

*На правах рукописи*

Шарипов Ирик Мунирович

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИБРОМИМИДАЗОЛА**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук

Самара - 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор **Халиуллин Феркат Адельзянович**

**Официальные оппоненты:**

**Пурыгин Петр Петрович** – доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный университет», кафедра органической, биоорганической и медицинской химии, заведующий кафедрой

**Михайловский Александр Георгиевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 5 » июня 2014 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2014/sharipov>).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат фармацевтических наук,  
доцент

Петрухина Ирина Константиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Одной из современных задач медицины и фармации является поиск новых биологически активных веществ, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью для организма.

Перспективным классом лекарственных препаратов, имеющих широкий спектр применения в медицине, являются производные имидазола. К производным имидазола относятся азатиоприн (иммунодепрессивное средство), дикарбазин (цитостатическое средство), клотримазол и миконазол (противогрибковые средства), лозартан (антигипертензивное средство), циметидин (противоязвенное средство), метронидазол и орнидазол (антибактериальные средства), нафтизин и ксилометазолин (адреномиметические средства), мерказолил и тиамазол (антитиреодные средства) и другие.

Интенсивный поиск биологически активных производных имидазола продолжается [Катаев В.А., 2006; Negwer M., 2007]. Особый интерес представляют производные галогенимидазолов, поскольку реакциями электрофильного и нуклеофильного замещения на их основе синтезированы большие ряды потенциально биологически активных веществ [Doyon J. et al., 2008; Александрова Е.В. и др., 2011]. Производные галогенимидазолов проявляют антигипертензивную, антидиабетическую, анальгетическую, фунгицидную, противовирусную и другие виды активности [Zamora J. et al., 2003; Amini M. et al., 2007; Валиева А.Р., 2013]. Однако в литературе нет сведений о методах синтеза и биологической активности производных 4,5-дибромимидазола, содержащих тиетановый цикл.

Таким образом, разработка методов синтеза новых потенциально биологически активных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола, а также изучение их химических, физико-химических и биологических свойств составляют актуальную задачу.

**Цель исследования.** Разработка методов синтеза новых тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола и поиск среди них биологически активных соединений.

### **Задачи исследования.**

1. Исследование реакции алкилирования 2,4,5-трибромимидазола 2-хлорметилтиираном. Разработка метода синтеза 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола.

2. Исследование реакций нуклеофильного замещения 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с O, S, N-нуклеофилами. Разработка методов синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов.

3. Исследование реакций окисления атома серы 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов. Разработка методов синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(1-оксотииетанил-3)имидазолов.

4. Разработка методов синтеза солей и илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты.

5. Установление строения и изучение физико-химических свойств тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

6. Анализ результатов биологических испытаний и прогноз активностей тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

**Научная новизна.** Впервые исследовано алкилирование 2,4,5-трибромимидазола 2-хлорметилтиираном. Установлено, что в присутствии щелочи в водной среде происходит тиран-тиетановая перегруппировка с образованием 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола.

Исследованы реакции 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с O, S, N-нуклеофилами. Установлено, что происходит замещение атома брома в положении 2, а тиетановый цикл сохраняется.

Исследованы реакции окисления 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов водорода пероксидом в среде ледяной уксусной кислоты. Установлено, что образуются производные 4,5-дибромимидазола, содержащие тиетаноксидный цикл, при увеличении количества окислителя синтезирован 2,4,5-трибром-1-(1,1-диоксотиеетанил-3)имидазол.

С помощью ЯМР  $^1\text{H}$  - спектроскопии выявлена *Z, E* – изомерия в ряду илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты.

Исследована цитотоксичность, влияние на систему гемостаза и антидепрессивная активность синтезированных веществ. Проведен компьютерный прогноз биологической активности тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

**Практическая значимость.** Разработаны методы синтеза новых тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола: 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола, 2,4,5-трибром-1-(1-оксотиеетанил-3)имидазола, 2,4,5-трибром-1-(1,1-диоксотиеетанил-3)имидазола, 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов и 4,5-дибром-1-(1-оксотиеетанил-3)имидазолов. Получены соли, метиловый эфир, гидразид и илиденгидразиды 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты.

Разработанные методы синтеза и результаты анализа биологической активности новых тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола могут использоваться для дальнейшего направленного синтеза биологически активных соединений.

2,4,5-Трибром-1-(1-оксотиеетанил-3)имидазол и 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусная кислота, проявляющие антидепрессивную активность, рекомендованы для углубленного изучения психотропной активности.

Разработан лабораторный регламент на 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазол (ЛР - 01963597 - 59.02 - 13), представляющий интерес как реактив для синтеза биологически активных производных имидазола.

Препаративные методы синтеза и результаты анализа биологической активности тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола используются при проведении научных исследований на кафедрах биологической химии, фармакологии № 1 с курсом клинической

фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Башкирского государственного медицинского университета, в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН.

**Связь задач исследования с планами научной работы.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России по проблеме “Изыскание и изучение новых лекарственных средств”. Номер государственной регистрации 01200707996.

**Апробация.** Материалы диссертации обсуждены на 74-й Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука-2009» (Уфа, 2009 г.), 75-й Юбилейной Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых « Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2010 г.), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и Медицина» (Уфа, 2010 г.), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, Крым, Украина, 2011 г.), XIV Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011 г.), Всероссийском конкурсе научно-исследовательских работ студентов и аспирантов в области химических наук и наук о материалах в рамках Всероссийского фестиваля науки (Казань, 2011 г.), XV Молодежной школеконференции по органической химии (Уфа, 2012 г.), Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов (Уфа, 2012 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012 г.), XX Юбилейном российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 19 печатных работах (в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК).

**Положения, выносимые на защиту.**

1. При алкилировании 2,4,5-трибромимидазола 2-хлорметилтиираном в водной среде в присутствии щелочи происходит тиран-тиетановая перегруппировка. Разработанный метод синтеза 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола.

2. При взаимодействии 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с нуклеофильными реагентами происходит замещение атома брома в положении 2. Разработанные методы синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов.

3. При окислении 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов пероксидом водорода в среде уксусной кислоты происходит образование тиетаноксидного цикла. Разработанные методы синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(1-оксо-тиетанил-3)имидазолов.

4. Разработанные методы синтеза солей, метилового эфира, гидразида и илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты.

5. Структуры впервые синтезированных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола, установленные на основе спектральных исследований.

6. Результаты анализа биологической активности синтезированных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

**Личный вклад автора.** Результаты, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора в проведении синтезов и доказательстве структуры синтезированных соединений, анализе результатов химических синтезов и результатов биологических испытаний. Автор является основным исполнителем написания публикаций по теме диссертации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 157 стр., состоит из введения, литературного обзора, 3 глав экспериментальных исследований, выводов, списка литературы и приложения. Содержит 20 таблиц, 18 рисунков. Список литературы включает 162 источника.

Введение включает актуальность темы, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1 систематизированы литературные данные о способах синтеза, реакционной способности и биологической активности галогенимидазолов.

В главе 2 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу новых тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

В главе 3 представлены результаты анализа биологической активности синтезированных соединений.

