0 μM**.

Таблица 6 – Значения оптической плотности раствора 100 μM ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-118** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5 μM

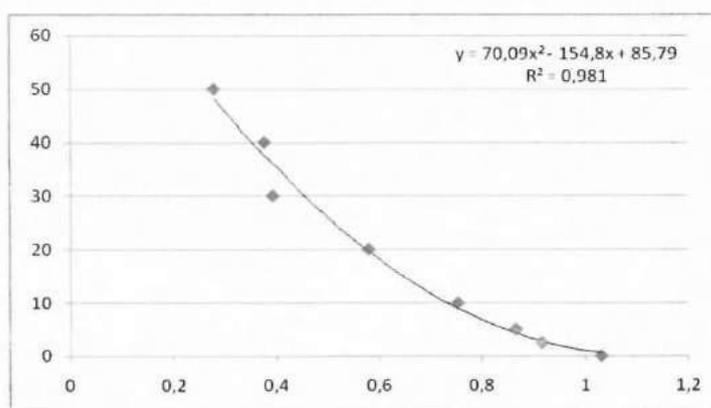
№	Финальная концентрация <b>КИП-118</b> в реакционной смеси, μM	Оптическая плотность
1.	50	0,309
2.	40	0,604
3.	30	0,714
4.	20	0,779
5.	10	0,889
6.	5	0,968
7.	2,5	0,976
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-118**, способную на 50% снижать оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-118**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **47,5  $\mu\text{M}$** .

Таблица 7 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-138** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$

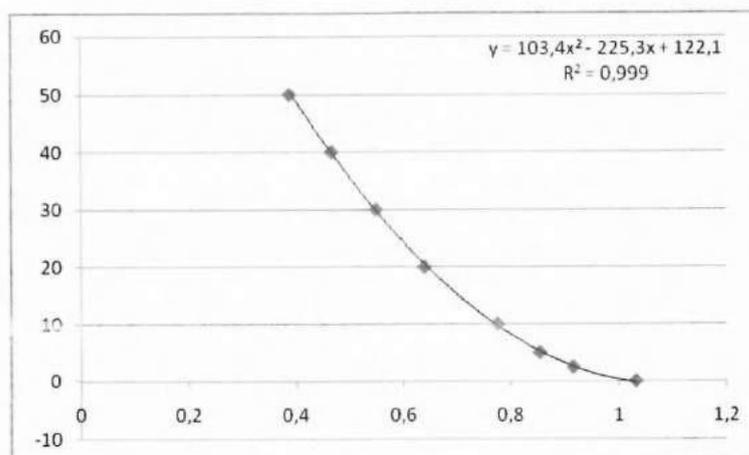
№	Финальная концентрация <b>КИП-138</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,278
2.	40	0,377
3.	30	0,393
4.	20	0,58
5.	10	0,754
6.	5	0,865
7.	2,5	0,916
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-138**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-138**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **24,6  $\mu\text{M}$** .

Таблица 8 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-140** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$

№	Финальная концентрация <b>КИП-140</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,388
2.	40	0,466
3.	30	0,549
4.	20	0,639
5.	10	0,775
6.	5	0,853
7.	2,5	0,915
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031

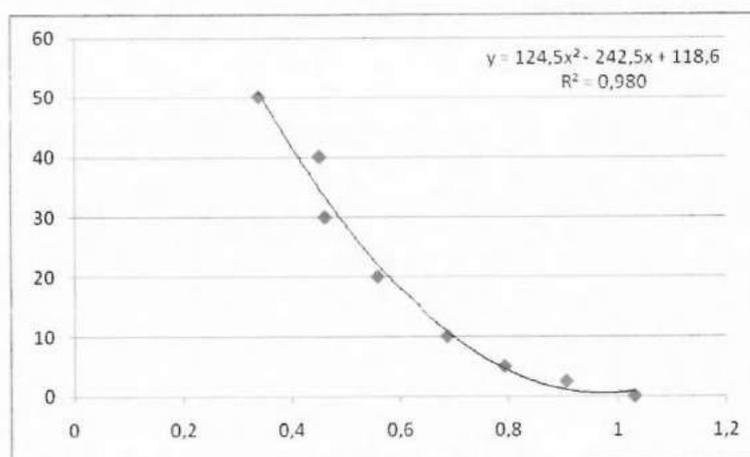


С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-140**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-140**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **33,4  $\mu\text{M}$** .

Таблица 9 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-144** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$

№	Финальная концентрация <b>КИП-144</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,339
2.	40	0,451
3.	30	0,461

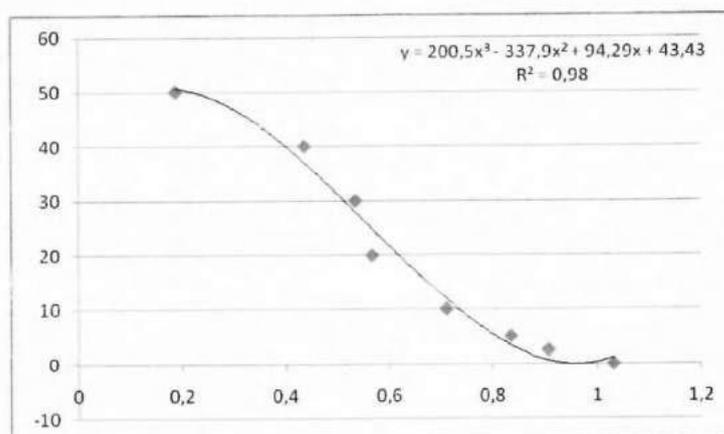
4.	20	0,559
5.	10	0,687
6.	5	0,793
7.	2,5	0,906
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-144**, способную на 50% снижать оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-144**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **26,7  $\mu\text{M}$** .

Таблица 10 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществом **КИП-147** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 40, 30, 20, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$

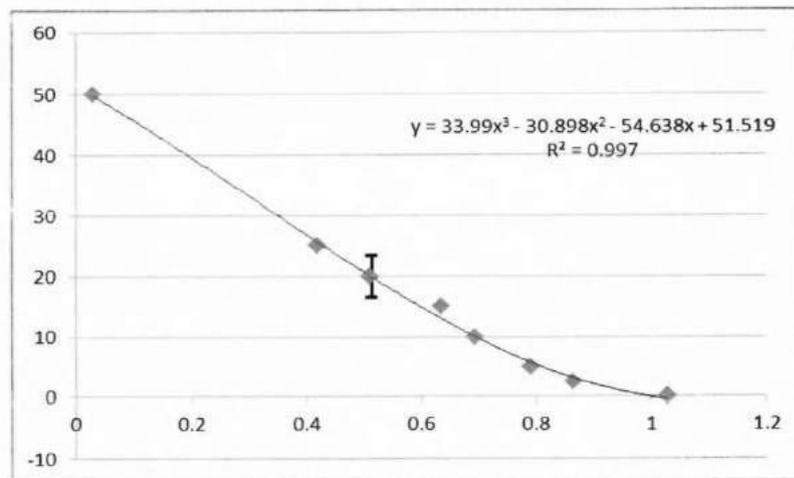
№	Финальная концентрация <b>КИП-147</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,186
2.	40	0,435
3.	30	0,534
4.	20	0,566
5.	10	0,71
6.	5	0,834
7.	2,5	0,906
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,031



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию **КИП-147**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **КИП-147**  $IC_{50}(\text{DPPH})$  оказалась равной **29,7  $\mu\text{M}$** .

