

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



НЕБОГАТОВА ВЕРОНИКА АНДРЕЕВНА

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
[7-(ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-1]УКСУСНЫХ КИСЛОТ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент
Клен Елена Эдмундовна

Уфа – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(КСАНТИНИЛ-N)УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (обзор литературы).....	12
1.1 Синтез 2-(ксантинил-N)уксусных кислот реакциями ксантинов с галогенуксусными кислотами и их производными	13
1.2 Другие способы синтеза 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных	19
1.3 Реакции 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных.....	20
1.3.1 Реакции 2-(ксантинил-N)уксусных кислот.....	20
1.3.2 Реакции эфиров и амидов 2-(ксантинил-N)уксусных кислот.....	25
1.4 Биологическая активность производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот	33
1.5 Выводы по главе 1	40
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Объекты исследования, реактивы, методы, оборудование.....	41
2.2 Синтез исходных соединений.....	42
2.3 Исследование биологической активности.....	44
2.3.1 Методика определения антиагрегантной активности	44
2.3.2 Методика определения антикоагулянтной активности	44
2.3.3 Методика определения антиоксидантной активности	45
2.3.4 Методика определения антидепрессивно-подобной активности	45
2.3.5 Методика определения противовоспалительной активности	47
2.3.6 Методика определения острой токсичности	48
2.4 Статистическая обработка результатов исследований биологической активности.....	48
2.5 Методы компьютерного прогнозирования физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.....	48
ГЛАВА 3 СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-[3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-1]УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ, ТИЕТАН-1-ОКСИДНЫЙ И ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДНЫЙ ЦИКЛЫ	49
3.1 Синтез тиетансодержащих этиловых эфиров 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот	49
3.2 Синтез 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот	59
3.3 Синтез и свойства солей 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот.....	63

3.4 Реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с аминами и гидразином	69
3.5 Синтез и свойства тиетансодержащих 8-илиденгидразинопроводных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот	73
3.6 Выводы по главе 3	80
ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	81
4.1 Методики синтеза и физико-химические характеристики исходных соединений	81
4.2 Методики синтеза и физико-химические характеристики тиетансодержащих этиловых эфиров 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот	81
4.3 Методики синтеза и физико-химические характеристики 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот и их солей	86
4.4 Методики синтеза и физико-химические характеристики тиетансодержащих 8-амино- и 8-гидразинопроводных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот	103
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-(3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-1)УКСУСНЫХ КИСЛОТ	120
5.1 Прогноз токсичности и «подобия лекарству» в программах «Osiris property explorer» и «Data warrior»	120
5.2 Анализ результатов исследования биологической активности	128
5.2.1 Антиагрегантная и антикоагулянтная активность	128
5.2.2 Антиоксидантная активность	136
5.2.3 Антидепрессивно-подобная активность	141
5.2.4 Противовоспалительная активность	150
5.3. Прогноз биологической активности в программе PASS	151
5.4. Выводы по главе 5	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	160
Выводы	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164
ПРИЛОЖЕНИЯ	180

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. На сегодняшний день приоритетной задачей фармацевтического рынка является разработка технологий и запуск производства инновационных лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний (Государственная программа «Фарма 2030» на 2020-2030 годы). Основопологающим этапом в разработке лекарственных средств является поиск биологически активных молекул среди вновь синтезированных соединений.

Соединения гетероциклической природы занимают лидирующее положение среди существующих лекарственных препаратов, важнейшими их представителями являются пурины: пуриновые основания применяются как противоопухолевые и противовирусные препараты; пуриновые алкалоиды - ксантины - применяются как бронхолитические (Теofilлин), вазодилатирующие и антиагрегантные (Трентал), противоастматические (Эуфиллин), гипогликемические (Тражента) и противорвотные (Драмина) препараты [12]. В настоящее время известно более 30 фармацевтических субстанций, содержащих фрагмент ксантина, и их количество постоянно растет.

Среди синтетических производных ксантина интерес представляют 2-(ксантинил)уксусные кислоты. Например, в качестве неселективных ингибиторов фосфодиэстеразы применяются лекарственные средства Acefylline Heptaminol и Acefylline Piperazine, являющиеся солями 2-[1,7-диметилксантинил-7]уксусной кислоты. У производных 2-[ксантинил-1]уксусных кислот обнаружена анальгетическая, противовоспалительная и антидепрессивная активность. 7-Тиетанилксантины также являются перспективным классом биологически активных молекул, влияющих на различные системы организма. В настоящее время один из представителей данного класса - 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорид проходит II фазу клинических исследований как антиагрегантное средство. Некоторые производные тиетанилксантинов запатентованы как антитромботические, антиагрегационные, гипотензивные и антидепрессивные средства.

Высокая фармакологическая активность 2-(ксантинил)уксусных кислот и тиетанилксантинов, наличие реакционноспособных центров позволяет проводить их химические модификации, синтезировать более активные и менее токсичные соединения [105]. Поэтому сочетание в одной молекуле фрагмента тиетана и 2-[ксантинил-1]уксусной кислоты с целью синтеза новых биологически активных производных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты является актуальным.

Степень разработанности темы исследования. На кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ более 30 лет проводятся исследования в области синтеза тиетансодержащих гетероциклов, изучаются физико-химические характеристики и проводится оценка их биологической активности. На сегодняшний день получены тиетансодержащие производные ксантина [42, 43] и 1,2,4-триазола [40, 41, 48, 51, 54], проявляющие антидепрессивную активность, а также тиетансодержащие триазоллил- [8, 9, 19, 25, 44, 47, 71] и ксантинилпроизводные [16, 19, 27, 29, 37, 38, 39, 46, 52, 63, 87], влияющие на систему гемостаза. Получены производные тиетанилимидазолов, перспективные для создания препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа [119]. Несмотря на то, что методы синтеза 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов освещены в ряде работ [37, 38], алкилирование 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов 2-галогенуксусными кислотами и их производными до сих пор не изучено.

В литературе встречаются работы по синтезу и изучению биологической активности производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот. Синтезированы соединения с антиоксидантной [2, 70, 104, 108, 109], антигипоксической [10, 123], анальгетической и противовоспалительной [69, 135], противомикробной [7, 112, 118], противогрибковой [7, 114, 115], бронхолитической [124, 129], антидепрессивной [67], противотуберкулезной [128] и другими видами активности. Однако сведения о синтезе и биологической активности тиетансодержащих 2-(ксантинил-1)уксусных кислот в литературе отсутствуют.

Цель исследования. Разработка методов синтеза, исследование физико-химических свойств и биологической активности производных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты.

Задачи исследования.

1. Исследование реакций 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этиловыми эфирами 2-галогенуксусных кислот. Разработка методов синтеза этиловых эфиров 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетан-1-оксидный и тиетан-1,1-диоксидный циклы.

2. Исследование реакций тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с гидроксидом калия, аминами и гидразином. Разработка методов синтеза тиетансодержащих 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

3. Разработка методов синтеза тиетансодержащих солей 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, а также тиетансодержащих 8-гидразино- и 8-илиденгидразинопроизводных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

4. Установление строения, изучение спектральных характеристик и других физико-химических свойств впервые синтезированных производных 2-[3-метилксантинил-1]уксусной кислоты.

5. Расчет физико-химических характеристик, токсических рисков и прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ «DataWarrior», «Osiris property explorer» и «PASS Online».

6. Оценка результатов исследования биологической активности впервые синтезированных соединений с целью отбора перспективных молекул.

Научная новизна. Впервые изучено взаимодействие 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина и 3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантина с этиловыми эфирами 2-галогенуксусных кислот, получены этиловые эфиры 8-бром- и 8-морфолинозамещенных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот с хорошими выходами.

Установлено, что взаимодействие этиловых эфиров 8-бром- и 8-морфолинозамещенных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот с перекисью водорода в разных мольных соотношениях в среде ледяной уксусной кислоты приводит к образованию этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)- и 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, а в случае 8-морфолинозамещенных этиловых эфиров - этилового эфира 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты.

Исследованы реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 8-бром- и 8-морфолинозамещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот с гидроксидом калия в водной и водно-спиртовой среде. Установлено, что гидролиз этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты, содержащих тиетановый и тиетаноксидный циклы, в водно-спиртовой среде сопровождается замещением атома брома по 8 положению с образованием 2-[3-метил-8-этоксиксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый и тиетан-1-оксидный циклы. В случае этилового эфира 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты протекает элиминирование тиетан-1,1-диоксидного цикла, и образуется 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусная кислота. Гидролиз этиловых эфиров 2-[3-метил-8-морфолиноксантинил-1]уксусной кислоты, содержащих тиетановый и тиетан-1-оксидный циклы, приводит к образованию соответствующих кислот.

Показано, что в результате взаимодействия 8-этокси- и 8-морфолинозамещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый и тиетан-1-оксидный циклы, и 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты с гидроксидами щелочных металлов и аминами образуются водорастворимые соли.

Впервые исследованы реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с некоторыми N-нуклеофилами. Показано, что взаимодействие с пиперидином и морфолином приводит к замещению атома брома по 8 положению ксантина и образованию тиетансодержащих 8-аминопроизводных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот,

а с гидразингидратом - к образованию тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-гидразино-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, реакциями которых с альдегидами и кетонами синтезированы 8-илиденгидразинопериодические.

Установлено, что тиетансодержащие 2-[8-арилметиленгидразино-3-метилксантинил-1]уксусные кислоты существуют в виде *E*-изомеров относительно азометиновой связи C=N.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования разработаны методы синтеза новых рядов биологически активных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот: тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот; солей тиетансодержащих 2-[3-метил-8-этоксиксантинил-1]уксусных и 2-[3-метил-8-морфолиноксантинил-1]уксусных кислот; солей 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты; тиетансодержащих 8-амино-, 8-гидразино- и 8-илиденгидразинопериодических этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

Синтезировано 68 неописанных ранее в литературе соединений, из них фармакологический скрининг прошли: 54 соединения на наличие антикоагулянтной, 52 соединения на наличие антиагрегантной и 26 соединений на наличие антиоксидантной активности, а также по 6 соединений на наличие антидепрессивной и противовоспалительной активности. Среди синтезированных соединений выявлены перспективные для дальнейшего углубленного изучения: этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**51**) и этиловый эфир 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**52**), проявляющие антиагрегантные свойства, 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислота (**11**), циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**30**), этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**51**) и этиловый эфир 2-[8-(2-(4-метокси-бензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**61**), проявляющие антиоксидантные свойства, а также этиловый эфир 2-[8-бром-7-(1,1-

диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**9**), этиловый эфир 2-[8-гидразино-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**49**) и этиловый эфир 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)ксантинил-1]уксусной кислоты (**69**), проявляющие антидепрессивно-подобные свойства.

Методология и методы исследования. При проведении исследования методологическую основу составили работы отечественных и зарубежных авторов в области синтеза и изучения биологической активности тиетансодержащих гетероциклов и 2-(ксантинил-N)уксусных кислот. Использованы современные методы органического синтеза, выделения и очистки полученных веществ. Строение и чистота синтезированных соединений установлены с помощью тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ, температуры плавления, спектральных методов анализа: ИК-спектроскопии, УФ-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. Вероятность наличия биологической активности, токсических рисков, расчет физико-химических свойств проведен с помощью программ «PASS Online», «Osiris property explorer» и «Data warrior». Фармакологическая активность исследована согласно «Руководству по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [30]. Обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Положения, выносимые на защиту.

- 1) Разработанные методы синтеза тиетансодержащих 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.
- 2) Разработанные методы синтеза 8-этокси- и 8-морфолиносодержащих 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот, 8-этокси- и 8-морфолиносодержащих 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот, 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты и их солей.
- 3) Разработанные методы синтеза тиетансодержащих 8-амино-, 8-гидразино- и 8-илиденгидразинопроизводных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

4) Структуры синтезированных соединений, установленные на основе спектральных данных.

5) Результаты оценки биологической активности впервые синтезированных соединений методами *in silico*, *in vitro* и *in vivo*.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования обеспечивалась использованием современных методов органического синтеза и установления структуры, а также биологическими методами исследования. Результаты исследований биологической активности статистически обработаны.

Апробация результатов работы. Материалы диссертации обсуждены на I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексобразования» (Москва, 2016 г.), на XIX молодежной школе-конференции по органической химии (Санкт-Петербург, 2016г.), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2018 г., 2019 г.), Всероссийской научной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017 г.), II Всероссийской молодежной конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017г.), Международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики» (Уфа, 2019г.).

Внедрение результатов исследования. Представленные в работе методы синтеза новых тиетансодержащих 2-(ксантинил-1)уксусных кислот, спектральные характеристики, результаты изучения их биологической активности используются при проведении научных исследований на кафедрах фармакологии с курсом клинической фармакологии (акт внедрения от 20.02.2020 г.), фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии (акт внедрения от 6.02.2020 г.) и в центральной научно-исследовательской лаборатории (акт внедрения от 11.02.2020 г.) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Разработан лабораторный регламент на производство этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (ЛР 01963597 – 59.01 – 20).

Личный вклад автора заключается в том, что автор является основным исполнителем исследований и написания публикаций по теме диссертации. Данные, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора как на этапах постановки задач и разработки теоретических подходов к их выполнению, так и при получении экспериментального материала (проведении синтезов, доказательстве структуры соединений) и анализе полученных результатов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» (государственная регистрация № 01200707996).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, пункту 1 - исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Публикации по теме диссертации. Основное содержание диссертации изложено в 10 публикациях, из них: 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из них 1 статья в журнале базы данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы описания объектов и методов исследований, обсуждения результатов исследований, экспериментальной химической части, оценки биологической активности синтезированных тиетансодержащих ксантинилуксусных кислот, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Диссертационная работа изложена на 180 страницах, содержит 64 схемы, 16 рисунков, 12 таблиц. Список литературы включает 135 работ, из которых 71 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
2-(КСАНТИНИЛ-N)УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
(обзор литературы)

Ксантины – 3,7-дигидропурин-2,6-дионы – широко распространены в природе, обнаруживаются в растениях, тканях человеческого и животных организмов [12]. Наиболее известными природными представителями ксантинов являются алкалоиды – кофеин, теofilлин и теобромин [93]. Изучение их фармакологических свойств привело к созданию лекарственных препаратов с бронхолитической, психостимулирующей, сосудорасширяющей, спазмолитической активностью [12, 132].

В настоящее время по данным «Thieme Pharmaceutical Substances» [130] известно более 30 фармацевтических субстанций, содержащих фрагмент ксантина и обладающих разнообразной фармакологической активностью (таблица 1.1, приложение 1). Ежегодно в мире регистрируются новые ксантинсодержащие лекарственные препараты, например, в 2019 г. в США одобрен лекарственный препарат Istradefylline для лечения болезни Паркинсона [84].

Разнообразие фармакологических эффектов производных ксантина стимулировало синтез, изучение химических и биологических свойств новых ксантинсодержащих молекул с целью разработки перспективных для применения в медицине биологически активных веществ.

В данном литературном обзоре обобщены сведения по синтезу производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их биологической активности. Методы синтеза 2-(ксантинил-N)уксусных кислот рассмотрены в соответствии с типом протекающих реакций, модифицируемым положением и разделены на: 1) синтез реакциями ксантинов с производными галогенуксусных кислот; 2) другие методы синтеза; 3) реакции производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот. Внутри разделов отдельно рассмотрены реакции по N-7, N-1 и N-3 положениям ксантинового бицикла.

1.1 Синтез 2-(ксантинил-N)уксусных кислот реакциями ксантинов с галогенуксусными кислотами и их производными

Ксантины имеют 3 реакционноспособных NH-центра, что допускает возможность их алкилирования по положениям *N*-3, *N*-7, *N*-1 (по убыванию реакционной способности) (рисунок 1.1).

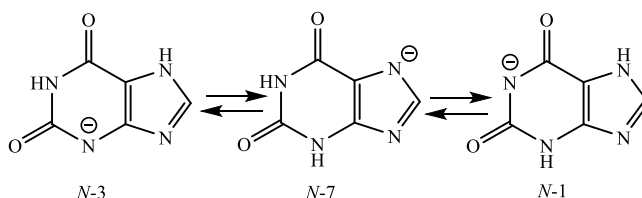
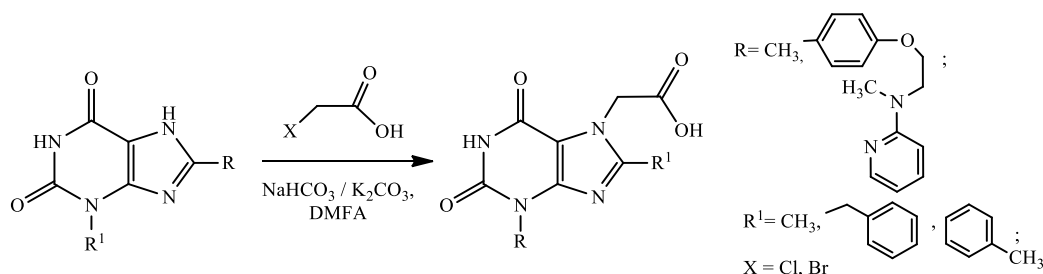


Рисунок 1.1 - Реакционные центры ксантина.

Большинство работ по синтезу 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных посвящено реакциям алкилирования NH-ксантинов по свободному *N*-7, *N*-3 или *N*-1 положениям. Следует отметить, что наиболее изученным является алкилирование ксантинов по *N*-7 положению, что связано с доступностью исходных ксантинов. В качестве алкилирующих агентов обычно используют галогенуксусные кислоты, их эфиры или амиды.

Для получения 2-[ксантинил-N]уксусных кислот используют 2-галогенуксусные кислоты. Например, в работах [35, 117, 125] изучены реакции 3-замещенных 8-метилксантинов с галогенуксусными кислотами в среде ДМФА в присутствии карбонатов (схема 1.1). Авторами установлено, что использование эквивалентного количества алкилирующего агента приводит к 2-[8-*R*¹-ксантинил-7]уксусным кислотам с выходом 97.7% [35] и 35.2% [125].

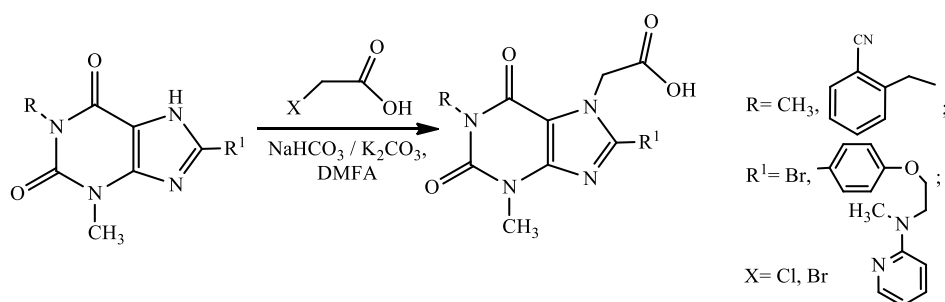
Схема 1.1



При использовании 2-кратного мольного избытка бромуксусной кислоты алкилирование протекает по положению *N*-7 и *N*-1 ксантина. Выход продукта 73.9 % [117]. В работах [64, 117] реакции 1,3-дизамещенных ксантинов с

галогенуксусными кислотами также проводили в ДМФА в присутствии карбонатов. Реакции 8-бромтеофиллина с галогенуксусными кислотами проводили в присутствии гидрокарбоната натрия при кипячении реагентов 1.5-2 ч, что привело к образованию 2-[8-бром-1,3-диметилксантинил-7]уксусной кислоты с выходом 47-60% (схема 1.2) [64]. В работе [117] реакцию проводили в присутствии калия карбоната при 70 °С в течение 5 ч. Выход 2-[8-арил-3-метил-1-(2-цианобензил)ксантинил-7]уксусной кислоты составил 57.9 % (схема 1.2).

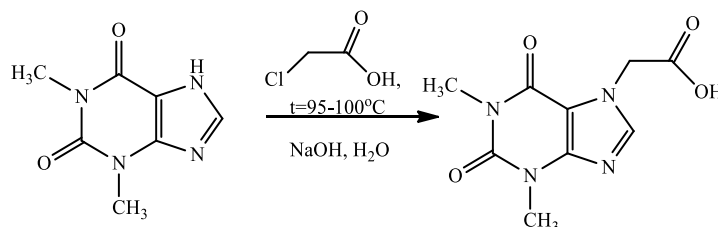
Схема 1.2



Алкилирование галогенуксусными кислотами можно проводить в среде ДМФА и в отсутствие агента основного характера. Например, реакции 1,3-диалкилксантинов с бромуксусной кислотой в ДМФА также привели к образованию 2-[8-R-1,3-диалкилксантинил-7]уксусных кислот с выходами до 59% [116, 121, 126].

Реакции 1,3-дизамещенных ксантинов с галогенуксусными кислотами можно проводить в водной среде. Например, авторами статьи [114] рассмотрена реакция теофиллина с хлоруксусной кислотой в водном растворе щелочи. 2-[Теофиллинил-7]уксусная кислота образуется с выходом 85% (схема 1.3).

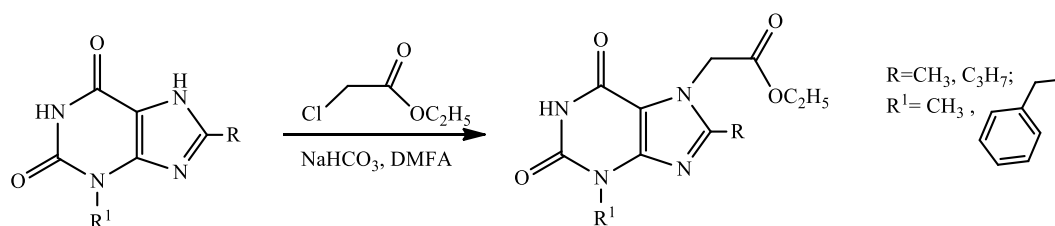
Схема 1.3



Эфиры галогенуксусных кислот – это часто используемые реагенты для синтеза эфиров 2-[ксантинил-N]уксусных кислот. Наибольшее количество работ также посвящено алкилированию положения N-7 ксантина.

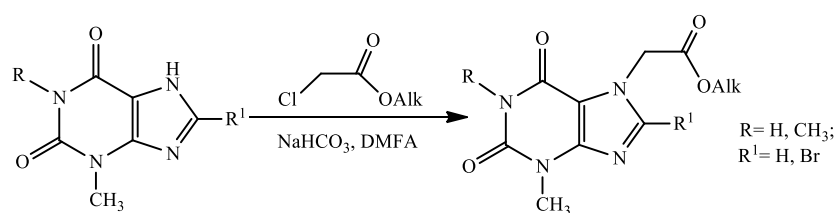
В случае свободных *N*-1 и *N*-7 положений ксантина алкилирование протекает по положению *N*-7 ксантина. Например, 8-алкил-3-метилксантины [49] реагируют с этилхлорацетатом в ДМФА в присутствии натрия гидрокарбоната при кипячении с образованием этиловых эфиров 2-[ксантинил-7]уксусных кислот с почти количественным выходом до 92% (схема 1.4). Аналогичным образом синтезированы *n*-пропиловые эфиры 2-[8-алкил-3-бензилксантинил-7]уксусных кислот с выходами более 71% [3, 15, 118].

Схема 1.4



Метилвый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый и пентильный эфиры 1,8-дизамещенных и 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-7]уксусных кислот получены при кипячении исходных ксантинов с соответствующими хлоруксусными эфирами в течение 1 – 6 ч (схема 1.5) [34, 53, 85]. Выходы эфиров варьируют от 52 до 90%.

Схема 1.5

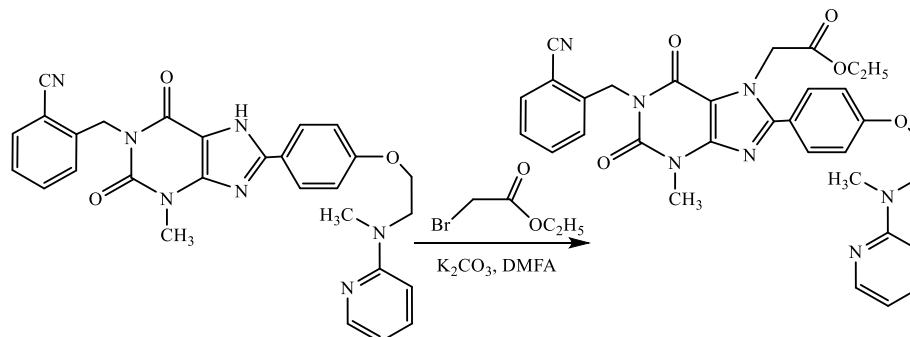


Введение дополнительного NH-реакционного центра (фрагмента бензиламина) в 8 положении ксантина не влияет на направление реакции алкилирования ксантина [10]. В тех же условиях, что и в рассмотренных ранее статьях [15, 85, 118], синтезировали этиловый эфир 2-[8-бензиламино-3-метилксантинил-7]уксусной кислоты с выходом 70%.

Наличие объемных заместителей в положении 8 ксантина не приводит к уменьшению выхода продуктов алкилирования положения *N*-7. Например, реакция 3-метил-8-(4-(2-(метил(пиридилил-2)амино)этокси)фенил)-1-(2-циано-

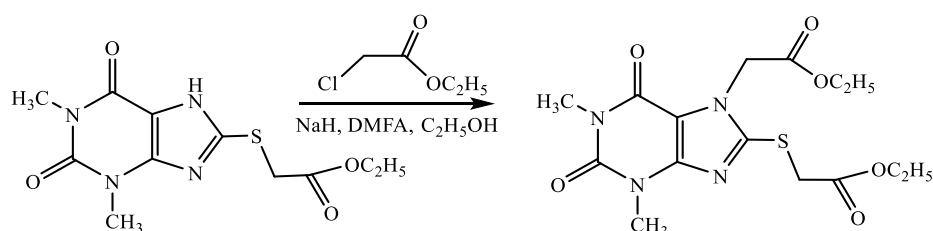
бензил)ксантина с этилбромацетатом в присутствии безводного карбоната калия при 80°C в течение 5 ч привела к образованию соответствующего эфира с выходом 85% (схема 1.6) [117].

Схема 1.6



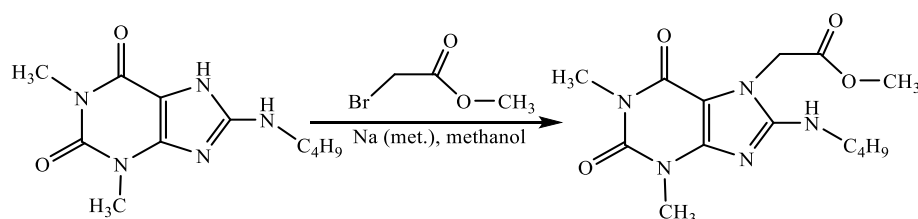
Реакцию 8-этоксикарбонилметилсульфанилтеофиллина с этилхлорацетатом проводили в ДМФА в присутствии гидрида натрия при температуре 40 °С 30 мин (схема 1.7) [88]. Этиловый эфир 2-[8-этоксикарбонилметилтиотеофиллинил-7]уксусной кислоты получили с выходом 88%.

Схема 1.7



Алкилирование ксантинов эфирами галогенуксусных кислот проводят также в среде метанола в присутствии метилата натрия, получаемого *in situ* [112]. В результате синтезирован метиловый эфир 2-[8-бутиламинотеофиллинил-7]уксусной кислоты с выходом 72% (схема 1.8).

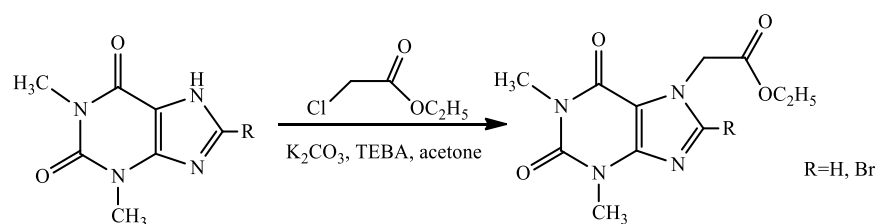
Схема 1.8



Имеются примеры применения катализаторов межфазного переноса в синтезе эфиров 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты. Например, в работах [67, 68,

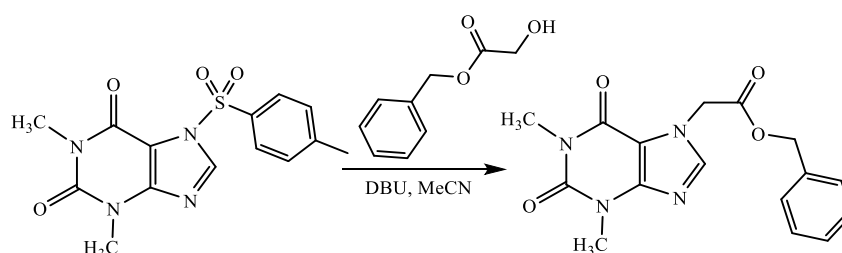
120] реакции 8-замещенных теofilлина с этилхлорацетатом проводили в ацетоне в присутствии хлорида ТЕВА и карбоната калия (схема 1.9).

Схема 1.9



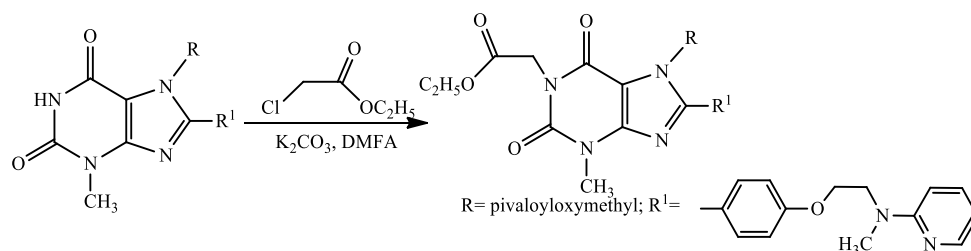
Авторами работы [106] вместо эфиров галогенуксусных кислот предложено использовать эфиры гликолевой кислоты. Например, реакцию тозилтеofilлина с бензиловым эфиром гликолевой кислоты проводят в присутствии DBU в ацетонитриле. Выход эфира 84% (схема 1.10).

Схема 1.10



Работ по синтезу производных 2-[ксантинил-1]уксусных кислоты немного. Например, для алкилирования 3-метилксантинов этилхлорацетатом по положению *N*-1 предварительно вводили пивалоилоксиметильную защитную группу в *N*-7 положение. Реакцию проводили в ДМФА в присутствии карбоната калия. Выход этилового эфира 2-[3-метил-7-*R*¹-8-*R*²-ксантинил-1]уксусной кислоты 60.2% (схема 1.11) [117].

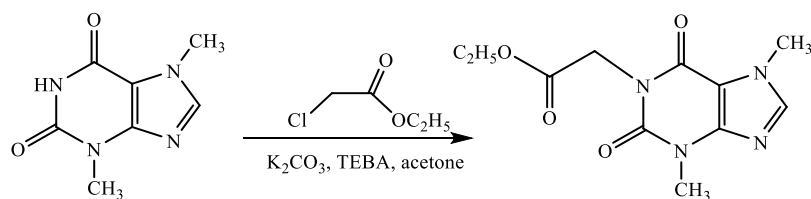
Схема 1.11



Для синтеза этилового эфира 2-[теоброминил-1]уксусной кислоты применяли межфазный катализ. Реакцию проводили при кипячении теобромина с

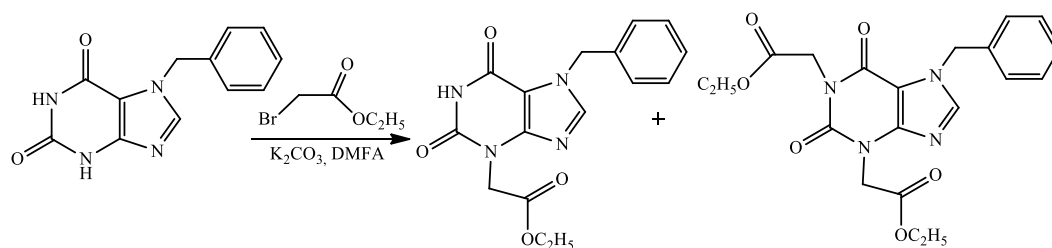
этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии ТЕВА [111]. Выход продукта составил 83% (схема 1.12).

Схема 1.12

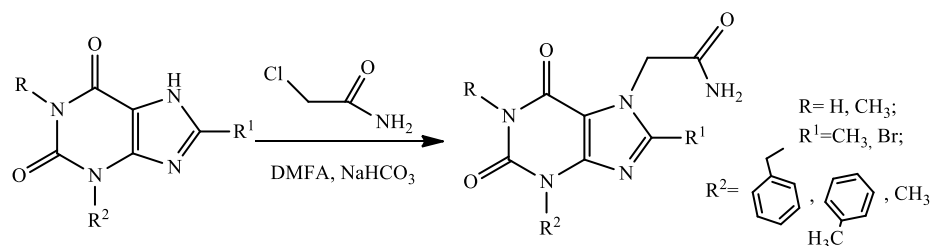


В статье [73] продемонстрировано алкилирование положения N-3 ксантина. Реакция 7-бензилксантина с этилбромацетатом в присутствии карбоната калия в ДМФА привела к образованию 2-[7-бензилксантинил-3]уксусной кислоты и небольшому количеству продукта диалкилирования в процентном соотношении 83.4 : 16.6 (схема 1.13). Положение заместителей подтверждено данными ЯМР ^{13}C спектроскопии.

Схема 1.13

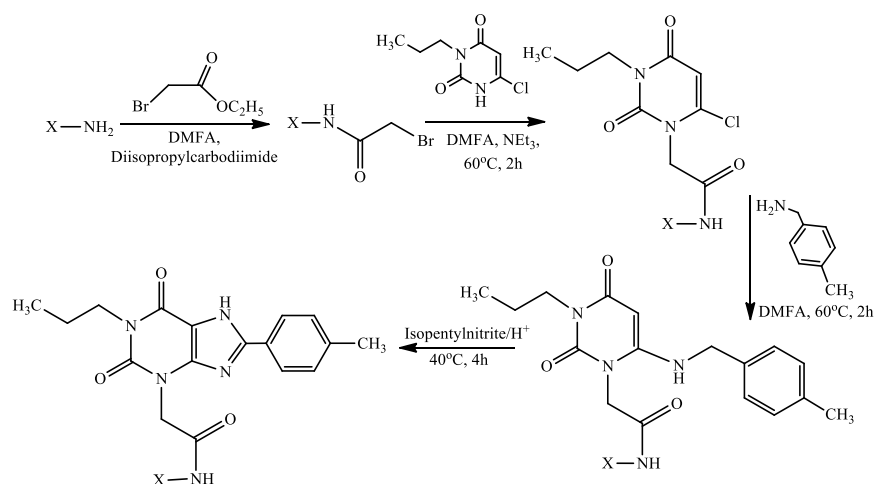


Для синтеза амидов 2-[ксантинил-7]уксусных кислот использовали хлорацетамид [35, 55, 125]. Реакции проводили в ДМФА в присутствии гидрокарбоната натрия при кипячении 0.4 – 2 ч. В результате синтезированы амиды 2-[3-бензил-8-метилксантинил-7]уксусной [35], 2-[3-(4-метилфенил)-8-метилксантинил-7]уксусной [125] и 2-[8-бром-3-метилксантинил-7]уксусной кислот [55] с выходами более 74% (схема 1.14).



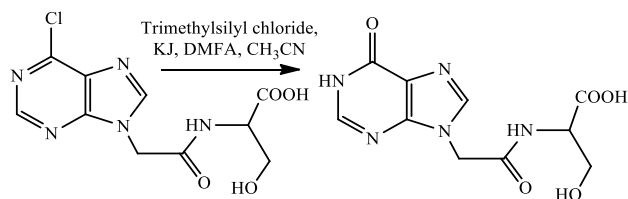
1.2 Другие способы синтеза 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных

Авторами статей [86, 91] предложен новый подход к получению производных 2-[ксантинил-3]уксусных кислот, содержащих остаток ацетамида в положении *N*-3, основанный на поэтапной сборке ксантинового бицикла на подложке – амидной смоле Ринка (схема 1.15). На первом этапе реакции этилбромацетата с аминогруппой подложки синтезировали бромацетамид, дальнейшим взаимодействием которого с хлорурацилом, бензиламином и изопентилнитритом синтезирован амид 2-[1-пропил-8-(4-метилфенил)ксантинил-3]уксусной кислоты. Продукт выделен после обработки трифторуксусной кислотой.



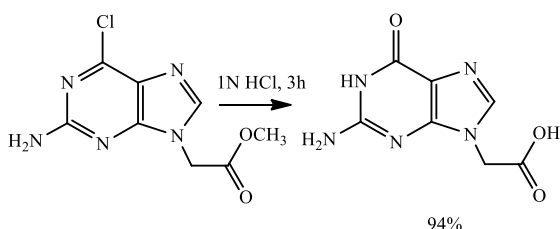
Для получения производных 2-[гипоксантинил-9]уксусной кислоты предложен метод, основанный на нуклеофильном замещении атома хлора на гидроксигруппу в 6 положении 2-[6-хлорпуринил-9]уксусных кислот (схема 1.16) [65].

Схема 1.16



Аналогичный метод синтеза 2-[3-аминогипоксантинил-9]уксусной кислоты предложен в работе [65]. Метилловый эфир 2-[2-амино-6-хлорпуринил-9]уксусной кислоты кипятили с кислотой хлористоводородной, и наряду с гидролизом сложноэфирной группы наблюдалось замещение хлора на гидроксигруппу (схема 1.17).

Схема 1.17



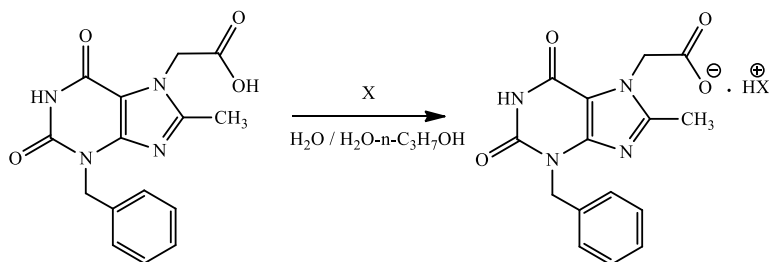
1.3 Реакции 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных

2-[Ксантинил-N]уксусные кислоты и их производные могут вступать в широкий круг реакций как по остатку уксусной кислоты, так и по ксантиновому бициклу. В данном разделе представлены реакции по карбоксильной группе - образования солей, эфиров, амидов, а также реакции гидролиза по сложноэфирному остатку. Интерес представляют также реакции 2-[8-бромксантинил-N]уксусных кислот с нуклеофилами.

1.3.1 Реакции 2-(ксантинил-N)уксусных кислот

В ряде работ [27, 39, 63, 87] широко освещается синтез солей 2-[ксантинил-N]уксусных кислот. Например, при нагревании 2-[3-бензил-8-метилксантинил-7]уксусной кислоты [35, 118] с аминами в воде или смешанных растворителях получены аммониевые соли с хорошими выходами (схема 1.18).

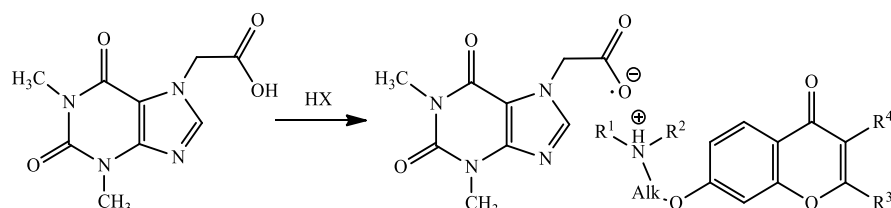
Схема 1.18



X	w, %	X	w, %	X	w, %
NH ₃	92%		84,4%		89,3 %
	89.6%		89%		69,1%
NH(C ₂ H ₅) ₂	87,4 %		91,2%	-	-

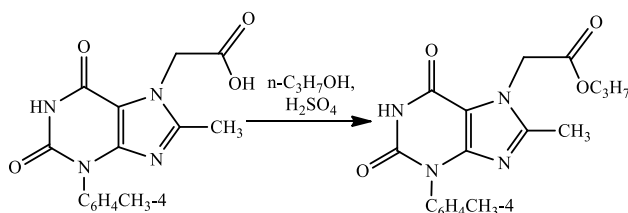
Авторами патента [66] изучены методы получения солей 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты с оксохроменилоксиалкиламинами (схема 1.19). Соли получены с выходом около 90% при нагревании 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты с соответствующим аминоксифлавоном в воде, этаноле, изопропаноле или метаноле, а также сплавлением исходной кислоты с диметиламиноэтоксифлавоном.

Схема 1.19



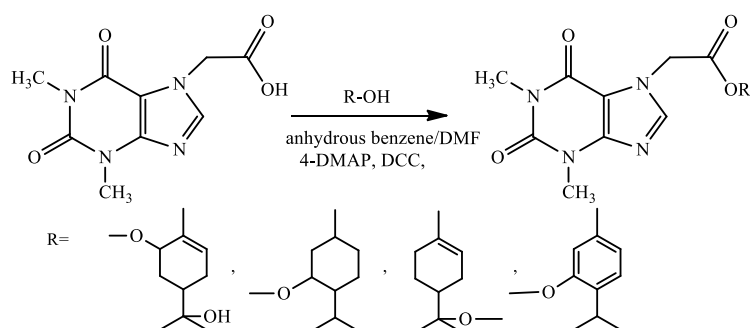
Реакции образования сложных эфиров широко применяются в синтезе потенциально биологически активных веществ. Для синтеза эфиров 2-[ксантинирил-N]уксусных кислот применяют реакции 2-[ксантинирил-N]уксусных кислот со спиртами в присутствии катализаторов, реакции с алкилгалогенидами, а также реакции хлорангидридов 2-[ксантинирил-N]уксусных кислот со спиртами.

Например, реакцией 2-[3-(4-метилфенил)-8-метилксантинирил-7]уксусной кислоты с пропанолом-1 в присутствии серной кислоты [125] получен пропиловый эфир с выходом 75% (схема 1.20). В случае 2-[3-бензил-8-метилксантинирил-7]уксусной кислоты выход составил 71% [118].



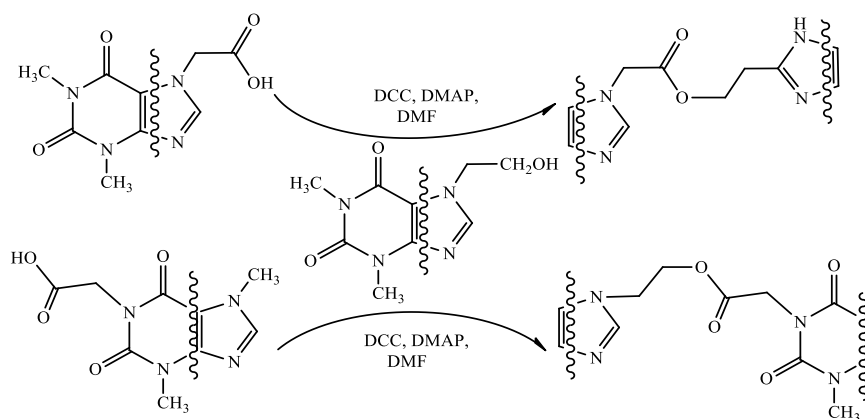
Для синтеза монотерпеновых эфиров 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты в качестве катализаторов применяют DMAP и DCC. Реакции 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты с монотерпеноидами проводят в бензоле или ДМФА [121]. Выходы продуктов 40-59% (схема 1.21).

Схема 1.21



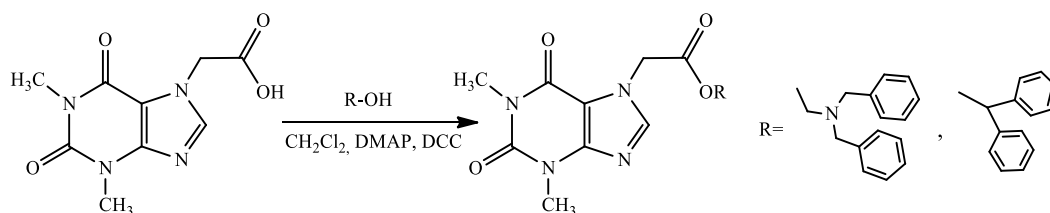
В аналогичных условиях проводят реакции 2-[теофиллинил-7]уксусной или 2-[теоброминил-1]уксусной кислот с 7-(2-гидроксиэтил-1)теофиллином. Эфиры получены с выходом более 41% (схема 1.22) [124].

Схема 1.22



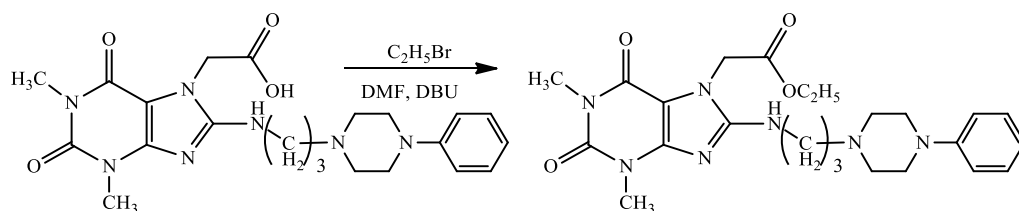
2-[Теофиллинил-7]уксусная кислота реагирует с дибензиламиноэтанолом или дифенилметанолом в дихлорметане в присутствии DMAP и DCC (схема 1.23) [122].

Схема 1.23



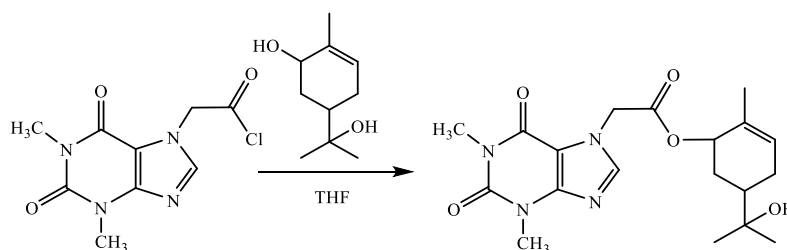
Алкилирование 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты бромэтаном в присутствии катализатора DBU приводит к этиловому эфиру 2-[8-(3-(4-фенил-1-пиперазинил)пропиламино)теофиллинил-7]уксусной с выходом 63% (схема 1.24) [120].

Схема 1.24

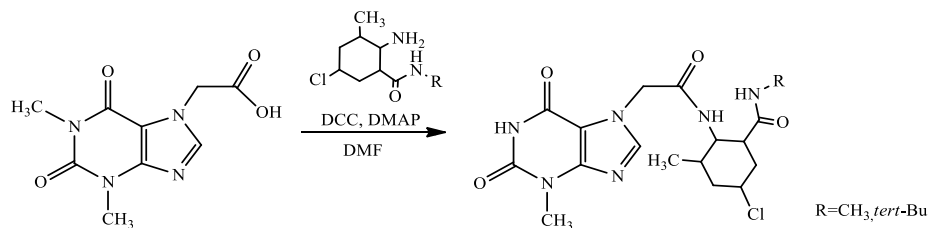


Эфиры 2-(ксантини́л)уксусных кислот можно получить реакцией хлорангидрида соответствующей кислоты с соберолом в присутствии триэтиламина в тетрагидрофуране [129]. Перемешивание реакционной смеси при температуре 1°C в течение 12 ч привело к образованию эфира с выходом 59% (схема 1.25).

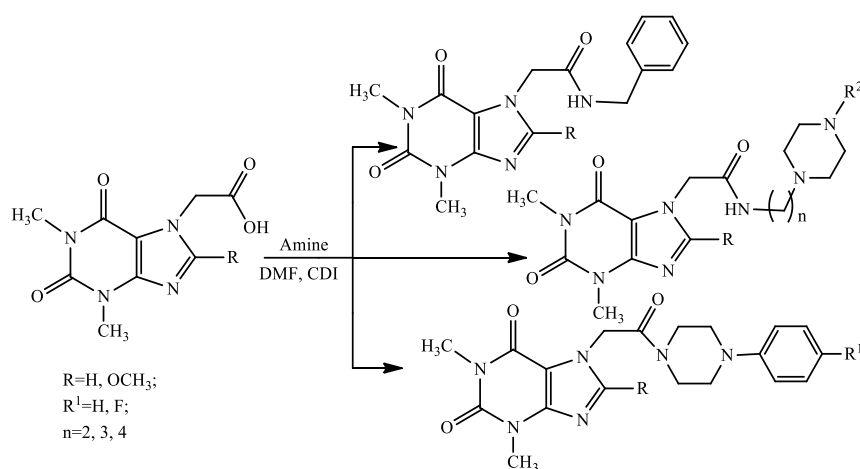
Схема 1.25



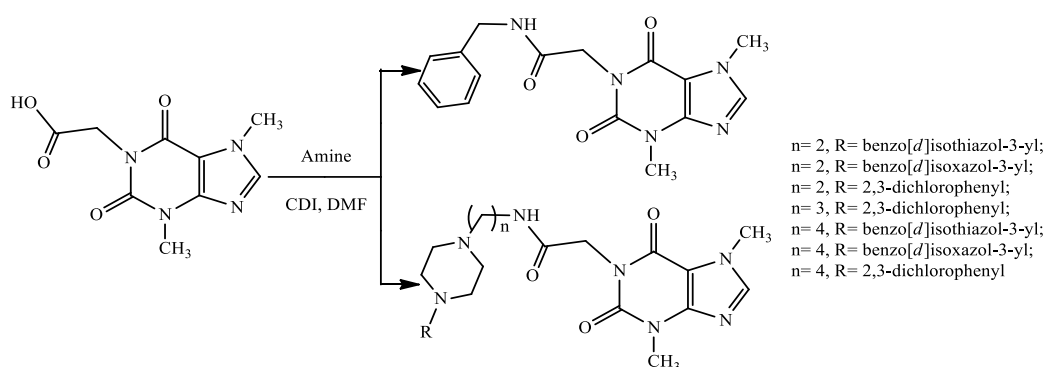
Ацетамидная группа часто встречается в структуре лекарственных средств. Ксантини́луksусные кислоты подвергают ами́нолизу в основном в присутствии катализаторов. Например, 2-[теофилли́нил-7]уксусная кислота реагирует с 2-амино-5-хлор-3-метилбензамидами [114] в присутствии катализаторов DCC и DMAP. Ацетамиды получены с выходами 43 – 45% (схема 1.26).



Реакции 2-[теофиллинил-7]- [67] и 2-[8-метокситеофиллинил-7]уксусных кислот [68] с первичными и вторичными аминами протекают в ДМФА и катализатора CDI (схема 1.27).



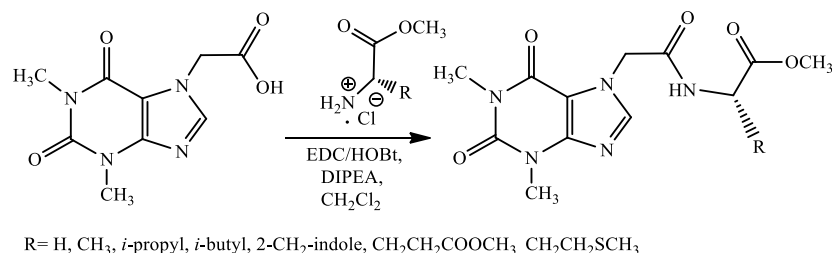
2-[Ксантинил-1]уксусные кислоты подвергаются аминолитису в аналогичных условиях [67, 111]. Выходы амидов 18-75% (схема 1.28).



В качестве аминной компоненты авторами статьи [128] использованы гидрхлориды метиловых эфиров аминокислот. Реакции 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты с аминокислотами проводили при комнатной температуре в дихлорметане с DIPEA и активаторов карбоксильной группы EDCI в сочетании с HOBT

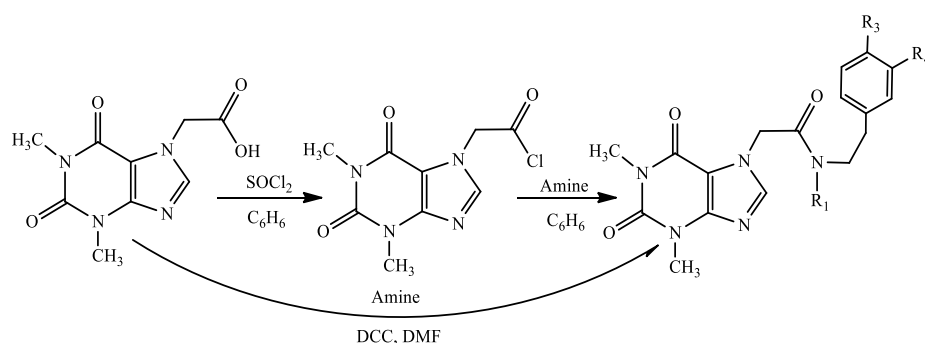
(схема 1.29). Выходы амидов составили 28-96%.

Схема 1.29



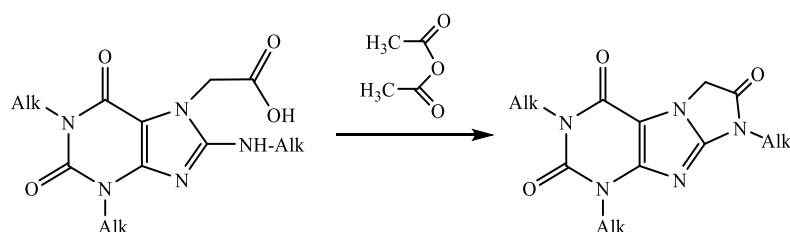
Аминирование через промежуточный хлорангидрид теофиллинил-7-уксусной кислоты изучено в работе [123]. Амиды 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты образуются с большими выходами чем при проведении реакции с использованием катализатора DCC в ДМФА, который, по мнению авторов, влияет на сольватацию исходного соединения (схема 1.30).

Схема 1.30



При наличии в 8-положении 2-[ксантинирил-7]уксусной кислоты аминогруппы под действием уксусного ангидрида протекает внутримолекулярная конденсация с образованием лактамов (схема 1.31) [126].

Схема 1.31



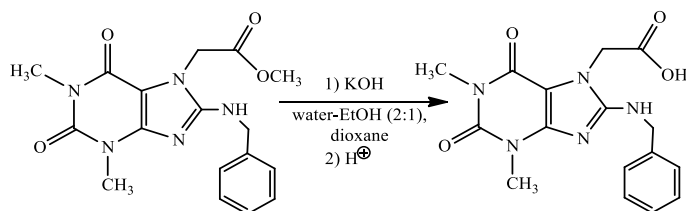
1.3.2 Реакции эфиров и амидов 2-(ксантинирил-N)уксусных кислот

Согласно литературным данным синтезированные эфиры ксантинилуksусных кислот легко подвергаются гидролизу. Как правило, гидролиз протекает под действием щелочей в смеси растворителей: этанол – вода, диоксан – вода или

ацетон – вода.

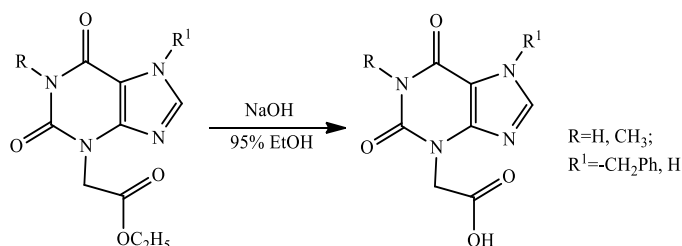
Например, нагреванием метилового эфира уксусной кислоты с гидроксидом калия в водном этаноле (2:1) и диоксане в течение 8 ч получили 2-[8-бензиламинотеофиллинил-7]уксусную кислоту с выходом 36.4% (схема 1.32) [64].