В главе 4 приведены методы исследования и методики синтеза новых тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола

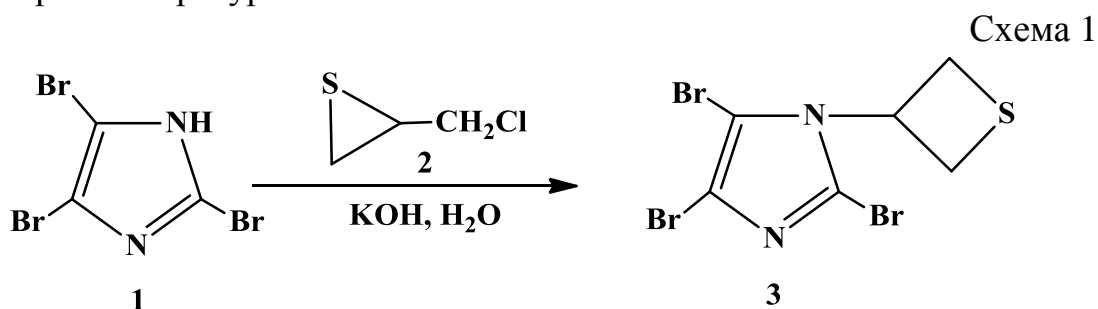
Производные имидазола имеют широкий спектр биологической активности и являются одним из перспективных в этом отношении классов гетероциклических соединений. Известны тиетансодержащие 5-замещенные 2-метил-4-нитроимидазолы, а также тиетансодержащие производные 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Представляет интерес разработка методов синтеза потенциально биологически активных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола.

#### 1.1. Синтез 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов

Исходные 2,4,5-трибромимидазол (1) и 2-хлорметилтииран (2) синтезировали по известным методикам.

При взаимодействии 2,4,5-трибромимидазола (1) с 2-хлорметилтиираном (2) в водной среде в присутствии щелочи происходит тииран-тиетановая перегруппировка с образованием 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (3) с выходом 67% (схема 1). Установлено, что

оптимальными условиями реакции являются эквимольное соотношение реагентов при температуре 50-55<sup>0</sup>С.



Строение соединения **3** подтверждено ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С-спектроскопией.

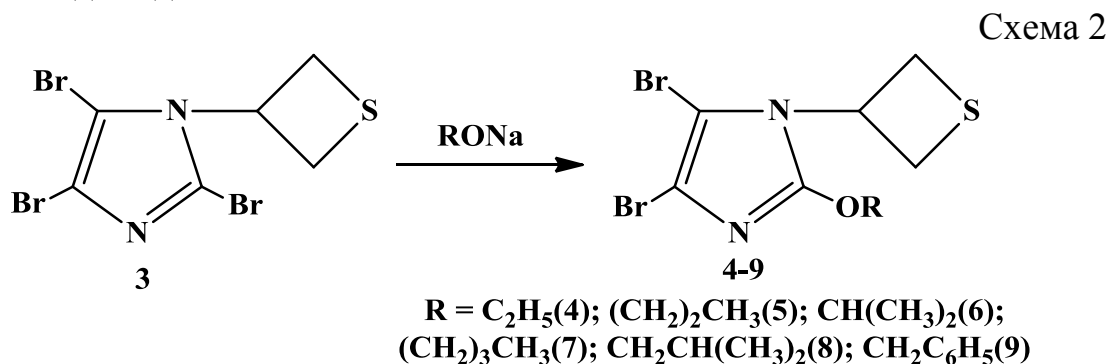
В ЯМР <sup>1</sup>Н-спектре соединения **3** наблюдаются характерные сигналы протонов тиетанового цикла в виде двух мультиплетов интенсивностью 2Н каждый при 3,33-3,46 м.д. и 4,33-4,45 м.д., соответствующих двум S(CH)<sub>2</sub> группам, и мультиплета NCH группы интенсивностью 1Н при 5,80-5,95 м.д.

В ЯМР <sup>13</sup>С-спектре соединения **3** содержатся сигналы атомов углерода тиетанового цикла с химическими сдвигами 33,61 и 53,47 м.д., соответствующие S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и NCH группам. Сигналы атомов углерода имидазольного цикла наблюдаются при 104,29 м.д. (C<sub>5</sub>), 117,55 м.д. (C<sub>4</sub>) и 118,62 м.д. (C<sub>2</sub>).

С целью изучения химических свойств и поиска биологически активных веществ нами исследованы реакции нуклеофильного замещения 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) с O-, S- и N-нуклеофилами.

Установлено, что в результате реакций тиетановый цикл сохраняется, при этом происходит нуклеофильное замещение атома галогена только в положении 2 имидазольного цикла. Атомы брома в положениях 4 и 5 имидазольного цикла не затрагиваются, что соответствует литературным данным.

При кипячении 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) с алкоголятами натрия в течение 3-9 часов в среде соответствующего безводного спирта происходит замещение атома брома в положении 2 с образованием 2-алкокси-4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов (**4-8**) с выходом 46-82% (схема 2). При получении 2-бензилокси-4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**9**) (схема 2) в качестве растворителя использован толуол. Выход соединения **9** составляет 54%.



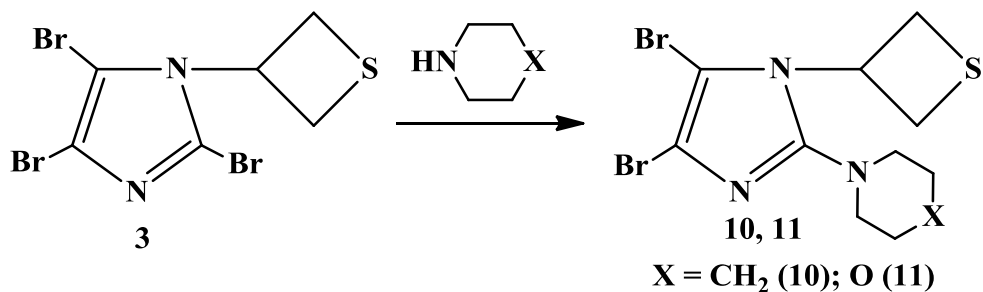
Строение соединений **4-9** подтверждено ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией.

ЯМР  $^1\text{H}$ -спектры соединений **4-9** содержат сигналы протонов двух  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  групп тиетанового цикла в областях 3,18-3,35 м.д. и 3,97-4,23 м.д. в виде мультиплетов интенсивностью 2H каждый, сигнал протона NCH группы в виде мультиплета интенсивностью 1H в интервале 5,30-5,55 м.д. Регистрируются также сигналы протонов алкокси-групп в характерных областях, что свидетельствует о замещении атома брома.

Например, в ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-2-этоксиимидазола **4** сигналы протонов этокси-группы фиксируются в виде триплета и квартета с центрами при 1,37 м.д. и 4,37 м.д. соответственно и КССВ 7,1 Гц. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **4** сигналы с химическими сдвигами 14,35 м.д. и 66,30 м.д. принадлежат атомам углерода этокси-группы.

В случае использования аминов в качестве нуклеофильных реагентов проведение реакций в спиртах и диметилформамиде не привели к замещению атома брома. Установлено, что оптимальными условиями реакции являются кипячение 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) в среде самого амина в течение 5-6 часов. В данных условиях удалось провести реакции с пиперидином и морфолином. 4,5-Дибром-2-пиперидино-1-(тиетанил-3)имидазол (**10**) образуется с выходом 73%, а 4,5-дибром-2-морфолино-1-(тиетанил-3)имидазол (**11**) – с выходом 74% (схема 3)

Схема 3



Строение соединений **10**, **11** подтверждено ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре соединения **10** наблюдаются сигналы протонов, характерные для тиетанового цикла, остаток пиперидина регистрируется в виде мультиплетов при 1,45-1,68 м.д. (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ) и 2,79-2,89 м.д. (4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **10** сигналы в области сильных полей с химическими сдвигами 23,43 м.д., 25,15 м.д. и 52,55 м.д. принадлежат атомам углерода пиперидинового цикла.

