

НЕБОГАТОВА ВЕРОНИКА АНДРЕЕВНА

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

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

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

Научный руководитель:

Доктор фармацевтических наук, доцент *Клен Елена Эдмундовна*

Официальные оппоненты:

Пулина Наталья Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой;

Пурыгин Петр Петрович – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», кафедра неорганической химии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2020/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат фармацевтических наук

Жданова Алина Валитовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. 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 Neptaminol и Acefylline Piperazine, являющиеся солями 2-[1,7-диметилксантинил-7]уксусной кислоты [Kleemann A., 2009]. У производных 2-[ксантинил-1]уксусных кислот обнаружена анальгетическая, противовоспалительная [Zygmunt M., 2014, 2015, 2016] и антидепрессивная активность [Zmudzki P., 2015]. 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 [Seela F., 2004]. 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 [Валеева Л.А., 2016, Халиуллин Ф.А., 2017] и 1,2,4-триазола

[Клен Е.Э., 2008, 2016, 2017], проявляющие антидепрессивную активность, а также тиетансодержащие триазолил- [Клен Е.Э., 2008, Камилов Ф.Х., 2011, Гильманова А.Г., 2012, Самородов А.В., 2016, 2017, Кукес В.Г., 2017] и ксантилпроизводные [Халиуллин Ф.А., 2007, Саитгалина А.З., 2008, Шабалина Ю.В., 2009, 2013, Спасов А.А., 2010, Халиуллин Ф.А., 2010, 2012, Камилов Ф.Х., 2011, Самородов В.А., 2016, Urakov A.L., 2017, Халиуллин Ф.А. 2018], влияющие на систему гемостаза. Получены производные тиетанилимидазолов, перспективные для создания препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа [Khaliullin F., 2017]. Несмотря на то, что методы синтеза 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов освещены в ряде работ [Шабалина Ю.В., 2009, 2013], 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 [Юрченко Д.М., 2012, Aleksandrova K., 2014, Belebnichev I.F., 2016, Constantin S., 2016, Ryzhenko V.P., 2018], антигипоксической [Zlatkov A.B., 2006, Юрченко Д.М., 2011], анальгетической и противовоспалительной [Zygmunt M., 2014, 2016], противомикробной [Nosachenko V.I., 2000, Юрченко Д.М., 2013, Mikhalchenko E.K., 2017], противогрибковой [Romanenko N.I., 1986, Юрченко Д.М., 2013, Youwei C., 2014], бронхолитической [Corvi M., 1985, Peikov P.T., 1995], антидепрессивной [Zmudzki P., 2015], противотуберкулезной [Voynikov Y.T., 2014] 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-оксотиетанил-3)- и 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-3-метилксантинил-1]уксусных кислот, а в случае 8-морфолинозамещенных этиловых эфиров - этилового эфира 2-[3-метил-8-морфолино-7-(1-оксотиетанил-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-диоксотиетанил-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 производные.

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-илиденгидразинопроводных 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-гидроксibenзилиден)гидразино)-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (**51**) и этиловый эфир 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)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-гидроксibenзилиден)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. Используются 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». 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-оксотиетанил-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 188 страницах, содержит 64 схемы, 16 рисунков, 12 таблиц. Список литературы включает 135 работ, из которых 71 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез и биологическая активность 2-(ксантинил-N)уксусных кислот и их производных (обзор литературы)

Изучены литературные данные об основных способах синтеза 2-(ксантинил-N)уксусных кислот реакциями N-7, N-1 и N-3 незамещенных ксантинов с галогенуксусными кислотами и их производными. Представлены реакции 2-(ксантинил-N)уксусных кислот по карбоксильной группе, сложноэфирному остатку, реакции нуклеофильного замещения по 8 положению ксантина. Авторами статей среди полученных соединений обнаружены фармакологически значимые молекулы. Отмечено, что реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с галогенуксусными кислотами не исследованы.

Глава 2. Объекты и методы исследования

Объектами исследования являлись 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.

В качестве исходного соединения использован 8-бром-3-метилксантин (2), полученный из промышленного 3-метилксантина (1). Далее по известным методикам синтезированы 2-хлорметилтииран (3), 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (4), 3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантин (5), характеристики которых соответствуют литературным данным.

Для подтверждения строения и чистоты использовали физические и физико-химические методы анализа: температуру плавления или разложения, тонкослойную хроматографию на пластинах «Sorbfil» в разных системах, ВЭЖХ (Shimadzu, Япония), спектрометрию в инфракрасной области («Инфралюм-ФТ-02», Россия), спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях (Shimadzu UV-1800, Япония), спектроскопию ядерного магнитного резонанса («Bruker AM-300» и «Bruker AM-500», Германия). Для определения особенностей строения и более подробного изучения строения соединений были сняты двумерные спектры COSY, ROESY, HMBC и HSQC.