Схема 1.32



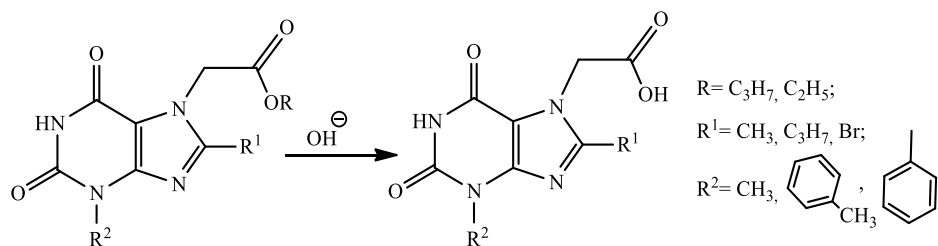
Гидролиз этиловых эфиров 2-[7-бензилксантинил-3]уксусной и 2-[1-метилксантинил-3]уксусной кислот также проводили в среде этанола гидроксидом натрия при нагревании [73]. 2-[Ксантинил-3]уксусные кислоты получены с выходами 98% и 99% соответственно (схема 1.33).

Схема 1.33



Гидролиз сложноэфирной группы проводили в водном растворе щелочи [118, 125]. По такой методике получили 2-[8-метил-3-(4-метилфенил)ксантинил-7]уксусную и 2-[3-бензил-8-пропилксантинил-7]уксусную кислоты. При гидролизе 2-[8-бром-3-метилксантинил-7]уксусной кислоты атом брома в 8 положении сохраняется [115] (схема 1.34).

Схема 1.34



В водно-ацетоновой среде проводили щелочной гидролиз этиловых эфиров 2-[теофиллинил-7]уксусной [68] и 2-[теоброминил-1]уксусной кислот [67]

(схема 1.35).

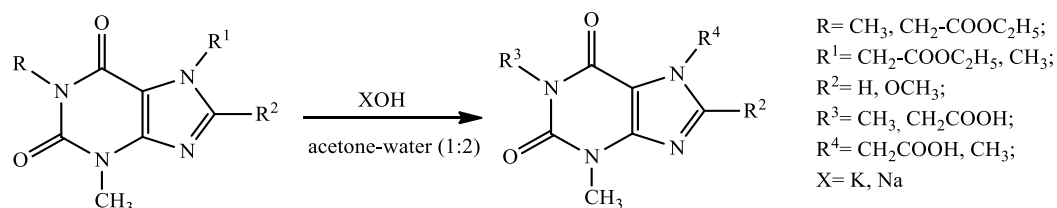


Схема 1.35

В некоторых работах гидролиз сложноэфирной группы сопровождал реакции эфиров 2-[8-бромксантинил-7]уксусных кислот с различными нуклеофилами в присутствии воды. Например, в работе [55] описано взаимодействие метиловых эфиров 2-[8-бромксантинил-7]уксусных кислот с тиомочевинной в концентрированной хлористоводородной кислоте. Наряду с нуклеофильным замещением атома брома на меркаптогруппу идет гидролиз сложноэфирной группы. Подобным образом получили 2-[8-меркаптоксантинил-7]уксусные кислоты с небольшими выходами 31.5% (для $R=\text{H}$) и 35% (для $R=\text{CH}_3$) (схема 1.36).

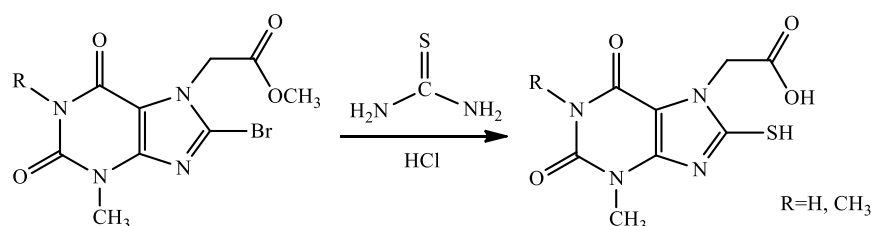


Схема 1.36

Реакции эфиров 2-[8-бромтеофиллинил-7]уксусной кислоты [64, 120] с аминами в водном диоксане также сопровождаются гидролизом. 2-[8-Алкил(циклоалкил-, гетерил-)аминотеофиллинил-7]уксусные кислоты синтезированы с выходами от 15.6 до 71.6% (схема 1.37).

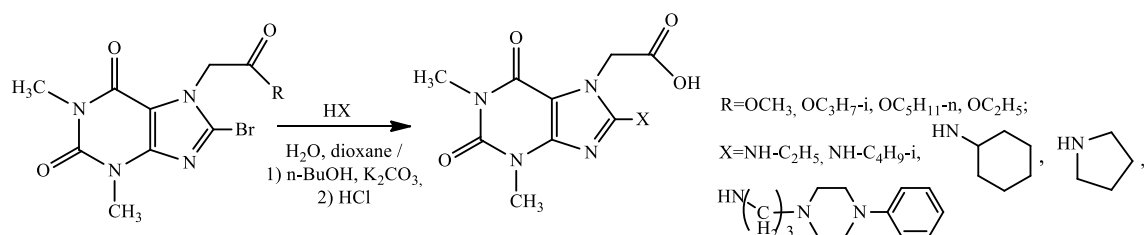


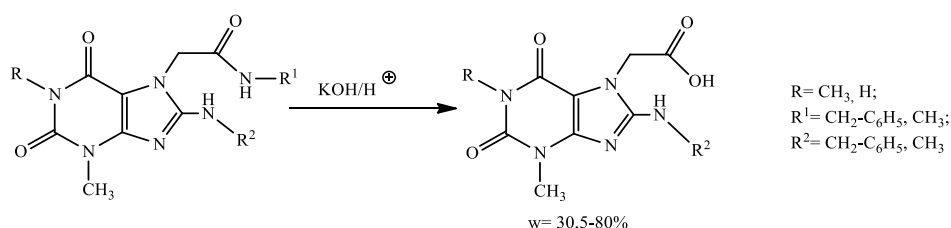
Схема 1.37

Аналогичная реакция проведена авторами статьи [120] между эфиром 2-[8-бромтеофиллинил-7]уксусной кислоты и с 4-(3-аминопропил)-1-

фенилпиперазином в присутствии карбоната калия в *n*-бутаноле. 2-[8-(3-(4-Фенил-1-пиперазинил)пропиламино)теофиллинил-7]уксусная кислота синтезирована с выходом 60% (схема 1.37).

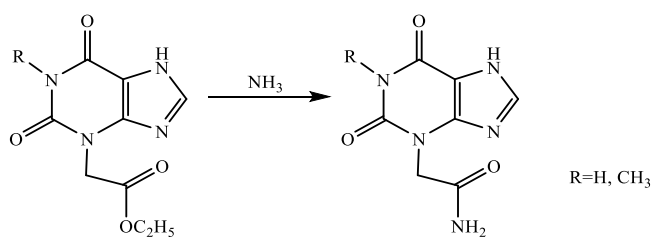
Гидролиз амидов также используется для синтеза 2-[ксантинирил-7]уксусных кислот. Например, в работе [64] гидролиз бензиламида 2-[8-бензиламино-теофиллинил-7]уксусной кислоты проводили калия гидроксидом в водном этаноле (2:1). В статье [53] гидролиз метиламида 2-[8-метиламино-3-метилксантин]уксусной кислоты проводили в кислой среде (схема 1.38).

Схема 1.38



Ряд работ посвящен реакциям эфиров 2-[ксантинирил-*N*]уксусных кислот с аминами и гидразинами. Например, реакциями этиловых эфиров 2-[ксантинирил-3]уксусных кислот [73] с концентрированным раствором аммиака при комнатной температуре в течение 20 – 24 ч синтезированы амиды 2-[ксантинирил-3]уксусных кислот с выходами до 94% (схема 1.39).

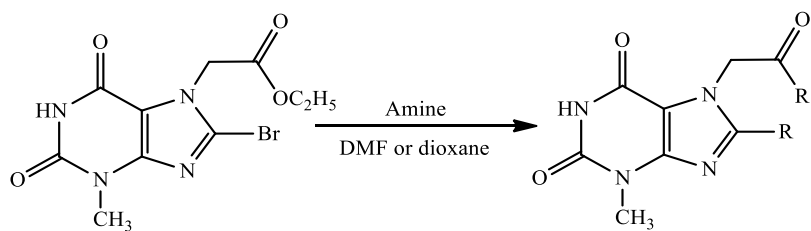
Схема 1.39



В литературе также встречаются реакции эфиров 2-[8-бромксантинирил-7]уксусных кислот с аминами, которые сопровождаются атакой брома в 8 положении [115]. Например, при нагревании этилового эфира 2-[8-бром-3-метилксантинирил-7]уксусной кислоты с пиперидином, анилином или моноэтаноломином в ДМФА или бензиламином в диоксане получены амиды 2-[8-аминоксантинирил-

7]уксусных кислот (схема 1.40).

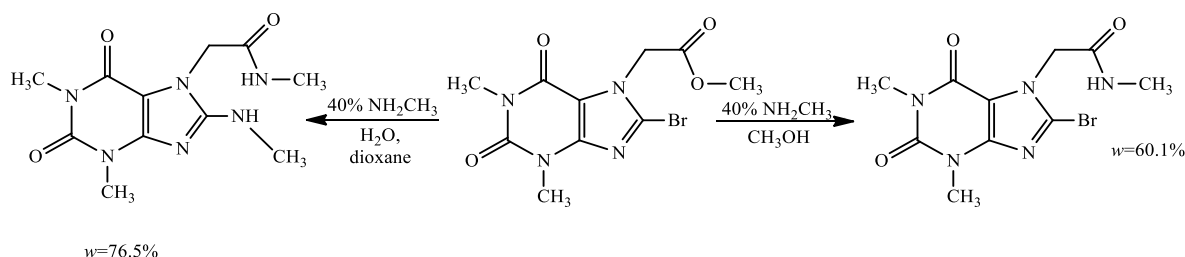
Схема 1.40



R	w, %	R	w, %
	58%		60%
	21%		51%

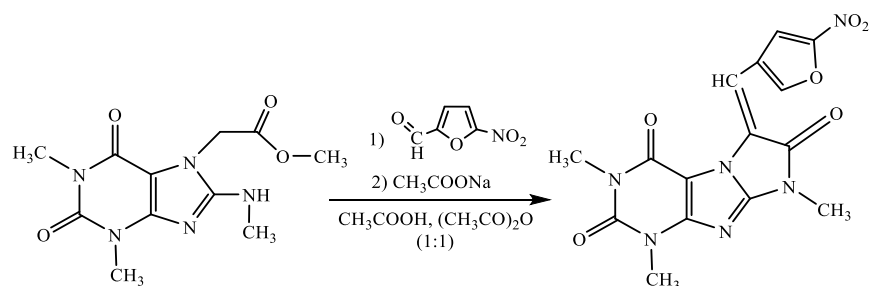
Авторами статьи [53] рассмотрено влияние условий проведения реакции эфира 2-[8-бром-3-метилксантинил-7]уксусной кислоты с 40%-м раствором метиламина на строение образующихся продуктов. При 15-ти минутном кипячении реагентов в среде метанола образуется метиламид 8-бромтеофиллинилуксусной кислоты с выходом 60.1%. Смена растворителя на водный диоксан и увеличение времени кипячения до 1 ч привело к замещению атома брома и образованию метиламида 8-метиламинотеофиллинилуксусной кислоты (схема 1.41).

Схема 1.41



Лактам с выходом 52% получают из метилового эфира 2-[8-метиламино-теофиллинил-7]уксусной кислоты и 5-нитрофурфурола под действием уксусного ангидрида в присутствии безводного ацетата натрия (схема 1.42) [112].

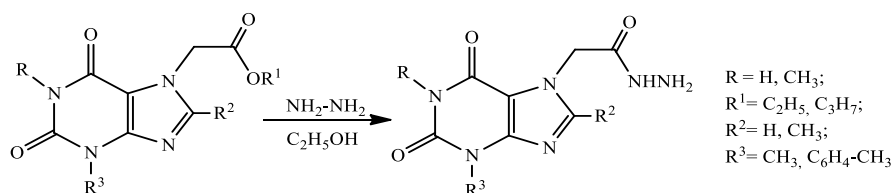
Схема 1.42



Реакции образования гидразидов и гидразонов часто используются для синтеза биологически активных производных ксантина [43]. Гидразинолиз эфиров 2-[ксантинил-N]уксусных кислот в основном протекает в спиртах, а последующими реакциями с карбонильными соединениями получают соответствующие илиденгидразидопроизводные.

Например, реакции эфиров 2-[3-(4-метилфенил)-8-метилксантинил-7]уксусной [125], 2-[3-метилксантинил-7]уксусной [34, 85], 2-[3-бензил-1-метилксантинил-7]уксусной [15], [8-бензиламинотеофиллинил-7]уксусной [2] кислот с гидразингидратом в этаноле приводят к образованию гидразидов с выходом 53.6 – 84% (схема 1.43).

Схема 1.43



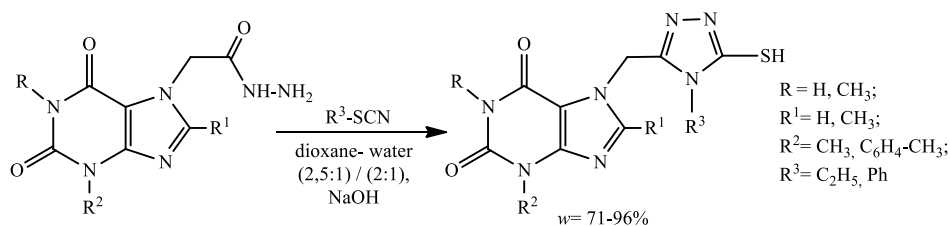
Продолжая исследования по синтезу гидразидов различных ксантинил-7-уксусных кислот, авторы статьи [49] провели реакции этиловых эфиров 2-[8-алкил-3-метилксантинил-7]уксусных кислот с гидразингидратом в изопропанол. Гидразиды 2-[3-метилксантинил-7]уксусных кислот получены с выходом до 92%.

В среде метанола и ДМФА (2:1) провели реакцию метилового эфира 2-[8-бутиламинотеофиллинил-7]уксусной кислоты и гидразингидрата. Гидразид 2-[8-бутиламинотеофиллинил-7]уксусной кислоты получен с выходом 77% [112].

Синтезированные гидразиды 2-[ксантинил-7]уксусных кислот вступают в реакции с этил- или фенилизотиоцианатами [15, 34, 85, 125] с образованием

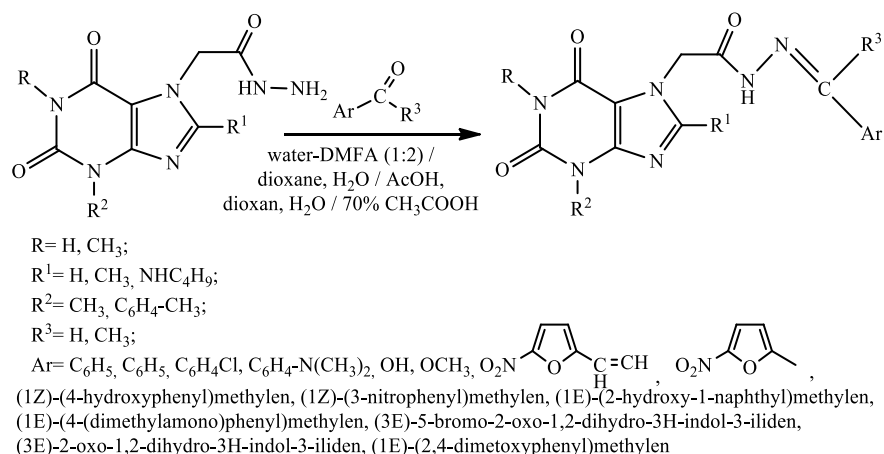
тиосемикарбазидов, внутримолекулярной циклизацией которых получены соответствующие 7-(5-тио-1,2,4-триазолил-3)метилксантины (схема 1.44).

Схема 1.44

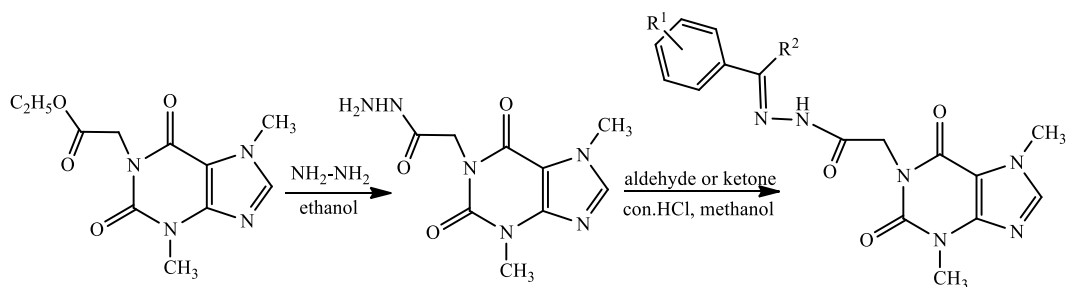


Реакции гидразидов 2-[ксантинил-7]уксусных кислот с ароматическими альдегидами и кетонами проводили в водном диоксане [2, 125], водном диоксане и ледяной уксусной кислоте [112], 70% растворе уксусной кислоты [49] или смеси ДМФА - вода [112]. Выходы илиденгидразидов 72 – 98% (схема 1.45).

Схема 1.45

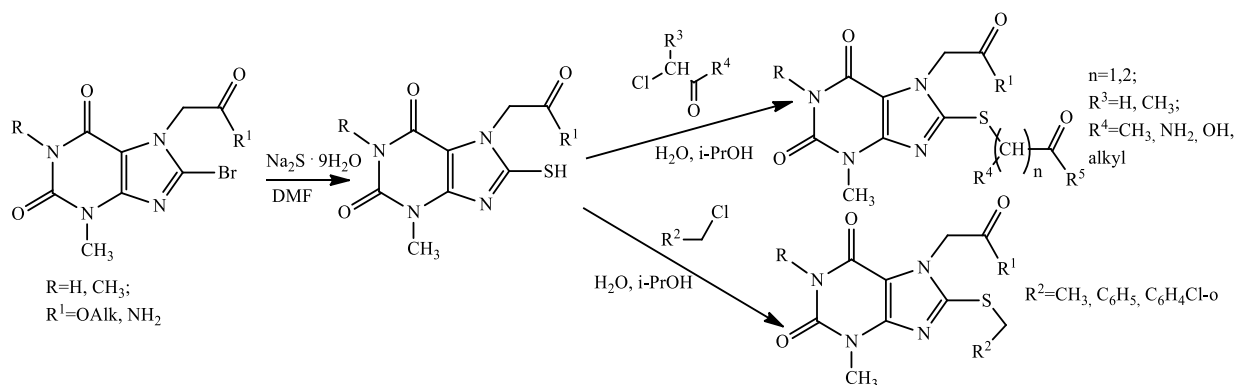


В работе [111] представлен синтез гидразида 2-[3,7-диметилксантинил-1]уксусной кислоты, дальнейшими реакциями которого с карбонильными соединениями в метаноле в присутствии кислоты хлористоводородной синтезированы илиденгидразиды (схема 1.46).

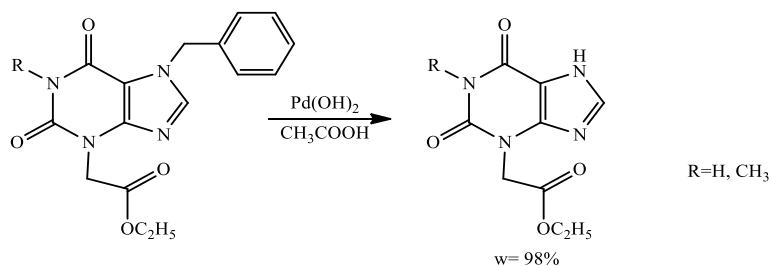


R ¹	R ²	w, %	R ¹	R ²	w, %
H	H	96	<i>p</i> -OH	H	92
H	CH ₃	85	<i>o</i> -NO ₂	H	81
<i>o</i> -OH	H	71	<i>p</i> -NO ₂	H	81

Интерес также представляют реакции эфиров и амидов 2-[8-бромтеофиллин-7]уксусной кислоты с сульфидом натрия в ДМФА, которые приводят к получению 8-тиопроизводных с выходами 25.8 – 66.9%. Синтезированные 8-тиопроизводные легко вступают в реакции алкилирования с получением 8-*S*-замещенных эфиров и амидов 2-[ксантинил-7]уксусных кислот [55] (схема 1.47).



Снятие бензильной защитной группы каталитическим гидрированием палладием на угле этилового эфира 2-[7-бензилксантинил-3]уксусной кислоты использовали для синтеза эфиров 7-*NH*-ксантинил-3-уксусных кислот [73] (схема 1.48).



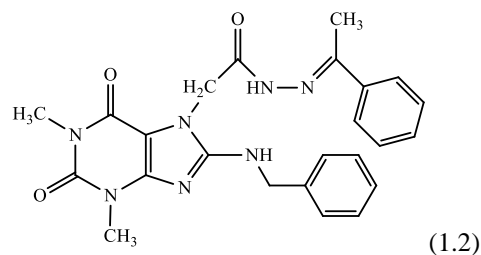
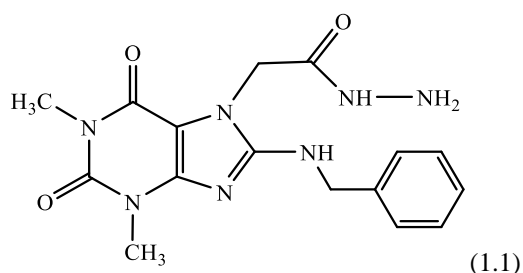
1.4 Биологическая активность производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот

Среди современных гетероциклических лекарственных средств значимое место занимают производные ксантина, проявляющие кардиотоническую, психостимулирующую (кофеин-бензоат натрия), бронходилатирующую (ацефиллин, дипрофиллин, аминофиллин, апо-оксифиллин), вазодилатирующую (пентоксифиллин, ксантинола никотинат), сосудорасширяющую (протеобромин, пропентофиллин) активность. Не менее известны препараты пентоксифиллин и ксантинола никотинат, применяемые в терапии тромбофлебитов и при нарушениях мозгового кровообращения. Поэтому поиску новых биологически активных производных ксантина, в том числе, среди ксантинилуксусных кислот посвящено много публикаций.

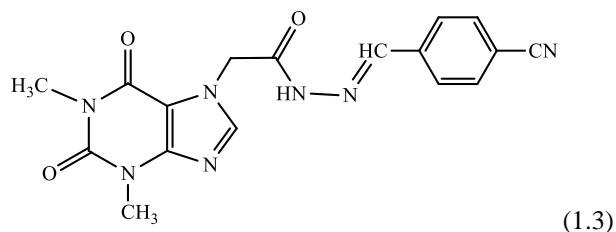
Производные ксантинилуксусных кислот обладают антиоксидантной, противовоспалительной, анальгетической, противомикробной и психотропной активностью.

Антиоксидантную активность проявляют, в основном, гидразиды 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты. Например, гидразид 2-[8-бензиламинотеофиллинил-7]уксусной кислоты (1.1) [70, 104] и его (1-фенилэтилиден)производное (1.2) [2] в тестах *in vitro* моделирования нитропруссидного стресса, ингибирования супероксид-радикала, ингибирования аутоокисления адреналина в адренохром (препараты сравнения тиотриазолин и эмоксипин) и ингибирования окислительной модификации белка (препараты сравнения тиотриазолин и АЦЦ) показали антиоксидантную активность, превышающую препараты сравнения. Также оба соединения в тесте ингибирования окисления белка, вызванного реактивом

Фентона, показали высокие антиоксидантные свойства в сравнении с дибунолом, а в тесте перекисного окисления липидов превосходили по эффекту эмоксипин [104].



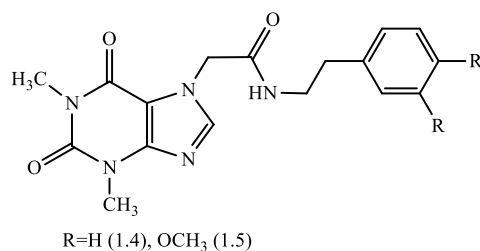
4-Цианобензилиденгидразид 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты (1.3) проявляет антиоксидантные свойства, превышающие эффект теофиллина и аскорбиновой кислоты [108].



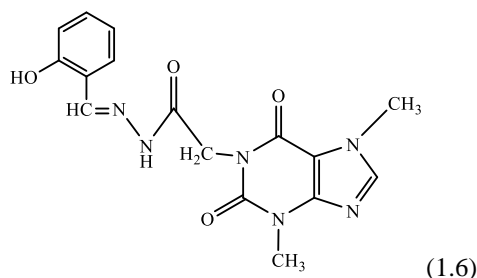
Также *in vitro* антиоксидантные свойства проявила аммониевая соль 2-[3-бензил-8-метилксантинил-7]уксусной кислоты на модели фотоиндуцированного окисления нитропрусида [109].

Антигипоксическая активность обнаружена у амидов и гидразидов 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты. Например, антигипоксический эффект гидразида 2-[8-бензиламинотеофиллинил-7]уксусной кислоты (1.1) в тесте условной реакции пассивного избегания на крысах в дозе 1 мг/кг превысил эффект пираретама в дозе 250 мг/кг на 200%, а в дозе 10 мг/кг - на 565% [10]. Гипоксический тест на крысах также показал положительные результаты: эффект от введения соединения в дозе 1 мг/кг превысил на 40%, а в дозе 10 мг/кг - на 200% эффект от введения пираретама в дозе 250 мг/кг.

Авторы работы [123] отмечают увеличение выживаемости мышей в условиях респираторной гипоксии при введении амидов теофиллинилуксусных кислот 1.4 и 1.5 в дозах 1/10 и 1/20 от LD₅₀, при меньшей токсичности в сравнении с теофиллином.

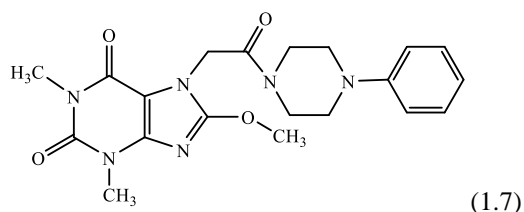


Анальгетическая и противовоспалительная активность. Авторами статьи [111] изучена анальгетическая активность гидразидов и гидразонов 2-[ксантинил-1]уксусных кислот. В тесте «уксусные корчи» на мышах анальгетическая активность (2-гидроксибензилиден)гидразида 1.6 в дозах 100, 50, 25, 10, 1 мг/кг в 4.5 раза превысила активность ацетилсалициловой кислоты в дозах 100, 50, 30 мг/кг.

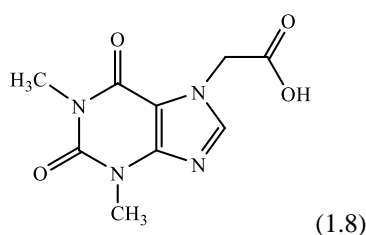


Принимая во внимание, что современные НПВС по большей части имеют гетероциклическую или ароматическую структуру, в работе [68] исследовали анальгетическую активность амида 1.7, который в тесте «корчи» (вызванные фенилбензохиноном) в дозах 10, 5, 2.5 мг/кг в 10 раз превышает эффект ацетилсалициловой кислоты в дозах 100, 50, 30 мг/кг, а также в тесте «модель отека, индуцированного каррагинином» в дозе 50 мг/кг превышает противовоспалительную активность кетопрофена в 16 раз [69].

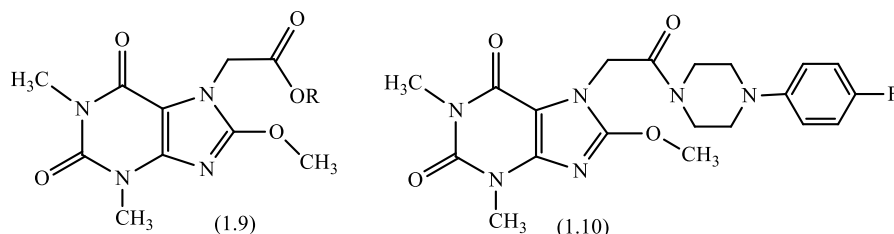
При введении зимозана для создания перитонита в эксперименте соединение 1.7 в дозе 50 мг/кг снижает проницаемость сосудистой стенки с 77.3% до 63.0%, тогда как препарат сравнения индометацин в дозе 50 мг/кг увеличивает проницаемость до 79.5% [69]. Инфильтрация нейтрофилов в тех же условиях уменьшилась с 73.4% до 54.6%, а для препарата сравнения увеличилась до 84.6%.



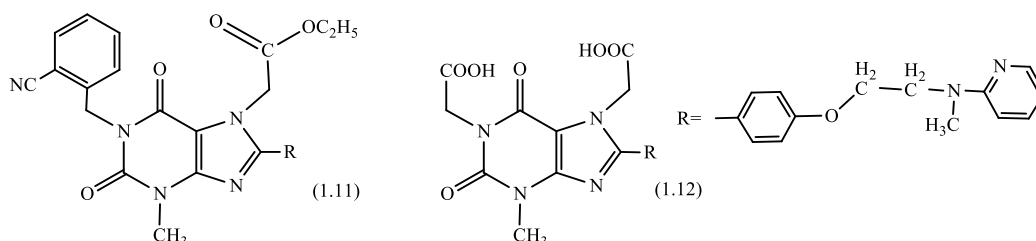
2-[Теофиллинил-7]уксусная кислота (1.8) в формалиновом тесте проявила высокие антиноцицептивные свойства [135]. В сравнении с индометацином она активнее снижает проницаемость сосудов, лучше ингибирует инфильтрацию нейтрофилов. Кислота 1.8 ингибирует фосфодиэстеразу на 81.4%, а теофиллин на 69.3%.



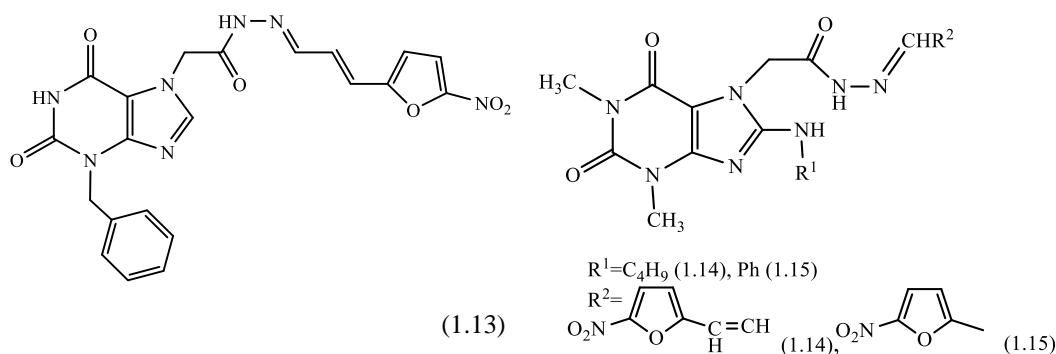
Эфиры и амиды 2-[8-метокситеофиллинил-7]уксусной кислоты 1.9, 1.10 снижают проницаемость сосудистой стенки, ингибируют инфильтрацию нейтрофилов или выработку α -ФНО (фактор некроза опухоли) в плазме крыс [69].



Влияние на липидный обмен. В работе [117] изучено влияние этиловых эфиров 2-[3-метил-8-R-1-(2-цианобензил)ксантинил-7]уксусной кислоты (1.11) и 2,2'-[3-метил-8-R-ксантинил-1,7]диацетата (1.12) на синтез триглицеридов в адипоцитах 3T3-L1. Результаты исследования показали перспективность новых молекул для дальнейшего углубленного изучения фармакологической активности.

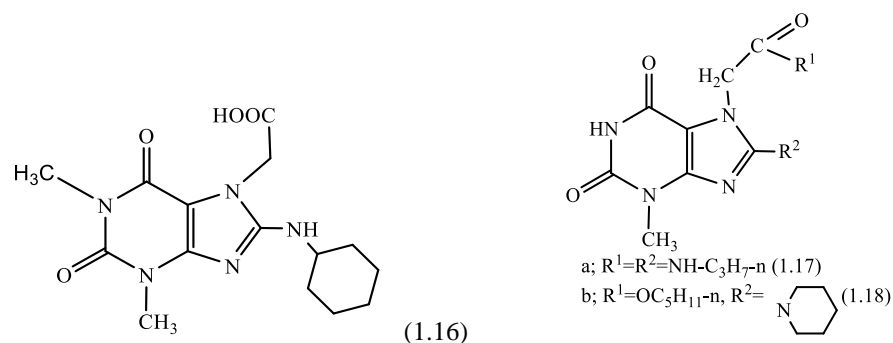


Противомикробную и противогрибковую активность проявляют гидразиды и амиды ксантинилуксусных кислот. Например, 3-(5-нитрофуран-2-ил)проп-2-ен-1-илиден)гидразид 2-[3-бензил-8-метилксантинил-7]уксусной кислоты (1.13) в дозе 3.125 мг/л проявляет бактерицидный эффект в отношении *S. aureus* ATCC 25923 сравнимый с цефтизидимом в дозе 4 мг/л [3].

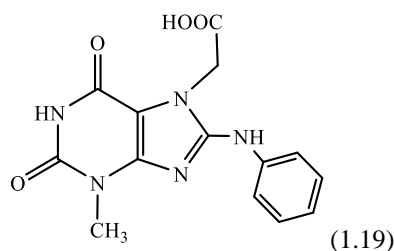


Противомикробную активность проявляют нитрофурилгидразоны 1.14 и 1.15 в дозе 1.0 мг/мл в отношении *S. aureus* и в дозе 250 мг/мл в отношении *Vac. Antracoides* [112].

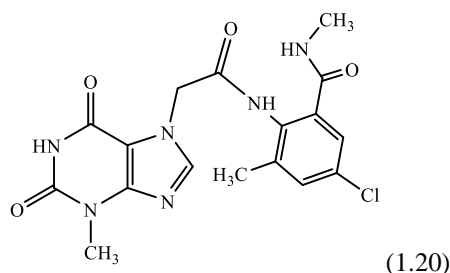
Противомикробная активность в отношении *S. aureus*, *E. coli* и фунгицидная активность в отношении *C. albicans* обнаружена у 8-аминопроизводных 2-[3-метилксантинил-7]уксусных кислот 1.16, эфиров 1.18 и амидов 1.17 [7].



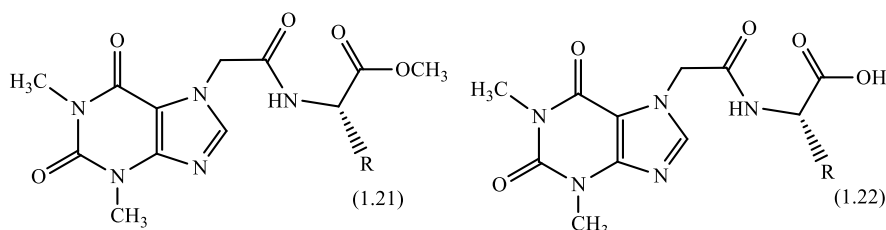
2-[8-Анилино-3-метилксантинил-7]уксусная кислота (1.19) проявляет противогрибковое действие в отношении *Trichophyton mentagrophytes* IMI-124768 в дозе 50 мг/мл [115].



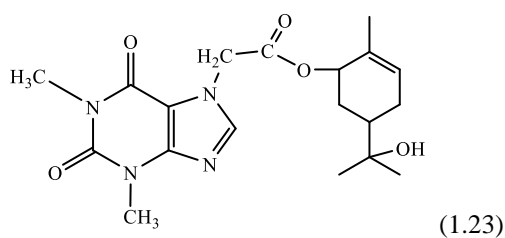
Амид 2-[3-метилксантинил-7]уксусной кислоты (1.20) проявляет фунгицидную активность в отношении патогенных грибов *Botrytis cinerea*, превышающую активность фунгицидного средства карбендазима [114].



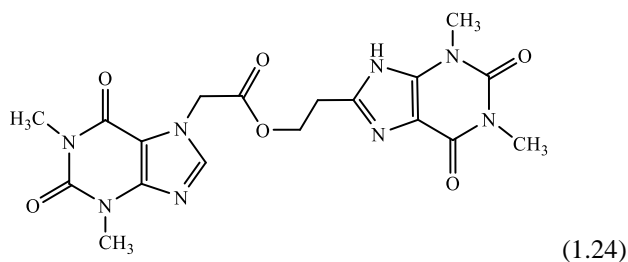
Противотуберкулезная активность амидов 2-[теофиллинил-7]уксусной кислот 1.21, 1.22 превышает эффект препарата сравнения этамбутола гидрохлорида [128].



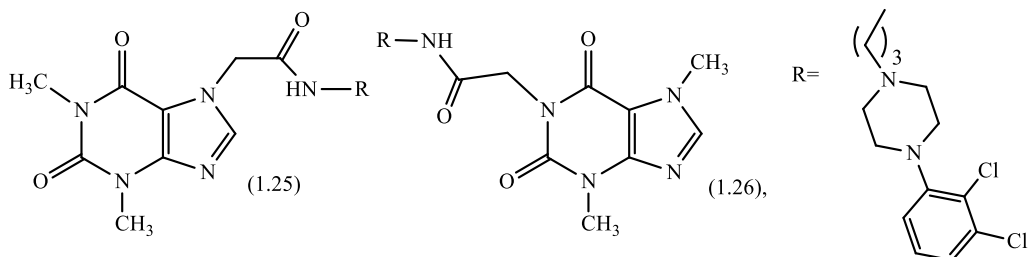
Бронхолитический эффект. По данным патента [129] эфир 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты (1.23) обладает бронхолитической активностью сравнимой с теофиллином.



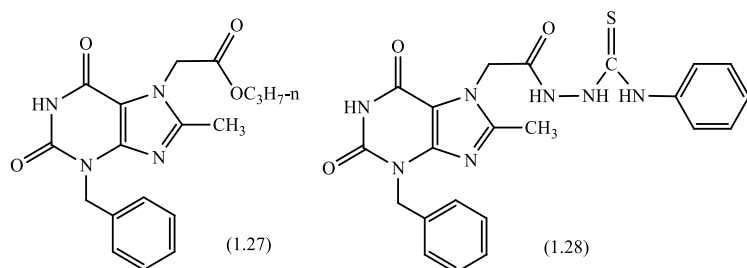
В тесте серотонин- и ацетилхолин-индуцированного спазма на изолированной трахее морских свинок по Кастилло и Бир эфир 1.24 показал бронхолитическую активность, превышающую эффект от аминофиллина [124]. Соединение 1.24, в отличие от препарата сравнения, обладает меньшей токсичностью, не влияет на барбиталовый сон и локомоторную активность.



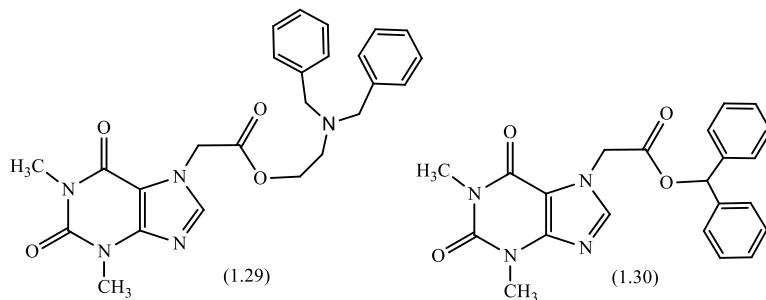
Антидепрессивная активность. Фенилпиперазинилалкиламидамы 1.25, 1.26 обладают сродством к серотонинергическим рецепторам и могут использоваться для коррекции расстройств ЦНС. В сравнении с зипрасидоном соединения проявляют большее сродство к 5-HT₆-рецепторам [67].



Гипогликемическое действие *n*-пропилового эфира 1.27 и тиосемикарбазида 1.28 превосходит метформин [13].

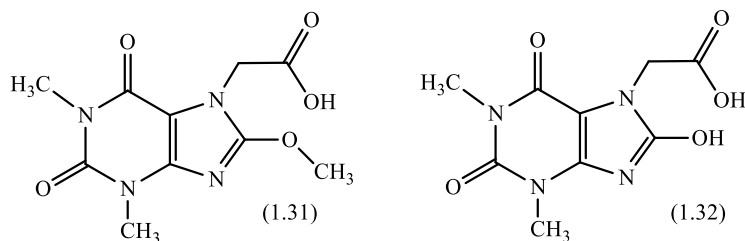


Противоопухолевая активность. Высокой антипролиферативной активностью, сравнимой с мелфаланом, обладают дибензиламиноэтиловый (1.29) и дифенилметилловый эфиры 2-[теофиллинил-7]уксусной кислоты (1.30) [122].



Влияние на пролиферацию клеток и мутагенез. 2-[8-Метокси- (1.31) и 2-[8-окситеофиллинил-7]уксусные кислоты (1.32) в высоких концентрациях

повышали скорость пролиферации кератиноцитов [133]. Оценка мутагенного потенциала кислоты 1.31 в тесте Эймса с использованием штаммов *Salmonella typhimurium TA 100* и *Vibrio harveyi* показала отсутствие у нее мутагенных свойств [89].



1.5 Выводы по главе 1

1. Анализ литературных данных свидетельствует об интенсивной разработке методов синтеза новых производных 2-[ксантинил-N]уксусных кислот и поиске среди них биологически активных соединений.

2. Основными методами синтеза 2-[ксантинил-N]уксусных кислот являются реакции алкилирования ксантинов производными галогенуксусных кислот, а также реакции производных 2-(ксантинил-N)уксусных кислот с различными реагентами.

3. Отсутствие публикаций по синтезу и биологической активности тиеансодержащих 2-[ксантинил-1]уксусных кислот подтверждает актуальность их синтеза с целью поиска среди них биологически активных молекул для создания отечественных лекарственных средств.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования, реактивы, методы, оборудование

Объектами исследования являлись синтезированные нами 8-бром-, 8-амино- и 8-гидразинозамещенные этиловые эфиры 2-[3-метилксантинил-1]уксусной кислоты, содержащие тиетановый, тиетан-1-оксидный и тиетан-1,1-диоксидный циклы.

Для проведения исследований были использованы реактивы различных химических производителей: этилхлорацетат (Acros Organics, США), эпихлоргидрин (ЗАО «Вектор», Россия), коммерчески доступные амины, альдегиды и кетоны.

Использованы растворители производителей АО «Экос 1» (Россия) и АО «База №1 Химреактивов» (Россия).

Для подтверждения строения использовали физические и физико-химические методы анализа.

Температуру плавления и температуру разложения определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP30 (Великобритания), подготовку образцов проводили согласно требованиям ГФ [11].

Чистоту синтезированных веществ и полноту протекания реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» в системах: *a* (хлороформ-этанол, объемное соотношение 9:1), *b* (хлороформ-ацетон, объемное соотношение 9:1), *c* (бензол-метанол-ледяная уксусная кислота, объемное соотношение 11:2:1), *d* (хлороформ-метанол-аммиак, объемное соотношение 9:1:0.1), *e* (хлороформ-метанол, объемное соотношение 5:5), *f* (бутанол-ледяная уксусная кислота-вода, объемное соотношение 4:1:2). Детектирование зон адсорбции проводили в УФ свете (254 нм) или выдерживанием во влажной камере парами йода.

Чистота продуктов реакций анализировалась методом ВЭЖХ на хроматографе LC-20 «Prominence» фирмы Shimadzu (Япония). Хроматографическая колонка из нержавеющей стали размера 150 * 4.6 мм, заполненная обращенно-

фазовым сорбентом Discovery C18 с размером частиц 5 мкм. Объем раствора вводимой пробы 20 мкл, режим элюирования – изократический, скорость потока подвижной фазы 1.0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды очищенной в соотношении 5:5 или 8:2. УФ-детектирование проводили при аналитической длине волны 280 нм. Расчеты проводили по методу внутренней нормировки.

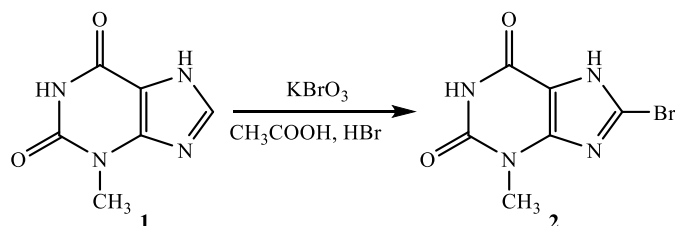
Для подтверждения строения использовали спектрометрию в инфракрасной области, спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях, спектроскопию ядерного магнитного резонанса. ИК спектры соединений сняты на спектрометре «Инфралюм-ФТ-02» (Россия) в дисках с KBr. УФ-спектры соединений сняты на приборе фирмы Shimadzu UV-1800 (Япония) в виде 0.001% и 0.002% растворов в этаноле или хлороформе. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе «Bruker AM-300» (Германия) с рабочей частотой 300 МГц или 500 МГц для прибора «Bruker AM-500» (Германия). Спектры ЯМР ^{13}C - на приборе «Bruker AM-500» (Германия) с рабочей частотой 125.76 МГц. В качестве растворителей использованы дейтерированные хлороформ или ДМСО, в качестве внутренних стандартов – сигналы растворителя или тетраметилсилана.

Для определения особенностей строения и изучения строения соединений были сняты двумерные спектры ЯМР в режимах: COSY (Correlation spectroscopy), HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy), HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy), ROESY (Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy).

2.2 Синтез исходных соединений

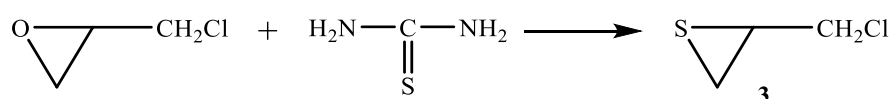
В качестве исходного соединения использован 8-бром-3-метилксантин (**2**), полученный реакцией 3-метилксантина (**1**) с броматом калия в присутствии бромида калия и ледяной уксусной кислоты с выходом 76% [28] (схема 2.1).

Схема 2.1



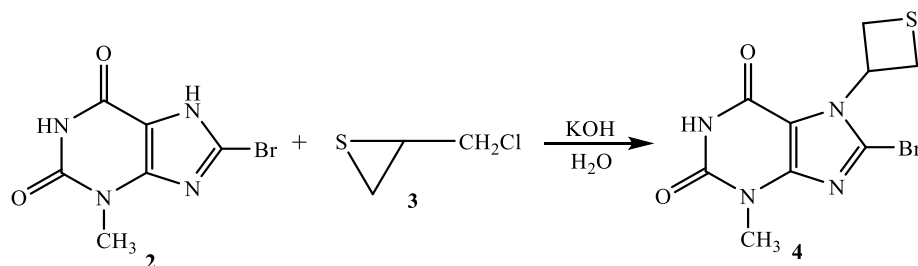
2-Хлорметилтииран (**3**) синтезирован по методике [75] реакцией эпихлоргидрина с тиомочевиной в среде этанола с выходом 45% (схема 2.2).

Схема 2.2



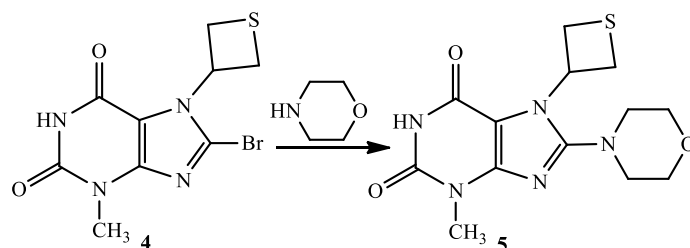
8-Бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (**4**) получен реакцией 8-бром-3-метилксантина (**2**) с 2-хлорметилтиираном (**3**) в щелочной среде с выходом 35% [59, 60] (схема 2.3).

Схема 2.3



Реакцией 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (**4**) с морфолином в среде изобутанола синтезирован 3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантин (**5**) с выходом 89% (схема 2.4).

Схема 2.4



Характеристики синтезированных соединений **2** – **5** соответствуют литературным данным [28, 75].

2.3 Исследование биологической активности

2.3.1 Методика определения антиагрегантной активности

Работа выполнена в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н. Самородова А.В.) в соответствии с рекомендациями "Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ" [30]. Оценку антиагрегантной активности проводили в условиях *in vitro* на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№2 от 17.10.2012). Информированное согласие было получено у всех участников исследования до забора крови.

Исследование на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born [72] на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антиагрегантной активности исследуемых веществ и препаратов сравнения проводили в конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл производства «Технология-Стандарт» (Россия). Проводили оценку максимальной амплитуды агрегации, скорости агрегации, время достижения максимальной амплитуды и дезагрегацию в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период, во время которого происходит активация фосфолипазы. В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (Пентоксифиллин, 20 мг/мл раствор для инъекций, ампулы 5 мл, ОАО «Дальхимфарм», Россия) и ацетилсалициловую кислоту (субстанция-порошок, Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. ЛТД, Китай).

2.3.2 Методика определения антикоагулянтной активности

Работа выполнена в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н. Самородова А.В.) в соответствии с рекомендациями "Руководства по доклиническому

изучению новых фармакологических веществ" [30]. Эксперименты в условиях *in vitro* выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет.

Определение антикоагулянтной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами [30] на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Беларусь). Изучались показатели активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А.Clauss. Определение антикоагулянтной активности исследуемых веществ и препарата сравнения проводили в концентрации 5×10^{-4} г/мл.

В работе использовались реактивы производства "Технология-Стандарт" (г. Барнаул, Россия). Препарат сравнения - гепарин натрия (гепарин натрия, 5000 МЕ/мл раствор для инъекций, ампулы 1 мл, ОАО «Синтез», Россия).

2.3.3 Методика определения антиоксидантной активности

Работа выполнена в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н. Самородова А.В.) в соответствии с рекомендациями "Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ" [30].

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* методом регистрации ХЛ в простых модельных системах, в которых 1) инициировали образование АФК (модель I), 2) реакции ПОЛ (модель II) и 3) генерацию АФК фагоцитами (модель III) [58]. Исследуемые вещества и препарат сравнения аскорбиновую кислоту (субстанция-порошок, Хэбэй Вэлком Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай) добавляли до конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л. Регистрацию свечения проводили на хемилюминометре «ХЛМ-003» (Россия), об интенсивности ХЛ судили по светосумме свечения и активности вспышки.

2.3.4 Методика определения антидепрессивно-подобной активности

Работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н. Никитиной И.Л.).

Антидепрессивно-подобную активность определяли на белых неинбредных половозрелых мышах-самцах массой 25 – 35 г. Эксперименты проведены с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [83], а также Правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ [21, 24].

Антидепрессивно-подобную активность выявляли тремя стандартными фармакологическими методами [30]: тест подвешивания за хвост (TST) [127]; тест принудительного плавания (FST) [57]; тест «открытое поле» (ОП) [4].

Исследуемые вещества *ex tempore* суспендировали с Твин-80 («Ferak», Германия) и разводили изотоническим раствором хлорида натрия для внутрибрюшинного введения животным в дозе эквимольной амитриптилину (10 мг/кг): **9** (15.7 мг/кг), **49** (13.9 мг/кг), **67** (18.6 мг/кг), **69** (19.2 мг/кг), **70** (20.4 мг/кг), **71** (18.2 мг/кг) за 30 мин до проведения тестов. Животные контрольной группы получали эквивалентные количества 0.9% раствора хлорида натрия.

Тест подвешивания за хвост (TST) выполнен по методу Steru L. et al., 1985. Мышь подвешивали за хвост и фиксировали с помощью видеокамеры длительность иммобилизации (неподвижное зависание) в течение 6 мин. Полученное видеоизображение обрабатывали с помощью программы «BrainTest» [32].

Тест принудительного плавания (FST) выполнен в модификации Е.В. Щетинина и др. (1989). Животных помещали в емкость, заполненную водой. Фиксировали все активные попытки животных выбраться из воды и общее время нахождения в состоянии иммобилизации в течение последних 4-х мин из 6 мин после погружения в воду.

Анализ поведения животных осуществляли в течение последних 4-х мин с помощью программы «BrainTest» [32]. О наличии антидепрессивного эффекта судили по снижению индекса депрессивности ИД (соотношение числа коротких периодов иммобилизации к количеству периодов активного плавания) и/или длительности иммобилизации.

Ориентировочно-исследовательскую (ОИА), двигательную активность и эмоциональную тревожность (ЭТ) изучили в тесте «открытое поле». Мышь помещали в середину восьмигранной деревянной установки с отверстиями и в течение 4 мин записывали с помощью видеокамеры. Анализ поведения животных осуществляли в течение последних 4-х мин с помощью программы «BrainTest» [32]. Для оценки влияния на ориентировочно-исследовательскую активность животных (ОИА) суммировали паттерны «норка», «обнюхивание» и «перемещение», на двигательную активность и эмоциональную тревожность (ЭТ) - паттерны «стойка с упором», «стойка», «движение на месте».

Препарат сравнения: amitriptilin (ампулы 10 мг / 2 мл, 10 шт., «Московский эндокринный завод», Россия).

2.3.5 Методика определения противовоспалительной активности

Работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством к.фарм.н. Макаровой Н.Н.).

Противовоспалительную активность соединений определяли на 24 белых неинбредных мышах - самцах массой 20 – 30 г. Исследуемые вещества вводили однократно внутрибрюшинно в виде суспензии с Твином-80 в дозе, эквимолярной дозе препарата сравнения (диклофенак-натрий, 10 мг/кг, Вольтарен, 25 мг/мл раствор для внутривенного введения, Новартис, Швейцария): **48** (11.6 мг/кг), **59** (15.8 мг/кг), **61** (15.4 мг/кг), **62** (14.9 мг/кг), **63** (16.3 мг/кг), **64** (17.3 мг/кг). Контрольная группа получала 0.9% раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве. Через 30 мин после введения исследуемых веществ индуцировали острое воспаление правой лапки мыши путем субплантарного введения под подошвенный апоневроз 0.05 мл 1% раствора формалина [30]. О противовоспалительной активности судили по разнице масс воспаленной (правой) и здоровой (левой) лапок животных через 4 ч после введения формалина.

2.3.6 Методика определения острой токсичности

Острую токсичность (LD₅₀) изучаемых веществ определяли на половозрелых неинбредных мышах – самцах по методу Litchfield J. и Wilcoxon F. [96] в модификации Прозоровского В.Б. [25]. Соединения суспендировали с Твин-80 *ex tempore* и вводили однократно внутрибрюшинно в возрастающих дозах. Наблюдение за животными и учет их гибели проводили в течение 14 суток.

2.4 Статистическая обработка результатов исследований биологической активности

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (Per), для сравнения групп - Н-критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0.05 [62].

2.5 Методы компьютерного прогнозирования физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений

Прогноз биологической активности проводился с помощью компьютерной платформы «PASS Online» [101]. Токсические риски: мутагенность, онкогенность, раздражающее действие и влияние на репродуктивную функцию, а также физико-химические свойства (молекулярная масса, logP, число доноров водорода, число акцепторов водорода, TPSA) определялись в компьютерных программах Osiris property explorer [97] и DataWarrior [102]. Для исследования молекулярных свойств пользовались программой ChemOffice Professional Academic Edition [76].

ГЛАВА 3

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-[3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-1]УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ, ТИЕТАН-1-ОКСИДНЫЙ И ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДНЫЙ ЦИКЛЫ

Большой интерес к синтезу новых производных 7-(тиетанил-3)ксантинов обусловлен их разнообразной фармакологической активностью. Они обладают бронхолитическим, иммуностропным и спазмолитическим [56], противовоспалительным [113], антидепрессивным [42, 43], антиагрегантным [16, 37, 38, 39], гемостатическим [87], антикоагулянтным [63] действием, влияют на систему гемостаза [19, 29, 46].

Как показано в главе 1, среди производных ксантинилуксусных кислот найдены лекарственные средства и перспективные биологически активные молекулы. Однако тиетансодержащие 2-[3-метилксантинил-1]уксусные кислоты не исследованы как в химическом, так и биологическом плане.

