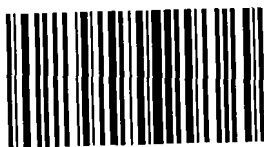


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН**



005014206

**МОКРОВ
ГРИГОРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

на правах рукописи

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНОВ, ПИРРОЛО[1,2-*a*][1,4]ДИАЗЕПИНОВ
И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

15 МАР 2012

Москва, 2012

Работа выполнена в отделе химии
ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» РАМН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: Член-корреспондент РАМН,
Доктор биологических наук, профессор
Гудашева Татьяна Александровна

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: Кандидат химических наук,
Лихошерстов Аркадий Михайлович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: Доктор химических наук, профессор
Беленький Леонид Исаакович

Кандидат химических наук
Палюлин Владимир Александрович

Ведущая организация: Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита состоится 27 марта 2012 года, в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 по химическим наукам при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Автореферат разослан 22 февраля 2012 г.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН

доктор химических наук



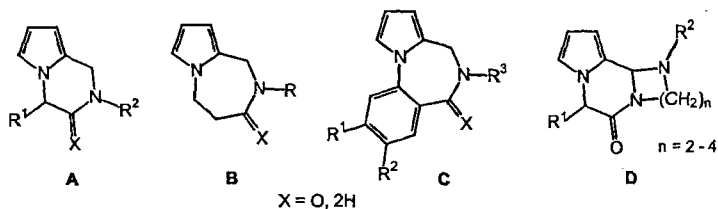
Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из важнейших направлений современной химии является целенаправленный синтез органических соединений, на основе которых могут быть созданы новые лекарственные препараты.

Среди разных классов органических соединений азотистые гетероциклы представляют собой, пожалуй, наиболее благодатную группу с точки зрения поиска фармакологически активных соединений. В современной лекарственной химии это объясняется тем, что их структура может имитировать биологически активную конформацию эндогенных азотсодержащих биологически активных соединений, в первую очередь регуляторных пептидов. В отделе химии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в течение многих лет осуществляется синтез новых конденсированных производных пиррола с потенциальной нейрорепрессивной активностью. Так, ранее среди некоторых производных 1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов были выявлены соединения, обладающие анксиолитической и нейролептической активностью. Представляет интерес синтез новых производных пирроло[1,2-*a*]пиазина **A** и пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаэпина **B** (схема 1), являющихся аналогами ранее полученных биологически активных бициклов, а также пептидомиметиками циклопролилглицина – одного из эндогенных регуляторов памяти и состояния тревоги. Другой перспективной для изучения группой являются пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодизаэпины **C** (схема 1), структурно родственные бензодизаэпиновым транквилизаторам. Некоторые производные соединений **C** являются аналогами ингибиторов фосфодиэстеразы-10, используемой для скрининга соединений с нейрорепрессивной активностью.

Схема 1



Наконец, перспективен синтез неизвестной ранее группы пирроло[2,1-*c*]-1,3-дизаэциклоалкано[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онов **D** (схема 1). Эти соединения интересны как сами по себе, так как являются структурными аналогами бициклических

рацетамов, обладающих ноотропной активностью, так и в качестве предшественников для получения на их основе других пирролсодержащих гетероциклов, перспективных для фармакологического изучения.

Таким образом, на основе перечисленных выше гетероциклов могут быть созданы лекарственные средства для лечения таких социально важных заболеваний как депрессия, патологическая тревога, нарушение когнитивных функций, количество которых растёт вследствие увеличения продолжительности жизни и её темпа. В связи с этим синтез и исследования соединений этого ряда являются актуальными.

Цель работы. Целью настоящей работы явились синтез и изучение свойств новых производных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов, пирроло[1,2-*a*][1,4]дизапинов и их конденсированных систем. При этом решались следующие задачи:

- разработка общего метода синтеза производных ди- и тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов, тетрагидропирроло[1,2-*a*][1,4]дизапинов и дигидропирроло[1,2-*a*][1,4]бензодизапинов;
- синтез новых производных пирроло[1,2-*a*]пиперазина **A**;
- синтез новых производных пирроло[1,2-*a*][1,4]дизапина **B**;
- синтез новых производных пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодизапина **C**;
- синтез и исследование новых пирролсодержащих гетероциклических систем **D**;
- выявление фармакологического потенциала синтезированных соединений.

Научная новизна диссертации. Осуществлен синтез 120 новых пирролсодержащих соединений. Предложены оригинальные методы синтеза (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот и их эфиров. С использованием этих соединений разработан общий способ получения производных пирроло[1,2-*a*]пиперазина **A**, пирроло[1,2-*a*][1,4]дизапина **B** и пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодизапина **C**. Синтезированы ранее неизвестные пирроло[2,1-*c*]-1,3-дизаацклоалкано[1,2-*a*]пиперазин-3(4*H*)-оны **D**, которые являются представителями новых гетероциклических систем. Изучены особенности стереохимии этих гетероциклов, исследованы их химические превращения, в результате чего был получен ряд других ранее неизвестных конденсированных производных пирроло[1,2-*a*]пиперазина. У *N*-замещенных производных гетероциклов **D** выявлено и изучено явление кольчато-цепной таутомерии. Обнаружена и исследована реакция восстановительной циклизации в условиях восстановления *N*-аминоалкиламещенных производных 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиперазин-3(4*H*)-онов алломогидридом лития.

Практическая значимость диссертации. Разработано несколько универсальных синтетических схем для получения ряда производных пиррола и его конденсированных систем. Подробно изучены особенности химического поведения ранее неизвестных пирроло[2,1-с]-1,3-дизацетилалкано[1,2-а]пиперазинов **D**, обусловленные наличием в этих соединениях атома углерода, одновременно связанного с аминным и амидным атомами азота, что может широко применяться в препаративной органической химии. У некоторых пирроло[1,2-а]пиперазинов **A** была выявлена высокая анксиолитическая активность, у ряда пирроло[1,2-а][1,4]дизапиринов **B** – высокая антидепрессивная активность, а у представителя группы пирроло[2,1-с]-1,3-дизацетилалкано[1,2-а]пиперазинов **D** – ноотропная активность, что может быть основой для создания оригинальных нейрорепаративных лекарственных препаратов.

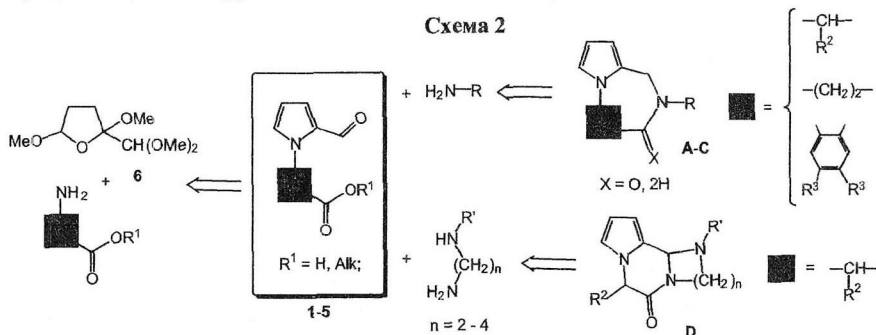
Апробация работы. Основные результаты работы доложены на III съезде фармакологов России (Санкт-Петербург, 2007 г.), международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2008» и «Ломоносов – 2010» (Москва, 2008, 2010 г.), 5-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2010 г.), международной конференции «11th European College of Neuropsychopharmacology Regional Meeting» (Санкт-Петербург, 2011 г.), международном симпозиуме «17th European Symposium on Organic Chemistry» (Херсониссос, Греция, 2011 г.), 3-ем всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных лекарственных средств» (Волгоград, 2011 г.).

