

На правах рукописи



СМИРНОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ  
ИЗОТНОМОЧЕВИННЫЙ ИЛИ ГУАНИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

7 НОЯ 2013

Санкт-Петербург

2013



005537239

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Рамш Станислав Михайлович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Алексеев Валерий Владимирович

доктор химических наук, профессор  
Кузнецов Леонид Леонидович

Едущая организация: Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия  
(Санкт-Петербург)

Защита состоится «27» НОЯБРЯ 2013 г. в 17-00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направить по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26, СПбГТИ (ТУ), Ученый совет, тел.: (812) 494-93-75; факс: (812) 712-77-91; e-mail: [d:ssowet@technolog.edu.ru](mailto:d:ssowet@technolog.edu.ru)

Автореферат разослан «25» ОКТАБРЯ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.230.02

кандидат химических наук, доцент  Н. Б. Соколова

## Общая характеристика работы

### Актуальность работы.

Поиск новых биологически активных имидазолинов занимает важное место в медицинской химии гетероциклических соединений. Соединения с гуанидиновым или имидазолиновым фрагментом за счет взаимодействия с имидазолиновыми рецепторами могут обладать рядом фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных антидепрессантов, гипотензивных средств и средств для лечения диабета. Кроме этого, некоторые соединения с изотиоурейным и гуанидиновым фрагментом являются ингибиторами NO-синтазы, и это свойство позволяет ожидать от них проявления противошоковой активности.

Ранее в СПбГТИ (ТУ) были получены серии циклических изотиоуреидов – производных 2-аминотиазолин-4-она (псевдотиогидантоина, ПТГ), и циклических гуанидинов – производных 2-амино-1-метилимидазолин-4-она (креатинина), проявивших в эксперименте высокую противошоковую, актопротекторную и антигипоксическую активность. Представлялось весьма актуальным начать разработку подходов к модифицированию указанных соединений для усиления биологического действия.

План синтеза модифицированных структур состоял в переаминировании 5-бензили-денпсевдотиогидантоина (5-БПТГ) вторичными аминами и введении заместителей (галогены, нитро- и другие группы) в фенильное кольцо 5-БПТГ и его азааналога.

### Цели и задачи работы.

**Цель работы** состояла в:

- 1) исследовании путей структурной модификации 5-БПТГ при его аминоллизе вторичными аминами;
- 2) поиске новых биологически активных веществ среди синтезированных производных ПТГ и 2-аминоимидазолин-4-она, содержащих изотиомочевинный и гуанидиновый фрагменты, путем изучения их фармакологических эффектов и биохимических особенностей.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

- ✓ изучить механизм взаимодействия 5-БПТГ со вторичными аминами;
- ✓ разработать методы синтеза и выделения соединений, получающихся при аминоллизе 5-БПТГ вторичными аминами;
- ✓ изучить взаимодействие *n*-замещенных производных 5-БПТГ со вторичными аминами;
- ✓ изучить взаимодействие С(5)-алкильных и С(5)-гидроксиэтильных производных ПТГ со вторичными аминами
- ✓ доказать строение полученных соединений;
- ✓ изучить химические свойства, моделирующие возможные реакции полученных имидазолинов с биосубстратами, в частности, реакции с аминами;
- ✓ изучить ингибирование человеческой моноаминоксидазы (hMAO) синтезированными соединениями;
- ✓ изучить ингибирования ферментов семейства цитохромов P450 (CYP1A) синтезированными соединениями;
- ✓ изучить механизмы некоторых токсических эффектов синтезированных веществ;
- ✓ протестировать синтезированные вещества на антимикробную и фунгистатическую активность.

### Научная новизна.

✓ Изучен механизм рециклизации 5-БПТГ, протекающей под действием вторичных аминов подобно перегруппировке Коста-Сагитуллини, но с заменой гетероатома S→N и включением вторичного амина в продукт рециклизации. Установлено, что реакция может протекать либо через «тетраэдрический» интермедиат, либо через «открытый» промежуточный продукт. Необходимым условием рециклизации такого типа является наличие в рециклизирующейся молекуле экзоциклической связи C(5)=C(5'), сопряженной с карбонильной группой.

✓ Установлено, что имидазольное кольцо 2-амино-5-бензилиденимидазолин-4-она раскрывается в присутствии избытка вторичного амина. Эта реакция обратима: полученный «открытый» продукт при нагревании в инертном растворителе вновь циклизуется в исходный имидазолин.

✓ Показано, что синтезированные имидазолины и тиазолины способны селективно ингибировать одну из изоформ hMAO.

**Методы исследования:** методы синтетической органической химии, ЯМР спектроскопия, ИК спектроскопия, УФ спектроскопия, масс-спектрометрия, ВЭЖХ, методы биологической химии, кПЦР, количественная ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR).

### Практическая значимость работы:

✓ Разработаны методы получения недоступных ранее производных ПТГ, 2-аминоимидазолин-4-она, тиазолидин-4-она.

✓ Выявлено, что некоторые из синтезированных и испытанных соединений являются мощными селективными ингибиторами одной из изоформ hMAO и могут рассматриваться как потенциальные антидепрессанты и препараты для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона.

### Основные положения, выносимые на защиту:

✓ Механизмы открытия-закрытия кольца 2-амино-5-бензилидентиазолин-4-она и 2-амино-5-бензилиденимидазолин-4-она под действием вторичных аминов.

✓ Новые методы синтеза производных 2-аминоимидазолин-4-она и 2-аминотиазолин-4-она.

✓ Ингибирование hMAO синтезированными производными 2-аминоимидазолин-4-она и 2-аминотиазолин-4-она.

✓ Механизм опосредованного токсического эффекта синтезированных веществ.

**Личный вклад автора.** Основная часть работы выполнена автором самостоятельно. Она включает в себя: непосредственное получение химических и биологических экспериментальных данных; участие в сборе, анализе и систематизации литературных данных, обсуждении целей и задач исследования, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке выводов, написании статей и представлении докладов по теме диссертации; обработку и интерпретацию спектральных данных (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектры, ИКС, МС); структурные отнесения. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектры получены к. х. н. Захаровым В.И. (НИИ ГЭПЧ);  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектры – к. х. н. Макаренко С.В. (РГПУ); ИК спектры – Артамоновой Т.В. (СПГУТД); масс-спектры высокого разрешения – Мишаревым А.Д. (СПБГУ). Элементный анализ выполнен Артамоновой Т.В. (СПГУТД). Биологическая часть работы выполнена лично автором при стипендиальной поддержке «Swedish Institute» в рамках программы «Visby program» на базе Университета Стокгольма (SU) и Каролинского института (KI) совместно с проф. У. Раннугом (U. Rannug, SU) и д-ром Э. Винсент (E. Wincent, KI). Полученные результаты нашли отражение в совместных работах.

Работа выполнена в рамках задания Министерства образования и науки РФ на проведение научных исследований по тематическому плану НИР вуза, темы 1.2.06 «Исследование реакционной способности полифункциональных гетероциклических соединений», № гос. регистрации 01200700666, и 1.4.04 «Разработка научных основ получения новых веществ фармакологического и сельскохозяйственного назначения в рядах элементоорганических соединений методами тонкого органического синтеза и биотехнологии», № гос. регистрации 01200412872.

#### **Апробация работы.**

Материалы диссертации были представлены на 10 международных и российских конференциях. По материалам конференций опубликованы сборники тезисов докладов или выпущены электронные диски.

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в реферируемых журналах и 10 сообщений в виде материалов российских и международных конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора (8 разделов), обсуждения результатов (14 разделов), экспериментальной части [химической части (8 разделов) и биологической части (10 разделов)], выводов, списка литературы (251 ссылок) и приложения. Материал диссертации изложен на 179 стр. машинописного текста, содержит 19 таблиц и 19 рисунков.