В данной главе представлены: 1) результаты исследования реакций 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этиловыми эфирами 2-галогенуксусных кислот; 2) синтез тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот; 3) синтез тиетансодержащих 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот; 4) синтез солей 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот; 5) синтез тиетансодержащих 8-амино- и 8-гидразиномещенных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот; 6) синтез тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-арилметилилиденгидразино-3-метилксантинил-1]уксусных кислот; 7) физико-химические свойства и спектральные характеристики впервые синтезированных соединений.

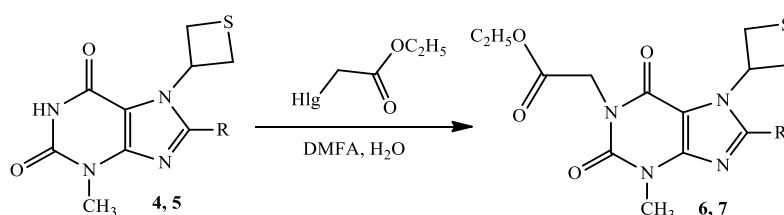
3.1 Синтез тиетансодержащих этиловых эфиров 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот

Согласно данным литературы реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с алкилгалогенидами обычно проводят в среде ДМФА в присутствии водных растворов гидроксида калия [59]. Для синтеза эфиров 2-[3-

метилксантинил-N]уксусных кислот используются реакции ксантинов с галогенуксусными эфирами в среде ДМФА или ацетона в присутствии карбоната калия [67, 117].

Нами впервые изучены реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (**4**) с этиловыми эфирами хлор- и йодуксусных кислот (схема 3.1). Для разработки методики алкилирования исследовано влияние различных факторов (температура, основание и соотношение реагентов) на выход продукта. Результаты оптимизации представлены в таблице 3.1.

Схема 3.1



№	R	Hlg
4, 6	-Br	-Cl, -I
5, 7		-Cl

Установлено, что при перемешивании тиетанилксантина **4** с 1.2-кратным мольным избытком этилового эфира монохлоруксусной кислоты в ДМФА в присутствии водного раствора гидроксида калия при температуре 30°C в течение 12 ч выход этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**6**) составил 74%. По данным ВЭЖХ чистота соединения 90%. Увеличение температуры реакции до 60°C позволило сократить время реакции до 6 ч, однако выход продукта уменьшился до 50%. По-видимому, при увеличении температуры протекает гидролиз сложноэфирной группы как этилового эфира галогенуксусной кислоты, так и самого продукта.

В случае использования в качестве алкилирующего агента этилйодацетата в присутствии водного раствора гидроксида калия при температуре 30°C реакция протекала за 4 ч с выходом эфира **6** 73%.

Замена калия гидроксида на карбонат калия, увеличение мольного избытка этилхлорацетата до 2-кратного и проведение реакции при температуре 50°C позволило получить эфир **6** с выходом 79% за 5 ч. При использовании этилодацетата выход эфира **6** уменьшился до 64%.

Таблица 3.1

Подбор оптимальных условий алкилирования
8-бром-3-метил-(тиетанил-3)ксантина (**4**)

№ Экспери-	Реагент R-Hlg	Растворитель	Основание	Мольное соотношение реагентов 4:R-Hlg :основание	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Cl	ДМФА, вода	КОН	1:1.2:1.2	30	12	74
2	Cl	ДМФА, вода	КОН	1:1.2:1.2	60	6	50
3	I	ДМФА, вода	КОН	1:1.2:1.2	30	4	73
4	Cl	ДМФА, вода	K ₂ CO ₃	1:2:1.2	50	5	79
5	I	ДМФА, вода	K ₂ CO ₃	1:2:1.2	50	2	64

Таким образом, лучшей методикой из представленных является проведение реакции в ДМФА в присутствии водного раствора карбоната калия в случае использования 2-кратного мольного избытка этилхлорацетата [14].

Соединение **6** – белый кристаллический порошок, растворим в хлороформе, ДМФА и низших спиртах при нагревании. Строение соединения **6** подтверждено данными ТСХ, ВЭЖХ, ИК и ЯМР ¹H, ¹³C -спектроскопии.

В ИК-спектре эфира **6** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей трех C=O групп при 1668.3, 1708.8 и 1745.1 см⁻¹ и отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний связи N-H группы в области 3000 см⁻¹.

Наличие этоксикарбонилметильного фрагмента в эфире **6** подтверждается появлением в ЯМР ^1H спектре характерных сигналов: триплета при 1.28 м.д. (CH_2CH_3), квартета при 4.21 м.д. (CH_2CH_3) и синглета при 4.80 м.д. ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C кроме сигналов тиетанового [92] и ксантинового циклов содержит сигналы атомов углерода этоксикарбонилметильного фрагмента при 14.18 (CH_3) м.д., 42.58 ($\text{N}-\text{CH}_2$) м.д., 61.75 (OCH_2) м.д. и 168.09 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) м.д.

С целью однозначного установления строения эфира **6** сняты двумерные спектры НМВС и HSQC. На рисунке 3.1 схематично показано взаимодействие ядер азота ксантинового бицикла с соответствующими ядрами водорода.

По спектру 2D НМВС $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ соединения **6** установлена корреляция между протонами $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ -группы и атомом азота в N-1 положении ксантина, что подтверждает образование N-этоксикарбонилметилпроизводного (рисунок 3.1).

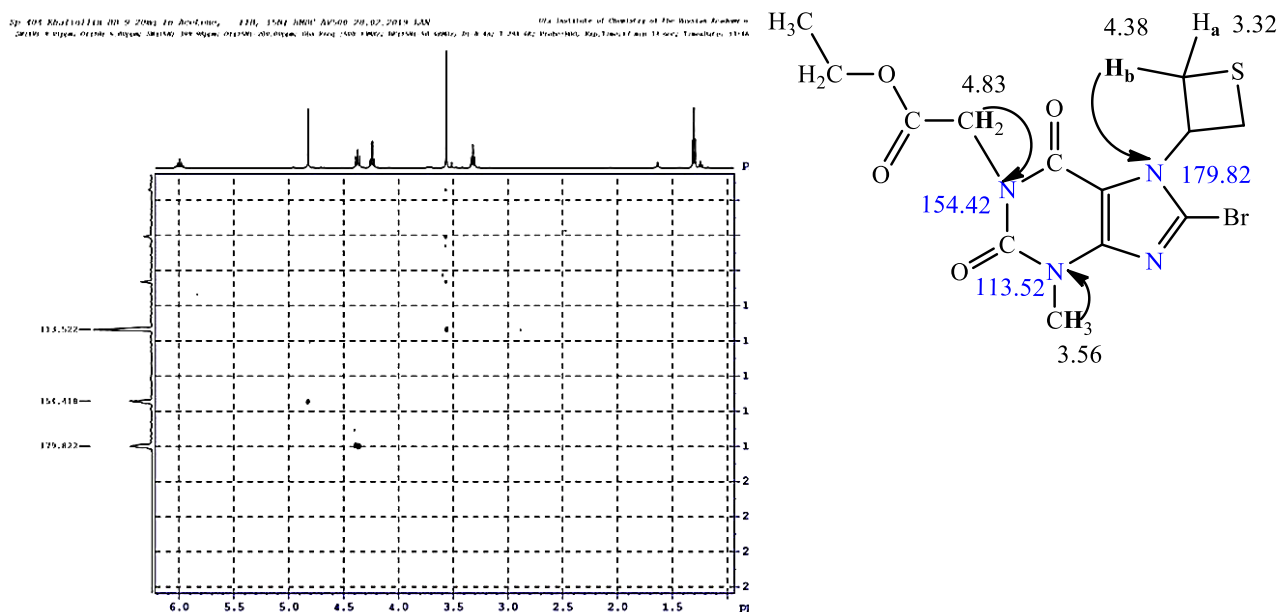


Рисунок 3.1 – Схема $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ НМВС корреляций соединения **6**

Корреляция сигналов протонов с сигналами ядер углерода через 2-3 химические связи, полученная с помощью метода НМВС, представлена на рисунке 3.2.

По спектру 2D НМВС $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ соединения **6** установлена корреляция сигналов протонов $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ -группы этоксикарбонилметильного фрагмента с сигналами ядер С-2 и С-6 углеродов ксантинового бицикла (рисунок 3.3).

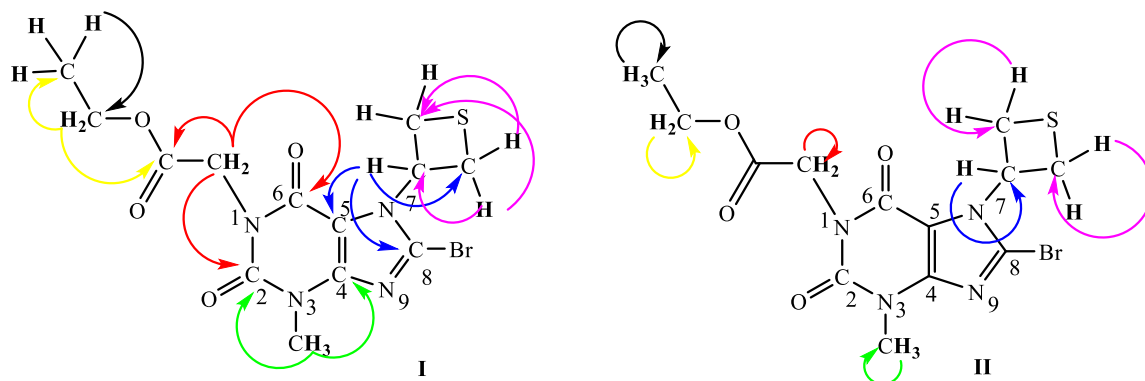


Рисунок 3.2 - Схемы ^1H - ^{13}C HMBC (I) и ^1H - ^{13}C HSQC (II) корреляций соединения **6**

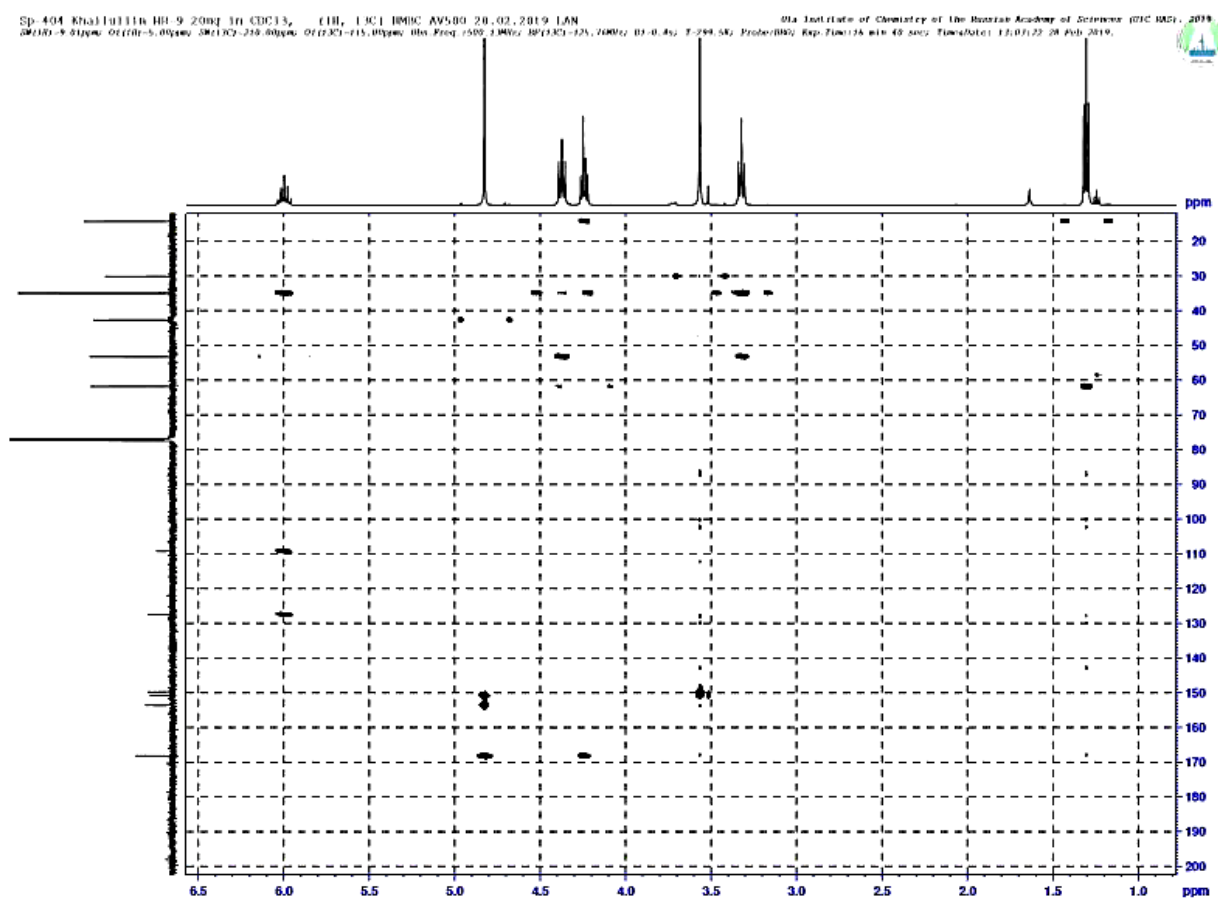


Рисунок 3.3 - Гетероядерные ^1H - ^{13}C HMBC корреляции соединения **6**

По спектру 2D ЯМР HSQC ^1H - ^{13}C соединения **6** установлено соответствие между ядрами углерода и связанными с ними протонами, что также подтверждает строение синтезированного соединения (рисунок 3.4).

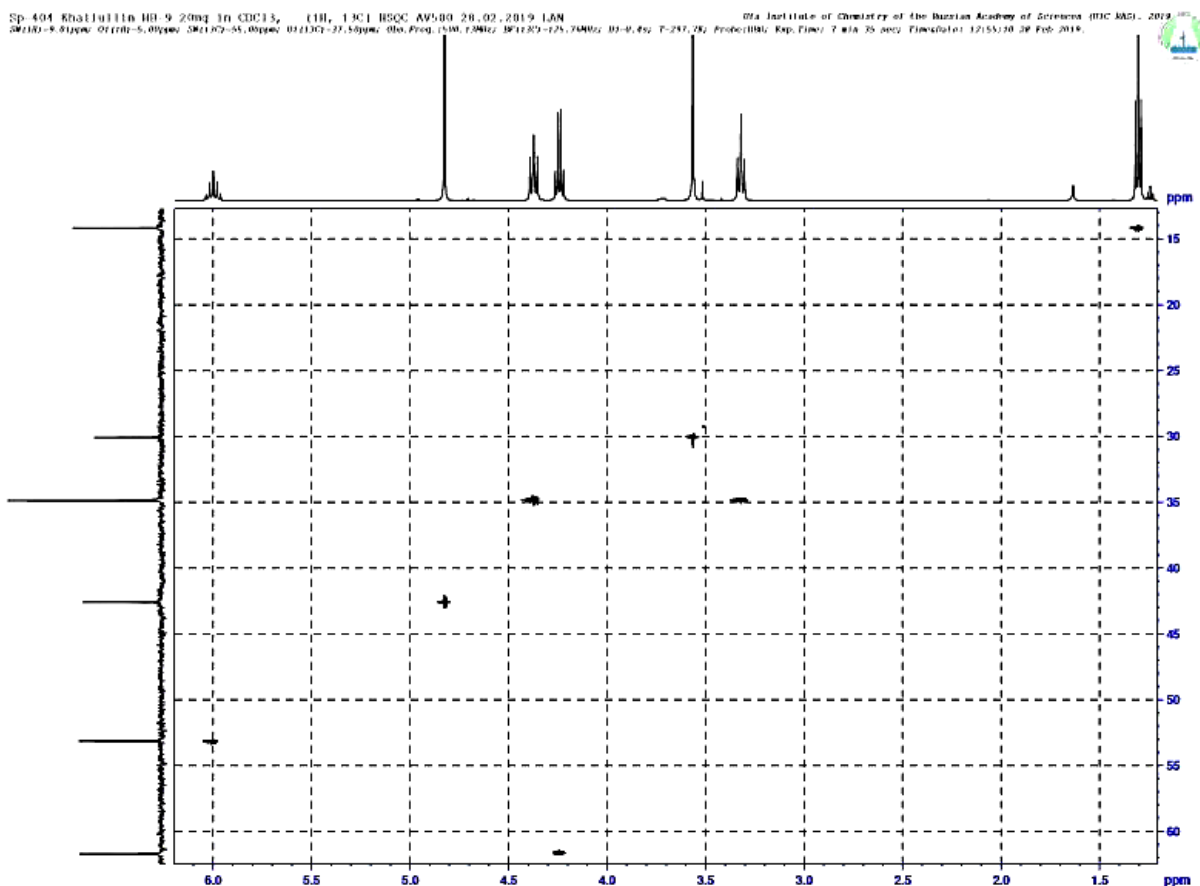


Рисунок 3.4 - Гетероядерные ^1H - ^{13}C HSQC корреляции соединения **6**

Корреляции сигналов протонов с сигналами ядер азота и углерода через 2-3 химические связи, полученные с помощью методов НМВС ^1H - ^{15}N и ^1H - ^{13}C , а также результаты прямого спин-спинового взаимодействия в виде корреляции сигналов ^1H - ^{13}C методом HSQC отображены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Гетероядерные ^1H - ^{15}N и ^1H - ^{13}C корреляции, полученные для сигналов протонов соединения **6**

Атом водорода	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр НМВС ^1H - ^{15}N , δ , м.д.	Спектр НМВС ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.
NCH	5.95-6.04	53.13	-	34.86; 109.11; 127.35	53.13
CH ₂ C=O	4.83	168.09 (CH ₂ C=O)	154.42	150.69; 153.48; 168.09	42.58
CH ₂ SCH ₂	3.29-3.35; 4.34-4.41	34.86	179.82	34.86; 53.13	34.86

Атом водорода	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр НМВС ^1H - ^{15}N , δ , м.д.	Спектр НМВС ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.
CH_2CH_3	4.24 ($J=7.2$ Гц)	61.69 (CH_2CH_3)	-	14.18; 168.09	61.69
N- CH_3	3.56	30.08	113.52	149.66; 150.69	30.08
CH_2CH_3	1.30 ($J=7.2$ Гц)	14.18 (CH_2CH_3)	-	61.69	14.18
-	-	109.11 (C^5)	-	5.95-6.04	-
-	-	127.35 (C^8)	-	5.95-6.04	-
-	-	149.66 (C^4)	-	3.56	-
-	-	150.69 (C^2)	-	3.56; 4.83	-
-	-	153.48 (C^6)	-	4.83	-

Для алкилирования 3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантина (**5**) использовали этилхлорацетат. Реакцию проводили в ДМФА в присутствии гидроксида калия при температуре около 75°C в течение 8 ч. Для ускорения реакции потребовалось добавление катализатора калия йодида (схема 3.1). Эфир 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**7**) получен с выходом 73%. По данным ВЭЖХ чистота соединения составляет 89%. Замена растворителя на ацетонитрил и добавление в качестве катализатора бромид тетрабутиламмония привело к снижению выхода эфира **7** до 20%.

Соединение **7** – белый кристаллический порошок, растворим в хлороформе, в ДМФА и низших спиртах - при нагревании. Строение и чистота соединения **7** подтверждены данными ТСХ, ВЭЖХ, ИК, УФ и ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии.

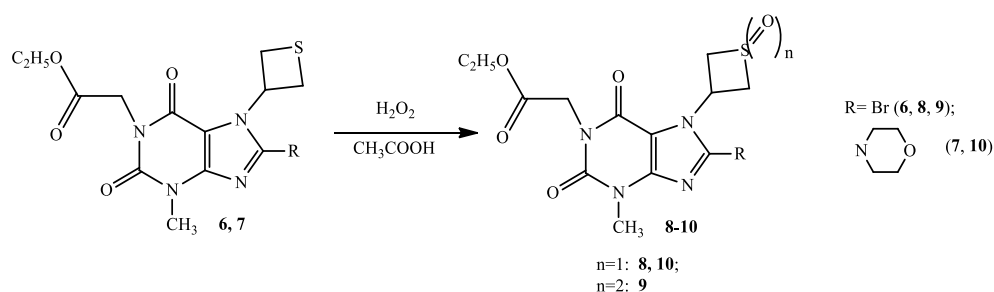
В ИК-спектре эфира **7** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей трех $\text{C}=\text{O}$ групп при 1654.5, 1700.5, 1753.9 cm^{-1} , и отсутствуют

полосы поглощения валентных колебаний связи N-H группы в области 3000 см⁻¹.

Наличие этоксикарбонилметильного фрагмента в эфире **7** подтверждается появлением в ЯМР ¹H спектре характерных сигналов: триплета при 1.29 м.д. (CH₂CH₃), квартета при 4.22 м.д. (CH₂CH₃) и синглета при 4.82 м.д. (CH₂C=O). Спектр ЯМР ¹³C кроме сигналов тиетанового и ксантинового циклов содержит сигналы ядер углерода этоксикарбонилметильного фрагмента при 14.15 (CH₃) м.д., 42.39 (N-CH₂) м.д., 61.48 (OCH₂) м.д. и 168.51 (CH₂C=O) м.д.

Также нами исследованы реакции окисления атома серы соединений **6** и **7** в различных условиях (схема 3.2). Реакциями соединений **6**, **7** с 2-кратным мольным избытком перекиси водорода в среде уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 1.5 ч синтезированы этиловые эфиры 2-[8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**8**), 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислот (**10**) с выходом 80 и 61% соответственно.

Схема 3.2



Для получения сульфонов использовали 5-кратный мольный избыток перекиси водорода и кипячение реагентов в течение 30 мин. Этиловый эфир 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**9**) образуется с выходом 74% (схема 3.2). В случае 8-морфолинопроизводного **7** происходит осмоление реакционной смеси, и образуется неидентифицированная смесь соединений.

Соединения **8** – **10** – белые кристаллические порошки, растворимые в хлороформе, в низших спиртах - при нагревании, нерастворимые в воде. Строение и

чистота соединений **8** – **10** подтверждены методами ТСХ, ИК-, УФ, ЯМР ^1H , ^{13}C –спектроскопии.

В ИК-спектрах синтезированных соединений регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связи $\text{S}=\text{O}$ группы при 1062.5 и 1030.4 cm^{-1} (соединения **8**, **10**) и связи SO_2 -группы при 1139.2 , 1375.0 cm^{-1} (соединение **9**).

В УФ спектрах эфиров **8** и **9** наблюдаются максимумы поглощения около 212 и 284 нм.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **8**, **10** регистрируется смещение мультиплета протона NCH -группы в область слабых полей на 0.5 – 0.6 м.д. по сравнению с аналогичным сигналом в эфирах **6**, **7**, что подтверждает окисление атома серы в тиетановом цикле до сульфоксида (рисунок 3.5). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **8**, **10** регистрируется смещение сигналов атомов углерода $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -группы на 20 м.д. в область слабых полей, а сигнала атома углерода NCH -группы - на 0.6 м.д. в область слабых полей.

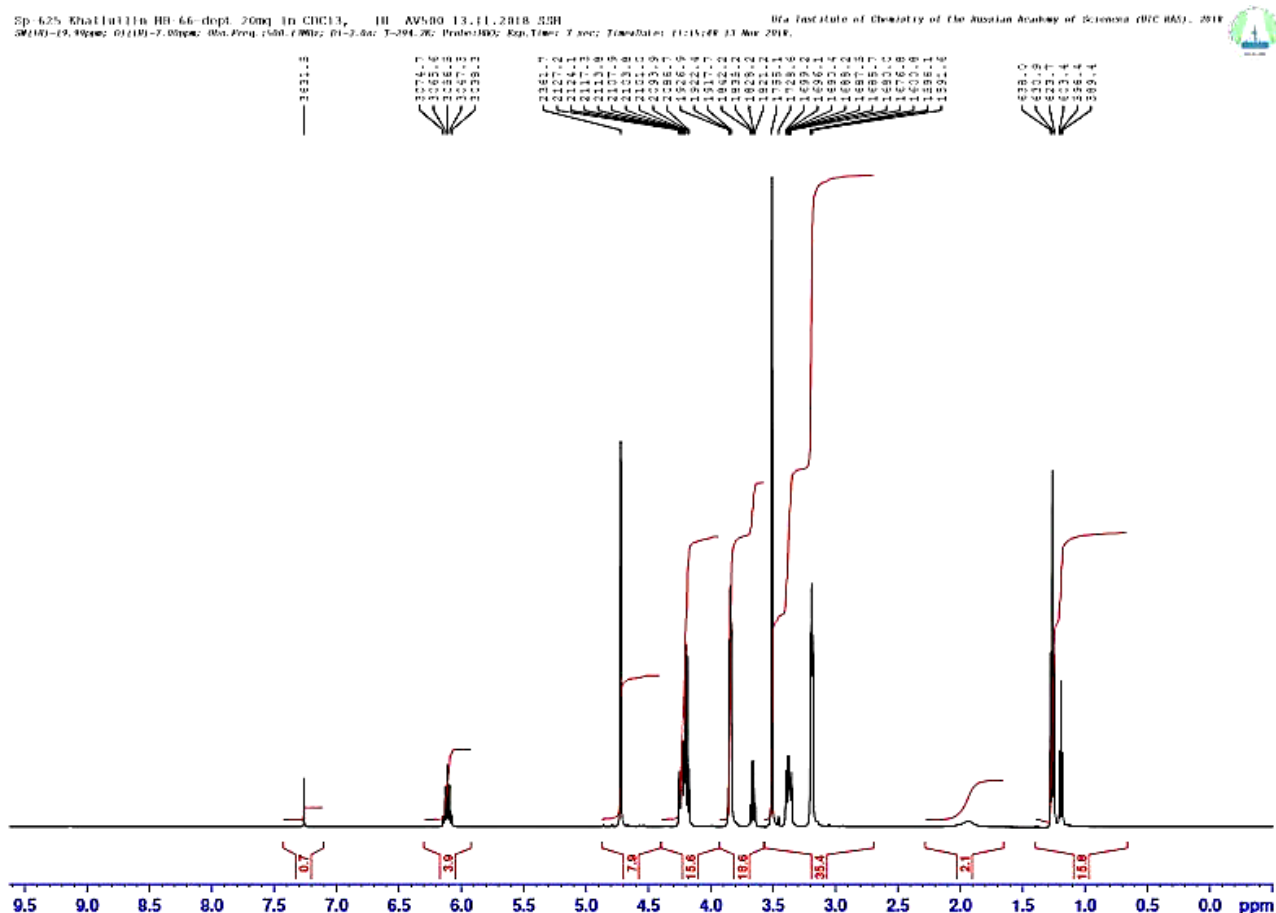


Рисунок 3.5 - Спектр ЯМР ^1H соединения **10**

В ЯМР ^1H спектре соединения **9** наблюдается смещение мультиплетов протонов двух $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -групп в область слабых полей на 1 и 0.3 м.д, а NCH -группы в область сильных полей на 0.4 м.д. по сравнению с аналогичными сигналами в эфире **6**, что подтверждает окисление атома серы в тиетановом цикле до сульфона. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **9** регистрируется смещение сигналов ядер углеродов $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -группы на 35 м.д. в область слабых полей, а сигнала ядра углерода NCH -группы - на 12.7 м.д. в область сильных полей (рисунок 3.6).

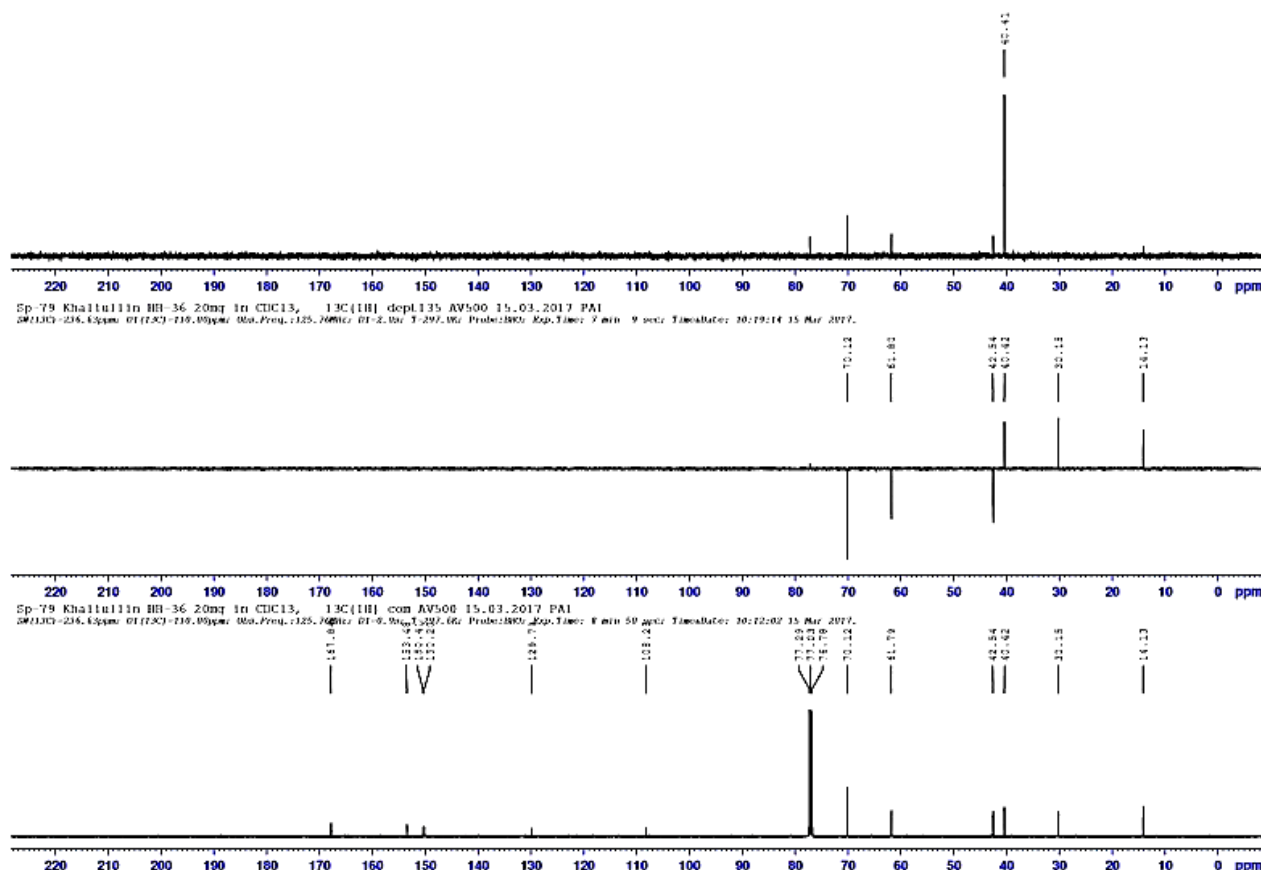


Рисунок 3.6 - Спектр ЯМР ^{13}C соединения **9**

Таким образом, реакции алкилирования 8-замещенных 3-метил-7-(тиетан-1-ил-3)ксантинов этиловыми эфирами 2-галогенуксусных кислот приводят к синтезу *N*-1 производных **6** и **7**. Окисление эфира **6** приводит к получению эфиров, содержащих тиетан-1-оксидный **8** и тиетан-1,1-диоксидный циклы **9**. Окислением 8-морфолинотиетанилксантина **7** синтезирован тиетан-1-оксид **10**. Исследованы спектральные характеристики синтезированных соединений.

3.2 Синтез 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот

Синтез тиетансодержащих 2-[ксантинил-1]уксусных кислот представляет интерес для поиска новых биологически активных соединений, поскольку 2-[теофиллинил-7]уксусные кислоты проявляют разнообразную фармакологическую активность [115, 133, 135].

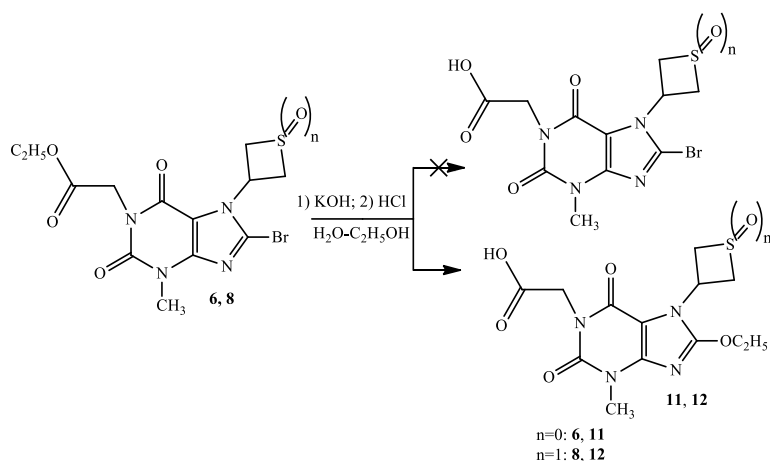
В литературе встречаются два основных метода получения 2-[ксантинил-N]уксусных кислот. Первый метод основан на алкилировании ксантинового бицикла галогенуксусными кислотами в водном растворе щелочи [114], в ДМФА [116, 121, 126] или в ДМФА с добавлением гидрокарбоната натрия или карбоната калия [35, 64, 117, 125]. Второй метод – реакции гидролиза эфиров, которые проводят в водных [118, 125], в водно-спиртовых [73] или водно-ацетоновых растворах щелочей [67, 68, 111].

Установлено, что алкилирование соединения **4** хлоруксусной кислотой в ДМФА с добавлением водного раствора гидроксида калия не идет. Поэтому нами исследован второй метод – гидролиз синтезированных этиловых эфиров ксантинилуксусных кислот **6** – **10**.

Установлено, что в водно-этанольной среде (объемное соотношение 1:2) реакции эфиров **6**, **8** с 2-кратным мольным избытком гидроксида калия приводят не только к гидролизу сложноэфирной группы, но и к замещению атома брома по 8 положению ксантина с образованием 8-этоксипроизводных. 2-[3-Метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная (**11**) и 2-[3-метил-7-(1-оксоетиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислоты (**12**) образуются с выходами 64% и 51% соответственно (схема 3.3).

Изменение объемного соотношения растворителей вода-этанол на 2:1 при гидролизе эфира **6** приводит к уменьшению выхода продукта **11** до 39%. Кислотный гидролиз соединения **6** в водно-спиртовом растворе не протекает.

Кислоты **11** и **12** – белые кристаллические порошки, растворимые в щелочах, в хлороформе (соединение **11**) и низших спиртах – при нагревании, соединение **12** не растворимо в хлороформе и ацетоне. Строение и чистота соединений **11** и **12** подтверждены методами ТСХ, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C –спектроскопии.



В ИК-спектрах соединений **11** и **12** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей C=O-групп при 1644.5, 1705.9, 1763.4 cm^{-1} (соединение **11**) и при 1654.8, 1710.6, 1741.8 cm^{-1} (соединение **12**). Широкая полоса поглощения при 3026.0 - 3282.8 cm^{-1} принадлежит валентным колебаниям связи O-H-группы.

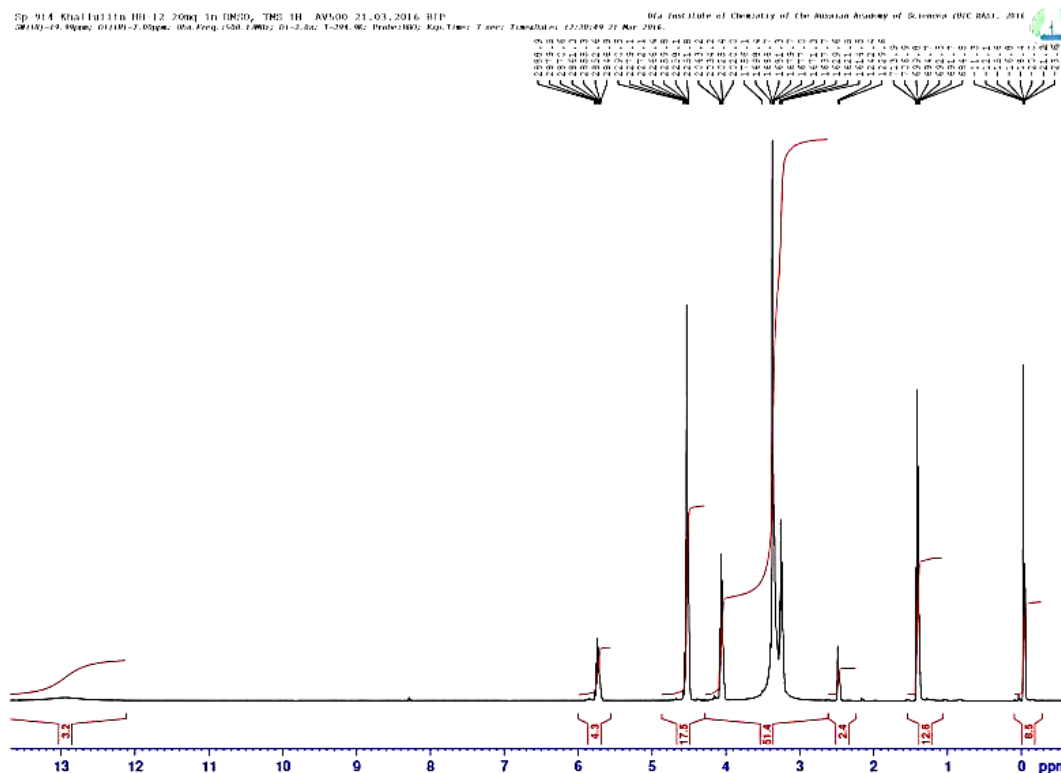


Рисунок 3.7 - Спектр ЯМР ^1H соединения **11**

В ЯМР ^1H спектрах соединений **11** (рисунок 3.7) и **12** регистрируются сигналы протонов O-H-группы в виде уширенного синглета около 12.9 м.д. Наличие двух сигналов протонов этокси группы свидетельствует о замещении атома

брома. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11** кроме сигналов тиетанового цикла содержит сигналы ядер углерода карбонилметильного фрагмента при 41.81 м.д. ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) и 169.53 м.д. ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), этоксигруппы при 14.25 м.д. (CH_3) и 67.74 м.д. (OCH_2). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **12** (рисунок 3.8) наблюдается смещение сигналов ядер углерода $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ группы на 0.46 м.д. в область слабых полей.

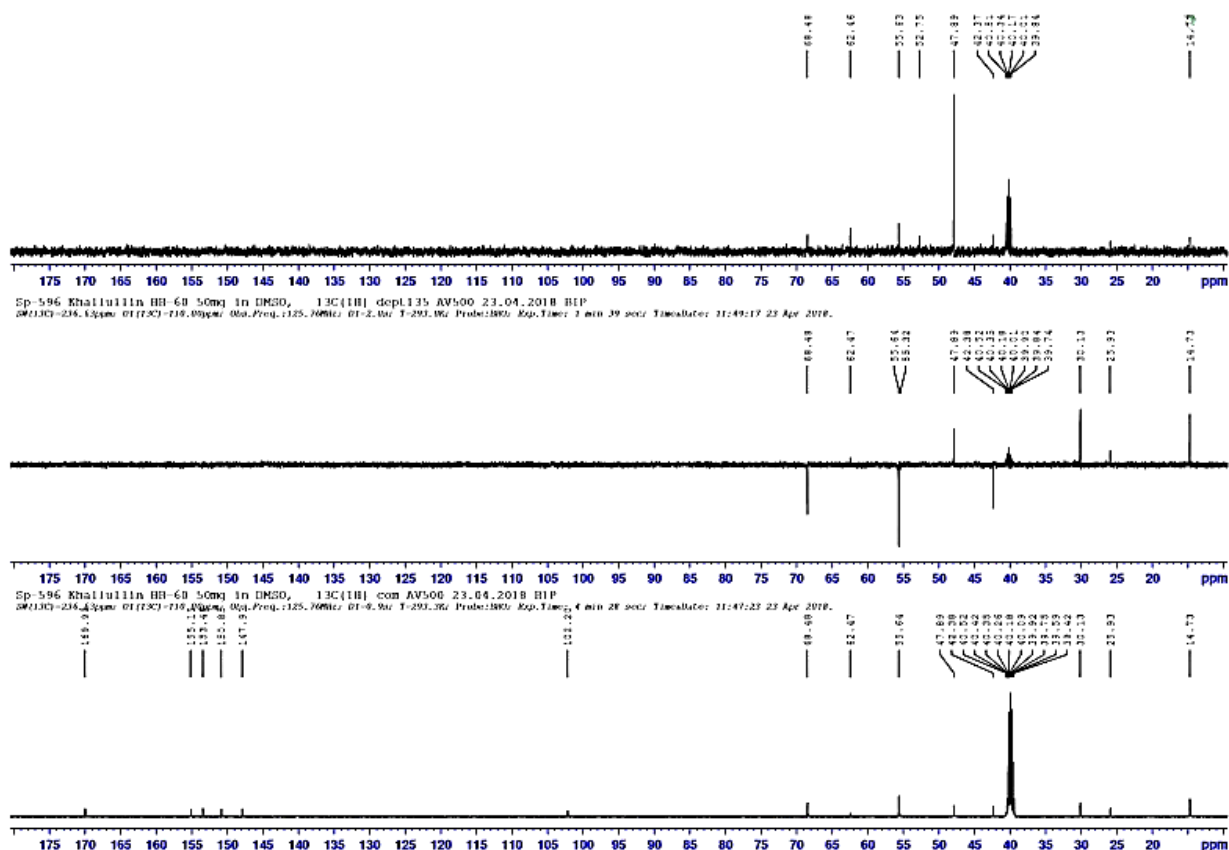


Рисунок 3.8 - Спектр ЯМР ^{13}C соединения **12**

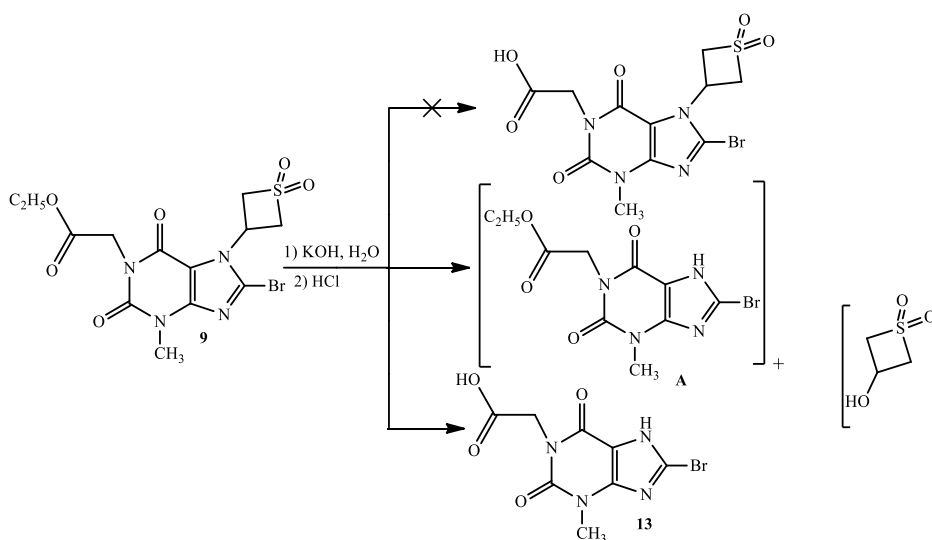
В литературе имеются сведения об элиминировании тиетан-1,1-диоксидного цикла. Например, реакции 8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинов с изопропилатом натрия [6, 59, 60], а также реакция 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетанил-3)-1,2,4-триазола с водным раствором гидроксида натрия [36] приводят к элиминированию тиетандиоксидного цикла.

Установлено, что при взаимодействии сульфона **9** с 2-х кратным мольным избытком водного раствора калия гидроксида наряду с гидролизом протекает элиминирование тиетандиоксидного цикла, и образуется, согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь продуктов (схема 3.4), содержащая этиловый эфир 2-

[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**A**) и 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусную кислоту (**13**), соотношение которых по интегральным интенсивностям сигналов протонов $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ -группы составляет 3:1.

При увеличении количества гидроксида калия до 3-х кратного мольного избытка образуется только кислота **13** с выходом 83%.

Схема 3.4



Соединение **13** – белый кристаллический порошок, растворимый в растворах щелочей, в этаноле и изопропанолe - при нагревании. Строение и чистота соединения **13** подтверждены методами ТСХ и ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C –спектроскопии.

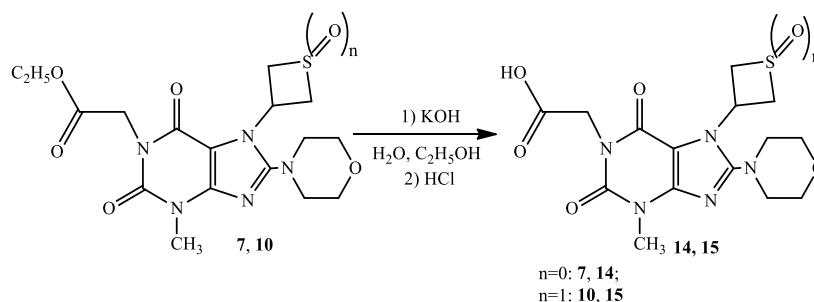
В ИК-спектре соединения **13** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний связей SO_2 -группы, и регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей трех $\text{C}=\text{O}$ групп при 1666.1, 1673.8, 1712.5 cm^{-1} . Полосы поглощения при 3011.2 cm^{-1} и 3496.8 – 3524.0 cm^{-1} принадлежат валентным колебаниям связей $\text{N}-\text{H}$ и $\text{O}-\text{H}$ -групп.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **13** отсутствуют сигналы тиетандиоксидного цикла и этоксигруппы. Спектр ЯМР ^1H содержит два синглета при 3.35 м.д. и 4.47 м.д., принадлежащие протонам метильной группы ксантинового бицикла и метиленовой группе фрагмента уксусной кислоты соответственно.

Также изучено взаимодействие эфиров **7** и **10** с гидроксидом калия в водно-спиртовом растворе. Реакции проводили при температуре 40°C в течение 1.5 – 2

ч. 2-[3-Метил-8-морфолиноксантинил-1]уксусные кислоты **14**, **15** синтезированы с выходом 82% (схема 3.5).

Схема 3.5



Кислоты **14** и **15** – белые кристаллические порошки, растворимые в растворах щелочей, в низших спиртах – при нагревании. Строение и чистота соединений **14** и **15** подтверждены методами ТСХ и ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C –спектроскопии.

В ИК-спектрах кислот **14** и **15** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{O}$ групп в интервале $1656.3 - 1726.8 \text{ см}^{-1}$ и связей $\text{O}-\text{H}$ групп в интервале $2833.5 - 2975.8 \text{ см}^{-1}$.

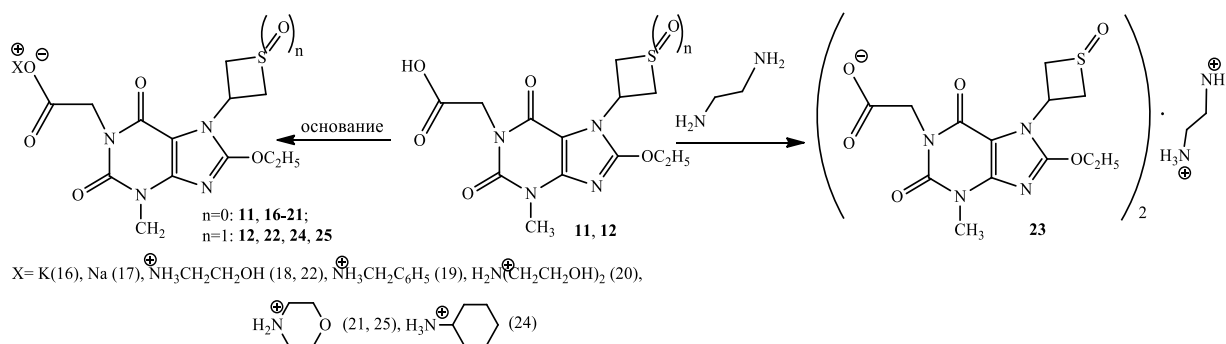
В ЯМР ^1H спектрах кислот **14**, **15** отсутствуют сигналы протонов этоксигруппы, а уширенный синглет при 12.98 м.д. свидетельствует об образовании COOH -группы. В ЯМР ^{13}C спектрах кислот **14**, **15** также отсутствуют сигналы ядер углерода этоксигруппы и регистрируется смещение сигнала ядра углерода CH_2CO группы в область слабых полей на 2 – 3 м.д.

3.3 Синтез и свойства солей 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот

Соли ксантинсодержащих кислот являются потенциально биологически активными соединениями [23]. Например, соли тиетансодержащих 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот проявляют антитромботическую [63], гемостатическую [87], антиагрегантную [39], гемореологическую [27, 29, 46] активности, аммониевая соль 2-[3-бензил-8-метилксантинил-7]уксусной кислоты проявляет антиоксидантные свойства [109]. Синтез солей 2-[ксантинил-N]уксусных кислот обычно проводят в воде [52, 60], ацетоне [63] или в смеси растворителей вода – *n*-пропанол [35, 118].

Для получения водорастворимых солей нами изучены реакции синтезированных ксантилукусусных кислот **11**, **12** со щелочами, первичными и вторичными аминами. Установлено, что реакции 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**11**) с водными растворами гидроксидов калия или натрия в ацетоне приводят к калиевой **16** и натриевой **17** солям с выходом 83% и 94% (схема 3.6). Взаимодействие кислот **11**, **12** с аминами в мольном соотношении 1:1 или 1:1.2 в среде изопропанола (соединения **19** – **25**), диоксана (соединение **18**) или ацетона (соединения **16**, **17**) при нагревании 1-15 мин приводит к солям **18** – **25** с выходами 24-96%. В случае этилендиамина образуется этилендиаммониевая соль **23** в соотношении 1 : 2 с выходом 55%.

Схема 3.6



Синтезированные соли **16** – **25** – белые, белые с сероватым, желтоватым или кремоватым оттенком кристаллические порошки, растворимые в воде, хлороформе (**19**, **21**), этаноле (**16**, **17**, **19**, **22**, **25**), изопропаноле (**20**, **24**, **25**), бутаноле-1 (**23**) – при нагревании. Строение солей **16** – **25** подтверждено методами ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии.

В ИК-спектрах солей **16** – **25** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей С=О-групп в интервале 1651.5 – 1712.4 cm^{-1} и COO^- -группы - в интервалах 1352.6 – 1407.0 cm^{-1} и 1553.3-1616.9 cm^{-1} . Наличие в ИК-спектрах соединений **18** – **25** широких полос поглощения в области 2856.4 – 2992.6 cm^{-1} , принадлежащих валентным колебаниям связей NH_2^+ -или NH_3^+ -групп фрагментов аминов, подтверждает образование солей.

В спектрах ЯМР ^1H солей **16** – **25** кроме сигналов протонов тиетанового цикла регистрируются: синглет протонов N- CH_3 группы около 3.4 м.д., CH_2CO

группы около 4.2 м.д. и этокси группы в виде триплета около 1.4 м.д. и квартета около 4.5 м.д. В спектрах солей **18** – **25** регистрируются также сигналы протонов остатков аминов. Например, в спектре соли **20** (рисунок 3.9) триплеты при 2.88 м.д. и 3.59 м.д. принадлежат протонам $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2$ и $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ групп фрагмента диэтаноламина.

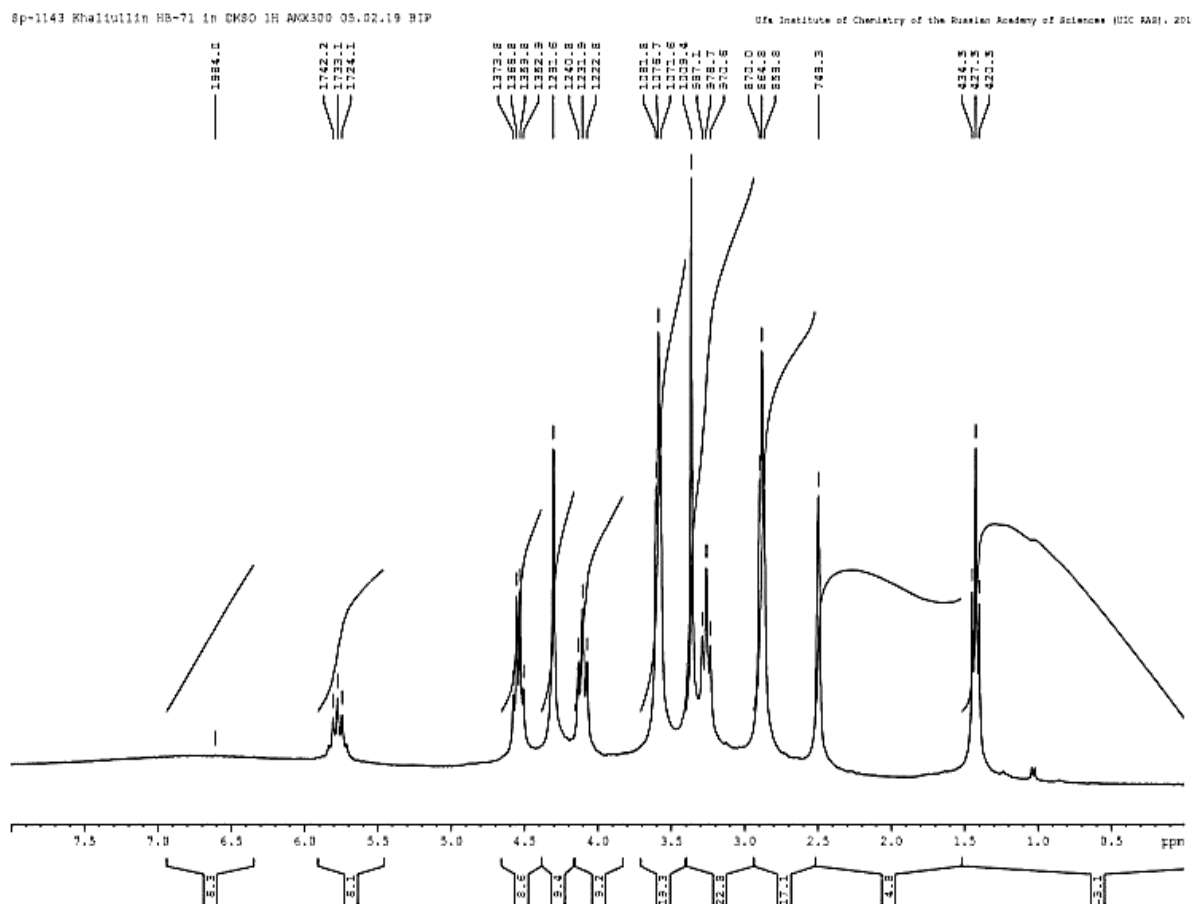
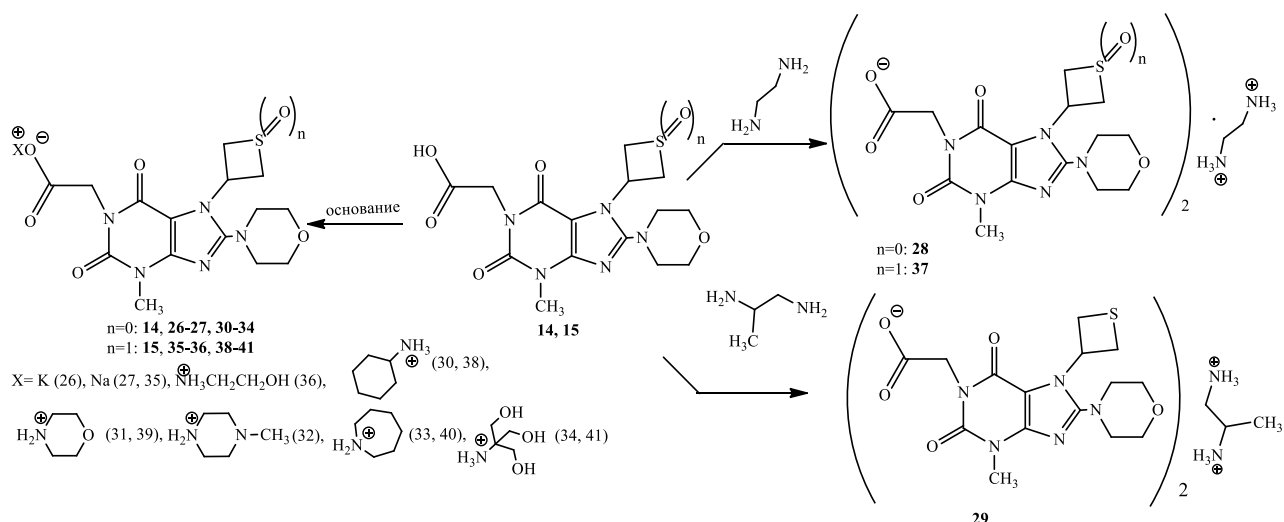


Рисунок 3.9 - Спектр ЯМР ^1H соединения **20**

Нами синтезированы соли кислот **14** и **15** (схема 3.7) [33]. Реакции кислоты **14** с гидроксидами калия или натрия проводили в мольном соотношении 1:1.2 в пропанол-1. Калиевая **26** и натриевая **27** соли 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты синтезированы с выходами 24% и 87%. Реакции кислот **14** и **15** с аминами проводили при кипячении в среде изопропанола в мольном соотношении реагентов 1:1.2 (соли **26** – **27**, **30** – **41**) или 1:1 (соли **28** и **29**). Выходы солей **28** – **41** 11 – 99%.



