

На правах рукописи



Паламарчук Ирина Валерьевна

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

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Тюмень – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского» и в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный университет».

Научный руководитель:	Кулаков Иван Вячеславович , доктор химических наук, профессор кафедры органической и экологической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный университет»
Официальные оппоненты:	Султанова Римма Марсельевна , доктор химических наук, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Обыденнов Дмитрий Львович , кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Защита диссертации состоится « 03 » июня 2026 года в 11 часов 00 мин на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissoveti@xmail.ru.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/03/PalamarchukIV_Dissertaciya.pdf

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, доктор химических наук, доцент



Травкина О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 3-Аминопиридоны относятся к классу гетероциклических соединений, которые обладают уникальным набором химических и биологических свойств, что делает их удобными синтонами 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. Производные пиридин-2-(1*H*)-онов уже с успехом применяются в медицинской практике, например, синтетический инотропный препарат «Амринон», обладающий кардиотоническим и сосудорасширяющим эффектами. Другие производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, пептидомиметиками, в том числе агонистами рецептора GPR142, нарушение работы которого приводит к множеству различных заболеваний (Рисунок 1).

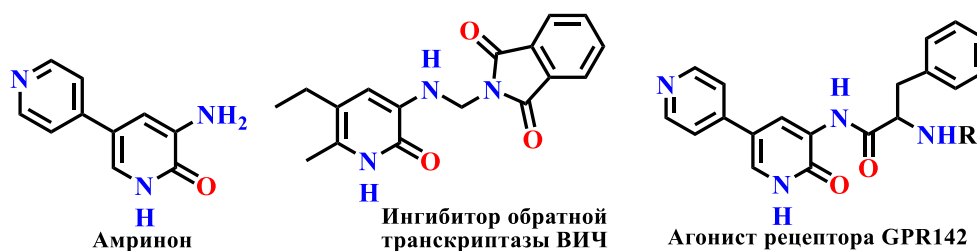


Рисунок 1 – Производные пиридин-2-(1*H*)-она

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 N-, O- и S-содержащих 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.

Для практической реализации цели были поставлены следующие 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 биэлектрофилов;

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. 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. На примере 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она изучена реакция Пикте-Шпенглера с ароматическими альдегидами, в результате которой 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 тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. 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. Впервые установлено, что реакция 3-аминопиридинов с избытком ангидрида дикарбоновых кислот в среде уксусной кислоты одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины. Изучены реакции циклизации тиогидразидов оксаминовых кислот на основе 3-аминопиридинов с соответствующими ангидридами дикарбоновых кислот и галогенангидридами, приводящие к получению производных 1,3,4-тиадиазола. Впервые показано, что тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она обладают тринуклеофильными свойствами и могут реагировать с биэлектрофильным реагентом (этиловый эфир хлоруксусной кислоты) по двум направлениям, приводящим к продуктам внутримолекулярной циклизации с образованием двух продуктов: производных 1,3-тиазолидина и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина. Установлено, что направление реакции зависит от возможной лактим-лактаминной 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. Проведено комплексное исследование широкого спектра биологической активности полученных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ярко выраженной антимицробной, антирадикальной, нейрорепрессорной,

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 аминоперидоновых производных 1,3,4-тиадиазола показали достаточно высокую противодиабетическую активность в тесте *in vitro* в отношении ферментов α -амилазы и α -глюкозидазы, а также достаточно низкие значения ингибирующей активности IC₅₀ (в 3-8 раз меньше значений для препарата сравнения акарбозы). Установлена взаимосвязь «структура - активность» синтезированных производных.

Методология и методы исследования. Анализ литературных данных, планирование эксперимента, оптимизация и апробация условий проведения реакций. Структуры синтезированных производных 3-аминопиридонов анализировали с использованием ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H и ¹³C (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 α , CCD детектор).

Фармакологические тесты. Антирадикальную активность оценивали по способности 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 активности изучали на моделях «уксусные корчи» и «острая экссудативная реакция». Анксиолитическую и антидепрессивную активности исследовали по методике «светлая/темная камера» и 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 α -амилазы и α -глюкозидазы в тестах *in vitro*. Бактериостатическая активность синтезированных соединений была исследована *in vitro* на грамположительных и грамотрицательных видах бактерий и на одном штамме грибов 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 научные 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 всех полученных соединений были подтверждены физико-химическими методами анализа: ЯМР-, ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия, элементный анализ. Биологическая активность новых полученных соединений была изучена по стандартным протоколам исследования в аккредитованных лабораториях биологического профиля и подтверждена статистически значимой воспроизводимостью экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные результаты исследований были представлены на Всероссийских, международных, республиканских, региональных и молодежных конференциях: Омск, 2018; Екатеринбург, 2018-2019; Караганда, 2019, 2022; Ташкент, 2020; Москва, 2021; Сочи, 2021; Санкт-Петербург, 2023, 2024; Гуйян, 2024 (КНР); Фетхие, 2024 (Турция); Иваново, 2024.

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 работы. Диссертационная работа изложена на 257 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы 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) и к.х.н. Кодесу М.И. (ИОС им. И.Я.Постовского УрО РАН) за регистрацию спектров ЯМР; д.х.н. Гатилову Ю.В. (НИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа; к.м.н. Шульгау З.Т. (НЦБ, Национальная лаборатория Астана, Назарбаев Университет, РК) и к.б.н. Васильченко А.С. (Лаборатория антимикробной резистентности, Х-био, ТюмГУ) за проведение и анализ всех биологических исследований. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № мол 18-33-01143), а также грантов РНФ (проекты 22-23-01015; 24-23-00472).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

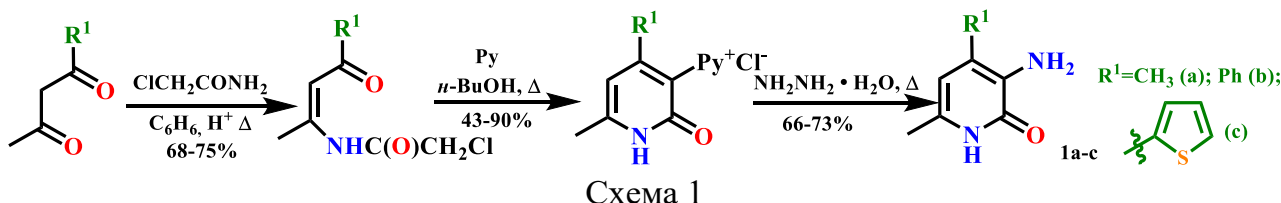
1. Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она

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

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

В качестве основных объектов для последующих модификаций были выбраны 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1a-c**, синтезированные по методике¹ (Схема 1).

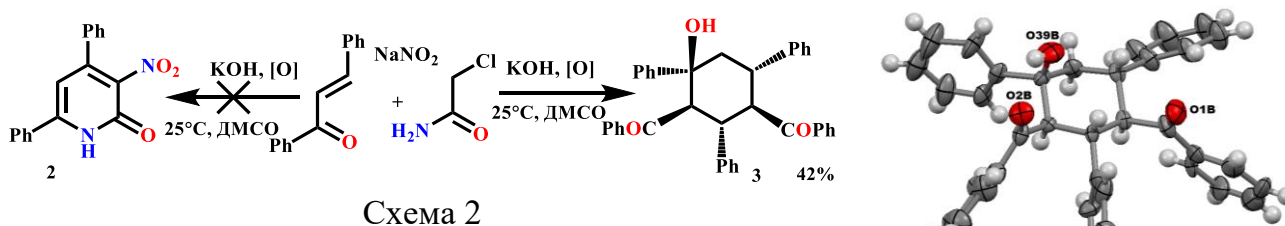


Этот способ позволяет получать для последующих химических исследований ряд 4-замещенных [метил-, фенил-, (тиофен-2-ил)-]-3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1a-c**.

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

Одним из первых методов получения 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов является восстановление 3-нитропиридонов, полученных из 1,3-дикетона (ацетилацетона) и амида нитроуксусной кислоты. Однако, данный метод не позволяет получить 4-арилзамещенные 3-нитропиридоны. В связи с этим актуален поиск новых способов получения 3-нитропиридонов, восстановление которых дает искомые 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1a-c**.

Для возможного одностадийного получения 3-нитропиридонов **2** в качестве α,β-непредельного кетона был взят халкон, 2-хлорацетамид и NaNO₂. Предполагалось, что произойдет нуклеофильное замещение атома хлора на нитрогруппу с получением *in situ* амида нитроуксусной кислоты, что далее приведет к получению 3-нитропиридин-2(1*H*)-она **2**, с последующим восстановлением до 3-аминопиридин-2(1*H*)-она (Схема 2).



При обработке реакционной смеси было выделено кристаллическое вещество, элементный анализ которого показал отсутствие в структуре атома азота.

По ЯМР ¹H спектру установлено наличие пяти фенильных заместителей (25 ароматических протонов) и мультиплетной системы из шести алифатических протонов в области 2.22-4.47 м.д. РСА кристаллов подтвердил строение циклогексанола **3** (Рисунок 2).

Таким образом, в условиях щелочного катализа произошла не ожидаемая нами циклизация в пиридиновое ядро, а превращения исходного халкона, подтвержденного также холостым опытом без хлорацетамида и NaNO₂.

Рисунок 2 – Строение **3**

¹ Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шульгау З.Т. Фисюк А.С. и др. // ХГС. 2015. Т. 51., 991-996.