#### **Основное содержание работы**

Во **введении** приведено обоснование актуальности, научной и практической значимости диссертации, сформулированы цели и задачи исследования.

В **главе 1** «Литературный обзор» обобщены и систематизированы литературные сведения по основным типам рециклизации гетероциклических соединений.

В **главе 2** «Обсуждение результатов» проведен анализ выполненного исследования.

#### **1. Аминолиз 5-бензилиден-2-амино-1,3-тиазол-4(5H)-она в циклических аминах**

В работе предложена исчерпывающая схема реакционных превращений, протекающих при аминолизе 5-БПТГ (**2a**) вторичными аминами (схема 1). При использовании морфолина и пиперидина происходит не только ожидаемое переаминирование с образованием 2-морфолино- или 2-пиперидино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5H)-она (**3a**, **4a**), но и замена циклической серы на азот с образованием 2-морфолино- или 2-пиперидино-5-бензилиден-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (**7a**, **8a**). Сначала происходит присоединение вторичного амина к соединению (**2a**) по связи C(2)=N(3) с образованием тетраэдрического интермедиата А. Он может распадаться по двум путям: с образованием продукта переаминирования (**3a**, **4a**), т. е. без раскрытия гетерокольца; либо с раскрытием тиазолинового кольца по связи C(2)-S(1) и образованием, через структуру В, ациклического интермедиата С. Этот интермедиат тем или иным путем, через интермедиат D или E, превращается в «открытый» интермедиат – лабильное ациклическое промежуточное соединение (**5a**, **6a**), которое при нагревании рециклизуется через интермедиат H в аминокимидазолинон (**7a**, **8a**).

Соединения (**7a**, **8a**) могут образовываться также непосредственно из интермедиата С путем присоединения–элиминирования по связи C(2)=C(3) или из ациклического интермедиата D путем присоединения по тройной связи (на схеме 1 эти пути также показаны), при этом факт первоначального выделения из реакционной смеси аминолиза соединений (**5a**, **6a**) свидетельствует о существовании равновесия (**7a**,

**8a) + HNR<sub>2</sub> ⇌ (5a, 6a):** в присутствии избытка амина цикл (**7a, 8a**) раскрывается и образуется «открытый» продукт (**5a, 6a**); в отсутствие амина «открытый» продукт (**5a, 6a**) замыкается в цикл (**7a, 8a**). Возможность такого пути реакции рециклизации подтверждают специально поставленные опыты (см. разд. 8). Ответить на вопрос, какой путь реакции является преобладающим, т. е. что образуется в первую очередь – соединения (**7a, 8a**) или соединения (**5a, 6a**), на основании имеющихся данных не представляется возможным.

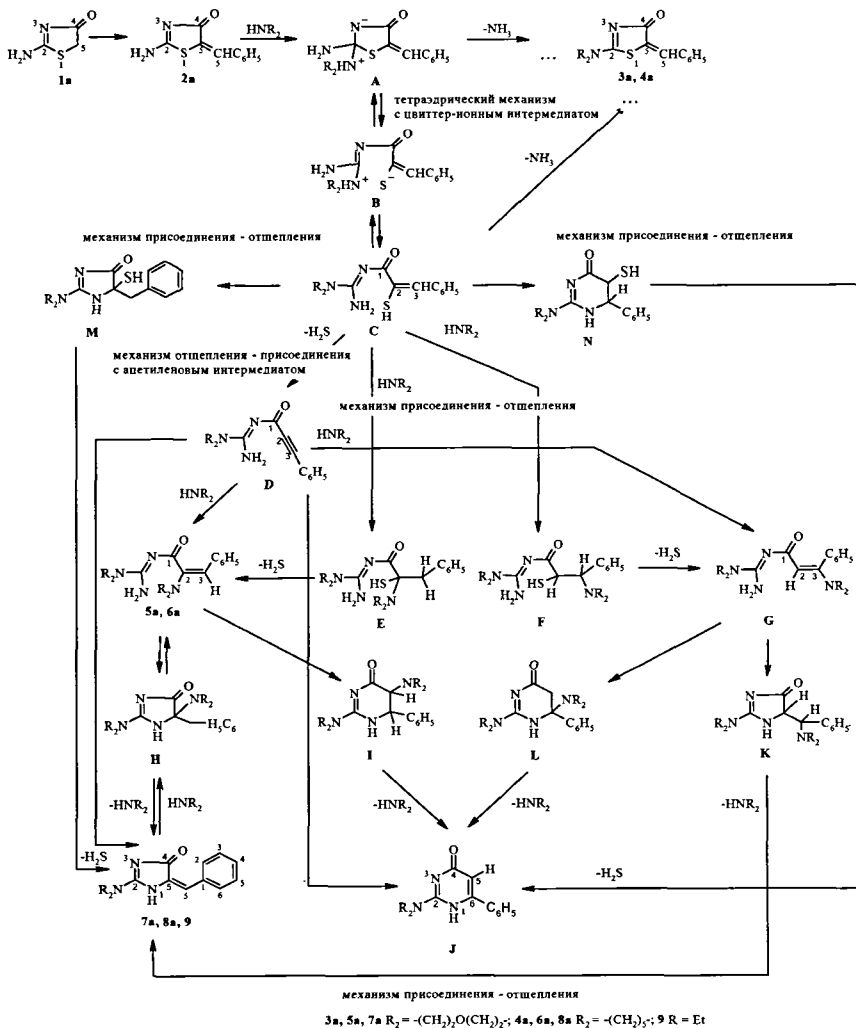
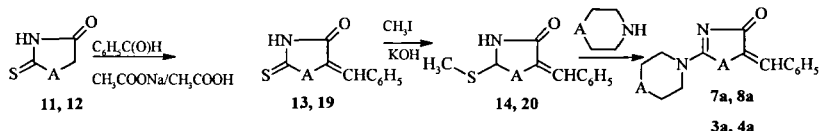


Схема 1

Возможны и иные альтернативные пути образования имидазолинонов (7а, 8а), также представленные на схеме 1: путь  $C \rightarrow F \rightarrow G \rightarrow K \rightarrow (7a, 8a)$  и путь  $C \rightarrow D \rightarrow G \rightarrow K \rightarrow (7a, 8a)$ . Детальное рассмотрение выявляет и возможность того, что продуктами рециклизации могут быть вовсе не аминокимидазолиноны (7а, 8а), а изомерные им аминокимидазолиноны J, которые могут образовываться либо путями (5а, 6а)  $\rightarrow I \rightarrow J$  или  $G \rightarrow L \rightarrow J$ , либо более короткими путями  $C \rightarrow N \rightarrow J$  или  $C \rightarrow D \rightarrow J$  (схема 1).

Мы подтвердили предложенное строение как продуктов рециклизации, так и продуктов переаминирования встречными синтетами (схема 2; см. также разд. 8).



**Схема 2**

Косвенным доказательством 5-членного строения полученного нами путем рециклизации соединения 7а является несоответствие его ЯМР  $^1H$  спектра с предоставленным фирмой Vitas-M Laboratory Ltd. (г. Москва) ЯМР  $^1H$  спектром заведомого образца 6-членного 2-(морфолин-4-ил)-6-фенилпиримидин-4(3H)-она J<sup>1</sup>. Данные двумерной ЯМР-спектроскопии соединения 3а (NOESY-, HMBC-, HMQC-спектры) также убедительно подтверждают его строение как производного 4-имидазолинона<sup>2</sup>.

Строение лабильного промежуточного соединения – (5а, 6а), но не G – было установлено косвенным образом, по сходству картины ЯМР  $^{13}C$  спектра соединения (5а) со спектральной картиной аминокимидазолинона (7а), заведомо содержащего фрагмент  $>C=CHC_6H_5$ , но не  $-CH=CC_6H_5-$  (как в альтернативном интермедиате G).