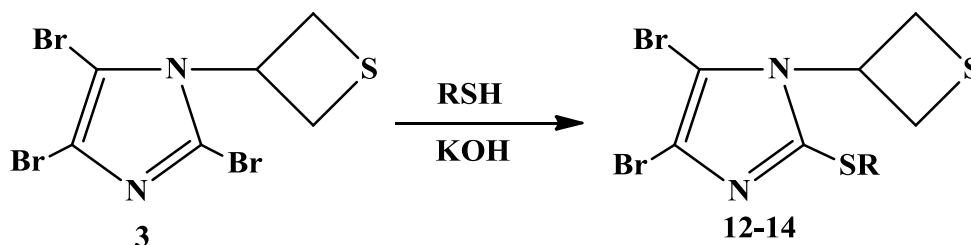
В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре соединения **11** наблюдаются сигналы протонов, характерные для тиетанового цикла, остаток морфолина регистрируется в виде мультиплетов при 2,86-2,92 (4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ) и 3,68-3,75 м.д. (4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ).

При взаимодействии 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) с меркаптофенолом в *n*-пропанол в течение 3 часов в присутствии калия гидроксида получают 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-2-фенилсульфанилимидазол (**12**) с выходом 60 %. Реакцией соединения **3** с тиогликолевой кислотой в



диметилформаменте в течение 3 часов в присутствии калия гидроксида получают 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусную кислоту (**13**) с выходом 66 %. В аналогичных условиях 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазол (**3**) реагирует с анилидом тиогликолевой кислоты. Анирид 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной (**14**) образуется с выходом 49% (схема 4).

Схема 4



Строение синтезированных соединений **12-14** подтверждено ИК и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией.

В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре соединения **12** наблюдаются сигналы протонов, характерные для тиетанового цикла, сигналы протонов остатка меркаптофенола регистрируются в виде мультиплета при 7,20-7,42 м.д. с интенсивностью в 5H.

ЯМР <sup>1</sup>H-спектры соединений **13** и **14** содержат сигналы протонов тиетанового цикла. Синглет интенсивностью 2H при 3,86 м.д. (**13**) и 3,88 м.д. (**14**) соответствует остатку тиогликолевой кислоты.

ИК спектры соединений **12-14** содержат полосы поглощения валентных колебаний C=C и C=N связей в интервале 1365–1549 см<sup>-1</sup>, C=O связи при 1736 см<sup>-1</sup> (**13**) и 1669 см<sup>-1</sup> (**14**), O–H связи в интервалах 2360-2700, 2750-3050 см<sup>-1</sup> (**13**) и N–H связи в интервале 3050-3300 см<sup>-1</sup> (**14**).

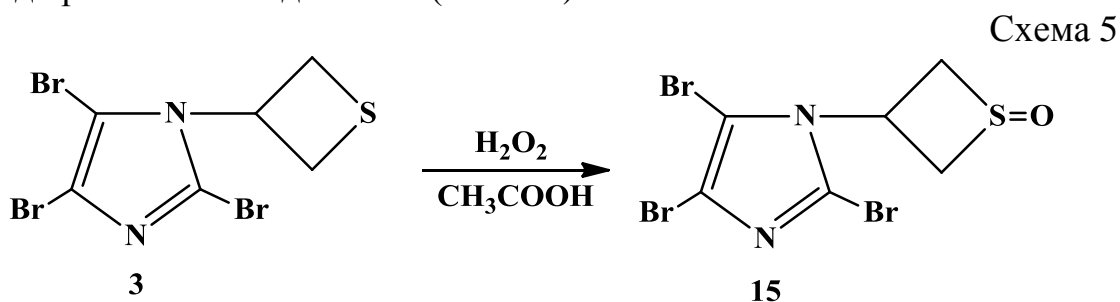
## 1.2. Синтез 2-замещенных 4,5-дибром-1-(1-оксотетрагидро-3)имидазолов

Увеличение степени окисления атома серы до +4 и +6 может привести к повышению электрофильных свойств тиетанового цикла и, соответственно, уменьшению устойчивости тиетанового цикла к действию нуклеофилов. Известно, что реакции гетероциклов, содержащих диоксотетрагидроцикл, с нуклеофилами могут протекать с элиминированием тиетандиоксидного цикла.

С целью изучения реакционной способности тиетанилимидазолов и поиска биологически активных веществ нами исследована реакция окисления 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола и 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов. В качестве окислителя нами выбран водород пероксид как наиболее доступный и часто используемый реагент.

Установлено, что оптимальными условиями окисления атома серы тиетанового цикла 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) до тиетаноксидного являются проведение реакции при комнатной температуре в среде ледяной уксусной кислоты с 2-кратным мольным избытком 37% раствора водорода пероксида. 2,4,5-Трибром-1-(1-оксотетрагидро-3)имидазол

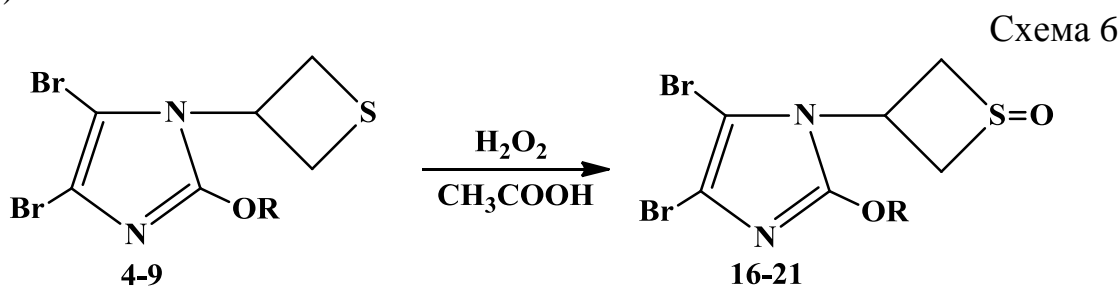
(15) осаждают нейтрализацией реакционной смеси водным раствором аммиака до pH 7-8 с выходом 83% (схема 5).



Строение соединения **15** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

ИК спектр соединения **15**, содержащий полосу поглощения валентных колебаний S=O связи при  $1040\text{ см}^{-1}$ , подтверждает окисление атома серы тиетанового цикла до сульфоксида.

2-Алкокси-4,5-дибром-1-(1-оксотетанил-3)имидазолы (**16-21**) образуются при действии двукратного избытка водорода пероксида на соответствующие 2-алкоксизамещенные 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолы (**4-9**) в среде ледяной уксусной кислоты в течение 1 часа при комнатной температуре. Соединения **16-21** с выходами 65-91% осаждаются при нейтрализации реакционной смеси водным раствором аммиака до pH 7-8 (схема 6).