Таблица 11 – Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с аскорбиновой кислотой в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 25, 20, 15, 10, 5 и 2,5  $\mu\text{M}$

№	Финальная концентрация аскорбиновой кислоты в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность
1.	50	0,029
2.	25	0,418
3.	20	0,51
4.	15	0,635
5.	10	0,694
6.	5	0,791
7.	2,5	0,865
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1,028



С помощью построенной калибровочной кривой определили концентрацию аскорбиновой кислоты, способную на 50% снизить оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **аскорбиновой кислоты**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **19,9  $\mu\text{M}$** .

**Заключение.**

Оценили антирадикальное действие представленных образцов в отношении ДФПГ-радикала.

Соединения **КИП-46, КИП-70, КИП-113, КИП-155** проявили умеренную антирадикальную активность в условиях данной тест-системы, снижая оптическую плотность раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала в конечной концентрации 50  $\mu\text{M}$  от 38% до 50%.

Выраженную антирадикальную активность в условиях данной тест-системы, проявили образцы **КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144, КИП-147**, для которых была определена концентрация, способная на 50% снижать оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала.

Для **КИП-36**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **28,5  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-55**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **25,9  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-96**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **19,5  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-97**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **27,0  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-118**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **47,5  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-138**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **24,6  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-140**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **33,4  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-144**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **26,7  $\mu\text{M}$** .

Для **КИП-147**  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **29,7  $\mu\text{M}$** .

Для вещества с известными антирадикальными свойствами аскорбиновой кислоты  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной 19,9  $\mu\text{M}$ .

Объект **КИП-96**, для которого  $IC_{50}(\text{ДФПГ})$  оказалась равной **19,5  $\mu\text{M}$** , сравним по своей активности с эталонным антиоксидантом – аскорбиновой кислотой.

**Исполнитель:**

Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

*Шульгау З.Т.* Шульгау З.Т.  
подпись, дата

## Акт испытаний на анальгетическую активность

Утверждаю  
Зам. ген. директора  
РГН на ЦХВ «Национальный  
центр биотехнологии» КН МОН РК,  
д.в.н., профессор



К.К. Муканов

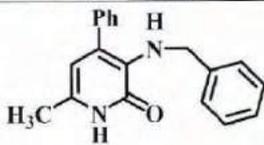
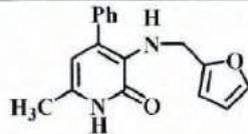
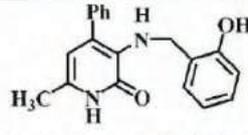
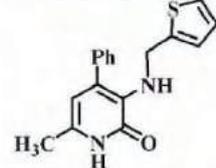
« 20 » 03 2020 г.

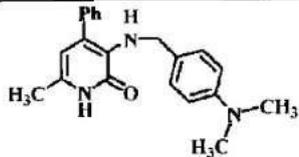
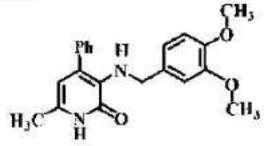
АКТ

### испытаний на анальгетическую активность

Объектами исследования служили 9 образцов веществ на наличие анальгетической активности на модели «укусных корчей» у лабораторных мышей.

#### Маркировка (название) образцов:

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	КИП-36	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{19}H_{18}N_2O</math> Molecular Weight: 290,37</p>
2	КИП-46	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{17}H_{16}N_2O_2</math> Molecular Weight: 280,33</p>
3	КИП-55	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{19}H_{18}N_2O_2</math> Molecular Weight: 306,36</p>
4	КИП-70	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{17}H_{16}N_2OS</math> Molecular Weight: 296,39</p>

5	КИП-96	 Chemical Formula: $C_{21}H_{23}N_3O$ Molecular Weight: 333,44
6	КИП-97	 Chemical Formula: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ Molecular Weight: 350,42
7	КИП-113	 Chemical Formula: $C_{19}H_{17}FN_2O$ Molecular Weight: 308,36
8	Препарат сравнения	Метамизол натрия

**Цель исследования:** Оценить анальгетическое действие представленных образцов на модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, у лабораторных мышей.

#### Материалы и методы

В исследованиях на мышах специфическую болевую реакцию «корчи» (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% уксусной кислоты (0,1 мл/10 г массы тела). В течение последующих 15 минут после инъекции подсчитывали количество корчей для каждого животного (минимальное количество животных в группе составило 4). Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей по отношению к контролю. Исследуемые вещества вводили внутривенно с помощью зонда за полчаса до введения уксусной кислоты в дозе 100 мг/кг массы тела в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия, который вводили по аналогичной схеме, в дозе 100 мг/кг массы тела в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Контрольным животным аналогично вводили эквивалентное количество суспензии 1%-го крахмальной слизи. [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - С. 746-758].

### Результаты исследований

В таблице приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия анальгетической активности.

Таблица – Анальгетическая активность образцов на модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, у лабораторных мышей

Шифр соединения	Количество «корчей» за 15 минут
КИП-36, 100 мг/кг, n=6	51,7±2,3 p <sub>1</sub> =0,026* p <sub>2</sub> =0,0496
КИП-46, 100 мг/кг, n=5	70,5±4,5 p <sub>1</sub> =0,347 p <sub>2</sub> =0,002
КИП-55, 100 мг/кг, n=4	53,0±5,9 p <sub>1</sub> =0,163 p <sub>2</sub> =0,151
КИП-70, 100 мг/кг, n=5	50,8±5,6 p <sub>1</sub> =0,067 p <sub>2</sub> =0,182
КИП-96, 100 мг/кг, n=5	52,6±6,3 p <sub>1</sub> =0,135 p <sub>2</sub> =0,153
КИП-97, 100 мг/кг, n=5	52,6±7,6 p <sub>1</sub> =0,196 p <sub>2</sub> =0,222
КИП-113, 100 мг/кг, n=5	53,2±4,9 p <sub>1</sub> =0,092 p <sub>2</sub> =0,072
Препарат сравнения (метамизол натрия), 100 мг/кг, n=5	42,0±2,3 p <sub>1</sub> =0,0004*
Контроль (животные без лечения), n=5	64,2±3,0
Примечания: n – количество животных в группе; p <sub>1</sub> – уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных; p <sub>2</sub> – уровень значимости по сравнению с группой животных,	

получавших препарат сравнения (метамизол натрия);

\* –  $p < 0,05$  – достоверный уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных

**Заключение.**

Оценили анальгетическое действие представленных образцов на модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, у лабораторных мышей.

