

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
“БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Уразбаев Максат Азатович

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ  
(1-БЕНЗИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ  
ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук,  
профессор Ф.А.Халиуллин

Уфа – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Синтез производных ксантина и их биологическая активность (литературный обзор).....	11
1.1. Синтез производных ксантина реакциями N-1-замещения.....	11
1.2. Синтез производных ксантина реакциями N-3-замещения.....	15
1.3. Синтез производных ксантина реакциями N-7-замещения.....	16
1.4. Синтез производных ксантина реакциями по положению 8.....	23
1.5. Синтез тиетансодержащих производных ксантина.....	27
1.6. Биологическая активность производных ксантина.....	32
ГЛАВА 2. Синтез производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот .....	37
2.1. Синтез 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл.....	38
2.2. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	40
2.2.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей.....	40
2.2.2. Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных.....	51
2.3. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	63
2.3.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей.....	63
2.3.2. Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных.....	71
2.4. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей.....	80
2.5. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	91
2.5.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей.....	91
2.5.2. Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных.....	99
ГЛАВА 3. Оценка биологической активности производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.....	107
3.1. Оценка антиагрегационной активности.....	107
3.2. Оценка антикоагуляционной активности .....	112
3.3. Оценка антидепрессивной активности.....	117

3.4. Прогноз биологической активности производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.....	123
3.5. Прогноз токсических рисков производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот .....	129
3.6. Молекулярное моделирование ингибирующей активности фосфодиэстеразы IV производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот	132
ГЛАВА 4. Экспериментальная часть.....	135
4.1. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	136
4.2. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотие-танил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	141
4.3. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	144
4.4. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
Выводы.....	149
Рекомендации.....	151
Список литературы.....	152
Приложение.....	174

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Вещества, содержащие ксантиновый бицикл, обладают выраженным действием на ЦНС, ингибируют фосфодиэстеразу различных типов, что проявляется в виде бронхолитической, спазмолитической, антиагрегационной активности, и способны проявлять другие виды биологической активности [126]. В современном здравоохранении используются как природные (кофеин, эуфиллин и др.), так и синтетические (пентоксифиллин, ксантинола никотинат и др.) вещества, содержащие ксантиновый бицикл. Ведется поиск новых ксантинсодержащих биологически активных веществ [33, 95].

Гетероциклы, содержащие остаток меркаптоуксусной кислоты, также порой биологически активны. У морфолиниевой соли (3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тио)уксусной кислоты выявлена способность защищать клетки печени [30]. У тиетансодержащих эфиров (1,2,4-триазаолил-5-тио)уксусных кислот выявлена способность подавлять депрессию [1]. Циклогексиламмониевые соли различных [(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот проявляют про- и антиагрегационную активность [36].

У свободных по первому положению цикла производных (ксантинил-8-тио)уксусных кислот, имеющих тиетановый цикл в положении 7 ксантина, наблюдается высокая гемореологическая активность. [6,7, 36, 37]. Наличие незамещенной N-H группы позволяет вводить различные заместители в положение 1 данного бицикла. К настоящему времени уже существуют тиетансодержащие производные 1-метил-, 1-этил и 1-пропилзамещенных (ксантинил-8-тио)уксусных кислот. 1-Бензилзамещенные (ксантинил-8-тио)уксусные кислоты до настоящего времени не известны.

Таким образом, синтез производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и поиск среди них биологически активных веществ являются актуальными задачами.

Степень разработанности темы: В настоящее время в многочисленных трудах описываются методы синтеза и биологическая активность новых производных ксантина [120, 121, 122, 130]. Синтезирован новый ряд производных

ксантина, содержащих тиетановый цикл. В ряду тиетансодержащих ксантинов, получены 1-метил, 1-этил, 1-пропилзамещенные (ксантинил-8-тио)уксусные кислоты [18,32]. Однако о синтезе и изучении биологической активности тиетансодержащих (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот не сообщалось. В связи с этим синтез новых тиетансодержащих производных 1-бензилзамещенных (ксантинил-8-тио)уксусных кислот необходимы для повышения доказательной базы при изучении взаимосвязи структура-активность в ряду (ксантинил-8-тио)уксусных кислот.

Цель исследования. Разработка способов получения тиетансодержащих производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот с целью поиска новых биологически активных веществ.

Задачи исследования.

1. Изучение взаимодействий тиетансодержащих 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, с различной степенью окисления атома серы, с меркаптоуксусной кислотой. Разработка методов синтеза 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот.

2. Разработка способов получения солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот.

3. Разработка способов получения эфиров и гидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот

4. Разработка способов получения илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот.

5. Установление структуры на основе спектральных характеристик новых производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.

6. Оценка биологической активности и выявление перспективных для углубленных фармакологических исследований производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.

7. Прогноз биологической активности производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.

Научная новизна. Реакцией тиетансодержащих 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, с 2- меркаптоуксусной кислотой получены 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)- и 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусные кислоты. Исходные соединения различались по степени окисленности серы. Получены водорастворимые соли синтезированных кислот. Разработан способ получения 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]ацетогидразидов через этиловые эфиры кислот. 2-[1-Бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-, 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]илиденацетогидразиды получены взаимодействием гидразидов с ароматическими и алифатическими карбонильными соединениями.

Методом ЯМР<sup>1</sup>H – спектроскопии установлено, что для (1-бензилксантинил-8-тио)илиденацетогидразидов характерна поворотная Z, E изомерия, по гидразидной C-N связи.

У ряда новых соединений, производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, обнаружена умеренно выраженная антиагрегационная активность. Перспективно изучение бронхолитической активности некоторых илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)- и 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны методики синтеза новых рядов производных 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот. В 7 положении ксантина содержится тиетановый, тиетаноксидный, тиетандиоксидный циклы и атом водорода. В результате биологических испытаний обнаружены соединения, обладающие большим потенциалом для

дальнейшего изучения: 3-метокси-4-оксифенилметиленгидразиды 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной, 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной и 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислот, подавляющие в эксперименте *in silico* активность фосфодиэстеразы IV типа.

Разработаны новые методики синтеза, которые, опираясь на данные биологических испытаний, дают возможность для направленного синтеза биологически активных производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот. Разработан лабораторный регламент на производство 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (ЛР 01963597-59.01-17), который можно использовать в качестве реактива для получения других биологически активных веществ.

Методология и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на изучении и систематизации данных литературы по синтезу и биологической активности производных ксантина для оценки актуальности и степени разработанности выбранной темы; на синтезе тиетансодержащих производных(1-бензилксантинил-8)тиоуксусных кислот, установлении их строения, изучении и анализе их биологической активности.

Объектами исследования диссертационной работы являлись производные (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот. Они получены методами органического синтеза на основе 8-бром-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы. Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждали методами тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, ИК и ЯМР-спектроскопии. Изучение и анализ биологической активности синтезированных соединений проводили биологическими методами, методами молекулярного моделирования. Математическую обработку осуществляли с применением программного обеспечения Statistica 10.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные способы получения 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотиеванил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеванил-3)-, 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот.
2. Разработанные способы получения солей, эфиров, гидразидов и илиденгидразидов (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.
3. Структуры впервые синтезированных веществ, установленные на основе спектральных исследований.
4. Результаты оценки биологической активности и производные (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, рекомендованные для углубленных фармакологических исследований.