R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (4, 16); (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (5, 17); CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6, 18);  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (7, 19); CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8, 20); CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (9, 21)

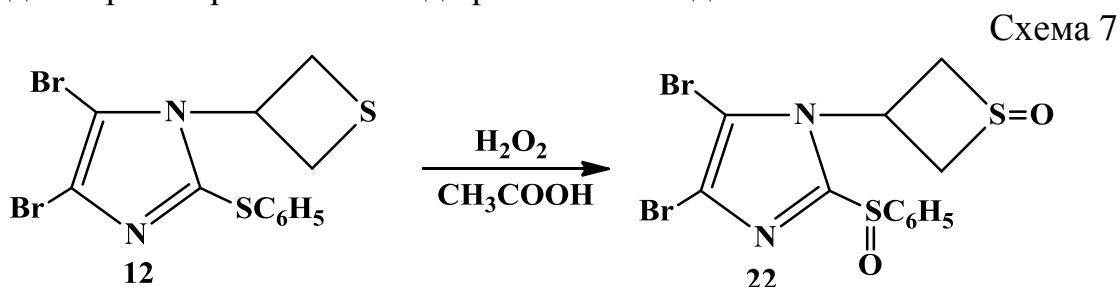
Строение соединений **16-21** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

ЯМР-спектры соединений **16, 18-20** содержат сигналы протонов двух S(CH)<sub>2</sub> групп тиетаноксидного цикла в областях 3,38-3,54 м.д. и 3,90-4,05 м.д. в виде мультиплетов интенсивностью 2H каждый, сигнал протона NCH группы в виде мультиплета интенсивностью 1H в интервале 5,82-6,02 м.д. Сигналы протонов алкокси-групп регистрируются в характерных областях. Смещение сигналов сильнополюсной S(CH)<sub>2</sub> группы и сигналов NCH группы в область слабых полей на 0,2 м.д. и 0,5 м.д. соответственно по сравнению с исходными тиетанилимидазолами свидетельствует об окислении тиетанового цикла.

Например, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **16** сигналы протонов OCH<sub>2</sub> группы регистрируются в виде квартета при 4,43 м.д. с КССВ 7,1 Гц, а триплет при 1,39 м.д. с КССВ 7,1 Гц принадлежит CH<sub>3</sub>-группе.

В ИК спектрах соединений **16, 17** регистрируются характерные полосы поглощения валентных колебаний S=O связи около  $1050\text{ см}^{-1}$ .

Для окисления 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-2-фенилсульфанилимидазола (**12**) был использован 4-кратный избыток водорода пероксида в ледяной уксусной кислоте (схема 7). 4,5-Дибром-1-(1-оксотииетанил-3)-2-фенилсульфинилимидазол (**22**) осаждается при нейтрализации реакционной смеси водным раствором аммиака до pH 7-8 с выходом 90%.

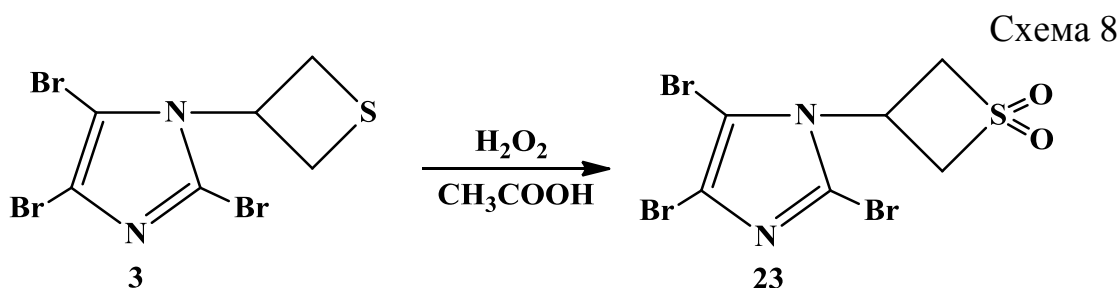


Строение соединения **22** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

Окисление 2-аминозамещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов (**10**, **11**) в данных условиях не привело к ожидаемым результатам. Образуется смесь неидентифицируемых продуктов.

С целью изучения химических свойств 2,4,5-трибром-1-(1-оксотииетанил-3)имидазола (**15**) нами исследованы его реакции с O-, S- и N-нуклеофилами. Установлено, что в процессе синтезов происходит осмоление реакционной смеси с образованием продуктов, которые не удалось идентифицировать.

Взаимодействие 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (**3**) с 5-кратным мольным избытком водорода пероксида в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 24 часов приводит к образованию 2,4,5-трибром-1-(1,1-диоксотииетанил-3)имидазола (**23**) с выходом 73% (схема 8).



Строение соединения **23** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

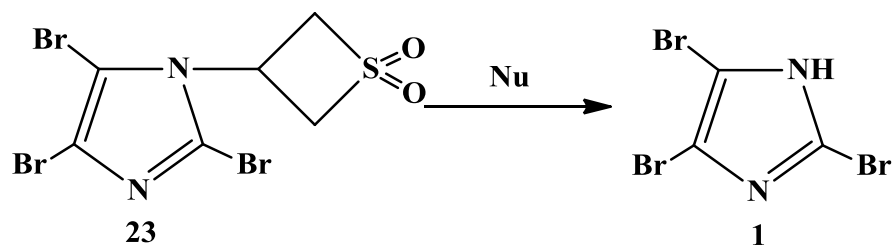
В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре соединения **23** наблюдаются сигналы протонов диоксотииетанового цикла в виде мультиплетов интенсивностью 2H каждый в интервалах 4,69-4,83 м.д. и 4,93-5,06 м.д., соответствующих двум S(CH) $_2$  группам, и мультиплет NCH группы интенсивностью 1H при 5,42-5,56 м.д. Наличие полос поглощения валентных колебаний связей SO $_2$  группы в ИК спектре соединения **23** при 1304 и 1143 см $^{-1}$  также подтверждает окисление атома серы до сульфона.

Нами также была предпринята попытка получения данным методом 2-замещенных 4,5-дибромимидазолов, содержащих диоксотииетановый цикл. Однако это не привело к ожидаемым результатам.

С целью исследования реакционной способности нами изучены реакции взаимодействия 2,4,5-трибром-1-(1,1-диоксотииетанил-3)имидазола (**23**) со

вторичными аминами и алкоголятами натрия. Установлено, что происходит элиминирование тиетандиоксидного цикла с образованием исходного 2,4,5-трибромимидазола (**1**), что подтверждается полным совпадением ИК спектров продукта реакции со спектром 2,4,5-трибромимидазола.

Схема 9



### 1.3. Синтез производных 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты

Известны производные тиетансодержащих гетерилтиоуксусных кислот, обладающие различной фармакологической активностью при низкой токсичности. Тиетансодержащие производные 2-(1,2,4-триазалил-5-тио)уксусной кислоты проявляют антидепрессивную и антиагрегационную активность. Производные (бензимидазолил-2-тио)уксусных кислот, содержащие тиетановый цикл, обладают иммуностропным действием. Соли (ксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащие тиетановый цикл, являются антиагрегационными веществами.

С целью поиска биологически активных веществ нами синтезирован новый ряд производных (4,5-дибромимидазолил-2-тио)уксусной кислоты, содержащей тиетановый цикл.