1.3 Синтез вторичных 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1*H*)-онов

Вторичные 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1*H*)-оны в литературе не описаны. В связи с этим нами проведен синтез вторичных 3-арилметиламинопиридонов **6а-м**, **7а-е** реакцией восстановления иминов **4а-н**, **5а-е** NaBH₄ в растворе 2-пропанола (Схема 3).

В ходе оптимизации метода получения 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов на примере соединения **6а** обнаружено, что использование различных осушителей (CaCl₂ или Na₂SO₄) при обработке экстракта после восстановления NaBH₄ были выделены близкие по цвету, но разные по свойствам кристаллы: с высокой Тпл.=216-218°С и с низкой Тпл.=167-169°С.

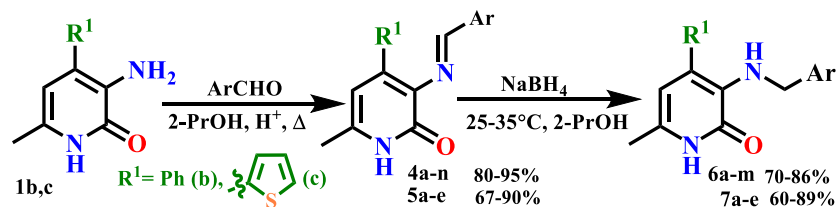


Схема 3

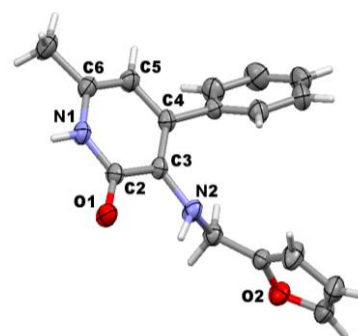


Рисунок 3 – Строение **6с**

Спектральные методы в целом подтверждали общую структуру соединения **6а**. И только методом РСА установлено, что кристаллы с более высокой Тпл. представляют собой 6-ти координационный комплекс **6а'** с CaCl₂ (Рисунок 4), который использовался при сушке экстракционного хлороформного раствора. Следовательно, обнаруженная комплексообразующая способность соединения **6а** может быть использована в различных биологических системах в качестве потенциальных блокаторов кальциевых каналов, комплексообразователей для катионов токсичных металлов с целью их выведения из организма и т.д.

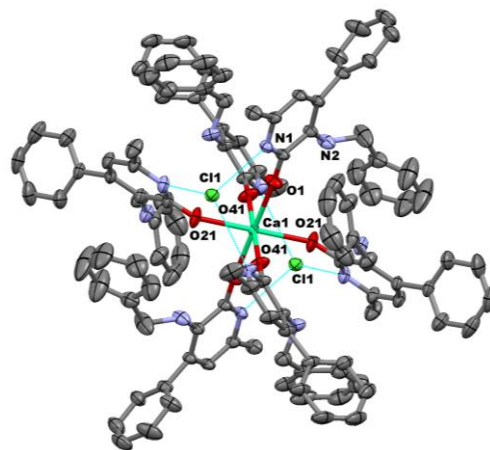


Рисунок 4 – Строение **6а'**

1.4 О взаимодействии 3-(арилметиламино)-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов с альдегидами по реакции Эшвайлера-Кларка

Известно, что многие 1,2-аминоспирты в реакции с ароматическими альдегидами образуют циклические оксазолидины, представляющие интерес в биологическом плане. С этой целью мы пытались изучить взаимодействие 3-(арилметиламино)-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она **6** с ароматическими альдегидами в различных условиях (в растворе полярных и неполярных растворителей, с добавлением кислотных катализаторов), которые могли бы привести к циклизации в неописанные в литературе 1,2-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины **8**.

Установлено, что проведение реакции в конц. Н₃РO₄ (или полифосфорной кислоте) при 130°С приводит, в основном, к получению описанных нами ранее 6-арилбензо[*c*]-[1,7]нафтиридин(3*H*)-онов **9**. При этом, видимо, происходит отщепление бензильного фрагмента. Попытки получить 1,2-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины типа **8** нагреванием пиридин-2(1*H*)-она **6а** с ароматическими альдегидами в различных условиях с применением полярных протонных и апротонных, а также неполярных растворителей как с кислотными, так и основными катализаторами, не привели к успеху (Схема 4).

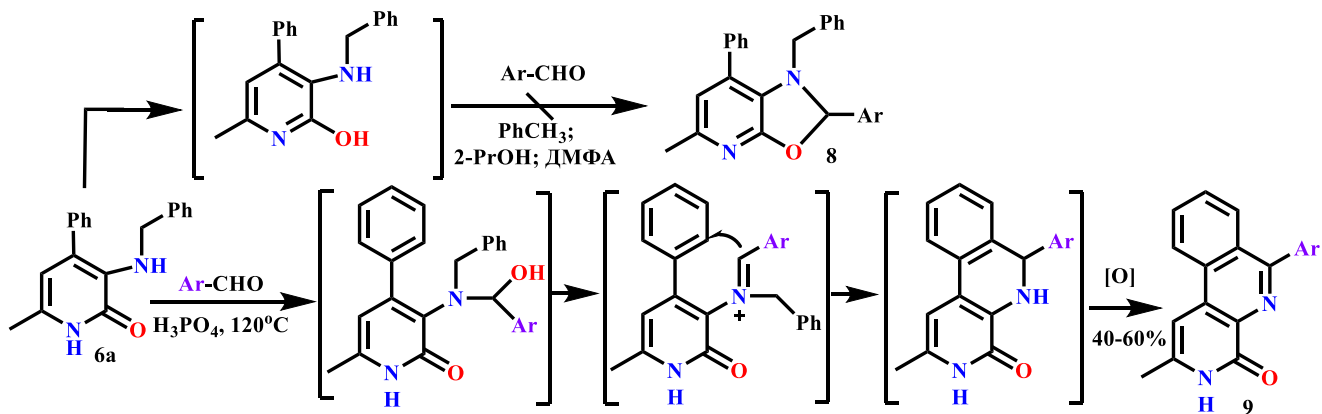


Схема 4

Однако, при взаимодействии **6a** с избытком салицилового альдегида в спиртовой среде в присутствии HCOOH, было выделено кристаллическое вещество **10**, ЯМР ^1H и ^{13}C анализ которого показал наличие в структуре 2-х фрагментов от салицилового альдегида. Проведенный РСА кристаллов (Рисунок 5) подтвердил структуру полученного производного **10** и показал также, что общий механизм первой стадии соответствует механизму реакции Лейкарта–Валлаха. А взятый в реакции избыток салицилового альдегида при кипячении с доступом кислорода воздуха окислялся до салициловой кислоты с последующей её этерификации промежуточным продуктом **10'** (Схеме 5):

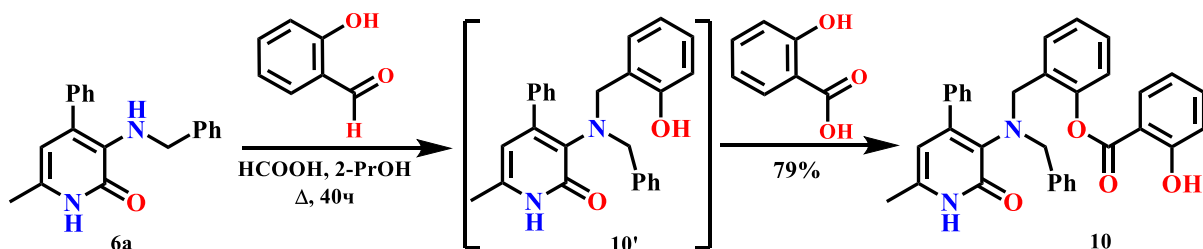


Схема 5

При этом реакция 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1H)-она **6a** с ароматическими альдегидами в аналогичных условиях приводила только к промежуточным продуктам – формамидам 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1H)-она **11a,k**. Формамиды **11-13** были также синтезированы кипячением 3-аминопиридонов в HCOOH (Схема 6), их структура доказана ЯМР ^1H , ^{13}C -спектрами и методом РСА (Рисунок 6).

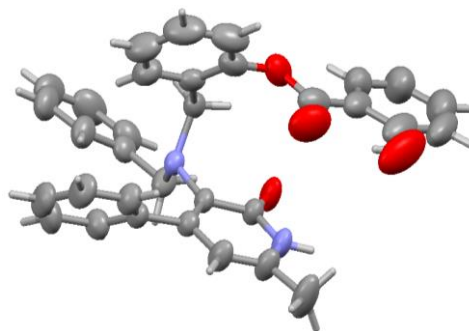


Рисунок 5 – Строение **10**

Наиболее эффективной оказалась реакция Эшвайлера–Кларка, в результате которой вторичный 3-[(бензил)амино]пиридин-2(1H)-он **6-7a,k** взаимодействовал с формалином (источник формальдегида) и HCOOH при кипячении в PhH с образованием *N*-метилированных третичных аминопиридонов **14a,k**, **16a,k** (Схема 6).