Исследование влияния соединений на агрегацию тромбоцитов проводили по методу G. V. R. Born (1962) на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антиагрегантной активности исследуемых веществ и препаратов сравнения (пентоксифиллин и ацетилсалициловая кислота) проводили в конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л.

Определение антикоагулянтной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Беларусь). Определение антикоагулянтной активности исследуемых веществ и препарата сравнения (гепарин) проводили в концентрации 5×10^{-4} г/мл.

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* методом регистрации хемилюминесценции (ХЛ) в простых модельных системах, в которых 1) инициировали образование активных форм кислорода (АФК, модель I), 2) реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ, модель II) и 3) генерацию АФК фагоцитами (модель III). Исследуемые вещества и препарат сравнения (аскорбиновая кислота) добавляли до конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л. Регистрацию свечения проводили на хемилюминометре «ХЛМ-003» (Россия).

Эксперименты на наличие антиоксидантной, антиагрегантной и антикоагулянтной активностей выполнены в условиях *in vitro* на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет.

Антидепрессивно-подобную активность выявляли *in vivo* с помощью трех стандартных фармакологических методов: тест подвешивания за хвост (TST); тест принудительного плавания (FST); тест «открытое поле» (ОП) при однократном и 14-дневном введении на белых неинбредных половозрелых мышах-самцах. Соединения вводили внутривентрикулярно в дозах эквимольных амитрипти-

лину (препарат сравнения, 10 мг/кг). : сульфон **9** (15.7 мг/кг), его 8-гидразинопроизводное **49** (13.9 мг/кг) и гидразоны **70** (18.6 мг/кг), **69** (19.2 мг/кг), **67** (20.4 мг/кг), **71** (18.2 мг/кг). Для выявления возможного седативного / психостимулирующего действия соединений и обусловленных этим ложно положительных /отрицательных результатов в FST/TST все вещества в аналогичных дозах были изучены в тесте ОП.

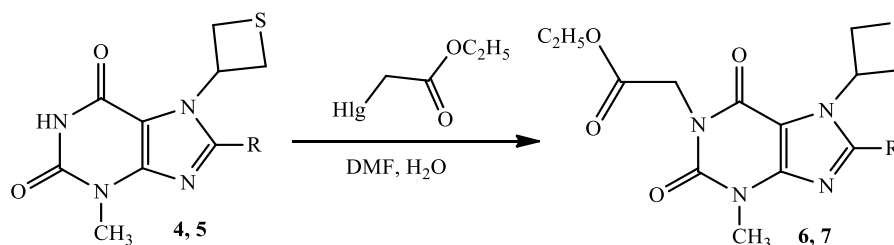
Противовоспалительную активность соединений определяли *in vivo* на модели формалинового отека лап мышей. Исследуемые вещества вводили однократно внутривентриально в виде суспензии с Твином-80 в дозе, эквивалентной дозе препарата сравнения (диклофенак-натрий, 10 мг/кг): **48** (11.6 мг/кг), **59** (15.8 мг/кг), **61** (15.4 мг/кг), **62** (14.9 мг/кг), **63** (16.3 мг/кг), **64** (17.3 мг/кг).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Для предсказания токсических рисков и подсчета физико-химических свойств использовали следующие компьютерные программы: Osiris property explorer, DataWarrior, ChemOffice Professional Academic Edition. С помощью платформы PASS Online для расширения биологического потенциала впервые синтезированных молекул выявлены предполагаемые виды активностей для соединений **5 – 15**, **45 – 55**, **57 – 64**, **66 – 72** (показатель $P_a \geq 0.44$).

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

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

Впервые изучены реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (**4**) с этиловыми эфирами хлор- и йодуксусной кислот (схема 1). Для разработки методики алкилирования исследовано влияние различных факторов (температура, основание и соотношение реагентов) на выход продукта. Результаты представлены в табл. 1.



№	R	Hlg
4, 6	-Br	-Cl, -J
5, 7		-Cl

Схема 1

Установлено, что оптимальной методикой является проведение реакции в ДМФА в присутствии водного раствора карбоната калия в случае использования 2-кратного мольного избытка этилхлорацетата.

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 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.

Таблица 1

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

№ Эксперимента	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_2CO_3	1:2:1.2	50	5	79
5	I	ДМФА, вода	K_2CO_3	1:2:1.2	50	2	64

С целью однозначного установления строения эфира **6** сняты двумерные спектры HMBC и HSQC. По спектру 2D HMBC $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ соединения **6** установлена корреляция между протонами $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ -группы с химическим сдвигом 4.83 м.д. и атомом азота в N-1 положении ксантина с химическим сдвигом 154.42 м.д., что подтверждает образование N-этоксикарбонилметилпроизводного (рисунок 1).