Степень достоверности. Достоверность проведенных исследований подтверждена достаточным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов органического синтеза. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C-спектроскопии. Результаты биологических испытаний статистически обработаны. Полнота собранного материала и глубина анализа полученных результатов в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждены на: XXVI Российском национальном конгрессе «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (г.Москва, 7-11 апреля 2019г.), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа ,16-19 мая 2018 г.), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа , 15-18 ноября 2017 г.), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы III» (г. Уфа ,17-20 мая 2017 г.), Конференции «Инновационные достижения в современной фармации и медицине», 21-22 апреля 2016 года, Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и

технология гетероциклических соединений».– Уфа: изд-во «Реактив», 2017, IV Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск: Рекламно-информационное агенство на Кав-минововодах, 2015, Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июня -1 июля 2016г.

Внедрение в практику. Способы синтеза и результаты испытаний биологической активности титансодержащих производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, используются при проведении научных исследований в центральной научно-исследовательской лаборатории и на кафедрах фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личное участие автора в получении научных результатов. Данные, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора на этапах постановки целей и задач исследования, получения экспериментального материала (проведение синтезов, доказательство структуры соединений) и анализа результатов химических синтезов и биологических испытаний. Автор является основным исполнителем исследований и написания публикаций по теме диссертации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертация 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 диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пункту 1 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 20 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и

высшего образования Российской Федерации и 1 статья, индексируемая в международных базах данных

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 179 стр., состоит из введения, обзора литературы, 3 глав экспериментальных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, списка литературы и приложения. Содержит 54 схемы, 40 таблиц, 26 рисунков. Список литературы включает 193 источника, из них 98 опубликованы на иностранных языках.

## ГЛАВА 1

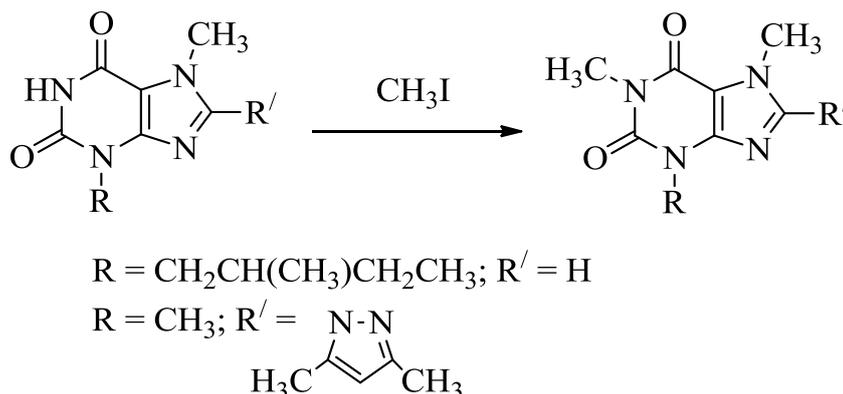
### СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Кофеин, теофиллин и теобромин - природные ксантинсодержащие вещества, широко применяются в охране и поддержании здоровья людей. Их миорелаксирующая активность относительно гладкой мускулатуры бронхов и кровеносных сосудов, а также различное влияние на ЦНС актуализируют поиск биологически активных веществ в этом классе, изучение их химических свойств и биологической активности.

В обзоре обобщены литературные данные по получению и биологической активности производных ксантина. Последовательно изложены методы замещения при N-1 атоме, N-3 и N-7. Способы получения, основанные на введении заместителей в положение 8 рассмотрены в отдельной подглаве. Отдельно рассмотрены способы синтеза титансодержащих производных ксантина. Влияние на живые организмы различных ксантинов приведена в конце главы.

#### 1.1. Синтез производных ксантина реакциями N-1-замещения

Реакциям N-1-замещения уделено в литературе достаточно много внимания. N-1-Алкилирование галогеналканами изучено наиболее подробно. Из 3-замещенных 7-метилксантинов в среде диметилформаида (ДМФА) с йодметаном при 20°C с выходом 80-95% получали 3-замещенные 1,7 - диметилксантины [42] (схема 1.1). В качестве основания в реакциях использовали калия или натрия карбонат.

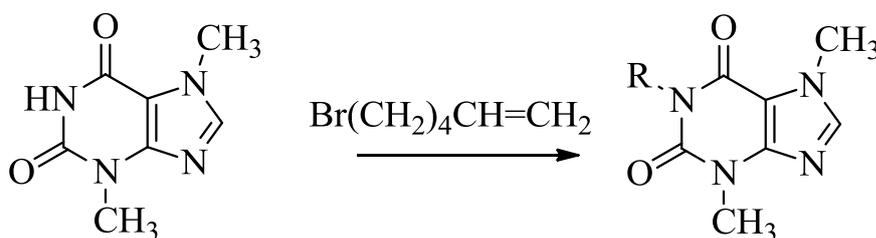


7-Бензил-1-пропил-3-(2-метоксиэтил)-8-циклопентилксантин получали алкилированием пропилгалогенидами с выходом до 98% [191].

Реакцией 3-метил-7-бензилксантина 1,4-дибромбутаном в среде ДМФА синтезировали 1-(4-бромбутил)-3-метил-7-бензилксантин с выходом 80% [33].

Действием бензилхлорида или бензилбромиды на 7-бензил-3-метилксантин получили 1,7-добензил-3-метилксантин. Бензильная группа может выступать в качестве защитной группы, что расширяет синтетические возможности в ряду производных ксантина [34, 183, 177].

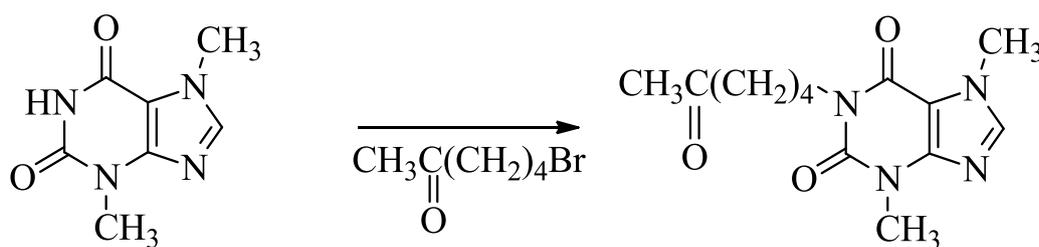
1-(Гексен-1-ил-6)теобромин синтезировали с выходом 96% реакцией 6-бромгексена-1 с теобромином в среде диметилсульфоксида (ДМСО) с использованием гидрида натрия в качестве основания [173] (схема 1.2).



Реакцией 3,7,8-триметилксантина с хлорацетоном в среде ДМФА получили 1-(2-оксопропил)-3,7,8-триметилксантин [134].