Поскольку ЯМР  $^{13}C$  спектры продукта рециклизации (7а) и промежуточного соединения 5а близки, зарядовое распределение на углеродах двойной связи  $C=C$  этих соединений также должно быть сходным. Этим, вероятно, и объясняется направление циклизации промежуточного соединения (5а) и конечное образование имидазолинонового цикла (7а, 8а): (5а, 6а)  $\rightarrow H \rightarrow (7a, 8a)$ , но не (5а, 6а)  $\rightarrow I \rightarrow J$ .

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать, что рециклизация 5-БПТГ (2а) происходит либо через «открытое» промежуточное соединение (5а, 6а) в результате последовательности превращений (2а)  $\rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$  (или E)  $\rightarrow (5a, 6a) \rightarrow H \rightarrow (7a, 8a)$  (из которых первые пять имеют место в реакционной смеси аминокимидазолинона), либо без участия «открытого» соединения (5а, 6а) по более короткому пути (2а)  $\rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow (7a, 8a)$  или (2а)  $\rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow M \rightarrow (7a, 8a)$ ; в любом случае обсуждаемая рециклизация представляет собой многоступенчатый процесс по типу перегруппировки Коста-Сагитуллина, но с заменой гетероатома S  $\rightarrow$  N.

<sup>1</sup> Поиск информации о соединении J, проведенный в базах данных CAS с помощью поискового инструмента SciFinder, выявил, что научная информация об этом соединении отсутствует, но оно доступно в химических библиотеках ряда коммерческих источников химических субстанций (CAS Registry Number 300359-00-6). В частности, в коммерческом ресурсе Vitas-M Laboratory Ltd. это соединение зарегистрировано под номером SHL36234.

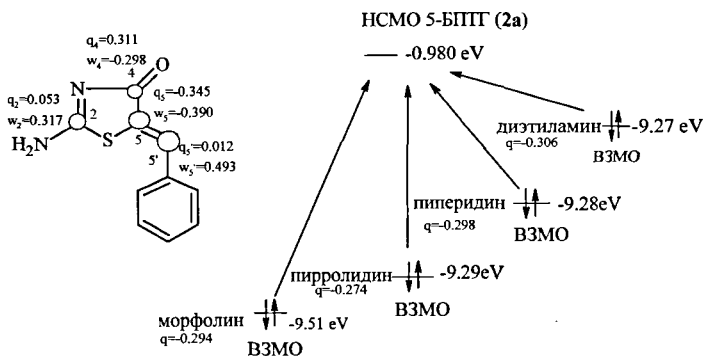
<sup>2</sup> Запись двумерных ЯМР-спектров выполнена в лаборатории ЯМР-спектроскопии кафедры органической химии Государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (г. Санкт-Петербург) доц. Макаренко С.В.

Показано, что изученная рециклизация может быть осуществлена только при соблюдении определенного структурного требования, а именно – при наличии экзоциклической двойной связи  $C(5)=C(5')$ , сопряженной с карбонильной группой. Только в этом случае возможно нуклеофильное замещение меркапто-группы при двойной связи в интермедиате **C** по тому или иному механизму (присоединения-элиминирования или элиминирования-присоединения), приводящее либо к лабильному промежуточному соединению (**5a**, **6a**), либо непосредственно к продукту рециклизации (**7a**, **8a**). Действительно, производные псевдотиогидантоина (**1a**) при аминолизе в среде морфолина образуют только продукты переаминирования (см. разд. 6).

## 2. Квантово-химическое изучение реакционной способности 5-арилиден-2-амино-1,3-тиазол-4(5H)-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами

Для объяснения и предсказания реакционной способности 5-арилиден-ПТГ (**2a**) в реакции со вторичными аминами (см. разд. 5) были проведены квантово-химические расчеты их электронной структуры, а также электронной структуры нуклеофильных реагентов. Расчеты проводились полуэмпирическими методами AM1, PM3, MNDO, RM1, CNDO, INDO и MINDO/3 с использованием пакета программ *Hu-perChem 8.3*. В качестве примера на рисунке 1 приведены результаты расчета электронной структуры, энергии НСМО и вкладов АО в НСМО соединения (**2a**), а также энергии ВЗМО и зарядов нуклеофильных реагентов методом AM1.

Анализ полученных результатов показал, что взаимодействие 5-БПТГ (**2a**) с аминами, вероятно, является зарядово-контролируемым ввиду относительно большой разницы между энергиями ВЗМО нуклеофилов и НСМО соединения (**2a**) (рис. 1). Согласно данным квантово-химических расчетов, выполненных всеми вышеперечисленными методами, в этих реакциях нуклеофил будет предпочтительно атаковать атом углерода C(2), а не C(5) гетероцикла (рис. 1), поскольку на атоме C(2) сосредоточен максимальный положительный заряд. Действительно, в производных псевдотиогидантоина (**1a**) в подобных реакциях разрывается связь C(2)-S.



Вклады АО в НСМО 5-БПТГ (**2a**) обозначены кружками.

**Рисунок 1** – Заряды атомов ( $q$ ), энергия НСМО и вклады АО в НСМО 5-БПТГ (**2a**), а также энергии ВЗМО нуклеофилов (метод AM1)



Рассмотрение влияния заместителя в ряду 5-арилиден-ИТГ (2а-е) показывает, что реакция будет легче протекать в ряду (2е) < (2а) < (2б) ≤ (2с) < (2д), что подтверждается нашими экспериментальными данными (см. разд. 5).

Согласно данным, полученным методом АМ1, в реакцию с пиперидином 5-бензилиденпсевдотиогидантоины (2а-е) вступают охотнее, чем с морфолином при обоих типах контроля реакции, и зарядовом, и орбитальном, что и имеет место в действительности.

### 2.1. Предсказание вероятных интермедиатов рециклизации 5-бензилиден-2-амино-1,3-тиазол-4(5H)-она (2а) в среде циклических аминов с помощью квантово-химических расчетов

Ациклический интермедиат С может превращаться в продукт рециклизации (7а, 8а) через лабильное ациклическое соединение (5а, 6а) одним из двух основных путей: С→D→(5а, 6а)→H→(7а, 8а) и С→E→(5а, 6а)→H→(7а, 8а), или одним из двух альтернативных путей: С→F→G→K→(7а, 8а) и С→D→G→K→(7а, 8а) (схема 1).

Для того, чтобы выяснить, какой из путей является предпочтительным, мы провели квантово-химические расчеты промежуточных структур вышеупомянутыми методами.

#### Механизм отщепления-присоединения

Структура D, образующаяся в результате элиминирования H<sub>2</sub>S из интермедиата С, может присоединять амин к разным углеродам тройной связи: к углероду С(2) с образованием интермедиатов (5а, 6а) – «основной путь» реакции; или к углероду С(3) с образованием интермедиата G («альтернативный путь» реакции). Расчетные значения вкладов атомных орбиталей в НСМО и зарядов атомов углерода С(2) и С(3) интермедиата D свидетельствует о том, что этот интермедиат с большей вероятностью будет превращаться в структуру (5а, 6а), а не в структуру G, что и наблюдается в эксперименте (разд. 1, 5).

#### Механизм присоединения-отщепления

Квантово-химические расчеты структуры С показали, что вклад в НСМО атомной орбитали углерода С(3) выше, чем вклад орбитали углерода С(2). Поэтому при механизме присоединения-отщепления наиболее вероятен переход от структуры С к структуре F, а не E.

Структура F может превращаться в продукт (7а, 8а) по «альтернативному пути» F→G→K→(7а, 8а) (схема 1), который исключает образование структуры (5а, 6а). Однако структура (5а, 6а) была выделена в эксперименте из реакционной смеси рециклизации, что делает альтернативный путь рециклизации С→F→G→K→(7а, 8а) маловероятным.