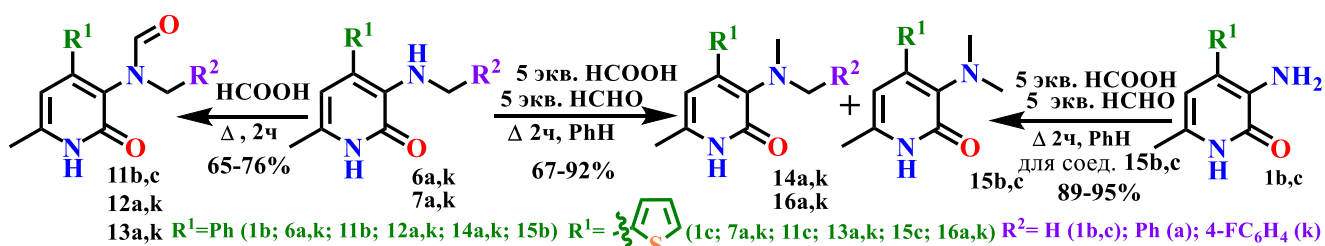


Схема 6

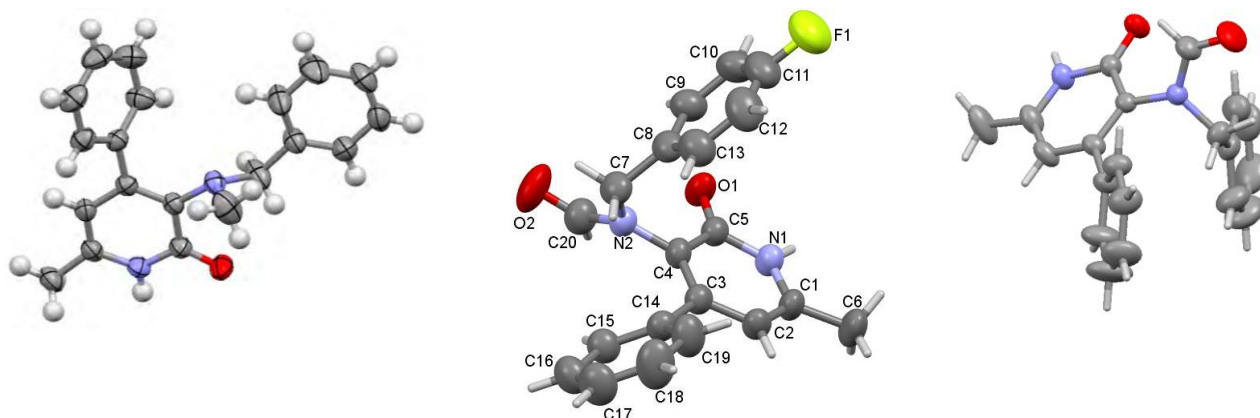


Рисунок 6 – Строение молекул **14a**, **12a**, **12k**

Анализ реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии (ХМС) показал, что в смеси находятся два продукта реакции. Основной продукт реакции с содержанием 95% имеет молекулярный ион $M^+ = 304.16$, что соответствует M_r третичного амина **14a**.

Образование продуктов реакции, вероятно, происходит через стадию образования соли имина по общему механизму реакции Лейкарта-Валлаха, которая далее восстанавливается $HCOOH$ до соответствующего третичного 3-(бензил-(метил)амино)пиридона **14a** (Схема 7).

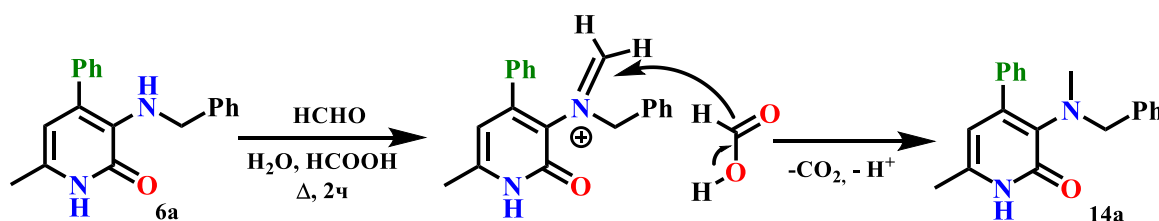


Схема 7

Минорным продуктом реакции (содержание $\sim 2-5\%$) согласно данным ХМС оказался 3-(диметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он **15b** с $[M]^+ = 228.13$, что, вероятно, связано с элиминированием бензильного фрагмента в условиях реакции и последующим метилированием образовавшегося метиламинопиридона. Диметиламинопиридон **15** с выходом 89-95% был также получен встречным синтезом из исходного 3-аминопиридона **1b,c** с избытком формальдегида и $HCOOH$ (Схема 6).

Полученные новые третичные аминопиридоны **10-16** представляют интерес для изучения биологической активности и взаимосвязи «структура–активность».

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

Ранее нами совместно с сотрудниками кафедры органической химии ОмГУ по реакции Пикте-Шпенглера на примере 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1b** были впервые получены неописанные в литературе конденсированные производные 6-арилбензо[*c*][1,7]-нафтиридин(3*H*)-она². Для изучения возможности получения новых примеров циклизации с 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-оном **1c** мы провели аналогичную реакцию внутримолекулярной конденсации с небольшим избытком ароматического альдегида как одностадийным способом, так и в оптимизированных условиях двухстадийным подходом, включающим выделение иминных интермедиатов **7a,b,d,e,k**. В качестве кислотного растворителя была выбрана 80% H_3PO_4 . Реакцию проводили при 130°C в течение

² Kulakov I.V., Shatsauskas A.L., Matsukevich M.V., Palamarchuk I.V., Seilkanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. // Synthesis, 2017, 49, 3700.

ние 18-10 ч (Схема 8).

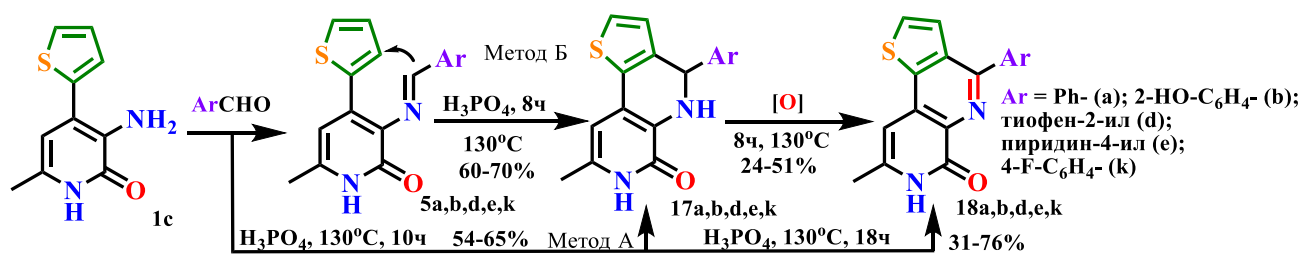


Схема 8

В спектрах ЯМР ¹H соединений **17a,b,k**, выделенных через 8 ч нагревания реакционной смеси, присутствует интенсивный синглет метинового протона Н-4 в области 3.55 м.д., свидетельствующий об образовании 5,7-дигидротieno[3,2-с][1,7]нафтиридин-4(3H)-она **17a,b,k**. Взаимодействие 3-аминопиридона **1c** с ароматическими альдегидами при нагревании в течение 18–20 ч на открытом воздухе приводит к окислительной ароматизации с образованием тieno[3,2-с][1,7]нафтиридина-4(3H)-онов **18** с выходами 31–76% (Схема 8, Метод А). Однако, нагревание имина **5a** в H₃PO₄ в течение 10 ч не приводило к существенному увеличению выхода дигидротienoнафтиридина **17a** и, следовательно, не имело преимуществ перед одностадийным методом (Метод Б).

Таким образом, реакция Пикте–Шпенглера 3-аминопиридин-2(1H)-она **1c** с ароматическими альдегидами при нагревании 130°C в 80% H₃PO₄ в течение 10 ч протекает с образованием 5,7-дигидротieno[3,2-с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов **17**, окисление которых до тieno[3,2-с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов **18** происходит в тех же условиях, но требует вдвое большего времени реакции.

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

Ранее сотрудниками ОмГУ показано, что реакция 3-аминопиридин-2(1H)-онов **1a,b** с хлорацетилхлоридом в определенных условиях приводит к 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-онам **21a,b**³. По аналогичной методике мы провели ацилирование 3-аминопиридона **1c**, вторичных аминов **6a-d,k,l** и изучили их циклизацию в 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-оны (Схема 9).

Реакцию 3-аминопиридин-2(1H)-она **1c** и **6a-d,k,l** с хлорацетилхлоридом проводили в 2-х разных условиях: при 25°C в CH₂Cl₂ с пиридином с образованием соответствующих хлорацетамидов **19c**, **20a-d** и при 80-100°C в ДМФА с K₂CO₃ с образованием 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-онов **21c**, **22a-d,k,l**. При этом внутримолекулярной циклизации в ДМФА подвергаются и промежуточные хлорацетамиды **19c**, **20a-d** с образованием пиридооксазин-2(3H)-онов **21c**, **22a-d,k,l**.