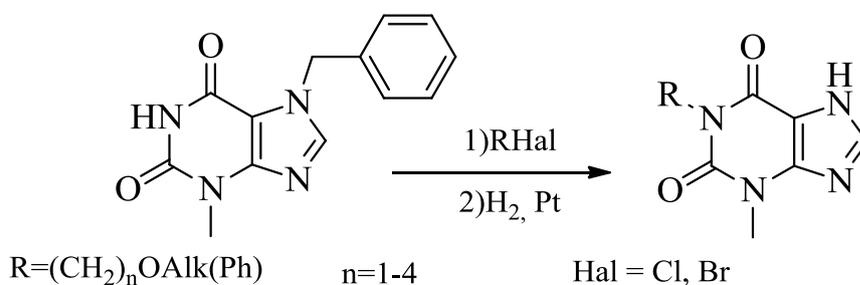
Пентоксифиллин в промышленности получают реакцией теобромина с 6-бромгексаноном-2 с использованием гидроксида натрия в качестве основания [29] (схема 1.3).

Схема 1.3



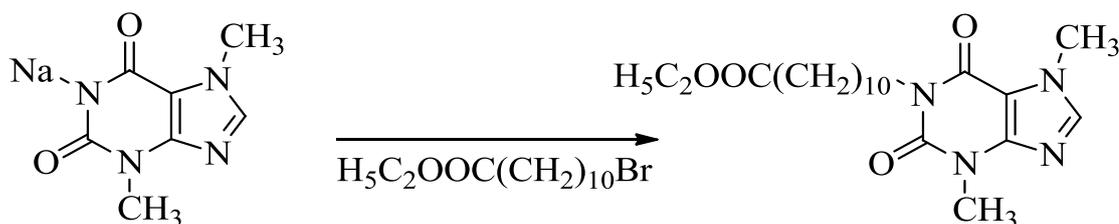
Взаимодействием 3-метил-7-бензилксантина с различными алкокси(фенокси)алкилгалогенидами, получили 1-замещенные 3-метил-7-бензилксантины. Последующее удаление бензильной защиты приводит к 1-замещенным 3-метилксантинам [39] (схема 1.4). По той же схеме из 3-замещенных 7-бензилксантинов синтезировали соответствующие 1,3-дизамещенные ксантины [39]. Используя в качестве защитной группы аллильную, реакцией 3-пентил-7-аллил-8-хлорксантина с 2-хлорэтанолом и (6-фтор-2-хлорфенил)метилбромидом [153] получили 1-замещенные 3-пентил-8-хлорксантины.

Схема 1.4



Этиловый эфир 11-(теоброминил-1)ундекановой кислоты получили взаимодействием натриевой соли теобромина с этиловым эфиром 11-бромундекановой кислоты [192] (схема 1.5).

Схема 1.5

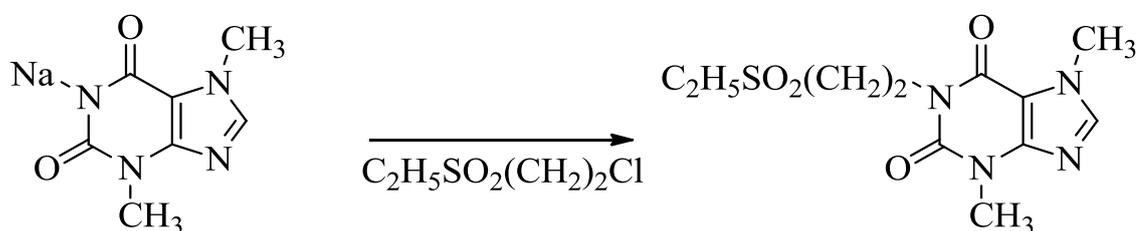


Реакцией 7-алкил-3-фенилксантинов с (пиридил-4)метилбромидом получены 7-алкил-1-(4-пиридил)метил-3-фенилксантины [152].

Последовательной реакцией защищенного по 7 положению 3-пропилксантина с 4-йодфенилбороновой кислотой и 2-(метилсульфанил)фенилбороновой кислотой с удалением защиты получили 1-(2-метилсульфанилбифенил-4-ил)-3-пропилксантин [144].

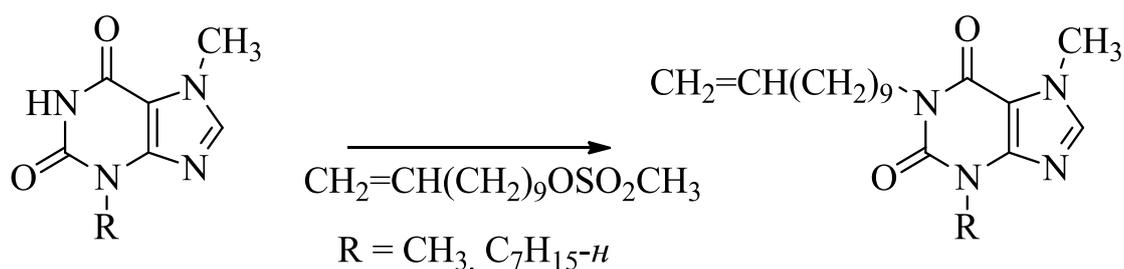
Действием 2-(этилсульфонил)этилхлорида на натриевую соль теобромина с в метаноле получали 1-[2-(этилсульфонил)этил]теобромин [105] (схема 1.6).

Схема 1.6

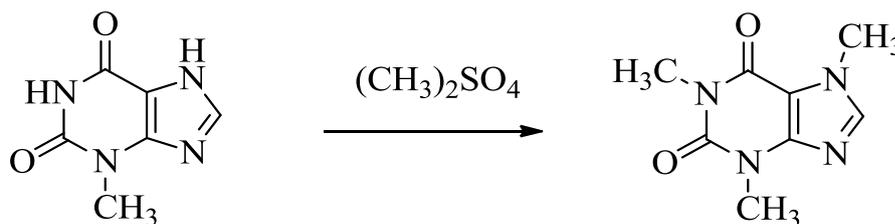


Для синтеза 1-(ундецен-10-ил)теобромина [136] и 1-(ундецен-10-ил)-3-гептил-7-метилксантина [166] теобромин или 3-гептил-7-метилксантин атаковали ундецен-10-метилсульфатом (схема 1.7). Подобным образом идет алкилирование алкилфосфатами по первому положению ксантинового бицикла [39].

Схема 1.7



В промышленности синтез кофеина осуществляется алкилированием 3-метилксантина диметилсульфатом в щелочной среде [29] (схема 1.8).



Алкилирование по 1 положению ксантинового цикла проводили 4-(2-бромацетил)-3-метил-3*H*-бензоксазол-2-оном [140] и 2-гидроксиметил-3-пиридинкарбоксамидом [135]. Используя в качестве алкилирующего агента п-фторбензилхлорид, получали соответствующие 1-замещенные ксантины. [58]

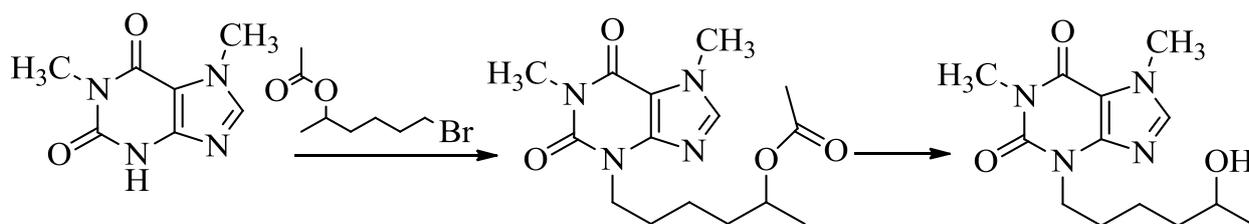
Интерес представляет синтез 1-замещенных ксантинов модификацией заместителей по положению 1. Модификацией 1-аллилксантинов синтезировали 1-[(3-арилизоксазолинил-2)метил]теобромины [186] и 1-[2,3-<sup>3</sup>H]пропил-3-(3-фторпропил)-8-циклопентилксантин [190]. Гидрированием 1-(5-оксиминогексил)-теобромина цианоборгидридом натрия получили 1-[5-(*N*-гидрокси)аминогексил]теобромин [151,155]. В качестве восстановителя использовали Na[BH<sub>3</sub>CN], растворитель – метанол.