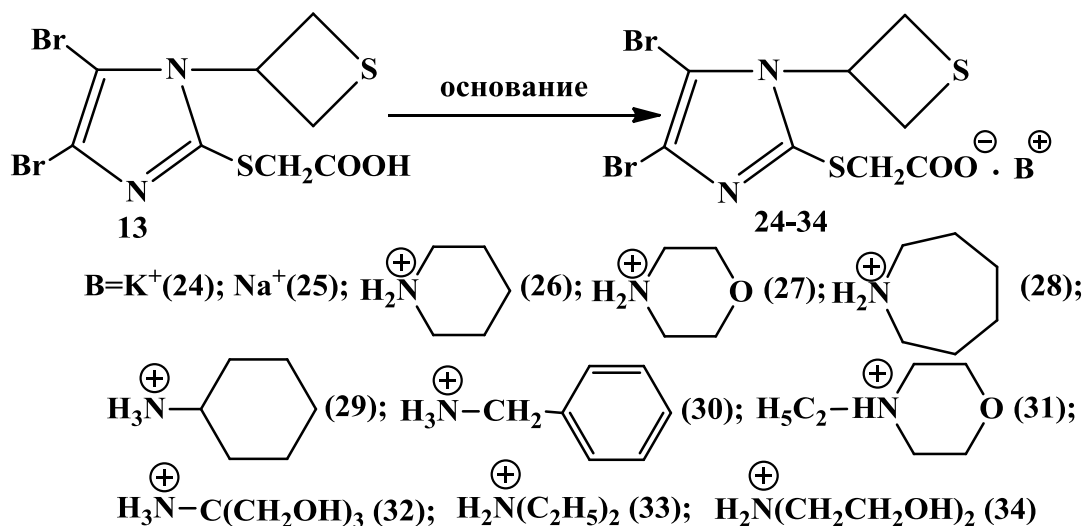
#### 1.3.1. Синтез солей 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты

На основе 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**13**) нами получен ряд не описанных ранее солей. Соли 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**24-34**) получали следующим образом: растворяли кислоту **13** в ацетоне или этилацетате при нагревании, к полученному раствору добавляли соответствующее основание. Гидроксиды натрия и калия добавляли, растворив в минимальном количестве воды. Отфильтровывали выпавшие осадки солей **24**, **25** или охлаждали реакционную смесь, затем отфильтровывали полученные вещества **26-34**. Соединения **24-34** получали с выходом 49-92% (схема 10).

Строение соединений **24-34** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений **26**, **32**, **33** наблюдаются сигналы протонов тиетанового цикла, сигналы протонов  $\text{SCH}_2$  группы тиогликолевой кислоты регистрируется при 3,85 м.д. (**26**, **31**) и 3,65 м.д. (**32**). Также в характерных областях наблюдаются сигналы соответствующих оснований.

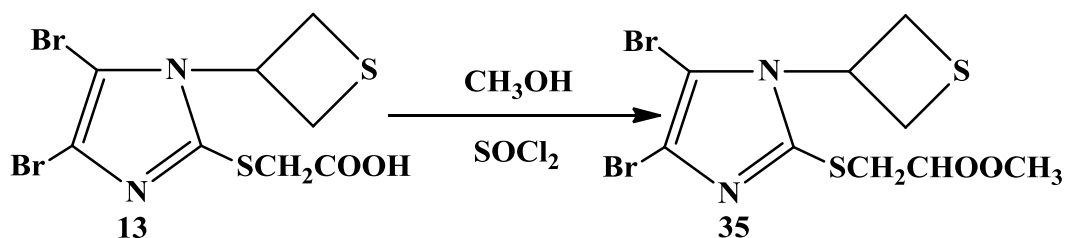
Например, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр диэтиламмониевой соли 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**33**) содержит триплет и квартет с центрами при 1,29 и 2,95 м.д. и КССВ 7,3 Гц, что подтверждает образование диэтиламмониевой соли.



ИК спектры соединений **24-31**, **34** содержат полосы поглощения валентных колебаний C=O связей в интервале 1605-1700 см<sup>-1</sup> и полосы поглощения в области 2300-3400 см<sup>-1</sup>, соответствующие колебаниям связей O-H или N<sup>+</sup>H<sub>2</sub> и N<sup>+</sup>H<sub>3</sub> групп.

### 1.3.2. Синтез илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты

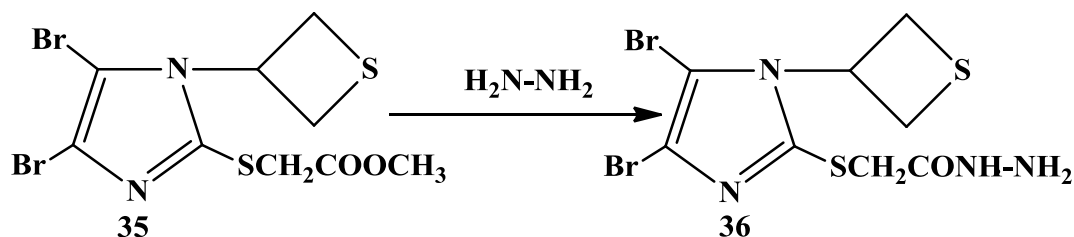
Для синтеза гидразидов обычно используют эфиры кислот, которые получают прямой этерификацией. При перемешивании 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**13**) в метаноле в присутствии тионилхлорида при комнатной температуре в течение 1 часа образуется метиловый эфир 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**35**). Эфир **35** выделяют последующей нейтрализацией карбонатом натрия. Выход составляет 88 % (схема 11).



Строение соединения **35** подтверждено ИК и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией.

ЯМР <sup>1</sup>H-спектр соединения **35** содержит характерные сигналы протонов тиетанового цикла. Сигнал SCH<sub>2</sub> группы остатка тиогликолевой кислоты регистрируется в виде синглета при 3,93 м.д. Также наблюдается синглет протонов OCH<sub>3</sub> группы при 3,72 м.д., что подтверждает образование эфира.

Кипячением в течение 1,5 часа метилового эфира 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**35**) с 3-кратным мольным избытком гидразингидрата в среде метилового спирта получен гидразид 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолил-2-тио]уксусной кислоты (**36**) с выходом 81% (схема 12).



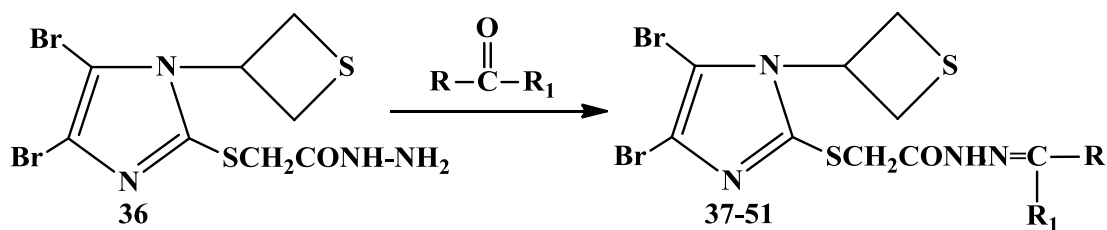
Строение соединения **36** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре соединения **36**, наблюдаются сигналы протонов тиетанового цикла в характерных областях. Сигнал  $\text{SCH}_2$  группы остатка тиогликолевой кислоты регистрируется в виде синглета при 3,78 м.д. Сигналы протонов  $\text{NH}$  и  $\text{NH}_2$  групп остатка гидразида регистрируются в виде уширенных синглетов при 8,44 и 3,91 м.д. соответственно.