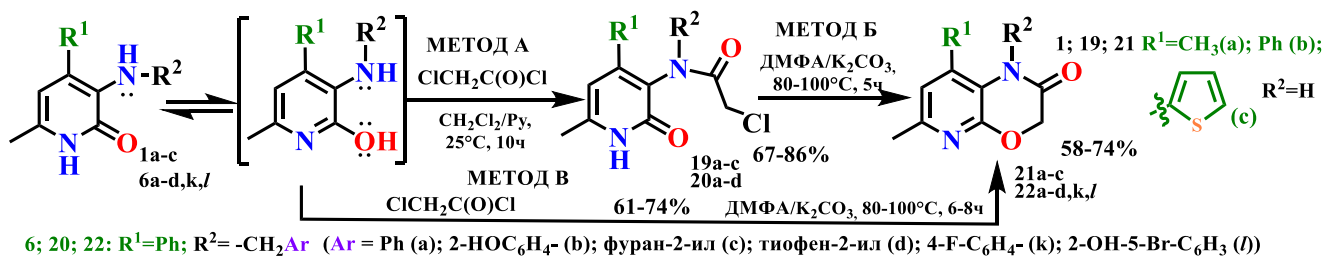


Схема 9

По данным ЯМР ¹H спектров хлорацетамидов **20a-d** (Рисунок 7) СН₂-протоны арильного фрагмента, проявляются 2-мя дублетами типа АВ-системы, свидетельствующие

³ Фисюк А.С., Кулаков И.В., Никитина О.С., Гончаров Д.С., Богза Ю.П., Шацаускас А.Л. // ХГС. 2014, 2, 241.

щем об их неэквивалентности. В отличие от них, диастереотопность CH_2 -протонов хлорацетамидного фрагмента проявляется наличием 2-х дублетов с КССВ $J \sim 15$ Гц с высокой разностью в химсдвиге ($\Delta\delta$ до 1.3 м.д.), позволяющей отнести их к АХ-системе. Диастереотопность данных протонов связана, вероятно, с заторможенностью свободного вращения в связи с образованием внутримолекулярной водородной связи одного из протонов с карбонильной группой пиридинового кольца. Методом РСА доказано пространственное строение соединений **22a-d** (Рисунок 8).

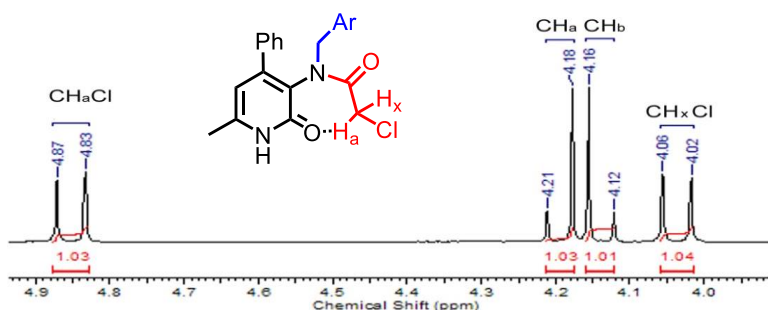


Рисунок 7 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H **20c**

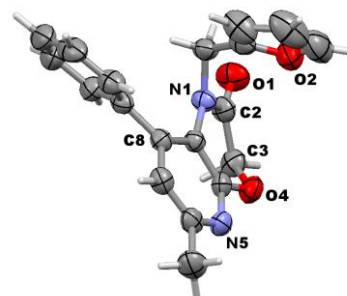


Рисунок 8 – Строение **22c**

Таким образом, на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **1c** и вторичных 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов **6a-d** получены хлорацетамиды **19**, **20** и продукты их циклизации в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **21**, **22**.

1.7 Реакция нуклеофильного замещения хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов

Для нас представлял интерес изучить реакцию замещения хлора в **19b** *N*-содержащими нуклеофилами, в качестве которых были выбраны природные алкалоиды (цитизин, сальсолин, анабазин). Реакцию проводили при 25°C в среде абс. ацетона в присутствии K_2CO_3 с добавлением 10 объемных % ДМФА и кат. количеств KI (Схема 10). Прибавление ДМФА значительно ускоряло реакции нуклеофильного замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Применение одного лишь ДМФА и повышение температуры выше 60°C приводило к образованию побочного 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-она **21b**, образующегося в результате циклизации соединения **19b**.

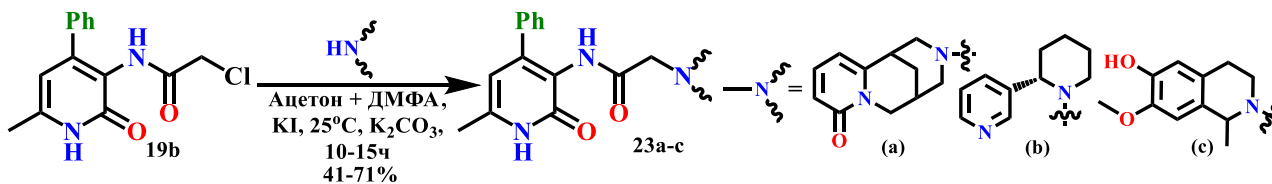


Схема 10

Полученные дериваты алкалоидов могут представлять объекты с потенциальной противовоспалительной активностью.

1.8 Синтез *N*-замещенных производных 2-аминометил-5-метил-7-фенил оксазоло[5,4-*b*]пиридина

Для получения новых производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она была изучена циклизация хлорацетамида **19b** в оксазоло[5,4-*b*]пиридин **24b**, а также его возможного использования для синтеза новых 2-аминометилпроизводных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **26**. Изначально реакция циклизации хлорацетамида **19b** при нагревании с POCl_3 протекала с низким выходом $\sim 20\%$ и сопровождалась образованием побочных продуктов. Для увеличения выхода оксазоло[5,4-*b*]пиридина **24b** была проведена оптимизация условий ре-

акции, заключающаяся в варьировании избытка POCl_3 и времени взаимодействия. Лучший выход соединения **24b** (до 50%) получен при 90-100°C с 10-кратным избытком POCl_3 и 3-кратным избытком P_2O_5 в течение 4 ч (Схема 11).

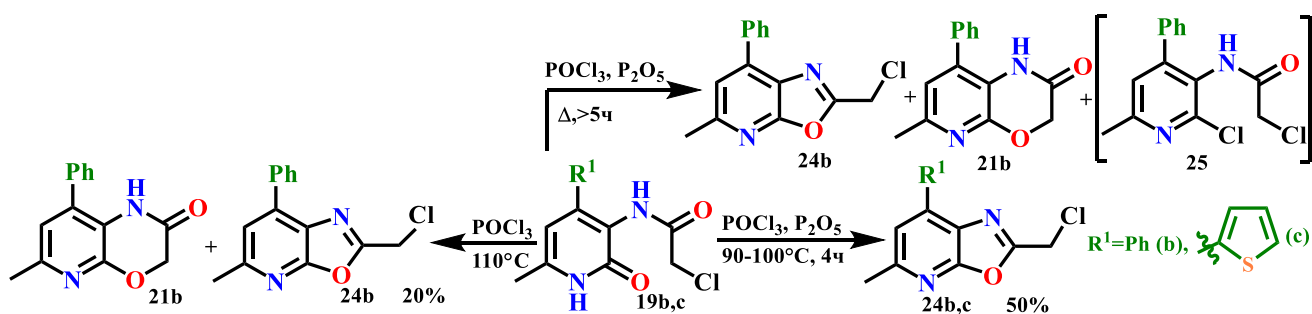


Схема 11

Более продолжительное кипячение приводило к образованию трудноразделимой смеси продуктов, спектроскопия ЯМР ^1H которой выявила, помимо сигналов протонов соединений **24b**, **21b**, четкий синглет протона Н-5 при 8.11 м.д., характерный для образующегося, по всей вероятности 2-хлорпроизводного пиридина **25**. По оптимизированной методике мы провели циклизацию и с 2-хлорацетамидом **19c** с получением 2-(хлор)-5-метил-7-(тиофен-2-ил)-оксазоло[5,4-*b*]пиридина **24c**, структура которого доказана РСА (Рисунок 9).

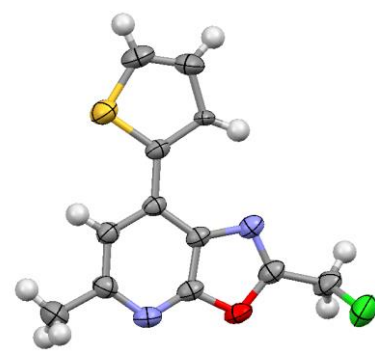


Рисунок 9 – Структура **24c**

Мы изучили нуклеофильное замещение атома хлора в оксазоло[5,4-*b*]пиридине **24b** различными аминами и алкалоидами. Нуклеофильное замещение проводили при нагревании в ацетоне в присутствии K_2CO_3 и кат. количеств KI . Выходы продуктов **26a-i** составили 38–51% (Схема 12).

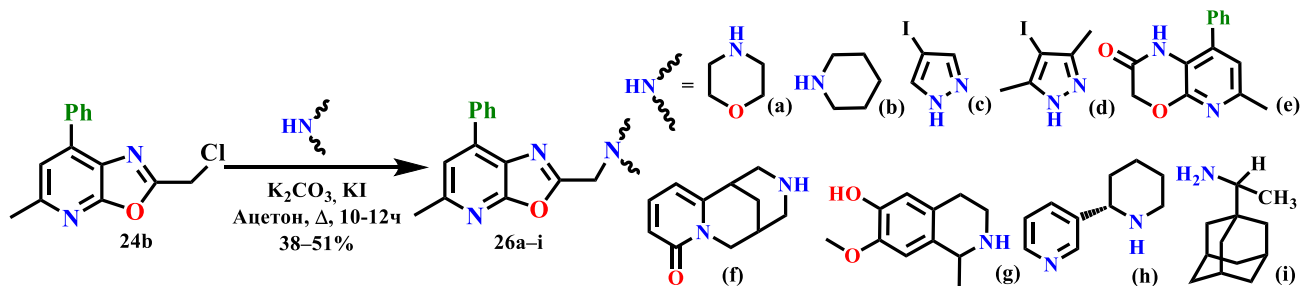


Схема 12

Таким образом, впервые на основе 4-фенил- и (4-тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамидов **19b,c** получены 2-(хлорметил)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины **24b,c** и *N*-замещенные 2-аминометилпроизводные оксазоло[5,4-*b*]пиридина **26a-i**.