Публикации. По результатам работы опубликовано 4 научных статьи, 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях, подана 1 заявка на патент России.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 173 страницах и включает 136 схемы, 8 таблиц, 12 рисунков, 4 диаграммы. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 197 наименования. Литературный обзор посвящен методам синтеза производных пирроло[1,2-а]-пиперазина, пирроло[1,2-а][1,4]дизапирина и пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепина.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу стратегии синтеза целевых пирроло[1,2-*a*]пиазинов **A**, пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинов **B**, пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **C** и пирроло[2,1-*c*]-1,3-диазадициклоалкано[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онов **D** была положена схема, исходящая из 1,2-дизамещенных пирролов и аминов или диаминов (схема 2).



В качестве 1,2-дизамещенных пиррольных соединений мы воспользовались производными (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот **1-5**. Благодаря наличию в них двух реакционноспособных функциональных групп – альдегидной и карбоксильной или сложноэфирной – эти производные пиррола очень удобны для создания на их основе новых циклов. Для получения альдегидокислот и альдегидозэфиров **1-5** нами были разработаны новые методы их синтеза на базе 2,5-диметокси-2-диметоксиметилтетрагидрофурана (ацетала) **6** и аминокислот или их эфиров. Сам ацеталь **6**, в свою очередь, легко получается в две стадии из широкодоступного фурфуrolа.

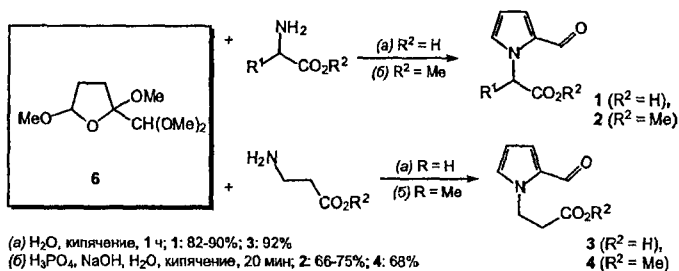
1. Синтез (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот и их эфиров.

Ранее в литературе использовалось два метода синтеза соединений типа **1-5**. Первый метод заключается в алкилировании пирролальдегида галогензамещенными карбоновыми кислотами или их эфирами, а второй – в последовательном создании (пиррол-1-ил)карбоновых кислот на базе производных 1,4-дикарбонильных соединений и их дальнейшее формилирование во второе положение.

Предложенный нами метод синтеза 2- и 3-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)-карбоновых кислот **1** и **3** (схема 3, $\text{R}^2 = \text{H}$) заключается во взаимодействии ацетала **6** с α - или β -аминокислотами в соотношении 1.1:1 соответственно путем их кипячения в

водных растворах в течение часа. При этом целевые альдегидокислоты **1** и **3** получались с выходами 80-90%. На примере *R*-, *S*- и *R,S*-аланинов показано, что данная реакция не сопровождается рацемизацией.

Схема 3



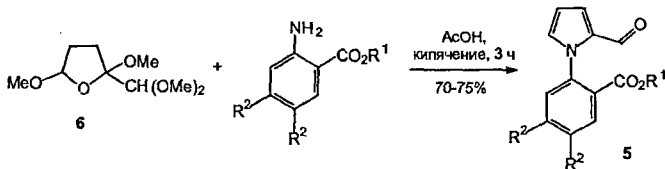
1	R ¹
a	H
b	<i>R</i> -Me
c	<i>S</i> -Me
d	<i>R,S</i> -Me
e	Et
f	CH ₂ Ph

2	R ¹
a	H
b	Me
c	CH ₂ Ph
d	CH ₂ CO ₂ Me

Для получения эфиров **2**- и **3**-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот **2** и **4** нами был разработан метод синтеза на базе ацетала **6** и хлоргидратов эфиров аминокислот (схема 3, R² = Me). Он заключается во взаимодействии указанных реагентов в соотношении 1:1 при кипячении в водном фосфатном буфере (pH ~ 4.7) в течение 20 минут. Выходы альдегидоэфиров **2** и **4** при этом составляли около 70%.

Эфиры **2**-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)бензойных кислот **5** мы синтезировали из ацетала **6** и эфиров 2-аминобензойных кислот (схема 4). Оптимальным оказалось взаимодействие этих реагентов в кипящей ледяной уксусной кислоте в течение трех часов при 10%-ном избытке ацетала. Выходы целевых веществ **5** составляли 70-75%.

Схема 4



5	R ¹	R ²
a	Me	H
b	Et	H
c	Me	OMe

Разработанные методы получения альдегидокислот и альдегидоэфиров **1-5** выгодно отличаются от описанных в литературе, так как носят общий характер и позволяют получать эти соединения с хорошими выходами в одну стадию без рацемизации и без осложнения побочными реакциями.

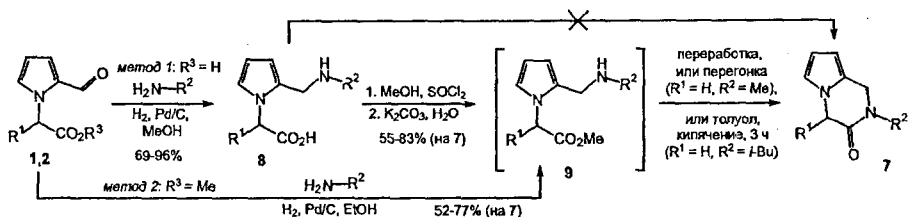
2. Синтез 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин-3(4*H*)-онов.

Синтез 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин-3(4*H*)-онов **7** на базе 2-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот **1** и их эфиров **2** планировалось осуществлять в две стадии: первая – получение 2-(2-аминометил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот **8** или их эфиров **9**, вторая – циклизация этих аминокислот или аминоэфиров в целевые лактамы **7** (схема 5). При этом в качестве прототипного синтеза была использована схема получения этилового эфира 2-[3-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин-2(1*H*)-ил]уксусной кислоты на базе этилового эфира 2-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)уксусной кислоты и этилового эфира глицина (Olsson et al, 1979).

При реализации варианта синтеза соединений **7** с использованием альдегидокислот **1** на первой стадии проводили их восстановительное аминирование с первичными алкил- или арилалкиламинами (схема 5, метод 1). Реакции осуществляли путем гидрирования на палладиевом катализаторе (10% палладия на угле) в метаноле при атмосферном давлении при 10%-ном избытке аминов. В результате этих превращений с высокими выходами образовывались аминокислоты **8**. На следующем этапе нами проводилось исследование циклизации этих соединений в 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин-3(4*H*)-оны **7**. Попытки замыкания аминокислот **8** при нагревании в разных растворителях при различной кислотности среды оказались безуспешными. Целевые лактамы **7** удалось синтезировать лишь из промежуточных метиловых эфиров аминокислот **9**, которые получали этерификацией кислот **8** действием тионилхлорида в метаноле и последующим переводом хлоргидратов в свободные основания. Циклизация аминоэфиров **9** протекала легко, она осуществлялась либо в процессе переработки реакционной смеси, либо при их нагревании ($R^2 = Me, i-Bu$).

Далее нами был изучен вариант синтеза 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозин-3(4*H*)-онов **7** на базе эфиров 2-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот **2** (схема 5, метод 2). Восстановительное аминирование альдегидэфиров **2** с первичными аминами проводилось путем гидрирования растворов эквимольных количеств исходных реагентов в этаноле на палладиевом катализаторе. Промежуточные аминоэфиры **9** без выделения превращались далее в целевые бициклы **7**. Следует указать, что в процессе синтеза лактамов **7** из альдегидэфиров **2** образовывалось до 15% побочных продуктов межмолекулярного амидирования сложноэфирной группы соединений **9**.