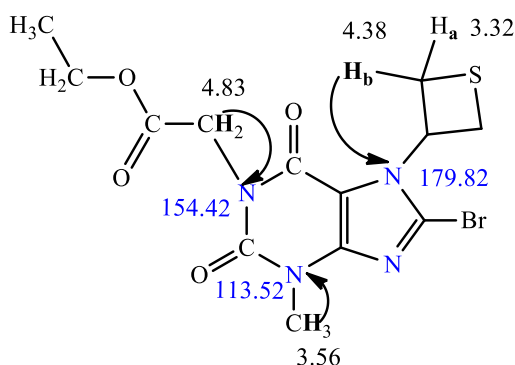


Рисунок 1 - Схема $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC корреляций соединения **6**

Для алкилирования 8-морфолиноксантина **5** использовали этилхлорацетат (схема 1). Реакционную смесь перемешивали в ДМФА в присутствии гидроксида калия и катализатора калия йодида при температуре 70-75°C в течение 8 ч. Этиловый эфир 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**7**) получен с выходом 73%. Наличие этоксикарбонилметильного фрагмента в эфире **7** подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C .

Схема 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 2). В случае 8-морфолинопроизводного **7** происходит осмоление реакционной смеси и образуется неидентифицированная смесь соединений.

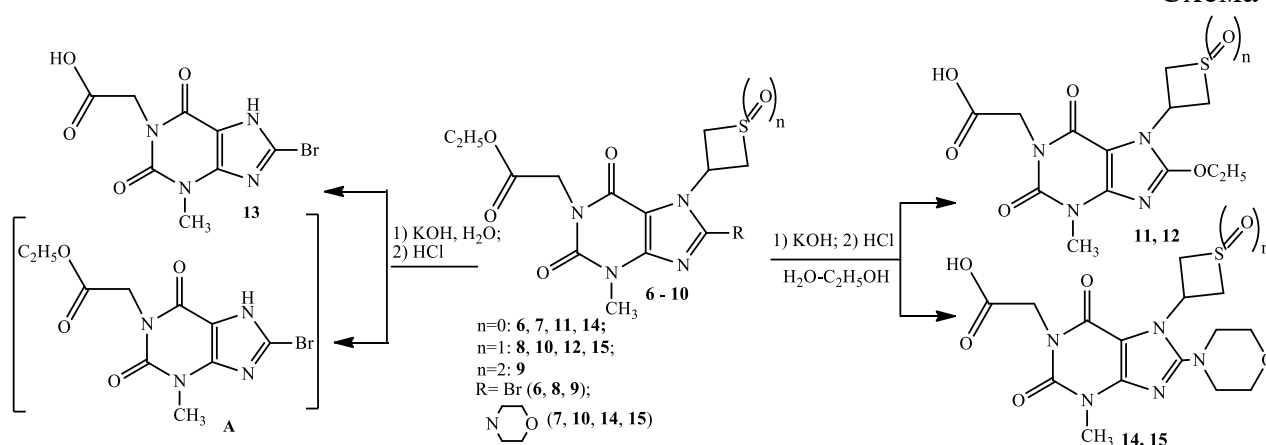
В ЯМР ^1H спектрах соединений **8**, **10** регистрируется смещение мультиплета протона NCH-группы в область слабых полей на 0.5-0.6 м.д. по сравнению с аналогичными сигналами в эфирах **6**, **7** что подтверждает окисление атома серы в титановом цикле до сульфоксида. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **9** регистрируется смещение сигналов ядер углерода S(CH₂)₂-группы на 35 м.д. в область слабых полей, а сигнала атома углерода NCH-группы - на 12.7 м.д. в область сильных полей.

В литературе описаны два основных способа получения 2-[ксантинил-N]уксусных кислот: алкилирование ксантинового бицикла галогенуксусными кислотами и реакции гидролиза эфиров. В эксперименте с хлоруксусной кислотой алкилирование соединения **4** не происходит, поэтому нами изучены реакции щелочного гидролиза титансодержащих этиловых эфиров 2-[8-R-3-метилксантинил-1]уксусных кислот **6** – **10**.

Установлено, что в водно-спиртовой 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-оксотиетанил-3)-8-этоксиксантинил-1]уксусная кислоты (**12**) образуются с выходами 64% и 51% соответственно (схема 3). Изменение объемного соотношения растворителей вода-этанол на 2:1 при гидролизе эфира **6** приводит к уменьшению выхода кислоты **11** на 25%.

В ЯМР ^1H спектрах кислот **11** и **12** регистрируются сигналы протона ОН-группы в виде уширенного синглета около 12.9 м.д. Появление двух сигналов протонов этокси-группы свидетельствует о замещении атома брома.