## 1.2. Синтез производных ксантина реакциями N-3-замещения

В литературе представлено крайне мало реакций замещения положения 3. Это связано с близкой кислотностью N-H групп в 3 и 7 положениях, что затрудняет избирательное алкилирование по третьему положению. Также сами N-3 незамещенные ксантины труднодоступны. Для селективного N-3-замещения необходимо ввести защитную группу по седьмому положению [19].

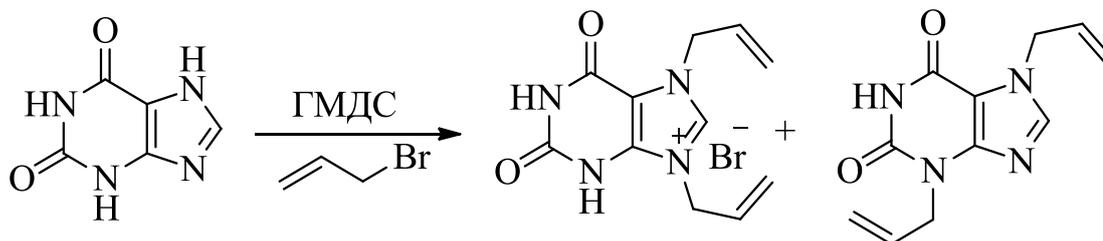
Алкилирование проходит без затруднений, если N-7 положение уже занято. Так замещением йодистым пентилом получен 3-пентил-7-(2-пропен-1-ил)ксантин [143].

3-(5-Гидроксигексил)-1,7-диметилксантин получили после омыления продукта алкилирования 1,7-диметилксантина 5-ацетокси-1-бромгексаном [150] (схема 1.9).



Аналогично, алкилированием 2-бромэтилацетатом в присутствии тетрабутиламмония бромида получили 3-(2-гидроксиэтил)-7-(*n*-метоксибензил)-1-этилксантин [162]. 1,3-Дизамещенные производные получали удалением *n*-метоксибензильной защитной группы. [127].

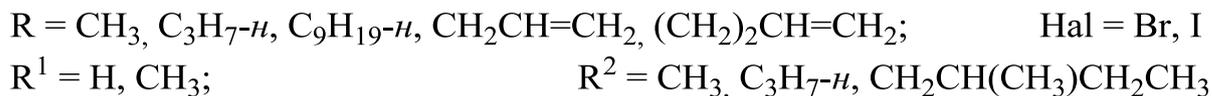
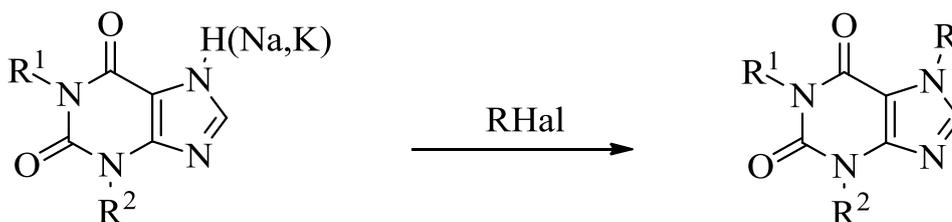
Кипячением незамещенного ксантина с гексаметилдисилазаном в присутствии сульфата аммония и дальнейшим алкилированием при комнатной температуре аллилбромидом в метаноле получили смесь 7,9-диаллилксантиния бромида (выход 63%) и 3,7-диаллилксантина (выход 21%) [187] (схема 1.10).



### 1.3. Синтез производных ксантина реакциями N-7-замещения

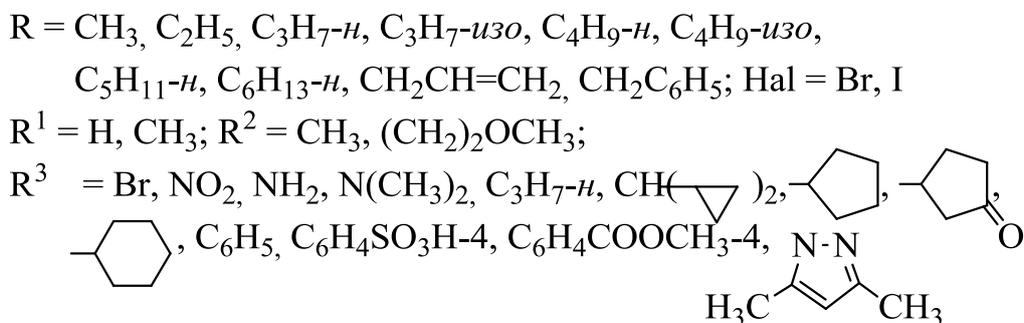
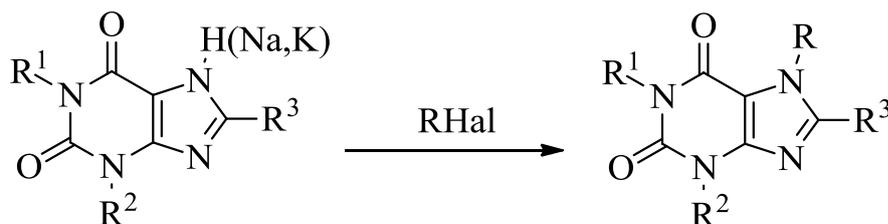
Наибольшее внимание в литературе уделено N-7 замещению производных ксантина. Реакций 3-алкил-, 1,3-диалкилксантина [14] с алкилгалогенидами в полярных средах в присутствии оснований (щелочи, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов) получали соответствующие 7-алкилзамещенные ксантины с высоким выходом (схема 1.11).

Схема 1.11



В схожих экспериментах из 8-замещенных 3-метил- [34,60,164], 3-алкоксиалкилксантинов [191] и теофиллинов [28] замещением получили соответствующие 8-замещенные 7-алкилксантины (схема 1.12). Выход продуктов реакций варьировался.

Схема 1.12



С целью защиты 7 положения 3-метилксантин алкилировали бензилгалогенидами. Алкилированием по первому положению 7-бензил-3-метилксантина с последующим удалением бензильной защиты получили 1,3-дизамещенные ксантины [39], затем из них синтезировали гетероциклические производные [3,29,34].