Схема 5



7, 8	R ¹	R ²	метод
a	H	Me	1, 2
b	H	<i>i</i> -Bu	1, 2
c	H	CH ₂ Ph	1, 2
d	H	CH ₂ C ₆ H ₄ (OMe) ₂ -3,4	1, 2
e	Me	CH ₂ Ph	1
f	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	1, 2
g	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	1, 2
h	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ Ph	2

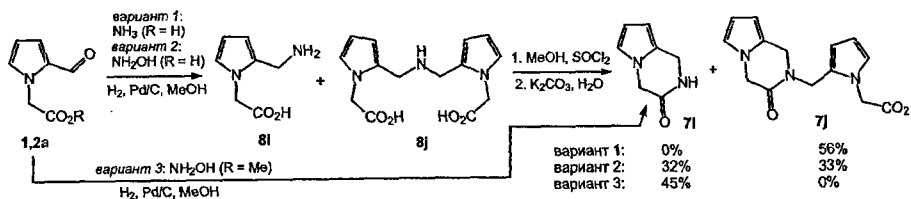
Таким образом, нами были разработаны два взаимодополняющих метода синтеза 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазрин-3(4*H*)-онов 7. Первый метод требует больше синтетических операций, чем второй, однако суммарный выход

первого метода (40-70%) в среднем немного выше, чем второго (35-55%), кроме того, восстановительное аминирование в первом методе не приводит к образованию побочных продуктов амидирования.

Отдельной задачей явилась разработка метода синтеза незамещенного 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазрин-3(4*H*)-она 7*i* (схема 6). Основная проблема при этом заключалась в получении промежуточной (2-аминометил-1*H*-пиррол-1-ил)уксусной кислоты 8*i*. Как известно, при восстановительном аминировании альдегидной группы в присутствии аммиака, аммонийных солей и гидросиламина часто образуется смесь первичных и вторичных аминов. При изучении реакций альдегидокислоты 1*a* с различными аминирующими агентами с использованием различных восстановителей было выяснено, что в большинстве случаев в результате процесса образуется смесь мономерной и димерной аминокислот 8*i* и 8*j*, причем основным продуктом являлась аминокислота 8*j*. Так, например, в случае гидрирования смеси альдегидокислоты 1*a* и аммиака (вариант 1) на палладиевом катализаторе аминокислота 8*j* оказалась единственным продуктом реакции. При использовании гидросиламина (вариант 2) в результате реакции образовывалась смесь аминокислот 8*i* и 8*j* в соотношении 1:1.2 соответственно. Этерификация и последующая циклизация смеси этих соединений приводила к соответствующим лактамам 7*i* и 7*j*, которые разделялись при помощи колоночной хроматографии (вариант 2). При реализации варианта 1 единственным продуктом циклизации

являлся замещенный бицикл **7j**. Оптимальным способом получения лактама **7i** оказалось восстановительное аминирование альдегидоэфира **2a** с гидросиламином путем гидрирования на палладиевом катализаторе (вариант 3). В этом случае с выходом 45% был получен только целевой бицикл **7i**. Такой результат, вероятно, связан тем, что промежуточный метиловый эфир кислоты **8i** быстро циклизуется в лактам **7i** и поэтому не может вступать в конкурентную реакцию димеризации.

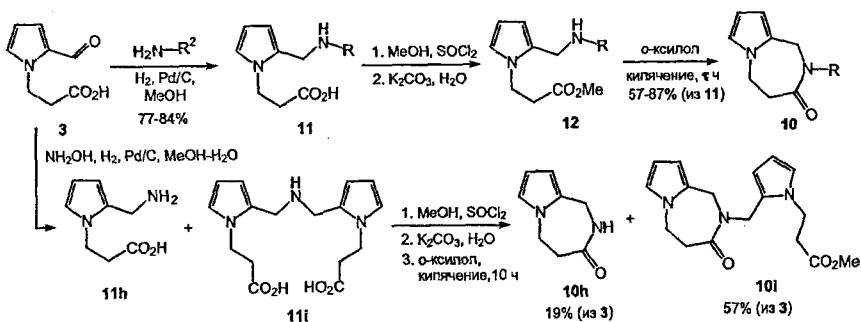
Схема 6



3. Синтез 1,2,4,5-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-3-онов.

Для получения 1,2,4,5-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-3-онов **10** нами был разработан метод их синтеза на базе 3-(2-формил-1H-пиррол-1-ил)пропионой кислоты **3** (схема 7).

Схема 7



10 и 11	$\tau, \text{ч}$	R
a	8	Me
b	10	<i>i</i> -Bu
c	14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
d	14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
e	20	CH_2Ph
f	20	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
g	20	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2-3,4$

Сначала реакцией восстановительного аминирования альдегидокислоты **3** с первичными аминами путем гидрирования на палладиевом катализаторе получали аминокислоты **11**. Далее эти соединения

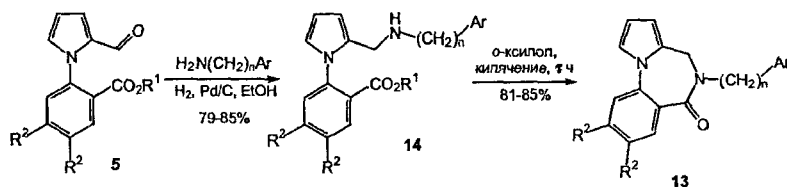
переводились в аминоэфир **12** действием тионилхлорида в метаноле. Для циклизации аминоэфиров **12** в целевые 1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]-[1,4]дiazепин-3-оны **10** требовалось их длительное кипячение в ксилольных растворах. Время циклизации зависело от строения заместителя у атома азота и составляло от 8 до 20 часов.

Синтез незамещенного бицикла **10h** также был осуществлен на базе альдегидокислоты **3** (схема 7). При проведении её восстановительного аминирования с 2.5-кратным избытком гидроксиламина в водном метаноле путем каталитического гидрирования на палладиевом катализаторе мы получили смесь мономерной и димерной аминокислот **11h** и **11i** в соотношении 1:3 соответственно. Эту смесь далее этерифицировали действием метанола в присутствии тионилхлорида, в результате чего образовывалась смесь промежуточных аминоэфиров. Для полной циклизации смеси этих соединений потребовалось их 10-часовое кипячение в ксилольном растворе. Продукты **10h** и **10i** были разделены при помощи колоночной хроматографии. В расчете на исходную альдегидокислоту **3** выходы незамещенного лактама **10h** и соединения **10i** составили 19 и 57% соответственно.

4. Синтез 4,5-дигидро-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин-6-онов.

Синтез производных пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **13** проводили на базе эфиров 2-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)бензойных кислот **5** (схема 8).

Схема 8



13, 14	R ¹	R ²	n	Ar	τ, ч
a	Et	H	2	Ph	8
b	Et	H	2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	8
c	Me	OMe	2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	13
d	Me	OMe	1	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	18
e	Me	H	1	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	4

Гидрирование этанольных растворов эквимольных количеств альдегидоэфиров **5** и арилалкиламинов на палладиевом катализаторе приводило к образованию аминоэфиров **14**, которые были изолированы в виде гидрооксалатов. Далее нами осуществлялась циклизация аминоэфиров **14** в лактамы **13**. Данное превращение проводили путем кипячения аминоэфиров **14** в ксилоле.