Таким образом, на основании квантово-химических расчетов можно сделать предположение, что превращение интермедиата С в промежуточный продукт (5а, 6а) идет по механизму отщепления-присоединения через ацетиленовый интермедиат D.

### 2.2. Определение направления циклизации открытых интермедиатов (5а, 6а) и G с помощью квантово-химических расчетов

При циклизации ациклических интермедиатов (5а, 6а) или G по механизму присоединения-отщепления амино-группа может присоединиться к двойной связи двумя способами: к атому С(2) или к атому С(3). Квантово-химические расчеты энергий ВЗМО и НСМО, вкладов атомных орбиталей и зарядов атомов С(2), С(3) и нуклеофильного азота аминогруппы (NH<sub>2</sub>) структуры (5а, 6а) показали, что вклад атом-

ной орбитали азота аминогруппы  $\text{NH}_2$  в ВЗМО незначителен, поэтому присоединение этого азота к атомам углерода C(2) или C(3), скорее всего, контролируется зарядами.

Значения зарядов атомов C(2), C(3) и N( $\text{NH}_2$ ), в свою очередь, таковы, что атака нуклеофильного азота аминогруппы ( $\text{NH}_2$ ) будет проходить предпочтительнее по атому C(2), на котором сосредоточен положительный заряд. Следовательно, предпочтительнее будет образовываться структура **I**, а не структура **I**.

Поэтому конечными продуктами циклизации открытого интермедиата (**5a**, **6a**) должны быть аминокимидазолиноны (**7a**, **8a**), образованные по пути (**5a**, **6a**) $\rightarrow$ **H** $\rightarrow$ (**7a**, **8a**), а не изомерные им аминокимидиноны **J**, которые могут образовываться по пути (**5a**, **6a**) $\rightarrow$ **I** $\rightarrow$ **J** (схема 1).

Расчеты также показали, что продуктом циклизации структуры **G** был бы 6-членный интермедиат **L** (атака по C(3)), и в итоге получался бы изомерный имидазолиновому продукту (**7a**, **8a**) пиримидиновый продукт **J**.

Таким образом рециклизация 5-БПТГ (**2a**) в аминокимидазолиноны (**7a**, **8a**), если она протекает по пути через аддукты субстрата с двумя молекулами вторичного амина, происходит по механизму элиминирования-присоединения через ацетиленовый интермедиат **D** по пути **2a** $\rightarrow$ **A** $\rightarrow$ **B** $\rightarrow$ **C** $\rightarrow$ **D** $\rightarrow$ (**5a**, **6a**) $\rightarrow$ **H** $\rightarrow$ (**7a**, **8a**), поскольку при реализации альтернативного механизма присоединения-элиминирования результатом рециклизации были бы производные пиримидина **J** (**1** $\rightarrow$ **A** $\rightarrow$ **B** $\rightarrow$ **C** $\rightarrow$ **F** $\rightarrow$ **G** $\rightarrow$ **L** $\rightarrow$ **J**).

### 3. Попытки получения продуктов присоединения вторичных аминов к двойной связи C(5)=C(5') 5-арилденпсевдотиогидантоинов

В работе показано (разд. 1), что рециклизация 5-БПТГ (**2a**) в среде вторичного амина при любом из ее возможных механизмов протекает через стадию разрыва связи C(2)-S, но не C(5)-S.

С другой стороны, имеются литературные данные [1] о присоединении вторичных аминов к близкому по строению к соединению (**2a**) 2'-фенильному производному 5-БПТГ (**18**) с образованием соответствующих аддуктов типа **M** (схема 3).

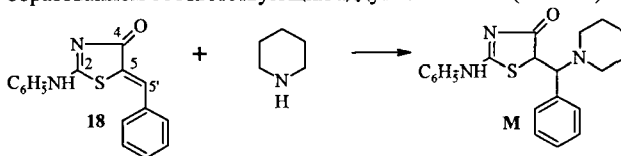


Схема 3

Можно было ожидать, что благодаря структурному сходству и сам 5-БПТГ (**2a**) в подобных условиях (диоксан, 60°C) также должен давать продукты присоединения (**O**) по связи C(5)=C(5') (схема 4). Однако данное предположение противоречит предложенному в данной работе механизму аминокимидазолиноновой рециклизации 5-БПТГ (**2a**) (схемы 1, 5). Данное обстоятельство побудило нас изучить взаимодействие соединения (**2a**) со вторичными аминами в указанных условиях.

Было с определенностью установлено, что соединение (**2a**) не присоединяет циклические амины подобным образом. Мы также неоднократно повторили литературную методику получения аддукта **M**, но выделить или обнаружить его следы с помощью физико-химических методов нам так и не удалось.

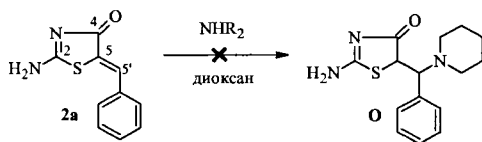


Схема 4

Квантово-химические расчеты показали, что на атоме C(5') соединения (2a) сосредоточен меньший положительный заряд по сравнению с аналогичным углеродом в 2'-фенильном производном (18), но отличие не велико. Таким образом, мы вынуждены констатировать, что данные литературной методики [1] не достоверны.

#### 4. Оценка реакционной способности продуктов аминолита в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами с помощью квантово-химических расчетов

Согласно результатам квантово-химических расчетов в зарядово-контролируемых реакциях продукты рециклизации (7a-d, 8a, 9) (схема 5) должны взаимодействовать с нуклеофилами в порядке уменьшения предпочтительности по положениям C(4)>C(5')>C(2). В орбитально-контролируемых реакциях возможно присоединение в положении C(5')>C(5)>C(2). Ввиду большой разницы между ВЗМО и НСМО реакции с нуклеофилами должны контролироваться зарядами, т. е. вторичный амин должен присоединяться к атому C(4). Но это не так (разд. 5, схема 6; разд. 8, схемы 8, 9). Возможно, причина заключается в термодинамическом контроле состава продуктов аминолита.

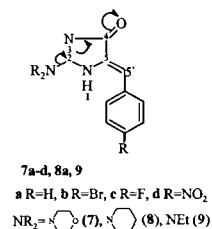


Схема 5

Показано, что все продукты рециклизации (7a-d, 8a, 9) могут вступать в реакции с электрофилами по атому N(3), если реакция контролируется зарядами, а атака электрофила по атому N(1), из-за сосредоточенного на этом атоме положительного заряда, при зарядовом контроле должна быть сильно затруднена.

#### 5. Аминолиз 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5H)-онов

Как показано в разделе 1, при аминолите морфолином или пиперидином 5-БПТГ (2a) претерпевает рециклизацию, подобную перегруппировке Коста-Сагитуллина, но с заменой гетероатома S→N, с образованием соединений (7a) или (8a), соответственно.

Представляло интерес изучить аминолит вторичными аминами замещенных в фенильное кольцо аналогов 5-БПТГ (2a) – 5-арилиденпсевдотиогидантоинов (2b-e), в сравнении с самим 5-БПТГ (2a) (схема 6).

##### Аминолиз 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5H)-она (2a).

На примере соединения (2a) было показано, что его кипячение с избытком морфолина или пиперидина в зависимости от условий проведения опыта может давать как продукты переаминирования (3a, 4a) и рециклизации (7a, 8a), так и открытые продукты (5a, 6a).

Реакция в индивидуальном амине всегда дает все три возможных продукта. Варьирование избытка амина позволяет лишь изменить соотношение продуктов.

Нами был проведен «специальный» эксперимент с добавлением растворителя, который позволил выделить исключительно продукты переаминирования. Так, кипя-

чение (2a) в восьмикратном избытке амина в присутствии толуола дает только соединения (3a, 4a) с умеренным выходом (порядка 49%).