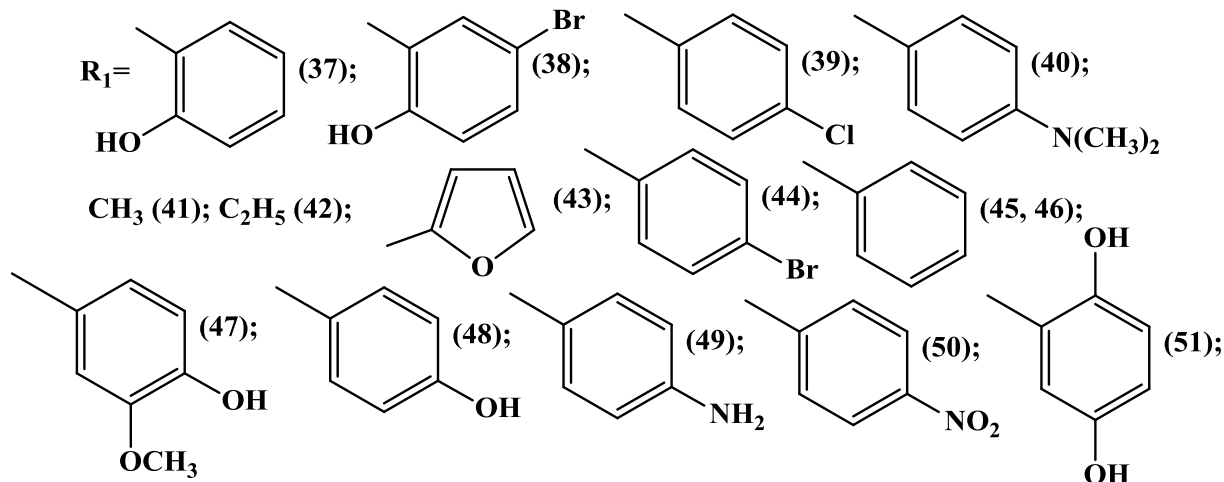
ИК спектр соединения **36** содержит полосы поглощения валентных колебаний  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  и  $\text{C}=\text{O}$  связей, а также полосы поглощения валентных колебаний  $\text{N}-\text{H}$  связей остатка гидразина в области 3050-3350  $\text{cm}^{-1}$ .

Для подтверждения строения синтезированного гидразида 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты (**36**), а также с целью поиска биологически активных соединений, нами изучены реакции соединения **36** с алифатическими и ароматическими альдегидами и кетонами.

Установлено, что оптимальными условиями взаимодействия являются кипячение в среде *n*-пропилового спирта при соотношении реагентов 1:1,5. Реакцию соединения **37** с ацетоном и метилэтилкетонем проводили в среде самого растворителя. Илиденгидразиды 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты (**37-51**) образуются с выходом 24-94 % (схема 13).

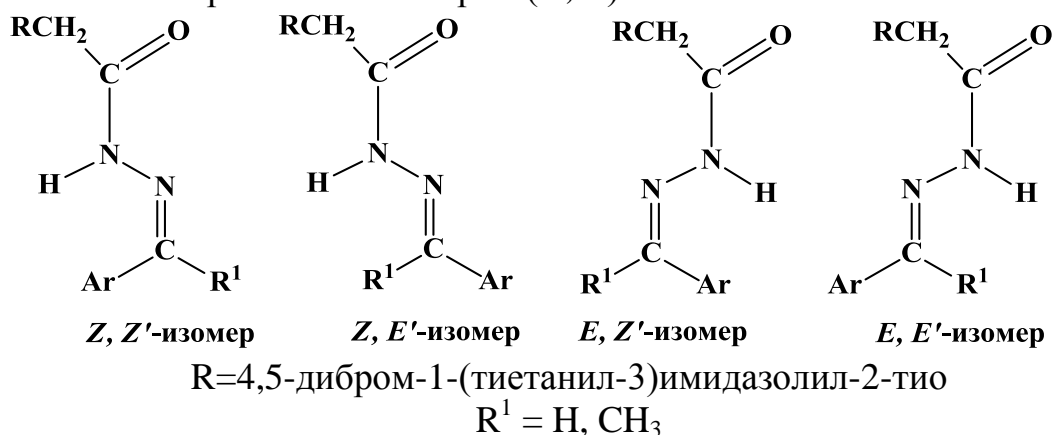


$\text{R} = \text{H}$  (37,38,40,43,46,47);  $\text{CH}_3$  (39,41,42,44,45,48,49,50,51);



Строение соединений **37-51** подтверждено ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией.

Синтезированные илиденгидразиды **37-51** могут существовать в виде четырех стереоизомеров из-за поворотной изомерии (*Z,E*) вокруг гидразидной C-N связи и геометрической изомерии (*Z',E'*) относительно C=N связи.



Наличие изомеров синтезированных соединений **37-39**, **41-45** подтверждается данными ЯМР-спектроскопии. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **41**, снятом в дейтерированном хлороформе, сигналы протонов  $\text{SCH}_2$  группы остатка тиогликолевой кислоты регистрируются в виде двух синглетов разной интенсивности: более интенсивный сигнал находится при 3,83 м.д., менее интенсивный сигнал - при 4,23 м.д. Сигнал гидразидного NH протона также наблюдается в виде двух синглетов. Соотношение интенсивностей сигналов примерно 1:6. Интенсивные сигналы соответствуют стерически более устойчивому *Z*-изомеру. В спектре проявляется именно *Z, E*-изомерия относительно гидразидной C-N связи, поскольку *Z', E'*-изомерия вырождена из-за наличия одинаковых (метильных) заместителей у углерода C=N связи. Аналогично, *Z, E*-изомерия относительно гидразидной C-N связи наблюдается и в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  других илиденгидразидов.

В ИК спектрах илиденгидразидов **37-51** присутствуют полосы поглощения в интервале 1652-1703  $\text{cm}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями связи C=O, широкие полосы поглощения в интервале 3050-3400  $\text{cm}^{-1}$  обусловлены наличием валентных колебаний N-H и O-H связей. ИК спектр (4-нитрофенил)этилиденгидразида **50** содержит полосы поглощения ароматической нитрогруппы при 1343 и 1511  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2. Биологическая активность тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола

Для определения биологической активности синтезированных соединений проведены испытания на цитотоксичность, антидепрессивную активность, а также исследовано их влияние на систему гемостаза. Проведен прогноз биологической активности в программах PASS и OSIRIS Property Explorer.

Цитотоксичность тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола определена в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН под руководством д.б.н.

Вахитовой Ю.В.

Скрининг 9 синтезированных соединений (**3-6, 8-12**) на потенциальную цитотоксичность в отношении клеток линии НЕК293 (линия эмбриональной почки человека) проведен *in vitro*.

Оценку цитотоксического действия соединений проводили по метаболической активности и пролиферации клеток; по анализу клеточного цикла и определению апоптоза клеток.

Метаболическую активность и пролиферацию клеток определяли по автоматизированному флюоресцентному тесту с витальным красителем Alamar Blue assay с использованием 96-луночной спектрометрии.

В качестве препарата сравнения использовали 5-фторурацил, который обладает выраженными цитотоксическими свойствами, выявленными в различных типах нормальных и опухолевых клеток.

Результаты скринингового теста показали, что ни одно из исследуемых веществ **3-6, 8-12** не обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линии НЕК293(табл. 1).

Для оценки апоптоза и анализа клеточного цикла использован стандартный метод окрашивания клеток йодистым пропидием в присутствии РНКазы-А. Цитофлуориметрию осуществляли на проточном цитометре Cytomics FC500 (Beckman Coulter).