Время лактаимизации τ зависело от характера заместителей R^1 , R^2 и арилалкильной группы у азота и составляло от 4 до 18 часов. Целевые 4,5-дигидро-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин-6-оны **13** были получены с высокими выходами.

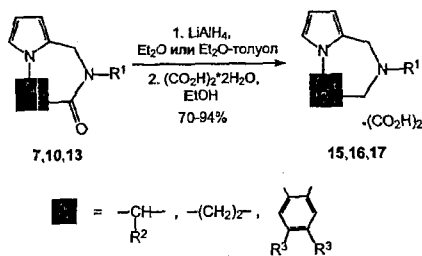
* * *

Таким образом нами был разработан общий удобный метод синтеза производных пирроло[1,2-*a*]пиазинов **7**, пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинов **10** и пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов **13** на базе (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот или их эфиров и аминов, отличающийся простотой и высокими выходами целевых веществ.

5. Синтез 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинов и 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов.

При восстановлении 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онов **7**, 1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов **10** и 4,5-дигидро-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин-6-онов **13** алюмогидридом лития были получены соответствующие 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазины **15**, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепины **16** и 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины **17** (схема 9). Реакции проводились в абсолютном эфире или в смеси эфира и толуола. Продукты выделяли в виде оснований или гидрооксалатов.

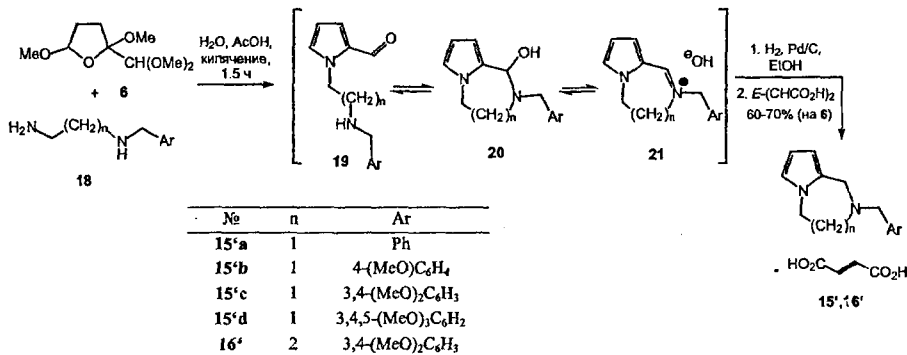
Схема 9



№	\blacksquare	R^1	R^2	R^3
15a	\blacksquare	<i>t</i> -Bu	H	-
15b	\blacksquare	CH ₂ Ph	H	-
15c	\blacksquare	CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) _{2-3,4}	H	-
15d	\blacksquare	CH ₂ Ph	Me	-
16	-(CH ₂) ₂ -	<i>i</i> -Bu	-	-
17a	\blacksquare	(CH ₂) ₂ Ph	-	H
17b	\blacksquare	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ (OMe) _{2-3,4}	-	H
17c	\blacksquare	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ (OMe) _{2-3,4}	-	OMe
17d	\blacksquare	CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) _{2-3,4}	-	OMe
17e	\blacksquare	CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) _{2-3,4}	-	H

Второй и значительно более простой вариант синтеза 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов **15** и 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинов **16** был разработан нами на базе ацеталя **6** и *N*-замещенных 1,2-этилендиаминов и 1,3-пропилендиаминов **18** (схема 10).

Схема 10



Взаимодействие этих веществ осуществлялось путем кипячения их растворов в 33%-ной водной уксусной кислоте в эквимольных соотношениях в течение полутора часов. По данным ЯМР ¹H продукты реакций представляют собой смесь трех взаимопревращаемых форм 19, 20, и 21. После очистки продуктов на колонке с оксидом алюминия их подвергали гидрированию на палладиевом катализаторе при атмосферном давлении в спиртовых растворах. В результате последнего процесса происходило образование целевых бициклов, которые выделяли в виде солей с фумаровой кислотой 15' и 16'. Суммарный выход соединений 15' и 16' в расчете на ацеталь 6 составляет около 60-70%, что значительно превышает выход этих соединений при их синтезе с использованием аминокислот или их эфиров (25-50%). Таким образом, метод получения соединений 15 и 16 из ацетала 6 и *N*-замещенных диаминов 18, несомненно, более предпочтителен, чем предложенный нами ранее.

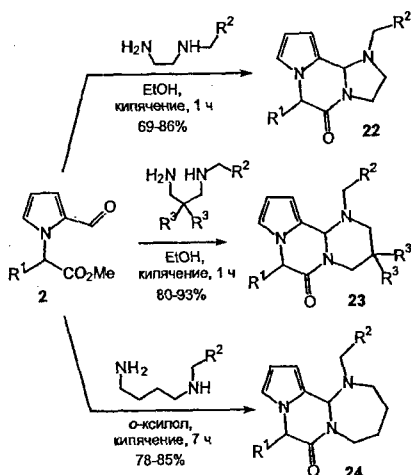
6. Синтез и превращения пирроло[2,1-с]-1,3-дизаацклоалкано[1,2-а]пиазин-3(4*H*)-онов

Следующий раздел настоящей работы посвящен изучению взаимодействия эфиров 2-(2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот 2 с различными алифатическими диаминами, при помощи которого нами был создан ряд ранее неизвестных гетероциклических систем, а также изучению превращений этих новых структур. Так как продукты взаимодействия альдегидоэфиров 2 с *N*-замещенными и незамещенными диаминами достаточно сильно различаются по своим химическим свойствам, результаты этих экспериментов в данной работе представлены по отдельности.

6.1. Синтез и свойства *N*-замещенных пирроло[2,1-*c*]-1,3-дизациклоалкано-[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онов.

При взаимодействии альдегидоэфиров **2** с *N*-замещенными 1,2-, 1,3- и 1,4-диаминами нами были получены новые пирролсодержащие гетероциклические системы: 1,2,3,10b-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин-5(6*H*)-оны **22**, 1,3,4,11b-тетрагидро-2*H*-пирроло[2',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]пиримидин-6(7*H*)-оны **23** и 1,2,3,4,5,12b-гексагидропирроло[2',1':3,4]пиазино[1,2-*a*][1,3]дизапин-7(8*H*)-оны **24** (схема 11).

Схема 11



22	24	R ¹	R ²
a	a	H	Ph
b	b	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃
c		H	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂
d		H	Fur (2-фурил)
e		H	Me
f		H	CH ₂ OH
g		H	CH ₂ NH ₂
h	c	Me	Ph
l		Me	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂
j		CH ₂ Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃

23	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H
c	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H
d	CH ₂ Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H
e	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me

Ранее для проведения подобных реакций использовалось многочасовое кипячение смеси исходных оксокислот или их эфиров и диаминов в ароматических растворителях. Нами же было показано, что гетероциклы **22** и **23** образуются с высокими выходами уже при кипячении эфиров **2** с 1,2- и 1,3-диаминами в соотношении 1:1.1 в этанольных растворах в течение часа. Для образования соединений **24** потребовались более жесткие условия проведения процесса. Показано, что они получают при кипячении эфиров **2** с 1,4-диаминами в ксилоле в течение 7 часов.

Строение гетероциклов **22**, **23** и **24** было подтверждено с помощью спектров ЯМР ¹H, данных элементного анализа и, для некоторых представителей, с помощью

данных масс-спектрометрии. Строение соединений **22c** и **23d** было доказано также методом РСА.