Препарат сравнения (метамизол натрия) способен достоверно снижать количество «корчей» по сравнению с группой контроля (уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных 0,0004). В процентном выражении препарат сравнения (метамизол натрия) уменьшает количество «корчей» на 34,6%.

В процентном выражении образец КИП-70 способствует уменьшению количества «корчей» на 20,9%. Образец КИП-36 способствует уменьшению количества «корчей» на 19,5%. Образец КИП-96 способствует уменьшению количества «корчей» на 18,1%. Образец КИП-97 способствует уменьшению количества «корчей» на 18,1%. Образец КИП-55 способствует уменьшению количества «корчей» на 17,4%. Образец КИП-113 способствует уменьшению количества «корчей» на 17,1%.

**Исполнитель:**

Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

*Шульгау З.Т.* Шульгау З.Т.  
подпись, дата

## Акт испытаний на противовоспалительную активность

Утверждаю  
Зам. ген. директора  
РГП на ПХВ «Национальный  
центр биотехнологии» КН МОН РК,  
д.в.н., профессор

 К.К. Муканов  
« 03 » \_\_\_\_\_ 2020 г.

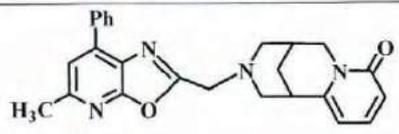
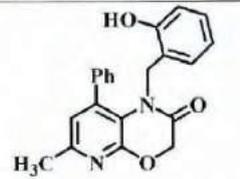
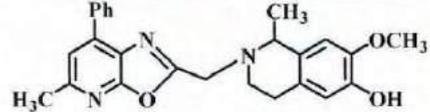
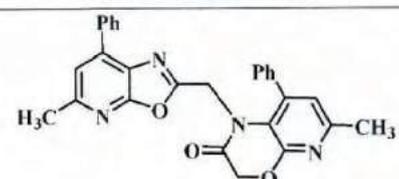


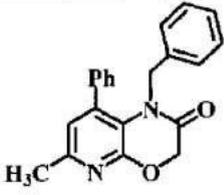
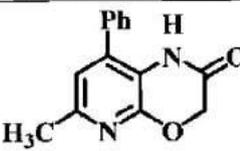
АКТ

### испытаний на противовоспалительную активность

Объектами исследования служили 6 образцов веществ на наличие противовоспалительной активности в условиях модели острой экссудативной реакции.

#### Маркировка (название) образцов:

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	КИП-141	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{25}H_{24}N_4O_2</math> Molecular Weight: 412,49</p>
2	КИП-60	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{21}H_{18}N_2O_3</math> Molecular Weight: 346,39</p>
3	КИП-155	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{25}H_{25}N_3O_3</math> Molecular Weight: 415,49</p>
4	КИП-129	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: <math>C_{28}H_{25}N_4O_2</math> Molecular Weight: 462,51</p>

5	КИП-53	 <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 330,39</p>
6	КН-53	 <p>Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 240,26</p>
7	Препарат сравнения	Диклофенак натрия

**Цель исследования:** Оценить противовоспалительное действие представленных образцов (КИП-141, КИП-60, КИП-155, КИП-129, КИП-53, КН-53) на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты, у лабораторных мышей.

#### Материалы и методы

Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела мышей. Через 3 часа животных подвергали эвтаназии передозировкой углекислым газом, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и оценивали его объем [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - С. 746-758].

Исследуемые объекты изучали в дозе 100 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия, который вводили по аналогичной схеме, в дозе 25 мг/кг массы тела в виде суспензии в 1% крахмальном геле. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 1 час до введения 1% раствора уксусной кислоты.

#### Результаты исследований

Исследования противовоспалительной активности представленных соединений проведены на 38 аутобредных мышах-самцах линии CD-1 с массой тела 25–30 г.

В таблице приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия противовоспалительной активности. Противовоспалительную активность образцов изучали по изменению

количества образовавшегося экссудата в брюшной полости лабораторных животных, в сравнении с контрольными животными, которые получали лишь эквивалентное количество растворителя.

Таблица – Противовоспалительная активность исследуемых образцов (КИП-141, КИП-60, КИП-155, КИП-129, КИП-53, КН-53) на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты, у лабораторных мышей

Шифр соединения	Количество экссудата, мл
КИП-141, 100 мг/кг, n=5	0,51±0,06* p=0,037
КИП-60, 100 мг/кг, n=4	0,47±0,04* p=0,013
КИП-155, 100 мг/кг, n=4	0,57±0,11 p=0,247
КИП-129, 100 мг/кг, n=6	0,44±0,06* p=0,012
КИП-53, 100 мг/кг, n=6	0,39±0,07* p=0,011
КН-53, 100 мг/кг, n=4	0,30±0,09* p=0,007
Диклофенак натрия, 25 мг/кг, n=5	0,28±0,06* p <sub>1</sub> =0,001
Контроль (животные без лечения), n=4	0,73±0,06
Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных; * – p<0,05 – достоверный уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных	

#### Заключение

Оценили противовоспалительное действие представленных образцов (КИП-141, КИП-60, КИП-155, КИП-129, КИП-53, КН-53) на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты, у лабораторных мышей.

В процентном выражении препарат сравнения (диклофенак натрия) уменьшает количество образовавшегося в брюшной полости экссудата по

сравнению с группой контроля на 61,6% (уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных составил 0,001).

Обнаружено 5 перспективных соединений, которые способны достоверно снижать количество образовавшегося в брюшной полости экссудата по сравнению с группой контроля – КИП-141, КИП-60, КИП-129, КИП-53 и КН-53 (уровни значимости по сравнению с контрольной группой животных составили 0,037; 0,013; 0,012; 0,011 и 0,007, соответственно). В процентном выражении образцы КИП-141, КИП-60, КИП-129, КИП-53 и КН-53 уменьшают количество образовавшегося в брюшной полости экссудата по сравнению с группой контроля на 30,1%, 35,6%, 39,7%, 46,6% и 58,9%, соответственно.