Схема 3



При взаимодействии сульфона **9** с 2-кратным мольным избытком водного раствора калия гидроксида наряду с гидролизом протекает элиминирование тиетандиоксидного цикла и, согласно данным ЯМР ^1H -спектроскопии, образуется смесь продуктов: **13** и **A** (схема 3). При увеличении количества гидроксида калия до 3-кратного мольного избытка образуется только кислота **13** с выходом 83%. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **13** отсутствуют сигналы тиетандиоксидного цикла и этоксигруппы.

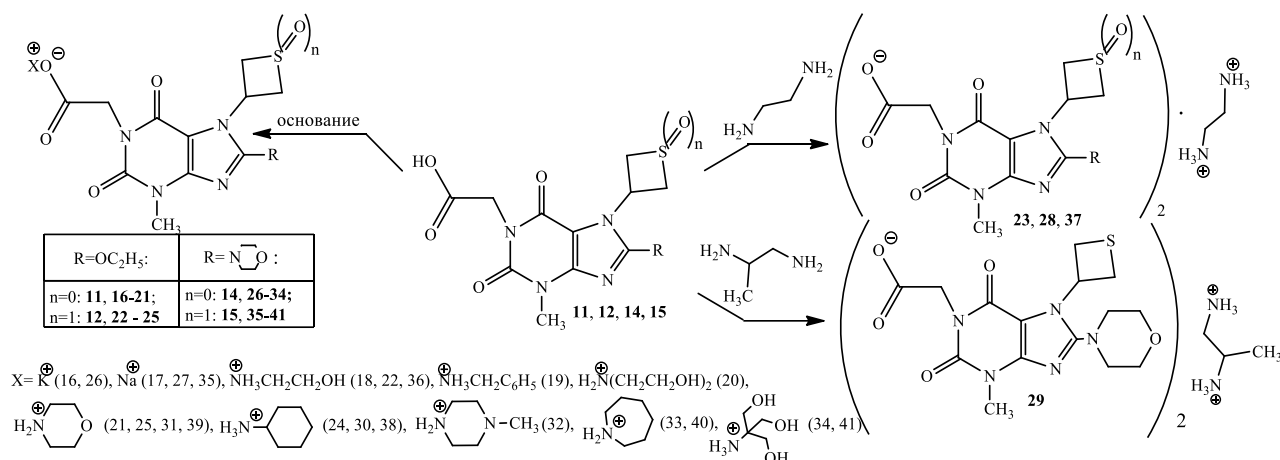
Также изучено взаимодействие эфиров **7** и **10** с гидроксидом калия в водно-спиртовом растворе. Реакции проводили при температуре 40°C в течение 1.5 – 2 ч. 2-[3-Метил-8-морфолинксантинил-1]уксусные кислоты **14**, **15** синтезированы с выходом около 82% (схема 3). В ЯМР ^1H спектрах кислот **14**, **15** регистрируется уширенный синглет ОН-группы около 12.9 м.д., что подтверждает строение соединений.

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

Для получения водорастворимых солей провели реакции кислот **11** – **15** с различными основаниями. Установлено, что реакции тиетансодержащих кислот **11**, **12**, **14**, **15** с водными растворами гидроксидов калия или натрия в ацетоне или *n*-пропанолу приводят к калиевым **16**, **26** и натриевым **17**, **27**, **35** солям с выходом 24% – 94% (схема 4). Взаимодействие кислот **11**, **12**, **14**, **15** с аминами в мольном соотношении 1:1 или 1:1.2 в среде изопропанола, диоксана, ацетона или в смеси

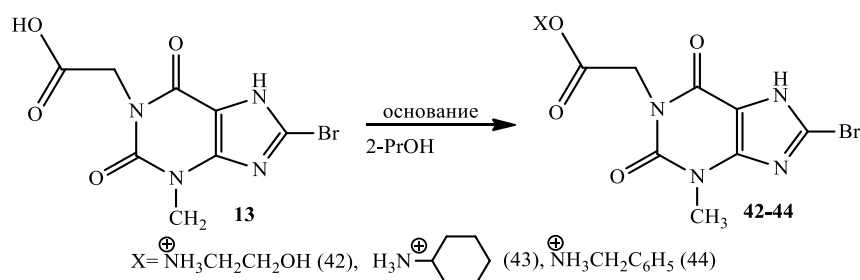
растворителей *n*-пропанол-вода при нагревании в течение 1-15 мин приводит к солям **18** – **41** с выходами 11 – 99%. Этилендиаммониевые **23**, **28**, **37** и пропилендиаммониевая **29** соли образуются в соотношении 1 : 2.

Схема 4



Реакции 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты (**13**) с первичными аминами проводили в изопропанол в мольном соотношении реагентов 1:1. Соли **42** – **44** получены с выходами 27 – 80% (схема 5).