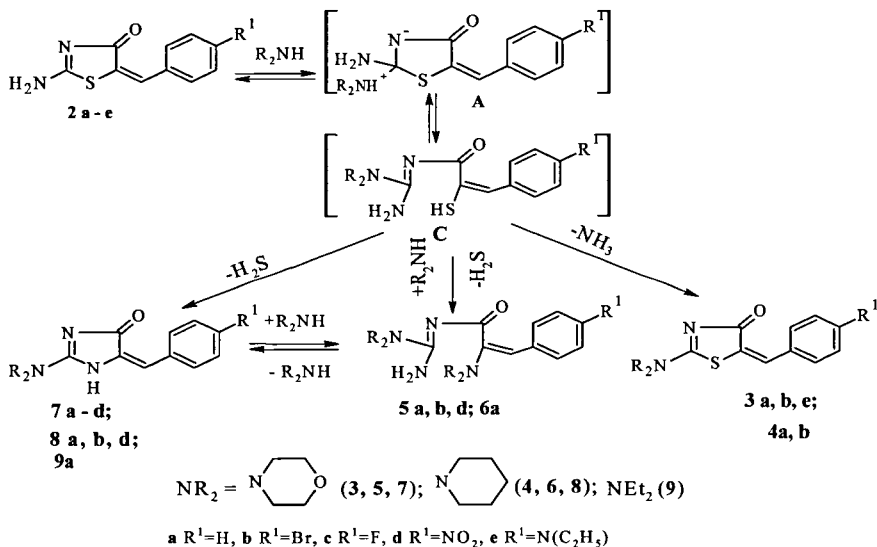


Схема 6

Кипячение открытых продуктов (5a) и (6a) в 2-пропаноле или толуоле ведет к их циклизации с образованием имидазолинонов (7a) и (8a), соответственно.

В отличие от циклических аминов, диэтиламин неохотно вступает в реакцию с соединением (2a). Для заметного протекания реакции требуется 5-часовой рефлакс в 30-кратном избытке диэтиламина. Осадок из реакционной массы по окончании нагревания самопроизвольно не выпадает. Для выделения твердого осадка продукта рециклизации (9a) требуется отгонка диэтиламина в легком вакууме. Ожидаемые продукт переаминирования и «открытый продукт» в случае диэтиламина выделить не удалось.

**Аминолиз 5-*п*-бромбензилиденпсевдотригидантоина (2b).**

В отличие от незамещенного аналога (2a), бромпроизводное (2b) в реакцию с морфолином вступает значительно легче с образованием продукта рециклизации (7b) с выходом 71%.

В 16-кратном избытке амина образуется только открытый продукт (5b), который при кипячении в 2-пропаноле циклизуется в имидазолинон (7b) с выходом 70%.

Открытый продукт (5b) по сравнению с его незамещенным аналогом (5a) более термостабилен и достаточно легко выделяется. Кратковременное нагревание в 2-пропаноле или промывка горячим 2-пропанолом на фильтре позволяет очистить его от примесей. Подобная обработка горячим растворителем незамещенного аналога (5a) ведет к его циклизации.

В присутствии толуола аминолиз соединения (2b) морфолином протекает медленнее, чем таковой в случае соединения (2a) – при менее чем часовом кипячении образуется смесь продуктов переаминирования (3b) и рециклизации (7b). Перекристал-

лизация ее из 2-пропанола позволяет выделить индивидуальный продукт переаминирования (**3b**) с выходом 12%.

В реакцию с пиперидином соединение (**2b**) вступает также более охотно, чем соединение (**3a**). Получасовой рефлакс соединения (**2b**) в восьмикратном избытке пиперидина дает соединения (**8b**) и (**4b**) с выходами 11% и 12%, соответственно.

«Открытый» продукт взаимодействия с пиперидином не был выделен.

**Аминолиз 5-*n*-фторбензилиденпсевдотиогидантоина (**2c**).**

Аминолиз 5-*n*-фторбензилиденпсевдотиогидантоина (**2c**) в 20-кратном избытке морфолина дает только продукт рециклизации (**7c**) с выходом 27%.

В отличие от аналогов (**2a**) и (**2b**), при рефлаксе соединения (**2c**) в смеси морфолина и толуола образуется только продукт рециклизации (**7c**).

«Открытый» продукт и продукт переаминирования ни в одном из вариантов проведения аминолиза зарегистрированы не были.

Эксперименты по взаимодействию соединения (**2c**) с пиперидином и диэтиламинем не проводились.

**Аминолиз 5-*n*-нитробензилиденпсевдотиогидантоина (**2d**).**

В отличие от аналогов (**2a-c**), выделить индивидуальные продукты аминолиза нитрозамещенного производного (**2d**) было очень сложно.

Так, при рефлаксе соединения (**2d**) в 20-кратном избытке морфолина наблюдается осмоление реакционной массы, проанализировать которую практически не возможно.

В присутствии толуола аминолиз (**2d**) протекает неохотно. Кроме того, в смеси толуол-амин (**2d**) имеет значительно меньшую растворимость по сравнению с другими 5-ариллиден-ПТГ. Как показал ТСХ-анализ реакционной массы, продукты реакции обнаруживаются только после продолжительного кипячения (не менее 50 минут).

Анализ ЯМР спектра осадка, выделенного из реакционной массы аминолиза, показал, что он является смесью «открытого» продукта (**5d**) и продукта рециклизации (**7d**).

Длительный рефлакс (более 1 часа) этого смесового продукта в толуоле позволил выделить индивидуальный продукт рециклизации (**7d**) с выходом 21%. Вышеописанное позволяет предположить, что по сравнению с другими «открытыми» продуктами соединения (**5d**) является более стабильным.

Следует отметить, что в отличие от соединений (**2a-b**) при кипячении (**2d**) в смеси морфолина и толуола даже следов ожидаемого продукта переаминирования – 5-(4-нитробензилиден)-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-4(5*H*)-она – обнаружено не было.

При уменьшении содержания амина и увеличении содержания толуола даже при длительном рефлаксе реакционной массы продукты реакции не обнаруживаются.

В реакцию с пиперидином соединение (**2d**) вступает более охотно, чем с морфолином, однако для заметной степени протекания реакции также требуется длительное кипячение, а это, в свою очередь, приводит к осмолению реакционной массы. Наличие характерных сигналов в ЯМР-спектре свидетельствует о присутствии в выделенном из реакционной массы осадке продукта рециклизации (**8d**) и открытого продукта (**6d**). Длительное кипячение в толуоле этого осадка позволяет выделить продукт рециклизации (**8d**) с выходом 10%. Из-за сложности разделения реакционной массы выделить индивидуальный «открытый продукт» (**6d**) не удалось.

**Аминолиз 5-*n*-диэтилбензилиденпсевдотиогидантоина (**2e**).**

Кипячение соединения (**2e**) с 15-кратным избытком морфолина дает только продукт переаминирования (**3e**) с выходом 23%.

### 6. Аминолиз 2-амино-1,3-тиазол-4(5H)-онов

Показано, что 2-амино-1,3-тиазол-4(5H)-оны (1), в отличие от 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5H)-онов (2), при кипячении в многократном избытке морфолина не способны рециклизоваться с образованием имидазолиновых циклов. Аминолиз соединений (1a-d) при варьировании избытка амина и продолжительности реакции дает исключительно продукты переаминирования (10) с выходами порядка 20-40% (схема 7).

Эти эксперименты, с одной стороны, позволили получить новые, ранее не описанные в литературе соединения (10a-d), а с другой стороны – показали, что рециклизация 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5H)-онов (2) действительно определяется наличием в их молекулах экзоциклической двойной связи C(5)=C(5'), сопряженной с карбонильной группой.