В трициклических соединениях **22-24**, содержащих заместители в пиазиновом кольце, имеется два хиральных центра, поэтому, при их синтезе возможно образование двух диастереомеров (**I** и **II** (в виде смеси энантиомеров), см. схему 12). Для одного из указанных веществ (**23d**) методом РСА было установлено, что в кристаллическом виде оно представляет собой чистый диастереомер **I**. Однако, при изучении ряда этих структур при помощи спектроскопии ЯМР ^1H , было установлено, что большинство из них в растворах находятся в виде смеси диастереомеров **I** и **II**. Оказалось, что их соотношение зависит от растворителя и, для некоторых соединений, от времени выдерживания растворов. В таблице 1 указаны соотношения пар диастереомеров гетероциклов **22-24**, содержащих заместители в пиазиновом кольце, определенные при помощи спектров ЯМР ^1H в растворах CDCl_3 и DMCO-d_6 , зарегистрированных сразу¹ после растворения кристаллических образцов, через сутки и через неделю выдерживания растворов.

Наблюдаемое явление превращения одних диастереомеров в другие может быть объяснено двумя видами таутомерии (схема 12): кето-енольной (направление *a*) и кольчато-цепной (направление *b*). В случае реализации кето-енольной таутомерии, которая облегчена за счет возможности сопряжения енола с ароматическим пиррольным кольцом (интермедиат **III**), изменение конфигурации происходит при асимметрическом центре, связанном с пиррольным атомом **N**. При осуществлении кольчато-цепной таутомерии происходит разрыв внутренней аминальной связи с предположительным образованием иминоамидного интермедиата **IV**; изменение конфигурации при этом происходит при центре, связанном с пиррольным атомом **S**. В результате указанных превращений, по-видимому, происходит достижение наиболее термодинамически выгодного соотношения диастереомеров для каждой структуры в конкретном растворителе.

Таким образом, несмотря на то, что в кристаллическом виде структуры **22-24**, содержащие заместитель в пиазиновом кольце, образуются либо в диастереомерно чистом виде, либо в определенном соотношении диастереомеров, в целом говорить о диастереомерной чистоте реакции альдегидоэфиров **2** с диаминами не имеет смысла, так как между диастереомерами возможны переходы.

¹ Регистрация спектров ЯМР ^1H осуществлялась через 120-150 секунд после растворения образцов

Схема 12

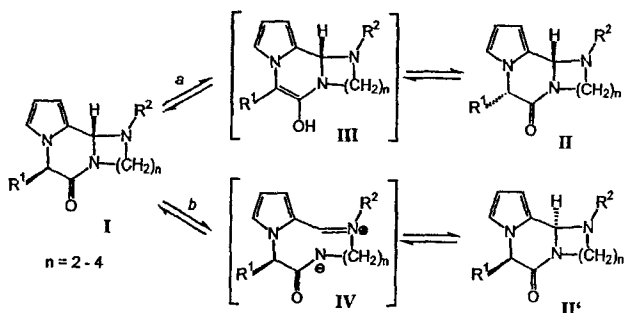


Таблица 1.

Соединение	Соотношение диастереомеров в CDCl_3			Соотношение диастереомеров в DMCO-d_6		
	сразу	сутки	неделя	сразу	сутки	неделя
22h	1:2.5	1:2.5	1:2.5	1:10	1:9	1:3
22i	1:2.4	1:2.4	1:2.4	3:7	3.5:7	1:1
22j	1:3	10:1	14:1	одна стр-ра	1:8	1:4
23e	1:5.5	1:1.7	2:1	1:6	1:6	1:5.5
23d	одна структура			одна структура		
24e	1:1.5	1:1.5	1:1.5	1:1.7	1:1.7	1:1.6

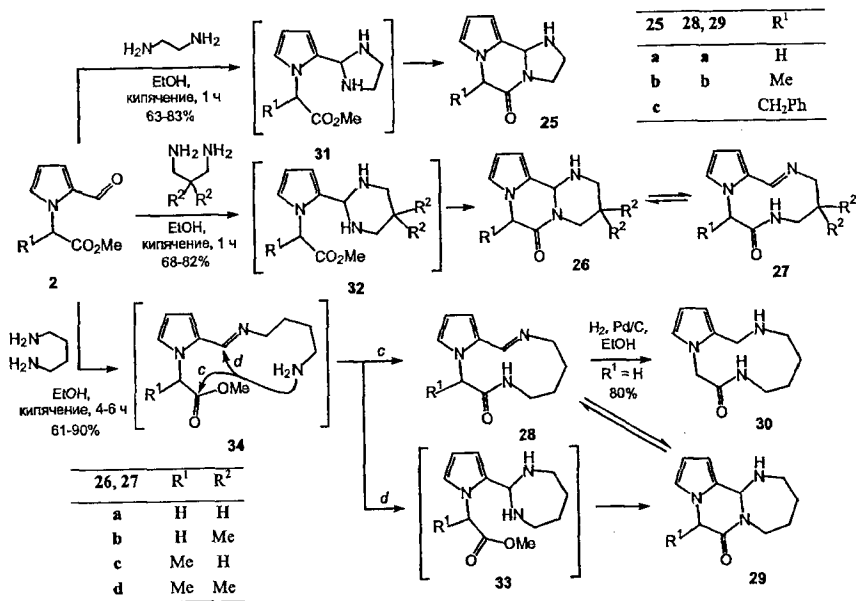
6.2. Синтез и свойства *N*-незамещенных пирроло[2,1-с]-1,3-дизациклоалкано-[1,2-а]пиазин-3(4H)-онов.

Для синтеза целевых гетероциклов использовались альдегидозфиреы **2** и незамещенные алифатические диамины. При проведении реакций альдегидозфиреов **2** с 1,2-этандиамином путем кипячения исходных веществ в этаноле в течение часа с использованием 10%-ного мольного избытка диамина были получены трициклические структуры **25** (схема 13). Структура продукта **25a** доказана методом РСА (рис. 1).

При проведении реакции альдегидозфиреов **2** с 1,3-пропандиаминами в тех же условиях, что и при синтезе соединений **25**, нами были получены гетероциклы **26** (схема 13). При изучении этих производных пиррола оказалось, что у некоторых из них в спектрах ЯМР ^1H помимо основного набора сигналов, отвечающего трициклическим формам **26a-d**, наблюдается и второй набор, который соответствует бициклическим иминоамидным структурам **27**. Наличие в растворах соединений **26**

бициклических форм 27 свидетельствует о том, что эти циклические аминокамиды подвержены кольчато-цепной таутомерии, которая в литературе для подобных систем к настоящему времени не описана. Анализ спектров ЯМР ^1H для ряда соединений 26 показал, что соотношение таутомеров зависит от химического строения веществ и мало зависит от природы растворителя (использовались ДМСО и CDCl_3). У соединений без заместителей в пиразиновом кольце (26a и 26b) при комнатной температуре в растворе ДМСО наблюдалось относительно большее содержание иминных форм 27 (10-13%), чем у гетероциклов с метильным заместителем (26c и 26d). Так, в растворе 26d в ДМСО наблюдалось около 5% иминоамида, а в растворе 26c – только трициклическая форма. Приблизительно те же соотношения наблюдались в растворах CDCl_3 . Следует отметить, что соотношение таутомеров 26 и 27 не зависит от времени выдерживания растворов, то есть равновесное содержание этих форм достигается сразу при растворении веществ.

