

© Коллектив авторов, 2015

Л. П. Сидорова¹, Т. А. Цейтлер¹, Н. М. Перова¹, В. В. Емельянов¹,
Е. А. Саватеева¹, Н. Е. Максимова¹, Н. Н. Мочульская¹, В. А. Черешнев²,
О. Н. Чухахин¹

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ И ИХ СПОСОБНОСТЬ ИНГИБИРОВАТЬ НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

¹ ФГАУ ВПО "Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина", ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, e-mail: vlapp@isnet.ru

² ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, 106, Екатеринбург, 620219, e-mail: v.chereshnev@iip.uran.ru

Синтезирована группа новых соединений класса 1,3,4-тиадиазина циклоконденсацией α -галогенацетофенонов с оригинальными 4-замещенными тиосемикарбазидами, содержащими остатки аминоклицилов: аминоклопропил-, аминоклобутил-, аминоклопентил- и аминоклогексил-. Выявлена способность 5 представителей этой группы соединений эффективно ингибировать неферментативное гликозилирование белков в модельной системе *in vitro*. Полученные результаты испытаний позволяют рекомендовать соединения, содержащие остатки аминоклопропила LT-1a и LT-1d, для дальнейших испытаний в эксперименте *in vivo*.

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазин; циклоконденсация; α -галогенацетофеноны; тиосемикарбазида; неферментативное гликозилирование белков.

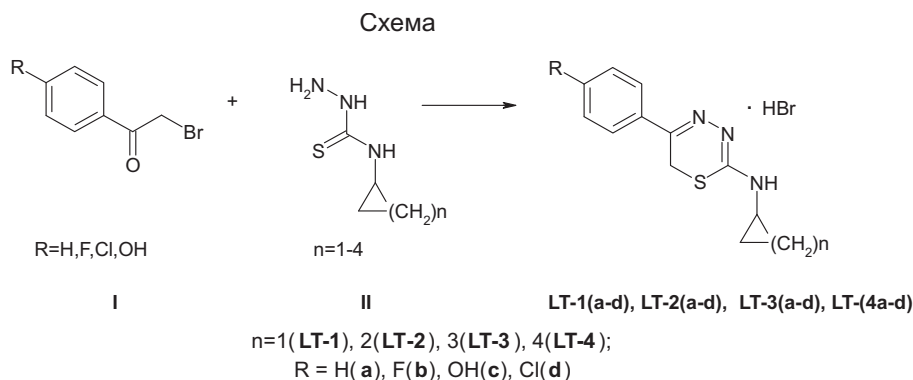
В данной работе мы сообщаем о целенаправленном синтезе новой группы соединений класса 1,3,4-тиадиазина (схема), у которых в тиадиазиновое кольцо были введены остатки аминоклицилов: аминоклопропил-, аминоклобутил-, аминоклопентил- и аминоклогексил- (заместитель в этом случае является вторичным амином), в сравнении с ранее описанными соединениями, содержащими различные циклоалкиламиногруппы в положении 2 1,3,4-тиадиазинового кольца, где заместитель являлся третичным амином [1].

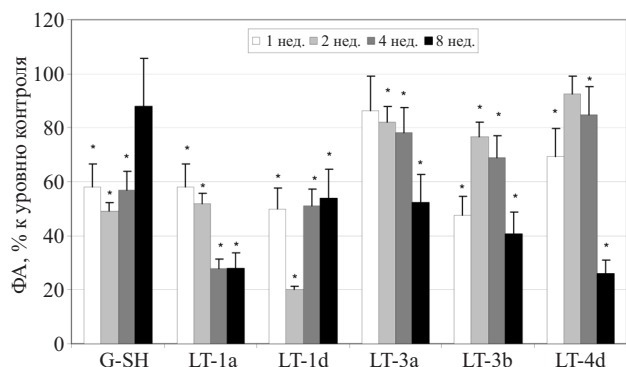
В синтезированных 1,3,4-тиадиазинах LT-1 – LT-4 степень сопряжения с тиадиазиновым кольцом остатков ранее введенных третичных аминов (циклоалкиламинов) и остатков вторичных аминов (аминоклицилов) различна. Отличаются также и их основные свойства. Это оказывает влияние на стабильность 1,3,4-тиадиазинового кольца, изменяя его лабильность, что влияет на различную степень вероятности

превращения 1,3,4-тиадиазинов в соответствующие тиольные соединения [2, 3].