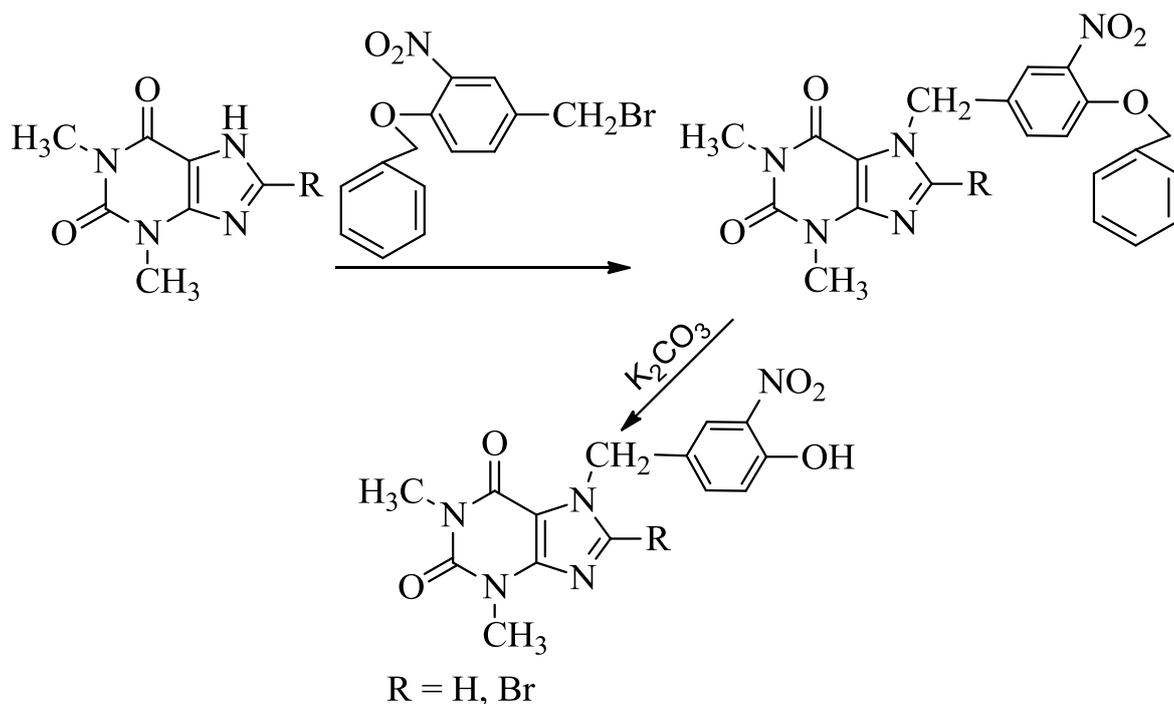
Также 7 положение ксантинов защитили метоксибензильной, аллильной [127,153,187] и пивалоилоксиметильной [144,179] группами.

7-(2,6-Дицианобензил)-8-бромтеофиллин синтезировали алкилированием 8-бромтеофиллина 2-бромметилизофталонитрилом [139].

7-(2-Аминоэтил)-3-*изо*-бутил-1-метилксантин получили алкилированием 3-*изо*-бутил-1-метилксантина 1-амино-2-бромэтаном [148].

Алкилированием теофиллина и 8-бромтеофиллина с 4-метокси- и 4-бензилокси-3-нитробензилбромидами получили интермедиаты фидолопина [103]. В качестве растворителя в реакциях использовали ДМФА, как основание – карбонаты. Природный фидолопин и его 8-бромзамещенное производное получены гидролизом бензилоксигруппы под действием карбоната калия в ДМФА при 80°C (схема 1.13).

Схема 1.13

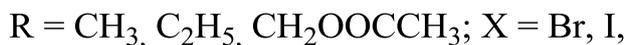
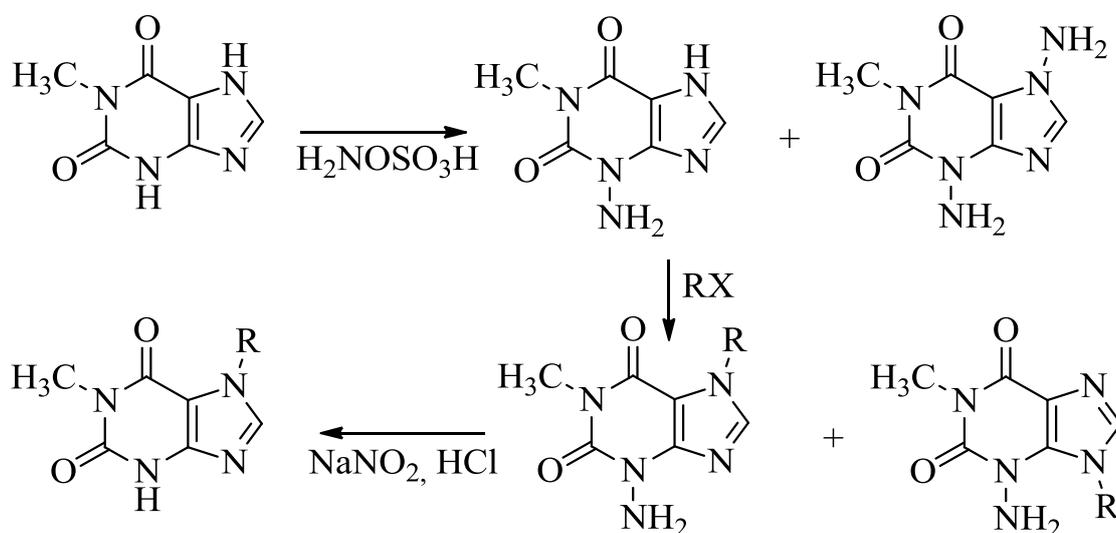


1,3-Диметил-7-(6-хлорпиперонил)-8-циклогексиламиноксантин получен одновременным замещением по 7 и 8 положению 6-хлорпиперонилхлоридом и циклогексиламином соответственно в запаянной трубке при 160°C в среде 1-метил-2-пирролидинона в присутствии диизопропилэтиламина [141].

Кроме диизопропилэтиламина в качестве катализатора алкилирования по 7 положению производными бензилбромида использовали также и дипропилэтиламин [183]

Защиту 3 положения также осуществляли введением в 3 положение 1-метилксантина аминогруппы. При взаимодействии с гидросиламин-О-сульфо кислотой в щелочной среде получили 3-амино- и 3,7-диамино-1-метилксантин с выходом 55 и 10% соответственно. Алкилирование 3-амино-1-метилксантина в ДМФА приводило к замещению по 7 и 9 положению, с преобладанием N-7 замещения. 7-Алkil-1-метилксантинны получали обработкой 3-амино-7-алkil-3-метилксантинов азотистой кислотой [43] (схема 1.14).

Схема 1.14



Алкилирование ксантинов по 7 положению дигалогеналканами приводило к образованию 7-галогеналкилксантинов [33, 98, 107, 125, 145, 149]. В подщелоченном ДМФА алкилирование теофиллина дибромэтаном приводит к частичному замещению галогена на ОН группу [14].