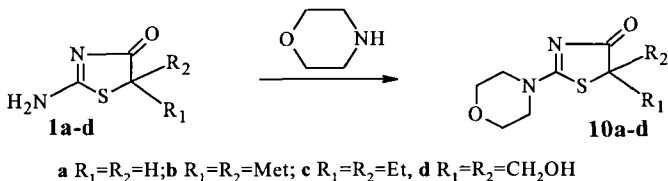


Схема 7

### 7. Поведение 5-арилиден-2-амино-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов в реакциях аминотетилирования, гидроксипирования и ацилирования

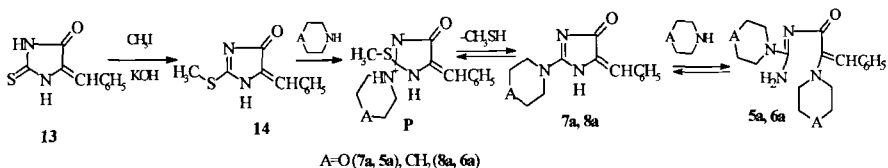
Введение в молекулу различных функциональных групп (реакции функционализации) широко используются в медицинской и фармацевтической химии. Наибольший интерес, с учетом целей нашего исследования, представляли продукты ацилирования, аминотетилирования и гидроксиметилирования имидазолидинов (7a, b; 8a). Однако оказалось, что в эти реакции соединения (7a, b; 8a) вступают очень неохотно. Многочисленные попытки «классического» проведения вышеперечисленных реакций с варьированием температуры, продолжительности эксперимента и других условий реакции не позволили выделить ожидаемые продукты в индивидуальном виде по причине трудностей разделения реакционных смесей, их осмоления или разрушения исходных соединений. Лишь в некоторых случаях в осадках, выделенных из реакционной смеси, с помощью ЯМР-спектров нам удалось зарегистрировать продукты ацилирования и аминотетилирования.

Низкая реакционная способность соединений (7, 8) в реакциях с электрофильными реагентами отчасти объясняется частичным положительным зарядом, сосредоточенным на атоме азота N(1) (разд. 4); вследствие этого при зарядовом контроле атака электрофила соединений (7, 8) по положению N(1) затруднена.

### 8. Встречный синтез продуктов рециклизации

Как упомянуто в разделе 1, строение продуктов рециклизации (7a, 8a) было подтверждено встречным синтезом по литературным методикам (схема 8). Оказалось, что в полученном на последней стадии встречного синтеза (14→7a, 8a) осадке, кроме ожидаемого имидазолинона (7a) или (8a), присутствовал соответствующий «открытый» продукт (5a) или (6a), который мог быть выделен с приемлемым выходом.

Обнаружение нами в реакционных смесях встречного синтеза соединений (**5a**) и (**6a**) показало, что мы имеем дело не только с присоединением-элиминированием по механизму  $14 \rightarrow P \rightarrow 7a, 8a$ , но и с последующим аминолитическим раскрытием кольца **7a, 8a**  $\rightarrow 5a, 6a$  (схема 8), т. е. имидазолиновое кольцо соединений (**7a**) и (**8a**) под действием избытка вторичного амина может раскрываться подобно тиазолиновому кольцу в реакции рециклизации соединения (**2a**) (см. разд. 1, 5), но раскрытие цикла происходит не по связи N(1)-C(2), а по связи N(1)-C(5) (разд. 4).

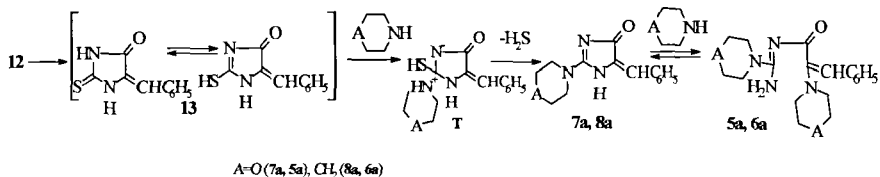


### Схема 8

Такое расщепление кольца соединений (**7a**) и (**8a**) ранее описано не было. Более того, поиск информации в базах данных Chemical Abstracts с помощью инструмента SciFinder не выявил ни одного подобного раскрытия имидазолинового кольца.

Нагревание «открытых» соединений (**5a**) и (**6a**) при попытке их перекристаллизации, как уже было отмечено (разд. 1), приводит к циклическим продуктам (**7a**) или (**8a**), соответственно.

Соединение (**13**) в реакции с циклическими аминами ведет себя аналогично его метилированному производному (**14**). Как показано на схеме 9, атака вторичным амином имидазолидинового кольца по положению C(2) приводит к образованию циклических продуктов (**7a**) или (**8a**), которые в присутствии избытка амина равновесно превращаются в «открытые» соединения (**5a**) или (**6a**).



### Схема 9

Таким образом, нам удалось расширить известный метод получения имидазолинонов (**7a**) и (**8a**), а именно, получить их длительным рефлаксом циклических аминов с 5-бензилиден-2-тиооксоимидазолидин-4-оном (**13**).

Обратимость превращения (**5a, 6a**)  $\rightarrow$  (**7a, 8a**), т. е. возможность получения «открытых» продуктов (**5a, 6a**) из циклических (**7a, 8a**), была показана с помощью специального эксперимента: после 38-часового кипячения соединения (**7a**) в 30-кратном избытке морфолина в присутствии 2-пропанола образуется открытый продукт (**5a**) (схема 10).

Был проведен также еще один специальный эксперимент, в котором для расщепления цикла использовался вторичный амин, отличный от аминного заместителя в положении C(2). Так, рефлакс соединения (**8a**) в 30-кратном избытке морфолина позволил получить новый открытый продукт (**21**) с двумя разными аминными заместите-

лями: морфолиновым и пиперидиновым (схема 10). Раскрытие кольца в этом случае протекало более легко (рефлакс 1 час).

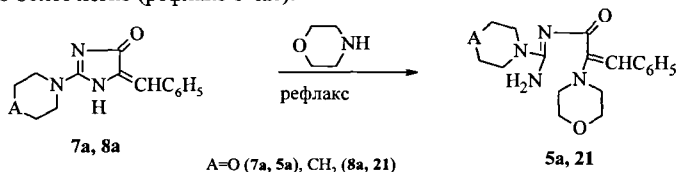


Схема 10

### 9. Получение 5-бензилиденимидазолидин-2,4-диона

Показано, что при алкилировании соединения (13) йодистым метилом в присутствии водной щелочи оно легко превращается в соединение (15) (схема 11). Несмотря на существование разнообразных методов получения 5-бензилиденимидазолидин-2,4-диона (15), поиск информации в базах данных Chemical Abstracts не выявил упоминания о превращении (13)→(14)→(15), т. е. оно реализовано нами впервые. Сравнение ЯМР-спектра и температуры плавления полученного нами образца с литературными данными свидетельствует о том, что он является Z-изомером соединения (15).

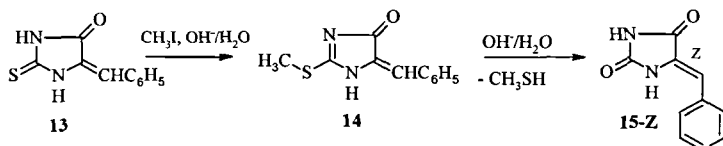


Схема 11

## 10. Биологическая активность 2-амино-5-арилиден-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов и 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5H)-онов

Биологическая часть работы выполнена при стипендиальной поддержке Swedish Institute в рамках программы Visby program на базе Университета Стокгольма (SU) и Каролинского института (KI) совместно с проф. У. Раннугом (U. Rannug, SU) и д-ром Э. Винсент (E. Wincen, KI).

### 10.1. Прогноз биологической активности синтезированных веществ

Были осуществлен прогноз предполагаемой биологической активности полученных веществ (1-10) с помощью программы PASS Inet (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Рассматривались возможные эффекты, для которых  $0.3 < P_a$ , при условии, что вероятность наличия активности ( $P_a$ ) больше вероятности отсутствия активности ( $P_i$ ).