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

Известно, что используемые в медицинской практике лекарственные ноотропные препараты «пиррацетам» и «фонтурацетам» имеют структуру амида *N*-пирролидинуксусной кислоты. В связи с этим, для нас представлял интерес получить аналогичные структуры, используя в реакции замещения 2-(хлорметил)-оксазоло[5,4-*b*]пиридины **24b,c** и 4-фенилпирролидин-2-он. Реакцию нуклеофильного замещения проводили по классической схеме в среде абс. ацетона с добавлением K_2CO_3 и KI (кат.).

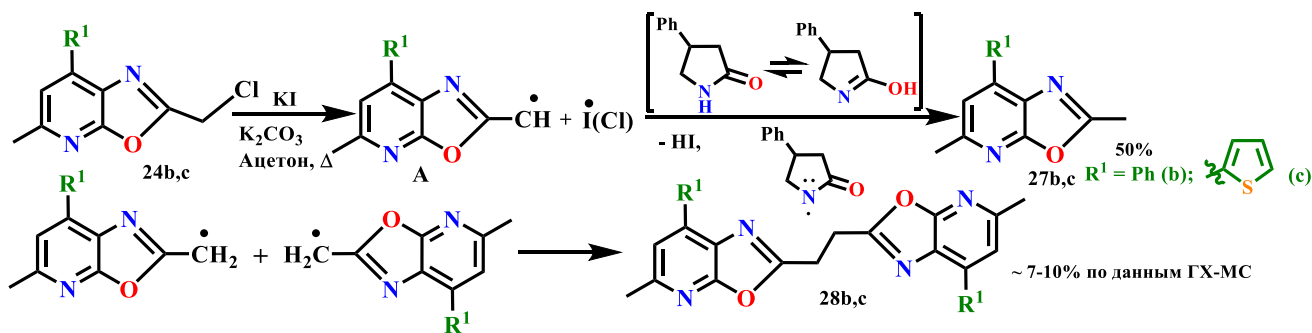


Схема 13

Анализ реакционной смеси методом ХМС, 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. Помимо основного продукта **27b** были выделены игольчатые монокристаллы с выходом ~5%, РСА которых показал, что это продукт *бис*- замещения исходного субстрата **28b**. (Рисунок 10). Аналогичные результаты были получены с тиофеновым аналогом **28с**.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что при попытке нуклеофильного замещения атома хлора в оксазоло[5,4-*b*]пиридинах **24b,c** на 4-фенилпирролидон, реализуется ряд радикальных реакций, включающих образование устойчивого радикала оксазоло[5,4-*b*]пиридина **A** при гомолитическом отрыве атома хлора. Образовавшийся радикал присоединяет протон от любого протонсодержащего соединения, образуя оксазоло[5,4-*b*]пиридин **27b**, а рекомбинация двух радикалов **A** приводит к минорному продукту **28b**, образование которого нами также обнаружено при длительном стоянии хлороформного раствора **24b** в кварцевой колбе под воздействием УФ-лампы (365нм).

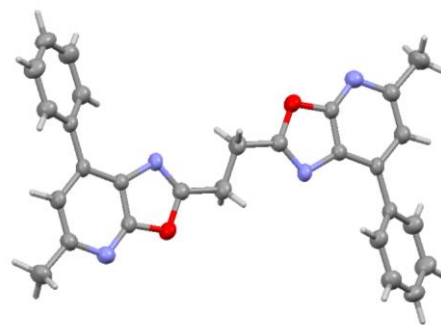


Рисунок 10 – Строение **28b**

Роль фенилпирролидона в данной реакции отводится либо в качестве донора протона, либо возможного источника и переносчика радикалов (по типу устойчивых нитрокислых радикалов), т.к. он может легко стабилизировать неспаренный электрон в результате резонансных форм лактам-лактимной перегруппировки.

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

Для получения новых примеров реакции циклизации амидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в оксазоло[5,4-*b*]пиридины, были выбраны циклические ангидриды дикарбоновых кислот. Предполагалось, что при проведении реакции ацилирования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **1a-c** ангидридами дикарбоновых кислот будут получены моноамиды с остатком карбоксильного линкера. С этой целью мы провели реакцию 3-аминопиридона **1a-c** с 5-кратным избытком ангидрида (янтарный, малеиновый, глутаровый, фталевый) при кипячении в AcOH (Схема 14).

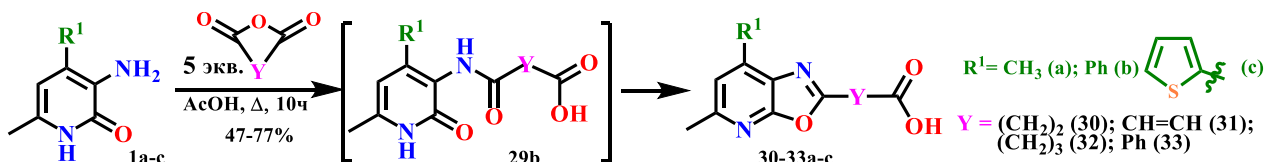
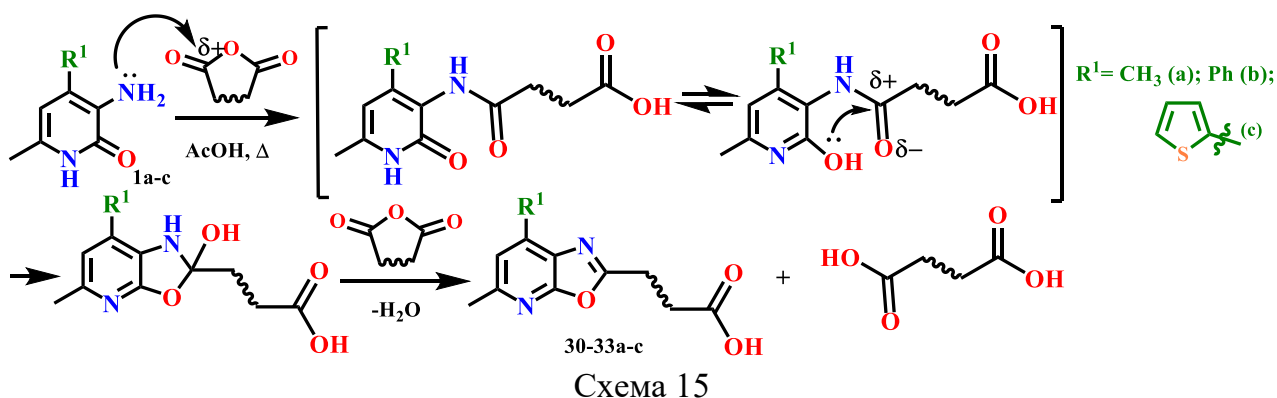


Схема 14

Анализ выделенного продукта реакции **29b** методом ВЭЖХ-МС ВР показал, что целевой продукт имеет пик $[M]^+ = 282.3573$ (вместо ожидаемого $[M]^+ = 300$), что соответствует потере одной молекулы воды. Таким образом, в условиях избытка ангидрида произошла циклизация моноамидной части в соответствующий оксазолопиридин **30b**.

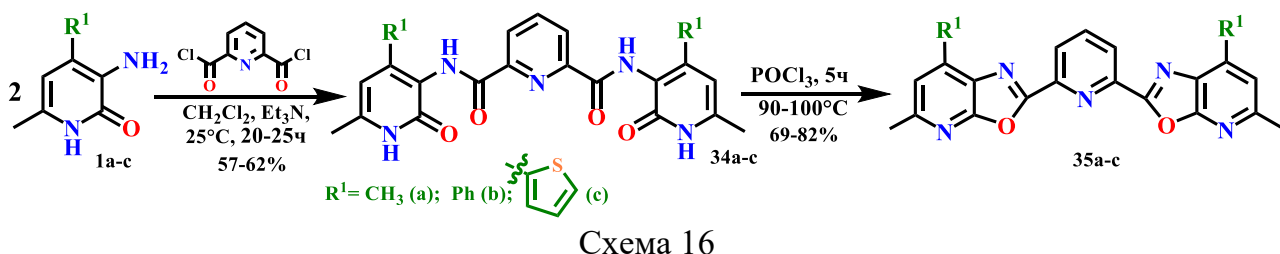
Аналогичным образом идут реакции 3-аминопиридонов **1a-c** с другими ангидридами. Вероятно, образующийся на первой стадии моноамид под действием избытка ангидрида, являющегося в данном случае хорошим дегидратирующим агентом, претерпевает внутримолекулярную циклизацию. При этом происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение OH группы лактимной формы пиридонов к амидному карбонилу с последующим отщеплением воды (Схема 15).



Таким образом, обнаруженная реакция 3-аминопиридонов с ангидридами дикарбоновых кислот одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины **30-33a-c** с наличием кислотного карбоксильного линкера, который не только увеличит водорастворимость соединений для последующих биоиспытаний, но и позволит далее проводить всевозможные модификации структуры.