Таблица 1

Цитотоксическое действие синтезированных соединений

Соединение	Значение IC (ингибирующей концентрации)
Фторурацил	IC <sub>50</sub> -6,7μM
3	IC <sub>10</sub> -2,0mM
4	IC <sub>10</sub> -2,5mM
5	IC <sub>20</sub> -3,4mM
6	IC <sub>20</sub> -1,0mM
8	IC <sub>20</sub> -2,4mM
9	IC <sub>20</sub> -2,4mM
10	IC <sub>20</sub> -2,5mM
11	IC <sub>20</sub> -2,4mM
12	IC <sub>50</sub> -3,6mM

Анализ полученных ДНК-гистограмм свидетельствует о том, что в ряду исследованных соединений лишь соединение **12** вызывает изменение клеточного цикла, ассоциированное с усилением процессов апоптоза (статистически достоверное увеличение доли клеток, находящихся в субG0/G1 фазе клеточного цикла 12,6±1,3, контроль 4,9±0,7). Однако, только дальнейшие исследования с использованием клеточных линий опухолевого происхождения позволят дать ответ о наличии у данного вещества противоопухолевой активности.



Изучение влияния 7 новых титансодержащих производных 4,5-дибромимидазола (**24-28**, **33**, **34**) на систему гемостаза проведено на кафедре биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., проф. Камиллов Ф.Х.).

Исследование антиагрегационной и дезагрегационной активности проводили *in vitro* по методу Born на агрегометре “Thromlite-1006A” с использованием донорской крови человека. Метод основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения индуктора агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали коллаген и АДФ в концентрации 5 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали трентал. Соединения и препарат сравнения испытывали в концентрации 2 ммоль /л.

Исследуемые соединения проявили слабую антиагрегационную активность и не проявили дезагрегационную активность. Наибольшую антиагрегационную активность проявило соединение **34**, которое уменьшает коллаген-индуцированную агрегацию на 5,4%, тогда как трентал на данной модели неактивен.

Исследования антикоагуляционной активности проводили *in vitro* стандартными коагуляционными методами на турбометрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 с использованием донорской крови человека. В качестве препарата сравнения использовали гепарин. Соединения и препарат сравнения испытывали в концентрации 1 мг/мл.

Антикоагуляционную активность исследуемых соединений оценивали по изменению показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени и концентрации фибриногена.

Исследуемые соединения показали слабое влияние на плазменный компонент гемостаза, незначительно изменяя показатель внутреннего пути свертывания крови – АЧТВ. Наибольшую активность проявило соединение **26**, которое увеличивает АЧТВ на 7,4%, тогда как гепарин – на 54,7%.

Влияние 10 синтезированных соединений (**3**, **4**, **10**, **12**, **13**, **15**, **16**, **22**, **23**, **35**) на антидепрессивную активность исследовано на кафедре фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., проф. Алехин Е.К.).

Для выявления антидепрессивного эффекта использованы стандартные валидизированные фармакологические методы: тест подвешивания за хвост (TST) и тест принудительного плавания (FST), рекомендованные для изучения антидепрессивной активности новых веществ на этапе скрининга.

Объекты исследования – белые неинбредные половозрелые мышисамцы массой 18-20 г. Изучаемые вещества *ex tempore* суспендировали с Твин-80 и разводили изотоническим раствором хлорида натрия для внутрибрюшинного введения животным из расчета 2 мг/кг.

Препарат сравнения флуоксетин суспендировали с Твин-80 и разводили изотоническим раствором хлорида натрия для введения животным из расчета 10 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета

программ Statistica 7.0. («Statsoft», США). Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (Per), для сравнения групп - U-критерий Манна-Уитни, Q-критерий Дана. Критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

Проведенный скрининг (табл. 2) позволил выявить, что соединения **13** и **15** статистически значимо снижали длительность иммобилизации на 28% и 34% соответственно в тесте подвешивания за хвост, но не влияли на показатели теста принудительного плавания. Препарат сравнения флуоксетин статистически значимо уменьшал показатели теста принудительного плавания, но оказывал статистически недостоверный эффект на длительность иммобилизации в тесте подвешивания за хвост.

Таблица 2

Антидепрессивная активность синтезированных соединений

Соединение	TST длительность иммобилизации, % к контролю	FST	
		длительность иммобилизации, % к контролю	индекс депрессивности, % к контролю
контроль	100 (77-115)	100 (50-130)	100 (88-153)
3	75 (73-78)	68 (65-90)	128 (108-133)
4	98 (87-125)	114 (75-128)	129 (109-149)
10	90 (82-103)	83 (80-111)	110 (101-132)
12	95 (93-109)	77 (54-94)	139 (125-147)
13	<b>72*" (46-79)</b>	73 (65-90)	134 (126-143)
15	<b>66*" (44-81)</b>	75 (55-104)	117 (85-126)
16	100 (95-106)	65 (55-105)	146 (131-159)
22	94 (84-98)	95 (77-117)	100 (68-118)
23	98 (83-103)	70 (48-92)	130 (126-151)
35	94 (89-123)	85 (49-98)	142 (135-153)
Флуоксетин	39 (25-64)	<b>46* (24-67)</b>	<b>50* (42-64)</b>

Примечание:

\*- различия достоверны в сравнении с контролем ( $p < 0,05$  для U-критерия Манна-Уитни)

"- различия достоверны в сравнении с контролем ( $p < 0,05$  для Q-критерия Дана)

Таким образом, 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусная кислота (**13**) и 2,4,5-трибром 1-(1-оксотетанил-3)имидазол (**15**) перспективны для дальнейшего исследования психотропной активности.

Для соединений, проявивших антидепрессивные свойства, была определена острая токсичность. Определение острой токсичности проводили стандартным методом наименьших квадратов для пробит-анализа кривых.

Изучаемые вещества вводили однократно внутривенно. Оценивали поведение и состояние животных после введения соединений, фиксировали гибель на протяжении 14 суток с момента введения. Полученные результаты

использовали для расчета LD.

Рассчитанные показатели для соединений **13** и **15** при внутривнутрибрюшинном введении неинбредным мышам – самцам:

<b>13:</b>	LD <sub>50</sub> = 554,9 мг/кг;	<b>15:</b>	LD <sub>50</sub> = 1168,9 мг/кг;
	m(LD <sub>50</sub> ) ± 98,4 мг/кг;		m(LD <sub>50</sub> ) ± 118,5 мг/кг
	LD <sub>16</sub> = 358,0 мг/кг;		LD <sub>16</sub> = 694,9 мг/кг;
	LD <sub>84</sub> = 751,7 мг/кг		LD <sub>84</sub> = 1642,8 мг/кг;

Таким образом, соединение **13** относится к IV классу опасности (малотоксичные), а **15** относится к V классу опасности (практически не токсичные соединения).

Прогноз биологической активности синтезированных соединений проводился по структурной формуле химического соединения в интернет - версии компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

В результате проведенного прогноза установлено, что большинство синтезированных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола с большой вероятностью (Pa>0,7) могут проявлять иммуномодулирующую, антиоксидантную активность и являться ингибиторами фосфодиэстеразы. Для многих илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты высока вероятность наличия (Pa>0,7) противотуберкулезной, антимикобактериальной и антиоксидантной активностей.

В интернет программе OSIRIS Property Explorer определяются токсические риски и общий счет (drug-score). Общий счет (drug-score) позволяет судить о потенциале исследуемого соединения в качестве лекарства-кандидата с вероятностью от 0 до 1.

Анализ показал, что высоким риском наличия онкогенного эффекта может обладать соединение **40**, у вещества **38** ожидается средний риск наличия мутагенности, также средний риск раздражающего эффекта и влияния на репродуктивность предполагается у соединения **48**. Соединения **3, 10, 11, 13, 21, 37, 41-43, 45-47, 49** и **51** имеют потенциал новых лекарств-кандидатов (drug-score > 0,5).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при алкилировании 2,4,5-трибромимидазола 2-хлорметилтиираном в водной среде в присутствии щелочи происходит тиран-тиетановая перегруппировка. Разработан метод синтеза 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола.