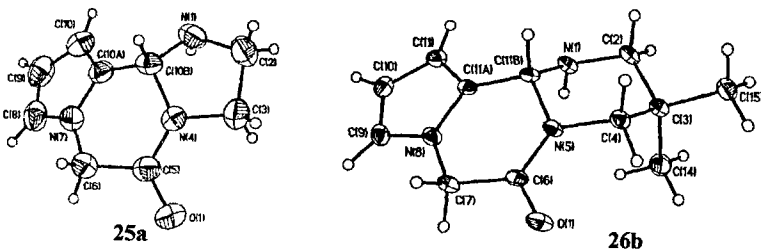
Схема 13



Несмотря на то, что в растворах большинства соединений 26 наблюдается наличие смеси таутомеров, есть убедительные доводы в пользу того, что в кристаллическом виде все эти структуры представляют собой чистые трициклические

формы. Так, для соединения **26b** это было однозначно подтверждено при помощи РСА (см. рис. 1). Для других соединений **26** показано, что их ИК-спектры, зарегистрированные в кристаллическом виде в таблетках с KBr, имеют близкое сходство с таковыми соединений **25** и **26c**, в растворах которых процесса таутомерии не наблюдалось.

Рис. 1. Общий вид молекул **25a** и **26b** в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).



По данным спектров ЯМР ^1H гетероциклические структуры **25** и **26**, содержащие заместители в пиразиновом кольце, образуются в процессе их получения в диастеремерно-чистом виде. Причем, так как для синтеза использовались рацемические альдегидоэфиры **2**, то образующиеся диастереомеры соединений **25** и **26** также представляют собой рацематы. Процесс превращения одних диастереомеров в другие в нейтральных условиях был отмечен только для структуры **26c** в растворе CDCl_3 . Диастереомерные превращения для соединений **25b** и **26d** были зафиксированы в соответствующих растворах только при добавлении протонной кислоты (CF_3COOH) или кислоты Льюиса (AlCl_3). Во всех случаях итоговые соотношения диастереомеров после выдерживания растворов в течение двух недель составляли приблизительно 1:1. Для структуры **25c**, содержащей объемный бензильный заместитель, диастереомерных превращений не наблюдалось, что, вероятно, вызвано относительно большей разницей в энергиях ее диастереомеров по сравнению с метил-содержащими соединениями **25b**, **26c** и **26d**.

При изучении взаимодействия альдегидоэфиров **2** с 1,4-бутандиамином было установлено, что его направление существенно отличается от направления реакций с 1,2- и 1,3-диаминнами. Процесс осуществлялся нами также в этаноле, однако, было установлено, что для полного завершения реакций требуется кипячение растворов исходных веществ в течение 4-6 часов. Главным отличием реакций с

1,4-бутандиамином является то, что в этом случае основными продуктами реакции являются бициклические (28), а не трициклические структуры (29) (схема 13). Так, при взаимодействии альдегидоэфира 2a ($R^1 = H$) с 1,4-бутандиамином был получен лишь бицикл 28a; соединение трициклического строения 29a присутствовало в реакционной смеси лишь в следовых количествах. Гидрирование иминоамида 28a при атмосферном давлении над палладиевым катализатором приводило к получению 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4,7]триазаиклоундецин-8(9*H*)-она 30. При проведении реакции альдегидоэфира 2b, содержащего метильный заместитель, с 1,4-бутандиамином образовывалась смесь иминоамидной (28b) и трициклической (29b) форм в соотношении 2:1 соответственно.

Различия в направлениях реакций альдегидоэфиров 2 с незамещенными 1,2-, 1,3- и 1,4-диаминами, очевидно, связаны с разной скоростью образования промежуточных аминалей (31-33) (схема 13). Скорость образования семичленного аминаля 33 значительно меньше скорости образования аналогичных пяти- и шестичленных аминалей 31 и 32. Поэтому основным направлением при реакции с 1,4-бутандиамином становится внутримолекулярное ацилирование аминокетимина интермедиата 34 сложноэфирной группой (направление *c*). Протекание реакции по направлению *d*, вероятно, в заметной степени реализуется только с альдегидоэфиром 2b, так как в продукте его взаимодействия с 1,4-бутандиамином наблюдается около 33% трицикла 29b.

При изучении спектров ЯМР 1H продуктов взаимодействия альдегидоэфиров 2a,b с 1,4-бутандиамином в $CDCl_3$ и $DMCO$ было установлено, что при выдерживании этих растворов в них происходит накопление трициклических форм 29, которое прекращается приблизительно через месяц стояния этих растворов. Содержание трициклической формы 29a при этом увеличивается до 45%, а формы 29b – до 79%.

Для объяснения наблюдаемых закономерностей, связанных с наличием или отсутствием явления кольчато-цепной таутомерии в соединениях 25-29, а также с соотношением трициклических и бициклических структур в зависимости от размера диазациклоалканового фрагмента и наличия заместителя в пиразиновом цикле соединений 25, 26 и 29, нами был осуществлен анализ результатов РСА для соединений 25a и 26b и проведены квантово-химические расчеты для шести пар таутомерных форм V и VI (см. схему 14). По данным РСА в кристаллах 25a и 26b реализуются стереоэлектронные взаимодействия $lp-N-C-N$ (где lp обозначает

неподеленную электронную пару), которые приводят к удлинению связей C(10b)-N(4) (25a) и C(11b)-N(5) (26b), а, следовательно, их ослаблению и облегчению процесса кольчато-цепной таутомерии. Квантово-химические расчеты структур V и VI проводились методом B3LYP/6-311++G(d,p). Расчетная геометрия для трициклических форм с $n = 2$ и 3 близка к наблюдаемой в кристаллах 25a и 26b соответственно, разница в длинах связей не превышает 0.01 Å.

Схема 14

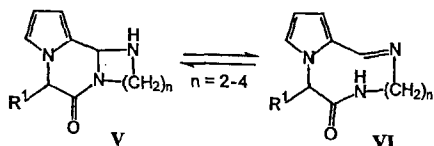


Таблица 2

R ¹	n	наблюдаемые соотношения V:VI ¹	ΔE ² , ккал/моль
H	2	только V	15.9
	3	8:1	8.1
	4	1:1.2	-1.8
Me	2	только V	16.9
	3	только V	9.1
	4	3.8:1	-0.4

Результаты расчетов (см. таблицу 2) показали, что соотношения трициклической и бициклической форм полностью объясняются различиями в энергиях этих продуктов. Действительно, при $n = 2$ трициклические структуры V оказываются термодинамически намного более выгодными, чем соответствующие им бициклы VI. Расширение циклов на одно звено ($n = 3$) приводит к снижению различия в энергиях структур V и VI, причем в незамещенном соединении ($R^1 = H$) это различие меньше, чем в метил-замещенном ($R^1 = Me$). Наконец, в том случае, когда $n = 4$, для пары соединений с $R^1 = H$ иминоамидная форма VI оказывается уже более выгодной, а для структур с $R^1 = Me$ различие в энергиях двух форм практически отсутствует. Таким образом, экспериментальные данные, полученные при изучении структур V и VI, хорошо коррелируют с результатами расчетов.

6.3. Превращения пирроло[2,1-с]-1,3-диазациклоалкано[1,2-а]пипразин-3(4H)-онов.