Синтез новой группы соединений класса 1,3,4-тиадиазина (схема) основан на циклоконденсации α -галогенацетофенонов (I) с соответствующими оригинальными 4-замещенными (аминоклопропил-, аминоклобутил-, аминоклопентил- и аминоклогексил-) тиосемикарбазидами (II), полученными по методу [4].

Неферментативное гликозилирование белков (НГБ) – спонтанная химическая реакция между карбонильными группами моносахаридов и аминоклупами белков, приводящая к необратимым модификациям структуры и утрате биологических функций белка. При сахарном диабете в формировании поражения сосудов и нервов ведущая роль принадлежит реакции НГБ и свободно-радикальным процессам, вызванным длительной гипергликемией [5, 6]. Известна противогликозилирующая активность ряда природных тиольных соедине-





Накопление фруктозамина при инкубации БСА с глюкозой в присутствии производных 1,3,4-тиадиазина ($M \pm m$). * Статистически значимые отличия от контроля ($p < 0,05$).

ний, таких как глутатион, дигидролипоевая кислота [5, 7–9]. Однако остается по-прежнему актуальным и лишенным успешного разрешения на сегодняшний день вопрос о фармакологической коррекции синтетическими лекарствами реакций НГБ в организме больного.

Проведенные исследования *in vitro* показали также, что способность ингибировать НГБ у 1,3,4-тиадиазин-ов коррелирует со способностью к химической трансформации 1,3,4-тиадиазинового кольца в пиразолы или в меркаптопиразолы при нагревании соединений в различных средах [10].

Полученное в эксперименте *in vitro* ингибирование реакции НГБ 1,3,4-тиадиазинами может быть связано с их способностью к трансформированию в раскрытые цепочки соответствующих SH-соединений или в замкнутые SH-замещенные пиразолы, которые по SH-группе способны присоединять D-глюкозу и другие карбонильные промежуточные продукты НГБ с образованием полуацеталей.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре “Bruker DRX-400” с рабочей частотой 400,13 МГц в ДМСO- d_6 , в качестве внутреннего стандарта использовали TCM. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе растворителей бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5). Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

Выходы, температуры плавления, R_f , а также спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2.

Общая методика синтеза α -галогенацетофенонов. К 0,3 моль соответствующего ацетофенона в 200–250 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют по каплям при 25 °С и перемешивании эквимольное количество брома. Перемешивание проводят в течение 2 ч при 25 °С или 1 ч при 25 °С и 1 ч при 50–55 °С. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в 4–6-кратный объем ледяной воды, выдерживают 3–5 ч, отфильтровывают, в случае кристаллических веществ разделяют слои — органический и водный — в делительной воронке в случае жидких (маслообразных) продуктов бромирования, промывают водой, сушат. Далее проводят очистку α -галогенацетофенонов с помощью перекристаллизации из спиртов, водных спиртов или других растворителей. Жидкие (маслообразные) продукты перегоняют в вакууме или используют очистку методом колоночной хроматографии. Выходы α -галогенацетофенонов составляют от 35 до 85 %.

2-Циклопропиламино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-1a). К раствору 2,62 г (20 ммоль) 4-циклопропиламино тиосемикарбазида ($\text{II}_{n=1}$) в 40 мл абсолютного этанола прибавляют 3,98 г (20 ммоль) α -бромацетофенона (Ia) в 40 мл абсолютного этанола, кипятят 40 мин, после горячего фильтрования и охлаждения к реакционному раствору при-

Таблица 1

Характеристики 1,3,4-тиадиазин-ов LT-1(a-d), LT-2(a-d), LT-3(a-d), LT-4(a-d)