2. Установлено, при взаимодействии 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с алкоголями натрия, аминами, меркаптосоединениями в присутствии щелочи происходит замещение атома брома в положении 2, а тиетановый цикл сохраняется. Разработаны методы синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазолов.

3. Разработаны методы синтеза 2-замещенных 4,5-дибром-1-(1-оксотииетанил-3)имидазолов реакциями окисления 2-замещенных 4,5-дибром-

1-(тиетанил-3)имидазолов. Разработан метод синтеза 2,4,5-трибром-1-(1,1-диоксотетанил-3)имидазола, реакции которого с нуклеофилами приводят к элиминированию тиетандиоксидного цикла с образованием 2,4,5-трибромимидазола.

4. Синтезирован ряд солей, метиловый эфир и гидразид 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты. Разработаны методы синтеза илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты реакциями ее гидразида с алифатическими кетонами, ароматическими альдегидами и ацетофенонами.

5. Методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии установлено строение впервые синтезированных тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола, изучены их физико-химические свойства. Обнаружена *Z*, *E*-изомерия относительно гидразидной C-N связи у илиденгидразидов 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты.

6. В результате биологических испытаний выявлены 2,4,5-трибром-1-(1-оксотетанил-3)имидазол и 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусная кислота, проявляющие высокую антидепрессивную активность, которые рекомендованы к углубленным фармакологическим исследованиям. Компьютерный прогноз биологической активности тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола показал высокую вероятность обнаружения среди них иммуномодулирующей, антиоксидантной активности, они могут являться ингибиторами фосфодиэстеразы.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Халиуллин, Ф.А. Синтез солей 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты // Ф.А. Халиуллин, И.М. Шарипов, Г.Ф. Исхакова // **Башкирский химический журнал.**- 2009. - Т. 16. - № 4. - С. 119-120.

2. Магадеева, Г.Ф. Изучение реакции гидразида 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями // Магадеева Г.Ф., Пестрикова А.Г., Шарипов И.М., Халиуллин Ф.А. // **Башкирский химический журнал.**- 2012.- Т. 19.- № 1.- С. 217-219.

3. Шарипов, И.М. Синтез 2-алкокси-4,5-дибром-1-(1-оксотетанил-3)имидазолов // И.М. Шарипов, Ф.А. Халиуллин // **Башкирский химический журнал.**- 2012.- Т.19. - № 1.- С. 223-225.

4. Халиуллин, Ф.А. Синтез и строение илиденпроизводных 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты // Ф.А. Халиуллин, И.М. Шарипов, А.Р. Валиева, А.Г. Пестрикова // В мире научных исследований: материалы I Международной научно-практической конференции. – Краснодар, 2013. - С. 167-171.

5. Валиева, А.Р. Синтез новых производных 1,2,4-триазола и имидазола, содержащих тиетановый цикл / А.Р. Валиева, И.М. Шарипов, Н.Н. Макарова, А.Г. Пестрикова // Менделеев – 2013. Органическая химия: тезисы докладов

VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. – Санкт-Петербург, 2013.- С. 126-128.

6. Халиуллин, Ф.А. Синтез высокоэффективных антидепрессантов в ряду тиетансодержащих гетероциклов / Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен, И.М. Шарипов, А.Р. Валиева, И.Л. Никитина // Человек и лекарство: тезисы докладов юбилейного XX Российского национального конгресса. – Москва, 2013. - С. 456.

7. Исхакова, Г.Ф. Синтез и свойства производных 2-бромимидазола, содержащих тиетановый цикл / Г.Ф. Исхакова, И.М. Шарипов, А.Р. Валиева, А.Г. Пестрикова, Ф.А. Халиуллин // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием. – Москва, 2012. - С. 222.

8. Пестрикова, А.Г. Изучение реакции 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты с аминами // А.Г. Пестрикова, И.М. Шарипов, Г.Ф. Магадеева // Актуальные вопросы современной медицины: материалы Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Иркутск, 2012.- С. 229-229.

9. Магадеева, Г.Ф. Синтез гидразида 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазол-2-тио]уксусной кислоты // Г.Ф. Магадеева, И.М. Шарипов, А.Г. Пестрикова // Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє: матеріали 72 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки. – Запоріжжя, 2012. – С. 203.

10. Шарипов, И.М. Синтез тиетансодержащих илиденпроизводных гетерилкарбоновых кислот / И.М. Шарипов, А.Г. Гильманова, А.Р. Валиева, А.Г. Пестрикова // XV Молодежная школа-конференция по органической химии: тезисы докладов. – Уфа, 2012. - С. 265.

11. Валиева, А.Р. Синтез потенциально биологически активных илиденпроизводных 1,2,4-триазола и имидазола, содержащих тиетановый цикл / А.Р. Валиева, И.М. Шарипов, А.Г. Гильманова, Г.Ф. Магадеева, А.Г. Пестрикова // Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2012. - С. 21-23.

12. Шарипов, И.М. Синтез и свойства 2-замещенных-N-(тиетанил-3)имидазолов / И.М. Шарипов, А.Р. Валиева, Г.Ф. Исхакова, А.Г. Пестрикова, Ф.А. Халиуллин // Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Уфа, 2011. - С. 348-349.

13. Халиуллин, Ф.А. Изучение цитотоксичности имидазолов, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Вахитова, И.М. Шарипов, Г.Ф. Исхакова, А.Р. Валиева // Биологически активные вещества:

Фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: тезисы докладов научно-практической конференции. – Украина, Крым, 2011. - С. 191-192.

14. Шарипов, И.М. Синтез новых тиетанилпроизводных 1,2,4-триазола и имидазола / И.М. Шарипов, А.Г. Гильманова, А.Р. Валиева, Н.Н. Макарова, Г.Ф. Исхакова, Е.Э. Клен // XIV Молодежная конференция по органической химии: сборник материалов.- Екатеринбург, 2011. - С. 522-523.

15. Шарипов, И.М. Синтез и свойства тиетансодержащих производных имидазола // И.М. Шарипов // Всероссийский конкурс научно-исследовательских работ студентов и аспирантов в области химических наук и наук о материалах в рамках Всероссийского фестиваля науки: сборник аннотаций научных работ финалистов конкурса. Т. II / М-во образ. и науки России, Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань: КНИТУ, 2011. – С.10

16. Халиуллин, Ф.А. Синтез и свойства 2-бром-N-(тиетанил-3)имидазолов / Ф.А. Халиуллин, Г.Ф. Исхакова, И.М. Шарипов, А.Р. Валиева // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием.- Уфа, 2010. - С. 339.

17. Шарипов, И.М. Синтез некоторых солей 2-[4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-имидазол-2-тио]уксусной кислоты // И.М. Шарипов, А.Г. Пестрикова // Вопросы теоретической и практической медицины: Материалы 75-й Юбилейной Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в ВОВ и 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. – Уфа: Изд. БГМУ, 2010. - С. 214-215.

18. Шарипов, И.М. Изучение реакции нуклеофильного замещения 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)-имидазола с алкоголятами натрия // И.М. Шарипов, Ф.А. Халиуллин // «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сб. науч. тр. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. - Вып. 65. - С. 424-425.

19. Шарипов, И.М. Синтез 2-алкокси-4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-имидазолов // И.М. Шарипов, Ф.А. Халиуллин // Материалы Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука - 2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Медицинского работника. - Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «БГМУ», 2009. – С. 302-303.