Синтезированные соли **26** – **41** – белые, белые с сероватым или желтоватым оттенком кристаллические порошки, растворимые в воде, хлороформе (**30**), этаноле (**28** – **30**), изопропанолe (**30** – **33**, **37** – **40**), бутаноле-1 (**36**) – при нагревании. Строение солей подтверждено методами ИК-, ЯМР 1H - и ЯМР ^{13}C – спектроскопии.

В ИК-спектрах солей **26** – **41** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей $C=O$ -групп в интервале $1644.9 - 1706.6 \text{ см}^{-1}$ и COO^- - группы - в интервалах $1364.3 - 1403.8 \text{ см}^{-1}$ и $1556.5 - 1618.9 \text{ см}^{-1}$. В ИК-спектрах соединений **28** – **34**, **36** – **41** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей NH_2^+ - или NH_3^+ -групп в интервале $2847.1 - 3026.0 \text{ см}^{-1}$, а в соединениях **34**, **36** и **41** регистрируется широкая полоса поглощения валентных колебаний связей $O-H$ - и NH_3^+ -групп фрагментов аминов в области $3133.7 - 3344.2 \text{ см}^{-1}$, что подтверждает образование солей.

В спектрах ЯМР 1H солей **26** – **41** кроме сигналов протонов тиетанового цикла регистрируются синглеты протонов $N-CH_3$ группы около 3.4 м.д., CH_2CO группы около 4.3 м.д. и остатка морфолина в виде двух мультиплетов около 3.1 м.д. и 3.8 м.д. В спектрах солей **28** – **34**, **36** – **41** содержатся также сигналы протонов остатков аминов. Например, в спектре ЯМР 1H соли **28** регистрируются сигналы протонов фрагмента этилендиамина в виде уширенного синглета при 2.93 м.д. с интенсивностью в 4H, а также сигналы протонов карбонилметильного

фрагмента, тиетанового цикла и остатка морфолина с увеличенной в два раза интенсивностью, что подтверждает образование этилендиаммониевой соли **28**.

Спектры ЯМР ^{13}C солей **32** и **33** содержат сигналы ядер углерода тиетанового цикла и ксантина в характерных областях. Наличие сигналов с δ 43.25 м.д. ($\text{H}_2\text{N}^+(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2$), 46.10 м.д. ($\text{N}-\text{CH}_3$) и 51.54 м.д. ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$) подтверждает наличие метилпиперазиниевого фрагмента в соединении **32** (рисунок 3.10). В спектрах обеих солей регистрируется слабопольный сдвиг сигнала ядра углерода $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ группы на 1.0 м.д.

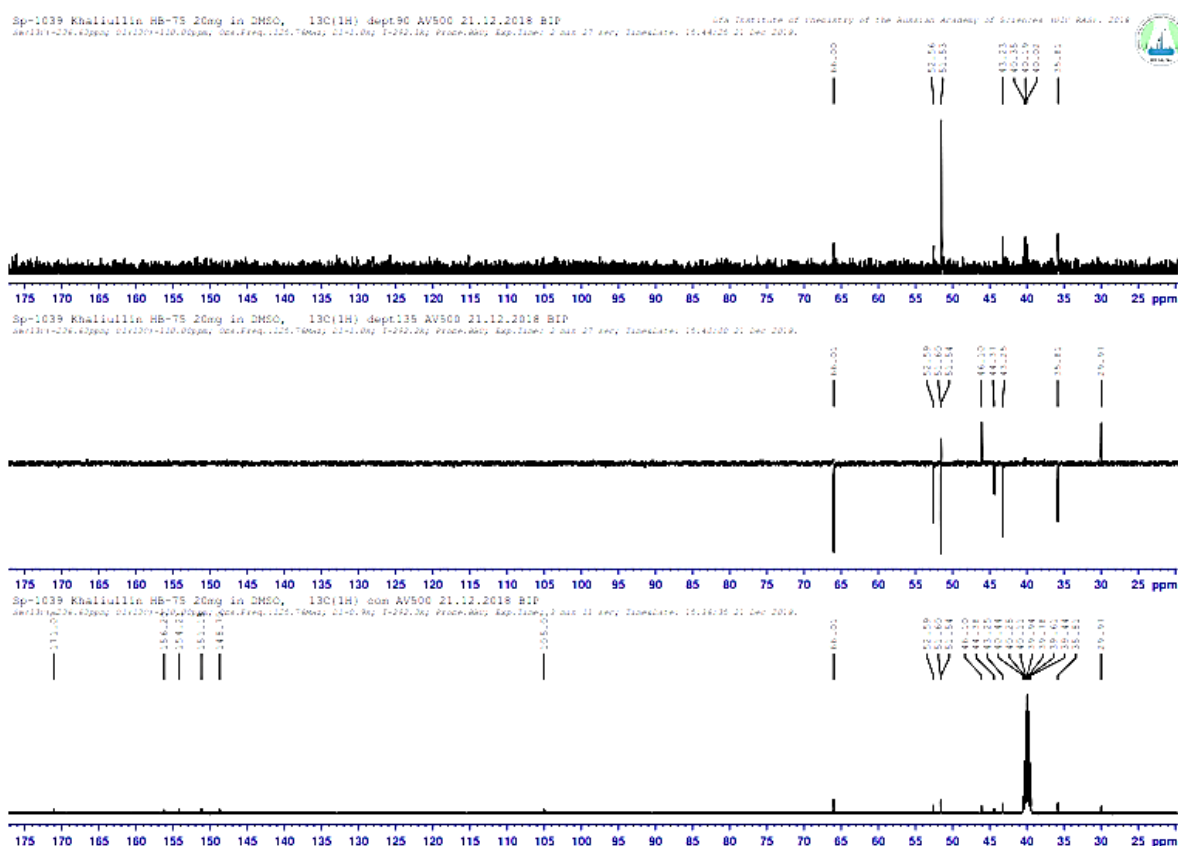
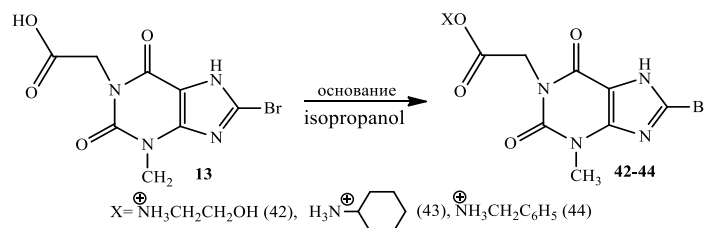


Рисунок 3.10 - Спектр ЯМР ^{13}C соединения **32**

С целью получения солей, не содержащих тиетановый цикл, изучены реакции 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**13**) с некоторыми аминами. Реакции проводили в изопропанол в мольном соотношении реагентов 1:1. Соли **42** – **44** образуются в мольном соотношении 1 : 1 с выходами 27 – 80% (схема 3.8).



Синтезированные соли **42** – **44** – белые, белые с сероватым или желтоватым оттенком кристаллические порошки, растворимые в воде, изопропаноле – при нагревании. Строение солей подтверждено методами ИК- и ЯМР ^1H – спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **42** – **44** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{O}$ -групп в интервале $1654.8 - 1706.4 \text{ см}^{-1}$. Появление полос поглощения в интервалах $1372.8 - 1395.5 \text{ см}^{-1}$ и $1550.8 - 1604.2 \text{ см}^{-1}$, принадлежащих валентным колебаниям связей COO^- -группы, и отсутствие полосы при 1745 см^{-1} подтверждает образование солей по карбоксильной группе. Широкая полоса поглощения в области $2938.8 - 2963.0 \text{ см}^{-1}$ принадлежит валентным колебаниям связей NH_3^+ -групп фрагментов аминов.

В спектрах ЯМР ^1H солей **42** – **44** регистрируются синглеты протонов $\text{N}-\text{CH}_3$ группы около 3.3 м.д., CH_2CO группы около 4.4 м.д. В спектрах солей **42** – **44** содержатся также сигналы протонов остатков аминов. Например, в спектре ЯМР ^1H бензиламмониевой соли **44** (рисунок 3.11) регистрируется синглет метиленовых протонов при 4.06 м.д. и мультиплет ароматических протонов в интервале $7.25 - 7.50$ м.д.

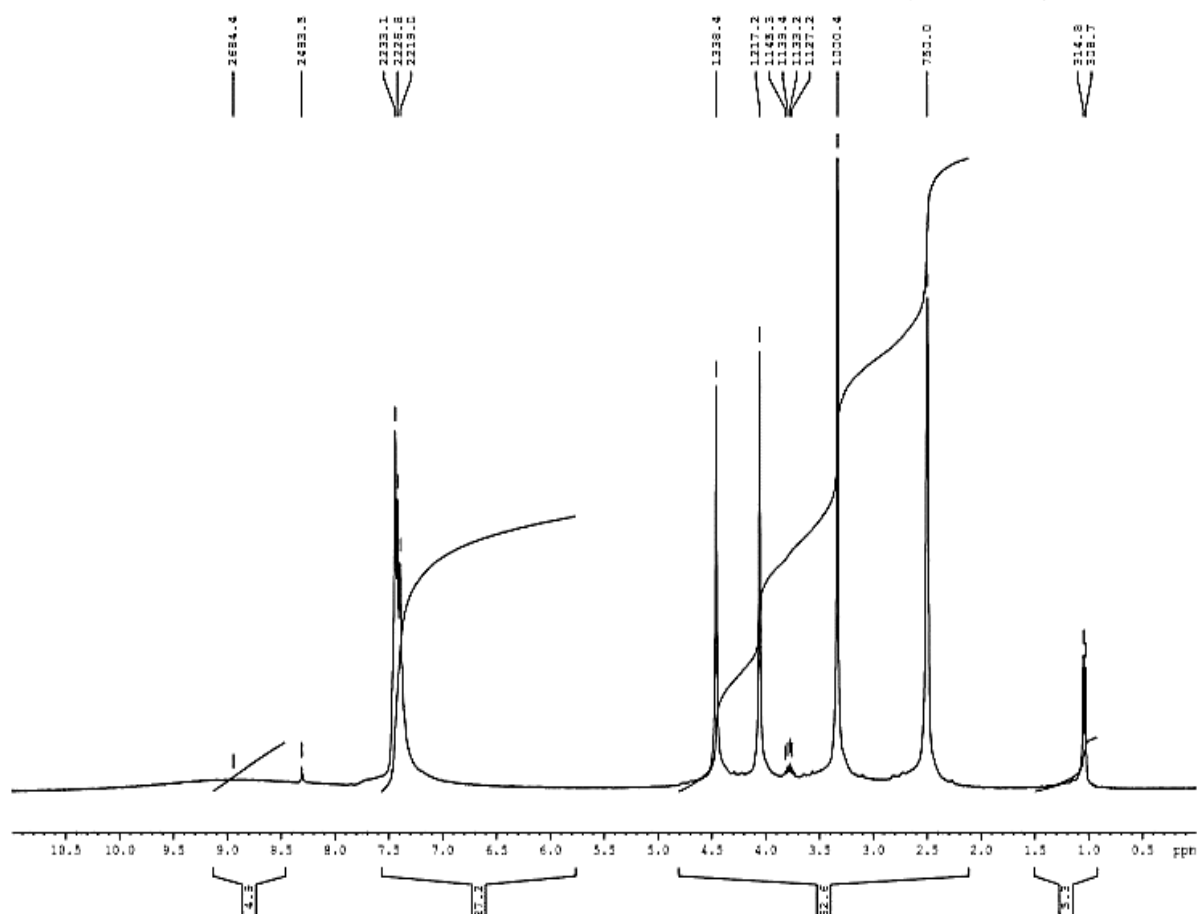


Рисунок 3.11 - Спектр ЯМР ^1H соединения **44**

3.4 Реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с аминами и гидразином

Как отмечалось ранее, некоторые 8-аминозамещенные 2-(ксантинил)уксусные кислоты и эфиры [2, 7, 10, 115, 117], а также 8-аминозамещенные ксантины [16, 37, 38, 42, 113] и гетерилгидразиды [43] проявляют разнообразные фармакологические эффекты.

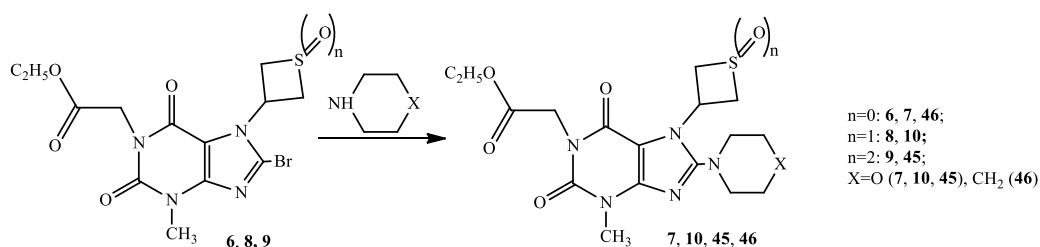
С целью синтеза новых биологически активных соединений в ряду эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетан-1-оксидный и тиетан-1,1-диоксидный циклы, изучены их реакции с морфином, пиперидином и гидразингидратом.

В литературном обзоре показано, что реакции производных 2-[ксантинил-N]уксусных кислот с аминами протекают разнонаправленно. В работах [56, 67, 68, 111, 128] реакция протекает по остатку уксусной кислоты с образованием

амидов, а в случае 8-бромпроизводных образуются амиды 2-(8-аминоксантинил)уксусных кислот [115]. Нуклеофильная атака брома по 8 положению эфиров 2-(8-бромксантинил)уксусной кислоты может сопровождаться гидролизом сложноэфирной группы [64, 120].

Установлено, что реакции этилового эфира **6** с 3-кратным мольным избытком пиперидина или морфолина в среде низших спиртов приводят к образованию только продуктов нуклеофильного замещения атома брома - этилового эфира 2-[3-метил-8-пиперидино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**46**) с выходом 85% и этилового эфира 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**7**) с выходом 42% (схема 3.9). ИК-спектры соединения **7**, полученного алкилированием соединения **5** и реакцией эфира **6** с морфолином, полностью совпадают и продукты реакций не дают депрессии температуры плавления пробы смешения.

Схема 3.9



Синтезированное соединение **46** – белый кристаллический порошок, растворимый в хлороформе и бензоле, низших спиртах - при нагревании, нерастворимый в воде. Строение и чистота соединения **46** подтверждены методами ТСХ, ИК, ЯМР 1H и ^{13}C -спектроскопии.

В ИК-спектре соединения **46** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей $C=O$ -групп при 1652.3, 1704.2, 1747.1 cm^{-1} .

В спектре ЯМР 1H соединения **46** регистрируются сигналы протонов фрагмента пиперидина в виде трех мультиплетов при 1.62 – 1.68 м.д. ($(CH_2)_2$), 1.72 – 1.78 м.д. (CH_2) и 3.12 – 3.15 м.д. ($N-(CH_2)_2$), что подтверждает замещение атома брома на остаток пиперидина (рисунок 3.12). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **46** кроме сигналов ядер углерода тиетанового и ксантинового циклов содержит сигналы ядер углерода пиперидина: 23.95, 25.39 и 52.61 м.д.

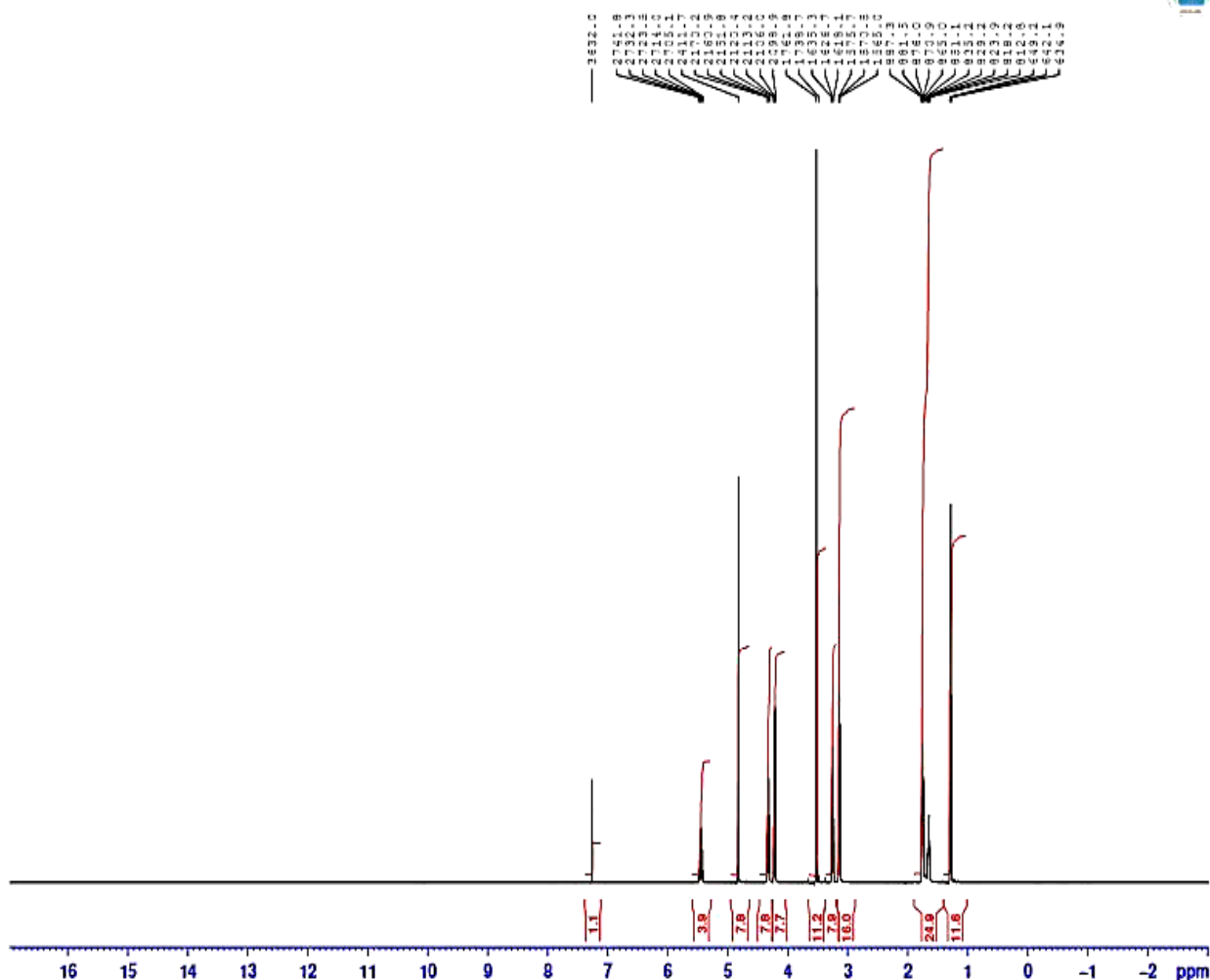


Рисунок 3.12 - Спектр ЯМР ^1H соединения **46**

Реакции этиловых эфиров **8** и **9** с 3-кратным мольным избытком морфолина в бутаноле-1 в течение 4 ч также приводят к образованию 8-морфолинопроизводных **10** и **45** с выходами 56 и 57%, сложноэфирная группа сохраняется (схема 3.9). ИК спектры соединения **10**, полученного разными методами, совпадают, а продукты реакций не дают депрессии температуры плавления пробы смешения.

Синтезированное соединение **45** – белый с сероватым оттенком кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, ДМСО, низших спиртах – при нагревании. Строение и чистота соединения **45** подтверждены методами ТСХ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

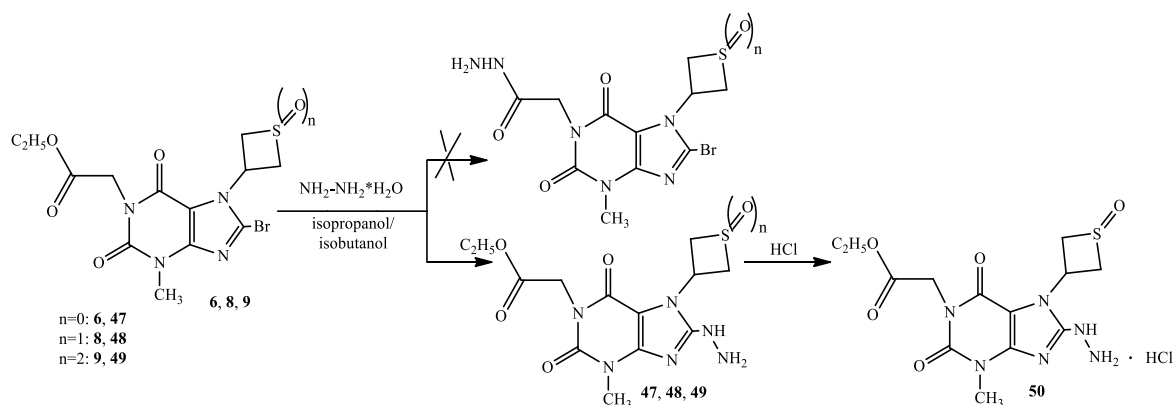
В ИК-спектре соединения **45** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей SO₂-группы при 1136.4, 1314.9 см⁻¹ и С=О-групп при 1656.5, 1703.5, 1766.1 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединения **45** регистрируются сигналы протонов как фрагмента морфолина в виде двух мультиплетов при 3.17 – 3.21 м.д. (N(CH₂)₂) и 3.52 – 3.59 м.д. (O(CH₂)₂), так и этоксигруппы в виде триплета при 1.20 м.д. (OCH₂CH₃) и квартета при 4.13 м.д. (OCH₂CH₃), что подтверждает замещение атома брома на остаток морфолина и сохранение сложноэфирной группы. Спектр ЯМР ¹³C соединения **45** кроме сигналов ядер углерода тиетандиоксидного и ксантинового циклов содержит сигналы ядер углерода морфолина и этоксигруппы.

С целью синтеза нового ряда потенциально биологически активных соединений нами изучены реакции тиетансодержащих эфиров **6**, **8** и **9** с гидразингидратом. В литературе встречаются реакции 2-[ксантинил-N]уксусных кислот и их эфиров с гидразингидратом. В случае если в 8 положении ксантина располагается алкильный заместитель, реакция идет с образованием соответствующего ацетогидразида [49], однако, в случае 8-бромпроизводных происходит замещение атома брома [64].

Реакции тиетансодержащих этиловых эфиров **6**, **8** и **9** с гидразингидратом проводили в низших спиртах (схема 3.10). Установлено, что взаимодействие эфиров **6**, **8**, **9** в изопропанолe или изобутанолe с гидразингидратом в течение 1 – 2 ч приводит к этиловым эфирам 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**47**) [17], 2-[8-гидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**48**) и 2-[8-гидразино-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислот (**49**) с выходами 48 – 59%. Увеличение температуры реакции и избытка гидразингидрата не привело к гидразинолизу сложноэфирной группы.

Для получения водорастворимой соли реакцией эфира **48** со спиртовым раствором хлористоводородной кислоты в изопропанолe синтезирован гидрохлорид **50** с выходом 77%.



Синтезированные соединения **47** – **50** – сероватые с голубоватым или зеленоватым оттенком кристаллические порошки, растворимые в низших спиртах при нагревании и нерастворимые в воде (**46**, **47**, **49**). Строение и чистота соединений **47** – **50** подтверждены методами ТСХ, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений **47** – **50** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей NH , NH_2 -групп в интервале $2966.0 - 3381.9 \text{ см}^{-1}$, что подтверждает наличие остатка гидразина.

Спектры ЯМР ^1H соединений **47**, **48** и **49** кроме сигналов протонов ксантина, тиетанового цикла и этоксикарбонилметильного фрагмента содержат сигналы протонов остатка гидразина. Уширенный синглет протона NH -группы регистрируется при 7.0 м.д. (соединение **47**, CDCl_3) или около 8.6 м.д. (соединения **48**, **49**, $\text{DMSO-}d_6$). Смещение сигнала ядра углерода C_8 в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **47** – **49** в сравнении с исходными эфирами **6**, **8**, **9** в область слабых полей примерно на 28 м.д. подтверждает образование 8-гидразинопроизводных.

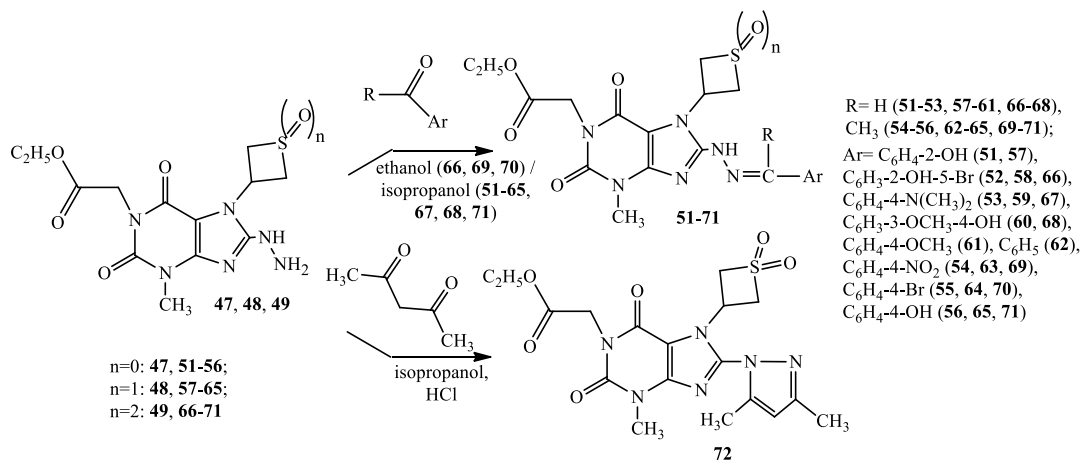
3.5 Синтез и свойства тиетансодержащих 8-илиденгидразинопроизводных этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот

Согласно литературным данным илиденгидразиды 2-(ксантинил)уксусных кислот [2, 3], а также 8-илиденгидразиноксантины [50] обладают разнообразной биологической активностью.

С целью синтеза новых 8-арилметиленгидразиноксантинов нами изучены реакции гидразинов **47** - **49** с альдегидами и кетонами [45]. Установлено, что реакции протекают в изопропанол или этаноле в течение 1.5 – 2 ч. 8-

Арилметиленгидразины **51** – **71** и пиразол **72** получают с выходом 44 – 89%. Для ускорения реакции в некоторых случаях использовали кислотный катализ (**51**, **53** – **58**, **60**, **62** – **72**) (схема 3.11).

Схема 3.11



Синтезированные соединения **51** – **72** – желтые, оранжевые или кремовые кристаллические порошки, растворимые в низших спиртах при нагревании и нерастворимые в воде. Строение и чистота синтезированных илиденгидразинов **51** – **72** подтверждены методами ТСХ и ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

В ИК спектрах соединений **51** – **72** характерные полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{N}$ -группы регистрируются в области 1606.4 – 1625.6 cm^{-1} . В ИК спектрах соединений **51** – **71** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей NH - и O-H -групп (**51**, **52**, **56**, **57**, **58**, **60**, **65**, **66**, **68**, **71**) в области 3102.9 – 3393.8 cm^{-1} . ИК спектры соединений **54**, **63** и **69** содержат полосы поглощения ароматической нитрогруппы в областях 1309.8 – 1344.0 cm^{-1} и 1489.8 – 1516.1 cm^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H соединений **51** – **71** содержат сигналы протонов тиетанового цикла, этоксикарбонилметильного фрагмента и N-CH_3 группы в характерных областях. Сигналы протонов 8-арилметиленгидразинового фрагмента регистрируются в виде синглетов около 8.8 – 11.4 м.д. (NH -группа), 7.8 – 8.4 м.д. ($\text{N}=\text{CH}$ группа, соединения **51** – **53**, **57** – **61**, **66** – **68**) и 2.3 м.д. ($\text{N}=\text{CCH}_3$ группа, соединения **54** – **56**, **62** – **65**, **69** – **71**). В слабopольной области спектров регистрируются сигналы протонов ароматического кольца. В спектрах

соединений **51, 52, 56, 57, 58, 60, 65, 66, 68, 71** регистрируются сигналы протонов ОН-групп в виде синглета в интервале 9.5 – 11.8 м.д. Спектры ЯМР ^1H соединений **53, 59** и **67** содержат синглеты протонов $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -группы около 3.0 м.д., что соответствует сигналам гидразонов ксантинилуксусных кислот, представленных в литературе [50, 90]. Спектры ЯМР ^{13}C гидразонов **51 – 71** подтверждают строение соединений. Сигналы ядер углерода арилметиленгидразинового фрагмента регистрируются около 142 – 145 м.д. ($\text{N}=\text{CH}$ -группа, соединения **51 – 53, 57 – 61, 66 – 68**), 151 – 154 м.д. ($\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$ группа, соединения **54 – 56, 62 – 65, 69 – 71**) и 14 м.д. ($\text{N}=\text{C}\underline{\text{S}}\text{H}_3$ группа, соединения **54 – 56, 62 – 65, 69 – 71**). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **51 – 71** регистрируется один набор сигналов ядер углерода.

В спектре ЯМР ^1H 8-пиразолилпроизводного **72** помимо сигналов протонов тиетан-1,1-диоксидного цикла, этоксикарбонилметильного фрагмента и $\text{N}-\text{CH}_3$ группы регистрируются три синглета при 2.24, 2.41 и 6.29 м.д., принадлежащие протонам двух метильных групп и $\text{H}-\text{C}_4$ протону пиразольного кольца. Появление двух сигналов ядер углерода в сильнополюсной области при 12.23 и 13.84 м.д. и трех сигналов в слабополюсной области при 109.49, 144.60 и 144.92 м.д. в ЯМР ^{13}C спектре гидразона **72** подтверждает образование 3,5-диметилпиразольного цикла (рисунок 3.13).

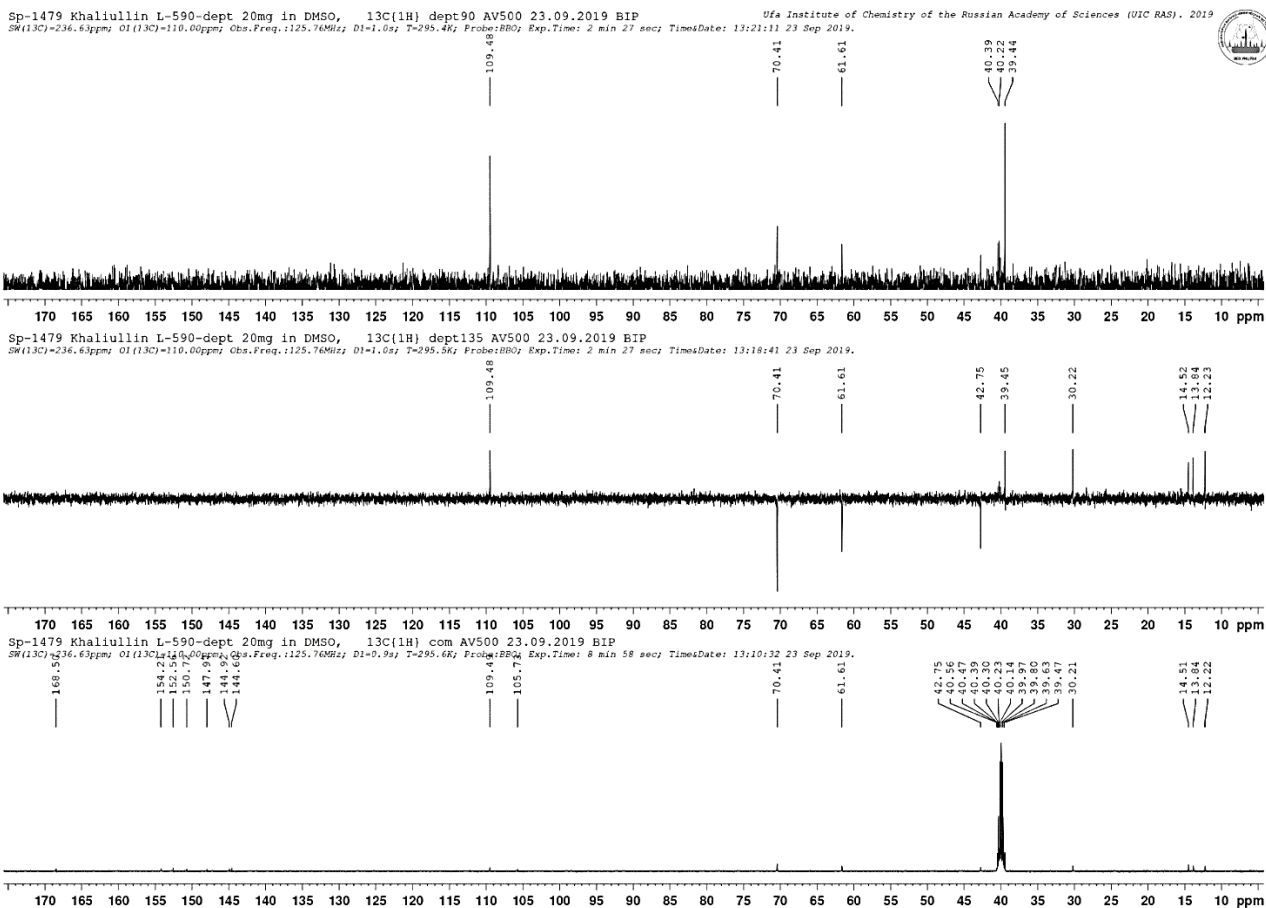
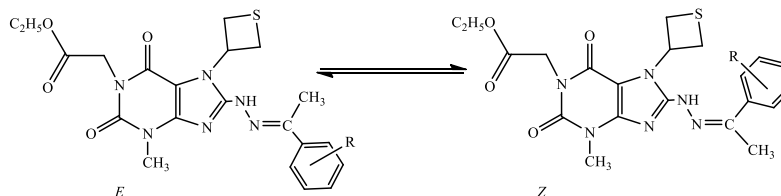


Рисунок 3.13 - Спектр ЯМР ^{13}C соединения **72**

Синтезированные гидразоны **51** – **71** могут существовать в виде геометрических *Z*- и *E*-изомеров относительно двойной связи $\text{C}=\text{N}$ [98, 110] (схема 3.12). Согласно данным литературы [134], соединения, содержащие иминные связи, в растворах $\text{DMSO}-d_6$ преимущественно существуют в форме *E*-изомера. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **51** – **71** регистрируется один набор сигналов, что свидетельствует об образовании одного изомера.

Схема 3.12



Для однозначного пространственного установления структуры были зарегистрированы корреляционные 2D-спектры (COSY, HSQC, HMBC, ROESY) соединения **54**, данные которых приведены в таблице 3.3 и на рисунках 3.14, 3.15.

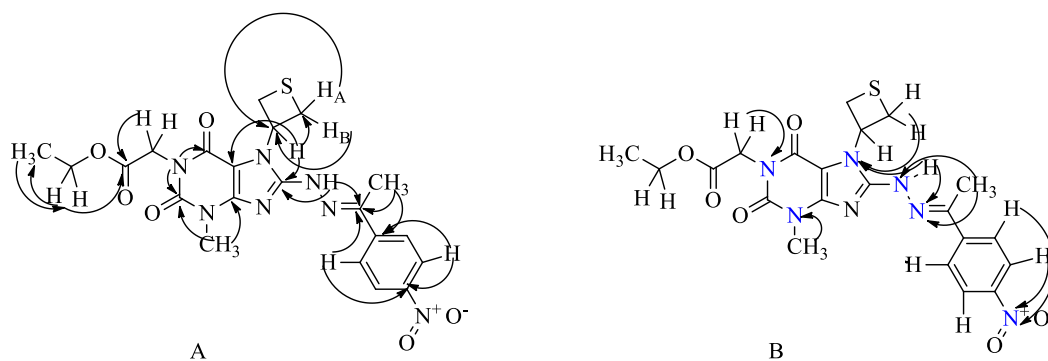


Рисунок 3.14 – Схемы ^1H - ^{13}C НМВС (А) и ^1H - ^{15}N НМВС (В) корреляций соединения **54**

Методом гомоядерной двумерной ROESY спектроскопии подтверждено, что соединение **54** в ДМСО-*d*₆ существует в виде *E*-изомера. В 2D спектре ROESY соединения **54** регистрируется ЯЭО-корреляция между сигналами протона гидразинного фрагмента N-H при 10.74 м.д. и метильными протонами группы $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$ при 4.70 м.д. (рисунок 3.15).

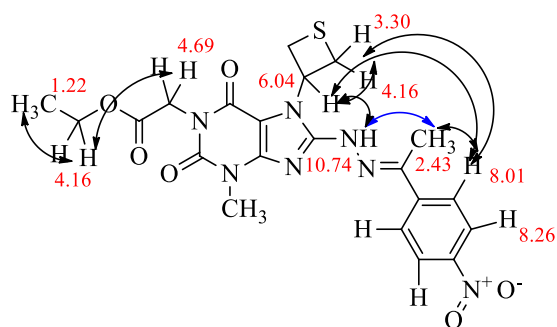


Рисунок 3.15 – Схемы ^1H - ^1H ROESY ЯЭО-корреляций соединения **54**

Таблица 3.3

Гетероядерные ^1H - ^{15}N и ^1H - ^{13}C корреляции, полученные для сигналов протонов соединения **54**

Атом водорода	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция НМВС ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция HSQC ^1H - ^{15}N , δ , м.д.	Корреляция НМВС ^1H - ^{15}N , δ , м.д.
CH_2CH_3	1.22 ($J=7.1$ Гц)	13.88 (CH_2CH_3)	1.22/13.88	60.91 (CH_2CH_3)	-	-
$\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$	2.43	14.05 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$)	2.43/14.05	143.96 (C^1), 149.37	-	137.607 (8- NH), 324.741 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$)
CH_2SCH_2	3.27-3.31; 4.14-4.18*	35.94	3.27-3.31/35.94 4.14-4.18/35.94	50.92	-	148.583 (N-7)
N- CH_3	3.43	29.66	3.43/29.66	149.71 (C^4), 150.60 (C^2)	-	114.228 (N-3)
CH_2CH_3	4.14-4.18*	60.91 (CH_2CH_3)	4.14-4.18/60.91	13.88, 50.92, 168.40	-	-
$\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$	4.69	168.40 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)	4.68/168.40	150.60, 152.83, 168.40	-	151.003 (N-1)
NCH	5.98-6.05	50.92	5.98-6.05/50.92	35.94, 103.67 (C^5), 150.69 (C^8)	-	-
-	-	103.67 (C^5)	-	-	-	-
-	-	149.71 (C^4)	-	-	-	-
-	-	150.60 (C^2)	-	-	-	-
-	-	150.69 (C^8)	-	-	-	-
-	-	152.83 (C^6)	-	-	-	-

Атом водорода	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция HMBC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.	Корреляция HSQC ^1H - ^{15}N , δ , м.д.	Корреляция HMBC ^1H - ^{15}N , δ , м.д.
NH	10.74	-	-	149.37, 150.69	137.073	148.583 (N-7), 324.741 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$)
$\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$	-	149.37	-	-	-	-
-	-	143.96 ($\text{C}^{1/}$)	-	-	-	-
-	-	147.22 ($\text{C}^{4/}$)	-	-	-	-
$\text{H}^{2/6/}$	8.01 J 8.8 Гц	126.81 ($\text{C}^{2/6/}$)	8.01/126.81	123.69, 147.22, 149.37	-	369.882 (NO_2)
$\text{H}^{3/5/}$	8.26 J 8.9 Гц	123.69 ($\text{C}^{3/5/}$)	8.26/123.69	143.96, 147.22	-	369.882 (NO_2)

Примечание: * - наложение сигналов.

3.6 Выводы по главе 3

1) Разработаны оптимальные условия для синтеза 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил]уксусных кислот на основе реакций 8-**R**-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этилхлорацетатом.

2) Установлено, что окисление 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил]уксусных кислот приводит к образованию этиловых эфиров 2-[8-**R**-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)- и 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-3-метилксантинил]уксусных кислот.

3) Установлено, что реакции щелочного гидролиза тиетанил- и оксотиетанилсодержащих эфиров **6 – 8, 10** в водно-спиртовой среде приводят к образованию 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый и тиетан-1-оксидный циклы, а в случае эфира 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-3-метилксантинил]уксусной кислоты (**9**) происходит элиминирование тиетдиоксида с образованием 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты **13**.

4) Реакциями синтезированных кислот **11, 12, 14, 15** со щелочами и аминами получены соли 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот, содержащих тиетановый и тиетан-1-оксидный циклы, а реакциями кислоты **13** с аминами - соли 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты.

5) Показано, что реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с пиперидином, морфолином и гидразингидратом приводят к замещению атома брома и образованию соответствующих 8-замещенных тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

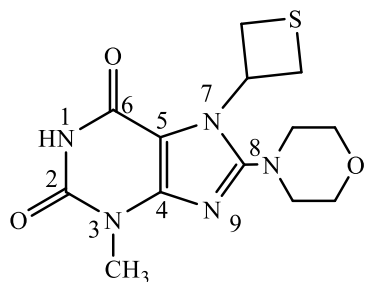
6) Установлено, что реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-гидразино-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с альдегидами и кетонами приводят к образованию соответствующих 8-илиденгидразинов, которые существуют в виде *E*-изомеров относительно азометиновой связи C=N.

ГЛАВА 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

4.1 Методики синтеза и физико-химические характеристики исходных соединений

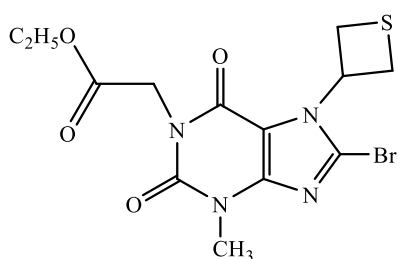
3-Метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантин (5)



К раствору 1.27 г (0.004 моль) соединения **4** в 57 мл изобутанола добавляют 1.05 г (0.012 моль) морфолина и кипятят 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают изобутанолом, затем водой очищенной, сушат. Выход 1.15 г (89%). Т.разл. 277.6°C (ДМФА), $R_f=0.64^f$, $R_f=0.52^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1443.1, 1601.0 (C-C, C=C, N=C), 1672.0, 1689.4 (C=O), 2819.5-2984.2, 3039.5, 3162.6 (N-H). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.04-3.15 м (4H, N(CH $_2$) $_2$); 3.26-3.34 м (5H, S(CH) $_2$, N-CH $_3$); 3.70-3.78 м (4H, O(CH $_2$) $_2$); 4.10-4.16 м (2H, S(CH) $_2$); 5.39-5.42 м (1H, NCH); 11.11 с (1H, NH). Характеристики синтезированного соединения **5** соответствуют литературным данным [61]. C $_{13}$ H $_{17}$ N $_5$ O $_3$ S.

4.2 Методики синтеза и физико-химические характеристики тиетансодержащих этиловых эфиров 8-замещенных 2-[3-метилксантинирил-1]уксусных кислот

Этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**6**)



А. К раствору 0.20 г (0.0036 моль) гидроксида калия в 1.2 мл воды добавляют 0.95 г (0.003 моль) соединения **4**, перемешивают в течение 10 мин, добавляют 24 мл ДМФА. Температуру повышают до 30°C, через 30 мин добавляют 0.44 г (0.0036 моль) этилхлорацетата и перемешивают при температуре 30°C 12 ч. Реакционную смесь выливают в 24 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором гидроксида калия, затем водой, сушат. Выход 0.89 г (74%).

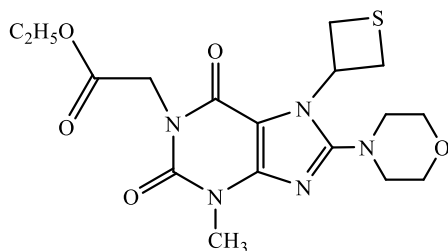
Б. Получают аналогично методике А при температуре 60°C в течение 6 ч. Выход 0.60 г (50%).

В. К раствору 1.00 г (0.018 моль) гидроксида калия в 6 мл воды добавляют 4.76 г (0.015 моль) соединения **4**, 120 мл ДМФА, нагревают до 30°C и добавляют 3.85 г (0.018 моль) этилового эфира йодуксусной кислоты, перемешивают при температуре 30°C 4 ч. Реакционную смесь выливают в 120 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором гидроксида калия, затем водой, сушат. Выход 4.40 г (73%).

Г. К 10.1 г (0.032 моль) соединения **4** в 250 мл ДМФА добавляют раствор 5.3 г (0.038 моль) карбоната калия в 7.5 мл воды и 7.84 г (0.064 моль) этилхлорацетата и перемешивают при температуре 50°C 5 ч. Реакционную смесь выливают в 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором гидроксида калия, затем водой, сушат. Выход 10.19 г (79%).

Д. К 17.28 г (0.045 моль) соединения **4** в 428 мл ДМФА добавляют раствор 8.95 г (0.0648 моль) карбоната калия в 13 мл воды и 23.33 г (0.109 моль) этилового эфира йодуксусной кислоты, перемешивают при температуре 50°C 2 ч. Реакционную смесь выливают в 428 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором гидроксида калия, затем водой, сушат. Выход 13.93 г (64%). Т.пл. 191.0-193.7°C (этанол). $R_f=0.85^a$. $R_f=0.46^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1213.7, 1374.0, 1603.9 (C-C, C = C, N=C), 1668.3, 1708.8, 1745.1 (C = O). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 282. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.30 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 3.29-3.35 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3.56 с (3H, N- CH_3); 4.24 кв (2H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц); 4.34-4.41 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.95-6.04 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 76 МГц), δ , м.д.: 14.18 (CCH_3); 30.08 (N- CH_3); 34.86 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 42.58 (N- CH_2); 53.13 (N-CH); 61.69 (OCH_2); 109.11 (C_5); 127.35 (C_8); 149.66 (C_4); 150.69 (C_2); 153.48 (C_6); 168.09 (CH_2CO). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

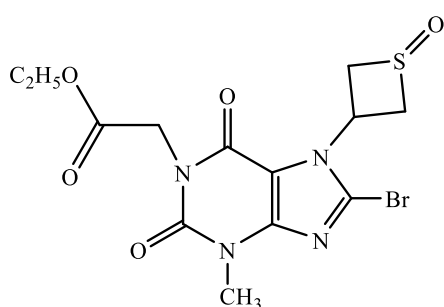
Этиловый эфир 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**7**)



А. К раствору 0.26 г (0.0048 моль) гидроксида калия в 1.5 мл воды добавляют 1.29 г (0.004 моль) соединения **5** и 53 мл ДМФА, перемешивают при комнатной температуре до образования однородной массы. Затем добавляют 0.59 г (0.0048 моль) этилхлорацетата и 0.07 г (0.0004 моль) йодида калия. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при температуре 70-75°C. Добавляют вторую порцию реагентов: 0.13 г (0.0024 моль) гидроксида калия в 0.5 мл воды, 0.29 г (0.0024 моль) этилхлорацетата и перемешивают в аналогичных условиях в течение 3 ч. Осадок отфильтровывают, фильтрат отгоняют досуха. Остаток растирают диэтиловым эфиром, растворяют в хлороформе из расчета - на 1.0 г соединения 45 мл хлороформа, фильтруют. К фильтрату добавляют 25 мл 5% раствора гидроксида калия, затем хлороформный слой отделяют, промывают водой и отгоняют под вакуумом досуха. Выход 1.19 г (72.5%). По данным ВЭЖХ чистота 90%. $R_f=0.74^d$. $R_f=0.68^f$.

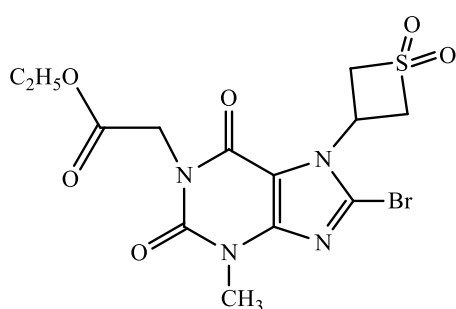
Б. Раствор 1.21 г (0.003 моль) соединения **7** в 39 мл изобутанола и 0.78 г (0.009 моль) морфолина кипятят 4 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.52 г (42%), по данным ВЭЖХ чистота 90%. Т.пл. 156.8-159.5°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.3). $R_f=0.68^f$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1452.1, 1500.3, 1606.2 (C-C, C=C, N=C), 1654.5, 1700.5, 1753.9 (C=O), 2844.7-2986.9 (NH). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 227, 296. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.29 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 3.19-3.27 м (6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3.53 с (3H, N- CH_3); 3.85-3.90 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.22 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 4.30-4.36 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.82 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.46-5.55 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.15 (CCH_3); 29.92 (N- CH_3); 35.58 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 42.39 (N- CH_2); 51.38 (N-CH); 51.62 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 61.48 (OCH_2); 66.15 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 105.18 (C_5); 149.26 (C_4); 151.26 (C_2); 154.00 (C_6); 155.86 (C_8); 168.51 (CH_2CO). $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (8)



Раствор 4.8 г (0.012 моль) этилового эфира **6** и 2.48 г (0.024 моль) 33% раствора перекиси водорода в 100 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь нейтрализуют концентрированным раствором аммиака при температуре не выше 15°C до pH=7. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 4.00 г (80%). Т.пл. 212.2-213.4°C (изопропанол). $R_f=0.53^c$. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1062.5 (SO), 1533.5, 1608.2 (C = C, N=C), 1662.9, 1707.5, 1743.1 (C = O). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{\max} , нм: 212, 283. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.29 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 3.42-3.48 м (2H, S(CH)₂); 3.56 с (3H, N-CH₃); 4.19-4.27 кв (2H, CH₃CH₂); 4.27-4.32 м (2H, S(CH)₂); 4.76 с (2H, CH₂C=O); 6.46-6.54 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.14 (CCH₃); 30.18 (N-CH₃); 42.60 (N-CH₂); 52.77 (N-CH); 55.18 (S(CH₂)₂); 61.80 (OCH₂); 108.47 (C₅); 128.63 (C₈); 150.41 (C₄); 150.45 (C₂); 153.48 (C₆); 167.87 (CH₂CO). C₁₃H₁₅BrN₄O₅S.

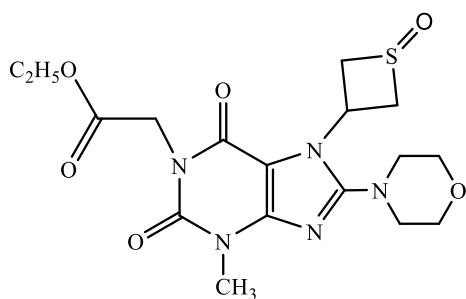
Этиловый эфир 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (9)



Раствор 1.20 г (0.003 моль) этилового эфира **6** и 1.55 г (0.015 моль) 33% раствора перекиси водорода в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 30 мин. К реакционной смеси добавляют 12 мл воды очищенной и нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до pH=7. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.96 г (74%). Т.пл. 209.1-211.4°C (изопропанол). $R_f=0.57^c$. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1139.2, 1390.3 (SO₂), 1533.4, 1608.2 (C = C, N=C), 1667.3, 1708.0, 1745.4 (C = O). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{\max} , нм: 212, 284. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.29 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 3.56 с (3H, N-CH₃); 4.22 кв (2H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц); 4.35-4.42 м (2H, S(CH)₂); 4.81

c (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.17-5.24 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5.55-5.64 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.13 (CCH_3); 30.15 (N- CH_3); 40.42 (N-CH); 42.54 (N- CH_2); 61.80 (OCH_2); 70.12 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 108.25 (C_5); 129.79 (C_8); 150.20 (C_4); 150.41 (C_2); 153.48 (C_6); 167.84 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_6\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**10**)

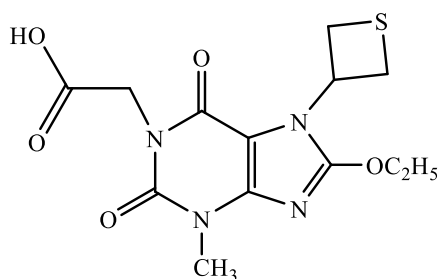


А. Раствор 0.82 г (0.002 моль) соединения **7** и 0.41 г (0.006 моль) 33% раствора перекиси водорода в 25 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 1.5 ч. Реакционную смесь нейтрализуют концентрированным раствором аммиака при температуре не выше 20°C до pH=7. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.52 г (61%).

Б. К раствору 1.51 г (0.0036 моль) соединения **9** в 20 мл бутанола-1 добавляют 0.94 г (0.01 моль) морфолина, кипятят 4 ч. Растворитель упаривают под вакуумом до $\frac{1}{3}$ от общего объема, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.86 г (56%). Т.пл. 181.2-182.3°C (этанол). $R_f=0.49^a$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1030.4 (SO), 1449.3, 1505.5, 1601.9 (C-C, C=C, N=C), 1649.8, 1701.4, 1753.9 (C=O), 2847.4-2984.2 (NH). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 226, 296. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.26 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 3.17-3.21 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.34-3.41 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3.51 с (3H, N- CH_3); 3.81-3.87 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.16-4.26 м (4H, CH_2CH_3 , $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.72 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.07-6.15 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.14 (CCH_3); 30.02 (N- CH_3); 42.39 (N- CH_2); 50.31 (N-CH); 51.53 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 55.63 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 61.62 (OCH_2); 66.03 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 104.41 (C_5); 149.94 (C_4); 151.04 (C_2); 154.04 (C_6); 156.49 (C_8); 168.34 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$.