Образец КИП-155 способствует уменьшению количества образовавшегося в брюшной полости экссудата по сравнению с группой контроля на 21,9%, однако это отличие носит статистически недостоверный характер (уровень значимости по сравнению с контрольной группой животных составил 0,247).

**Исполнитель:**

Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

*Шульгау З.Т.*  
Подпись, дата

**Акт испытаний на анксиолитическую активность**

Утверждаю

Зам. ген. директора

РГП на ПХВ «Национальный  
центр биотехнологии» КН МОН РК,  
д.в.н., профессор



*К.К. Муканов* К.К. Муканов

« 14 » *сентября* 2018 г.

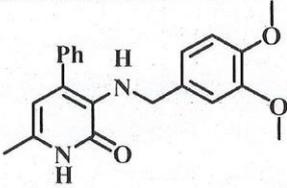
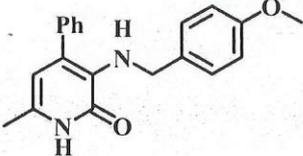
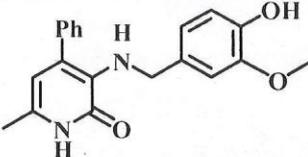
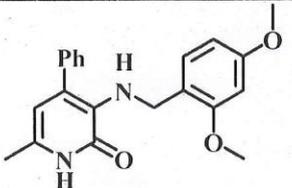
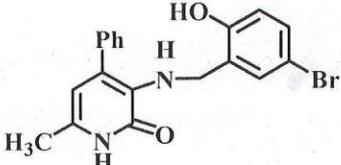
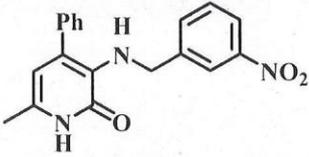
**АКТ**

**испытаний на анксиолитическую активность**

Объектами исследования служили 11 образцов веществ на наличие анксиолитической активности по оценке поведения лабораторных животных в темной/светлой камере.

**Маркировка (название) образцов:**

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	1a (КИП-36)	<p>Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O Molecular Weight: 290,37</p>
2	1b (КИП-55)	<p>Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 306,36</p>
3	1c (КИП-46)	<p>Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 280,33</p>
4	1d (КИП-70)	<p>Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS Molecular Weight: 296,39</p>

5	1g (КИП-97)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{22}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350,42</p>
6	1h (КИП-144)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{20}N_2O_2</math> Molecular Weight: 320,39</p>
7	1i (КИП-147)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{20}N_2O_3</math> Molecular Weight: 336,39</p>
8	1j (КИП-140)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{22}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350,42</p>
9	1k (КИП-113)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}FN_2O</math> Molecular Weight: 308,36</p>
10	1l (КИП-118)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}BrN_2O_2</math> Molecular Weight: 385,2610</p>
11	1m (КИП-138)	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}N_3O_3</math> Molecular Weight: 335,36</p>
12	Препарат сравнения	Мексидол

**Цель исследования:** Оценить анксиолитическую активность представленных образцов (**1a-d, 1j-m**) по оценке поведения лабораторных животных в темной/светлой камере.

### **Материалы и методы**

Методика светлой/темной камеры использует естественное стремление грызунов избегать ярко освещенных мест и по идеологии близка к методике приподнятого крестообразного лабиринта [*Costal B., Jones B.J., Kelly M.E., et al., Exploration of mice in a black and white test box: validation as a model of anxiety., Pharmacol. Biochem. Behav., 1989, v. 32, p. 777–785*].

Методика светлой/темной камеры применяется в настоящее время как основная модель оценки тревожного поведения грызунов. Установка "Темная-светлая камера" предназначена для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) и позволяет оценить: предпочтение темноты/света; выраженность и динамику поведения "выглядывания".

Установка состоит из двух частей – темная и светлая камера с параметрами 30x30 см, камеры разделены перегородкой. Высота стенок равна 30 см. Темный отсек камеры закрывается крышкой. Согласно руководству по доклиническому изучению новых фармакологических веществ оценка поведения крыс и мышей в темно-светлой камере входит в перечень исследований, доказывающих наличие транквилизирующей (анксиолитической) активности у изучаемого соединения (базовые тесты).

Животных помещают в ярко освещенный отсек двухкамерной светлой/темной установки и за определенный период времени (5 минут) регистрируют число переходов между светлым и темным отсеками, длительность пребывания в светлом и темном отсеках. Анксиолитики увеличивают число переходов из одного отсека в другой и время нахождения в светлом отсеке [*Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - С. 746-758*].

Исследуемые объекты (**1a-d, 1j-m**) изучали в дозе 100 мг/кг при пероральном введении в 1% крахмальной слизи. В качестве препарата сравнения использовали *мексидол*, который вводили по аналогичной схеме, в дозе 100 мг/кг, в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 30 минут до оценки анксиолитической активности в темной/светлой камере.

### **Результаты исследований**

Исследования анксиолитической активности представленных соединений в светлой/темной камере проведены на 82 аутбредных крысах-самцах с массой тела 180–220 г. Производили оценку таких параметров как: латентный период захода в отсек; время в светлой и темной камерах; число переходов, выглядываний и вставаний на задние лапы, количество мочеиспусканий, дефекаций и актов груминга.

Оценили анксиолитическую активность новых производных пиридина по оценке поведения лабораторных животных в темной/светлой камере. Известно, что анксиолитики увеличивают число переходов из одного отсека в другой, число вставаний на задние лапы и время нахождения в светлом отсеке. Так, известный препарат с анксиолитическими свойствами *мексидол* увеличивает время нахождения в светлой камере на 23,5% в сравнении с контрольной группой животных, число переходов – на 15,2%, число вставаний на задние лапы – на 72,2%.

В таблице приведены основные результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия анксиолитической активности.