Реакцией 8-(1-гидроксибензил)теофиллина с 1-бром-3-хлорпропаном в пропан-2-оне с карбонатом калия и бромидом тетраэтиламмония получили 8-(1-гидроксибензил)-7-(3-хлорпропил)теофиллин, алкилированием 1,2-дибромэтаном в аналогичных условиях получили 1,3-диметил-9-фенил-6,7-дигидро[1,4]оксаино[3,4-f]ксантин [102].

Реакциями 1,3-дизамещенных и 3-замещенных ксантинов с галогенспиртами и галогенкетонами [54,132] получили обладающие

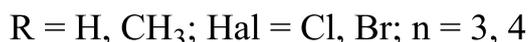
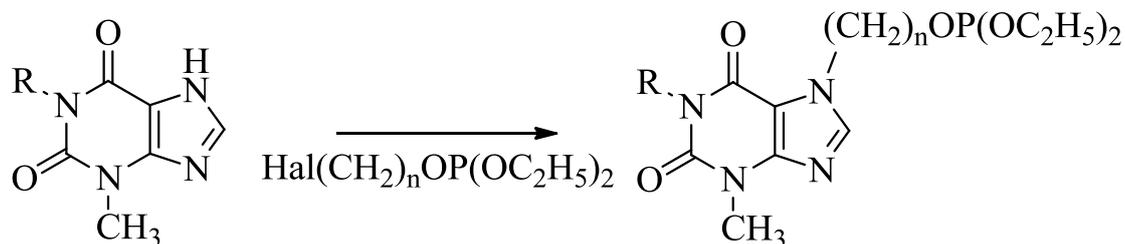
биологической активностью ксантины. В этих реакциях положение 8 было замещено.

Если 8 положене ксантинов свободно, то с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями они дают имидазо[1,2-*f*]- и тиазоло[2,3-*f*]ксантины [60,54].

Ксантин при взаимодействии с хлоруксусной кислотой образовывал смесь изомеров. Замещение произошло по 7 и 9 положению, что связано с таутомерной изомерией ксантина [133]. Алкилирование этиловым эфиром хлоруксусной кислоты или  $\gamma$ -хлормасляной кислоты 8-бром-1,3-диметилксантина приводит только к 7-замещенным производным[93].

Алкилирование 3-метилксантина диэтил-3-бромпропилфосфонатом также дает только диэтил-3-(3-метилксантинил-7)пропилфосфонат. Реакцию проводили в ДМФА с карбонатом калия при 90°C. 4-(Теофиллинил-7)бутилфосфоновую кислоту получали в аналогичных условиях [92] (схема 1.15).

Схема 1.15

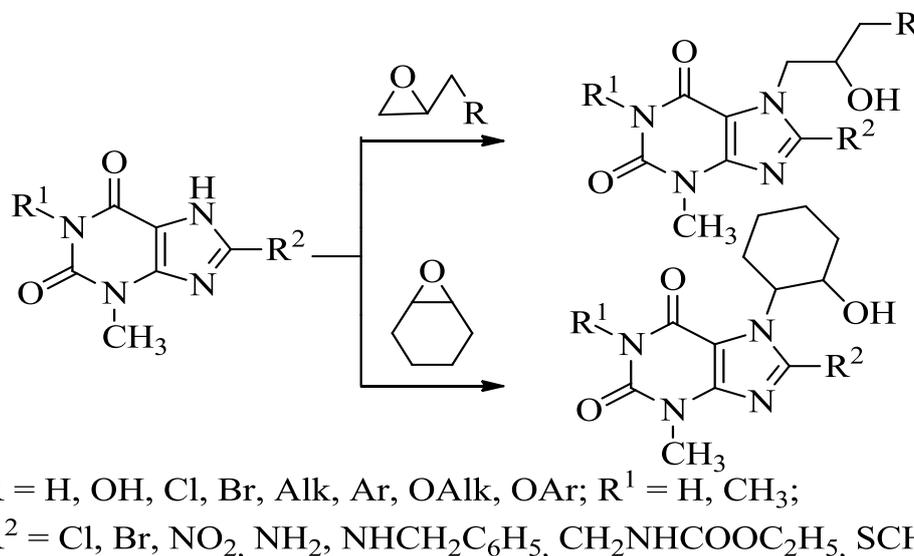


В качестве алкилирующего агента также был использован диметилсульфат. Так, метилированием 8-аллилтеофиллина диметилсульфатом получали 8-аллилкофеин. Взаимодействие проводили в древесном спирте с едким кали [169]. Алкилирование 3-метилксантина диметилсульфатом в сульфолане приводит к образованию теобромина с высоким выходом [185].

Эпоксиды также способны вступать в реакции N-7 замещения. Взаимодействием 3-метил- и 1,3-диметилксантинов с эпоксидами в присутствии каталитических количеств оснований получены 7-(2-гидроксиалкил)ксантины [184] (схема 1.16). Наличие в 8 положении ксантинового цикла галогена дает возможность замкнуть цикл в присутствии избытка оснований и получить

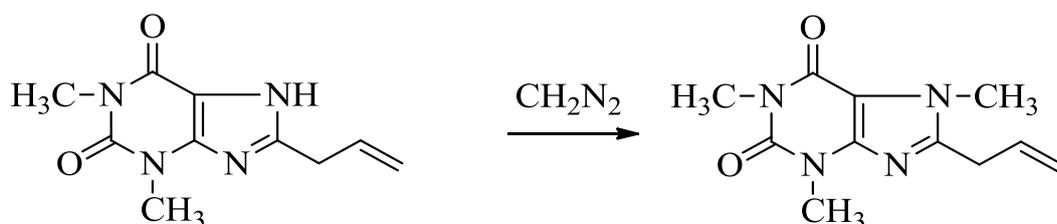
конденсированные 2,3-дигидрооксазоло[2,3-*f*]ксантины[65]. Реакцией 8-бром-3-метилксантина с эпоксидами получены соответствующие спирты [182]

Схема 1.16



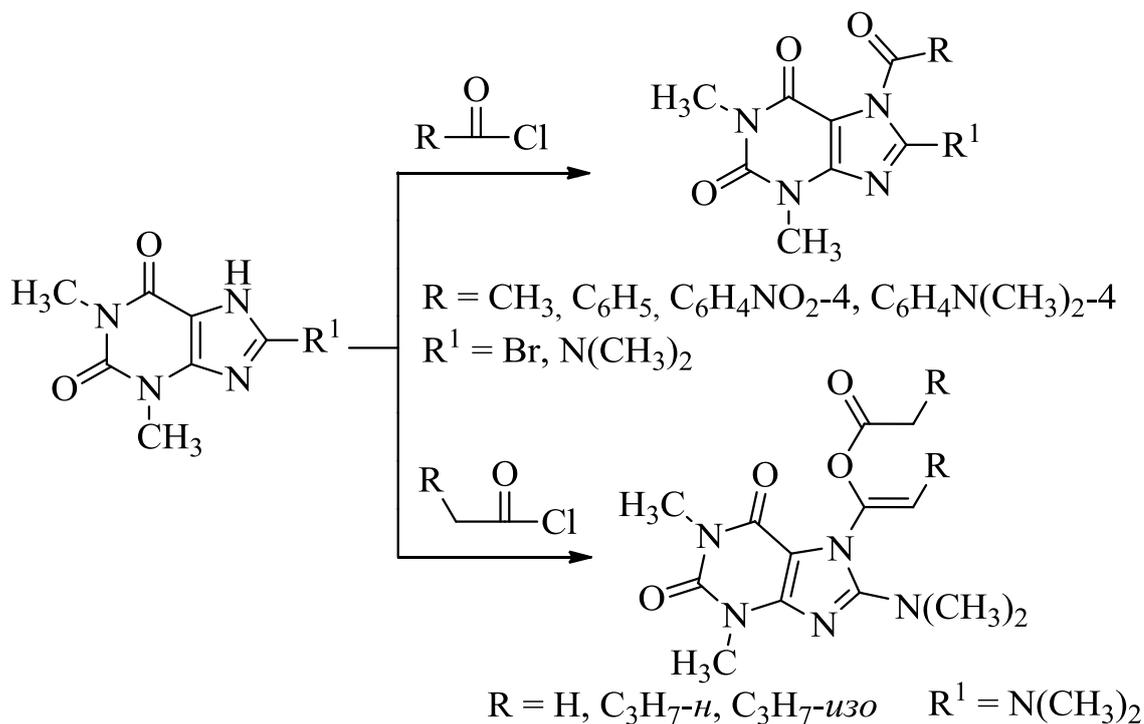
Метилированием 8-аллилтеофиллина диазометаном в эфире с выходом 58% получен 8-аллилкофеин [169] (схема 1.17).