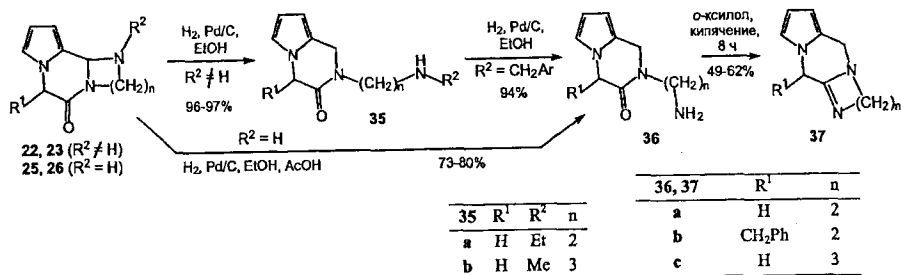
Прежде всего, нами были изучены реакции восстановления соединений 22, 23 и 25, 26. Показано, что при каталитическом гидрировании этанольных растворов N-замещенных соединений 22 и 23 на палладии на угле при атмосферном давлении образуются производные 1,2-дигидропирроло[1,2-а]пипразин-3(4H)-онов 35 (схема 15), то есть гидрогенолизу подвергается связь с аминным атомом азота, что, вероятно, вызвано ее большей стерической доступностью. В том случае, когда в 1 положении

¹ В растворах CDCl₃ в условиях равновесия

² Разница в энергиях приведена с учетом энергии нулевых колебаний

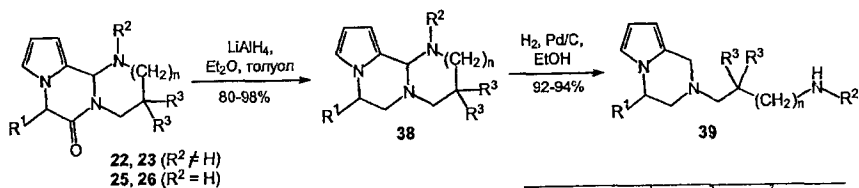
находятся арилметильные заместители, в процессе гидрирования в результате гидрогенолиза происходит их отщепление, что приводит к *N*-незамещенным 2-(аминоалкил)-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онам **36**. Последние были получены также при помощи каталитического гидрирования *N*-незамещенных трициклов **25** и **26**. Однако было выяснено, что для успешного протекания этих реакций требуется добавление эквимолекулярных количеств уксусной кислоты, в нейтральных же условиях превращение практически не идет.

Схема 15



При кипячении аминолактамов **36** в ксилоле происходила их циклизация в новые гетероциклические системы: 2,10-дигидро-3*H*,5*H*-имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазины и 2,3,4,11-тетрагидро-6*H*-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-*a*]пиримидины (**37**), которые выделяли затем в виде гидрооксалатов. Следует отметить, что ранее для подобных реакций замыкания аминоамидов в амидины использовалось кипячение этих соединений в ароматических растворителях в присутствии кислот Льюиса. Нами показано, что образование амидинов **37** происходит достаточно быстро и без добавления каких-либо катализаторов.

Схема 16



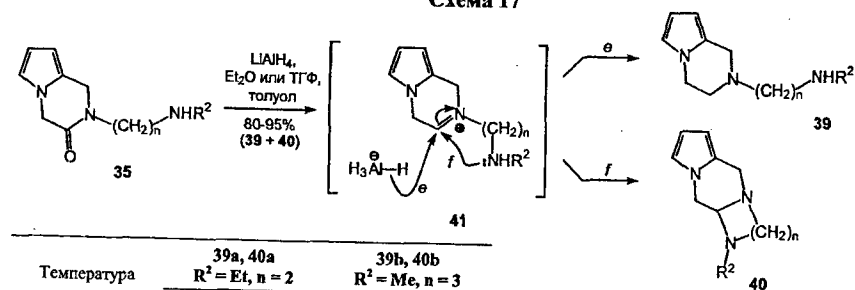
Далее нами было изучено взаимодействие соединений **22**, **23** и **25**, **26** с алломогидридом лития (схема 16). Оказалось, что в процессе этой реакции

происходит только восстановление карбонильной группы с сохранением бициклической аминальной системы соединений 38.

Трициклические амины 38 легко подвергаются гидрированию на палладиевом катализаторе, в результате чего образуются производные 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиперазинов 39. По-видимому, отсутствие в реакционной смеси продукта гидронолиза по второй связи C-N связано с ее меньшей стерической доступностью.

При проведении альтернативного способа получения аминоалкилзамещенных бициклов 39, заключающегося в восстановлении ранее полученных лактамов 35 алюмогидридом лития, было обнаружено, что в результате этой реакции образуются не только ожидаемые 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиперазины 39, но и трициклические соединения 40 в соотношении ~1:1.3 (при 25°C) (схема 17). Наличие двух указанных продуктов можно объяснить конкуренцией гидрид-аниона (направление *e*) и аминогруппы (направление *f*) при атаке промежуточного оксидного катиона в интермедиате 41, образующегося в процессе реакции.

Схема 17



Исследование реакции показало, что соотношение продуктов 39 и 40 зависит от температуры проведения

процесса. Так, при 80°C основными продуктами реакции являлись бициклы 39, при охлаждении же реакционной смеси до -85°C практически единственными продуктами становились соединения 40. Из полученных результатов следует, что при низкой температуре внутримолекулярная атака аминогруппы по направлению *f* происходит быстрее, чем гидридная. При высокой температуре атака по направлению *e* становится предпочтительнее.

7. Исследование нейрпсихотропной активности синтезированных соединений.

Нейрпсихотропная активность соединений *in vivo* изучалась на беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г при внутрибрюшинном введении с использованием стандартных валидированных методов.

7.1. Исследование анксиолитической активности производных пирроло[1,2-а]-пиразинов.

Анксиолитическая активность производных пирроло[1,2-а]пиразинов **7** и **15** изучалась в дозах 7 мкмоль/кг (1-2.7 мг/кг) при помощи модели конфликтной ситуации по Фогелю, основанной на столкновении питьевой мотивации и электроболевого раздражения. В качестве препарата сравнения использовали дневной транквилизатор медазепам. По результатам проведенных экспериментов наиболее активными оказались соединения **7с**, **7i** и **15а** (схема 18). Для этих веществ была изучена зависимость анксиолитического действия от дозы. Результаты исследования показали, что эффект соединений является дозозависимым и носит куполообразный характер с максимумом в диапазоне доз 5-9 мкмоль/кг (0.7-3.5 мг/кг). По выраженности анксиолитического действия этих веществ в указанных дозах сравнимо с действием медазепама, вводимого в дозе 10 мг/кг. Важно отметить, что активность изученных веществ не осложнена миорелаксantным, седативным и амнестическим побочными эффектами, характерным для типичных анксиолитиков.

7.2. Изучение антидепрессивной и анксиолитической активности производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепинов.

Антидепрессивную активность производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепинов **10** в дозах 7 мкмоль/кг (1.1-2.2 мг/кг) изучали с помощью моделей вынужденного плавания у крыс - методике Порсолта и методике Номура. Результаты испытаний показали наличие антидепрессивного действия у большинства изученных соединений. Максимальный эффект, превышающий эффект препарата сравнения amitриптилина в дозе 10 мг/кг, отмечен у соединений **10с** и **10f** (схема 18).

Анализ анксиолитической активности пирроло[1,2-а][1,4]дiazелинов **10** на модели конфликтной ситуации (см. п. 7.1) показал, что соединения **10а** и **10g** в дозах 7 мкмоль/кг проявляют анксиолитический эффект, сопоставимый с эффектом медазепама в дозе 10 мг/кг.

7.3. Изучение ингибирующей активности производных пирроло[1,2-а][1,4]-бензодиазепинов по отношению к ферменту фосфодиэстеразе-10 (ФДЭ-10).

Множество фармакологических исследований показали, что ингибирование ФДЭ-10 можно использовать как удобную модель для скрининга соединений с потенциальной ЦНС-активностью. Поиск ингибирующей активности по отношению к этому ферменту осуществлялся нами в ряду *N*-арилалкильных производных пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепинов **13** и **17**, которые, с одной стороны, имеют структурное сходство с некоторыми высокоактивными соединениями этого типа, а с другой – являются аналогами известных транквилизаторов – бензодиазепинов.