#### 10.1.1. Прогноз антимикробного, противогрибкового и других видов биологического действия

Прогноз показал, что используемые в работе вещества (1-10), в том числе и известные ранее, могут обладать противовирусным ( $0.3 < P_a < 0.7$ ), противопротозойным ( $0.3 < P_a < 0.5$ ) и противогельминтным действием ( $0.3 < P_a < 0.5$ ).



### 10.1.2. Отношение имидазолинонов и тиазолинонов к имидазолин-связывающим сайтам

Известно, что соединения с гуанидиновым или имидазолиновым фрагментом являются лигандами имидазолин-связывающих белков (сайтов, П1-П3). Эти сайты задействованы в снижении кровяного давления (П1); являются аллостерическим сайтом связывания фермента моноаминоксидазы (МАО), участвуют в модуляции боли и нейропротекции (П2); регулируют секрецию инсулина в панкреатических  $\beta$ -клетках (П3).

#### Отношение имидазолинонов (7-9) к имидазолиновым рецепторам П1-П3.

Некоторые из прогнозируемых программой PASS фармакологических эффектов по отношению к ЦНС (например, антидепрессантный, ноотропный) могут быть связаны со взаимодействием веществ (7-9) с имидазолиновыми рецепторами типа П2 и/или обусловлены ингибированием МАО. Несмотря на то, что в литературе отмечаются случаи использования производных имидазола в качестве антидепрессантов, что связано обычно с ингибированием МАО, прогноз PASS не показал ингибирующей активности по отношению к двум изоформам МАО-А и МАО-Б, экспериментально подтвержденной нами впоследствии (разд. 9.2).

Согласно прогнозу имидазолиноны (7), имеющие морфолиновый заместитель, могут выступать в качестве агонистов рецепторов П1-П3, особенно первого типа П1.

Программа PASS также прогнозирует небольшую вероятность наличия обезболивающего эффекта у соединений (7а) и (7с), который, может быть обусловлен взаимодействием (7) с сайтами П2, задействованными в модуляции болевого синдрома.

#### Отношение тиазолинонов (3, 4, 10) к имидазолин-связывающим сайтам П1-П3.

Прогноз показал, что среди продуктов переаминирования 5-арилиден-ПТГ (2а-е) – тиазолинонов (3, 4) только соединение (3б) может выступать агонистом имидазолиновых рецепторов П1. Как и в случае соединений (7, 8), прогноз не показал ингибирующей активности по отношению к человеческим МАО-А и МАО-Б, выявленной нами экспериментально (разд. 10.2).

Согласно результатам прогноза, соединения (10) – продукты переаминирования производных ПТГ – с высокой вероятностью (более 0.4) могут выступать агонистами имидазолиновых рецепторов П1-П3.

### 10.2. 2-Амино-5-арилиден-1,5-дигидро-4Н-имидазол-4-оны и 2-амино-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5Н)-оны – новые потенциальные селективные ингибиторы человеческой моноаминоксидазы МАО-А и МАО-Б

Известно, что ингибиторы МАО-А (ИМАО-А) используют в качестве антидепрессантов и для лечения болезни Альцгеймера, а ингибиторы МАО-Б (ИМАО-Б) применяются при болезни Паркинсона и нарколепсии. Некоторые селективные ИМАО-А – производные имидазола – уже прошли клинические испытания.

Был изучен ингибирующий эффект имидазолинонов (7а-д, 8а) по отношению к обеим изоформам hMAO-A и hMAO-B. 5-(4-Нитробензилиден)-(2-морфолин-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (7д), помимо высокой селективности к hMAO-A, показало ингибирующий эффект в наномолярных концентрациях ( $IC_{50}=1.74$  нМ). Подобный интервал ингибирующих концентраций для имидазольных ингибиторов hMAO-A достигнут впервые.

Тиазолиноны (3, 4) показали выраженное селективное ингибирующее действие по отношению к hMAO-B: для соединения (3е)  $IC_{50}$  38.47 нМ, и. с. 0.04; для соединения (4а)  $IC_{50}$  9.15 нМ, и. с. 0.01.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска в рядах изученных соединений препаратов для лечения таких заболеваний ЦНС, как болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Протестированные производные 2-морфолинотиазолин-4она (10) ингибирующей активности в отношении hMAO не показали. 5-Арилиден-ПТГ (2) показали незначительное подавление активности обоих изоформ hMAO-A и hMAO-B.

Имидазолиноны (7, 8) имеют неконкурентный или смешанный, с преобладанием неконкурентного, тип ингибирования. Тиазолиноны (3, 4) имеют смешанный тип ингибирования.

### 10.3. Ингибирование рекомбинатного человеческого фермента CYP1A1 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилиден-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-онами

Известно, что ингибиторы MAO оказывают гепатотоксическое действие, зачастую обусловленное ингибированием цитохромов P450. Поэтому были проведены эксперименты для оценки токсичности, обусловленной ингибированием цитохромов имидазолинонами. Оказалось, что некоторые имидазолиноны способны ингибировать человеческий рекомбинантный фермент CYP1A (семейство цитохромов P450). При обработке двумя концентрациями соединений (7a-d, 8a) (10 и 25 мкМ) было обнаружено дозозависимое ингибирование рекомбинантного фермента CYP1A1 по сравнению с контролем ДМСО.

### 10.4. Роль 5-(4-фторбензилиден)-(2-морфолин-4-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-она в опосредственной активации AhR

Наиболее мощным природным активатором арилгидрокарбонowego (диоксинового) рецептора (AhR) является производное триптофана 6-формилиндолол[3,2-b]карбазол (FICZ). Активность AhR регулируется ферментами семейства CYP1A путем преобразования FICZ в его менее активные метаболиты. Вещества, снижающие активность фермента CYP1A1, могут активировать AhR опосредовано, влияя на клиренс эндогенного агониста AhR – FICZ. 5-(4-Фторбензилиден)-(2-морфолин-4-ил)-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (7c), показавший максимальный ингибирующий эффект по отношению к CYP1A1, было подвергнуто углубленному изучению.

Измерение уровня мРНК CYP1A1 в культуре кератиноцитов *HaCat wt*, обработанных веществом (7c), показало ожидаемую, но незначительную по величине индукцию транскрипции гена CYP1A1 в коммерческой среде (контаминированной FICZ).

Запоздалая и более слабая индукция была также обнаружена в триптофан-чистой среде, однако она имела уровень, сравнимый с ДМСО-контролем

Таким образом, вещество (7c) показало себя в качестве непрямого (опосредованного) активатора AhR.

### 10.5. Влияние 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилиден-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов на реакцию энзиматического образования FICZ

Известно, что MAO увеличивает активацию AhR в культурах клеток (гепатоциты), а в присутствии неселективного ингибитора MAO – фенельзина – данный эффект не наблюдается.

Совместно с сотрудниками SU и KI было установлено, что FICZ образуется *in vitro* в результате реакции энзиматического дезаминирования триптамина (ТА) при использовании рекомбинантных hMAO-A и hMAO-B. В присутствии в инкубацион-

ной смеси ТА-МАО фенельзина, также как и соединений (**3e**, **7a-d**, **8a**), количество FICZ снижалось, а в некоторых случаях он вообще отсутствовал.

Таким образом, было показано, что имидазолиноны (**7a-d**, **8a**) и тиазолинон (**3e**) подобно известному ингибитору МАО фенельзину, снижают, а в некоторых случаях даже полностью ингибируют реакцию энзиматического образования эндогенного агониста AhR (FICZ). Эти наблюдения обосновывают перспективность поиска в рядах изученных соединений средств для лечения некоторых тяжелых заболеваний, в частности, псориаза.

#### 10.6. Антимикробная активность 2-амино-5-арилпиперидин-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов и 2-амино-5-арилпиперидин-4-ил-1,3-тиазол-4(5*H*)-онов

Было изучено действие синтезированных соединений (**3-8**) в отношении тест-культур микроорганизмов *E. Coli*, *S. Typhimurium*, *St. Aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *B. Cereus*, *V. Megaterium*, *C. Albicans* и *C. Utilis*.