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

Для получения других примеров циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины нами на основе пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты и 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов **1a-c** были получены соответствующие диамиды **34a-c**. Реакцию проводили при 25°C в инертном растворителе (CH_2Cl_2) в присутствии ТЭА. Установлено, что при нагревании диамидов **34a-c** в течение 5 ч с POCl_3 происходит их циклизация в симметричные бисоксазоло[5,4-*b*]пиридины **35a-c** (Схема 16).



Полученные бисоксазолопиридины **35a-c** в растворах при облучении УФ-светом (365 нм) обладают люминесценцией голубого и фиолетового цвета. Данные соединения перспективны в качестве потенциальных комплексообразователей и люминофоров.

1.12 Синтез и химическая модификация производных монотиоксамидов на основе 3-аминопиридин-2-(1H)-онон

С целью введения в структуру 3-аминопиридона новой фармакофорной группы мы осуществили синтез монотиоксамидов **36a-c** по описанной в литературе методике. Реакцию проводили смешением растворов хлорацетамидов **19a-c** и серы в ДМФА и морфолине. Однако протекание реакции осложнялось циклизацией исходных хлорацетамидов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-оны **21a-c**. Оптимизация методики путем предварительного растворения хлорацетамидов **19a-c** в пиридине позволила повысить выход целевых продуктов с 15–20% до 56–75%. Замена морфолина на гидразин-гидрат привела к образованию незамещенных тиогидразидов оксаминовой кислоты **37a-c** (Схема 17).

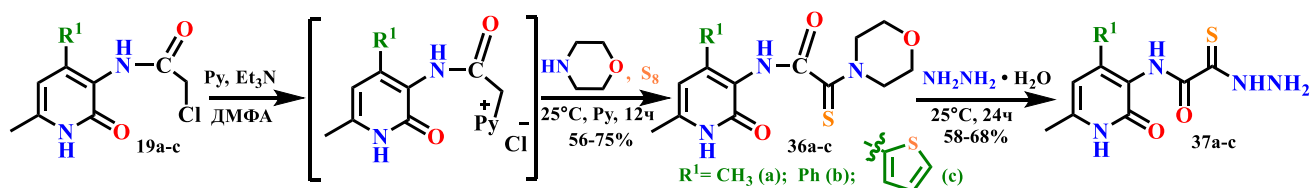


Схема 17

Для расширения арсенала новых БАВ на основе тиогидразидов **37a-c**, была осуществлена их химическая модификация под действием янтарного, глутарового, малеинового, фталевого ангидридов и некоторых галогенангидридов (хлорацетилхлорида, ацетилбромид, бензоилхлорида) в соответствующие 1,3,4-тиадиазолы **38-45a-c** (Схема 18).

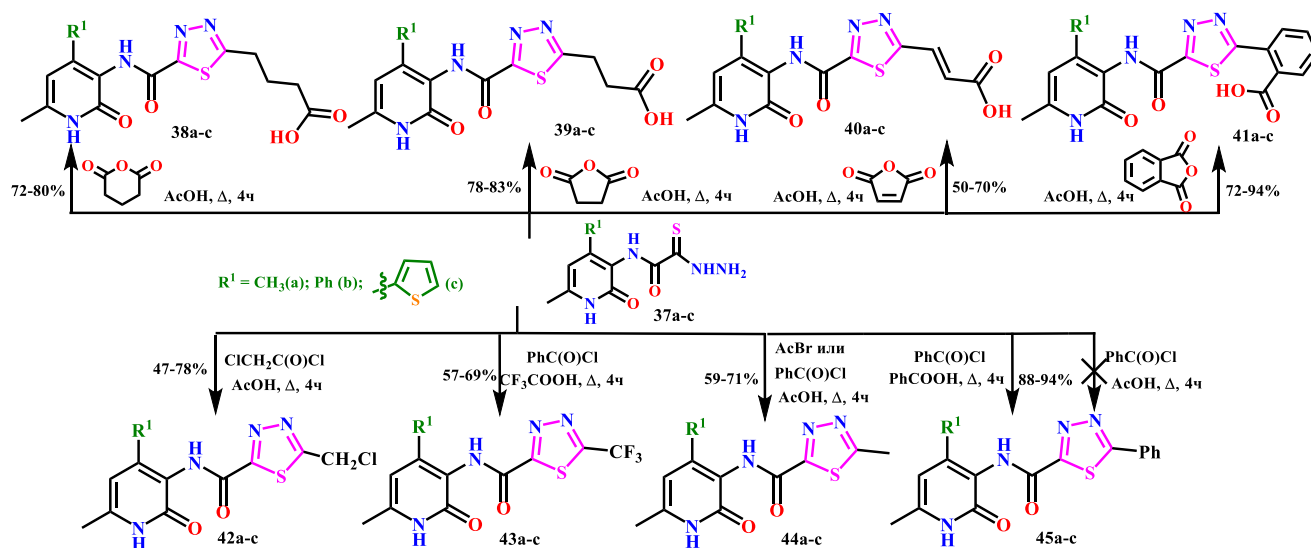


Схема 18

В реакции тиогидразидов **37a-c** с $VzCl$ при кипячении в $AcOH$ был получен не ожидаемый 5-фенил-1,3,4-тиадиазол **45a-c**, а 5-метил-1,3,4-тиадиазол **44a-c**, образующийся в результате взаимодействия с $AcCl$ по реакции переацилирования $AcOH$ бензоилхлоридом. Соединения **45a-c** были получены также в результате взаимодействия тиогидразидов **37a-c** в избытке $VzCl$ (Схема 18).

С целью возможного увеличения липофильности синтезированных соединений и их пероральной биодоступности, нами была введена в структуру 1,3,4-тиадиазола CF_3 группа. Реакцию проводили при кипячении тиогидразидов **37a-c** с $VzCl$ в CF_3COOH . При этом в результате переацилирования образовывался хлорангидрид трифторуксусной кислоты, который и давал соответствующие 1,3,4-тиадиазолы **43a-c**.

На схеме 19 представлен предполагаемый механизм циклизации тиогидразидов, основанный на нуклеофильном присоединении атомов азота β -гидразидного фрагмента и атома серы в тиольной форме по атому углерода карбонильной группы.

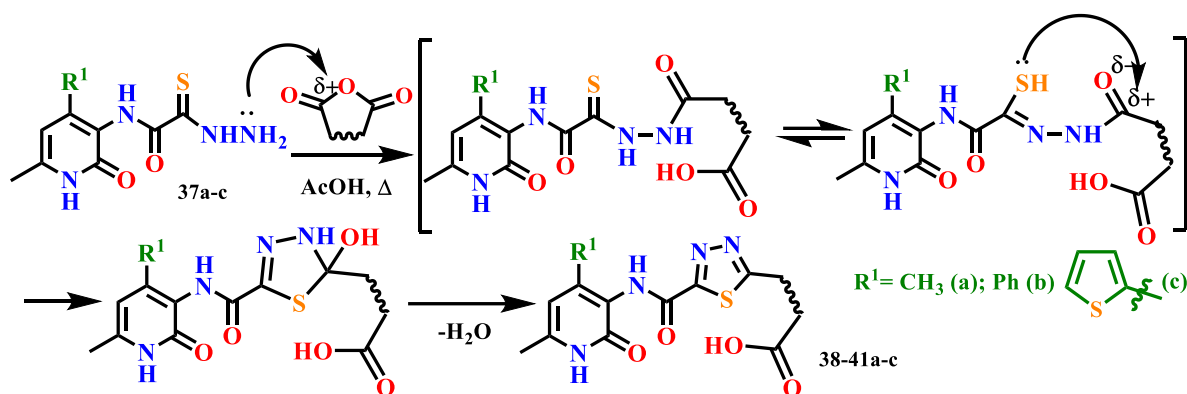


Схема 19

Образование 1,3,4-тиадиазолов **38-45a-c** согласуется с общими принципами ЖМКО Пирсона. Так, нуклеофильный фрагмент $-RNH_2$ выступает в роли жесткого основания и соответственно атакует карбонильный углерод фрагмента $-R-C=O$, являющейся жесткой кислотой. С целью дальнейшего изучения биоактивности, увеличения биодоступности и водорастворимости на основе 1,3,4-тиадиазольных производных с кислотным линкером были получены соответствующие калиевые соли **38'-41'a-c** (Схема 20).

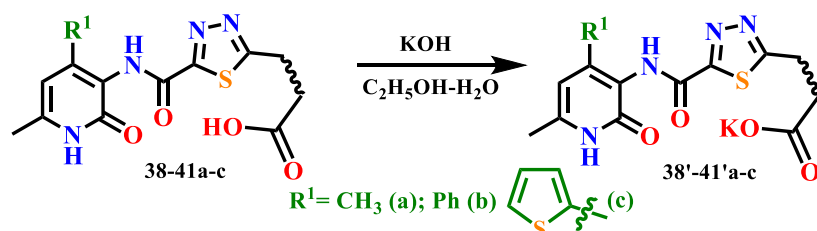


Схема 20

Таким образом, в результате реакции циклизации тиогидразидов **37a-c** с соответствующими ангидридами и галогенангидридами был получен широкий ряд производных 1,3,4-тиадиазола **38-45a-c**.