Соединение	R	n	Выход, %	R_f	Т. пл., °С	Брутто-формула
LT-1a	H	1	65	0,50	185–186	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{S}$
LT-1b	F	1	75	0,51	183–184	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{S}$
LT-1c	OH	1	56	0,61	202–203	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$
LT-1d	Cl	1	85	0,60	213–214	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrClN}_3\text{S}$
LT-2a	H	2	45	0,63	198–199	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{S}$
LT-2b	F	2	40	0,55	158–159	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{S}$
LT-2c	OH	2	31	0,56	209–211	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$
LT-2d	Cl	2	35	0,71	213–216 (с разл.)	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{S}$
LT-3a	H	3	29	0,69	177–179	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{S}$
LT-3b	F	3	35	0,66	209–210	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{S}$
LT-3c	OH	3	24	0,71	231–234 (с разл.)	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{OS}$
LT-3d	Cl	3	45	0,76	208–209	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3\text{S}$
LT-4a	H	4	20	0,78	170–173 (с разл.)	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{S}$
LT-4b	F	4	27	0,51	136–137	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrFN}_3\text{S}$
LT-4c	OH	4	53	0,77	216–218	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{OS}$
LT-4d	Cl	4	22	0,74	168–169	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrClN}_3\text{S}$

бавляют 80 мл сухого эфира, охлаждают. Выпавший желтый порошкообразный осадок отфильтровывают, кристаллизуют из абсолютного этанола.

2-Циклопропиламино-5-(4'-фторфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-1b). Получают аналогично LT-1a из 2,62 г (20 ммоль) $\Pi_{n=1}$ и 4,34 г (20 ммоль) 4-фтор- α -бромацетофенона (Ib). Светло-желтый осадок.

2-Циклопропиламино-5-(4'-гидроксифенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-1c). Получают аналогично LT-1a из 2,62 г (20 ммоль) $\Pi_{n=1}$ и 4,30 г (20 ммоль) 4-гидрокси- α -бромацетофенона (Ic). Светло-желтый осадок.

2-Циклопропиламино-5-(4'-хлорфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-1d). Получают аналогично LT-1a из 2,62 г (20 ммоль) $\Pi_{n=1}$ и 4,68 г (20 ммоль) 4-хлор- α -бромацетофенона (Id). Бесцветный осадок.

2-Циклобутиламино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-2a). К раствору 2,90 г (20 ммоль) 4-циклобутиламиноотиосемикарбазида ($\Pi_{n=2}$) в 40 мл абсолютного этанола добавляют 3,98 г (20 ммоль) Ia в 40 мл абсолютного этанола, кипятят 40 мин, после горячего фильтрования и охлаждения к реакционному раствору добавляют 120 мл сухого эфира, выдерживают во льду. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

2-Циклобутиламино-5-(4'-фторфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-2b). Получают аналогично LT-2a из 2,62 г (20 ммоль) $\Pi_{n=2}$ и 4,34 г (20 ммоль) Ib. Бесцветный осадок.

2-Циклобутиламино-5-(4'-гидроксифенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-2c). Получают аналогично LT-2a из 2,90 г (20 ммоль) $\Pi_{n=2}$ и 4,3 г (20 ммоль) Ic. Бесцветный осадок.

2-Циклобутиламино-5-(4'-хлорфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-2d). Получают аналогично LT-2a из 2,90 г (20 ммоль) $\Pi_{n=2}$ и 4,67 г (20 ммоль) Id. Бесцветный осадок.

2-Циклопентиламино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-3a). К раствору 3,18 г (20 ммоль) 4-циклопентиламиноотиосемикарбазида ($\Pi_{n=3}$) в 40 мл абсолютного этанола прибавляют 3,98 г (20 ммоль) Ia в 40 мл абсолютного этанола, кипятят 40 мин, после горячего фильтрования и охлаждения упаривают растворитель на половину на ротационном испарителе. К реакционному раствору прибавляют 60 мл сухого эфира, охлаждают. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

2-Циклопентиламино-5-(4'-фторфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-3b). Получают аналогично LT-3a из 3,18 г (20 ммоль) $\Pi_{n=3}$ в 40 мл абсолютного этанола прибавлением 4,34 г (20 ммоль) Ib. Бесцветный осадок.