Схема 5



В ИК-спектрах солей **16** – **44** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей C=O-групп в интервале 1644.9 – 1706.6 см⁻¹ и COO⁻ группы - в интервалах 1364.3 – 1403.8 см⁻¹ и 1556.5 – 1618.9 см⁻¹. В ИК-спектрах соединений **28** – **34**, **36** – **41** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей NH₂⁺- или NH₃⁺-групп в интервале 2847.1 – 3026.0 см⁻¹, а в соединениях **34**, **36** и **41** регистрируется широкая полоса поглощения валентных колебаний связей O-H- и NH₃⁺-групп фрагментов аминов в области 3133.7 – 3344.2 см⁻¹, что подтверждает образование солей.

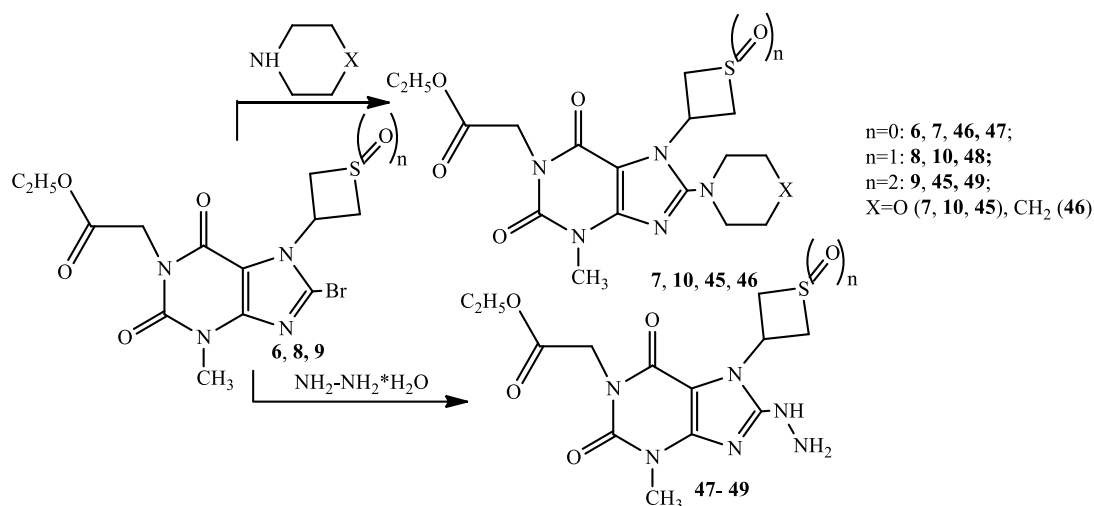
Образование этилендиаммониевых солей **23**, **28**, **37** подтверждено наличием в их спектрах ЯМР ¹H уширенного синглета протонов фрагмента этилендиамина около 2.83-2.93 м.д. с интенсивностью в 4H, и сигналов протонов карбонилметильного фрагмента, тиетанового цикла и остатка морфолина с увеличенной в два раза интенсивностью.

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

Изучены реакции 8-бромпроизводных **6**, **8** и **9** с некоторыми аминами и гидразингидратом. Установлено, что реакции эфира **6** с 3-кратным мольным из-

бытком пиперидина или морфолина в среде низших спиртов приводят к образованию только продуктов замещения атома брома: 8-пиперидино- **46** и 8-морфолиноксантинов **7** с выходами 85% и 42% (схема 6). Реакции эфиров **8** и **9** с трехкратным мольным избытком морфолина в *n*-бутаноле в течение 4 ч также приводят к образованию 8-морфолинопроизводных **10** и **45** с выходами 56 и 57% (схема 6). ИК спектры соединения **10**, полученного разными методами совпадают, а продукты реакций не дают депрессии температуры плавления пробы смешения.

Схема 6



В спектрах ЯМР ¹H соединений **45**, **46** кроме сигналов протонов тиетанового цикла, N-3 метильной группы и этоксикарбонилметильного фрагмента регистрируются сигналы протонов фрагментов аминов. Например, два мультиплета протонов морфолина (соединение **45**) регистрируются при 3.17 – 3.21 м.д. (N(CH₂)₂) и 3.52 – 3.59 м.д. (O(CH₂)₂).

Установлено, что кипячение эфиров **6**, **8**, **9** с гидразингидратом в изопропанолe или изобутанолe 1 - 2 ч приводит к тиетансодержащим этиловым эфирам 2-[8-гидразино-3-метилксантинил-1]уксусной **47** – **49** с выходами 48 – 59% (схема 6). Увеличение температуры реакции и избытка гидразингидрата не привело к гидразинолизу сложноэфирной группы, что подтверждается сохранением в ЯМР ¹H и ¹³C спектрах соединений **47** – **49** сигналов этоксигруппы. Смещение сигнала ядра углерода C₈ в спектрах ЯМР ¹³C соединений **47** – **49** в сравнении с исходными эфирами **6**, **8**, **9** в область слабых полей примерно на 28 м.д. также подтверждает образование 8-гидразинопроизводных.