Таблица – Анксиолитическая активность новых производных пиридин-2-она 1a-d, 1j-m в методике оценки поведения лабораторных животных в темной/светлой камере

Группа	Латентный период захода в отсек, секунды	Время в светлой камере, секунды	Число переходов, ед.	Число вставаний на задние лапы, ед.
1a, 100 мг/кг, n=5	12,6±3,9	46,8±16,2	3,0±1,1	3,4±2,0
1b, 100 мг/кг, n=6	23,2±8,8	46,8±8,1	3,2±0,5	3,0±1,5
1c, 100 мг/кг, n=6	29,0±8,7	41,2±14,4	4,8±2,7	1,8±1,1
1d, 100 мг/кг, n=6	17,7±6,6	57,2±20,9	3,3±1,0	3,8±2,4
1j, 100 мг/кг, n=5	23,8±8,8	79,4±22,8	2,0±0,4	7,0±3,5
1h, 100 мг/кг, n=5	24,4±5,9	63,0±17,7	3,8±0,8	4,0±2,0
1i, 100 мг/кг, n=5	17,5±7,6	100,0±28,4	3,0±0,9	6,5±3,0
1g, 100 мг/кг, n=4	11,0±3,1	39,8±3,6	1,0±0,4	1,0±0,0
1k, 100 мг/кг, n=5	66,0±26,2	132,4±43,3	1,6±0,5	5,2±1,6
1l, 100 мг/кг, n=5	26,2±8,0	106,0±27,2	3,8±0,7	10,4±2,7
1m, 100 мг/кг, n=6	61,5±17,6	115,5±29,9	4,0±1,1	8,3±2,4
Мексидол, 100 мг/кг, n=6	21,0±4,6	100,3±22,0	3,8±0,9	9,3±2,4
Контроль, n=18	32,0±6,1	81,2±9,8	3,3±0,4	5,4±1,0

### Заключение

Оценили анксиолитическую активность представленных образцов (**1a-d, 1j-m**) по оценке поведения лабораторных животных в темной/светлой камере.

Образец **1k** увеличивает время нахождения в светлой камере на 63,0% в сравнении с контролем, латентный период захода в темный отсек в сравнении с контрольной группой животных увеличивает в 2 раза. Столь значительное увеличение данных параметров свидетельствует о выраженном ослаблении уровня тревожности.

Схожим с мексидолом в условиях нашего эксперимента анксиолитическим действием обладает испытуемый образец **1l**, который увеличивает время нахождения в светлой камере в сравнении с контрольной группой животных на 30,5%, число переходов – на 15,2%, число вставаний на задние лапы – на 92,6%.

Испытуемый образец **1m** увеличивает время нахождения в светлой камере на 42,2% в сравнении с контрольной группой животных, число вставаний на задние лапы – на 53,7%, латентный период захода в темный отсек в сравнении с контрольной группой животных увеличивает почти в 2 раза.

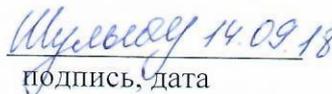
Таким образом, в ходе скрининга на анксиолитическую активность новых производных пиридина обнаружено 3 перспективных соединения с потенциалом противотревожного действия.

### Рекомендация

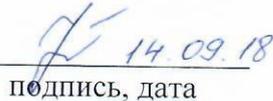
В связи с обнаружением из представленной партии (11 образцов) веществ класса 3-арил(гетарил)аминопиридин-2(1H)-онов трех перспективных соединений, *считаем необходимым и актуальным* продолжить более углубленные биологические исследования вышеуказанных соединений (например, на наличие антидепрессантной активности в тесте «поведение отчаяния» по методике Порсолта), а также проведение первичного скрининга новых модифицированных структурных аналогов представленных соединений с целью возможного установления влияния «структура–активность».

#### Исполнители:

Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

 14.09.18 Шульгау З.Т.  
подпись, дата

Научный сотрудник лаборатории токсикологии и фармакологии

 14.09.18 Криворучко Т.Н.  
подпись, дата

## Акт испытаний на антидепрессивную активность

Утверждаю

Зам. ген. директора

РГП на ПХВ «Национальный  
центр биотехнологии» КН МОН РК,  
д.в.н., профессор

К.К. Муканов

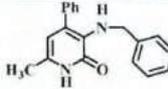
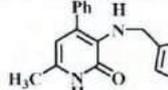
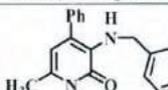
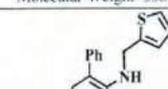
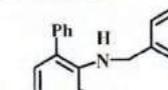
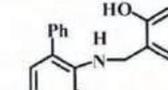
« 10 » 10 2020 г.

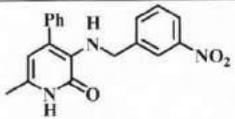
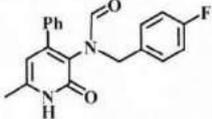
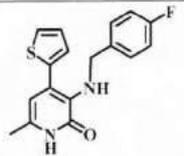
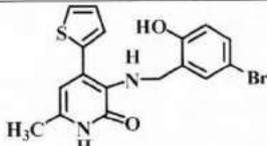
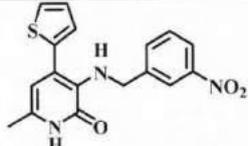
АКТ

### испытаний на антидепрессивную активность

Объектами исследования служили 11 образцов веществ на наличие антидепрессивной активности в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt.

#### Маркировка (название) образцов:

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	КИП-36	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O Molecular Weight: 290,37</p>
2	КИП-46	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 280,33</p>
3	КИП-55	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 306,36</p>
4	КИП-70	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS Molecular Weight: 296,36</p>
5	КИП-113	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O Molecular Weight: 308,36</p>
6	КИП-118	 <p style="text-align: center;">Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Molecular Weight: 385,26</p>

7	КИП-138	 Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 335.36
8	КИП-214	 Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 336.37
9	КИП-213	 Chemical Formula: C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> OS Molecular Weight: 314,38
10	КИП-247	 Chemical Formula: C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S Molecular Weight: 391,283
11	КИП-248	 Chemical Formula: C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S Molecular Weight: 341,385
12	Препарат сравнения	Амитриптилин

**Цель исследования:** Оценить антидепрессивную активность представленных образцов (КИП-36, КИП-46, КИП-55, КИП-70, КИП-113, КИП-118, КИП-138, КИП-214, КИП-213, КИП-247 и КИП-248) в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt.

#### Материалы и методы

Наличие антидепрессантной активности у новых производных пиридина оценивали в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt. Суть теста сводится к формированию стрессового состояния, вызванного у мышей форсированным плаванием [Porsolt R.D. *Animal model of depression // Biomed.* – 1979. – Vol.30, №3. – P.139-140.].

Начиная с работы R.D. Porsolt, плавательный тест широко применяют в психофармакологии для отбора антидепрессивных средств. Считается, что иммобилизация животных – своего рода отказ от деятельности, «поведенческое

отчаяние», которое может быть использовано в качестве экспериментальной модели психической депрессии.

Сосуд в форме цилиндра (диаметр 10 см, высота 25 см) заполняли на треть водой (27°C) так, чтобы животное не касалось дна хвостом и не имело возможности выпрыгнуть. Самцов лабораторных мышей помещали в этот сосуд и регистрировали визуально все активные попытки животных выбраться из воды в течение 6 минут после погружения в воду. После неудачных попыток выбраться из воды животные принимали характерную неподвижную позу, которую расценивали как проявление подавленности, «отчаяния».