4.3 Методики синтеза и физико-химические характеристики 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот и их солей

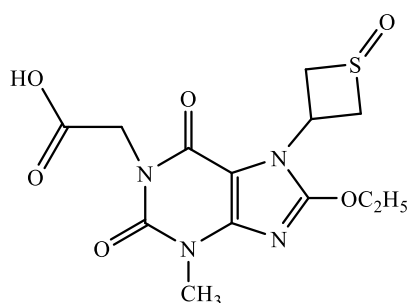
2-[3-Метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислота (11)



К раствору 0.17 г (0.003 моль) гидроксида калия в 10 мл воды и 20 мл этанола добавляют 0.61 г (0.0015 моль) соединения **6**. Перемешивают при температуре около 35°C в течение 8 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом до 7 мл и добавляют уксусную

кислоту до pH=5, затем разведенную хлористоводородную кислоту до pH=3. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.33 г (64%). Т.пл. 198.0-200.0°C (этанол-вода, соотношение 1:3). $R_f=0.70^f$. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1434.6, 1520.0, 1612.6 (C-C, C=C, N=C), 1644.5, 1699.1, 1705.9 (C=O), 2962.9, 3120.9-3282.8 (O-H). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.36-1.44 м (3H, CH₃CH₂); 3.21-3.28 м (2H, S(CH₂)₂); 3.37 с (3H, N-CH₃); 4.01-4.10 м (2H, S(CH₂)₂); 4.48-4.57 м (4H, CH₂C=O, CH₃CH₂); 5.70-5.77 м (1H, NCH), 12.95 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.25 (CCH₃); 29.54 (N-CH₃); 34.55 (S(CH₂)₂); 41.81 (N-CH₂); 48.60 (N-CH); 67.74 (OCH₂); 101.84 (C₅); 146.82 (C₄); 150.37 (C₂); 152.92 (C₆); 154.93 (C₈); 169.53 (CH₂C=O). C₁₃H₁₆N₄O₅S.

2-[3-Метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислота (12)

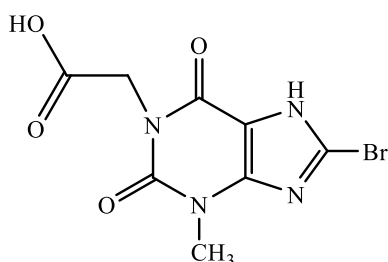


К раствору 0.35 г (0.0063 моль) гидроксида калия в 19 мл воды и 38 мл этанола добавляют 1.26 г (0.003 моль) соединения **8**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 35-40°C в течение 3 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом до 1/3 от общего объема.

Охлаждают и нейтрализуют разведенной серной кислотой (1:5) до pH=2-3. Выпавший остаток отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.55 г (51%). Т.пл. 237.4-238.2°C (изопропанол). $R_f=0.42^e$. $R_f=0.44^f$. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1029.7 (SO), 1417.8, 1613.0 (C=C, N=C), 1654.8, 1710.6, 1741.8 (C=O),

2924.9, 2953.5, 2989.8, 3026.0 (O-H). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.41 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.41 с (3H, N- CH_3); 3.40-3.49 м (2H, S(CH_2) $_2$); 3.96-4.04 м (2H, S(CH_2) $_2$); 4.50-4.55 м (4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, CH_3CH_2); 6.10-6.20 м (1H, NCH), 12.97 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.73 (C CH_3); 30.13 (N- CH_3); 42.38 (N- CH_2); 47.89 (N-CH); 55.64 (S(CH_2) $_2$); 68.48 (OCH $_2$); 102.20 (C $_5$); 147.91 (C $_4$); 150.85 (C $_2$); 153.46 (C $_6$); 155.15 (C $_8$); 169.99 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ S.

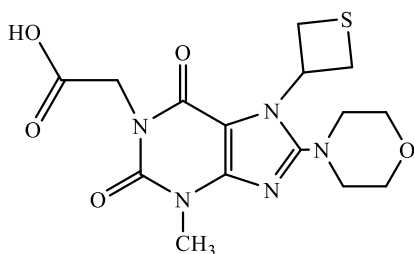
2-[8-Бром-3-метилксантинил-1]уксусная кислота (**13**)



К раствору 1.40 г (0.025 моль) гидроксида калия в 55 мл воды добавляют 3.50 г (0.008 моль) соединения **9**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 40°C в течение 2 ч. Охлаждают и нейтрализуют разведенной хлористоводородной кислотой до pH=2. Вы-

павший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают переосаждением. Выход 2.02 г (83%). Т.разл. 270.0°C. $R_f=0.35^c$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1408.9, 1533.4, 1608.2 (C - C, C = C, N=C), 1667.3, 1708.0, 1745.4 (C = O), 2992.6, 3014.8, 3444.6-3539.5 (O-H, N-H). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.35 с (3H, N- CH_3); 4.47 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 30.31 (N- CH_3); 42.21 (N- CH_2); 108.52 (C $_5$); 128.85 (C $_8$); 149.71 (C $_4$); 151.29 (C $_2$); 154.54 (C $_6$); 169.99 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}_4$.

2-[3-Метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусная кислота (**14**)

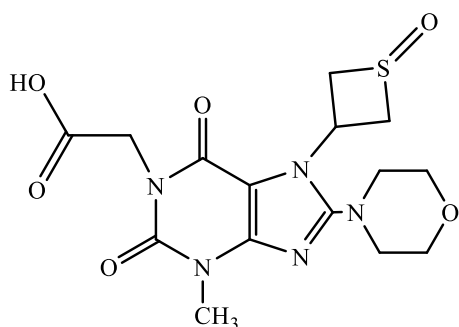


К раствору 0.12 г (0.0021 моль) гидроксида калия в 6 мл воды и 13 мл этанола добавляют 1.02 г (0.001 моль) соединения **7**. Перемешивают при температуре 40°C в течение 1.5 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом до $\frac{1}{3}$ от общего объема. Охлаждают и

нейтрализуют разведенной хлористоводородной кислотой до pH=2-3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.78 г (82%). Т.пл. 214.9-215.9°C (изопропанол-гексан, 1:0.4). $R_f=0.48^f$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr):

1448.4, 1505.1, 1602.7 (C = C, N=C), 1656.3, 1697.2, 1713.2 (C = O), 2855.7-2942.3, 2970.2, 3003.7, 3045.6-3179.5 (O-H, NH). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{max}, нм: 225, 293. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 3.12-3.19 м (4H, N(CH₂)₂); 3.28-3.37 м (2H, S(CH₂)₂); 3.39 с (3H, N-CH₃); 3.71-3.79 м (4H, O(CH₂)₂); 4.06-4.12 м (2H, S(CH₂)₂); 4.56 с (2H, CH₂C=O); 5.40-5.49 м (1H, NCH), 12.90 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125.76 МГц), δ, м.д.: 30.11 (N-CH₃); 35.77 (S(CH₂)₂); 42.61 (N-CH₂); 51.66 (N-CH); 51.51 (N(CH₂)₂); 65.99 (O(CH₂)₂); 104.70 (C₅); 149.26 (C₄); 151.03 (C₂); 153.83 (C₆); 156.62 (C₈); 170.14 (CH₂C=O). C₁₅H₁₉N₅O₅S.

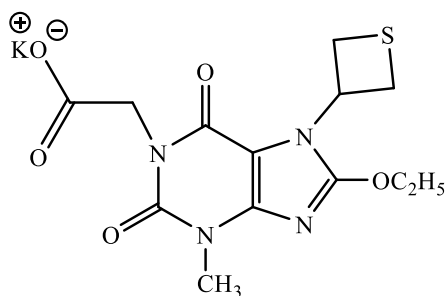
2-[3-Метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусная кислота (**15**)



К раствору 1.53 г (0.027 моль) гидроксида калия в 86 мл воды и 108 мл этанола добавляют 5.53 г (0.013 моль) соединения **10**. Перемешивают при температуре 40°C в течение 1.5 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом до 1/3 от общего объема. Охлаждают и нейтрализуют разведенной хлористоводородной кислотой до pH=2-3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.90 г (76%). Т.разл. 223.0°C (изопропанол-гексан, 1:0.75). R_f=0.17^c. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1018.4 (SO), 1436.4, 1608.3, 1505.9 (C-C, C = C, N=C), 1659.1, 1699.9, 1726.8 (C = O), 2844.6-2961.9 (O-H, NH). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{max}, нм: 225, 294. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 3.13-3.20 м (4H, N(CH₂)₂); 3.39 с (3H, N-CH₃); 3.47-3.55 м (2H, S(CH₂)₂); 3.71-3.80 м (4H, O(CH₂)₂); 3.94-4.03 м (2H, S(CH₂)₂); 4.52 с (2H, CH₂C=O); 5.95-6.04 м (1H, NCH); 12.98 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 30.14 (N-CH₃); 42.56 (N-CH₂); 50.48 (N-CH); 51.39 (N(CH₂)₂); 55.56 (S(CH₂)₂); 65.97 (O(CH₂)₂); 104.09 (C₅); 149.63 (C₄); 150.93 (C₂); 153.84 (C₆); 156.94 (C₈); 170.04 (CH₂CO). C₁₅H₁₉N₅O₆S.

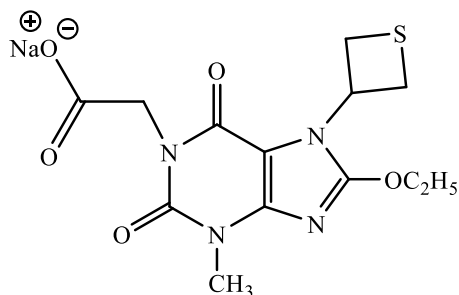
Охлаждают и нейтрализуют разведенной хлористоводородной кислотой до pH=2-3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.90 г (76%). Т.разл. 223.0°C (изопропанол-гексан, 1:0.75). R_f=0.17^c. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1018.4 (SO), 1436.4, 1608.3, 1505.9 (C-C, C = C, N=C), 1659.1, 1699.9, 1726.8 (C = O), 2844.6-2961.9 (O-H, NH). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{max}, нм: 225, 294. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 3.13-3.20 м (4H, N(CH₂)₂); 3.39 с (3H, N-CH₃); 3.47-3.55 м (2H, S(CH₂)₂); 3.71-3.80 м (4H, O(CH₂)₂); 3.94-4.03 м (2H, S(CH₂)₂); 4.52 с (2H, CH₂C=O); 5.95-6.04 м (1H, NCH); 12.98 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 30.14 (N-CH₃); 42.56 (N-CH₂); 50.48 (N-CH); 51.39 (N(CH₂)₂); 55.56 (S(CH₂)₂); 65.97 (O(CH₂)₂); 104.09 (C₅); 149.63 (C₄); 150.93 (C₂); 153.84 (C₆); 156.94 (C₈); 170.04 (CH₂CO). C₁₅H₁₉N₅O₆S.

Калиевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**16**)



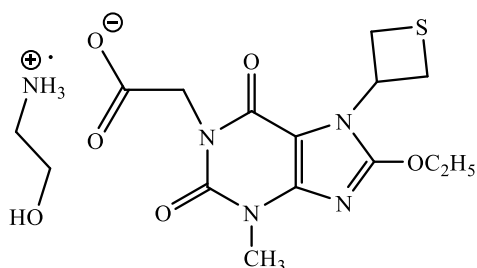
К раствору 0.68 г (0.002 моль) соединения **11** в 10 мл ацетона добавляют раствор 0.13 г (0.0024 моль) гидроксида калия в 0.5 мл воды. Реакционную смесь кипятят 5 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 0.63 г (83%). Т.разл. 190.0°C (вода-ацетон, соотношение 0.07:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1312.2, 1445.1, 1518.1, 1597.9, 1651.5 (C = C, N=C, COO⁻), 1651.5, 1693.6 (C = O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.42 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц); 3.19-3.31 м (2H, S(CH)₂); 3.35 с (3H, N-CH₃); 4.05-4.23 м (4H, S(CH)₂, CH₂C=O); 4.54 кв (2H, CH₃CH₂, *J*=7.0 Гц); 5.72-5.87 м (1H, NCH). C₁₃H₁₅KN₄O₅S.

Натриевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**17**)



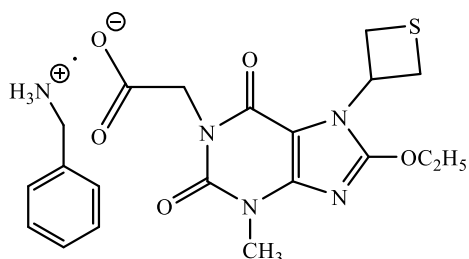
К раствору 0.68 г (0.002 моль) соединения **11** в 10 мл ацетона добавляют раствор 0.09 г (0.0022 моль) гидроксида натрия в 1 мл воды. Нагревают до растворения осадка, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 0.68 г (94%). Т.разл. 253.2°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1307.5, 1515.7, 1608.4, 1610.9, 1653.2 (C = C, N=C, COO⁻), 1664.7, 1699.1, 1705.5 (C = O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.43 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц); 3.20-3.30 м (2H, S(CH)₂); 3.35 с (3H, N-CH₃); 4.07-4.20 м (4H, S(CH)₂, CH₂C=O); 4.54 кв (2H, CH₃CH₂, *J*=7.0 Гц); 5.71-5.86 м (1H, NCH). C₁₃H₁₅N₄NaO₅S.

Моноэтанолламмониевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**18**)



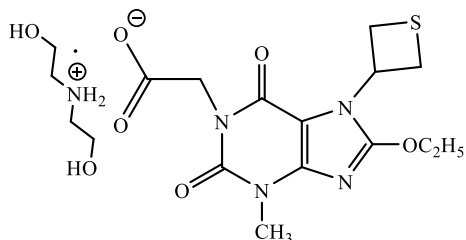
К раствору 0.68 г (0.002 моль) соединения **11** в 13 мл диоксана добавляют 0.15 г (0.0024 моль) моноэтанолamina, нагревают на водяной бане 5 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, сушат. Выход 0.46 г (58%). Т.пл. 135.8°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1446.3, 1509.8, 1613.6, 1647.0 (C-C, C=C, N=C, COO-), 1653.3, 1703.8 (C=O), 2951.9 ($\text{N}^+\text{-H}_3$), 3123.7-3176.7 (OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 т (3H, CH_3CH_2 , $J=7.0$ Гц); 2.81 т (2H, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2$, $J=5.2$ Гц); 3.21-3.31 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 3.36 с (3H, N- CH_3); 3.55 т (2H, CH_2OH , $J=5.1$ Гц); 4.05-4.16 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 4.29 с (2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4.54 кв (2H, CH_3CH_2 , $J=7.0$ Гц); 5.70-5.85 м (1H, NCH). $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$.

Бензиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**19**)



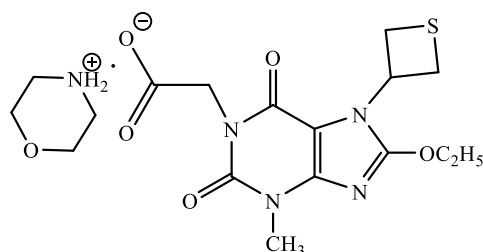
К раствору 0.68 г (0.002 моль) соединения **11** в 20 мл изопропанола добавляют 0.26 г (0.0024 моль) бензиламина. Реакционную смесь кипятят 10 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 0.73 г (80%). Т.пл. 147.6-149.9°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1391.8, 1533.9, 1608.6, 1660.9 (C-C, C=C, N=C, COO-), 1708.6, 1712.7 (C=O), 2973.0, 2992.6 ($\text{N}^+\text{-H}_3$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.20-3.30 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 3.37 с (3H, N- CH_3); 3.94 с (2H, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2$); 4.02-4.15 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 4.34 с (2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4.55 кв (2H, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц); 5.66-5.85 м (1H, NCH); 7.29-7.50 м (5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$.

Диэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**20**)



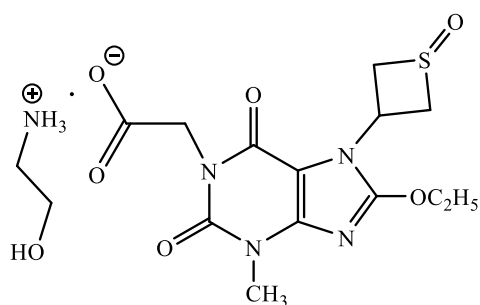
К раствору 0.78 г (0.0023 моль) соединения **11** в 23 мл изопропанола добавляют 0.28 г (0.0027 моль) диэтанолamina, кипятят в течение 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.25 г (25%). Т.пл. 129.2-130.9°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1386.7, 1468.0, 1508.3, 1579.2, 1615.2 (C-C, C = C, N=C, COO-), 1667.4, 1707.4 (C = O), 2944.8 ($\text{N}^+\text{-H}_2$), 3351.7 (OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.43 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц); 2.88 т (4H, $\text{N}^+\text{H}_2(\text{CH}_2)_2$, J 5.1 Гц); 3.20-3.30 м (2H, S(CH) $_2$); 3.36 с (3H, N-CH $_3$); 3.59 т (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, J 5.1 Гц); 4.04-4.16 м (2H, S(CH) $_2$); 4.31 с (2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4.54 кв (2H, CH_3CH_2 , J 7.0 Гц); 5.70-5.86 м (1H, NCH). $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$.

Морфолиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**21**)



К раствору 0.68 г (0.002 моль) соединения **11** в 20 мл изопропанола добавляют раствор 0.21 г (0.0024 моль) морфолина, кипятят 2 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток растирают с диэтиловым эфиром. Выход 0.55 г (65%). Т.пл. 158.3-159.5°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1436.6, 1519.4, 1616.9 (C-C, C = C, N=C, COO-), 1665.6, 1704.4 (C = O), 2961.9, 2984.2 ($\text{N}^+\text{-H}_2$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.41 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.87-2.91 м (4H, $\text{N}^+\text{H}_2(\text{CH}_2)_2$); 3.23-3.28 м (2H, S(CH) $_2$); 3.36 с (3H, N-CH $_3$); 3.63-3.67 м (4H, O(CH $_2$) $_2$); 4.05-4.10 м (2H, S(CH) $_2$); 4.42 с (2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4.53 кв (2H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц); 5.70-5.79 м (1H, NCH). $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$.

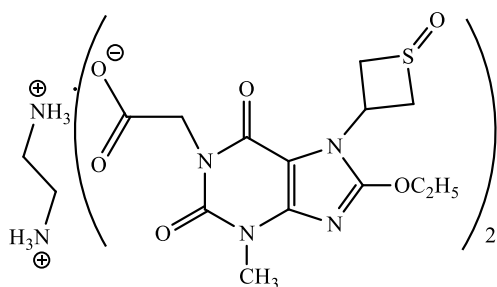
Моноэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**22**)



К раствору 0.71 г (0.002 моль) соединения **12** в 51 мл изопропанола добавляют 0.15 г (0.0024 моль) моноэтаноламина, кипятят 5 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток растирают с диэтиловым эфиром. Выход 0.69 г (83%). Т.пл. 168.9-170.3°C (*n*-бутанол-гексан, соотношение 1:1.6).

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1038.6 (SO), 1387.3, 1444.9, 1509.1, 1575.7, 1617.9 (C-C, C = C, N=C, COO-), 1659.4, 1697.9 (C = O), 2956.3 (N⁺-H₃), 3397.2 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.42 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц); 2.75-2.82 м (2H, H₃N⁺CH₂); 3.31-3.49 м (5H, N-CH₃, S(CH)₂); 3.49-3.56 м (2H, CH₂OH); 3.96-4.09 м (2H, S(CH)₂); 4.23 с (2H, CH₂C=O); 4.54 кв (2H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц); 6.11-6.29 м (1H, NCH). C₁₅H₂₂N₅O₇S.

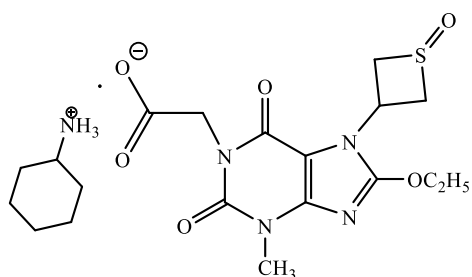
Этилендиаммониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**23**)



К раствору 0.64 г (0.0018 моль) соединения **12** в 46 мл изопропанола добавляют 0.12 г (0.002 моль) этилендиамина. Реакционную смесь кипятят 5 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром. Выход 0.72 г (99%). Т.пл. 167.7-

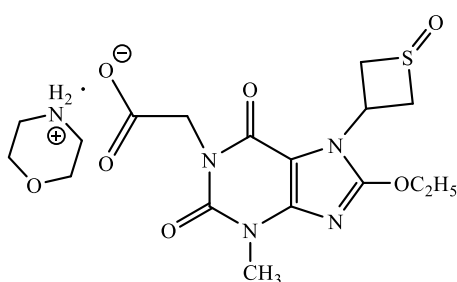
169.7°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1064.2 (S=O), 1386.8, 1410.4, 1585.1 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1653.5, 1695.2 (C = O), 2915.8-2995.4 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.42 т (6H, 2CH₃CH₂, *J*=7.0 Гц); 2.86 с (4H, (NH₃⁺CH₂)₂); 3.31-3.48 м (10H, 2N-CH₃, 2S(CH)₂); 3.93-4.09 м (4H, 2S(CH)₂); 4.27 с (4H, 2CH₂C=O); 4.54 кв (4H, 2CH₃CH₂, *J*=6.9 Гц); 6.10-6.29 м (2H, 2NCH). C₂₈H₄₀N₁₀O₁₂S₂.

Циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**24**)



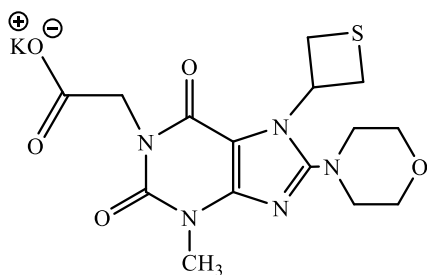
К раствору 0.71 г (0.002 моль) соединения **12** в 53 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) циклогексиламина, нагревают, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром. Выход 0.88 г (80%). Т.разл. 183.4°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1066.3 (S=O), 1353.2, 1441.8, 1513.4, 1555.1, 1616.8 (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1654.0, 1666.0, 1703.5 (C=O), 2856.4, 2939.5 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.00-1.31 м (4H, 2CH₂_{алиф.}); 1.42 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц); 1.50-1.60 м (2H, CH₂_{алиф.}); 1.60-1.78 м (2H, CH₂_{алиф.}); 1.78-1.92 м (2H, CH₂_{алиф.}); 2.79-2.90 м (1H, CH_{алиф.}); 3.34-3.49 м (5H, S(CH)₂, N-CH₃); 3.96-4.09 м (2H, S(CH)₂); 4.21 с (2H, CH₂C=O); 4.54 кв (2H, CH₃CH₂, *J* 7.0 Гц); 6.11-6.28 м (1H, NCH). C₁₉H₂₉N₅O₆S.

Морфолиниевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусной кислоты (**25**)



К раствору 0.71 г (0.002 моль) соединения **12** в 51 мл изопропанола добавляют 0.21 г (0.0024 моль) морфолина, кипятят 5 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром. Выход 0.80 г (92%). Т.разл. 163.0°C (изопропанол-гексан, соотношение 0.9:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1029.2 (S=O), 1387.2, 1448.6, 1519.8, 1557.0, 1613.2 (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1655.0, 1709.6 (C=O), 2956.3, 2992.6 (N⁺-H₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.42 т (3H, CH₃CH₂, *J*=7.1 Гц); 2.89-2.99 м (4H, N⁺H₂(CH₂)₂); 3.35-3.50 м (5H, S(CH)₂, N-CH₃); 3.60-3.75 м (4H, O(CH₂)₂); 3.94-4.09 м (2H, S(CH)₂); 4.40 с (2H, CH₂C=O); 4.54 кв (2H, CH₃CH₂, *J*=7.1 Гц); 6.10-6.29 м (1H, NCH). C₁₇H₂₅N₅O₇S.

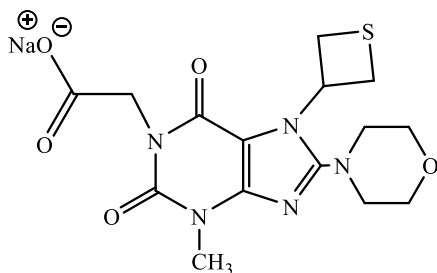
Калиевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**26**)



К раствору 0.38 г (0.001 моль) соединения **14** в 8 мл пропанола-1 добавляют 0.07 г (0.0012 моль) гидроксида калия, кипятят 15 мин, охлаждают, добавляют 12 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Выход 0.10 г (24%).

Т.разл. 174.0°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1395.0, 1450.0, 1510.7, 1601.9, 1627.7 (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1646.9, 1698.1 (C=O), 2855.2, 2956.2 (CH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.10-3.19 м (4H, N(CH₂)₂); 3.27-3.35 м (2H, S(CH)₂); 3.36 с (3H, N-CH₃); 3.74-3.81 м (4H, O(CH₂)₂); 4.10-4.21 м (4H, S(CH)₂, CH₂C=O); 5.40-5.53 м (1H, NCH). C₁₅H₁₈KN₅O₅S.

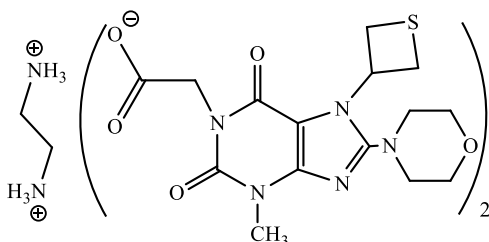
Натриевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**27**)



К раствору 0.57 г (0.0015 моль) соединения **14** в 17 мл пропанола-1 добавляют 0.07 г (0.0018 моль) гидроксида натрия, кипятят 15 мин, охлаждают, добавляют 17 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Выход 0.53 г (87%).

Т.разл. 266.8°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1402.3, 1449.9, 1505.3, 1596.8, (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1653.2, 1701.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.10-3.19 м (4H, N(CH₂)₂); 3.27-3.35 м (2H, S(CH)₂); 3.36 с (3H, N-CH₃); 3.71-3.80 м (4H, O(CH₂)₂); 4.11-4.21 м (4H, S(CH)₂, CH₂C=O); 5.40-5.52 м (1H, NCH). C₁₅H₁₈N₅NaO₅S.

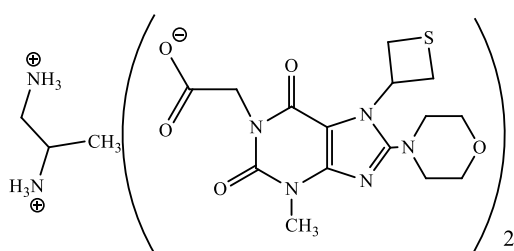
Этилендиаммониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**28**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 48 мл изопропанола добавляют 0.12 г (0.002 моль) этилендиамина, кипятят 1 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток

промывают диэтиловым эфиром и сушат. Выход 0.61 г (74%). Т.пл. 155.2-157.3°C (этанол-гексан, соотношение 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1394.2, 1449.1, 1489.8, 1607.2, 1652.4 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1648.2, 1701.5 (C = O), 2850.2-2886.5, 2953.6 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.93 с (4H, (NH₃⁺CH₂)₂); 3.05-3.23 м (8H, 4N(CH₂)₂); 3.23-3.40 м (10H, 2S(CH)₂, 2N-CH₃); 3.66-3.88 м (8H, 2O(CH₂)₂); 4.10-4.20 м (4H, 2S(CH)₂); 4.33 с (4H, 2CH₂C=O); 5.35-5.51 м (2H, 2NCH); 5.66 уш. с (6H, 2H₃N⁺). C₃₂H₄₆N₁₂O₁₀S₂.

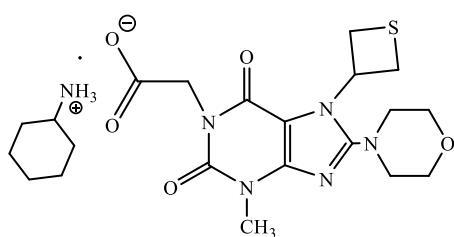
Пропил-1,2-диаммониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**29**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 48 мл изопропанола добавляют 0.15 г (0.002 моль) 1,2-диаминопропана, кипятят 1 мин, растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром и су-

шат. Выход 0.73 г (87%). Т.разл. 148.4°C (этанол-гексан, соотношение 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1394.8, 1449.6, 1490.5, 1608.4 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1652.2, 1702.3 (C = O), 2852.5-2959.1 (N⁺H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.10 д (3H, CH₃_{алиф.}, ³J 6.6 Гц); 2.63-2.82 м (3H, CH_{алиф} и CH₃_{алиф.}); 3.09-3.25 м (8H, 2N(CH₂)₂); 3.25-3.41 м (10H, 2S(CH)₂, 2N-CH₃); 3.71-3.82 м (8H, 2O(CH₂)₂); 4.09-4.19 м (4H, 2S(CH)₂); 4.35 с (4H, 2CH₂C=O); 5.39-5.51 м (2H, 2NCH). C₁₈H₂₉N₇O₅S.

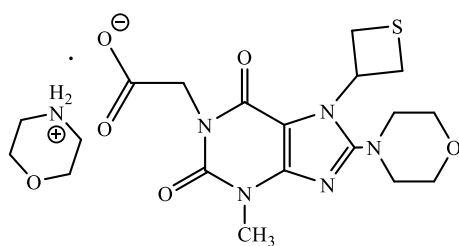
Циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**30**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 48 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) циклогексиламина, кипятят 1 мин, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.73 г (76%). Т.пл. 225.0-227.5°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.74). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1397.8, 1450.1, 1492.6, 1558.6, 1613.1 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1700.5, 1706.7 (C = O), 2856.8-2936.3 (N⁺-H₃).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.00-1.29 м (4H, 2CH_2 алиф.); 1.49-1.60 м (2H, CH_2 алиф.); 1.60-1.78 м (2H, CH_2 алиф.); 1.78-1.93 м (2H, CH_2 алиф.); 2.76-2.89 м (1H, CH алиф.); 3.09-3.19 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.25-3.39 м (5H, $\text{S}(\text{CH})_2$, N-CH_3); 3.71-3.81 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.10-4.20 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 4.24 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.39-5.51 м (1H, NCH). $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$.

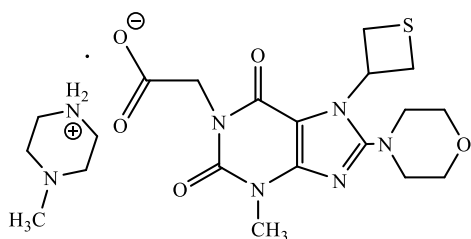
Морфолиниевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**31**)



Получают аналогично соединению **30**. Выход 0.79 г (85%). Т.пл. 208.1-210.4°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1399.5, 1450.4, 1494.8, 1607.4, 1636.7 (C-C, C=C, N=C, COO^-), 1656.8, 1704.5 (C=O), 2855.7-2961.0

(N^+-H_2). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.82-2.92 м (4H, $\text{N}^+\text{H}_2(\text{CH}_2)_2$); 3.11-3.26 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 8-морфолино); 3.26-3.37 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 3.39 с (3H, N-CH_3); 3.60-3.71 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.71-3.85 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 8-морфолино); 4.09-4.21 м (4H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 4.42 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.39-5.52 м (1H, NCH). $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$.

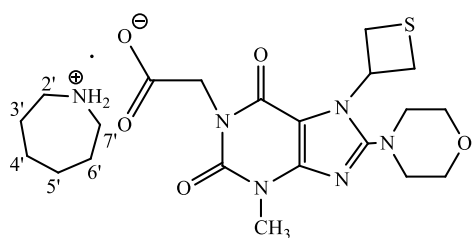
N-Метилпиперазиниевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**32**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 48 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) *N*-метилпиперазина, кипятят 1 мин. Растворитель отгоняют под вакуумом досуха, остаток промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.79 г (82%). Т.пл. 190.7-193.7°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.7). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1397.1, 1450.4, 1505.6, 1545.11, 1612.3 (C-C, C=C, N=C, COO^-), 1645.1, 1704.0 (C=O), 2795.9-2987.0 (N_2^+-H). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.15 с (3H, амин N-CH_3); 2.35-2.44 м (4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.87-2.95 м (4H, $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$); 3.09-3.18 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.29-3.32 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 3.36 с (3H, N-CH_3); 3.68-3.82 м (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.11-4.14 м (2H, $\text{S}(\text{CH})_2$); 4.32 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.40-5.47 м (1H, NCH).

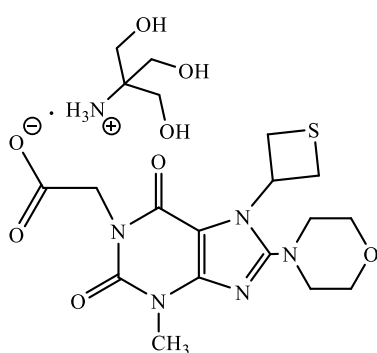
NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 29.97 (N-CH $_3$); 35.81 (S(CH $_2$) $_2$); 43.25 (H $_2$ N $^+$ (CH $_2$) $_2$); 44.37 (N-CH $_2$); 46.10 (амин N-CH $_3$); 51.54 (N(CH $_2$) $_2$); 51.60 (N-CH); 52.59 (CH $_3$ N(CH $_2$) $_2$); 66.01 (O(CH $_2$) $_2$); 105.01 (C $_5$); 148.70 (C $_4$); 151.18 (C $_2$); 154.21 (C $_6$); 156.20 (C $_8$); 171.07 (CH $_2$ CO). C $_{20}$ H $_{31}$ N $_7$ O $_5$ S.

Гексаметилениминовая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**33**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 48 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) гексаметиленимина, кипятят 1 мин. Растворитель отгоняют в вакууме досуха, остаток промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.95 г (99%). Т.пл. 196.8-198.8°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.86). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$, (KBr): 1449.0, 1496.1, 1540.2, 1565.0, 1611.0, 1637.3 (C-C, C = C, N=C, COO $^-$), 1644.0, 1703.7 (C = O), 2853.8-2956.3 (N $^+$ -H $_2$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.50-1.57 м (4H, 2CH $_2$); 1.64-1.73 м (4H, 2CH $_2$); 2.93-3.00 м (4H, 2CH $_2$); 3.10-3.17 м (4H, N(CH $_2$) $_2$); 3.28-3.32 м (2H, S(CH $_2$) $_2$); 3.35 с (3H, N-CH $_3$); 3.71-3.81 м (4H, O(CH $_2$) $_2$); 4.11-4.15 м (2H, S(CH $_2$) $_2$); 4.26 с (2H, CH $_2$ C=O); 5.40-5.47 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 25.47 (H $_2$ C $_{\text{амин}}$); 26.77 (H $_2$ C $_{\text{амин}}$); 29.93 (N-CH $_3$); 35.82 (S(CH $_2$) $_2$); 44.81 (N-CH $_2$); 45.22 (H $_2$ C $_{\text{амин}}$); 51.52 (N(CH $_2$) $_2$); 51.62 (N-CH); 66.01 (O(CH $_2$) $_2$); 105.08 (C $_5$); 148.57 (C $_4$); 151.22 (C $_2$); 154.31 (C $_6$); 156.11 (C $_8$); 171.18 (CH $_2$ CO). C $_{21}$ H $_{32}$ N $_6$ O $_5$ S.

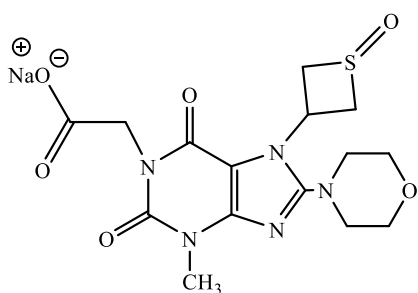
Трисаммониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**34**)



К раствору 0.76 г (0.002 моль) соединения **14** в 45 мл изопропанола добавляют 0.29 г (0.0024 моль) три-самина, кипятят 1 мин. Растворитель отгоняют под вакуумом досуха. Остаток промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.92 г (92%). Т.пл. 156.4-158.7°C (изопропанол). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$, (KBr): 1379.3, 1446.8, 1503.1, 1610.0, 1638.1 (C-C, C = C, N=C, COO $^-$), 1656.5, 1702.3 (C = O), 2857.1-

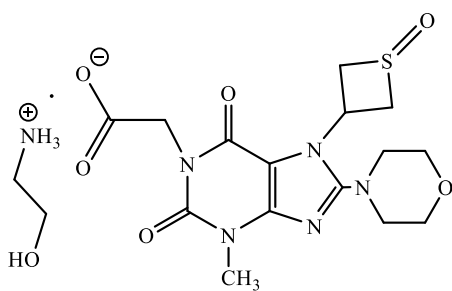
2953.5 (N^+-H_2), 3133.7-3185.1 (OH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.11-3.21 м (4H, $N(CH_2)_2$); 3.26-3.36 м (2H, $S(CH_2)_2$); 3.38 с (3H, $N-CH_3$); 3.41 с (6H, $(CH_2OH)_3$); 3.72-3.82 м (4H, $O(CH_2)_2$); 4.10-4.21 м (2H, $S(CH_2)_2$); 4.31 с (2H, $CH_2C=O$); 5.39-5.64 м (1H, NCH). $C_{19}H_{30}N_6O_8S$.

Натриевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**35**)



К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 24 мл изопропанола добавляют раствор 0.096 г (0.0024 моль) гидроксида натрия в 1 мл воды, кипятят 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.73 г (84%). Т.разл. 278.0°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1036.2 ($S=O$), 1394.0, 1452.0, 1503.6, 1600.2 ($C-C$, $C=C$, $N=C$, COO^-), 1654.8, 1698.2 ($C=O$), 2849.5-2946.4 (NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.10-3.23 м (4H, $N(CH_2)_2$); 3.38 с (3H, $N-CH_3$); 3.42-3.82 м (6H, $S(CH_2)_2$, $O(CH_2)_2$); 3.98-4.10 м (2H, $S(CH_2)_2$); 4.25 с (2H, $CH_2C=O$); 5.92-6.09 м (1H, NCH). $C_{15}H_{18}N_5NaO_6S$.

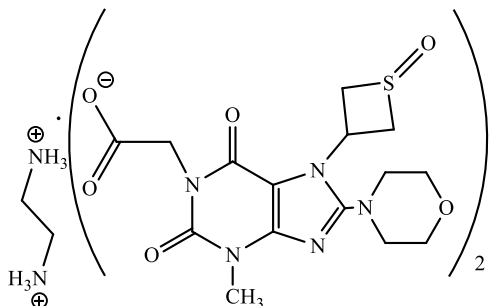
Моноэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**36**)



К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 26 мл изопропанола добавляют 0.15 г (0.0024 моль) моноэтаноламина, кипятят 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.80 г (87%). Т.разл. 208.5°C (*n*-бутанол-гексан, соотношение 0.74:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1036.1 ($S=O$), 1389.4, 1498.8, 1547.0, 1610.2 ($C-C$, $C=C$, $N=C$, COO^-), 1653.0, 1697.8 ($C=O$), 2855.7-2965.8 (N^+-H_3), 3211.8 (OH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.72-2.90 м (2H, $N^+H_3CH_2$); 3.10-3.29 м (4H, $N(CH_2)_2$); 3.38 с (3H,

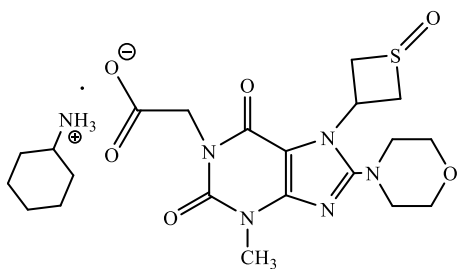
N-CH₃); 3.41-3.51 м (4H, S(CH)₂, HOCH₂); 3.70-3.90 м (4H, O(CH₂)₂); 3.95-4.10 м (2H, S(CH)₂); 4.22 с (2H, CH₂C=O); 5.90-6.10 м (1H, NCH). C₁₇H₂₆N₆O₇S, %: C.

Этилендиаммониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотиабил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**37**)



К раствору 0.50 г (0.0012 моль) соединения **15** в 17 мл изопропанола добавляют 0.10 г (0.0014 моль) этилендиамина, кипятят 5 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.56 г (53%). Т.разл. 182.5°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1045.4 (S=O), 1402.0, 1453.4, 1506.6, 1606.9, (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1653.5, 1696.2 (C = O), 2848.1-2966.0 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.83 с (4H, (NH₃⁺CH₂)₂); 3.10-3.23 м (8H, 2N(CH₂)₂); 3.39 (6H, 2N-CH₃); 3.43-3.56 м (4H, 2S(CH)₂); 3.70-3.85 м (8H, 2O(CH₂)₂); 3.96-4.09 м (4H, 2S(CH)₂); 4.27 с (4H, 2CH₂C=O); 5.92-6.09 м (2H, 2NCH). C₃₂H₄₆N₁₂O₁₂S₂.

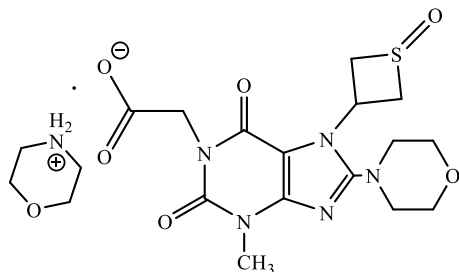
Циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотиабил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**38**)



К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 26 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) циклогексиламина, кипятят 1 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.86 г (87%). Т.разл. 228.9°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.42). ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1061.5 (SO), 1366.7, 1451.8, 1497.2, 1615.4 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1658.4, 1702.0 (C = O), 2858.2-2929.8 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.01-1.30 м (4H, 2CH₂алиф.); 1.51-1.60 м (2H, CH₂алиф.); 1.60-1.76 м (2H, CH₂алиф.); 1.76-1.92 м (2H, CH₂алиф.); 2.78-2.90 м (1H, CHалиф.); 3.11-3.20 м (4H, N(CH₂)₂); 3.38 с (3H, N-CH₃); 3.42-3.59 м (2H, S(CH)₂); 3.71-3.81 м (4H,

O(CH₂)₂); 3.99-4.11 м (2H, S(CH)₂); 4.20 с (2H, CH₂C=O); 5.92-6.10 м (1H, NCH). C₂₁H₃₂N₆O₆S.

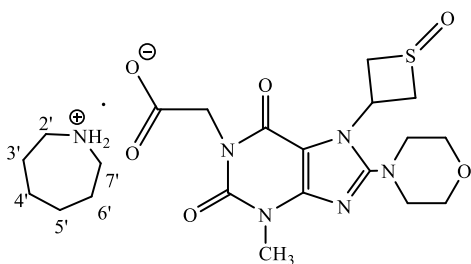
Морфолиниевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантини-1]уксусной кислоты (**39**)



К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 26 мл изопропанола добавляют 0.21 г (0.0024 моль) морфолина, кипятят 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.92 г (95%). Т.разл.

148.5°C (изопропанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1040.8 (S=O), 1366.6, 1456.5, 1498.0, 1597.2, (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1647.0, 1693.7 (C = O), 2857.7- 2962.6, 3026.0 (N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.81-2.90 м (4H, N⁺H₂(CH₂)₂); 3.13-3.23 м (4H, N(CH₂)₂-8-морфолино); 3.40 с (3H, N-CH₃); 3.44-3.58 м (2H, S(CH)₂); 3.58-3.70 м (4H, O(CH₂)₂); 3.70-3.81 м (4H, O(CH₂)₂-8-морфолино); 3.98-4.09 м (2H, S(CH)₂); 4.36 с (2H, CH₂C=O); 5.95-6.10 м (1H, NCH). C₁₉H₂₈N₆O₇S.

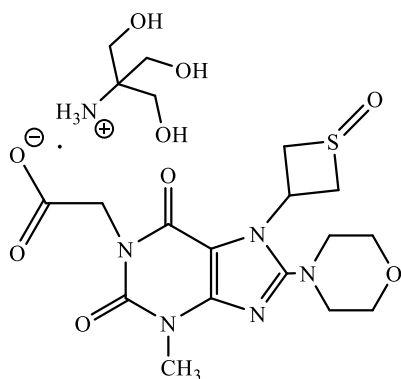
Гексаметилениминовая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантини-1]уксусной кислоты (**40**)



К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 26 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0024 моль) гексаметиленимина, кипятят 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.88 г (89%).

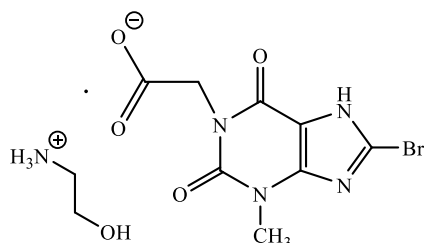
Т.разл. 194.8°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1056.5 (S=O), 1332.3, 1451.4, 1495.8, 1577.1, 1611.13 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1653.3, 1698.7 (C = O), 2854.9-2956.8 (N⁺H). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.48-1.60 м (4H, 2CH₂); 1.60-1.78 м (4H, 2CH₂); 2.90-3.05 м (4H, 2CH₂); 3.05-3.25 м (4H, N(CH₂)₂); 3.38 с (3H, N-CH₃); 3.45-3.60 м (2H, S(CH)₂); 3.60-3.70 м (4H, O(CH₂)₂); 3.70-3.85 м (2H, S(CH)₂); 4.24 с (2H, CH₂C=O); 5.91-6.10 м (1H, NCH). C₂₁H₃₂N₆O₆S.

Трисаммониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**41**)



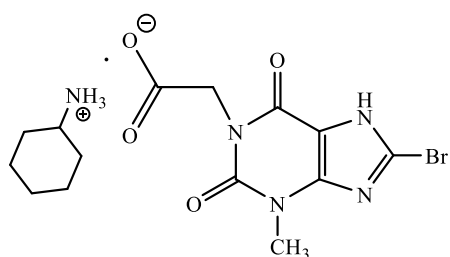
К раствору 0.79 г (0.002 моль) соединения **15** в 26 мл изопропанола добавляют 0.29 г (0.0024 моль) три-самина. Реакционную смесь кипятят в течение 1 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.51 г (49%). Т.разл. 205.8°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1064.3 (S=O), 1372.0, 1451.9, 1573.3 (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1644.9, 1686.5 (C=O), 2847.1-2958.2 (N⁺H₃), 3176.7-3296.7 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.11-3.21 м (4H, N(CH₂)₂); 3.40 с (3H, N-CH₃); 3.45-3.55 м (8H, S(CH₂)₂, (CH₂OH)₃); 3.71-3.81 м (4H, O(CH₂)₂); 3.99-4.09 м (2H, S(CH₂)₂); 4.26 с (2H, CH₂C=O); 5.95-6.09 м (1H, NCH). C₁₉H₃₀N₆O₉S.

Моноэтаноламмониевая соль 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**42**)



К раствору 0.30 г (0.001 моль) соединения **13** в 30 мл изопропанола добавляют раствор 0.06 г (0.001 моль) моноэтаноламина в 6.5 мл воды, кипятят 5 мин, охлаждают. Осадок промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.21 г (70%). Т.разл. 164.8°C (изопропанол-гексан, соотношение 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1365.9, 1449.5, 1544.1, 1576.6, 1653.7 (C-C, C=C, N=C, COO⁻), 1677.6, 1702.9 (C=O), 2950.7 (H₃N⁺), 3344.2 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.85 т (2H, NH₃⁺CH₂, *J*=5.4 Гц); 3.32 с (3H, N-CH₃); 3.56 т (2H, CH₂OH, *J*=5.3 Гц); 4.44 с (2H, CH₂C=O); 7.81 уш.с (3H, NH₃⁺). C₁₃H₂₀BrN₅O₅.

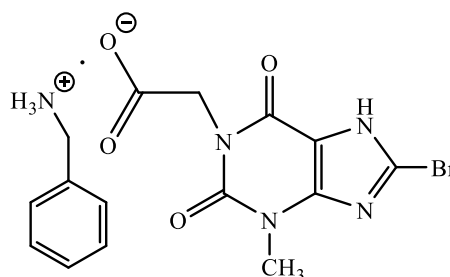
Циклогексиламмониевая соль 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (43)



К раствору 0.30 г (0.001 моль) соединения **13** в 30 мл изопропанола добавляют 0.10 г (0.001 моль) циклогексиламина, кипятят 5 мин. Растворитель упаривают под вакуумом досуха, остаток промывают диэтиловым эфиром. Выход 0.32 г (80%).

Т.пл. 209.2-212.0°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1386.9, 1457.4, 1550.8, 1575.4, 1637.3 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1654.8, 1707.7 (C = O), 2938.8 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.00-1.09 м (1H, СНалиф.); 1.36-1.20 м (3H, 3СНалиф.); 1.56 уш. с (1H, СНалиф.); 1.60 уш. с (1H, СНалиф.); 1.71 уш. с (2H, 2СНалиф.); 1.89 уш. с (2H, 2СНалиф.); 2.90-3.04 м (1H, СНалиф.); 3.33 с (3H, N-CH₃); 4.45 с (2H, CH₂C=O); 7.91 уш.с (3H, NH³⁺). C₁₄H₂₀BrN₅O₄.

Бензиламмониевая соль 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (44)

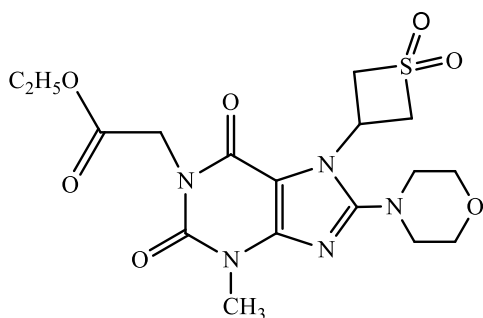


К раствору 0.30 г (0.001 моль) соединения **13** в 30 мл изопропанола добавляют 0.11 г (0.001 моль) бензиламина, кипятят 5 мин. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.23 г (77%). Т.пл.

197.0-198.4°C (изопропанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1386.5, 1458.0, 1553.3, 1597.5, 1634.8 (C-C, C = C, N=C, COO⁻), 1662.9, 1706.4 (C = O), 2963.0 (N⁺-H₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 300 МГц), δ , м.д.: 3.33 с (3H, N-CH₃); 4.06 с (2H, H₃N⁺CH₂); 4.46 с (2H, CH₂C=O); 7.25-7.50 м (5H, CH_{аром.}). C₁₅H₁₆BrN₅O₄.

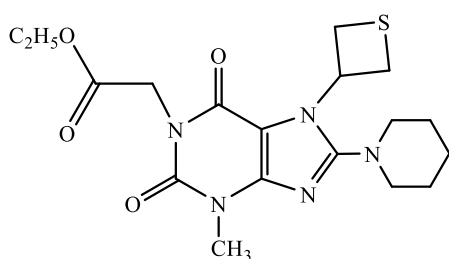
4.4 Методики синтеза и физико-химические характеристики тиетансодержащих 8-амино- и 8-гидразинопроизводных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот

Этиловый эфир 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метил-8-морфолино-ксантинил-1]уксусной кислоты (45)



К раствору 1.57 г (0.0036 моль) соединения **9** в 20 мл *n*-бутанола добавляют 0.94 г (0.01 моль) морфолина, кипятят 4 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом до $\frac{1}{3}$ от общего объема, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, гексаном, диэтиловым эфиром, сушат. Выход 0.91 г (57%). Т.пл. 171.5-174.1°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:1). $R_f=0.56^a$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1136.4, 1314.9 (SO_2), 1453.0, 1545.5, 1610.6 (C-C, C=C, N=C), 1656.5, 1703.5, 1766.1 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.17-3.21 м (4H, N(CH $_2$) $_2$); 3.40 с (3H, N-CH $_3$); 3.52-3.59 м (4H, O(CH $_2$) $_2$); 4.13 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.56-4.63 м (4H, S(CH $_2$) $_2$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.81-4.89 м (2H, S(CH $_2$) $_2$); 5.05-5.13 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.51 (CCH $_3$); 30.16 (N-CH $_3$); 40.24 (N-CH); 42.55 (N-CH $_2$); 51.20 (N(CH $_2$) $_2$); 61.49 (OCH $_2$); 65.95 (O(CH $_2$) $_2$); 70.28 (S(CH $_2$) $_2$); 104.00 (C $_5$); 149.68 (C $_4$); 150.88 (C $_2$); 153.77 (C $_6$); 158.68 (C $_8$); 168.68 (CH $_2\text{C}=\text{O}$). C $_{17}$ H $_{23}$ N $_5$ O $_7$ S.

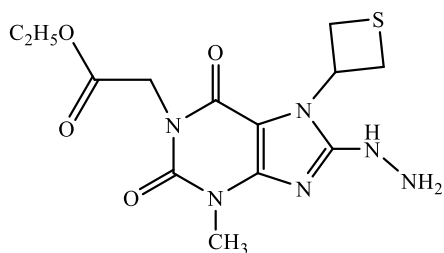
Этиловый эфир 2-[3-метил-8-пиперидино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (46)



К раствору 0.48 г (0.002 моль) соединения **6** в 20 мл этанола добавляют 0.31 г (0.0036 моль) пиперидина и кипятят 7 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом досуха, к остатку добавляют 20 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.42 г (85%). Т.пл. 112.2-113.6°C (этанол-вода, соотношение 1:1). $R_f=0.70^f$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1445.9, 1493.7, 1605.7 (C-C, C=C, N=C),

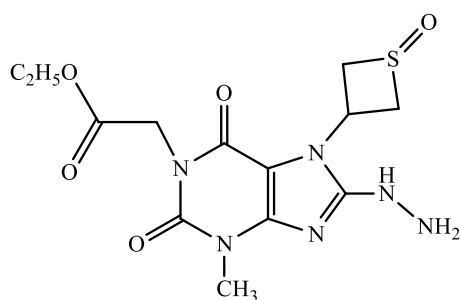
1652.3, 1704.2, 1747.1 (C = O), 3003.7 (CH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.28 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 1.62-1.68 м (4H, $(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 1.72-1.78 м (2H, CH_2 пиперидин); 3.12-3.15 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.22-3.27 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3.52 с (3H, N- CH_3); 4.22 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 4.29-4.35 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.82 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.40-5.48 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.16 (CCH_3); 23.95 (CH_2 пиперидин); 25.39 ($(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 29.88 (N- CH_3); 35.70 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 42.36 (N- CH_2); 51.68 (N-CH); 52.61 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 61.43 (OCH_2); 104.77 (C_5); 149.55 (C_4); 151.36 (C_2); 153.92 (C_6); 157.28 (C_8); 168.62 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**47**)



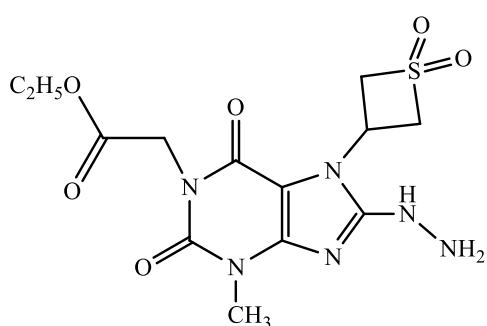
К раствору 2.42 г (0.006 моль) соединения **6** в 30 мл изопропанола добавляют 1.40 г (0.018 моль) 64.3% раствора гидразингидрата, кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.25 г (58.6 %). Т.разл. 168°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.7). $R_f=0.45^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1447.1, 1529.6, 1619.3 (C = C, N=C), 1737.4, 1743.4 (C = O), 3327.3, 3350.0, 3381.9 (NH, NH_2). УФ-спектр (хлороформ), λ_{max} , нм: 293. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.31 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 3.39-3.43 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3.57 с (3H, N- CH_3); 3.99-4.02 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.25 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц); 4.79 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.72-5.79 м (1H, NCH); 7.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.13 (CCH_3); 29.94 (N- CH_3); 34.24 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 42.32 (N- CH_2); 50.42 (N-CH); 61.71 (OCH_2); 103.63 (C_5); 149.30 (C_4); 151.27 (C_2); 153.20 (C_6); 154.80 (C_8); 169.20 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-гидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**48**)



К раствору 0.42 г (0.001 моль) соединения **8** в 16 мл изобутанола добавляют 0.15 г (0.003 моль) 64.3% раствора гидразингидрата, кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают изобутанолом, водой, сушат. Выход 0.22 г (48 %). Т.пл. 213.8-216.5°C (этанол). $R_f=0.20^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1026.1 (S=O), 1489.6, 1538.1, 1615.7 (C-C, C = C, N=C), 1647.3, 1689.4, 1739.6 (C = O), 3317.0 (N-H, NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц); 3.28-3.34 м (2H, S(CH)₂); 3.40 с (3H, N-CH₃); 3.95-4.03 м (2H, S(CH)₂); 4.13 кв (2H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц); 4.48 уш.с (2H, NH₂); 4.60 с (2H, CH₂C=O); 6.21-6.31 м (1H, NCH); 8.59 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д.: 14.49 (CCH₃); 30.04 (N-CH₃); 42.41 (N-CH₂); 48.56 (N-CH); 55.92 (S(CH₂)₂); 61.36 (OCH₂); 102.24 (C₅); 150.93 (C₄); 151.14 (C₂); 152.63 (C₆); 156.43 (C₈); 168.86 (CH₂C=O). C₁₃H₁₈N₆O₅S, %: C, 42.16; H, 4.90; N, 22.69; S, 8.66.