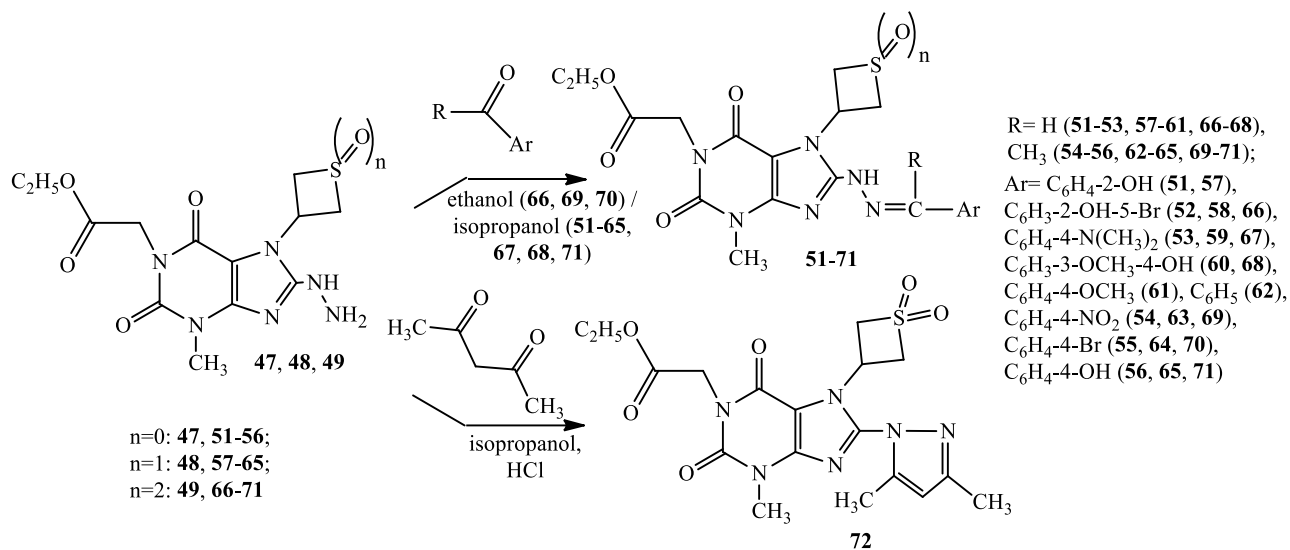
Реакцией эфира **48** со спиртовым раствором хлористоводородной кислоты в изопропанолe синтезирован водорастворимый гидрохлорид **50** с выходом 77%.

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

С целью получения молекул с потенциальной биологической активностью изучены реакции 8-гидразинопроизводных **47** – **49** с альдегидами и кетонами. Установлено, что 8-арилметиленгидразины **51** – **71** и 8-пиразолоксантин **72** образуются при кипячении реагентов в изопропанолe или этанолe 1.5 – 2 ч. Для

ускорения реакции в некоторых случаях использовали катализ кислотой хлороводородной (51, 53 – 58, 60, 62 – 72). Выход продуктов 44 – 89% (схема 7).

Схема 7



Спектры ЯМР 1H соединений 51 – 72 содержат сигналы протонов тиетанового цикла, этоксикарбонилметильного фрагмента и N-CH₃ группы в характерных областях. Сигналы протонов арилметиленгидразинового фрагмента регистрируются в виде синглетов около 8.8 – 11.4 м.д. (NH-группа), 7.8 – 8.4 м.д. (N=CH группа, соединения 51 – 53, 57 – 61, 66 – 68) и 2.3 м.д. (N=CCN₃ группа, соединения 54 – 56, 62 – 65, 69 – 71). В слабополюной области спектров регистрируются сигналы протонов ароматического кольца. Спектры ЯМР ^{13}C соединений 51 – 72 подтверждают строение соединений.

Синтезированные гидразоны 51 – 71 могут существовать в виде геометрических *Z*- и *E*-изомеров относительно двойной связи C=N. В спектрах ЯМР 1H соединений 51 – 71 регистрируется только один набор сигналов протонов, что свидетельствует об образовании одного изомера. Согласно данным литературы, соединения, содержащие иминные связи, в растворах ДМСО-*d*₆ преимущественно существуют в форме *E*-изомера.

Для однозначного пространственного установления структуры были зарегистрированы корреляционные 2D-спектры (COSY, HSQC, HMBC, ROESY) 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 CH₃-C=N при 4.70 м.д. (рисунок 2).