Фиксировали длительность активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением), пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобилизации (отсутствие плавательных движений). Критерием наличия антидепрессантного эффекта считали снижение длительности иммобилизации.

Животных подвергали процедуре принудительного плавания дважды. За сутки до изучения объектов исследования и через час после введения исследуемых объектов. Исследуемые объекты (КИП-36, КИП-46, КИП-55, КИП-70, КИП-113, КИП-118, КИП-138, КИП-214, КИП-213, КИП-247 и КИП-248) изучали в дозе 100 мг/кг при пероральном введении в 1% крахмальной слизи.

В качестве препарата сравнения использовали трициклический антидепрессант amitriptилин, который вводили по аналогичной схеме, в дозе 10 мг/кг, в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 60 минут до оценки антидепрессантной активности.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Strasbourg, 1986).

Исследование получило одобрение в Локальной этической комиссии РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК (29 августа 2017 года).

### **Результаты исследований**

Фиксировали длительность активного плавания, пассивного плавания и иммобилизации. Критериями наличия антидепрессантного эффекта считали увеличение длительности активного плавания и снижение длительности иммобилизации.

Исследования антидепрессивной активности представленных соединений проведены на 101 мышах-самцах линии CD-1 с массой тела 25–30 г. В таблице приведены результаты скрининга представленных соединений на предмет наличия антидепрессивной активности.

Таблица – Антидепрессивная активность новых производных пиридина в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt

Группа	Активное плавание, секунды	Пассивное плавание, секунды	Иммобилизация, секунды
КИП-36, 100 мг/кг, n=7	73,6±12,8 p=0,2408	119,4±17,7* p=0,0435	167,0±26,1 p=0,1631
КИП-46, 100 мг/кг, n=6	102,8±13,3* p=0,0003	126,0±19,0 p=0,0998	131,2±24,8 p=0,9902
КИП-55, 100 мг/кг, n=6	38,5±6,6* p=0,0055	80,0±21,0* p=0,0011	241,5±22,4* p=0,0002
КИП-70, 100 мг/кг, n=7	49,0±8,2 p=0,1128	100,4±19,5* p=0,0067	210,6±25,9* p=0,0039
КИП-113, 100 мг/кг, n=5	91,6±18,5* p=0,0165	139,0±22,2 p=0,3096	129,4±33,2 p=0,9600
КИП-118, 100 мг/кг, n=5	84,8±13,7* p=0,0302	131,6±14,7 p=0,1695	143,6±11,9 p=0,6108
КИП-138, 100 мг/кг, n=5	120,8±6,6* p=0,0000002	142,2±21,2 p=0,3696	97,0±23,8 p=0,2144
КИП-213, 100 мг/кг, n=5	75,0±13,4 p=0,1959	123,4±28,3 p=0,1246	161,6±36,8 p=0,3093
КИП-214, 100 мг/кг, n=5	45,5±10,7 p=0,1050	127,5±23,4 p=0,1840	187,0±27,0 p=0,0710
КИП-247, 100 мг/кг, n=5	90,8±5,4* p=0,0014	180,8±6,1 p=0,4628	65,6±2,1* p=0,0126
КИП-248, 100 мг/кг, n=5	133,2±10,6* p=0,00000003	94,5±1,5* p=0,0019	129,7±11,4 p=0,9589
Амитриптилин, 10 мг/кг, n=20	113,2±6,8* p=0,0000001	180,2±8,9 p=0,2614	60,8±7,6* p=0,00001
Контроль, n=20	62,0±3,7	164,3±10,8	130,9±11,8
Примечания: * – уровень значимости p<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе животных; n – количество животных в группе			

В качестве эталонного препарата использовали амитриптилин, который увеличивал время активного плавания на 82,7% и снижал время иммобилизации на 53,5% по сравнению с контрольными животными.

В ходе исследования производных пиридина на наличие антидепрессантного эффекта выявлено, что соединение КИП-46 способно увеличивать время активного плавания подобно амитриптилину на 65,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец КИП-113

увеличивает время активного плавания на 47,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец КИП-118 увеличивает время активного плавания на 36,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец КИП-138 увеличивает время активного плавания на 95,0%, снижает время иммобилизации на 25,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец КИП-247 увеличивает время активного плавания на 46,6%, снижает время иммобилизации на 49,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец КИП-248 увеличивает время активного плавания (за счет снижения времени пассивного плавания) на 115,0% по сравнению с показателями в контрольной группе животных.

Следует отметить, что для соединений КИП-55 и КИП-70 обнаружено подавляющее (депрессантное) действие.

#### **Заключение**

Оценили антидепрессивную активность представленных образцов (КИП-36, КИП-46, КИП-55, КИП-70, КИП-113, КИП-118, КИП-138, КИП-214, КИП-213, КИП-247 и КИП-248) в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt. Критериями наличия антидепрессантного эффекта считали увеличение длительности активного плавания и снижение длительности иммобилизации.

В качестве эталонного препарата использовали трициклический антидепрессант **амитриптилин**, который увеличивал время активного плавания на 82,7% и снижал время иммобилизации на 53,5% по сравнению с контрольными животными.

В ходе исследования производных пиридина на наличие антидепрессантного эффекта в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt выявлено, что следующие соединения обладают антидепрессантным эффектом – КИП-46, КИП-113, КИП-118, КИП-138, КИП-247 и КИП-248. **КИП-46** способно увеличивать время активного плавания подобно амитриптилину на 65,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **КИП-113** увеличивает время активного плавания на 47,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **КИП-118** увеличивает время активного плавания на 36,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **КИП-138** увеличивает время активного плавания на 95,0%, снижает время иммобилизации на 25,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **КИП-247** увеличивает время активного плавания на 46,6%, снижает время иммобилизации на 49,9% по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Образец **КИП-248** увеличивает время активного плавания (за счет снижения времени пассивного плавания) на 115,0% по сравнению с показателями в контрольной группе животных.

Следует отметить, что для соединений **КИП-55** и **КИП-70** обнаружено, напротив, подавляющее (депрессантное) действие.

#### **Исполнитель:**

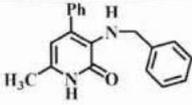
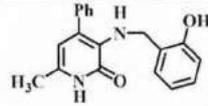
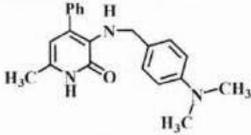
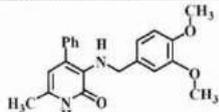
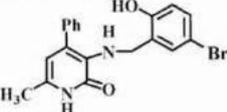
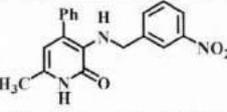
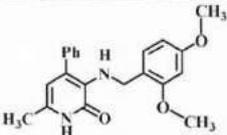
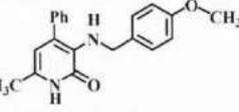
Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

*Шульгау З.Т.*  
подпись, дата

**Акт испытаний на цитопротекторную активность**  
**АКТ**  
**испытаний на цитопротекторную активность**

Объектами исследования служили 8 образцов веществ на наличие цитопротекторной активности в МТТ-тесте.