Схема 1.17



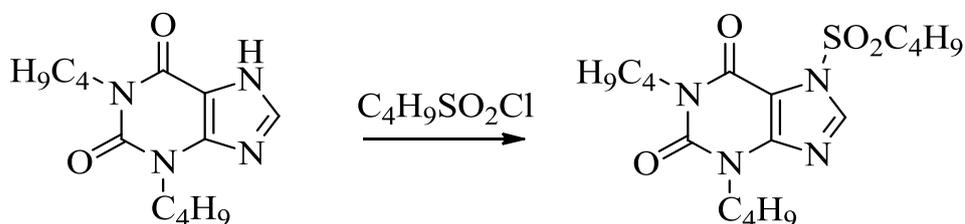
1,3-Дизамещенные ксантинил-7-рибозиды получены реакцией гликозилирования по положению 7 соответствующих ксантинов [165].

Ацилированием 8-замещенных теофиллинов хлорангидами карбоновых кислот синтезировали 8-замещенные 7-ацилтеофиллины (схема 1.18).



Ацилированием 1,3-дибутилксантина хлорангидридом бутилсульфокислоты синтезировали 7-бутилсульфонил-1,3-дибутилксантин [161] (схема 1.19).

Схема 1.19



Реакцией калиевой соли 3-метилксантина с 1-(4-тозилоксибутил)-4-(дифенилметил)пиперазином в среде ДМФА синтезировали 7-{4-[(4-дифенилметил)пиперазино]бутил}-3-метилксантин [33].

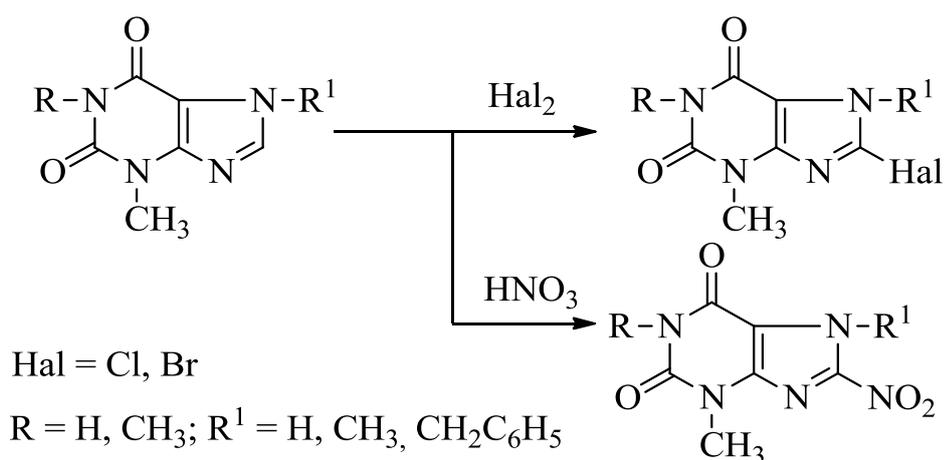
Взаимодействием промежуточных 7-галогеналкилксантинов с нуклеофилами различной природы получены 7-замещенные ксантины, некоторые из которых обладают высокой биологической активностью [33, 107, 125, 145, 149].

## 1.4. Синтез производных ксантина реакциями по положению 8

Наиболее подробно изучены реакции галогенирования с последующим замещением нуклеофилами, что приводит к широкому ряду 8-замещенных ксантинов.

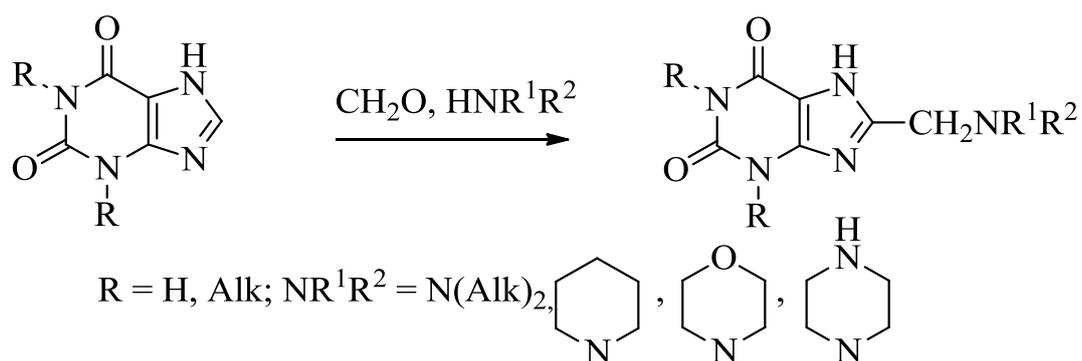
Хлорируя ксантины хлором или сульфурилхлоридом получены 8-хлорксантины [34,154]. В качестве галогена отлично подходит и бром. Бромирование молекулярным бромом или броматом калия в присутствии бромистоводородной кислоты приводит к 8-бромксантинам [45]. 8-Хлорксантины также получены кипячением 8-нитропроизводных с концентрированной соляной кислотой. 8-Нитроксантины получены прямым нитрованием ксантина азотной кислотой (схема 1.20).