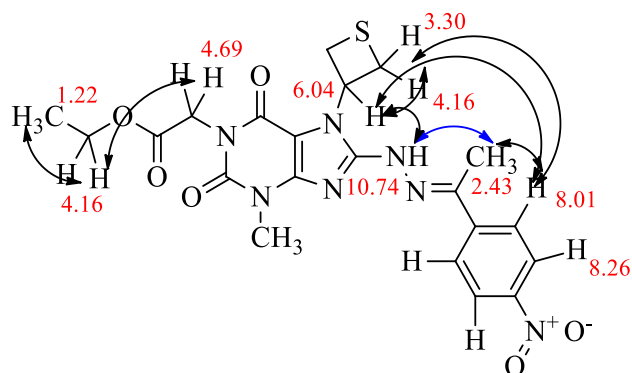


Рисунок 2 – Схема ^1H - ^1H ROESY ЯЭО-корреляций соединения **54**.

Глава 4. Экспериментальная химическая часть

В главе описаны методики синтеза соединений **5** – **72**.

Глава 5. Оценка биологической активности тиетансодержащих 2-(ксантинил-1)уксусных кислот

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

Компьютерное прогнозирование токсических рисков и подсчет физико-химических параметров в программах «Osiris property explorer» и «Data warrior» показали, что 51% из 68 синтезированных соединений удовлетворяют условию подобия лекарству и имеют низкие токсические риски.

5.2 Анализ результатов исследования биологической активности

Анализ литературных данных показал перспективность поиска среди тиетанилксантинов 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.

*Антиагрегантная и антикоагулянтная активность*¹. В тесте АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов значения максимальной амплитуды агрегации (МА) у 38% из 52 протестированных соединений сопоставимы с показателем ацетилсалициловой кислоты (-13.7%), однако уступают показателю пентоксифиллина (-48.4%) в 2.6 – 3.1 раза. Среди исследованных соединений максимальные значения показателя МА имеют этилендиаммониевая соль **23** (-17.4%) и гидразоны: 2-гидроксифенилметиленгидразин **51** (-17.8%), 5-бром-2-гидроксифенилметиленгидразин **52** (-18.4%), 4-нитрофенилэтиленгидразин **54** (-17.3%), 4-диметиламинофенилметиленгидразин **59** (-17.2%), 4-диметиламинофенилметиленгидразин **67** (-17.1%).

По показателю времени достижения максимальной амплитуды агрегации наиболее активными оказались гидразоны 5-бромсалицилового альдегида **52** и

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

58, которые увеличивали время достижения МА на 29.5 и 29.9% по сравнению с контролем ($p < 0.05$) и незначительно уступали пентоксифиллину.

Уменьшение скорости агрегации, сопоставимое с пентоксифиллином (-34.9%), вызывали гидразоны 4-диметиламинобензальдегида **53**, **67**. Гидразоны **51** и **52** уменьшали скорость агрегации более чем в 2 раза по сравнению с аспирином (-10.5%).

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

Выраженность антикоагулянтного эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшему активированное парциальное тромбопластиновое время на 20.3%, однако 2-аминопропил-1-аммониевая (**29**) и гексаметилениминиевая (**33**) соли 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты показали максимальное удлинение показателя на 11.5% и 11.4% соответственно, что свидетельствует о наличии активности.

*Антиоксидантная активность.*² Установлено, что 26 синтезированных соединений разнонаправленно влияли на генерацию активных форм кислорода, 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 ПОЛ, модель II), но оказывали прооксидантное действие на генерацию АФК фагоцитами (модель III) за исключением соединений **11**, которое снижало генерацию АФК фагоцитами на 42.7%.

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

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 **8**, **17**, **32**, **35**, **60**, **67** увеличивали генерацию АФК на 34.5 – 43.2%; соединения **23**, **24**, **36**, **39**, **53**, **59**, **71** - на 56.5 – 79.8%; соединения **31**, **38**, **56** на 83.1 - 95.5%. Значительно увеличивало интенсивность ПОЛ соединение **32**. Соединения **23**, **24**, **32**, **35**, **36**, **39**, **59** повышали микробоцидные свойства фагоцитов.

Перспективными для дальнейшего исследования антиоксидантных свойств являются соединения, которые снижали генерацию АФК в модельной системе I и интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в модельной системе II: кислота **11** (на 44.1 и 32.7%), циклогексиламмониевая соль **30** (24.7 и

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

61.5%), 2-(2-гидроксibenзилиден)гидразин **51** (21.6 и 31.7%) и 2-(4-метоксibenзилиден)гидразин **61** (-23.5 и -59.5%). Данные достоверны в сравнении с контролем ($p \leq 0.05$).

*Антидепрессивно-подобная активность.*³ Изученные соединения по-разному влияли на показатели скрининговых тестов. Наиболее выраженные антидепрессивно-подобные эффекты, сравнимые с эффектом препарата сравнения амитриптилина, выявлены у эфира **9**, гидразина **49** и гидразона **69**.