Таблица 2

Данные спектров ^1H ЯМР 1,3,4-тиадиазинов LT-1(a-d), LT-2(a-d), LT-3(a-d), LT-4(a-d)

Соединение	R	n	Химический сдвиг, δ , м.д. (КССВ, Гц)			
			циклоалкиламино	CH ₂ S (с, 2H)	R-C ₆ H ₄	NH (1H, NH)
LT-1a	H	1	0,87 – 0,99 (м, 4H), 2,96 (с, 1H)	4,28	7,50 – 7,55 (м, 3H), 7,93 – 7,95 (м, 2H)	10,70
LT-1b	F	1	0,82 – 0,97 (м, 4H), 2,93 (с, 1H)	4,26	7,31 – 8,01 (м, 4H)	10,60
LT-1c	OH	1	0,84 – 0,96 (м, 4H), 2,91 (с, 1H)	4,19	6,86 – 7,78 (м, 4H), 10,53 (с, 1H, OH)	10,01
LT-1d	Cl	1	0,87 – 0,99 (м, 4H), 2,96 (с, 1H)	4,28	7,53 – 7,97 (м, 4H)	10,76
LT-2a	H	2	1,80 – 1,87 (м, 2H), 2,23 – 2,25 (м, 2H), 2,44 – 2,50 (м, 2H), 4,49 (с, 1H)	4,25	7,51 – 7,53 (м, 3H), 7,90 – 7,93 (м, 2H)	10,71
LT-2b	F	2	3,78 – 3,79 (м, 3H), 3,88 – 3,89 (м, 4H)	4,29	7,25 – 7,30 (м, 2H), 8,00 – 8,02 (м, 2H)	-
LT-2c	OH	2	1,77 – 1,87 (м, 2H), 2,18 – 2,22 (м, 2H), 2,35 – 2,43 (м, 2H), 4,41 (с, 1H)	4,17	6,88 (д, 2H, J = 8), 7,76 (д, 2H, J = 8), 10,35 (с, 1H, OH)	9,88
LT-2d	Cl	2	1,77 – 1,87 (м, 2H), 2,23 – 2,27 (м, 2H), 2,44 – 2,51 (м, 2H), 4,52 (с, 1H)	4,26	7,51 – 7,53 (д, 2H, J = 8), 7,93 – 7,95 (д, 2H, J = 8)	10,81
LT-3a	H	3	1,61 – 1,77 (м, 6H), 1,85 – 2,15 (м, 2H), 4,39 (м, 1H)	4,32	7,35 – 7,45 (м, 3H), 7,77 – 8,08 (м, 2H)	10,59
LT-3b	F	3	1,62 – 1,78 (м, 6H), 2,01 – 2,03 (м, 2H), 4,36 (с, 1H)	4,24	7,20 – 7,30 (м, 2H), 7,96 – 8,10 (м, 2H)	10,52
LT-3c	OH	3	1,62 – 1,69 (м, 6H), 2,01 – 2,03 (м, 2H), 4,27 (с, 1H)	4,14	6,83 – 6,86 (м, 2H), 7,72 – 7,74 (м, 2H), 10,22 (с, 1H, OH)	10,00
LT-3d	Cl	3	1,64 – 1,79 (м, 6H), 1,90 – 2,20 (м, 2H), 4,42 (с, 1H)	4,26	7,52 – 7,54 (м, 2H), 7,93 – 7,95 (м, 2H)	10,48
LT-4a	H	4	1,17 – 1,40 (м, 4H), 1,62 – 1,65 (м, 2H), 1,75 – 1,78 (м, 2H), 1,95 – 1,98 (м, 2H), 3,80 (с, 1H)	3,59	7,33 – 7,42 (м, 3H), 7,82 – 7,85 (м, 2H)	10,31
LT-4b	F	4	1,06 – 1,94 (м, 10H), 3,98 (с, 1H)	4,26	7,27 (м, 2H), 8,00 (м, 2H)	10,33
LT-4c	OH	4	1,22 – 2,50 (м, 10H), 3,88 (с, 1H)	4,16	6,86 (д, 2H, J = 8), 7,75 (д, 2H, J = 8), 10,02 (с, 1H, OH)	10,02
LT-4d	Cl	4	1,38 – 1,94 (м, 10H), 3,99 (с, 1H)	4,26	7,52 (д, 2H, J = 8), 7,95 (д, 2H, J = 8)	10,37

2-Циклопентиламино-5-(4'-гидроксифенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-3c). Получают аналогично LT-3a из 3,18 г (20 ммоль) $\Pi_{n=3}$ и 4,3 г (20 ммоль) Ic. Бесцветный осадок.