**Маркировка (название) образцов:**

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	КИП-36	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{18}N_2O</math> Molecular Weight: 290,37</p>
2	КИП-55	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{18}N_2O_2</math> Molecular Weight: 306,36</p>
3	КИП-96	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{23}N_3O</math> Molecular Weight: 333,44</p>
4	КИП-97	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{22}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350,42</p>
5	КИП-118	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}BrN_2O_2</math> Molecular Weight: 385,26</p>
6	КИП-138	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}N_3O_3</math> Molecular Weight: 335,36</p>
7	КИП-140	 <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{22}N_2O_3</math> Molecular Weight: 350,42</p>
8	КИП-144	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{20}N_2O_2</math> Molecular Weight: 320,39</p>

**Задача исследования:** Оценить возможное цитопротекторное действие представленных образцов в МТТ-тесте (КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144).

**Материалы и методы**

Вероятные цитопротекторные свойства представленных образцов (КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144) оценивали в МТТ-тесте на клеточной линии рака молочной железы MCF-7.

1 мг исследуемого образца растворяли в 1 мл ДМСО. 10 мкл растворенной субстанции добавляли в 100 мкл питательной среды с клетками линии MCF-7. В качестве контроля служили клетки в питательной среде без добавления исследуемых соединений. После инкубации клеток с исследуемыми объектами, определяли их жизнеспособность в МТТ-тесте.

**Результаты исследований**

Результаты исследования изменения жизнеспособности клеток MCF-7 в условиях *in vitro* под влиянием исследуемых образцов в МТТ-тесте представлены в таблице.

Исследуемый образец	Оптическая плотность, $\lambda=570$ нм	Оптическая плотность, $\lambda=690$ нм	$\Delta(\text{Abs}570-\text{Abs}690)$	Процент живых клеток, %
КИП-36	0,210	0,169	0,041	25
КИП-55	0,528	0,404	0,124	74
КИП-96	1,930	1,617	0,313	186
КИП-97	0,240	0,147	0,093	56
КИП-118	0,475	0,423	0,052	31
КИП-138	3,697	1,565	2,132	1269
КИП-140	0,116	0,077	0,039	23
КИП-144	0,740	0,711	0,029	17
Контроль	0,363	0,194	0,168	100%

В таблице представлены показатели жизнеспособности клеток в процентах относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемых соединений).

При инкубации клеток с соединениями КИП-96 и КИП-138, выявлена способность соединений повышать жизнеспособность клеток линии MCF-7 до 186% и 1269%, соответственно. Эти результаты дают нам основания предполагать наличие цитопротекторного потенциала у КИП-96 и КИП-138.

**Заключение.**

Оценили цитопротекторное действие представленных образцов (КИП-36, КИП-55, КИП-96, КИП-97, КИП-118, КИП-138, КИП-140, КИП-144) в МТТ-тесте.

Установлено, что выраженной цитопротекторной активностью в условиях нашего эксперимента обладают образцы КИП-96 и КИП-138, способствуя лучшей выживаемости клеток линии MCF-7.

**Исполнитель:**

Заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии, к.м.н.

*Шульгау З.Т.*  
подпись, дата



## Акт испытаний на противодиабетическую активность

УТВЕРЖДАЮ

И.В. генерального директора  
 «ООО «Национальный центр биотехнологии»  
 к.б.н., профессор

В.Б. Огай  
 2023 г.

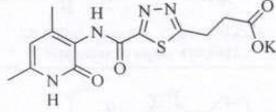
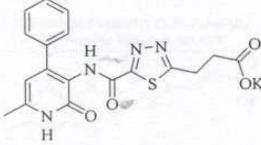
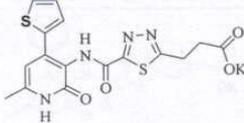
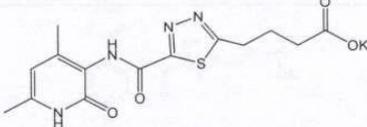
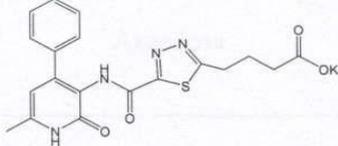


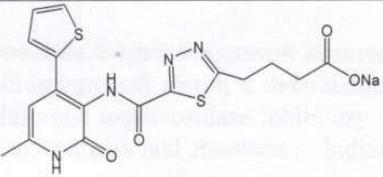
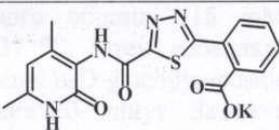
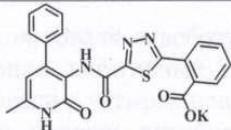
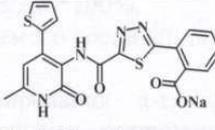
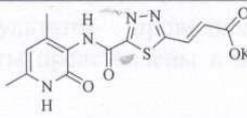
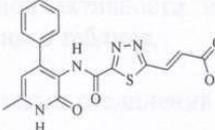
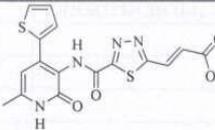
АКТ

## испытаний на противодиабетическую активность

Объектами исследования на наличие противодиабетической активности служили 12 образцов. Противодиабетическую активность оценивали по степени ингибирования исследуемыми веществами  $\alpha$ -глюкозидазной активности.