Установлено, что 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 в FST на 44.2% ($p=0.0007$), не изменяя показатели TST.

4-Бромофенилэтилиденгидразин **70** при длительном введении значимо по сравнению с контролем уменьшал ИД на 28.4% ($p=0.0043$) и ДИМ FST на 45.8% ($p=0.48$), 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 30 % ($p \leq 0.05$).

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** и гидразонов **69**, **70** LD_{50} не определена. При введении соединений в дозах 100 – 1139 мг/кг летальных эффектов не наблюдалось (за исключением максимальной дозы соединения **49**, в эксперименте 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, а гидразоны **67** и **70** – к 5 классу практически нетоксичных соединений.

*Противовоспалительная активность.*⁴ Установлено, что ни одно из 6 исследуемых соединений **48**, **59**, **61** – **64** статистически значимо не влияли на прирост массы конечности животных по сравнению с контролем.

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

⁴Работа 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

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 и иммуномодулирующую активность, а также ингибировать фосфодиэстеразу. 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 ($P_i \geq 0.88$) 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.

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 переки-

сью водорода приводит к образованию 8-замещенных этиловых эфиров 2-[3-метил-7-(1-оксотетан-3-ил)-3-метилксантинил-1]уксусных и 2-[7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-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-диоксотетан-3-ил)-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-(тиетан-3-ил)-3-метилксантинил-1]уксусной (**51**) и 2-[8-(2-(5-бром-2-гидроксибензил-иден)гидразино)-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3-метилксантинил-1]уксусной кислот (**52**), проявляющие антиагрегантное и антиоксидантное действие; этиловые эфиры 2-[8-бром-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-3-метилксантинил-1]уксусной (**9**) и 2-[7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-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-(тиетан-3-ил)-3-метилксантинил-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-диоксотие-танил-3)-3-метилксантинил-1]уксусной (9) и 2-[7-(1,1-диоксотие-танил-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Небогатова, В.А. Исследование реакций гидролиза этиловых эфиров тиетансодержащих гетерилуксусных кислот (тезис) / В.А. Небогатова, Г.А. Тараканова, Е.Э. Клен // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции. – Москва: Российский университет дружбы народов, 2016. – С.157.
2. Небогатова, В.А. Синтез этилового эфира [8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (тезис) / В.А. Небогатова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург (пос. Репино). – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. – С.159-160.
3. Небогатова, В.А. Синтез этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетан-1-оксидный и тиетан-1,1-диоксидный циклы (тезис) / В.А. Небогатова, Е.Э. Клен // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. – С. 122-125.
4. Небогатова, В.А. Взаимодействие 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этилхлорацетатом (тезис) / В.А. Небогатова, Е.Э. Клен // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов II Всероссийской молодежной конференции. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. – С. 90-91.
5. Шепилова, С.О. Синтез и свойства 2-[8-бром-3-метилксантинил-1]уксусной кислоты и её солей / С.О. Шепилова, В.А. Небогатова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. - Приложение №3. – С. 910-914.
6. 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 (статья) / В.А. Небогатова, М.А. Уразбаев, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018.- Т.13.- №2 (74).- С.54-59.

7. Клен, Е.Э. Исследование реакций алкилирования 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина эфирами α -галогенуксусных кислот (статья) / Е.Э. Клен, В.А. Небогатова, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал.- 2018.- Т.25.- № 4.- С. 25-29.
8. Небогатова, В.А. Синтез и биологическая активность солей тиетансодержащих 2-(ксантинил-1)уксусных кислот / В.А. Небогатова, Е.Э. Клен, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. - №4. – С. 249-252.
9. Клен, Е.Э. 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, А.Л. Ураков, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2020. -Т.23, №1. – С. 23-29.
10. Гуревич, К.Г. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметиленгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, Е.Э. Клен, А.В. Самородов, И.Л. Никитина, Ф.А. Халиуллин, В.А. Небогатова, Н.Н. Макарова, С.О. Шепилова, Л.И. Баширова, А.Р. Халимов // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2020. – Т.54, №3. С. 3-10.
- Synthesis and Biological Activity of Ethyl 2-[8-Arylmethylidenehydrazino-3-Methyl-7-(1-Oxothietan-3-YL)Xanth-1-YL]Acetates / K. G. Gurevich, A. L. Urakov, E. E. Klen, A. V. Samorodov, I. L. Nikitina, F. A. Khaliullin, V. A. Nebogatova, N. N. Makarova, S. O. Shepilova, L. I. Bashirova & A. R. Khalimov // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2020. - Vol. 54, N 3. – P. 213–219.
<https://doi.org/10.1007/s11094-020-02182-2>