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

Ранее нами было показано, что амидные производные 3-аминопиридонов под действием $POCl_3$ подвергаются циклизации в соответствующие оксазоло[5,4-*b*]пиридины. А поскольку синтезированные производные 1,3,4-тиадиазола **42a-c** по сути являются амидами 1,3,4-тиадиазолкарбоновой кислоты, мы провели их циклизацию под действием смеси $POCl_3$ и P_2O_5 в неописанные ранее сопряженные бигетероциклические системы – 1,3,4-тиадиазол-2-ил-оксазоло[5,4-*b*]пиридины **46a-c** (Схема 21). Пространственное строение соединения **46b** доказано методом РСА (Рисунок 11).

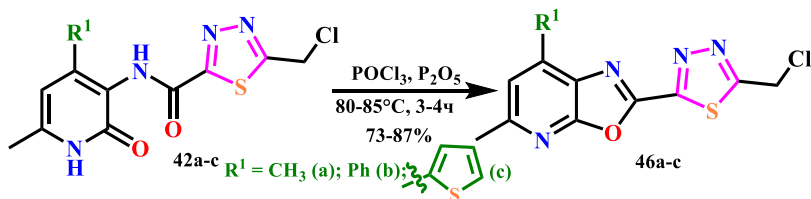


Схема 21

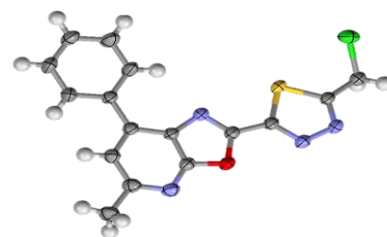


Рисунок 11 – Строение **46b**

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

1.14.1 Синтез исходных тиомочевин изотиоцианатным способом

Тиомочевинные производные обладают широким спектром фармакологических свойств (антидиабетические, антитуберкулезные и др.). Представляет интерес включить данный фармакофор в структуру 3-аминопиридона. Ранее уже были получены аллильные и бензоильные тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1H)-она **1a,b**. С целью дальнейшей модификации и создания новых функциональных производных на основе 3-аминопиридин-2(1H)-онов **1a-c** нами были получены фенильные и ацильные тиомочевины (Схема 22). В случае получения фенилтиомочевин **48a-c** реакцию с 3-аминопиридоном проводили в смеси CHCl_3 и ДМФА при 25°C , поскольку образующиеся фенилтиомочевины **48a-c** достаточно легко подвергаются внутримолекулярной циклизации. Для изучения возможной внутримолекулярной гетероциклизации метакрилолтиомочевинного производного **51c** под действием основания мы кипятили его в растворе 2-пропанола с добавлением морфолина в течение 10 ч.

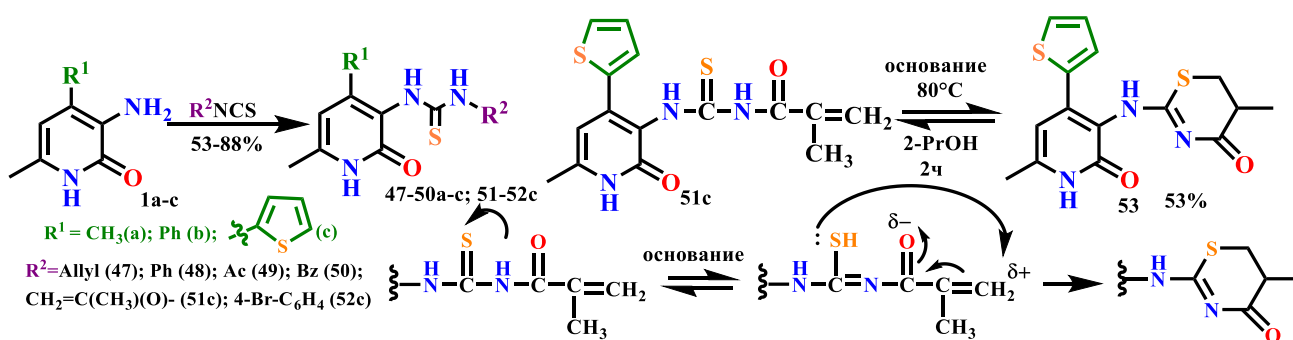


Схема 22

Вероятный механизм циклизации соединения **51c** в производное 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **53** включает нуклеофильную атаку атома серы по электронодефицитному углероду при $\text{C}=\text{C}$ связи (Схема 22).

1.14.2 Исследование реакций циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2-(1H)-онов под действием различных биелектрофилов

Производные 1,3-тиазолидин-4-она, содержащий атомы *N* и *S* в цикле, является важным фармакофорным сегментом многих антибактериальных, противовирусных и др. медпрепаратов. В связи с этим, для нас представлял интерес включить в структуру 3-аминопиридин-2(1H)-онов **1a-c** новый фармакофорный 1,3-тиазолидиновый фрагмент. С этой целью на основе аллилтиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1H)-она **47a-c** проведена реакция с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (Схема 23).

При обработке реакционной смеси было выделено два продукта реакции, причем 1,3-тиазолидиновые производные **54a,b** оказались минорным продуктом.

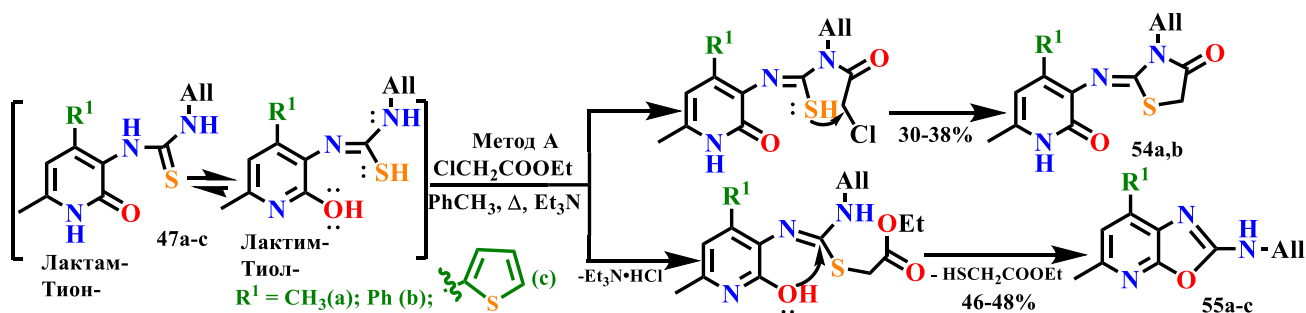


Схема 23

В качестве мажорного продукта выделены производные 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина **55a-c** (Рисунок 12), образующиеся в результате внутримолекулярной гетероциклизации тиомочевин **47a-c**.

Для проверки на схеме 23 механизма реакции через промежуточные стадии переходов тион-тиольной и лактим-лактаминной таутомерии с последующей нуклеофильной атакой кислорода ОН-группы по углероду тиольной группы с замыканием в оксазоловое кольцо и образованием производных 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов, была проведена реакция тиомочевин **47-50a-c** со спиртовым раствором КОН (Схема 24, Метод Б). Известно, что основная среда смещает равновесие таутомерии в сторону образования тиольной или лактимной форм. В этом случае, было зафиксировано образование 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов **55-56a-c** с выходами 68-80%.

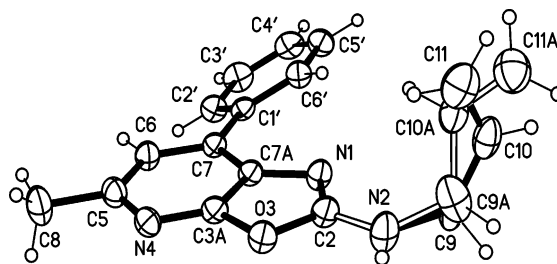


Рисунок 12 – Строение **55b**

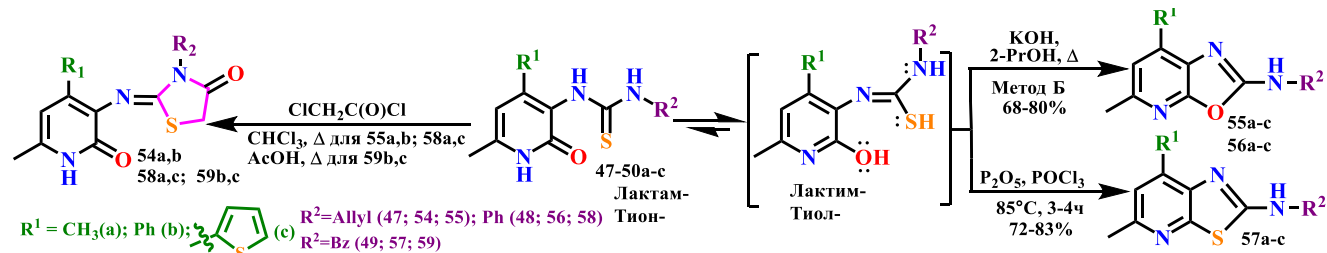


Схема 24

Оказалось, что фенилтиомочевин **48b,c** уже на стадии их получения в спиртовой среде в результате внутримолекулярной циклизации образуют соответствующие 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины **56b,c**. Объяснение данного факта заключается, по-видимому, в том, что фенилтиомочевин **48b,c** в полярном растворителе сильнее подвержена тион-тиольной и лактим-лактаминной таутомерии за счет дополнительного сопряжения НЭП азота с ароматическим кольцом, приводящим к стабилизации промежуточных тиольных форм тиоуреидов **48b,c**. Следует отметить, что нагревание *N*-ацильных тиомочевин **49-50a-c** со спиртовым раствором КОН не приводит к образованию целевых продуктов оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, что вероятно связано с гидролизом ацильных фрагментов тиомочевин (Схема 24).