2-Циклопентиламино-5-(4'-хлорфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-3d). Получают аналогично LT-3a из 3,18 г (20 ммоль) $\Pi_{n=3}$ в 40 мл абсолютного этанола прибавлением 4,67 г (20 ммоль) Id. Бесцветный осадок.

2-Циклогексиламино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-4a). К раствору 3,46 г (20 ммоль) 4-циклогексиламиноотиосемикарбазида ($\Pi_{n=4}$) в 40 мл абсолютного этанола прибавляют 3,98 г (20 ммоль) Ia в 40 мл абсолютного этанола, кипятят 40 мин, после горячего фильтрования и охлаждения к реакционному раствору прибавляют 80 мл сухого эфира, выдерживают во льду. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

2-Циклогексиламино-5-(4'-фторфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-4b). Получают аналогично LT-4a из 3,46 г (20 ммоль) $\Pi_{n=4}$ и 4,34 г (20 ммоль) Ib. Бледно-желтый осадок.

2-Циклогексиламино-5-(4'-гидроксифенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-4c). Получают аналогично LT-4a из 3,46 г (20 ммоль) $\Pi_{n=4}$ и 4,3 г (20 ммоль) Ic. Золотистый осадок.

2-Циклогексиламино-5-(4'-хлорфенил)-6H-1,3,4-тиадиазина гидробромид (LT-4d). Получена аналогично LT-4a из 3,46 г (20 ммоль) $\Pi_{n=4}$ и 4,67 г (20 ммоль) Id. Желтый осадок.

Экспериментальная биологическая часть

Исследование ингибирования реакции НГБ *in vitro*

Реакцию НГБ моделировали *in vitro* инкубацией бычьего сывороточного альбумина (БСА) ("Sigma", США, V фракция по Кону, степень очистки не менее 96 %) с D-глюкозой ("НПО ЭКРОС", Россия) в водном растворе при 4 °С и рН среды 5,5 – 6,0 для обеспечения наилучшей растворимости исследуемых соединений. Выбор БСА был связан с тем, что этот белок наиболее часто используется для тестирования способности химических соединений блокировать реакцию НГБ *in vitro* [11]. Для оценки способности производных 1,3,4-тиадиазина блокировать реакцию НГБ изучали накопление в модельной системе начального продукта НГБ фруктозамина (ФА) в присутствии исследуемых веществ. В модельной системе, включавшей БСА в концентрации 5 г/л, D-глюкозу и исследуемое вещество в эквимолярной концентрации 20 ммоль/л, определяли концентрацию ФА спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [12] через 1, 2, 4 и 8 недель инкубации. В качестве вещества сравнения, содержащего тиольную группу, в тех же условиях использовали восстановленный глутатион (G-SH) ("Merck", Германия). В контрольном опыте БСА инкубировали с D-глюкозой без ингибиторов НГБ, при этом наблюдали увеличение концентра-

ции ФА на 1-й и 2-й неделе эксперимента с выходом на плато в конце 4-й и 8-й недель. Концентрацию ФА в каждой пробе определяли в 3 параллелях, результат выражали в процентах от уровня контрольного опыта. Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете "Biostatistica". Рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ) и ошибку среднего (m). Статистическую значимость различий концентраций ФА в опытных и контрольной пробах на каждом сроке эксперимента оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование серии новых 1,3,4-тиадиазинов показало их различную способность по ингибированию накопления ФА при инкубации БСА с глюкозой. Среди исследованных 16 новых соединений выявлены 5 (LT-1a, LT-1d, LT-3a, LT-3b и LT-4d), снижавших накопление ФА на 17 – 80 % от уровня контрольного опыта (рисунок). Характерно, что через 8 недель снижение накопления ФА в присутствии 1,3,4-тиадиазинов было в 1,7 – 3,1 раза более выражено, чем в опыте с G-SH, что может быть связано с утратой способности G-SH блокировать реакцию НГБ при окислении до дисульфида — окисленного глутатиона.