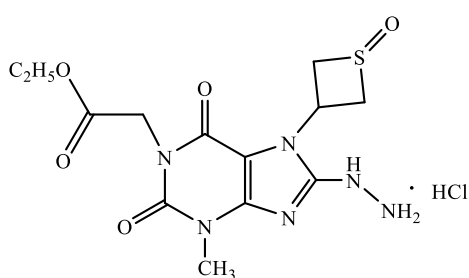
Этиловый эфир 2-[8-гидразино-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**49**)



К раствору 4.79 г (0.011 моль) соединения **9** в 200 мл изобутанола добавляют 2.56 г (0.033 моль) 64.3% раствора гидразингидрата, кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.11 г (49 %). Т.разл. 220.1°C (этанол). $R_f=0.19^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1118.5, 1303.7 (SO₂), 1489.0, 1529.7, 1609.8 (C-C, C = C, N=C), 1655.8, 1706.8, 1740.9 (C = O), 2966.0, 3041.2, 3299.6, 3347.7 (N-H). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{max} , нм: 219, 294. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.18 т (3H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц); 3.38 с (3H, N-CH₃); 4.12 кв (2H, CH₂CH₃, J 7.0 Гц); 4.31-4.39 м (2H, S(CH)₂); 4.60 с (2H, CH₂C=O); 4.81-

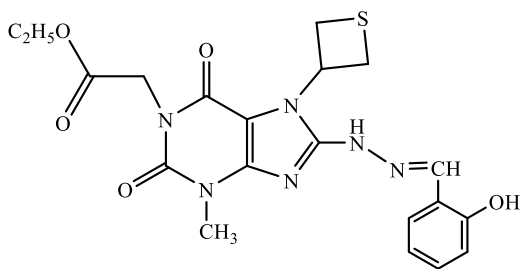
4.90 м (2H, S(CH)₂); 5.25-5.35 м (1H, NCH); 8.60 уш.с (1H, NH) Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.51 (CCH₃); 30.05 (N-CH₃); 42.42 (N-CH₂); 48.59 (N-CH); 61.40 (OCH₂); 70.26 (S(CH₂)₂); 102.09 (C₅); 150.94 (C₄); 151.12 (C₂); 152.70 (C₆); 158.25 (C₈); 168.87 (CH₂C=O). C₁₃H₁₈N₆O₆S.

Гидрохлорид этилового эфира 2-[8-гидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**50**)



К горячему раствору 0.30 г (0.0008 моль) соединения **48** в 8 мл изопропанола добавляют раствор хлористоводородной кислоты в этаноле до pH=2. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.25 г (77%). Т.пл. 180.4-180.7°C (изопропанол-гексан). ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1001.5 (S=O), 1449.3, 1538.6, 1608.4 (C-C, C = C, N=C), 1653.7, 1701.0, 1746.2 (C = O), 2654.9-2847.4 (N⁺ H₃), 3327.4 (N-H). C₁₃H₁₉N₆ClO₅S.

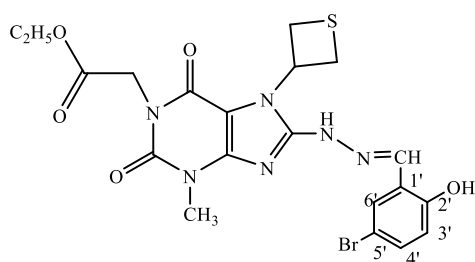
Этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксбензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**51**)



К раствору 0.35 г (0.001 моль) соединения **47** в 30 мл изопропанола добавляют 0.13 г (0.0012 моль) салицилового альдегида и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты, кипятят 2 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.30 г (75%). Т.пл. 241.7-242.5°C (*n*-пропанол). *R*_f=0.71^d. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1439.5, 1544.8, 1622.5 (C-C, C = C, N=C), 1654.8, 1698.3, 1724.1 (C = O), 3234.5-3336.2 (N-H, OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 3.24-3.30 м (2H, S(CH)₂); 3.40 с (3H, N-CH₃); 4.09-4.20 м (4H, S(CH)₂, CH₂CH₃); 4.65 с (2H, CH₂C=O); 5.81-5.91 м (1H, NCH); 6.85-6.91 м (2H, H-C₃, H-C₅); 7.19-7.27 м (1H, H-C₄); 7.58 д (1H, H-C₆, *J* 7.5 Гц); 8.41 с (1H, N=CH); 10.73 с (1H, NH); 11.59 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76

МГц), δ , м.д.: 14.53 ($C_{\underline{C}H_3}$); 30.00 (N- CH_3); 36.33 ($S(CH_2)_2$); 42.56 (N- CH_2); 50.26 (N- CH); 61.39 ($O\underline{C}H_2$); 103.41 (C_5); 116.74 ($HC_{аром.}$); 119.80 ($C_{аром.}$); 119.85 ($HC_{аром.}$); 128.30 ($HC_{аром.}$); 131.31 ($HC_{аром.}$); 144.27 (N= $\underline{C}H$); 150.13 (C_4); 150.46 (C_2); 151.00 (C_6); 153.04 (C_8); 157.09 ($C_{аром.}$); 168.93 ($CH_2\underline{C}=\underline{O}$). $C_{20}H_{22}N_6O_5S$.

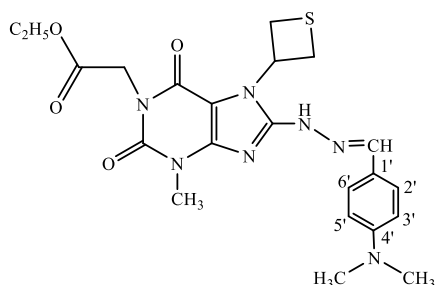
Этиловый эфир 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**52**)



К раствору 0.35 г (0.001 моль) соединения **47** в 20 мл изопропанола добавляют 0.24 г (0.0012 моль) 5-бромсалицилового альдегида, кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом,

сушат. Выход 0.37 г (70%). Т.разл. 232.0°C (хлороформ – гексан, соотношение 1:1). $R_f=0.58^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1477.4, 1543.1, 1576.1, 1618.5 (C-C, C=C, N=C), 1649.7, 1703.2, 1743.5 (C=O), 3195.9-3287.7 (N-H, OH). УФ-спектр (хлороформ), λ_{max} , нм: 310, 323, 350. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.46 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц); 3.21-3.26 м (2H, $S(CH_2)_2$); 3.43 с (3H, N- CH_3); 4.03-4.09 м (2H, $S(CH_2)_2$); 4.44 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц); 4.85 с (2H, $CH_2C=O$); 5.47-5.52 м (1H, NCH); 6.89 д (1H, H- C_3 , J 8.8 Гц); 7.30-7.43 м (2H, H- C_4 , H- C_6); 7.85 с (1H, N= $\underline{C}H$); 10.12 с (1H, NH); 11.11 уш. с (1H, OH). $C_{20}H_{21}BrN_6O_5S$.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-(диметиламино)бензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**53**)

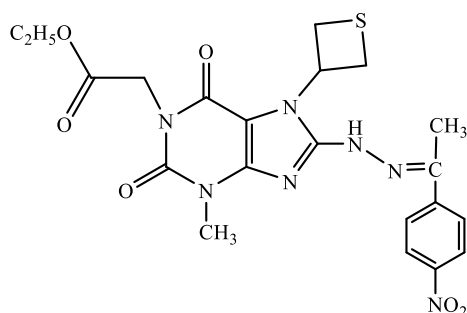


К раствору 0.35 г (0.001 моль) соединения **47** в 20 мл изопропанола добавляют 0.36 г (0.0024 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.41 г (89%). Т.разл. 217.0°C (ДМФА-вода, соотношение 2:1). $R_f=0.61^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1447.4, 1513.7, 1610.5 (C-C, C=C, N=C), 1660.4, 1702.7, 1731.8 (C=O), 3267.0 (N-H).

УФ-спектр (хлороформ), λ_{max} , нм: 299, 361. Спектр ЯМР 1H

(CDCl₃, 300 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.29 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.0 Гц); 3.02 с (6H, N(CH₃)₂); 3.35-3.41 м (2H, S(CH)₂); 3.50 с (3H, N-CH₃); 4.22-4.27 м (4H, CH₂CH₃, S(CH)₂); 4.82 с (2H, CH₂C=O); 6.26-6.44 м (1H, NCH); 6.75 д (2H, H-C₃, H-C₅, *J* 7.8 Гц); 7.54 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.0 Гц); 7.84 с (1H, N=CH); 8.86 уш. с (1H, NH). C₂₂H₂₇N₇O₄S.

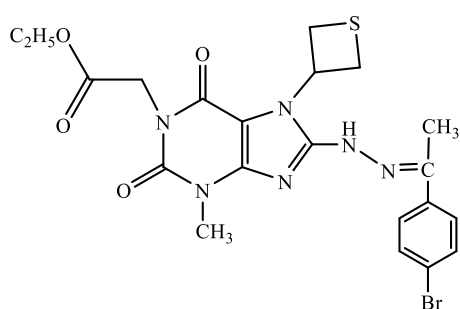
Этиловый эфир 2-[3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**54**)



Получают аналогично соединению **51**. Выход 0.34 г (88%). Т.пл. 143.8-144.5°C (этанол). *R_f*=0.72^d. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1447.1, 1560.3, 1612.7 (C-C, C = C, N=C), 1344.0, 1509.9 (NO₂), 1655.0, 1708.8, 1739.5 (C = O), 3246.5 (N-H).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 2.42 с (3H, C-CH₃); 3.25-3.30 м (2H, S(CH)₂); 3.42 с (3H, N-CH₃); 4.10-4.20 м (2H, S(CH)₂, CH₂CH₃); 4.67 с (2H, CH₂C=O); 5.93-6.03 м (1H, NCH); 8.01 д (2H, H-C₃, H-C₅, *J* 8.8 Гц); 8.27 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.8 Гц); 10.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.53 (CCH₃); 14.58 (N=C-CH₃); 30.15 (N-CH₃); 36.40 (S(CH₂)₂); 42.63 (N-CH₂); 51.38 (N-CH); 61.43 (OCH₂); 104.15 (C₅); 124.21 (HC_{аром.}); 127.34 (HC_{аром.}); 144.45 (C_{аром.}); 147.73 (C_{аром.}); 148.53 (C₄); 149.85 (C₂); 151.03 (C₆); 151.19 (N=C); 153.32 (C₈); 168.89 (CH₂C=O). C₂₁H₂₃N₇O₆S.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-бромфенил)этилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**55**)

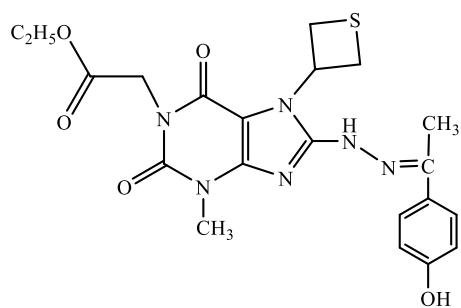


Получают аналогично соединению **51**. Выход 0.68 г (79%). Т.пл. 149.0-151.6°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.88). *R_f*=0.69^c. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1447.1, 1524.4, 1609.9 (C-C, C = C, N=C), 1660.8, 1704.6, 1736.2 (C = O), 3243.5 (N-H).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.0 Гц); 2.36 с (3H, N=C-CH₃); 3.22-3.27 м (2H, S(CH)₂);

3.41 с (3H, N-CH₃); 4.10-4.19 м (4H, CH₂CH₃, S(CH₂)₂); 4.67 с (2H, CH₂C=O); 5.94-6.05 м (1H, NCH); 7.62 д (2H, H-C₃, H-C₅, *J* 8.0 Гц); 7.72 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.1 Гц); 10.51 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.53 (CCH₃, N=CCH₃); 30.13 (N-CH₃); 36.42 (S(CH₂)₂); 42.63 (N-CH₂); 51.38 (N-CH); 61.41 (OCH₂); 103.95 (C₅); 122.95 (C_{аром.}); 128.35 (HC_{аром.}); 131.94 (HC_{аром.}); 137.56 (C_{аром.}); 149.96 (C₄); 150.12 (C₂); 151.06 (C₆); 151.73 (N=C); 153.24 (C₈); 168.90 (CH₂C=O). C₂₁H₂₃BrN₇O₆S, %: С, 47.11; Н, 4.33; N, 15.70; S, 5.99.

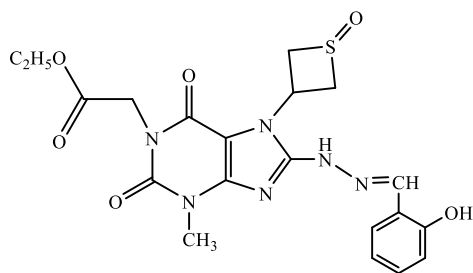
Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-гидроксифенил)этилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**56**)



Получают аналогично соединению **51**. Выход 0.43 г (57%). Т.разл. 180.0-181.9°C (этанол-вода, соотношение 1:0.7). *R_f*=0.72^c. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1446.7, 1513.1, 1569.2, 1610.2 (C-C, C = C, N=C), 1658.5, 1692.6, 1732.5 (C = O), 3192.7-3315.2 (N-H, OH). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д.

(*J*, Гц): 1.21 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 2.31 с (3H, N=C-CH₃); 3.21-3.27 м (2H, S(CH₂)₂); 3.40 с (3H, N-CH₃); 4.11-4.18 м (4H, CH₂CH₃, S(CH₂)₂); 4.67 с (2H, CH₂C=O); 6.00-6.10 м (1H, NCH); 6.79 д (2H, H-C₃, H-C₅, *J* 8.6 Гц); 7.63 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.6 Гц); 9.74 уш.с (1H, OH); 10.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.61 (CCH₃, N=CCH₃); 30.10 (N-CH₃); 36.47 (S(CH₂)₂); 42.60 (N-CH₂); 51.38 (N-CH); 61.39 (OCH₂); 103.73 (C₅); 115.72 (HC_{аром.}); 127.91 (HC_{аром.}); 129.16 (C_{аром.}); 150.11 (C₄); 151.08 (C₂); 151.99 (C₆); 152.30 (N=C); 153.13 (C₈); 159.06 (C_{аром.}); 168.94 (CH₂C=O). C₂₁H₂₄N₆O₅S.

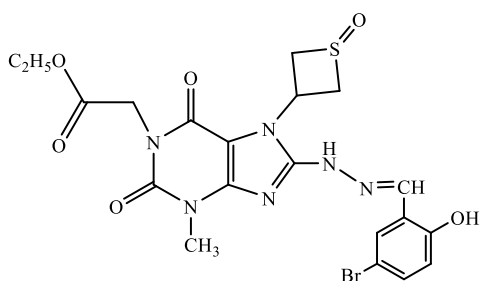
Этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**57**)



К раствору 0.30 г (0.0008 моль) соединения **48** в 40 мл изопропанола добавляют 0.13 г (0.001 моль) салицилового альдегида и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 1.5 ч, охлаждают. Вы-

павший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.33 г (99%). Т.пл. 251.5-252.1°C (ДМФА-вода, соотношение 1:0.4). $R_f=0.65^f$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1039.7 (S=O), 1430.4, 1552.1, 1625.6 (C-C, C = C, N=C), 1699.1, 1702.9, 1747.9 (C = O), 3111.9-3246.5 (N-H, OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.19 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.35-3.43 м (5H, S(CH) $_2$, N-CH $_3$); 4.03-4.10 м (2H, S(CH) $_2$); 4.13 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.60 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.51-6.60 м (1H, NCH); 6.82-6.84 м (2H, H-C $_3'$, H-C $_5'$); 7.21-7.26 м (1H, H-C $_4'$); 7.57 дд (1H, H-C $_6'$, J 7.7 Гц); 8.42 с (1H, N=CH); 10.70 с (1H, NH); 11.67 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.51 (CCH $_3$); 30.03 (N-CH $_3$); 42.55 (N-CH $_2$); 49.55 (N-CH); 56.13 (S(CH $_2$) $_2$); 61.40 (OCH $_2$); 102.85 (C $_5$); 116.73 (HC $_{\text{аром.}}$); 119.78 (C $_{\text{аром.}}$); 119.83 (HC $_{\text{аром.}}$); 128.29 (HC $_{\text{аром.}}$); 131.34 (HC $_{\text{аром.}}$); 144.38 (N=CH); 150.36 (C $_4$); 150.92 (C $_2$); 151.05 (C $_6$); 153.00 (C $_8$); 157.11 (C $_{\text{аром.}}$); 168.78 (CH $_2\text{C}=\text{O}$). C $_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**58**)

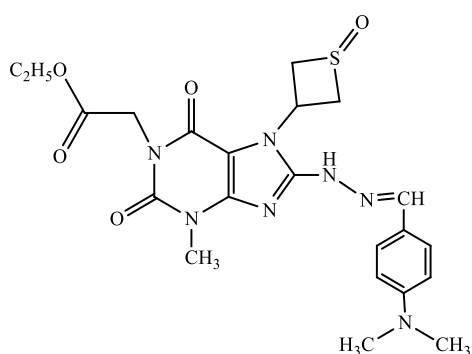


Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.34 г (77%). Т.разл. 260.5°C (ДМФА-вода, соотношение 1:0.8). $R_f=0.63^d$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1032.2 (S=O), 1428.3, 1576.9, 1618.6 (C-C, C = C, N=C), 1649.9, 1703.4, 1736.2 (C = O),

3102.9-3216.6 (N-H, OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.19 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.33-3.40 м (2H, S(CH) $_2$); 3.42 с (3H, N-CH $_3$); 4.02-4.10 м (2H, S(CH) $_2$); 4.13 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.61 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.46-

6.56 м (1H, NCH); 6.87 д (1H, H-C₄, *J* 8.7 Гц); 7.38 дд (1H, H-C₃, ³*J* 8.6 Гц, ⁴*J* 2.3 Гц); 7.77 д (1H, H-C₆, ⁴*J* 2.3 Гц); 8.38 с (1H, N=CH); 10.90 с (1H, NH); 11.78 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.51 (CCH₃); 30.09 (N-CH₃); 42.57 (N-CH₂); 49.52 (N-CH); 56.13 (S(CH₂)₂); 61.41 (OCH₂); 102.91 (C₅); 111.05 (C_{аром.}); 119.02 (HC_{аром.}); 122.22 (C_{аром.}); 129.75 (HC_{аром.}); 133.53 (HC_{аром.}); 142.26 (N=CH); 150.92 (C₄); 151.01 (C₂); 153.06 (C₆); 156.20 (C₈); 162.77 (C_{аром.}); 168.77 (CH₂C=O). C₂₀H₂₁BrN₆O₆S.

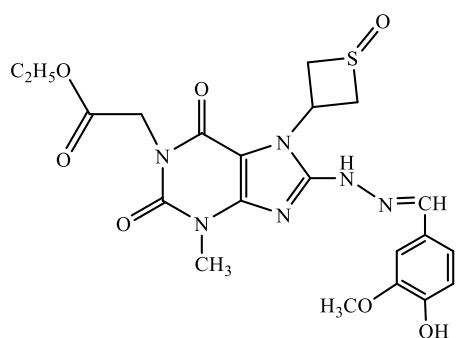
Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-(диметиламино)бензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**59**)



К раствору 0.43 г (0.0012 моль) соединения **48** в 50 мл изопропанола добавляют 0.22 г (0.0015 моль) 4-диметиламинобензальдегида. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом и водой, сушат. Выход 0.46 г (76%). Т.разл.

235.7°C (изопропанол-вода, соотношение 1:0.1). *R_f*=0.63^d. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1017.4 (S=O), 1465.5, 1522.6, 1610.1 (C-C, C=C, N=C), 1652.8, 1697.6, 1749.6 (C=O), 3201.7-3300.3 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.30 т (3H, CH₂CH₃, *J*=7.1 Гц); 3.00 с (6H, N(CH₃)₂); 3.43-3.50 м (2H, S(CH₂)₂); 3.52 с (3H, N-CH₃); 4.24 кв (2H, CH₂CH₃, *J*=7.1 Гц); 4.30-4.38 м (2H, S(CH₂)₂); 4.77 с (2H, CH₂C=O); 6.62-6.74 м (2H, H-C₃, H-C₅); 7.01-7.13 м (1H, NCH); 7.52 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J*=8.6 Гц); 7.88 с (1H, N=CH); 9.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.17 (CCH₃); 30.07 (N-CH₃); 40.33 (N(CH₃)₂); 42.43 (N-CH₂); 49.75 (N-CH); 56.41 (S(CH₂)₂); 61.61 (OCH₂); 103.43 (C₅); 112.06 (C_{аром.}); 128.68 (HC_{аром.}); 146.82 (N=CH); 150.43 (C₄); 150.93 (C₂); 151.14 (C₆); 153.28 (C₈); 168.61 (CH₂C=O). C₂₂H₂₇N₇O₅S.

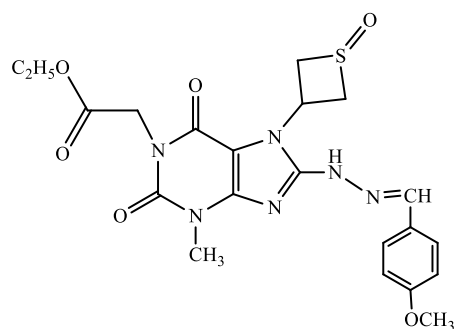
Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**60**)



Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.34 г (84%). Т.разл. 251.6°C (ДМФА-вода, соотношение 1:1). $R_f=0.63^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1025.6 (SO), 1469.4, 1517.3, 1623.7 (C-C, C = C, N=C), 1655.8, 1685.6, 1742.7 (C = O), 3138.9-3261.5 (N-H, OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.

(J , Гц): 1.19 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.35-3.43 м (5H, S(CH) $_2$, N-CH $_3$); 3.81 с (3H, OCH $_3$); 4.04-4.17 м (4H, CH_2CH_3 , S(CH) $_2$); 4.60 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.80 д (1H, H-C $_5$, J 8.1 Гц); 6.94-7.07 м (2H, NCH, H-C $_6$); 7.27 с (1H, H-C $_2$); 8.00 с (1H, N=CH); 9.48 с (1H, NH), 11.58 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.51 (CCH $_3$); 30.08 (N-CH $_3$); 42.55 (N-CH $_2$); 50.19 (N-CH); 56.07 (OCH $_3$); 56.32 (S(CH $_2$) $_2$); 61.38 (OCH $_2$); 102.87 (C $_5$); 108.73 (HC $_{\text{аром.}}$); 115.87 (HC $_{\text{аром.}}$); 122.12 (HC $_{\text{аром.}}$); 125.89 (C $_{\text{аром.}}$); 145.26 (N=CH); 148.60 (C $_{\text{аром.}}$); 149.18 (C $_4$); 150.72 (C $_2$); 150.94 (C $_6$); 151.07 (C $_{\text{аром.}}$); 152.82 (C $_8$); 168.82 (CH $_2\text{C}=\text{O}$). C $_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$.

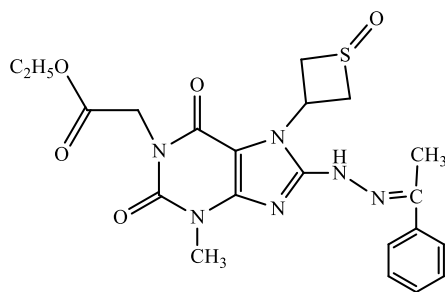
Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-метоксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**61**)



Получают аналогично соединению **59**. Выход 0.39 г (67%). Т.пл. 230.5-232.5°C (изопропанол). $R_f=0.61^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1016.2 (S=O), 1420.3, 1509.1, 1607.6 (C-C, C = C, N=C), 1652.5, 1699.1, 1749.8 (C = O), 3201.6-3294.3 (N-H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.30 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.44-3.50 м (2H, S(CH) $_2$); 3.54 с (3H, N-CH $_3$); 3.82 с (3H, OCH $_3$); 4.24 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.32-4.40 м (2H, S(CH) $_2$); 4.77 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.90 д (2H, H-C $_3$, H-C $_5$, J 8.6 Гц); 6.92-7.02 м (1H, NCH); 7.59 д (2H, H-C $_2$, H-C $_6$, J 8.6 Гц); 7.97 с (1H, N=CH); 9.78 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.17 (CCH $_3$); 30.16 (N-CH $_3$); 42.45 (N-CH $_2$); 49.55 (N-CH); 55.40 (OCH $_3$); 56.44 (S(CH $_2$) $_2$); 61.67 (OCH $_2$); 103.36 (C $_5$); 114.34 (HC $_{\text{аром.}}$);

125.95 ($C_{\text{аром.}}$); 128.77 ($HC_{\text{аром.}}$); 146.04 ($N=CH$); 150.18 (C_4); 150.97 (C_2); 151.10 (C_6); 153.35 (C_8); 161.38 ($C_{\text{аром.}}$); 168.62 ($CH_2C=O$). $C_{21}H_{24}N_6O_6S$.

Этиловый эфир 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-8-(2-(1-фенилэтилиден)гидразино)ксантинил-1]уксусной кислоты (**62**)

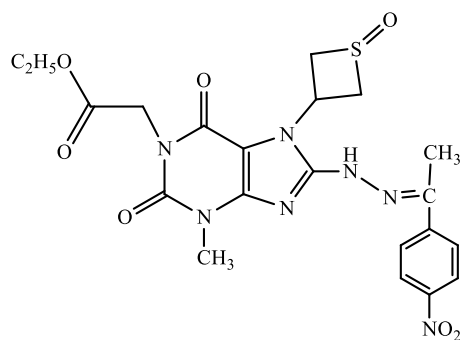


Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.25 г (44%). Т.разл. 240.8°C (ДМФА-вода, соотношение 1:1). $R_f=0.52^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1028.3 ($S=O$), 1420.1, 1519.7, 1612.5 ($C-C$, $C=C$, $N=C$), 1648.6, 1702.6, 1748.5 ($C=O$), 3165.8-3255.5 ($N-H$).

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.38 с (3H, $C-CH_3$); 3.36-3.40 м (2H, $S(CH_2)_2$); 3.42 с (3H, $N-CH_3$); 4.03-4.18 м (4H, CH_2CH_3 , $S(CH_2)_2$); 4.63 с (2H, $CH_2C=O$); 6.70-6.81 м (1H, NCH); 7.39-7.42 м (3H, $H-C_4'$, $H-C_3'$, $H-C_5'$); 7.80 д (2H, $H-C_2'$, $H-C_6'$, J 6.2 Гц); 10.57 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 (CCH_3); 14.79 ($N=C-CH_3$); 30.15 ($N-CH_3$); 42.61 ($N-CH_2$); 50.63 ($N-CH$); 52.28 ($S(CH_2)_2$); 61.42 (OCH_2); 103.28(C_5); 126.48 ($HC_{\text{аром.}}$); 128.97 ($HC_{\text{аром.}}$); 129.60 ($HC_{\text{аром.}}$); 138.31 ($C_{\text{аром.}}$); 150.70 (C_4); 150.99 (C_2); 151.47 (C_6); 152.10 ($N=C$); 153.19 (C_8); 168.79 (CH_2CO). $C_{21}H_{24}N_6O_5S$.

Этиловый эфир 2-[3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**63**)

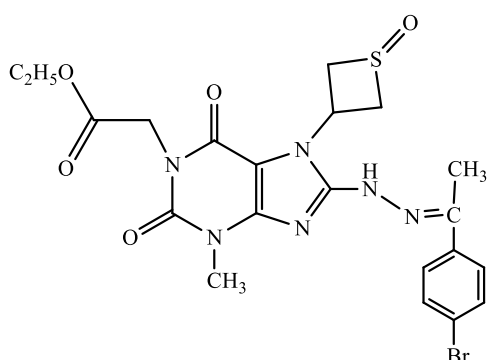


Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.30 г (72%). Т.разл. 255.0°C (ДМФА). $R_f=0.48^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1030.9 ($S=O$), 1489.5, 1516.1, 1619.0 ($C-C$, $C=C$, $N=C$), 1337.4, 1516.1 (NO_2), 1652.2, 1694.4, 1758.8 ($C=O$), 3165.8-3270.4 ($N-H$). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.22 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.44 с (3H, $C-CH_3$); 3.38-3.47 м (5H, $S(CH_2)_2$, $N-CH_3$); 4.04-4.12 м (2H, $S(CH_2)_2$); 4.15 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.65 с (2H, $CH_2C=O$); 6.69-6.80 м (1H, NCH); 8.05 д (2H, $H-C_3'$, $H-C_5'$, J 8.7 Гц); 8.26 д (2H, $H-C_2'$, $H-C_6'$, J 8.7 Гц); 10.86 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц),

δ , м.д.: 14.02 (C $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.10 (N=C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 29.69 (N- CH_3); 42.14 (N- CH_2); 50.12 (N- CH); 55.77 (S(CH_2) $_2$); 60.95 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 103.05 (C $_5$); 123.65 (HC $_{\text{аром.}}$); 127.00 (HC $_{\text{аром.}}$); 143.95 (C $_{\text{аром.}}$); 147.26 (C $_{\text{аром.}}$); 148.09 (C $_4$); 149.96 (C $_2$); 150.46 (C $_6$); 150.85 (N=C); 152.79 (C $_8$); 168.25 (CH $_2$ $\underline{\text{C}}=\text{O}$). C $_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$.

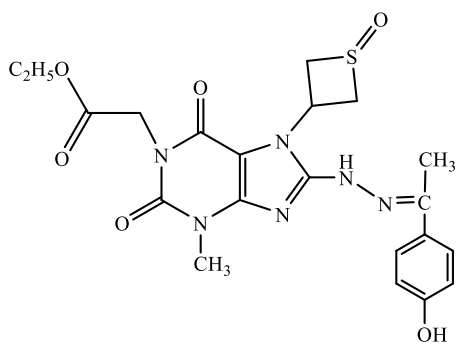
Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-бромфенил)этилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**64**)



Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.35 г (79%). Т.пл. 253.0-254.8°C (ДМФА). $R_f=0.7^f$. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$, (KBr): 1025.1 (SO), 1418.8, 1522.2, 1606.4 (C-C, C = C, N=C), 1652.7, 1702.3, 1748.6 (C = O), 3062.4, 3236.0 (N-H).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.1 Гц); 2.36 с (3H, C-CH $_3$); 3.32-3.40 м (2H, S(CH) $_2$); 3.42 с (3H, N-CH $_3$); 4.03-4.10 м (2H, S(CH) $_2$); 4.13 кв (2H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.1 Гц); 4.63 с (2H, CH $_2$ C=O); 6.67-6.77 м (1H, NCH); 7.60 д (2H, H-C $_3'$, H-C $_5'$, J 8.5 Гц); 7.74 д (2H, H-C $_2'$, H-C $_6'$, J 8.5 Гц); 10.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 (C $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.57 (N=C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 30.16 (N- CH_3); 42.61 (N- CH_2); 50.58 (N- CH); 56.28 (S(CH) $_2$); 61.42 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 103.34 (C $_5$); 122.96 (C $_{\text{аром.}}$); 128.49 (HC $_{\text{аром.}}$); 131.89 (HC $_{\text{аром.}}$); 137.52 (C $_{\text{аром.}}$); 150.17 (C $_4$); 150.56 (C $_2$); 150.97 (C $_6$); 151.86 (N=C); 153.20 (C $_8$); 168.77 (CH $_2$ $\underline{\text{C}}=\text{O}$). C $_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-гидроксифенил)этилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (**65**)



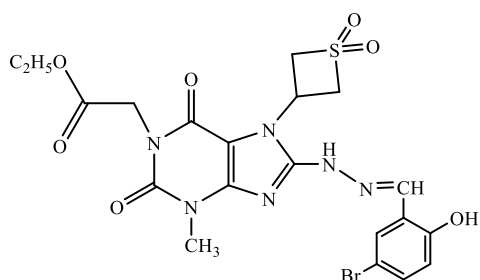
Получают аналогично соединению **57**. Выход 0.29 г (74%). Т.пл. 263.5-263.8°C (ДМФА). $R_f=0.63^f$. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$, (KBr): 1012.8 (S=O), 1416.2, 1518.9, 1610.3 (C-C, C = C, N=C), 1655.2, 1704.3, 1749.5 (C = O), 3189.7-3267.44 (N-H, OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.1 Гц); 2.31 с (3H, C-CH $_3$); 3.29-3.39 м (2H, S(CH) $_2$), 3.41 с (3H, N-CH $_3$); 4.02-4.10 м (2H, S(CH) $_2$); 4.13 кв (2H, CH $_2$ CH $_3$, J 7.1 Гц); 4.62 с (2H,

2H, CH $_2$ C=O); 6.67-6.77 м (1H, NCH); 7.60 д (2H, H-C $_3'$, H-C $_5'$, J 8.5 Гц); 7.74 д (2H, H-C $_2'$, H-C $_6'$, J 8.5 Гц); 10.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 (C $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.57 (N=C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 30.16 (N- CH_3); 42.61 (N- CH_2); 50.58 (N- CH); 56.28 (S(CH) $_2$); 61.42 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 103.34 (C $_5$); 122.96 (C $_{\text{аром.}}$); 128.49 (HC $_{\text{аром.}}$); 131.89 (HC $_{\text{аром.}}$); 137.52 (C $_{\text{аром.}}$); 150.17 (C $_4$); 150.56 (C $_2$); 150.97 (C $_6$); 151.86 (N=C); 153.20 (C $_8$); 168.77 (CH $_2$ $\underline{\text{C}}=\text{O}$). C $_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$.

$\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.72-6.82 м (3H, NCH, H-C₃, H-C₅); 7.64 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.6 Гц); 9.75 с (1H, OH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.51 (CCH₃); 14.62 (N=C-CH₃); 30.12 (N-CH₃); 42.59 (N-CH₂); 50.58 (N-CH); 56.31 (S(CH₂)₂); 61.40 (OCH₂); 103.11 (C₅); 115.69 (HC_{аром.}); 128.03 (HC_{аром.}); 129.11 (C_{аром.}); 150.69 (C₄); 150.99 (C₂); 152.02 (C₆); 152.40 (N=C); 153.07 (C₈); 159.07 (C_{аром.}); 168.80 (CH₂C=O). C₂₁H₂₄N₆O₆S.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)гидразино)-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**66**)

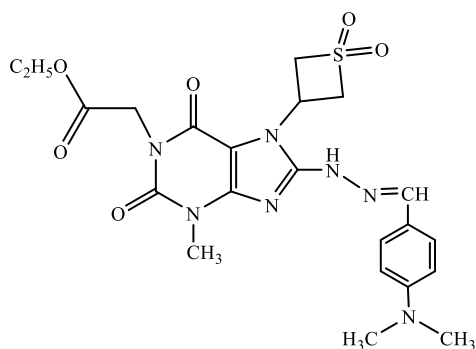
К раствору 0.39 г (0.001 моль) соединения **49** в 36 мл этанола добавляют 0.26 г



(0.0013 моль) 5-бромсалицилового альдегида и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 0.46 г (81%).

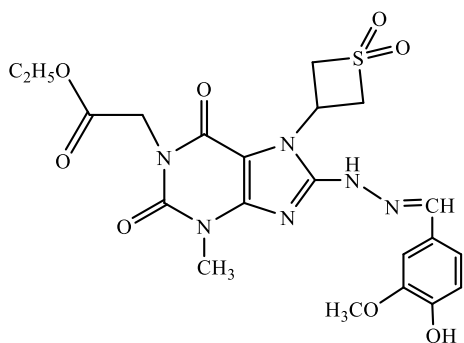
Т.пл. 243.6-245.6°C (ДМФА-вода, соотношение 1:1). $R_f=0.44^d$. ИК-спектр, ν , см⁻¹, (KBr): 1124.4, 1305.8 (SO₂), 1548.2, 1578.1, 1624.5 (C = C, N=C), 1655.3, 1703.9, 1736.8 (C = O), 3249.3 (OH), 3254.9 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 3.42 с (3H, N-CH₃); 4.14 кв (2H, CH₂CH₃, *J* 7.0 Гц); 4.35-4.44 м (2H, S(CH₂)₂); 4.63 с (2H, CH₂C=O); 4.89-4.96 м (2H, S(CH₂)₂); 5.56-5.65 м (1H, NCH); 6.87 д (1H, H-C₄, *J* 8.7 Гц); 7.38 дд (1H, C₃, ³*J* 8.7 Гц, ⁴*J* 2.4 Гц); 7.76 д (1H, C₆, ⁴*J* 2.4 Гц); 8.37 с (1H, N=CH); 10.87 с (1H, NH); 11.78 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.51 (CCH₃); 30.08 (N-CH₃); 37.58 (N-CH); 42.55 (N-CH₂); 61.44 (OCH₂); 70.44 (S(CH₂)₂); 102.65 (C₅); 111.08 (C_{аром.}); 119.01 (HC_{аром.}); 122.20 (C_{аром.}); 129.62 (HC_{аром.}); 133.61 (HC_{аром.}); 142.20 (N=CH); 150.90 (C₄); 152.00 (C₂); 153.09 (C₆); 156.18 (C₈); 162.78 (C_{аром.}); 168.77 (CH₂C=O). C₂₀H₂₁BrN₆O₇S.

Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-(диметиламино)бензилиден)гидразино)-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**67**)



К раствору 0.77 г (0.002 моль) соединения **49** в 85 мл изопропанола добавляют 0.33 г (0.0026 моль) 4-диметиламинобензальдегида и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.89 г (86%). Т.разл. 253.9°C (ДМФА-вода, соотношение 1:0.4). $R_f=0.56^d$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1128.3, 1305.6 (SO_2), 1519.0, 1614.1 (C = C, N=C), 1656.0, 1705.8, 1742.6 (C = O), 3270.3 (N-H). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 239, 314, 326, 395. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.95 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.40 с (3H, N- CH_3); 4.14 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.38-4.44 м (2H, S(CH_2) $_2$); 4.62 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.90-4.96 м (2H, S(CH_2) $_2$); 5.86-5.94 м (1H, NCH); 6.73 д (2H, H- C_3' , H- C_5' , J 8.9 Гц); 7.48 д (2H, H- C_2' , H- C_6' , J 8.8 Гц); 8.01 с (1H, N=CH); 11.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 (CCH_3); 30.08 (N- CH_3); 38.18 (N-CH); 40.24 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 42.51 (N- CH_2); 61.42 (OCH_2); 70.40 (S(CH_2) $_2$); 102.43 (C_5); 112.34 ($\text{HC}_{\text{аром.}}$); 121.71 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 128.50 ($\text{HC}_{\text{аром.}}$); 146.25 (N=CH); 150.96 (C_4); 151.12 (C_2); 151.80 (C_6); 152.84 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 152.90 (C_8); 168.83 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$.

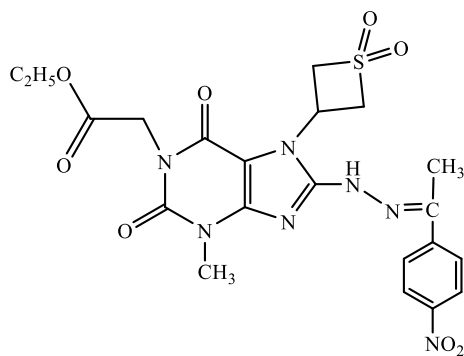
Этиловый эфир 2-[8-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразино)-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**68**)



Получают аналогично соединению **67**. В реакционную смесь добавляют 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Выход 0.86 г (83%). Т.разл. 263.2°C (ДМФА-вода, соотношение 1:1.17). $R_f=0.63^d$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1131.3, 1307.7 (SO_2), 1458.3, 1516.8, 1622.7 (C-C, C = C, N=C), 1655.2, 1700.6, 1755.9 (C = O), 3303.5 (N-H). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 277, 339. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.95 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.40 с (3H, N- CH_3); 3.80 с (3H, OCH_3); 4.14 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.38-4.44 м (2H, S(CH_2) $_2$); 4.62 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.90-4.96 м (2H, S(CH_2) $_2$); 5.86-5.94 м (1H, NCH); 6.73 д (2H, H- C_3' , H- C_5' , J 8.9 Гц); 7.48 д (2H, H- C_2' , H- C_6' , J 8.8 Гц); 8.01 с (1H, N=CH); 11.42 уш.с (1H, NH).

CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 3.40 с (3H, N-CH₃); 3.82 с (3H, OCH₃); 4.14 кв (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 4.40-4.46 м (2H, S(CH)₂); 4.62 с (2H, CH₂C=O); 4.91-4.97 м (2H, S(CH)₂); 6.04-6.14 м (1H, NCH); 6.81 д (1H, H-C₆, *J* 8.1 Гц); 7.02 дд (1H, H-C₅, ³*J* 8.2 Гц, ⁴*J* 1.4 Гц); 7.23 д (1H, H-C₂, ⁴*J* 1.3 Гц); 8.00 с (1H, N=CH); 9.55 с (1H, OH), 11.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.52 (CCH₃); 30.08 (N-CH₃); 38.34 (N-CH); 42.53 (N-CH₂); 55.95 (OCH₃); 61.44 (OCH₂); 70.40 (S(CH₂)₂); 102.55 (C₅); 108.65 (HC_{аром.}); 115.91 (HC_{аром.}); 122.21 (HC_{аром.}); 125.76 (C_{аром.}); 145.47 (N=CH); 148.60 (C₄); 149.25 (C₂); 151.01 (C₆); 152.45 (C_{аром.}); 152.90 (C₈); 168.83 (CH₂C=O). C₂₁H₂₄N₆O₈S.

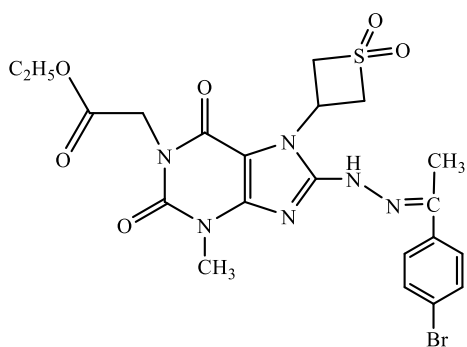
Этиловый эфир 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)ксантинил-1]уксусной кислоты (**69**)



К раствору 0.39 г (0.001 моль) соединения **49** в 36 мл этанола добавляют 0.22 г (0.0013 моль) 4-нитроацетофенона и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат.

Выход 0.45 г (85%). Т.пл. 238.6-238.8°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.3). *R_f*=0.54^d. ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1134.2, 1343.8 (SO₂), 1489.8, 1518.3, 1617.9 (C-C, C=C, N=C), 1309.8, 1489.8 (NO₂), 1654.8, 1698.9, 1751.0 (C=O). УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{max}, нм: 234, 295, 366. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 2.43 с (3H, C-CH₃); 3.43 с (3H, N-CH₃); 4.15 кв (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц); 4.38-4.46 м (2H, S(CH)₂); 4.65 с (2H, CH₂C=O); 4.89-4.98 м (2H, S(CH)₂); 5.77-5.86 м (1H, NCH); 8.01 д (2H, H-C₃, H-C₅, *J* 8.8 Гц); 8.26 д (2H, H-C₂, H-C₆, *J* 8.8 Гц); 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125.76 МГц), δ, м.д.: 14.52 (CCH₃); 14.64 (N=C-CH₃); 30.18 (N-CH₃); 38.75 (N-CH); 42.61 (N-CH₂); 61.48 (OCH₂); 70.52 (S(CH₂)₂); 103.31 (C₅); 124.20 (2HC_{аром.}); 127.46 (2HC_{аром.}); 144.38 (C_{аром.}); 147.80 (C_{аром.}); 148.83 (C₄); 150.37 (C₂); 150.94 (C₆); 153.05 (N=C); 153.33 (C₈); 168.75 (CH₂C=O). C₂₁H₂₃N₇O₈S.

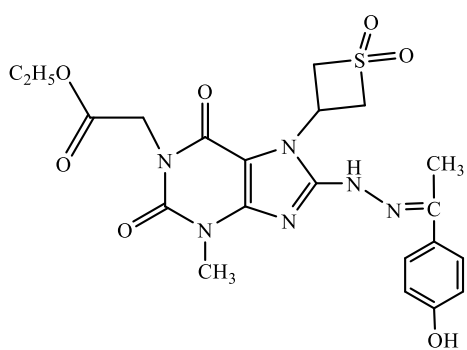
Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-бромфенил)этилиден)гидразино)-7-(1,1-диоксотииетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**70**)



Получают аналогично соединению **69**. Выход 0.46 г (82%). Т.пл. 232.7-233.2°C (изопропанол-гексан, соотношение 1:0.2). $R_f=0.51^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1131.0, 1358.6 (SO_2), 1485.6, 1520.6, 1616.5 (C-C, C = C, N=C), 1653.4, 1701.4, 1748.3 (C = O). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 226, 269, 321.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.21 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.36 с (3H, C- CH_3); 3.42 с (3H, N- CH_3); 4.14 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц); 4.34-4.42 м (2H, S(CH_2)); 4.65 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.89-4.97 м (2H, S(CH_2)); 5.78-5.88 м (1H, NCH); 7.61 д (2H, H- C_3 , H- C_5 , J 8.6 Гц); 7.72 д (2H, H- C_2 , H- C_6 , J 8.5 Гц); 10.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 (CCH_3); 14.61 (N=C- CH_3); 30.15 (N- CH_3); 38.72 (N-CH); 42.59 (N- CH_2); 61.46 (OCH_2); 70.48 (S(CH_2)); 103.11 (C_5); 123.03 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 128.45 (2HC $_{\text{аром.}}$); 131.93 (2HC $_{\text{аром.}}$); 137.48 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 150.41 (C_4); 150.50 (C_2); 150.96 (C_6); 153.25 (N=C); 153.52 (C_8); 168.77 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{O}_6\text{S}$.

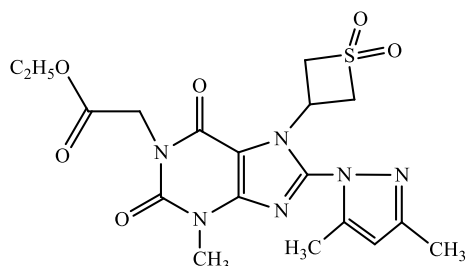
Этиловый эфир 2-[8-(2-(1-(4-гидроксифенил)этилиден)гидразино)-7-(1,1-диоксотииетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**71**)



К раствору 0.77 г (0.002 моль) соединения **49** в 85 мл изопропанола добавляют 0.35 г (0.0026 моль) 4-гидроксиацетофенона и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 0.88 г (87%). Т.разл. 255.6°C (ДМФА-вода, соотношение 1:0.5). $R_f=0.50^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1121.7, 1303.5 (SO_2), 1454.9, 1517.6, 1611.7 (C-C, C = C, N=C), 1656.0, 1705.8, 1742.6 (C = O), 3300.7, 3393.8 (N-H, OH). УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм: 274, 323. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 2.31 с (3H, C- CH_3); 3.41 с (3H, N- CH_3);

4.14 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.35-4.41 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.64 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.89-4.97 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5.86-5.96 м (1H, NCH); 6.79 д (2H, $\text{H}-\text{C}_3'$, $\text{H}-\text{C}_5'$, J 8.6 Гц); 7.61 д (2H, $\text{H}-\text{C}_2'$, $\text{H}-\text{C}_6'$, J 8.6 Гц); 9.80 с (1H, OH), 10.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.52 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.66 ($\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 30.13 ($\text{N}-\text{CH}_3$); 38.74 ($\text{N}-\text{CH}$); 42.57 ($\text{N}-\text{CH}_2$); 61.45 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 70.45 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 102.85 (C_5); 115.74 ($\text{H}\text{C}_{\text{аром.}}$); 128.02 ($\text{H}\text{C}_{\text{аром.}}$); 129.04 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 150.67 (C_4); 150.98 (C_2); 152.20 (C_6); 153.11 ($\text{N}=\text{C}$); 154.00 (C_8); 159.13 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 168.82 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$). $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$.

Этиловый эфир 2-[8-(3,5-диметилпиразолил-1)-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**72**)



К раствору 0.77 г (0.002 моль) соединения **49** в 85 мл изопропанола добавляют 1.00 г (0.01 моль) ацетилацетона и 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавший осадок

отфильтровывают, промывают изопропанолом, сушат. Выход 0.51 г (57%). Т.пл. 91.2-91.8°C (этанол-вода, соотношение 1:1.7). $R_f=0.72^d$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1135.9, 1329.1 (SO_2), 1519.3, 1523.8, 1664.1 ($\text{C}-\text{C}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{N}=\text{C}$), 1708.2, 1716.3, 1749.5 ($\text{C}=\text{O}$), 3034.4 ($\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 7.1 Гц); 2.24 с (3H, 3- CH_3 _{пиразол}); 2.41 с (3H, 5- CH_3 _{пиразол}); 3.45 с (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 4.16 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 4.38-4.45 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 4.69 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.83-4.91 м (2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5.52-5.61 м (1H, NCH); 6.29 с (1H, $\text{CH}_{\text{пиразол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125.76 МГц), δ , м.д.: 12.23 (CH_3 _{пиразол}); 13.84 (CH_3 _{пиразол}); 14.52 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 30.22 ($\text{N}-\text{CH}_3$); 39.45 ($\text{N}-\text{CH}$); 42.75 ($\text{N}-\text{CH}_2$); 61.61 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 70.41 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 105.73 (C_5); 109.49 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$); 144.60 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$); 144.92 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$); 147.97 (C_4); 150.72 (C_2); 152.56 (C_6); 154.21 (C_8); 168.50 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-(3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-1)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Важным этапом в изучении биологической активности синтезированных соединений является прогноз физико-химических свойств и токсических рисков с помощью современных компьютерных программ [5, 103]. Программы «Osiris property explorer» [97] и «Data warrior» [102] позволили предсказать основные токсические риски, а также рассчитать физико-химические свойства синтезированных соединений для проверки соблюдения правила подобия лекарству – «правило пяти» Липинского.

Анализ литературных данных показал перспективность поиска среди тие-танилксантинов соединений, влияющих на систему гемостаза, и антидепрессантов, а среди ксантинилуксусных кислот – антиоксидантов, противовоспалительных средств и антидепрессантов. Поэтому синтезированные соединения были испытаны на антиагрегантную, антикоагулянтную, антиоксидантную, антидепрессивно-подобную и противовоспалительную активность.

Использование программы «PASS Online» (Prediction of Activity Spectra for Substances) [100] позволило расширить спектр биологической активности синтезированных соединений.

5.1 Прогноз токсичности и «подобия лекарству» в программах «Osiris property explorer» и «Data warrior»

Современные фармацевтические компании при компьютерном скрининге анализируют новые соединения на соблюдение условий подобия лекарству – «правило пяти» Липинского [96, 94, 100]. Основные критерии правила:

- молярная масса не более 500 г/моль;
- logP не более 5;
- число доноров водорода водородной связи не более 5 (определяют по сумме OH- и NH-групп);

- число акцепторов водорода водородной связи не более 10 (определяют по сумме атомов O и N).

В случае несоблюдения этого правила, предполагается ухудшение фармакокинетических свойств изучаемого соединения: абсорбция, распределение, метаболизм и выведение (показатели ADME) [96].

Для всех синтезированных соединений в компьютерной программе «Data warrior» рассчитаны показатель «подобия лекарству» («Drug-likeness») и основные токсические риски: влияние на репродуктивную функцию, раздражающий, канцерогенный и мутагенный эффекты. В программе «Osiris property explorer» рассчитан дополнительный критерий Drug-score, позволяющий оценить вероятность создания лекарственного средства на основе изучаемой молекулы (таблица 5.1).

Согласно данным расчетов синтезированные соединения не должны обладать мутагенным действием. Эфиры 8-бром- и 8-морфолиноксантинилуксусных кислот **6 – 10**, а также кислоты **11 – 15** и их соли **16 – 44** также не должны обладать онкогенностью, раздражающим действием и оказывать токсическое действие на репродуктивную систему.

Однако для 8-морфолинопроизводного **45**, 8-гидразинопроводных **47, 48, 49** и гидразонов **53, 59, 60, 67** возможен риск появления онкогенного действия, а для гидразонов **56, 65** и **71** - высокие риски раздражающего действия и средние риски токсического влияния на репродуктивную функцию организма.

Большинство синтезированных производных тиетансодержащих ксантинилуксусных кислот имеет отрицательное значение «drug-likeness», что говорит об отсутствии в существующих лекарственных препаратах фрагментов синтезированных соединений. Наименьшее значение принадлежит гидразону **69** (-12.91), а наибольшее - соли **37** (3.63).

Показатель «drug-score» для синтезированных соединений находится в пределах от 0.17 (гидразон **71**) до 0.91 (морфолиноксантин **5**). Среди производных тиетансодержащих ксантинилуксусных кислот этиловые эфиры 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**7**) и 2-[8-(2-(2-

гидроксibenзилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислот (**51**) имеют показатели «drug-score» около 0.5, а этиловый эфир 2-[8-(3,5-диметилпиразолил-1)-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**72**) - 0.68.

Соответствие «правилу пяти» Липинского проверяли в режиме Online с помощью программного обеспечения «Data Warrior». Помимо показателей logP (липофильность), молекулярная масса, количество акцепторов и доноров водородных связей программа предсказывает топологическую площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA) – показатель биодоступности молекулы (абсорбция в кишечнике), который не должен превышать 140. Значение TPSA в интервале от 60 до 90 свидетельствует о хорошей проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [77, 100].

Как показано в таблице 5.1 большинство синтезированных соединений имеют молекулярную массу, не превышающую 570 г/моль (за исключением солей **23, 28, 37**), logP и количество доноров водородных связей не превышает 3, что соответствует «правилу пяти» Липинского. Эфиры **10, 45**, кислота **15**, соли **35 – 41**, гидразины **48 – 50** и гидразоны **51 – 54, 56 – 72** имеют более 10 акцепторов водородных связей, что не соответствует «правилу пяти» Липинского, но не является критичным.

Хорошей проницаемостью через ГЭБ должны обладать 3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантин (**5**) и этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**6**), поскольку их показатель TPSA менее 90. У ряда соединений (**21 – 25, 35 – 41, 48 – 50, 54, 57, 58, 60, 63, 65 – 72**) TPSA выше 140. Остальные соединения должны обладать удовлетворительной биодоступностью.