## Маркировка (название) образцов:

КИП-269	 <p>Chemical Formula: <math>C_{13}H_{13}KN_4O_4S</math>  Molecular Weight: 360,4293</p>
КИП-267	 <p>Chemical Formula: <math>C_{18}H_{15}KN_4O_4S</math>  Molecular Weight: 422,5003</p>
КИП-265	 <p>Chemical Formula: <math>C_{18}H_{13}KN_4O_4S_2</math>  Molecular Weight: 428,5223</p>
КП-16	 <p>Chemical Formula: <math>C_{14}H_{13}KN_4O_4S</math>  Molecular Weight: 374,4563</p>
КП-15	 <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{17}KN_4O_4S</math>  Molecular Weight: 436,5273</p>

КП-17	 <p>Chemical Formula: <math>C_{17}H_{15}N_4NaO_4S_2</math> Molecular Weight: 426,4408</p>
КИП-322	 <p>Chemical Formula: <math>C_{17}H_{13}KN_4O_4S</math> Molecular Weight: 408,4733</p>
КИП-320	 <p>Chemical Formula: <math>C_{22}H_{15}KN_4O_4S</math> Molecular Weight: 470,5443</p>
КИП-318	 <p>Chemical Formula: <math>C_{20}H_{13}N_4NaO_4S_2</math> Molecular Weight: 460,4578</p>
КП-10	 <p>Chemical Formula: <math>C_{13}H_{11}KN_4O_4S</math> Molecular Weight: 358,4133</p>
КП-12	 <p>Chemical Formula: <math>C_{18}H_{13}KN_4O_4S</math> Molecular Weight: 420,4843</p>
КП-13	 <p>Chemical Formula: <math>C_{18}H_{11}KN_4O_4S_2</math> Molecular Weight: 426,5063</p>
Препарат сравнения	Акарбоза

**Задачи исследования:**

Оценить противодиабетическое действие представленных образцов по степени ингибирования  $\alpha$ - глюкозидазной активности.

## Материалы и методы

Исследование степени ингибирования  $\alpha$ -глюкозидазной активности испытуемыми соединениями выполняли, используя стандартный метод с небольшими модификациями [M. Telagari, K. Hullatti In-vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of *Adiantum caudatum* Linn. and *Celosia argentea* Linn. extracts and fractions // *Indian J Pharmacol.* 2015 Jul-Aug; 47(4): 425–429].

К 500 мкл фосфатного буфера (0,1 М, pH 6,8) добавляли 100 мкл  $\alpha$ -глюкозидазы (1 U/мл) и 200 мкл раствора исследуемого образца (15 mM). Полученную смесь инкубировали в течение 15 мин при +37 °С, затем добавляли 200 мкл раствора 4-Nitrophenyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (p-Nitrophenyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside, P-NPG) (5 mM), после чего инкубировали при +37 °С в течение 20 минут. Затем останавливали реакцию добавлением 500 мкл углекислого натрия (0,1 М). В качестве бланка использовали раствор  $\alpha$ -глюкозидазы (1 U/мл). В качестве отрицательного контроля использовали растворитель 200 мкл в четырех повторностях.

В качестве препарата сравнения использовали акарбозу в концентрации 15 mM (позитивный контроль). Параллельно ставили негативный контроль без добавления испытуемых соединений. Все пробы исследовали в четырех повторностях. Ингибиторную активность выражали в процентах (%) по степени ингибирования  $\alpha$ -глюкозидазы в сравнении с негативным контролем, которую рассчитывали по формуле:

$$\text{Ингибиторная активность (\%)} = (1 - A_s/A_c) * 100\%,$$

где  $A_s$  – оптическая плотность испытуемого соединения;

$A_c$  – оптическая плотность контроля.

После определения степени ингибирования  $\alpha$ -глюкозидазной активности в концентрации 15 mM, определяли для каждого соединения IC<sub>50</sub> – концентрацию соединения, в которой происходит ингибирование активности  $\alpha$ -глюкозидазы на 50%.

**Статистическая обработка** результатов проводилась с использованием программы «Excel». Полученные результаты представлены в виде «среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения».

## Результаты исследований

Результаты исследования ингибиторной активности испытуемых соединений в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы приведены в таблице.

Таблица – Ингибиторная активность испытуемых соединений в концентрации 15 mM в отношении фермента  $\alpha$ -глюкозидазы

№	Наименование соединения	Степень ингибирования активности $\alpha$ -глюкозидазы, %
1.	<b>КИП-269</b>	36,3 $\pm$ 4,8
2.	<b>КИП-267</b>	<b>72,4<math>\pm</math>2,3</b>
3.	<b>КИП-265</b>	38,3 $\pm$ 2,4
4.	<b>КП-16</b>	34,8 $\pm$ 4,2
5.	<b>КП-15</b>	<b>95,0<math>\pm</math>0,2</b>
6.	<b>КП-17</b>	<b>93,9<math>\pm</math>0,4</b>
7.	<b>КИП-322</b>	33,6 $\pm$ 6,1
8.	<b>КИП-320</b>	<b>95,2<math>\pm</math>0,1</b>
9.	<b>КИП-318</b>	21,0 $\pm$ 2,2
10.	<b>КП-10</b>	14,0 $\pm$ 3,0
11.	<b>КП-12</b>	<b>68,2<math>\pm</math>4,7</b>
12.	<b>КП-13</b>	8,0 $\pm$ 3,0
13.	<b>Акарбоза</b>	49,5 $\pm$ 1,8

Таблица – Концентрация соединения, в которой происходит ингибирование активности  $\alpha$ -глюкозидазы на 50% (IC50)

№	Наименование соединения	IC50, mM
1.	<b>КИП-269</b>	16,22±0,76
2.	<b>КИП-267</b>	<b>10,22±0,82</b>
3.	<b>КИП-265</b>	18,58±1,20
4.	<b>КП-16</b>	20,83±1,06
5.	<b>КП-15</b>	<b>6,70±0,78</b>
6.	<b>КП-17</b>	<b>8,42±0,29</b>
7.	<b>КИП-322</b>	14,02±0,49
8.	<b>КИП-320</b>	<b>3,66±0,05</b>
9.	<b>КИП-318</b>	24,51±1,54
10.	<b>КП-10</b>	17,93±0,28
11.	<b>КП-12</b>	<b>10,36±0,60</b>
12.	<b>КП-13</b>	-
13.	<b>Акарбоза</b>	13,88±0,81

### Заключение

Препарат сравнения акарбоза проявил стандартную ингибиторную активность в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы, которая составила 49,5%.

Высокую ингибиторную активность в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы, превышающую препарат сравнения, проявили следующие соединения: КИП-267 (72,4%), КП-15 (95,0%), КП-17 (93,9%), КИП-320 (95,2%) и КП-12 (68,2%).

Умеренную ингибиторную активность в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы проявили следующие соединения: КИП-269 (36,3%), КИП-265 (38,3%), КП-16 (34,8%), КИП-322 (33,6%).

Слабую ингибиторную активность в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы проявили следующие соединения: КИП-318 (21,0%), КП-10 (14,0%), КП-13 (8,0%).

### Исполнители:

Заведующий лабораторией  
токсикологии и фармакологии  
Национального центра биотехнологии, к.м.н.

 21.06.23 С.Т. Шульга  
подпись, дата

Младший научный сотрудник лаборатории  
токсикологии и фармакологии  
Национального центра биотехнологии,

 22.06.23 А.С. Уразбаева  
подпись, дата