Активность 1,3,4-тиадиазинов зависела от природы заместителей в положении 2 и в положении 5 тиадиазинового кольца. Наилучшие результаты были получены для соединений, содержащих циклопропильный и циклопентильный заместитель в положении 2 тиадиазинового кольца, а в положении 5 — фенил, *n*-хлорфенил или *n*-фторфенил. Все соединения с *n*-гидроксифенильным заместителем не проявили искомой активности. Таким образом, результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о способности ряда производных 1,3,4-тиадиазина блокировать реакцию НГБ в модельной системе *in vitro*, что позволяет рекомендовать наиболее эффективные соединения LT-1a и LT-1d для испытаний в эксперименте *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент РФ 2379306; *Chem. Abstr.*, **152**, 169005 (2010).
2. Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, Л. Г. Егорова, А. П. Новикова, *Тез. I Всесоюзной конференции по теоретической органической химии*, Волгоград (1991), с. 232.
3. О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова и др., *Сб. трудов Четвёртой международной конференции СВС-2010 "Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений"*, ICSPF Inter Bio Screen Ltd., Москва (2010), с. 489.
4. В. Я. Казаков, И. Я. Постовский, *ДАН СССР*, **4**, 824 – 827 (1960).
5. В. В. Емельянов, Н. Е. Максимова, Н. Н. Мочульская, В. А. Черешнев, *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*, № 1, 3 – 15 (2010).
6. М. И. Балаболкин, В. М. Кремская, Е. М. Клебанова, *Пробл. эндокринологии*, **51**(3), 22 – 33 (2005).
7. L. Packer, K. Kraemer, G. Rimbach, *Nutrition*, **17**(10), 888 – 895 (2001).
8. R. V. Sekhar, S. V. McKay, S. G. Patel, et al., *Diabetes Care*, **34**(1), 162 – 167 (2011).

9. I. Hakki Kalkan, M. Suher, *Pak. J. Med. Sci.*, **29**(4), 938 – 942 (2013).
10. В. В. Емельянов, Е. А. Саватеева, А. В. Мусальникова и др., *Аллергол. и иммунол.*, **14**(2), 141 – 142 (2013).
11. I. Sadowska-Bartosz, S. Galiniak, G. Bartosz, *Molecules*, **19**, 18828 – 18849 (2014).
12. Л. Н. Викторова, В. К. Городецкий, *Лаб. дело*, **5**, 15 – 18 (1990).

Поступила 05.08.14

SYNTHESIS OF NEW 1,3,4-THIADIAZINES CAPABLE OF INHIBITING NONENZYMATIC GLYCOSYLATION OF PROTEINS

L. P. Sidorova¹, T. A. Tseitler¹, N. M. Perova¹, V. V. Emel'yanov¹, E. A. Savateeva¹, N. E. Maksimova¹, N. N. Mochul'skaya¹, V. A. Chereshev², and O. N. Chupakhin¹

¹ Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

² Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219 Russia

* e-mail: vlapp@isnet.ru

A series of new compounds of the 1,3,4-thiadiazine class with various aminocycloalkyl fragments (aminocyclopropyl, aminocyclobutyl, aminocyclopentyl and aminocyclohexyl) were synthesized by cyclocondensation of α -haloacetophenones with the corresponding original 4- substituted (aminocycloalkyl) thiosemicarbazides. Five of the synthesized 1,3,4-thiadiazines showed the ability to inhibit nonenzymatic glycosylation of proteins *in vitro* in a model system. The obtained experimental data allow the compounds containing aminocyclopropyl residues (LT-1a and LT-1d) to be recommended for experimental tests *in vivo*.

Keywords: 1,3,4-thiadiazine; cyclocondensation; α -haloacetophenones; thiosemicarbazides; nonenzymatic glycosylation of proteins.