Таблица 5.1

Результаты компьютерного прогноза токсичности и физико-химических параметров синтезированных соединений

Соединение	Токсические риски				Drug-like-ness	Drug-score*	LogP	nOH акцепторы	nOHNH доноры	Молекулярная масса, г/моль	Соответствие (+)/ несоответствие (-) правилу	TPSA, Å ²
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Тиетансодержащий 8-морфолино-3-метилксантин												
5	(-)	(-)	(-)	(-)	4.09	0.91	0.01	8	1	323.38	+	85.17
Тиетансодержащие 8-R-замещенные этиловые эфиры ксантинилуксусных кислот												
6	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.25	0.44	1.16	8	0	403.26	+	88.14
7	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.59	0.50	0.23	10	0	409.47	+	100.61
8	(-)	(-)	(-)	(-)	-4.87	0.43	-0.18	9	0	419.26	+	105.21
9	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.29	0.42	0.06	10	0	435.26	+	122.28
10	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.20	0.44	-1.11	11	0	425.47	-	117.68
8-R-замещенные ксантинилуксусные кислоты												
11	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.35	0.47	0.06	9	1	340.36	+	108.37
12	(-)	(-)	(-)	(-)	-4.98	0.46	-1.28	10	1	356.36	+	125.44
13	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.94	0.48	-0.21	8	2	303.07	+	109.99
14	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.17	0.49	-0.78	10	1	381.41	+	111.61
15	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.79	0.45	-2.12	11	1	397.41	-	128.68

Соединение	Токсические риски				Drug-like-ness	Drug-score*	LogP	nOH акцепторы	nOHNH доноры	Молекулярная масса, г/моль	Соответствие (+)/ несоответствие (-) правилу	TPSA, Å ²
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Соли 8-R-замещенных ксантинилуксусных кислот												
16	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-2.02	10	0	378.45	+	133.1
17	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-2.02	10	0	362.34	+	133.1
18	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-2.02	10	0	401.44	+	133.1
19	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-2.02	10	0	447.52	+	133.1
20	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-2.02	10	0	445.50	+	133.1
21	(-)	(-)	(-)	(-)	-7.74	-	-3.36	10	0	427.48	+	144.08
22	(-)	(-)	(-)	(-)	-9.38	-	-3.36	10	0	417.44	+	144.08
23	(-)	(-)	(-)	(-)	3.15	-	-3.36	10	0	732.50	-	144.08
24	(-)	(-)	(-)	(-)	-9.38	-	-3.36	10	0	455.53	+	144.08
25	(-)	(-)	(-)	(-)	-9.38	-	-3.36	10	0	443.48	+	144.08
26	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.74	-	-2.85	10	0	419.50	+	122.51
27	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.64	-	-2.85	10	0	403.40	+	122.51
28	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	776.56	-	136.34
29	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	455.54	+	136.34
30	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	480.59	+	136.34
31	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	468.53	+	136.34
32	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	481.58	+	136.34

Соединение	Токсические риски				Drug-like-ness	Drug-score*	LogP	пОН акцепторы	пОНН доноры	Молекулярная масса, г/моль	Соответствие (+)/ несоответствие (-) правилу	TPSA, Å ²
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
33	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	480.59	+	136.34
34	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.55	-	-2.85	10	0	502.55	-	136.34
35	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	419.40	+	147.32
36	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	458.49	+	147.32
37	(-)	(-)	(-)	(-)	3.63	-	-4.19	11	0	808.556	-	147.32
38	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	496.59	+	147.32
39	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	484.53	+	147.32
40	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	495.58	+	147.32
41	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.17	-	-4.19	11	0	518.55	-	147.32
42	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.30	-	-2.29	8	1	364.16	+	109.43
43	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.30	-	-2.29	8	1	402.25	+	109.43
44	(-)	(-)	(-)	(-)	-8.30	-	-2.29	8	1	410.23	+	109.43
Тиетансодержащие этиловые эфиры 8-амино-и 8-гидразиноксантинилуксусных кислот												
45	(-)	(+)	(-)	(-)	-7.22	0.42	-0.87	12	0	441.47	-	134.75
46	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.59	0.44	1.39	9	0	407.50	+	91.38
47	(-)	(+)	(-)	(-)	-4.18	0.28	0.52	10	3	354.39	+	126.19
48	(-)	(+)	(-)	(-)	-5.80	0.27	-0.82	11	3	370.39	-	143.26
49	(-)	(+)	(-)	(-)	-7.22	0.27	-0.57	12	3	386.39	-	160.33

Соединение	Токсические риски				Drug-like-ness	Drug-score*	LogP	nOH акцепторы	nOHNH доноры	Молекулярная масса, г/моль	Соответствие (+)/ несоответствие (-) правилу	TPSA, Å ²
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
50	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.75	0.27	0.01	11	3	406.85	-	143.26
Тиетансодержащие 8-илиденгидразинопроизводные этиловых эфиров ксантинилуксусных кислот												
51	(-)	(-)	(-)	(-)	0.54	0.58	3.39	11	2	458.50	-	132.76
52	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.25	0.34	4.12	11	2	537.40	-	132.76
53	(-)	(+)	(-)	(-)	0.79	0.26	3.64	11	1	485.57	-	115.77
54	(-)	(-)	(-)	(-)	-4.87	0.31	2.59	13	1	501.52	-	158.36
55	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.69	0.27	4.40	10	1	535.42	-	112.53
56	(-)	(-)	(+)	(±)	0.12	0.20	3.33	11	2	472.53	-	132.76
57	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.06	0.48	2.05	12	2	474.50	-	149.83
58	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.85	0.33	2.78	12	2	553.39	-	149.83
59	(-)	(+)	(-)	(-)	-0.81	0.23	2.30	12	1	501.57	-	132.84
60	(-)	(±)	(-)	(-)	-0.99	0.40	1.98	13	2	504.52	-	159.06
61	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.01	0.48	2.33	12	1	488.53	-	138.84
62	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.51	0.45	2.34	11	1	472.53	-	129.60
63	(-)	(-)	(-)	(-)	-6.47	0.34	1.25	14	1	517.52	-	175.43
64	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.30	0.30	3.06	11	1	551.42	-	129.60
65	(-)	(-)	(+)	(±)	-1.48	0.19	2.00	12	2	488.53	-	149.83
66	(-)	(-)	(-)	(-)	-3.95	0.29	3.03	13	2	569.39	-	166.90

Соединение	Токсические риски				Drug-like-ness	Drug-score*	LogP	пОН акцепторы	пОННН доноры	Молекулярная масса, г/моль	Соответствие (+)/ несоответствие (-) правилу	TPSA, Å ²
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
67	(-)	(+)	(-)	(-)	-3.70	0.20	2.54	13	1	517.57	-	149.91
68	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.85	0.31	2.23	14	2	520.52	-	176.14
69	(-)	(-)	(-)	(-)	-12.91	0.31	1.49	15	1	533.52	-	192.50
70	(-)	(-)	(-)	(-)	-4.66	0.27	3.31	12	1	567.42	-	146.67
71	(-)	(-)	(+)	(±)	-4.09	0.17	2.24	13	2	490.50	-	166.90
72	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.10	0.68	-0.30	12	0	450.47	-	145.08

Примечание: * - программа Osiris property explorer не рассчитывает показатель Drug-score для солей

5.2 Анализ результатов исследования биологической активности

5.2.1 Антиагрегантная и антикоагулянтная активность¹

В медицинской практике широко применяется пентоксифиллин как антиагрегантное средство, улучшающее микроциркуляцию и реологические свойства крови [12]. Кроме того, известны тиаданилксантины, проявляющие антикоагулянтную активность [1, 18] и влияющие на систему гемостаза [16, 27, 29, 37, 38, 39, 46, 87]. Поэтому интерес представляет изучение влияния на систему гемостаза впервые синтезированных тиаданосодержащих ксантинилуксусных кислот.

Скринингу на наличие антиагрегантной активности подвергнуто 52 соединения, на наличие антикоагулянтной – 54. Данные эксперимента *in vitro* сравнивали с показателями антиагрегантной и антикоагулянтной активности препаратов сравнения: пентоксифиллина, аспирина и гепарина (таблица 5.2).

В тесте АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов значения максимальной амплитуды агрегации (МА) соединений **8, 16, 23 – 25, 28, 34, 35, 41, 45, 50 – 54, 59 – 60, 62, 65, 67** сопоставимы с показателем ацетилсалициловой кислоты, однако уступают показателю пентоксифиллина в 2.6 – 3.1 раза. Циклогексиламмониевая соль **38** и гидразоны **56** и **71** увеличили показатель, а соли **17** и **20** - не повлияли. Среди исследованных соединений значение показателя МА более 17% имеют этилендиаммониевая соль **23** (-17.4%) и гидразоны: 2-гидрокси-фенилметилиденгидразин **51** (-17.8%), 5-бром-2-гидрокси-фенил-метилиденгидразин **52** (-18.4%), 4-нитрофенилэтилиденгидразин **54** (-17.3%), 4-диметиламинофенилметилиденгидразин **59** (-17.2%) и 4-диметиламинофенилметилиденгидразин **67** (-17.1%).

¹ Работа выполнена под руководством д.м.н. Самородова А.В. в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Таблица 5.2

Влияние некоторых соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза, Ме (25%-75%), n=6

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
Тиетансодержащий 8-морфолино-3-метилксантин					
5	+7.3 (5.9-8.6)*, †, ##	-9.2 (7.2-11.5)*, ††	-13.6 (10.5-16.2)*, †	-9.3 (7.4-12.6)*, ††, ##	+6.3 (5.1-8.7)*
Тиетансодержащие 8-R-замещенные этиловые эфиры ксантинилуксусных кислот					
6	+8.1 (6.7-9.4)*, †, #	-7.0 (6.2-9.5)*, ††, #	-10.8 (9.3-11.6)*, †	-13.8 (10.5-14.5)*, ††, ##	+6.9 (5.4-8.3)*
7	+8.1 (5.7-9.3)*, †, #	-7.2 (5.1-8.5)*, ††, #	-7.3 (6.2-8.4)*, ††, #	-18.9 (16.7-20.4)*, ††, ##	+4.9 (3.2-8.1)
8	+6.3 (5.9-8.1)†, #	-15.4 (11.4-17.8)*, †	-8.1 (6.5-10.3)*, †	-25.4 (23.1-30.2)***, ††, ##	+6.9 (6.2-8.5)*
9	-3.4 (2.5-4.3) ††	-6.3 (5.4-8.5) ††, #	-7.4 (6.3-8.5)*, ††, #	-12.1 (9.4-11.3)*, ††, ##	+9.2 (8.7-11.5)*
10	-4.1 (2.5-5.3) ††	-8.3 (5.6-10.2)*, ††	-18.9 (15.6-20.4)*, †, #	-14.1 (10.5-16.5)*, ††, ##	+3.7 (2.9-5.6)
8-R-замещенные ксантинилуксусные кислоты					
11	-4.0 (3.9-5.6) ††	-11.9 (9.5-13.7)*, †	-7.5 (5.9-8.3)*, ††	-4.0 (3.9-5.6) ††, #	+2.8 (2.1-4.5)

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
13	-4.2 (3.9-5.6) ††	-10.9 (8.7-12.4)*, †	+0.9 (0.4-1.3) ††, ##	-25.5 (21.1-30.5)***, ††, ##	+8.6 (7.4-10.5)*
14	+8.3 (7.5-10.2)*, †, #	-4.6 (3.5-6.2)*, ††, #	-0.8 (0.2-1.1)†, #	+9.5 (7.6-11.3)*, †	+9,5 (7,6-11,3)*
15	+6.0 (5.6-7.1) †, #	-8.4 (7.9-10.3)*, ††	-9.2 (7.5-12.1)*, †	-11.0 (9.5-12.3)*, ††, ##	+6.1 (5.7-7.6)*
Соли 8-R-замещенных ксантинилуксусных кислот					
16	-18.6 (15.6-20.1)*, ††, ##	-14.5 (11.2-18.7)*, †	-33.2 (28.9-36.7)***, #	-17.4 (14.5-19.3)*, ††, ##	+1.2 (1.1-1.4)
17	-8.3 (7.5-9.1)*, †, #	-0.9 (0.2-1.2) ††, ##	-23.1 (17.6-25.6)***, †, #	-5.5 (4.7-6.9) ††, #	+6.7 (6.5-7.3)*
20	+18.5 (12.4-20.3)*, †, ##	-0.5 (0.1-1.2) ††, ##	+15.6 (11.3-18.6)*, ††, #	-25.2 (22.3-27.1)***, ††, ##	+4.2 (3.1-5.4)
21	-	-	-	-	+7.5 (5.4-8.3)*
22	-4.7 (3.9-6.2) †	-9.5 (7.4-11.2)*, ††	-21.1 (17.8-24.2)***, †, #	+5.8 (4.7-7.5) ††	+3.1 (2.4-5.8)
23	+12.3 (10.4-13.7)*, †, ##	-17.4 (15.4-20.3)*, †	-15.2 (11.2-17.9)*, †	-6.7 (5.6-8.3)*, ††, #	+8.7 (8.1-10.3)*
24	+11.8 (9.8-13.5)*, †, ##	-14.3 (11.3-17.2)*, †	-2.8 (1.2-4.3) ††, #	-25.3 (22.4-27.9)***, ††, ##	+9.8 (8.7-10.3)*
25	0.0 (0.0-0.0) ††	-14.1 (11.3-15.6)*, †	-23.1 (21.4-25.7)***, †, #	-10.9 (8.7-11.3)*, ††, ##	+9.1 (8.7-10.3)*
27	-6.7 (6.1-8.3)*, ††, #	-8.1 (6.7-9.6)*, †, #	-16.4 (12.3-18.9)*, †, #	-0.5 (0.2-1.1) ††, #	+4.7 (3.2-5.6)

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
28	-15.5 (13.4-17.6)*, ††, #	-14.1 (10.3-16.1)*, †	-20.8 (17.9-21.3) *, †, #	+8.7 (5.4-9.2)*, ††	+8,7 (5,4-9,2)*
29	-18.7 (14.5-20.1)*, ††, #	-12.1 (10.7-13.3)*, †	-28.8 (25.4-30.1) *, †, #	+11.5 (9.3-14.2)*, ††	+11,5 (9,3-14,2)*
30	-16.2 (14.3-18.9)*, ††, #	-12.4 (11.5-14.6)*, †	-11.6 (8.9-13.5)*, †	+5.3 (5.1-6.2) ††	+5,3 (5,1-6,2)*
31	-25.5 (21.4-30.1)**, ††, ##	-11.1 (10.8-12.3)*, †	-31.6 (27.8-33.3)**, †, #	+2.9 (2.7-3.4) ††, #	+2,9 (2,7-3,4)
32	-9.6 (8.7-10.3)*, †, #	-12.3 (10.4-15.6)*, †	-21.4 (17.8-23.5)**, †, #	+7.9 (7.4-8.3)*, ††	+7,9 (7,4-8,3)*
33	+5.7 (5.3-6.2)*, †, #	-2.3 (2.1-3.5)*, †, ##	-28.3 (24.5-30.1)**, †, #	+11.4 (7.5-13.2)*, ††	+11,4 (7,5-13,2)*
34	+5.7 (4.6-6.9)*, †, #	-14.4 (10.3-15.6)*, †	-28.4 (23.5-30.1)**, †, #	+8.9 (7.4-10.4)*, ††	+8,9 (7,4-10,4)*
35	-9.5 (8.3-11.9)*, ††, #	-15.7 (12.3-17.8)*, †	-15.7 (12.4-19.3)*, †	+7.7 (7.1-10.2)*, ††	+3.2 (3.1-4.9)
36	-4.2 (2.9-6.3) ††	-12.1 (9.7-14.6)*, †	-24.1 (20.5-26.7)**, †, #	-23.4 (20.1-27.3)**, ††, ##	+5.2 (5.1-7.3)
37	-14.7 (11.3-20.5)*, ††, #	-12.3 (10.4-13.2)*, †	-10.8 (7.9-11.3)*, †	-12.7 (10.2-14.3)*, ††, ##	+5.4 (4.2-7.6)
38	+3.2 (2.9-4.4) ††, #	+4.7 (3.9-5.2) ††, ##	-29.3 (22.4-30.1)**, †, #	-10.2 (8.7-12.3)*, ††, ##	+6.3 (6.1-7.2)*
39	-18.1 (15.3-20.6)*, ††, #	-12.4 (11.2-15.7)*, †	-11.9 (8.9-13.2)*, †	-10.4 (8.9-12.5)*, ††, ##	+6.1 (5.3-7.2)*
40	+13.6 (11.2-14.9)*, †, #	-9.7 (8.9-11.5)*, ††	-14.8 (11.2-16.7)*, †	-15.4 (13.3-18.7)*, ††, ##	+7.3 (6.5-9.4)*
41	-11.3 (10.5-14.4)*, ††, #	-16.1 (14.3-18.5)*, †	-21.4 (19.4-23.5)**, †, #	-1.2 (1.0-1.3) ††, ##	+9.1 (7.4-10.4)*

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
42	+1.4 (1.1-2.3) ††	-4.7 (3.5-5.6) ††, ##	+1.1 (0.7-1.9) ††, #	-3.7 (2.9-4.1) ††, ##	+7.6 (6.2-9.4)*
43	+8.1 (7.5-9.4)*, †, #	-11.3 (10.2-14.3)*, ††	-18.2 (14.5-20.3)*, †, #	-4.3 (4.1-5.2) ††, ##	+7.8 (5.4-10.3)*
44	+5.4 (4.3-6.7)*, †, #	-7.1 (5.6-8.2)*, ††, ##	-10.9 (8.7-13.6)*, †	-24.7 (20.6-27.9)**, ††, ##	+6.7 (4.3-7.8)*
Тиетансодержащие этиловые эфиры 8-амино-и 8-гидразиноксантинилуксусных кислот					
45	+12.7 (10.9-14.3)*, †, #	-15.9 (13.4-19.8)*, †	-24.3 (20.1-25.5)**, †, ##	-28.5 (26.5-30.3)**, ††, ##	+9.4 (7.6-11.3)*
46	-2.7 (1.5-3.2) ††	-7.3 (5.6-9.5)*, ††, ##	-8.8 (6.9-10.3)*, ††	-19.5 (16.5-20.3)*, ††, ##	+10.3 (9.2-13.4)*
49	-	-	-	-	+7.3 (5.6-9.6)*
50	-3.7 (3.5-5.2) ††	-15.8 (13.2-16.1)*, †	-7.6 (7.1-8.6)*, †	-15.5 (12.4-18.9)*, ††, ##	+1.7 (1.1-3.4)
Тиетансодержащие 8-илиденгидразиноппроизводные этиловых эфиров ксантинилуксусных кислот					
51	+24.7 (20.3-26.7)**, †, ##	-17.8 (15.3-20.1)*, †	-24.3 (20.1-28.2)**, †, ##	+15.8 (13.4-20.7)*, ††	+9.5 (6.2-11.8)*
52	+12.9 (10.4-15.6)*, †, #	-18.4 (12.4-20.3)*, †	-24.7 (20.3-27.6)**, †, ##	+29.5 (22.5-30.7)**, †, #	+1.4 (0.8-2.3)

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
53	-14.3 (11.2-16.7)*, ††, #	-15.3 (13.4-18.9)*, †	-32.3 (30.2-34.7)**, ##	+3.1 (2.7-4.5) ††, #	+4.3 (3.9-5.1)
54	-22.8 (20.3-25.6)**, ††, #	-17.3 (12.5-20.1)*, †	-26.6 (24.3-30.1)**, †, ##	-34.5 (31.2-37.8)**, ††, ##	+2.7 (1.7-4.6)
56	+35.7 (31.1-40.7)**, ##	+12.8 (10.2-13.9)*, ††, ##	+12.3 (10.4-13.5)*, ††, ##	+7.5 (7.1-8.3)*, ††	+7.6 (6.5-8.3)*
58	-12.2 (10.4-13.5)*, ††, #	-13.1 (12.5-14.3)*, †	+1.1 (0.6-1.3) ††, #	+29.9 (22.4-30.1)**, †, #	+4.6 (3.8-6.2)*
59	-23.3 (20.1-27.9)**, ††, ##	-17.2 (13.4-19.3)*, †	-29.3 (27.6-30.1)**, †, ##	-17.9 (15.4-20.3)**, ††, ##	+9.2 (8.7-11.6)*
60	+1.3 (1.1-2.3) †	-15.9 (13.4-16.7)*, †	-23.2 (22.1-26.7)**, †, ##	-8.8 (7.6-9.3) ††, #	+4.7 (2.5-7.3)*
61	-11.3 (9.8-12.4)*, ††, #	-8.9 (7.7-9.1) *, ††, #	-1.6 (1.4-2.3) ††, #	+13.5 (11.3-15.4)*, †	+9.3 (8.8-10.5)*
62	-13.3 (10.2-15.4)*, ††, #	-15.9 (13.4-16.5)*, †	-19.9 (15.6-17.3)*, †, #	-14.6 (10.6-15.3)*, ††, ##	+5.6 (5.4-7.2)*
63	-14.5 (10.2-19.7)*, ††, #	-9.6 (8.3-10.4)*, ††, #	-2.9 (2.1-4.3) ††, #	-21.2 (17.8-23.4)**, ††, ##	+10.3 (7.7-11.4)*
65	+11.1 (9.3-12.4)*, †, #	-15.4 (13.2-17.6)*, †	-21.4 (19.4-22.3)**, †, ##	-32.6 (30.1-35.6)**, ††, ##	+8.4 (7.1-10.2)*
67	-11.3 (9.3-12.5)*, ††, #	-17.1 (12.5-18.3)*, †	-34.5 (33.1-38.6)**, ##	-28.1 (22.5-30.6)**, ††, ##	+8.1 (6.3-10.4)*

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
1	2	3	4	5	6
71	-28.5 (24.5-30.1)** ^{††} , ##	+4.9 (4.1-5.6) ^{††} , #	+0.6 (0.2-1.1) ^{††} , ##	+24.5 (20.9-28.3)** [†] , #	+3.6 (3.4-5.8)
Аспирин	-2.1 (1.1-2.6) ^{††}	-13.7 (10.8-16.4)* [†]	-10.5 (7.6-12.3)* [†]	+10.5 (8.7-13.4)* [†]	-
Пентоксифиллин	+32.4 (28.7-35.6)**	-48.4 (42.7-56.5)**	- 34.9 (28.7-39.6)**	+ 32.1 (27.6-32.4)**	-
Гепарин натрий	-	-	-	-	+20.3 (19.7-21.4)*

Примечание: в таблице значения представлены в виде разницы в % между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ - в сравнении с контролем; [†] $p \leq 0.05$, ^{††} $p \leq 0.001$ - в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.001$ - в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; данные в сравнении с гепарином натрия достоверны ($p \leq 0.05$).

Необходимо отметить, что в случае гидразонов 4-нитроацетофенона окисление тиетанового цикла до тиетан-1-оксидного приводит к увеличению МА (соединение **63**). Для гидразонов 4-гидроксиацетофенона окисление тиетан-1-оксидного цикла соединения **65** до тиетан-1,1-диоксидного соединения **71** приводит к значительному увеличению МА. Производные 4-диметиламинобензальдегида (**53**, **59** и **67**) уменьшают МА в независимости от степени окисления атома серы тиетанового цикла.

Время достижения максимальной амплитуды агрегации соли **33** и гидразонов **51** и **61** сопоставимо с показателем аспирина. Гидразоны **52**, **58** и **71** увеличивали данный показатель в 2.3 – 2.8 раза по сравнению с аспирином и незначительно уступали пентоксифиллину. Наиболее активными оказались гидразоны 5-бромсалицилового альдегида **52** и **58**, которые увеличивали время достижения МА на 29.5 и 29.9% по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

Уменьшение скорости агрегации более чем в 2 раза по сравнению с аспирином (-10.5%) вызывали соли **16**, **17**, **22**, **25**, **28**, **29**, **31** – **34**, **36**, **38**, **41**, гидразинопериодические **45**, **51** – **54**, **59**, **60**, **65**, **67**. Гидразоны 4-диметиламинобензальдегида **53**, **67** сопоставимы по данному показателю с пентоксифиллином (-34.9%).

Латентный период в тесте коллаген – индуцированной агрегации увеличивался под действием гидразонов **51** (+24.7%) и **56** (+35.7%), последний по данному показателю сравним с пентоксифиллином (+32.4%).

Синтезированные соединения показали различной степени выраженности влияние на плазменный компонент системы гемостаза. Значимую гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 9.1 – 11.5% по сравнению с контролем, вызывали соединения **9**, **14**, **24**, **25**, **29**, **33**, **41**, **45**, **46**, **51**, **59**, **61**, **63**. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20.3%. Максимальное удлинение АПТВ на 11.5% и 11.4% показали соответственно 2-аминопропил-1-аммониевая **29** и гексаметиленминиевая **33** соли 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты. Изучаемые соединения не влияли на концентрацию фибриногена и протромбиновое время.

Таким образом, среди исследованных соединений выявлены гидразоны **51** и **52**, оказывающие антиагрегантный эффект, сравнимые по влиянию на МА агрегации с ацетилсалициловой кислотой, и значительно превосходящие ее по показателям скорости агрегации и времени достижения МА, а также по увеличению латентного периода коллаген-индуцированной агрегации. Однако их антиагрегантное действие уступает пентоксифиллину. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изучения гидразонов тиетансодержащих ксантилукусусных кислот в качестве субстанций, влияющих на систему гемостаза.

5.2.2 Антиоксидантная активность²

Из литературного обзора следует, что синтезированные производные ксантилукусусных кислот перспективны для изучения антиоксидантной активности [2, 70, 104, 108, 109]. Поэтому изучено влияние 26 новых производных ксантилукусусных кислот на генерацию активных форм кислорода (АФК) в 3 модельных системах.

Установлено, что синтезированные соединения разнонаправленно влияли на генерацию АФК (таблица 5.3), но по антиоксидантной активности не превышали препарат сравнения - аскорбиновую кислоту. Соединения **11**, **16**, **30**, **51**, **61** и **62** снижали генерацию АФК (модель I) и интенсивность перекисного окисления липидов (модель II), но оказывали прооксидантное действие на генерацию АФК фагоцитами (модель III) за исключением соединения **11**, которое снижало генерацию АФК фагоцитами на 42.7%. В первой модельной системе также снижало генерацию АФК соединение **25** (на 21.6%), при этом практически не влияло на интенсивность ПОЛ и увеличивая генерацию АФК фагоцитами (на 6.2%).

² Работа выполнена под руководством д.м.н. Самородова А.В. в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Таблица 5.3

Показатели хемилюминесценции на модельных системах генерации активных форм кислорода (I), перекисного окисления липидов (II) и активности макрофагов крови (III) при добавлении исследуемых соединений, % к контролю

Сединение	Модель	Светосумма	Вспышка
1	2	3	4
Тиетансодержащие 8-R-замещенные этиловые эфиры ксантинилуксусных кислот			
8	I	+ 35.7 (30.9-47.1)*, a	- 9.6 (7.7-12.1) a
	II	- 24.1 (19.2-26.1)*, β	-14.4 (10.1-18.3)*, β
	III	- 33.0 (29.4-36.5)*, γ	- 28.5 (25.9-36.9)*, γ
46	I	+10.3 (8.1-13.5) a	-2.1 (10.2-3.4) a
	II	-21.3 (17.4-23.5)*, β	-10.4 (8.3-10.5) β
	III	-13.4 (12.4-15.6)*, γ	-6.3 (4.2-8.3) γ
8-R-замещенные ксантинилуксусные кислоты и соли			
11	I	-44.1 (40.4-19.3)**, a	+30.6 (28.6-32.4)**, a
	II	-32.7 (29.7-34.5)**, β	-25.4 (23.6-34.1)*, β
	III	-42.7 (40.9-46.3)**, γ	-52.1 (50.4-56.9)**, γ
16	I	-14.9 (12.3-17.1)*, a	-17.2 (15.4-19.3)*, a
	II	-30.7 (25.6-33.8)**, β	-28.6 (22.4-30.5)*, β
	III	+10.1 (7.9-11.3) γ	+2.4 (1.1-3.6) γ
17	I	+38.2 (34.3-40.5)**, a	-2.3 (1.1-3.4) a
	II	-7.4 (6.9-8.3) β	-20.1 (17.5-23.2)*, β
	III	-23.1 (18.9-25.6)*, γ	-22.9 (18.9-25.6)*, γ
23	I	+74.1 (70.3-76.9)**, a	+10.7 (7.5-13.2) a
	II	+9.3 (7.6-10.5) β	+0.4 (0.1-1.2) β
	III	+129.6 (120.3-134.8)**, γ	-137.8 (130.6-141.2)**, γ

Сединение	Модель	Светосумма	Вспышка
1	2	3	4
24	I	+79.8 (74.2-83.1)**, a	+19.9 (14.6-20.3)*, a
	II	-4.6 (3.9-5.7) β	-14.1 (12.3-16.5) β
	III	+65.8 (60.8-70.3)**	+51.5 (47.9-55.4)**, γ
25	I	-21.6 (17.8-23.5)*, a	-17.8 (14.3-20.5)*, a
	II	-3.7 (2.8-4.5) β	-1.1 (0.8-1.6) β
	III	+6.2 (4.3-10.1) γ	+4.9 (3.8-6.5) γ
30	I	-24.7 (21.3-27.9)*, a	-36.2 (30.5-38.7)**, a
	II	-61.5 (54.2-63.9)**, β	-31.2 (27.3-34.2)**, β
	III	+16.7 (10.7-20.4)*, γ	+4.3 (3.8-6.2) γ
31	I	+95.5 (89.2-98.4)**, a	+3.4 (3.1-4.2) a
	II	-7.9 (6.4-8.3) β	-28.5 (25.1-30.3)*, β
	III	-42.7 (37.8-46.6)**, γ	-41.2 (36.9-44.2)**, γ
32	I	+43.2 (40.1-46.2)**, a	+13.6 (11.7-15.2)*, a
	II	+104.6 (100.3-114.8)**, β	+69.1 (62.4-71.7)**, β
	III	+87.9 (76.3-90.1)**	+65.1 (58.7-69.3)**, γ
35	I	+37.6 (32.1-40.3)**, a	-0.2 (0.1-0.6) a
	II	-18.1 (14.2-21.3)*, β	-20.2 (17.4-23.6)*, β
	III	+115.5 (102.4-131.2)**, γ	+109.6 (100.2-132.1)**
36	I	+ 60.6 (51.3-65.3)**, a	+9.2 (7.2-12.1) a
	II	-4.7 (4.2-6.1) β	-10.2 (7.1-13.5) β
	III	+123.8 (120.4-132.5)**, γ	+ 118,6 (101,3-132,6)*
38	I	+84.5 (80.1-86.3)**, a	+ 89.8 (84.3-92.1)**, a
	II	+8.8 (8.1-10.2) β	- 10.2 (6,9-13.2) β

Сединение	Модель	Светосумма	Вспышка
1	2	3	4
	III	-36.9 (33.5-40.7)** , γ	- 48.3 (44.2-50.6)** , γ
39	I	+56.5 (52.3-60.1)** , a	+14.1 (11.3-16.3)* , a
	II	+3.9 (2.8-4.5) β	+0.5 (0.1-0.7) β
	III	+57.5 (50.4-61.1)** , γ	+53.6 (50.1-56.2)** , γ
Тиетансодержащие этиловые эфиры 8-гидразиноксантинилуксусных кислот			
50	I	+ 18.4 (16.3-19.2)* , a	+ 4.3 (4.1-4.4) a
	II	+ 43.8 (42.6-44.1)** , β	+ 10.2 (9.7-11.3) β
	III	+ 18.4 (16.3-19.2)* , γ	+ 4.3 (4.2-4.3) γ
51	I	-21.6 (17.8-23.5)* , a	-17.8 (14.3-20.5)* , a
	II	-31.7 (29.8-4.7)** , β	-11.1 (9.1-11.5) β
	III	+9.5 (6.3-11.3) γ	+13.5 (13.1-16.4)* , γ
52	I	+38.2 (34.3-41.6)** , a	-21.4 (19.3-23.8)* , a
	II	-17.4 (16.9-20.3)* , β	-20.4 (18.5-23.4)* , β
	III	-24.1 (19.4-29.2)* , γ	-21.9 (18.9-24.3)* , γ
53	I	+74.1 (70.3-76.9)** , a	+10.7 (7.5-13.2) a
	II	+9.3 (7.6-10.5) β	+3.4 (3.1-4.6) β
	III	+29.6 (20.3-31.4)* , γ	+37.3 (30.9-41.3)** , γ
56	I	+83.1 (79.4-85.1)** , a	+45.4 (44.3-52.6)** , a
	II	+32.4 (28.7-33.2)** , β	-31.4 (27.5-34.7)** , β
	III	-27.8 (23.9-31.4)* , γ	-50.6 (43.2-53.5)** , γ
59	I	+ 79.8 (74.2-83.1)** , a	+ 19.9 (14.6-20.3)* , a
	II	- 4.6 (3.9-5.7) β	- 14.1 (12.3-16.5)* , β
	III	+ 65.8 (60.8-70.3)**	+ 51.5 (47.9-55.4)** , γ

Сединение	Модель	Светосумма	Вспышка
1	2	3	4
60	I	+ 47.4 (40.5-51.4)**, a	+ 26.1 (25.4-27.1)**, a
	II	- 12.4 (10.3-14.5)*, β	- 12.1 (10.5-14.7)*, β
	III	+ 17.7 (15.9-17.9)*, γ	+ 15.4 (11.4-19.3)*, γ
61	I	- 23.5 (21.3-27.4)*, a	- 34.2 (30.5-38.7)**, a
	II	- 59.5 (54.2-63.2)**, β	- 29.2 (26.3-31.5)**, β
	III	+ 17.4 (10.7-20.3)*, γ	+ 14.3 (13.8-15.1)*, γ
62	I	- 13.9 (12.3-16.1)*, a	- 17.2 (15.4-19.3)*, a
	II	- 30.7 (25.6-33.8)*, β	- 28.6 (22.4-30.4)**, β
	III	+ 10.1 (7.9-11.5) γ	+ 21.4 (21.1-33.4)**, γ
67	I	+34.5 (31.2-38.9)**, a	-3.5 (1.5-4.2) a
	II	+29.9 (27.8-31.2)*, β	+21.3 (16.4-23.5)*, β
	III	+1.5 (1.1-2.3) γ	+12.4 (11.3-14.5)*, γ
71	I	+60.6 (51.3-65.3)**, a	+10.1 (9.2-13.6) a
	II	-4.7 (4.2-6.1) β	-11.2 (8.1-13.4) β
	III	+16.8 (14.1-22.4)*, γ	+13.4 (11.3-16.6) γ
Аскорбиновая кислота	I	- 84.5 (79.3-87.1)**	- 91.7 (82.3-95.2)**
	II	- 78.1 (70.4-82.4)**	- 86.8 (80.3-92.1)**
	III	+ 73.1 (66.7-75.2)**	+ 98.7 (94.8-100.3)**

Примечание: в таблице значения представлены в виде разницы в % между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ - в сравнении с контролем; ^a $p \leq 0.05$, ^β $p \leq 0.05$, ^γ $p \leq 0.05$ – статистически значимые отличия от аскорбиновой кислоты I, II и III модели соответственно.

Соединения **17**, **31**, **46**, **52** снижали интенсивность ПОЛ (модель II) и генерацию АФК фагоцитами (модель III), оказывая прооксидантное действие в первой модельной системе.

Соединения **38** и **56** снижали генерацию АФК фагоцитами на 36.9% и 27.8% соответственно, увеличивая генерацию АФК в модельной системе I и интенсивность ПОЛ в модельной системе II.

Ряд соединений оказал прооксидантное действие в модельной системе I, например, соединения **67** (на 34.5%), **8** (на 35.7%), **35** (на 37.6%), **17** (на 38.2%), **32** (на 43.2%), **60** (47.4%) увеличивали генерацию АФК на 34.5 – 43.2%; соединения **39** (на 56.5%), **36** (на 60.6%), **71** (на 60.6%), **23** (на 74.1%), **53** (на 74.1%), **24** (на 79.8%), **59** (на 79.8%) - на 56.5 – 79.8%; соединения **56** (на 83.1%), **38** (на 84.5%), **31** (на 95.5%) на 83.1 - 95.5%. Значительно увеличивало интенсивность ПОЛ соединение **32** (на 104.6%). Соединения **23**, **24**, **32**, **35**, **36**, **39**, **59** повышали микробоцидные свойства фагоцитов.

Таким образом, перспективными для дальнейшего исследования антиоксидантных свойств являются 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислота (**11**), циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**30**), этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**51**) и этиловый эфир 2-[8-(2-(4-метоксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**61**), которые снижали генерацию АФК в модельной системе I и интенсивность ПОЛ в модельной системе II.

5.2.3 Антидепрессивно-подобная активность³

Результаты исследований антидепрессивно-подобной активности синтезированных соединений и препарата сравнения amitriptilina представлены в таблицах 5.4, 5.5.

Установлено, что при длительном введении amitriptilina (10 мг/кг) оказывал антидепрессивно-подобное действие, статистически значимо снижая ДИМ TST на 92.8% (p=0.04), ДИМ FST - на 77.1% (p=0.015), ИД - на 57.0% (p=0.001) по сравнению с контрольной группой. При однократном введении

³ Работа выполнена под руководством проф., д.м.н. Никитиной И.Л. на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

амитриптилин (10 мг/кг) оказывал антидепрессивно-подобное действие, снижая ДИМ TST на 35.5% ($p=0.51$), ИД на 15% ($p=0.44$).

Эфир **9** при длительном введении статистически значимо по сравнению с контролем уменьшал длительность иммобилизации мышей (ДИМ FST, на 93.9%, $p=0.0047$) и индекс депрессивности (ИД, на 46.3%, $p=0.0022$).

Гидразин **49** при однократном введении статистически значимо по сравнению с контролем уменьшал ДИМ FST на 61.6% ($p=0.05$), а при длительном введении ИД на 44.2% ($p=0.0007$) в FST, не изменяя показатели TST.

4-Бромфенилэтилиденгидразин **70** при длительном введении уменьшал ДИМ FST на 45.8% ($p=0.48$) и значимо по сравнению с контролем уменьшал ИД на 28.4% ($p=0.0043$), не изменяя показатели TST.

Замена брома на нитрогруппу у 4-нитрофенилэтилиденгидразина **69** привела при длительном введении к значительному уменьшению ИД мышей (на 53.4%, $p=0.0012$) в FST и ДИМ в TST (на 67.2%, $p=0.029$).

Статистически значимо при длительном введении уменьшали ИД в FST 4-(диметиламино)бензилиденгидразин **67** (на 49.9%, $p=0.0007$) и 4-(гидроксифенил)этилиденгидразин **71** (на 44.7%, $p=0.008$), увеличивая показатели ДИМ TST на 29 - 30% ($p>0.05$).

Для выявления возможного седативного / психостимулирующего действия соединений, способных повлиять на показатели FST и TST, вызвав ложноположительные или ложноотрицательные результаты, все вещества в аналогичных дозах были изучены в тесте ОП. Результаты представлены в таблице 5.6.

Ни одно из изученных соединений значимо не изменяло горизонтальную двигательную активность, что свидетельствует о том, что выявленные антидепрессивно-подобные эффекты изученных соединений в скрининговых тестах FST /TST являются истинными.

Дополнительно было обнаружено, что эфир **9** статистически не значимо повышал ОИА на 43.6 % (однократное введение, $p=0.46$) и уменьшал ЭТ на 67.3% (длительное введение, $p=0.152$). 4-Нитрофенилэтилиденгидразина **69** повышал показатели ОИА и ЭТ как при однократном на 59.6% ($p=0.094$) и 27.3% ($p=0.209$),

так и при длительном введении на 31.2% ($p=0.195$) и 36.7% ($p=0.279$) соответственно. Тенденцию к уменьшению ЭТ показали гидразон **67** на 46.9% ($p=0.536$) при длительном введении и гидразон **71** 45.5% ($p=0.613$) при однократном введении.

Для некоторых активных соединений в экспериментах на мышах - самцах была определена острая токсичность. Установлено, что острая токсичность (LD_{50}) эфира **9** при однократном внутрибрюшинном введении составила 1079.0 ± 111.2 мг/кг. Поэтому по классификации токсичности химических веществ по Сидорову К.К. (1973) эфир **9** относится к 5 классу - практически нетоксичных соединений.

Для гидразина **49** LD_{50} не определена. При введении соединения **49** в дозах 100 - 506 мг/кг летальности не было. В дозе 1139 мг/кг погибло 3 животных. Введение соединения в более высоких дозах было технически невозможно. Поэтому по классификации токсичности химических веществ по Сидорову К.К. (1973) соединение **49** относится к 4 классу - мало токсичных соединений.

Острая токсичность для гидразонов **69** и **70** также не определена. При введении мышам гидразонов **69** и **70** в дозах до 1139 мг/кг включительно летальных эффектов не наблюдалось. Введение соединений в более высоких дозах было технически невозможно. По классификации токсичности химических веществ по Сидорову К.К. (1973) соединения **69** и **70** относятся к 5 классу - практически нетоксичных соединений.

Таким образом, эфир **9**, гидразин **49** и гидразон **69** проявляли антидепрессивно-подобные эффекты, не уступающие по выраженности амитриптилину. Полученные результаты позволяют заключить, что представленный класс соединений перспективен для дальнейшего поиска новых молекул с психотропной активностью и низкой токсичностью.

Таблица 5.4

Влияние производных титансодержащих ксантилукусных кислот **9, 49, 67, 69 – 71** и amitriptilina на показатели теста TST

Соединение, доза мг/кг	Однократное введение					Длительное введение				
	n	ДИМ TST, с		Критерий Манна-Уитни		n	ДИМ TST, с		Критерий Манна-Уитни	
		Медиана	Std.Dev	к контролю	к amitriptilinu		Медиана	Std.Dev	к контролю	к amitriptilinu
0,9% раствор хлорида натрия	8	114.00	51.68	-	0.51	7	61.00**	80.45	-	0.04
Амитриптилин	8	73.50	48.19	0.51	-	7	5.00*	39.55	0.04	-
9 (15.7 мг/кг)	8	106.50	51.50	0.88	0.65	6	69.00	21.35	1.00	0.10
49 (13.9 мг/кг)	8	105.00	42.98	0.88	0.51	8	93.00**	37.01	0.54	0.01
67 (18.6 мг/кг)	7	190.00**	60.62	0.12	0.04	8	79.00**	62.37	1.00	0.04
69 (19.2 мг/кг)	8	156.00	76.19	0.44	0.28	8	20.00*	52.25	0.029	0.87
70 (20.4 мг/кг)	8	126.00	61.27	1.00	0.57	7	73.00	34.29	0.81	0.053
71 (18.2 мг/кг)	8	97.50	59.29	1.00	0.80	8	78.50	64.05	0.54	0.09

Примечания: * $p < 0.05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0.05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с amitriptilinom

Таблица 5.5

Влияние производных титансодержащих ксантилукусусных кислот **9, 49, 67, 69 – 71**
и амитриптилина на показатели теста FST

Соединение, доза мг/кг	Показатель	Однократное введение						Длительное введение					
		n	Медиана	% к контролю	Std. Dev	Критерий Манна-Уитни		n	Медиана	% к контролю	Std. Dev	Критерий Манна- Уитни	
						к кон- тролю	к амит- рипти- лину					к кон- тролю	к амит- рипти- лину
0,9% раствор хлорида натрия	ДИМ FST. с	8	109.50	100.00	62.25	-	-	6	65.50	100.00	33.34	-	-
Амитриптилин		8	104.50	95.43	71.34	0.80	-	6	15.00*	22.90*	10.73	0.0152	-
9 (15.7 мг/кг)		7	124.00	113.24	56.27	0.46	0.69	7	4.00*	6.11*	12.15	0.0047	0.4452
49 (13.9 мг/кг)		8	42.00***	38.36***	47.11	0.05	0.04	8	85.00	129.77	57.85	0.6620	0.0813
67 (18.6 мг/кг)		8	100.50	91.78	66.96	0.72	0.38	8	105.00**	160.31**	60.09	0.2824	0.0013
69 (19.2 мг/кг)		8	72.50	66.21	47.85	0.44	0.33	8	62.50**	95.42**	42.75	0.8518	0.0426
70 (20.4 мг/кг)		7	145.00	132.42	65.06	0.28	0.54	6	35.50	54.20	60.81	0.4848	0.3095
71 (18.2 мг/кг)		8	135.50	123.74	63.62	0.57	0.88	8	81.50	124.43	64.89	0.5728	0.0593

Однократное введение							Длительное введение						
Соединение, доза мг/кг	Показатель	n	Медиана	% к контролю	Std. Dev	Критерий Манна-Уитни		n	Медиана	% к контролю	Std. Dev	Критерий Манна- Уитни	
						к кон- тролю	к амит- рипти- лину					к кон- тролю	к амит- рипти- лину
0,9% раствор хлорида натрия	ИД	8	0.53	100.00	0.21	-		6	0.93**	100.00**	0.10	-	0.0012
Амитриптилин		8	0.45	84.76	0.18	0.44	-	7	0.40*	42.99*	0.20	0.0012	-
9 (15.7 мг/кг)		7	0.40	76.19	0.12	0.07	0.23	6	0.50*	53.73*	0.08	0.0022	0.2949
49 (13.9 мг/кг)		8	0.48	91.61	0.26	0.44	0.80	8	0.52*	55.80*	0.13	0.0007	0.0939
67 (18.6 мг/кг)		8	0.48	90.48	0.14	0.28	0.80	8	0.47*	50.15*	0.19	0.0007	0.1893
69 19.2 мг/кг)		8	0.63		120.31	0.18	0.96	0.51	7	0.43*	46.57*	0.07	0.0012
70 (20.4 мг/кг)		7	0.38	71.43	0.11	0.09	0.46	6	0.67***	71.64***	0.07	0.0043	0.0023
71 (18.2 мг/кг)		8	0.35	66.14	0.19	0.19	0.33	8	0.51*	55.27*	0.22	0.0080	0.0721

Примечания: * $p < 0,05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0,05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с амитриптилином

Таблица 5.6

Влияние производных титансодержащих ксантилукусных кислот **9, 49, 67, 69 – 71**
и амитриптилина на показатели теста ОП

Соединение, доза мг/кг	Однократное введение							Длительное введение					
	Показатель	n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна-Уитни		n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна-Уитни	
						к кон- тролю	к амит- рипти- лину					к кон- тролю	к амит- рипти- лину
Физ. раствор	Перемещение	7	46,00	100,00	27,99	-	0,280963	8	66,50	100,00	35,78	-	0,040093
Амитриптилин		8	44,00	95,65	21,87	0,280963	-	7	103,00	154,89	25,75	0,040093	-
9 (15,7 мг/кг)		7	80,00	173,91	38,42	0,534965	0,189277	7	93,00	139,85	40,14	0,335664	0,455711
49 (13,9 мг/кг)		8	63,00	136,96	28,05	0,463403	0,064957	8	55,00	82,71	22,49	0,573737	0,005905
67 (18,6 мг/кг)		8	61,00	132,61	33,41	0,866511	0,194872	8	50,50	75,94	16,56	0,441803	0,001243
69 (19,2 мг/кг)		8	94,00	204,35	16,05	0,093862	0,001865	8	85,50	128,57	31,06	0,382284	0,335664
70 (20,4 мг/кг)		7	35,00	76,09	29,01	0,259324	0,955089	5	84,00	126,32	10,47	0,435120	0,017677
71 (18,2 мг/кг)		8	46,50	101,09	49,16	0,694328	0,798446	8	58,50	87,97	40,51	0,720901	0,054079

Соединение, доза мг/кг	Однократное введение							Длительное введение					
	Показатель	n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна- Уитни		n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна- Уитни	
						к кон- тролю	к амит- рипти- лину					к кон- тролю	к амит- рипти- лину
0,9% раствор хлорида натрия	ОИА	7	94.00	100.00	36.91	-	0.281	8	109.00	100.00	42.81	-	0.072
Амитриптилин		8	83.50	88.83	31.58	0.281	-	7	156.00	143.12	33.28	0.072	-
9 (15.7 мг/кг)		7	135.00	143.62	52.75	0.456	0.094	7	129.00	118.35	52.38	0.536	0.383
49 (13.9 мг/кг)		8	122.00**	129.79**	32.73	0.281	0.028	8	105.50**	96.79**	28.97	0.959	0.014
67 (18.6 мг/кг)		8	117.50	125.00	42.83	0.694	0.161	8	99.00**	90.83	21.74	0.505	0.004
69 (19.2 мг/кг)		8	150.00**	159.57**	18.61	0.094	0.001	8	143.00	131.19	37.49	0.195	0.536
70 (20.4 мг/кг)		7	85.00	90.43	48.70	0.456	0.955	5	127.00**	116.51**	8.96	0.435	0.048
71 (18.2 мг/кг)		8	98.50	104.79	61.39	0.867	0.721	8	101.00	92.66	49.54	0.798	0.072

Соединение, доза мг/кг	Однократное введение							Длительное введение					
	Показатель	n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна-Уитни		n	Медиана	% к контролю	Std.D ev	Критерий Манна-Уитни	
						к кон- тролю	к амит- рипти- лину					к кон- тролю	к амит- рипти- лину
0.9% раствор хлорида натрия	ЭТ	7	22.00	100.00	12.66	-	0.152	8	24.50	100.00	17.30	-	0.779
Амитриптилин		8	7.00	31.82	9.17	0.152	-	7	21.00	85.71	19.46	0.779	-
9 (15.7 мг/кг)		7	23.00	104.55	12.19	0.805	0.054	7	8.00	32.65	13.43	0.613	0.383
49 (13.9 мг/кг)		8	29.00**	131.82**	12.42	0.189	0.010	8	22.00	89.80	10.91	0.878	0.613
67 (18.6 мг/кг)		8	22.50	102.27	15.93	0.694	0.065	7	13.00	53.06	4.68	0.536	0.259
69 (19.2 мг/кг)		7	28.00**	127.27**	6.68	0.209	0.001	8	33.50	136.73	11.27	0.279	0.336
70 (20.4 мг/кг)		7	18.00	81.82	22.22	0.710	0.121	6	22.00	89.80	9.37	0.852	0.945
71 (18.2 мг/кг)		8	12.00	54.55	16.89	0.613	0.442	8	21.00	85.71	14.99	1.000	1.000

Примечания: * $p < 0.05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0.05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с амитриптилином

5.2.4 Противовоспалительная активность⁴

Изучению противовоспалительной активности производных 7-ацетогидразиноксантинов посвящено много работ [67, 69, 99, 135]. Амиды 2-(ксантинил-8-тио)уксусных кислот [79] и 8-замещенные 7-(тиетанил-3)теофиллины также проявляют противовоспалительную активность [113]. Поэтому некоторые тиетансодержащие ксантинилуксусные кислоты были изучены на наличие противовоспалительной активности.

Установлено, что ни одно из 6 исследуемых соединений, вводимых внутривенно животным в дозах эквимоллярных дозе диклофенака натрия, статистически значимо не влияло на прирост массы конечности животных (таблица 5.7). Гидразон **64** вызвал уменьшение воспаления на 11.1%, тогда как препарат сравнения диклофенак натрия – на 17.6%.

Таблица 5.7

Противовоспалительная активность впервые синтезированных соединений и препарата сравнения

Соединение	Прирост массы конечности, мг Ме (25% – 75%)
1	2
контроль	131.0 (126.0 – 134.0)
диклофенак-натрий (10 мг/кг)	108.0* (98.0 – 114.0)
61	133.0 (114.0 – 138.0)
63	124.0 (114.0 – 143.0)
контроль	126.0 (110.0 – 156.0)
62	122.0 (112.0 – 128.0)
64	112.0 (110.0 – 120.0)
контроль	115.0 (100.0 – 125.0)
48	118.0 (115.0 – 125.0)
59	116.0 (108.0 – 125.0)

Примечания: * $p < 0.05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой

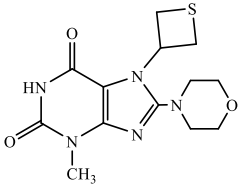
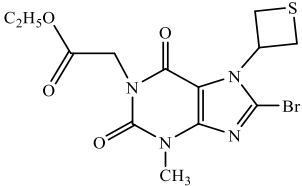
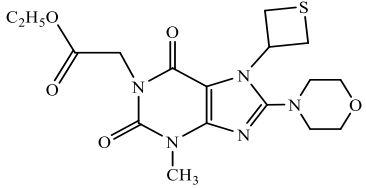
⁴ Работа выполнена под руководством к.фарм.н. Макаровой Н.Н. на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

5.3. Прогноз биологической активности в программе PASS

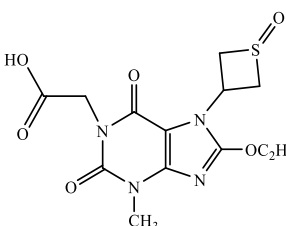
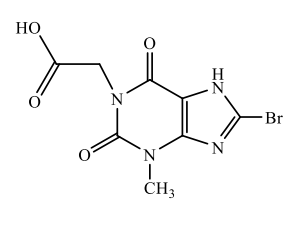
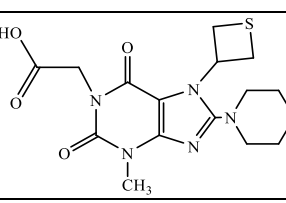
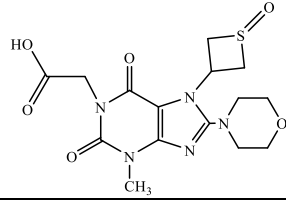
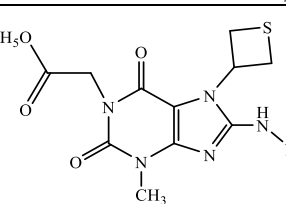
Для расширения спектра возможного фармакологического действия синтезированных соединений проведен прогноз биологической активности в Online версии программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [20, 22, 31, 78, 101]. Результат прогноза представлен в виде перечня активностей с разной вероятностью появления. Критерий P_a отображает вероятность наличия активности, P_i – вероятность отсутствия активности. При анализе полученных данных были выбраны те виды активности, для которых показатель $P_a \geq 0.44$ (таблица 5.8).