Для проведения реакции циклизации в случае бензоильных тиомочевин **49a-c** был взят 10-кратный избыток POCl_3 и P_2O_5 . Анализ реакционной смеси методом ХМС установил, что 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридины образуются лишь в качестве минорных продуктов (с содержанием 7-10%). В качестве мажорного продукта выделены и охарактеризованы производные 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридина **57a-c**, т.е. продукты внутримолекулярного нуклеофильного замещения гидроксильной группы тиольным фрагментом. Для направленного синтеза производных 1,3-тиазолидина на основе тиомочевин **47-50a-c** и предотвращения побочных реакций циклизации в оксазолопиридины, был взят более жесткий биелектрофил – хлорангидрид хлоруксусной кислоты. В результате получены производные 1,3-тиазолидинона **54b,c**, **58a,c**, **59b,c** с выходами 54-83% (Схема 24).

Таким образом, было показано, что в зависимости от применяемых условий реакции и реагентов, тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она обладают тринуклеофильными свойствами и могут реагировать с биелектрофильными реагентами по двум направлениям, приводящим к соответствующим продуктам внутримолекулярной циклизации: производных 1,3-тиазолидинов и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина.

1.15 Молекулярный докинг

Нами был проведен молекулярный докинг (программный пакет AutoDock Vina, банк данных RCSB Protein Data Bank) 3-(арилметиламино)пиридин-2(1*H*)-онов по биоминералам на цитопротекторную активность; производных тиогидразидов на противодиабетическую активность и производных 3-амино-6-метил-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она – на гемореологическую активность. Результаты стыковки показали, что для большинства исследуемых структур свободные энергии (ккал/моль) комплексов с выбранными рецепторами были выше, чем свободная энергия комплексов с препаратами сравнения соответственно омегапрозола, акарбозы и пентоксифиллина.

1.16 Биологические испытания производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она

1.16.1 Антирадикальная активность

Исследования антирадикальной активности были проведены на 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онах **6a,b,f-j,l,m** в отношении радикалов (DPPH•) и (ABTS•+). Обнаружено, что антирадикальная активность исследуемых соединений сопоставима с таковой у аскорбиновой кислоты.

1.16.2 Анальгетическая активность

Обнаружено, что соединения **6a,d** способны достоверно снижать количество «корчей» у лабораторных мышей на 20.0 и 20.9% по сравнению с группой контроля и незначительно уступают препарату сравнения метамизолу натрия (34%). Соединения **6d,m, 7l,m** способствуют уменьшению латентного периода болевой реакции в формалиновом тесте на 67.7%, 77.6%, 44.9% и 28.0%, соответственно (метамизол натрия на 27.2%).

1.16.3 Противовоспалительная активность

Противовоспалительную активность производных **21b, 22a,b, 26e-g** оценивали на модели острой экссудативной реакции, вызванной введением уксусной кислоты лабораторным мышам. Было обнаружено, что соединения **26f,e, 22a,b, 21b** способны достоверно снижать количество образовавшегося в брюшной полости экссудата по сравнению с группой контроля.

1.16.4 Анксиолитическая и антидепрессантная активность

Исследование анксиолитической и антидепрессантной активности соединений **6a-d,j-m** проводили по методике поведения животных в «светлой/темной камере» и в тесте «поведение отчаяния» по Порсолту. В результате обнаружены 3 перспективных соединения с потенциалом противотревожного действия, превышающие препарат сравнения *мексидол*, а также выявлен выраженный психотропный эффект соединений **6c,f,l,m** на уровне эталонного препарата *амитриптилина* [5]. Кроме того, у соединений **6b,d** обнаружен ингибирующий (депрессорный) эффект, что также можно рассматривать как аргумент в пользу предположения о том, что полученные производные обладают нейропротекторной активностью.

1.16.5 Цитопротекторная активность

Цитопротекторные свойства соединений **6a,b,f-j,l,m** оценивали в МТТ-тесте и в тесте с нейтральным красным на клеточной линии рака молочной железы MCF-7. Установлено, что соединения **6f,m** обладают выраженной цитопротекторной активностью в условиях эксперимента, способствуя лучшей выживаемости клеточной линии MCF-7.

1.16.6 Противодиабетическая активность

Противодиабетическую активность соединений **36-37a-c, 39a-c, 42a-c, 47-50a-c** и калиевых солей соединений **38'-41'a-c** оценивали по степени ингибирования ферментами α -амилаза и α -глюкозидаза в тесте *in vitro*. Установлено, что многие из исследованных соединений показали достаточно высокую противодиабетическую активность, превышающую препарат сравнения – акарбозу [9, 10, 12]. Анализ взаимосвязи структура-

активность показал, что введение в структуру исходных монотиоксамидов **36a-c** 1,3,4-тиадиазольного цикла **39a-c**, **42a-c** способствует существенному влиянию на их ингибирующую активность, что также коррелирует с результатами молекулярного докинга. Удлинение кислотного линкера от пропионовой кислоты для исходных структур **39'a-c** до бутановой кислоты соединения **38'a-c** существенно увеличивает степень ингибирования (с 36% до 95%). Введение линкера ароматической кислоты увеличивает степень ингибирования (до 95% для **41'b**) и снижает значения IC_{50} (до 3.66 мкг/мл для **41'b**).

1.16.7 Бактериостатическая активность

Оценку антимикробной активности синтезированных производных монотиоксамидов **37-38a-c**, **40a-c**, **42a-c**, **46a-c** проводили методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения и измерения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов. Наибольшую антимикробную активность после первичного биоскрининга в концентрации 1 мг/мл в отношении грамположительных микроорганизмов *S. aur.* 209P и *B. cer.* IP5832 демонстрируют **37a-c**, **40a**, **42c**, **46a,b**. В отношении грамотрицательных микроорганизмов *P. car.* VKM-B1247 и *E. coli* K12, соединения не показали антимикробный эффект.

1.16.8 Гемореологическая активность

Среди **1c**, **19c**, **21c**, **51c**, **52c**, **53** изученных образцов соединения **21c**, **52c**, **53** проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*. Исследуемое соединение **21c** препятствует росту вязкости крови от 3.1 до 10.2%, соединение **52c** от 2.1% до 13.7%, соединение **53** от 2.8% до 11.0% по сравнению с препаратом сравнения (пентоксифиллин), который препятствует росту вязкости крови от 5.5% до 13.6%.

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.

ОСНОВНЫЕ 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 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 стабильными соединениями и только в жестких условиях (фосфорная кислота, 130°C, 8 ч) 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-аминопиридонов 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 дальнейшем 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Palamarchuk I.V. Synthesis, structure and biological activity 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. of Mol.Struct. 2018. V. 1166. P. 262-269.
2. Palamarchuk, 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.
3. 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. Comp. 2019. V. 55(8). P. 788-791.

4. Palamarchuk, I.V. Synthesis of *N*-derivatives of cytosine, 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.
5. 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.
6. Palamarchuk, I.V. Synthesis, structure, and hemorheological activity of pentasubstituted cyclohexanol / **I.V. Palamarchuk**, Z.T. Shulgau, S.D. Sergazy, A.M. Zhulikeeva, Yu.V. Gatilov, I.V. Kulakov // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. P. 2462–2468.
7. Palamarchuk, I.V. Cytoprotective activity of newly synthesized 3-(arylmethylamino)-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1*H*)-ones derivatives / S. Sergazy, Z. Shulgau, A. Zhulikeeva, Y. Ramankulov, **I.V. Palamarchuk**, I.V. Kulakov // Molecules. 2022. V. 27(17). P. 5362-5379.
8. Palamarchuk, I.V. Synthesis, molecular docking, and hemorheological activity of new 4-(thiophen-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.
9. Palamarchuk, I.V. Design, synthesis, spectroscopic characterization, computational analysis, and in vitro α -amylase and α -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.
10. Palamarchuk, I.V. Synthesis and in vitro α -glucosidase evaluation of 3-aminopyridin-2(1*H*)-ones based novel 1,3,4-thiadiazole derivatives / Z.T. Shulgau, **I.V. Palamarchuk**, S. Sergazy, A. Urazbayeva, Y. Ramankulov, I.V. Kulakov // Pharmaceuticals. 2024. V. 17(3). P. 377.
11. 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 // Eur. J. Chem. 2024. V. 29. P. 32-44.
12. Palamarchuk, I.V. Synthesis, computational study, and in vitro α -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.
13. Патент РК на полезную модель № 2023/0865.2. «Соединение калия 4-(5-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутаноат, обладающее противодиабетической активностью». Авторы: Шульгау З.Т., **Паламарчук И.В.**, Сергазы Ш.Д., Жуликеева А.М., Уразбаева А.С., Раманкулов Е.М, Кулаков И.В.
14. Патент РФ на изобретение № 2821098. «Пиридиновые производные 3-(5-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-, 3-(5-((6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) и 3-(5-((6-метил-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропионовой кислоты, обладающие противодиабетической активностью и способ их получения». Авторы: **Паламарчук И.В.**, Кулаков И.В., Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Гуляев А.Е.

тезисы и материалы 14 докладов на международных и всероссийских конференциях