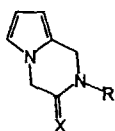
Результаты биохимических испытаний показали, что соединения **13** и **17** ингибируют ФДЭ-10 в концентрациях 10 мкмоль/л с различной эффективностью. Наиболее активным оказалось соединение **17b** (схема 18) (44,4% ингибирования фермента).

7.4. Изучение ноотропной активности пирроло[2,1-с]-1,3-диазациклоалкано[1,2-а]пиразин-3(4H)-онов.

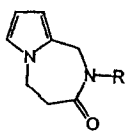
Для исследования ноотропной активности были отобраны три соединения ряда пирроло[2,1-с]-1,3-диазациклоалкано[1,2-а]пиразин-3(4H)-онов (**22c**, **25a** и **26a**) (схема 18). Активность веществ изучали с помощью метода выработки условного рефлекса пассивного избегания, основанного на порковом рефлексе, с использованием электрошоковой амнезии.

Вещества вводились в дозах 10 мкмоль/кг (1.8-3.6 мг/кг). Результаты испытаний показали, что соединение **25a** оказывает корректирующее действие на амнезию, сопоставимое с действием пирацетама в дозе 200 мг/кг.

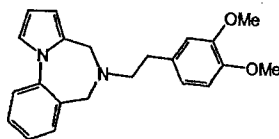
Схема 18



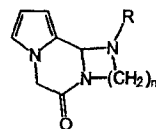
7c: R = CH₂Ph, X = O
7i: R = H, X = O
15a: R = *t*-Bu, X = 2 H
 *(CO₂H)₂



10a: R = Me
10c: R = (CH₂)₂OH
10f: R = (CH₂)₂Ph
10g: R = (CH₂)₂C₆H₃(OMe)_{2-3,4}



17b



22c: R = CH₂C₆H₂(OMe)_{3-3,4,5}
 n = 2
25a: R = H, n = 2
26a: R = H, n = 3

Выводы

1. Разработан общий метод синтеза производных ди- и тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов, тетрагидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов и дигидропирроло[1,2-*a*][1,4]бензодiazепинов на базе (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот или их эфиров и аминов.
2. Предложен и разработан новый удобный метод получения (2-формил-1*H*-пиррол-1-ил)карбоновых кислот и их эфиров с использованием 2,5-диметокси-2-диметоксиметилтетрагидрофурана и аминокислот.
3. Предложен метод синтеза 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазинов и 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов на базе 2,5-диметокси-2-диметоксиметилтетрагидрофурана и *N*-замещенных диаминов.
4. Синтезирован ряд неизвестных ранее пирролсодержащих гетероциклических систем, относящихся к группе пирроло[2,1-*c*]-1,3-дiazацклоалкано[1,2-*a*]-пиазин-3(4*H*)-онов.
5. Обнаружено и изучено явление кольчато-цепной таутомерии у *N*-незамещенных пирроло[2,1-*c*]-1,3-дiazацклоалкано[1,2-*a*]-пиазин-3(4*H*)-онов.
6. Изучены реакции восстановления пирроло[2,1-*c*]-1,3-дiazацклоалкано[1,2-*a*]-пиазин-3(4*H*)-онов, в результате чего получен ряд новых производных пирроло[1,2-*a*]пиазина и его конденсированных систем.
7. Обнаружен и изучен процесс восстановительной циклизации в условиях реакции восстановления *N*-аминоалкилзамещенных 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-онов алмогидридом лития.
8. Показан фармакологический потенциал синтезированных групп соединений. У производных пирроло[1,2-*a*]пиазинов выявлена анксиолитическая активность, у представителей пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов найдена антидепрессивная активность, у производных пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодiazепинов обнаружено ингибирующее действие по отношению к ферменту фосфодиэстеразе-10, у 1,2,3,10*b*-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин-5(6*H*)-она выявлена ноотропная активность.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. G. V. Mokrov, A. M. Likhosherstov, R. Gevald, R. Schindler, «New method of synthesis of 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepines», *Heterocycles*, 2008, v. 75, № 11, p. 2713-2722.
2. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. С. Троицкая, Т. А. Гудашева, «Азаацклоалканы XXXIX. Новые методы синтеза производных 1-пирролкарбоновых кислот и 1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазрин-3(4*H*)-онов», *Ж. Орг. Х.*, 2009, т. 45, №. 12, с. 1832-1836.
3. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. П. Лезина, Т. А. Гудашева, И. С. Бушмаринов, М. Ю. Антипин, «Синтез и некоторые свойства *N*-замещенных пирроло[2,1-*c*]-1,3-диазаацклоалкано[1,2-*a*]пиазринонов», *Известия АН. Сер. хим.*, 2010, № 6, с. 1228-1239.
4. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. П. Лезина, Т. А. Гудашева, И. С. Бушмаринов, М. Ю. Антипин, «Синтез и некоторые свойства *N*-незамещенных пирроло[2,1-*c*]-1,3-диазаацклоалкано[1,2-*a*]пиазринонов», *Известия АН. Сер. хим.*, 2011, № 8, с. 1669-1677.
5. Г. В. Мокров, Г. М. Молодавкин, А. М. Лихошерстов, Т. А. Воронина, «Синтез и нейротропная активность производных пирроло[1,2-*a*]пиазринов», *Психофармакол. Биол. Наркол.*, 2007, т. 7, спец. вып., ч. 2 (М-Я), с. 1856 (материалы III съезда фармакологов России).
6. Г. В. Мокров, «Новый метод синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазринов и пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепинов», XV международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2008», Москва, 2008, тезисы докладов, с. 483.
7. Г. В. Мокров, «Синтез и некоторые свойства *N*-замещенных пирроло[2,1-*c*]-1,3-диазаацклоалкано[1,2-*a*]пиазринонов», тезисы доклада на XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2010». Москва, 2010, тезисы докладов, с. 947.
8. Г. В. Мокров, Г. М. Молодавкин, А. М. Лихошерстов, Т. А. Воронина, «Синтез и ноотропная активность 1,2-азаацклоалкил-1,2-дигидропирроло[1,2-*a*]пиазрин-3(4*H*)-онов». *Эксп. и клин. фарм.*, 2010, приложение, с. 64 (материалы 5-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам»).
9. G. V. Mokrov, A. M. Likhosherstov, G. M. Molodavkin, T. A. Gudasheva, «Study of the structure-anxiolytic activity relationship among new pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine derivatives», *J. Eur. Coll. Neuropsychopharm.*, 2011, v. 21, suppl. 2, p. S151. (материалы конференции «11th European College of Neuropsychopharmacology Regional Meeting»).
10. G. V. Mokrov, A. M. Likhosherstov, «Synthesis and transformations of pyrrolo[2,1-*c*]-1,3-diazacycloalkano[1,2-*a*]pyrazinones», 17th European Symposium on Organic Chemistry, Hersonissos, Greece, 2011, Book of Abstracts, P. 1.027.
11. В. И. Посева, Г. В. Мокров, «Изучение антидепрессивной и анксиолитической активности производных пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепина», тезисы доклада на 3-ем всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных лекарственных средств». Волгоград, 2011, тезисы докладов, с. 17.
12. С. Б. Середенин, Г. В. Мокров, Г. М. Молодавкин, А. М. Лихошерстов, В. И. Посева, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, «2-Замещенные-1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]дизаепин-3-оны», Заявка на патент РФ № 2011120126 (2011).

Подписано в печать 20.02.12 г.
Заказ № 424
Типография ООО "Медлайн-С"
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д.78, к.5
Тел. (499)152-00-16
Тираж 150 шт.