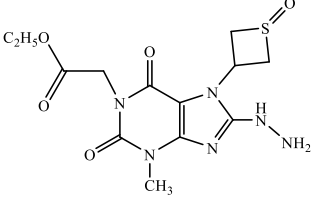
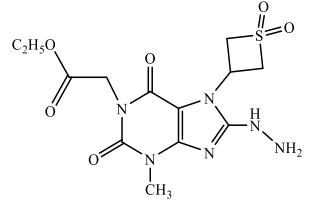
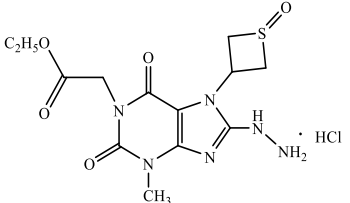
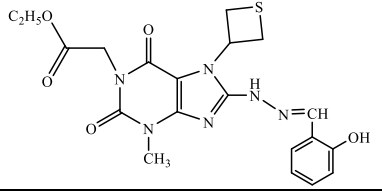
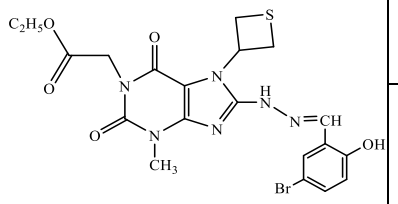
Таблица 5.8

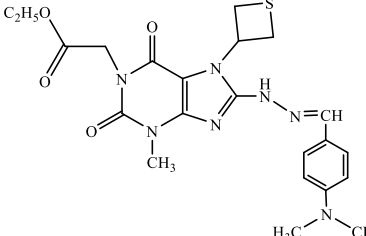
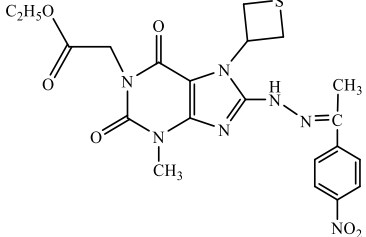
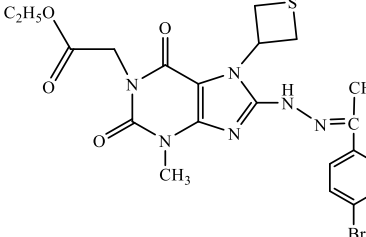
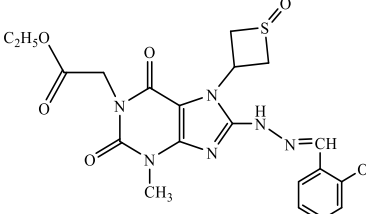
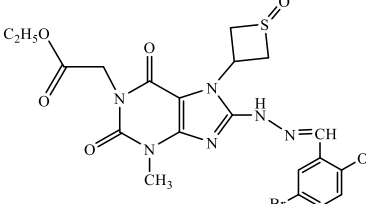
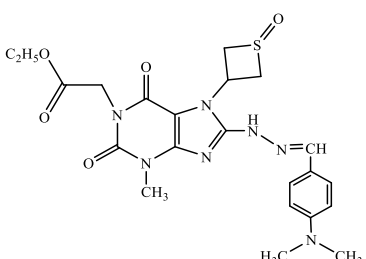
Прогнозируемая активность некоторых производных
3-метилксантинилуксусных кислот

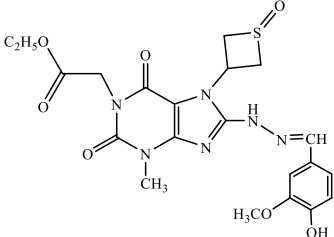
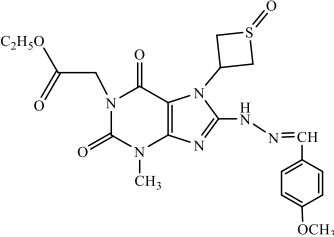
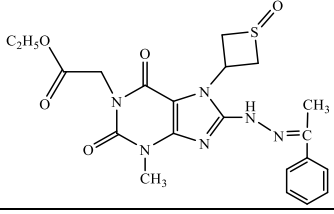
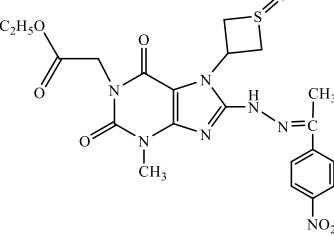
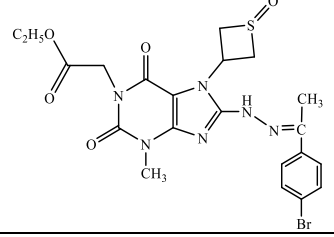
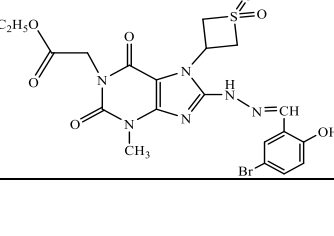
Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
Тиетансодержащий 8-морфолино-3-метилксантин				
5		0.628	0.044	Антиаритмический
		0.470	0.017	Индуктор CYP2C19
Тиетансодержащие 8-R-замещенные этиловые эфиры ксантинилуксусных кислот				
6		0.807	0.004	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.636	0.004	Диуретический
		0.568	0.056	Стимулятор функции почек
7		0.684	0.007	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.606	0.053	Антиишемическая, церебральная
		0.537	0.009	Иммуномодулятор

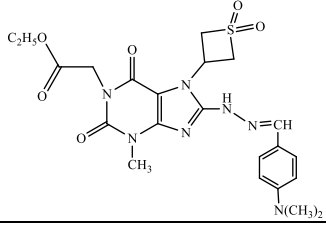
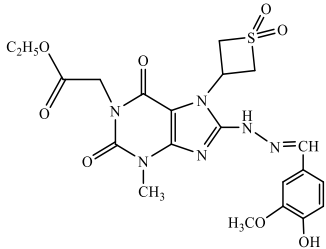
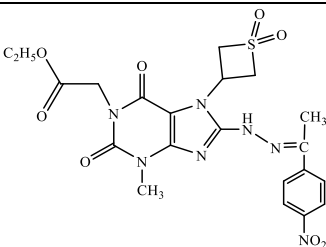
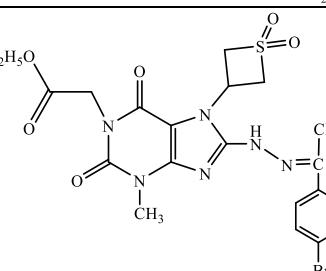
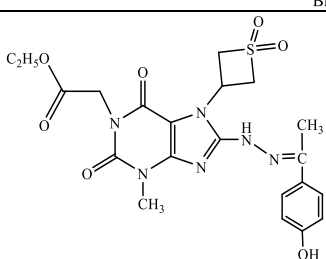
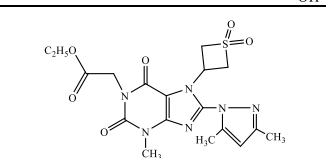
Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
8		0.684	0.007	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.492	0.006	Диуретический
9		0.627	0.011	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.533	0.005	Диуретический
10		0.506	0.025	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.490	0.013	Иммуномодулятор
45		0.586	0.005	Иммуномодулятор
46		0.646	0.009	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.601	0.055	Антиишемический
		0.555	0.108	Противоэземный
		0.540	0.072	Стимулятор функции почек
		0.531	0.005	Диуретический
8-R-замещенные ксантинилуксусные кислоты				
11		0.647	0.009	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.638	0.004	Диуретический
		0.629	0.029	Стимулятор функции почек
		0.551	0.008	Иммуномодулятор
		0.551	0.049	Ингибитор протеасомной АТФазы
		0.519	0.063	Маннотетразный ингибитор 2-альфа-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы

Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
		0.508	0.042	Стимулятор лейкопоэза
12		0.546	0.068	Стимулятор функции почек
		0.509	0.011	Иммуномодулятор
		0.502	0.068	Ингибитор протеасомной АТФазы
		0.494	0.006	Диуретический
		0.494	0.070	Маннотетраозный ингибитор 2-альфа-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы
13		0.960	0.002	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.876	0.002	Диуретический
		0.824	0.002	Стимулятор функции почек
		0.788	0.006	Регулятор липидного обмена
		0.714	0.005	Кардиотонический
		0.641	0.008	Радиосенсибилизирующее вещество
		0.628	0.001	Агонист рецептора никотиновой кислоты GPR109A
		0.598	0.035	Ингибитор протеасомной АТФазы
		0.573	0.004	Ингибитор фосфодиэстеразы
		0.551	0.001	Ингибитор протеинкиназы (СК2)
14		0.667	0.034	Антиишемическая, церебральная
		0.613	0.035	Стимулятор функции почек
		0.491	0.028	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
15		0.533	0.089	Антиишемический, церебральный
		0.526	0.081	Стимулятор функции почек
Тиетансодержащие этиловые эфиры 8-гидразиноксантинилуксусных кислот				
47		0.754	0.004	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.639	0.001	Бета-лизин 5,6-аминомутазы ингибитор
		0.590	0.004	Диуретический
		0.532	0.012	Мышечный релаксант

Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
		0.521	0.012	CDK9/циклин T1 ингибитор
48		0.620	0.002	Бета-лизин 5,6-аминомутазы ингибитор
		0.614	0.012	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.566	0.028	Стимулятор фосфатидилинозитол-3-киназы
		0.500	0.015	CDK9/циклин T1 ингибитор
49		0.620	0.002	Бета-лизин 5,6-аминомутазы ингибитор
		0.602	0.013	Вазодилататор
		0.580	0.025	Стимулятор фосфатидилинозитол-3-киназы
		0.550	0.018	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.500	0.015	CDK9/циклин T1 ингибитор
		0.497	0.019	Лечение ринита
50		0.620	0.002	Бета-лизин 5,6-аминомутазы ингибитор
		0.614	0.012	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0.566	0.028	Стимулятор фосфатидилинозитол-3-киназы
		0.500	0.015	CDK9/циклин T1 ингибитор
Тиетансодержащие 8-илиденгидразинопроизводные этиловых эфиров ксантинилуксусных кислот				
51		0.814	0.004	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.599	0.013	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
52		0.853	0.004	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.493	0.028	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы

Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
53		0.770	0.006	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.591	0.014	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
54		0.549	0.023	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
55		0.604	0.017	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
57		0.799	0.005	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
58		0.841	0.004	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
59		0.748	0.007	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
60		0.721	0.008	Усилитель экспрессии генов HMGCS2

Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
		0.638	0.010	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
61		0.746	0.007	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.565	0.016	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
62		0.422	0.046	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
63		0.512	0.028	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
64		0.568	0.020	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
66		0.841	0.004	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
67		0.748	0.007	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.492	0.020	Лечение ринита

Соединение	Структурная формула	P_a	P_i	Прогнозируемый фармакологический эффект
1	2	3	4	5
		0.490	0.013	Иммуномодулятор
68		0.721	0.008	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
		0.578	0.015	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
69		0.512	0.028	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
70		0.568	0.020	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
71		0.752	0.007	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
72		0,655	0,010	Вазодилататор
		0,572	0,015	Ингибитор циклической АМФ фосфодиэстеразы
		0,563	0,019	Антиастматический

Прогноз биологической активности проведен для 37 синтезированных соединений. Результаты прогноза показали, что эфиры 8-бром- и 8-аминоксантилукусусных кислот **6 – 10, 45, 46** с вероятностью более 0.5 могут проявлять

диуретическую или иммуномодулирующую активность, а также ингибировать фосфодиэстеразу цАМФ [107]. Кислоты **11**, **13**, **14** могут ингибировать фосфодиэстеразу цАМФ ($P_i \geq 0.49$), кислоты **11** и **12** проявлять иммуномодулирующее ($P_i \geq 0.51$) и диуретическое ($P_i \geq 0.49$) действие. Для гидразинопроизводных также прогнозируется возможность ингибировать фосфодиэстеразу цАМФ (соединения **47** – **53**, **60**, **61**, **68**, **72**) и увеличивать уровень экспрессии генов HMGCS2 (гидразоны **51** – **71**).

Среди часто встречающихся эффектов для синтезированных соединений можно выделить следующие: ингибирование L-бета-лизин-5,6-аминомутаза, антиишемический, церебральный, кардиотонический эффекты, а также регуляция липидного обмена и стимулирование функции почек.

Таким образом, большая часть синтезированных эфиров, кислот и гидразонов имеют значимую вероятность проявления важных для развития медицины видов активности.

5.4. Выводы по главе 5

1. Из 68 впервые синтезированных соединений 52 исследованы на наличие антиагрегантной активности, 54 – антикоагулянтной, 26 антиоксидантной и по 6 соединений - на наличие антидепрессивной и противовоспалительной активности.

2. Результаты скрининга на наличие среди синтезированных соединений биологически активных молекул показали, что перспективными для дальнейших исследований являются:

- этиловые эфиры 2-[8-(2-(2-гидроксibenзилиден)гидразино)- (**51**) и 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот (**52**), оказывающие антиагрегантный эффект, сравнимый по влиянию на МА агрегации с ацетилсалициловой кислотой, и значительно превосходящие ее по показателям скорость агрегации и времени достижения МА и латентному периоду коллаген-индуцированной агрегации.

- 2-аминопропил-1-аммониевая (**29**) и гексаметилениминиевая (**33**) соли 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты, вызывающие значимую гипокоагуляцию, но уступали эффекту гепарина;

- 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислота (**11**), циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**30**), этиловый эфир 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**51**) и этиловый эфир 2-[8-(2-(4-метоксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(1-оксоетиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**61**), которые снижали генерацию АФК в модельной системе I и интенсивность ПОЛ в модельной системе II;

- этиловый эфир 2-[8-бром-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**9**), этиловый эфир 2-[8-гидразино-3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**49**) и этиловый эфир 2-[7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)ксантинил-1]уксусной кислоты (**69**) проявляли антидепрессивно-подобные эффекты, не уступающие по выраженности амитриптилину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что при взаимодействии 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этиловыми эфирами галогенуксусных кислот в среде ДМФА протекают реакции *N*-1-алкилирования ксантинового бицикла с образованием 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот, окислением которых синтезированы сульфоксиды и сульфоны. Гидролиз синтезированных тиетансодержащих эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот, а также реакции 8-бромпроизводных с аминами и гидразингидратом позволили синтезировать новые ряды тиетансодержащих 2-(8-*R*-3-метилксантинил-1)уксусных кислот. Комплексом физико-химических методов анализа подтверждено строение ранее неописанных в литературе соединений. С помощью современных компьютерных программ выявлен спектр возможных фармакологических активностей, вычислены некоторые физико-химические параметры и токсические риски синтезированных соединений. Результаты проверки антиагрегантной, антикоагулянтной, антиоксидантной, антидепрессивно-подобной и противовоспалительной активности методами *in vitro* или *in vivo* показали перспективность дальнейшего изучения фармакологической активности тиетансодержащих производных 2-[ксантинил-1]уксусных кислот с целью создания инновационных препаратов на их основе.

Выводы

1. Разработаны способы синтеза 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот реакциями 8-морфолино- и 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этиловыми эфирами галогенуксусных кислот.
2. Установлено, что окисление 8-бром- и 8-морфолиносодержащих этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот перекисью водорода приводит к образованию 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных и 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

3. Изучены реакции гидролиза 8-бром- и 8-морфолинозамещенных тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот гидроксидом калия в водно-спиртовой среде, и синтезированы 2-[3-метил-8-этоксиксантинил-1]уксусные и 2-[3-метил-8-морфолиноксантинил-1]уксусные кислоты, содержащие тиетановый и тиетаноксидный циклы. Гидролиз этилового эфира 2-[8-бром-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты в водной среде сопровождается элиминированием тиетандиоксидного цикла с образованием 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты.

4. Разработаны методы синтеза водорастворимых солей 8-замещенных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот реакциями 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот с гидроксидами щелочных металлов и аминами.

5. Установлено, что реакции тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с аминами и гидразингидратом приводят к образованию 8-амино- или 8-гидразинозамещенных тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот. Показано, что взаимодействие тиетансодержащих этиловых эфиров 2-[8-гидразино-3-метилксантинил-1]уксусных кислот с альдегидами и кетонами приводит к образованию 8-илиденгидразинопроизводных.

6. Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии установлены структуры синтезированных соединений. С использованием гомоядерной двумерной ROESY ЯМР спектроскопии доказано, что тиетансодержащие 2-[8-арилметиленгидразино-3-метилксантинил-1]уксусные кислоты существуют в виде *E*-изомеров относительно азометиновой связи C=N

7. Результаты фармакологического скрининга и прогноза токсических рисков показали, что перспективными для дальнейших исследований являются: этиловые эфиры 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**51**) и 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксибензил-иден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислот (**52**), проявляющие антиагрегантное и антиоксидантное действие; этиловые эфиры 2-[8-бром-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной (**9**) и 2-[7-(1,1-

диоксотетанил-3)-3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)–ксантинил-1]уксусной кислот (69), проявляющие антидепрессивно-подобное действие, которые характеризуются отсутствием токсических рисков.

Рекомендации

Результаты синтеза новых производных 8-замещенных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот, а также поиска среди них биологически значимых для развития современной медицины структур являются практической базой для дальнейшего углубленного изучения данного класса соединений и расширения ассортимента отечественных лекарственных средств.

Рекомендуется:

- использовать впервые синтезированные этиловые эфиры 2-[8-(2-(2-гидроксибензилиден)гидразино)- (51) и 2-[8-(2-(5-бром-2-гидрокси-бензилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот (52), проявляющие антиагрегантное и антиоксидантное действие;

- использовать впервые синтезированные этиловые эфиры 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной (9) и 2-[7-(1,1-диоксотетанил-3)-3-метил-8-(2-(1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразино)–ксантинил-1]уксусной кислот (69), проявляющие антидепрессивно-подобное действие, которые характеризуются отсутствием токсических рисков.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в направленном поиске среди производных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот структур на основе которых могут быть созданы инновационные лекарственные средства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат
- АФК - активные формы кислорода
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- ИК-спектроскопия – спектроскопия в инфракрасной области
- МНН – международное непатентованное наименование
- ПОЛ - перекисное окисление липидов
- Т.пл. – температура плавления
- Т.разл.- температура разложения
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- УФ-спектроскопия – спектроскопия УФ- и видимой областях электромагнитного спектра
- ХЛ – хемилюминесценция
- цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
- ЦНС – центральная нервная система
- ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса
- CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол
- CDK9 – циклин-зависимая киназа 9
- CYP2C19 – цитохром P450 2C19
- DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
- DCC - 4-диметиламинопиридин
- DMAP - N,N'-дициклогексилкарбодимид
- DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин
- EDCI - N-этил-N'-диметиламинопропилкарбодимид
- HOBT - N-гидроксибензотриазол
- HMGCS2 - 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA синтаза 2 (митохондриальная)
- TEBA - N,N,N-триэтилбензиламмония

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антикоагуляционная активность в ряду тиетансодержащих производных ксантина / Г.А. Тимирханова, М.А. Уразбаев, А.В. Самородов [и др.] // Хабаршысы Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2017. – Т.78, №1. – С.137-140.
2. (8-N-Бензиламінотеофілініл-7)ацетатної кислоти (1-фенілетиліден)гідрозид, який виявляє антиоксидантну дію: пат. UA 71209 U (C07D 473/00) / Д.М. Юрченко, І.Ф. Бєленічев, К.В. Александрова, М.І. Романенко, Н.В. Бухтіярова – №u201114381; Заявл. 05.12.2011; опубл. 10.07.2012.
3. 2-(3-Бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1e,2e)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-ацетогідрозид, який виявляє антимикробну дію: пат. UA 83840 U (C07D 473/00) / Александрова К.В., Камишний О.М., Поліщук Н.М., Левіч С.В., Шкода О.С. – №u201306595; Заявл. 27.05.2013; опубл. 25.09.2013.
4. Вальдман, А.В. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения / А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов. – Л.: Медицина, 1984. С. 136.
5. Веб-ресурсы для поиска и разработки новых лекарственных препаратов / В.М. Беженцев, Д.С. Дружиловский, С.М. Иванов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. -Т.51, №2. – С.3-11.
6. Взаимодействие 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинов с нуклеофильными реагентами / Ю.В. Шабалина, Р.М. Шарафутдинов, Р.А. Губаева [и др.] // Успехи в химии и химической технологии. – 2011. – Т.120, №4. – С.31-33.
7. Вивчення протимикробної та протигрибкової активності нових похідних ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, О.М. Камишний [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – Т.77, №2. – С.109-112.
8. Влияние калиевой соли 2-[3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусной кислоты на систему гемостаза / В.Г. Кукуес, Н.Б. Лазарева, Д.Б. Никитюк [и др.] // Фармация. – 2017. – Т.66, № 6. – С. 51-55.

9. Влияние новой калиевой соли на основе 3-тиетанилзамещенного триазола на систему гемостаза / А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, А.Р. Халимов [и др.] // Биомедицина. – 2016. – №3. – С. 59-67.

10. Гідразид 8-N-бензиламінотофілініл-7-ацетатної кислоти, що виявляє антиамнестичну та протигіпоксичну дії: пат. UA 66127 U (C07D 473/00) / Д.М. Юрченко, І.Ф. Беленічев, К.В. Александрова, М.І. Романенко, Н.В. Бухтіярова – №u201106739; Заявл. 30.05.12; опубл. 26.12.2011.

11. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. – Т. 1. – 1814 с.

12. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 06.05.2020).

13. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину / І. М. Білай, К. В. Александрова, С. В. Левіч [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Т.17, №1. – С.91-92.

14. Клен, Е.Э. Исследование реакций алкилирования 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина эфирами α -галогенуксусных кислот / Е.Э. Клен, В.А. Небогатова, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал.- 2018. – Т. 25, №4. – С.25-29.

15. Левіч, С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості s-заміщених Похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4h-1, 2, 4-тріазол-3-іл) метил]ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – Т.11, №1. – С.55-58.

16. 3-Метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорид, проявляющий антиагрегационную и дезагрегационную активность: пат. RU 2404181, МПК С 07 D 473/06, А 61 К 031/522, А 61 Р 007/02 / Халиуллин Ф.А., Шабалина Ю.В., Тимирханова Г.А., Камилов Ф.Х., Самородов А.В., Шарафутдинов Р.М. – № 2009121001/04; Заявл. 02.06.2009; опубл. 20.11.2010.

17. Небогатова, В.А. Синтез и молекулярное моделирование ингибиторов цАМФ- фосфодиэстеразы 4а в ряду гидразинопроизводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот / В.А. Небогатова, М.А. Уразбаев, Е.Э. Клен // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т.74.– Т.13, №2. – С. 54-59.

18. Первичный анализ зависимости антикоагуляционной активности тиетансодержащих производных теofilлина от стереохимических особенностей строения молекул / Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин [и др.] // Материалы конференции «Здоровье человека в XXI веке». VIII Российская научно-практическая конференция с международным участием. – Казань, 2016. – С. 430-433.

19. Поиск активных соединений среди производных азотсодержащих гетероциклов, влияющих на систему гемостаза / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – №3. – С.66-70.

20. Поройков, В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов // Журнал Российского химического общества им. Д. И. Менделеева. – 2006. – №2. – С.66-75.

21. Правила работы с лабораторными животными // http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/science/Animals/Pravila_raboty_s_zhivotnyimi (дата обращения 06.05.2020).

22. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online / Д.А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – №3. – С.483-499.

23. Прийменко, А.О. Синтез, физико-химические и биологические свойства некоторых N7-замещенных 8-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона / А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Е.В. Александрова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т.147, №4. – С.203-207.

24. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010г. №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»
//URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105953/2ff7a8c72de3994f30496a0ccb1ddafdaddf518/

25. Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. - 1962. - № 1. - С. 115-119.

26. Производные 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусной кислоты, обладающие гемореологической активностью: пат. RU 2339632, МПК С 07 D 409/02, А 61 Р 7/02. / Клен Е.Э., Спасов А.А., Халиуллин Ф.А., Науменко Л.В., Макарова Н.Н. – Заявл. 18.07.2007; опубли. 27.11.2008.

27. Производные 3-метил-7-(тетанил-3)ксантина, обладающие гемореологической активностью: пат. RU 2316551 А 61 К 31/522, МПК С 07 D 331/04 / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Филипенко, А.З. Сайтгалина, А.А. Спасов, Л.В. Науменко – № 2006147423/04; Заявл. 26.12.06; опубли. 10.02.07.

28. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду 3-метилксантина и его производных / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, Н.А. Ключев [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. - 1984. – №8. – С.1129-1132.

29. Результаты доклинических исследований новой циклогексиламмониевой соли 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты в отношении системы гемостаза в условиях *in vivo* / А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, Ф.А. Халиуллин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т.19, №8. – С.10-17.

30. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, Н.Д. Бунатян – М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

31. Садым, А.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов // Химико-фармакологический журнал. – 2002. –Т.36, №10. – С.21-26.

32. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170 / Габидуллин Р.А., Иванова О.А., Никитина И.Л. [и др.]. // Москва, 2008).

33. Синтез, антиагрегационная и антикоагулянтная активность солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты / Е.Э. Клен, В.А. Небогатова, Л.И. Баширова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. -2020. – Т.23, №1. – С. 23-29.

34. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної кислоти / А.С. Гоцуля, О.О. Міколасюк, О.І. Панасенко, Э.Г. Книш // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – Т.82, №1. – С.92-94.

35. Синтез і фізико-хімічні властивості водорозчинних похідних 3-бензилксантину / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода, Д.М. Юрченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Т. 17, №1. – С.60-65.

36. Гильманова, А.Г. Синтез биологически активных тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-онов: дис. ...к. фарм. наук: 14.04.02 / Гильманова Айгуль Гумеровна – Уфа: 2013. – 173 с.

37. Синтез и антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. –Т.43, №12. – С.7-9.

38. Синтез и антиагрегантная активность 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинов / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №3. – С. 27-29.

39. Синтез и антиагрегационная активность солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, А.В. Самородов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52, №1. – С.29-32.

40. Синтез и антидепрессивная активность тиетансодержащих 5-арилокси-3-бром-1,2,4-триазолов / Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, Ф.А. Халиуллин [и др.] // Башкирский химический журнал. 2008. – Т.15, №4. – С. – 112-114.

41. Синтез и антидепрессивная активность эфиров 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин, Л.Ф. Агзамова [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т.15, №4. С.21-22.

42. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т.51, №12. – С.3-6.

43. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т.50, №6. – С. 8-11.

44. Синтез и антикоагуляционная активность солей 5-бром-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она / А.Г. Гильманова, Г.А. Тимирханова, Е.Э. Клен [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т.19, №1. – С. 73-75.

45. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, Е.Э. Клен [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 3-10.

46. Синтез и гемореологическая активность солей тиетансодержащих (ксантинил-8-тио)уксусных кислот / А.А. Спасов, Л.В. Науменко, А.З. Саитгалина, Ф.А. Халиуллин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №7. – С.63-68.

47. Синтез и гемореологические свойства новых производных 1,2,4-триазола / Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т.42, №9. – С.15-17.

48. Синтез и нейротропная активность производных 2-[3-бром-1-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазолил-5-сульфанил] уксусной кислоты / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, О.А. Иванова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. - Т.65, №5. - С. 128-132.

49. Синтез и поиск количественных соотношений "структура-свойство" в ряду 8-алкилзамещенных 7-R-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона / Д.А. Васильев, А.О. Прийменко, М.С. Казунин [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – вып.24, №2. – С.55-58.

50. Синтез і протимікробні властивості 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Т. А. Шарапова [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. – Т.17, №1. - С. 51-55.

51. Синтез новых производных 2-[3-бром-1-(1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-1,2,4-триазолил-5-тио] уксусной кислоты с антидепрессивной активностью / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, О.А. Иванова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т.20, № 12. – С. 4-9.

52. Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / А.З. Саитгалина, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т.15, №3. – С.63-65.

53. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Т. 23, №1. – С.7-10.

54. Синтез, антидепрессивная активность и прогноз *in silico* фармакокинетических и токсикологических свойств 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, Н.Н. Макарова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т.50, №10. – С.15-21.

55. Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.Б.

Макоїг // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Т.24, №3. – С.104-108.

56. Синтезы биологически активных производных ксантина и бензимидазола / Ф.А. Халиуллин, В.А. Катаев, Е.К. Алехин [и др.] // Башкирский химический журнал. – 1997. – Т.4, №4. – С.59-62.

57. Стриатум и организация принудительного плавания у крыс / Е.В. Щетинин, В.А. Батулин, Э.Б. Арушанян и [др.] // Журнал высшей нервной деятельности – 1989. – Т.39, №4. – С. 633-639.

58. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: сборник докладов – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 147-154.

59. Халиуллин, Ф.А. Тиетанильная защита в синтезе 1-алкил-8-бром-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионов / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, Р.М. Шарафутдинов // Журнал органической химии. – 2010. – Т.46, №5. – С.698-701.

60. Халиуллин, Ф.А. Тиетановый цикл – новая защитная группа / Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен // Журнал органической химии. – 2009. – Т.45, №1. – С.138-141.

61. Халиуллин, Ф.А. Тираны в синтезе биологически активных производных ксантина и бензимидазола: дис. ... д-ра. фарм. наук: 33.06.01 / Халиуллин Феркат Адельзянович - Уфа: 1998.- 428 с.

62. Хафизьянова Р.Х., Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурькин, Г.Н. Алеева. – Казань: Медицина, 2006. -373 с.

63. Циклогексиламмониевая соль [3-метил-1-н-пропил-7-(1-оксоетиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющая антитромботическую активность: пат. RU 2459826 826, МПК (2006.01), C07D473/02, Ф61Л 31/522,

A61P7/02 / Халиуллин Ф. А., Губаева Р.А., Шабалина Ю.В., Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. – Заявл. 31.05.2011; опубл. 27.08.2012.

64. Юрченко, Д.М. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей ксантиніл-7-алканових та 8-тіоалканових кислот / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, Ю.В. Монойкіна // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №3. – С.16-21.

65. A Simple and High-Yield Route to N-9-purinyl-acetic Acid Derivatives Coupled with Amino Acids / M.-E. Million, S. Radix, S. Marrot [et al.] // Lett. Org. Chem. – 2008. – №5. – P. 484-489.

66. Acid addition salts of substituted flavones and preparation thereof: pat. GER, Berlin-Zehlendorf 3,098,854 (Cl. 260-247.2) / Klosa A.J. // Appl. 02.09.1961; Publ. 23.07.1963.

67. N-(4-Arylpiperazinoalkyl)acetamide derivatives of 1,3- and 3,7-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-diones and their 5-HT₆, 5-HT₇, and D₂ receptors affinity / P. Zmudzki, G. Satala, G. Chlon-Rzepa [et al.] // Heterocycl. Commun. – 2015. – Vol.21, №1. – P. 13-18.

68. Analgesic activity of new 8-methoxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-purin-7-yl derivatives with carboxylic, ester or amide moieties / M. Zygmunt, G. Chlon-Rzepa, J. Sapa, M. Pawlowski // Pharmacol. Rep. – 2015. – №67. – P. 9-16.

69. Anti-inflammatory and antioxidant activity of 8-methoxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-purin-7-yl derivatives with terminal carboxylic, ester or amide moieties in animal models / M. Zygmunt, G. Chlon-Rzepa, E. Wyska [et al.] // Acta Pol. Pharm. – Drug Research. – 2016. – Vol.73, №3. – P. 761-770.

70. Antioxidant Effect of Xanthinyl-7-Acetic Acid Derivative on SOD Activity under Condition of Nitrosative Stress in Vitro / I.F. Belenichev, K.V. Aleksandrova, N.V. Buhtiyarova [et al.] // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol.3, №1. – P. 139-145.

71. Antithrombotic activity of new potassium salt 2-[3-bromine-1-(thietanil-3)-1,2,4-triazolyl-5-thio]acetic acid / Samorodov A.V., Kamilov F.Kh., Klen E.E. [et al.] // FASEB Journal. – 2017. – Vol.31, №1. – P. 674.

72. Born, G. V. R. Quantitative investigations into the aggregation of blood

platelets / G. V. R. Born // J. Physiol. – 1962. – Vol. 162. - P. 67-68.

73. Bridson, P.K. Preparation of xanthine-3-acetic acid and some derivatives / P.K. Bridson // Synth. commun. – 1990. – Vol.20, №16. – P. 2459-2467.

74. Caffeine acetyl tryptophanate: pat. France, Allier 3,247,203 (Cl. 260-253) / Barre Y. L. R., Molle J.L., Vigneron M. G. E. – App. 888,884; Publ. 22.02.62.

75. Calvenor, C. Reactions of ethylene sulfides and trithiocarbonates / C. Calvenor, W. Davies, K. Pausacker // J. Chem. Soc. – 1946. – №10. - P. 1050-1052.

76. ChemOffice Professional Academic Edition [Электронный ресурс]. URL: <https://sitesubscription.cambridgesoft.com/>.

77. Clark, D.E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. / D.E. Clark // J. Pharm. Sci. – 1999. – Vol. 88, №8. – P. 807-815.

78. Computer prediction of biological activity spectra of substituted and fused methylxanthines / V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura, N. Romanenko // Courierul medical. – 2013. – Vol.56, №.6. – P. 3-7.

79. Design and synthesis of some new purine-dione derivatives of potential anti-inflammatory activity / O.F. Abou-Ghadir, A.A. Hayallah, S.G. Abdel-Moty, M.A. Hussein // Der Pharma Chemica. – 2014. – Vol.2, №6. – P. 199-211.

80. Drugfuture [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugfuture.com/> (дата обращения 06.05.2020).

81. Drugs.com [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения 06.05.2020).

82. Elks, J. The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies [text]/ J. Elks, C.R. Ganellin. - Springer, 1990. – P.205.

83. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) // ETS. -1998. - № 123.

84. FDA U.S. Food&Drug [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease> (дата обращения 06.02.2020).

85. Gotsulya, A.S. Synthesis and research on properties of 2-(4-ethyl-5-((3'-methylxantine-7'-yl)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid's salts / A.S. Gotsulya // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – Vol.20, №.1. – P. 4-7.
86. Heizmann, G. Xanthines as a scaffold for molecular diversity / G. Heizmann, A.N. Eberle // Molecular Diversity. – 1996. – №2. – P. 171-174.
87. Hemostatical activity of new benzylammonium salt 2-[3-methyl-1-n-propyl-7-(1,1-dioxoethyl-3)oxantinyloxy-8-thio]acetic acid / A.L. Urakov, A.V. Samorodov, F. Kamilov [et al.] // Natl. J. of Physiol. Pharm. Pharmacol. – 2017. – Vol.7, №12. – P. 1-6.
88. Heseck, D. 7,8-Disubstituted [1,3]-Thiazino[2,3-f]purine Derivatives / D. Heseck, A. Rybar // Monatsh. Chem. – 1993. – №124. – P. 1143-1148.
89. In Vitro Biotransformation, Safety, and Chemopreventive Action of Novel 8-Methoxy-Purine-2,6-Dione Derivatives / A.M. Malgorzata, E. Dominiguez-Alvares, K. Sloczynska [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2018. – № 184. – P. 124-189.
90. Ivanchenko, D. G. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobromine / D.G. Ivanchenko // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Vol.92, №5. – P. 91-92.
91. Krajcovicova, S. Solid-Phase Synthetic Strategies for the Preparation of Purine Derivatives / S. Krajcovicova, M. Soral // ACS Comb. Sci. – 2016. – Vol.18, №7. – P. 1-17.
92. Leśniak, S. Thietanes and Thietes: Monocyclic / S. Lesniak, W. J. Kinart, J. Lewkowski. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. - Elsevier: New York, 2008, Vol. 2, P. 393-394.
93. Lipinski, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability / C.A. Lipinski // J. Pharmacol. and Toxicol. Methods. – 2000. – № 44. – P. 235-249.

94. Lipinski, C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – №46. – P. 3-26.

95. Lister, J.H. Fused pyrimidines. Part II. Purines. — Edited by D.J. Brown. / J.H., Lister. John Wiley&Soons, Inc., New York-London-Sidney-Toronto, 1971. – 665 p.

96. Litchfield, J.T. A simplified method of evaluating dose-effect experiments / J.T. Litchfield, F.T. Wilcoxon // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1949. - Vol. 96, № 2. - P. 99-113.

97. Molecular Properties Prediction - Osiris Property Explorer [Электронный ресурс]. URL: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo> (дата обращения 06.05.2020).

98. Multiple Dynamics of Hydrazone Based Compounds / L. R. Elkin, F. D. Richard, Z. Fabio [et al.] // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 26, №6 - P. 1265-1273.

99. Novel butanehydrazide derivatives of purine-2,6-dione as dual PDE4/7 inhibitors with potential anti-inflammatory activity: Design, synthesis and biological evaluation / G. Chłoń-Rzepa, A. Jankowska, M. Slusarczyk [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – №146. – P.385-394.

100. Pajoulesh, H. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs / H. Pajoulesh, G. R. Lenz // *Neurotherapeutics.* – 2005. – Vol.2, №4. – P. 541-553.

101. PASS Online [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline> (дата обращения 06.05.2020).

102. Platform to publish cheminformatics tools [Электронный ресурс]. URL: <http://www.openmolecules.org> (дата обращения 06.05.2020).

103. Predictive Models and Tools for Assessing Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools> (дата обращения 06.05.2020).

104. Research of antioxidant properties of theophyllinyl-7-acetic acid derivatives / K. Aleksandrova, I. Belenichev, A. Shkoda [et al.] // *Oxid. Antioxid. Med. sci.* – 2014. – Vol.3, №3. – P. 187-194.

105. Seela, F. Product Class 17: Purines / F. Seela, N. Ramzaeva, H. Rosemeyer // *Science of Synthesis.* – 2004. – №16. – P. 945.

106. Soltani, N. N7-tosyltheophylline (TsTh), as a highly efficient reagent for one-pot synthesis of N-alkyl theophylline from alcohols / N. Soltani, B. Somayeh, H. Najafi // *Synthesis.* – 2014. – №46. – P. 1380-1388.

107. Spina, D. PDE4 inhibitors: current status/ D. Spina // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol.155, №3. – P. 308-315.

108. Studies on xanthine derivatives (II). Synthesis and antioxidant effects of some hydrazones with xanthine structure / S. Constantin, F. Buron, S. Routier [et al.] // *FARMACIA.* – 2016. – Vol.4, №64. – P. 566-571.

109. Study of Dependence of Xanthine Derivatives NO-Scavenger Properties from Energy Descriptors / V.P. Ryzhenko, O.A. Ryzhov, I.F. Belenichev, S.V. Livich // *Biological Markers and Guided Therapy.* – 2018. – Vol.5, №1. – P. 37-46.

110. Su, X. The importance of the rotor in hydrazine-based molecular switches / X. Su, T. Lessing, I. Aprahamian // *Beilstein J. Org. Chem., Germany.* - 2012. - Vol. 8. –P. 872-876.

111. Synthesis and Analgesic Activity of 3,7-dimethylpurine-2,6-dion-1-yl Derivatives of Acetic and Butanoic Acid / M. Zygmunt, P. Zmudzki, G. Chlon-Rzepa [et al.] // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2014. – №11. – P. 1-10.

112. Synthesis and Antibacterial Activity of Nitrofuryl Derivatives of 6,8-Dimethylimidazolino(1,2-f)xanthin-2-one and Derivatives of 8-Butyl(phenyl)-aminotheophyllinyl-7-acetic Acid Hydrazides / V.I. Nosachenko, P.N. Steblyuk, E.V. Aleksandrova, P.M. Kochergin // *Pharm. Chem. J.* – 2000. – Vol.34, №10. – P. 535.

113. Synthesis and anti-inflammatory activity of 8-substituted 7-[thietanyl-3]theophyllines / F.A. Khaliullin, Yu.V. Strokin, Kh.M. Nasyrov, K.M. Farztdinov // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – Vol.26, № 9-10. – P. 748-750.

114. Synthesis and Biological Activities of Novel Methyl Xanthine Derivatives / C. Youwei, W. Baolei, Z. Yunyun [et al.] // Chem. Res. Chinese Universities. – 2014. – Vol.30, №1. – P. 98-102.

115. Romanenko, N.I. Synthesis and biological properties of derivatives of (3-methyl-8-bromoxanthinyl-7)acetic acid / N.I. Romanenko, I.V. Fedulova, B.A. Priimenko [et al.] // Pharm. Chem. J. – 1986. – Vol.20, №11. – P. 769–772.

116. Synthesis and CNS activity of tricyclic theophylline derivatives. 8-substituted imidazo[2,1-f]theophyllines / M. Pawlowski, A. Drabczynska, J. Katlabi [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 1999. – №34. – P. 1085-1091.

117. Synthesis and lipid-lowering evaluation of 3-methyl-1H-purine-2,6-dione derivatives as potent and orally available anti-obesity agents / H. Linhong, P. Heying, M. Liang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – №87. – P. 595-610.

118. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E. K. Mikhalchenko, K.V. Aleksandrova, S.V. Levich, D.M. Sinchenko // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т.10, Vol.23, №1. – P. 16-19.

119. Synthesis of potential agents for the therapy of type 2 diabetes mellitus based on thietane containing 2-bromoimidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives / F. Khaliullin, A. Valieva, A. Spasov [et al.] // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2017. – Vol.42, №2. – P. 82-86.

120. Synthesis, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor affinity of new 1-phenylpiperazinypropyl derivatives of purine-2,6- and pyrrolidine-2,5-diones / M. Pawlowski, G. Chlon, J. Obniska [et al.] // Il Farmaco. – 2000. – №55. – P. 463-468.

121. Synthesis, druglikeness and electro-optical parameters estimation of some monoterpenic ester derivatives of theophylline-7-acetic acid / M. Georgieva, L. Andonova, B.Zlatkov [et al.] // PHARMACIA. – 2014. – Vol.61, №3 – P. 47-56.

122. Synthesis, Stability and Computational Study of some Ester Derivatives of Theophylline-7-acetic Acid with Antiproliferative Activity / A.B. Zlatkov, P.T. Peikov, G.C. Momekov [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2010. – Vol.6, №2. – P. 199-210.

123. Synthesis, Structural Analysis and Brain Antihypoxic Activity of some Arylaliphatic Amides of 7-Theophylline-acetic Acid / A.B. Zlatkov, P.T. Peikov, N. Danchev, I. Nikolova // PHARMACIA. – 2006. – T.53, №1. – С.12-19.

124. Synthesis, Toxicological, Pharmacological, and Bronchodilating Activity in vitro of some Xanthine acetic Acid Derivatives / P.T. Peikov, N.D. Danchev, A.B. Zlatkov [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 1995. – №328. – P. 615-618.

125. Synthesis, transformations, and physiochemical properties of 3-(4'-methylphenyl)-8-methylxanthine derivatives / E.V. Aleksandrova, S.V. Levich, N.I. Romanenko [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 2014. – Vol.49, №6. – P. 1105-1109.

126. Szymanska, E. Methods for the synthesis of xanthine-derived polycyclic fused systems / E. Szymanska, J. Mazurkiewicz, K. Kiec-Kononowicz // Heterocycl. Commun. Journal – 2013. – Vol.19, №.5. – P. 297-310.

127. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85, № 3. – P. 367 – 370.

128. Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents / Y.T. Voynikov, V.V. Valcheva, G. Momekov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – №24. – P. 3044-3045.

129. Theophylline-7-acetic acid ester of d,l-trans-sobrerol having mucosecretolytic-fluidizing and antibronchospastic activity, a process for its preparation and pharmaceutical compositions thereof: pat. It., Milan 0,157,284 (Cl. C07 D473/08, A61 K 31/52) / Corvi M. Corvi C. – App. 85103178.1 19.03.85; Publ. 09.10.85.

130. Thieme Pharmaceutical Substances [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmaceutical-substances.thieme.com/ps/> (дата обращения 06.05.2020).

131. U.S. National Library of Medicine [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 06.05.2020).

132. Wilson, C.O. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 11th ed. / C.O. Wilson, O. Gisvold, J.H. Block. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – P. 505.

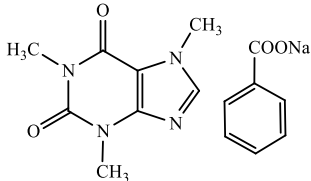
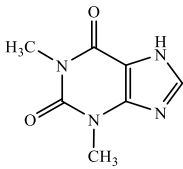
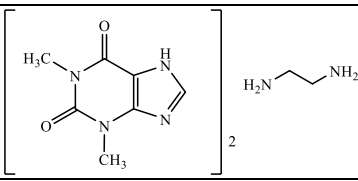
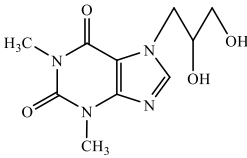
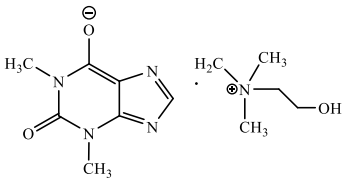
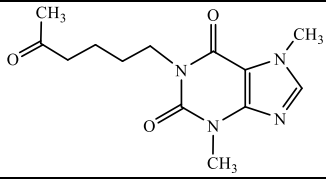
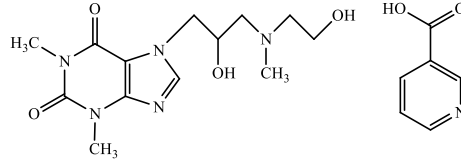
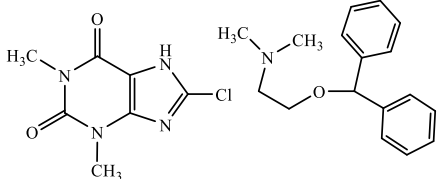
133. Wojcik-Pszczola, K. Studies of new purine derivatives with acetic acid moiety in human keratinocytes / K. Wojcik-Pszczola, J. Stalinska, P. Koczurkiewicz [et al.] // *Acta Pol. Pharm. – Drug Research.* – 2017. – Vol.74, №1. – P. 112-117.

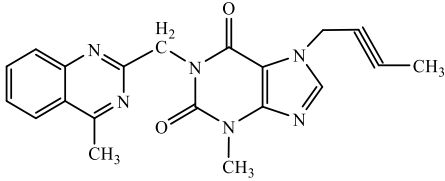
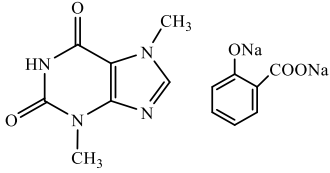
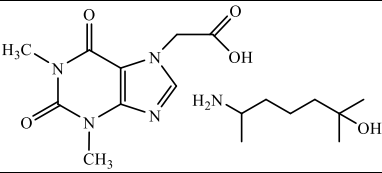
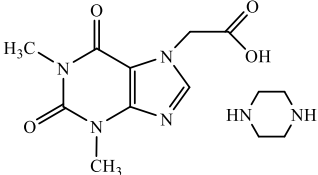
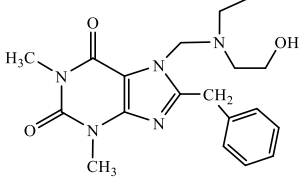
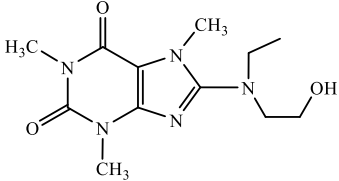
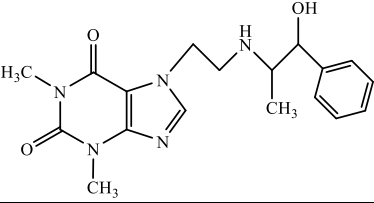
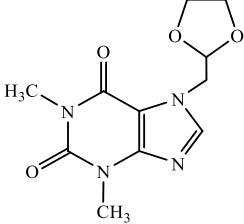
134. Wyrzykiewicz, E. New Isomeric N-Substituted Hydrazones of 2-, 3-, and 4-Pyridinecarboxaldehydes / E. Wyrzykiewicz, D. Prukala // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – Vol.35, №2. – P. 381-387

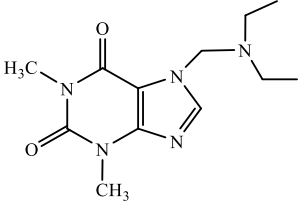
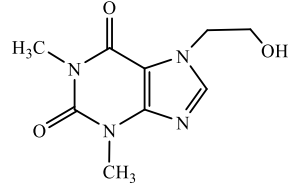
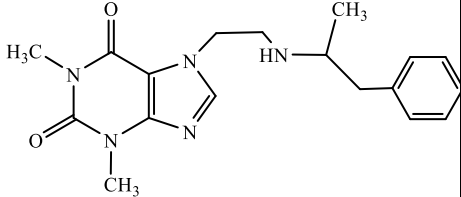
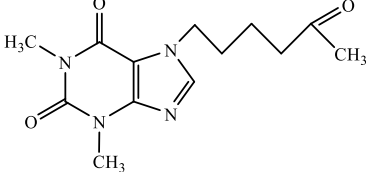
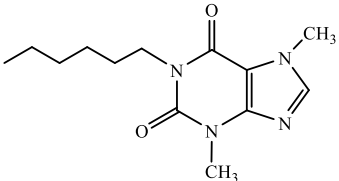
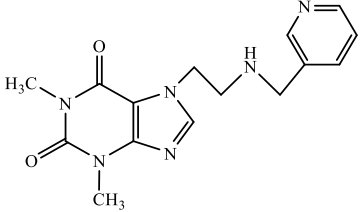
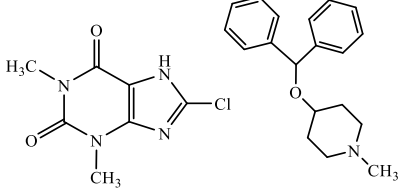
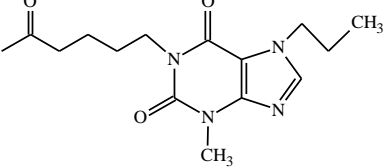
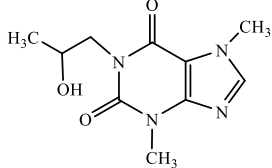
135. Zygmunt, M. Analgesic and anti-inflammatory activity of 7-substituted purine-2,6-diones / M. Zygmunt, G. Chlon-Rzepa, J. Sapa // *Pharmacol. Rep.* – 2014. – №66. – P. 996-1002.

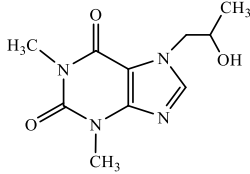
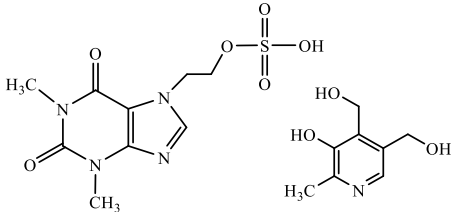
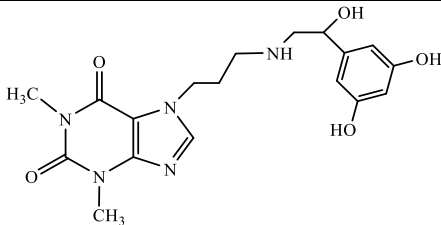
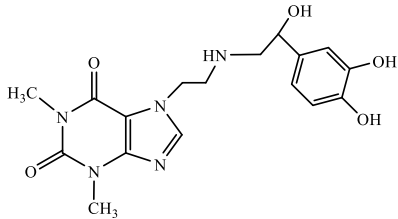
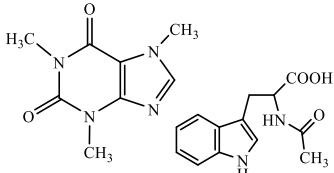
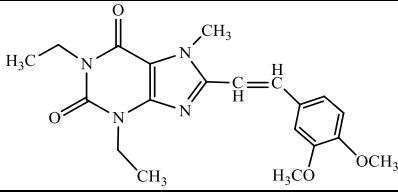
ПРИЛОЖЕНИЯ

Перечень лекарственных средств на основе ксантина

№	МНН	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Литература
1	Caffeine sodium benzoate		Стимулятор дыхания, психостимулятор	[12]
2	Theophylline		Антиастматическое, бронхолитическое, спазмолитическое, диуретическое, кардиотоническое, вазодилатирующее	[12]
3	Aminophylline		Бронхолитическое, спазмолитическое, диуретическое	[12]
4	Diprophylline		Бронхолитическое, гипотензивное	[12]
5	Choline theophyllinate (Ox-triphylline)		Антиастматическое, бронхолитическое, неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, мочегонное, сердечный стимулятор	[12]
6	Pentoxifylline		Антиагрегантное, вазодилатирующее, ангиопротективное	[12]
7	Xanthinol nicotinate		Антиагрегантное, вазодилатирующее, ангиопротективное	[12]
8	Dimenhydrinate		Антигистаминное, противорвотное средство при укачивании	[12]

№	МНН	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Литература
9	Linagliptin		Для лечения сахарного диабета 2 типа	[12]
10	Theobromine natrium salicylat		Аденозинергическое, бронхолитическое, не-селективный ингибитор фосфодиэстеразы, мочегонное, сердечный стимулятор	[81]
11	Acefylline Heptaminol		Бронхолитическое	[131]
12	Acefylline Piperazine		Антиастматическое, бронхолитическое, не-селективный ингибитор фосфодиэстеразы	[81]
13	Bamifylline		Антиастматическое, бронхолитическое, не-селективный ингибитор фосфодиэстеразы	[81]
14	Cafaminol		Противоотечное средство для носа	[82]
15	Cafedrine		Сердечный стимулятор, при гипотонии	[131]
16	Doxofylline		Антигистаминное, бронхолитическое	[81]

№	МНН	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Литература
17	Etamiphylline		Антиастматическое, не-селективный ингибитор фосфодиэстеразы	[81]
18	Etofylline		Антиастматическое, бронхолитическое, не-селективный ингибитор фосфодиэстеразы, сердечный стимулятор	[81]
19	Fenetylline		Психостимулятор	[81]
20	Lomifylline		Антиастматическое, мочегонное, сердечный стимулятор	[81]
21	Pentifylline		Вазодилататор	[80]
22	Pimefylline		Вазодилататор	[80]
23	Piprinhydrinate		H ¹ -антигистаминный	[81]
24	Propentofylline		Центральный стимулятор, сосудорасширяющее действие (применяется в ветеринарии)	[81]
25	Protheobromine		Мочегонное и сосудорасширяющее средство	[131]

№	МНН	Химическая формула	Фармакологическое действие, применение	Литература
26	Proxiphylline		Бронхолитическое средство	[131]
27	Pyridofylline		Коронарный вазодилатор, стимулятор дыхания	[80]
28	Reproterol		Бронхолитическое средство, бета-адреномиметик	[131]
29	Theodrenaline		Антигипертензивное средство	[131]
30	Caffeine acetyltryptophanate		Психостимулятор	[74]
31	Istradefylline		Для лечения болезни Паркинсона	[84, 131]



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
И.Р. Рахматуллина

«6» февраля 2020г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Небогатовой Вероники Андреевны на тему: «Синтез и биологическая активность производных [7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в научную работу кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии: заведующего кафедрой, д.фарм.н., профессора Ф.А. Халиуллина, доцента, д.фарм.н., Е.Э. Клен, к.фарм.н., Ю.В. Шабалиной, подтверждает, что полученные в ходе работы над кандидатской диссертацией Небогатовой Вероники Андреевны результаты: методы синтеза, спектральные характеристики, строение новых тиетансодержащих производных 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот и результаты их биологических испытаний – используются в научно-исследовательской работе кафедры по направлению – синтез биологически активных соединений на основе реакций тиранов с гетероциклами. Полученные результаты способствуют расширению знаний о свойствах производных ксантина.

Члены комиссии:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
д.фарм.н., профессор

Ф.А. Халиуллин

Профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
д.фарм.н., доцент

Е.Э. Клен

Доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
к.фарм.н.

Ю.В. Шабалина

450008, г.Уфа, ул. Ленина,3



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
проф., д.м.н. И.Р. Рахматуллина


2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ


результатов кандидатской диссертации Небогатовой Вероники Андреевны на тему: «Синтез и биологическая активность производных [7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в научную работу центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Комиссия в составе сотрудников центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ): заведующего ЦНИЛ, доцента кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии, к.б.н. Мочалова К.С., ведущего научного сотрудника ЦНИЛ, доцента кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, д.м.н. Самородова А.В., ведущего научного сотрудника ЦНИЛ, д.м.н. Фархутдинова Р.Р., подтверждает использование результатов, полученных Небогатовой Вероникой Андреевной, в научных исследованиях ЦНИЛ в области поиска новых лекарственных средств с антиоксидантной, антиагрегантной и антикоагуляционной активностью. Среди исследованных новых производных тиетанилксантинилуксусных кислот выявлены перспективные для дальнейшего изучения соединения, влияющие на систему гемостаза.


Заведующий ЦНИЛ, доцент кафедры фундаментальной
и прикладной микробиологии, к.б.н.

 К.С. Мочалов

Ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии с
курсом ИДПО, д.м.н.

 А.В. Самородов

Ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, д.м.н.

 Р.Р. Фархутдинов

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
доктор Медицинских наук, профессор
И.Р. Рахматуллина

« 22 » сентября 2020г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Небогатовой Вероники Андреевны на тему: «Синтез и биологическая активность производных [7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в научную работу кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии: заведующего кафедрой, д.м.н., профессора Л.А. Валеевой, профессора, д.м.н., И.Л. Никитиной, доцента Макаровой Н.Н. подтверждает использование результатов, полученных в ходе работы над кандидатской диссертацией Небогатовой Вероники Андреевны, в научных исследованиях кафедры в области поиска новых биологически активных веществ с антидепрессивной активностью. Среди исследованных производных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты выявлены соединения с антидепрессивной активностью, превышающей препарат сравнения. Перспективным для углубленного изучения фармакологических свойств является этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты.

Члены комиссии:

Заведующий кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии
д.м.н., профессор

Л.А. Валеева

Профессор кафедры фармакологии
с курсом клинической фармакологии
д.м.н., профессор

И.Л. Никитина

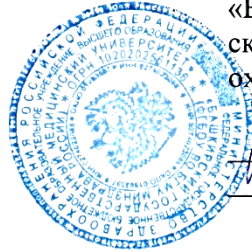
Доцент кафедры фармакологии
с курсом клинической фармакологии
к.фарм.н.

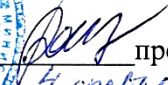
Н.Н. Макарова

450008, г.Уфа, ул. Ленина,3

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



 проф., д.м.н. И.Р. Рахматуллина
4 февраля 2020 г.

Лабораторный регламент

на производство этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты
ЛР 01963597 – 59.01 - 20

Срок действия регламента до « 4 » февраля 2022г.