Имидазолиноны (**7a-d**, **8a**) и тиазолиноны (**3a**, **3e**; **4a**) обладают слабым антимикробным действием в отношении выбранных тест-культур. Наиболее активным по отношению к бактериям семейства *Enterobacteriaceae* (*E. Coli* и *S. Typhimurium*) оказалось вещество (**7c**), МПК 80 мкг/мл и 70 мкг/мл, соответственно. Соединение (**7e**) также показало антимикробную активность по отношению к *Ps. Aeruginosa* (МПК 90 мкг/мл) и статическое действие на грибы *Candida*: *C. Albicans* (МПК 120 мкг/мл) и *C. Utilis* (МПК 125 мкг/мл). Наибольшую фунгистатическое действие на грибы *C. Albicans* проявило соединение (**7d**) (МПК 80 мкг/мл).

Таким образом, среди испытанных веществ как в ряду имидазолинонов, так и в ряду тиазолинонов найдены соединения со слабой и умеренной антимикробной и фунгистатической активностью.

В главе 3 «Экспериментальная часть» приведено описание методик химических превращений и биологических экспериментов.

#### Основные результаты и выводы

1. Показано, что рециклизация 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-она в 2-диэтиламино-, 2-(пиперидин-1-ил)- или 2-(морфолин-4-ил)-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он в среде вторичного амина подобна перегруппировке Коста-Сагитуллина и происходит с раскрытием связи C(2)-S тиазолинового кольца, заменой гетероатома S→N и включением вторичного амина в продукт рециклизации. Установлено, что рециклизация может протекать либо через «тетраэдрический» интермедиат, либо через «открытый» промежуточный продукт. Необходимым условием рециклизации такого типа является наличие в рециклизирующейся молекуле экзоциклической связи C(5)=C(5'), сопряженной с карбонильной группой.
2. Предложена детальная схема аминолиза 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-она вторичными аминами, объясняющая образование как продуктов его переаминирования и рециклизации, так и «открытых» продуктов.
3. Разработан новый способ получения 2-диэтиламино-, 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилпиперидин-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов, заключающийся в обработке 2-амино-5-арилпиперидин-1,3-тиазол-4(5*H*)-она избытком вторичного амина.
4. Установлено, что имидазолиновое кольцо 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она раскрывается под действием избытка вторичного амина. Эта реакция обратима: полученный «открытый» продукт

при нагревании в инертном растворителе вновь циклизуется в исходный имидазолинон.

5. Предложен новый препаративный метод получения 5-бензилиденимидазолидин-2,4-диона.

6. Установлено, что все 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оны в микромолярном диапазоне концентраций, а 5-(4-нитробензилиден)-2-(морфолин-4-ил)-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он – в наномолярном, селективно ингибируют hMAO-A по неконкурентному типу, что делает эти соединения перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антидепрессантов и препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Обнаружена корреляция ингибирующего действия в зависимости от природы заместителя в фенильном кольце.

7. Показано, что 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-оны селективно ингибируют hMAO-B по конкурентному типу, что делает их перспективными для дальнейшего изучения в качестве кандидатов в препараты для лечения болезни Паркинсона. Обнаружена зависимость ингибирующего действия в зависимости от строения аминного фрагмента.

8. Установлено, что в культуре клеток кератиноцитов *HaCat wt 5*-(4-фторбензилиден)-(2-морфолин-4-ил)-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он опосредованно активирует диоксиновые рецепторы (AhR) за счет снижения активности фермента CYP1A1.

9. Установлено что 2-(пиперидин-1-ил)- и 2-(морфолин-4-ил)-5-арилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он, подобно известному ингибитору MAO фенельзину, снижают, а в некоторых случаях даже полностью ингибируют реакцию энзиматического образования эндогенного агониста AhR 6-формилиндоло[3,2-*b*]карбазола (FICZ).

#### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Смирнова А.В., Рамш С.М., Соловьева С.Ю., Сун Миньянь. Аминолиз 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-она: рециклизация в производные 2-амино-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она/Тезисы докладов XVIII Российской молодежной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В.А. Кузнецова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург: Уральский университет, 2008. – С. 336-337.

2. Рамш С.М., Смирнова А.В., Соловьева С.Ю., Сун Миньянь. Механизм рециклизации 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-она в производные 2-амино-5-бензилиден-1,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она/Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 1. – С. 111-114.

3. Смирнова А.В., Рамш С.М. Перегруппировка 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-онов/Тезисы докладов II Международной конференции, посвященной 25-летию со дня основания Института технической химии УрО РАН «Техническая химия. От теории к практике». Пермь: УрО РАН, 2010. – С. 382-383.

4. Смирнова А.В., Рамш С.М., Раннуг Е.У. Получение новых ингибиторов MAO путем аминолиза 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-онов/Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2010. – Vol. 5. – № 1. – P. 36-37.

5. Смирнова А.В., Рамш С.М. Аминолиз 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5*H*)-онов/Тезисы докладов XX Российской молодежной научной конференции, посвященной 90-летию Уральского государственного университета им. А. М. Горького «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург: Уральский университет, 2010. – С. 438-439.

6. Смирнова А.В., Рамш С.М. Рециклизация 2-амино-5-бензилиден-1,3-тиазол-4(5H)-онов//Труды Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком «СИГМА»: исследования, инновации, технологии». Омск, 2010. – С. 360-361.
7. Rannug U., Smirnova A., Alsberg T., Wincent E., Rannug A. Formation and background levels of the endogenous AhR ligand FICZ in vitro and in vivo//Toxicology Letters. – 2012. – Vol. 211. – Suppl. – P. S14.
8. Rannug U., Smirnova A., Vikström Bergander L., Wincent E., Alsberg T., Rannug A. Oxidative formation of the high affinity endogenous arylhydrocarbon receptor ligand 6-Formylindolo[3,2-*b*]Carbazole (FICZ)//The Toxicologist. – 2013. – Vol. 132. – Iss. 1. – P. 272.
9. Smirnova A.V., Wincent E., Ramsh S.M., Rannug U. The role of monoamine oxidase (MAO) in formation of the endogenous arylhydrocarbon receptor ligand 6-formilindolo[3,2-*b*]carbazol (FICZ)//17-ая Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». Москва, 2013. – С. 475-476.
10. Смирнова А.В., Рамш С.М., Раннуг У. Имидазолины – новые селективные ингибиторы человеческой моноаминоксидазы MAO-A//Сборник тезисов первой Российской конференции с международным участием по медицинской химии (MedChem Russia-2013). Москва, 2013. – С. 143.
11. Смирнова А.В., Хамуд Ф., Рамш С.М., Раннуг У. Аминоимидазолины и аминоктиазолины – новые селективные ингибиторы человеческой моноаминоксидазы MAO-A и MAO-B//Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции молодых ученых «Медико-биологические аспекты химической безопасности». Санкт-Петербург, 2013. – С. 212-213.
12. Смирнова А.В., Рамш С.М. Детальная схема аминлиза 5-бензилиденпсевдотригидантоина//III Всероссийская конференция по органической химии. Сборник трудов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург, 2013. – С. 265.

#### Список литературных источников:

1. Светкин, В.А. Взаимодействие 5-бензилиден-2-ариламино-2-тиазолидонов-4 с нуклеофильными реагентами/В.А. Светкин, С.А. Васильева, Т.Д. Заболотная//Изв. вузов. Серия «Химия и химическая технология». – 1976. – № 12. – С. 1844-1847.

Подписано в печать «20» октября 2013 г. Формат 60x84/16

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,3. Тираж 100 экз.

Типография «Восстания – 1»

191036, Санкт-Петербург, Восстания, 1.