Схема 1.20

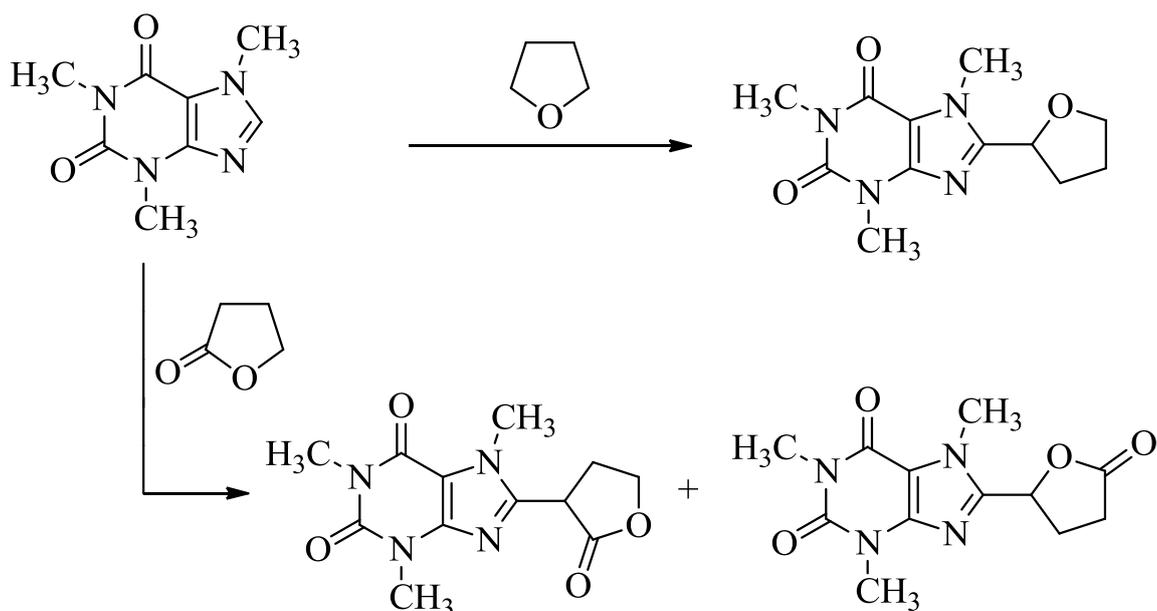


Заменив бром на меркапто-группу в ксанине удалось используя в качестве реактива тиомочевину [54].

Для получения 8-аминометилзамещенных ксантинов нагревали 7,8-незамещенные ксантины с метаналем и соответствующим амином в автоклаве [68] (схема 1.21).

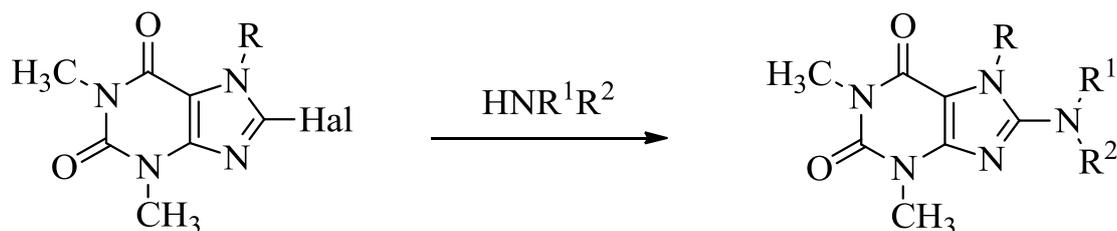


Реакцией кофеина с  $\gamma$ -бутиролактоном в инертной атмосфере получены 8-(2-оксо- и 8-(5-оксотетрагидрофурил-2)кофеин в соотношении 2:1 с суммарным выходом 75%. В аналогичных условиях взаимодействием с тетрагидрофураном с выходом 85% получен 8-(тетрагидрофурил-2)кофеин [189] (схема 1.22).

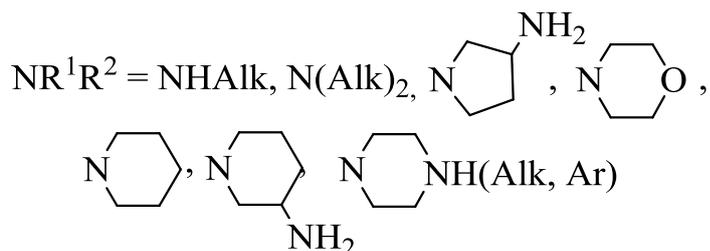


Подвижность галогена в положении 8 дает возможность его замещения на остаток аминов. Реакции замещения проводили при нагревании в воде, органических растворителях, среде самого амина. Реакции с летучими аминами проводили в герметичных сосудах [57,63, 67, 147, 135, 138, 139, 156, 158, 162, 164, 184] (схема 1.23).

Схема 1.23



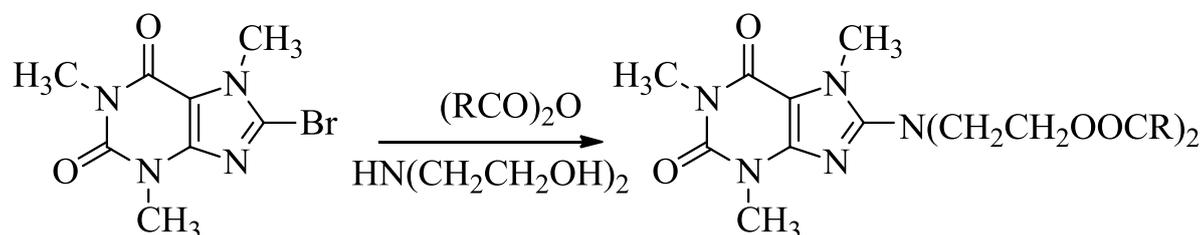
R = Alk, CH<sub>2</sub>COAlk, CH<sub>2</sub>COAr, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN



Перед реакцией с 3-аминопирролидином, 3-аминопиперидином и *цис*-гексагидропирроло[3,4-*b*]пирролом аминогруппу защищали используя *трет*-бутоксикарбонильную или фталимидную [142] защитные группы. Удаляли защитные группы действием сильных кислот в безводной среде после нуклеофильного замещения [147, 157, 159, 160, 161, 163, 164].

При взаимодействии кофеина с диэтаноламином в присутствии ангидридов карбоновых кислот происходит одновременно и замещение и этерификация [62] (схема 1.24).

Схема 1.24



R = Alk, Ar

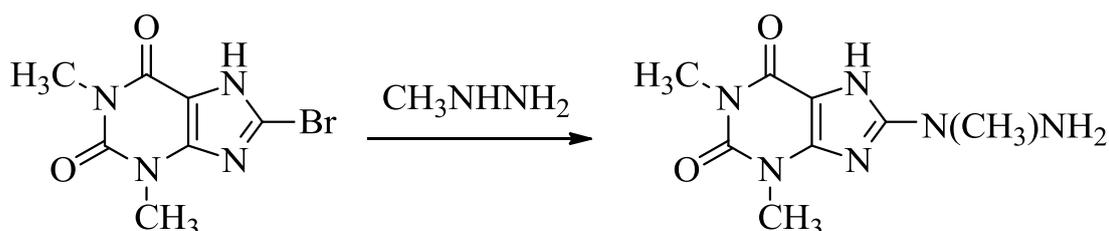
8-Бром-7-(2,3-эпителипропил)ксантины, взаимодействуя различными аминами, раскрывают тирановый цикл и в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки образуются 2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантины [83].

Наличие кислотного водорода в положении 7 препятствует замещению брома в 8 положении на амин, даже в достаточно жестких условиях, образуя аммониевые соли [44].

Расширяет синтетические возможности введение в 8-е положение остатка гидразина. Реакции замещения галогенов гидразином и его производными проводили прямым взаимодействием галогенксантина и гидразинпроизводного [56, 178,58].

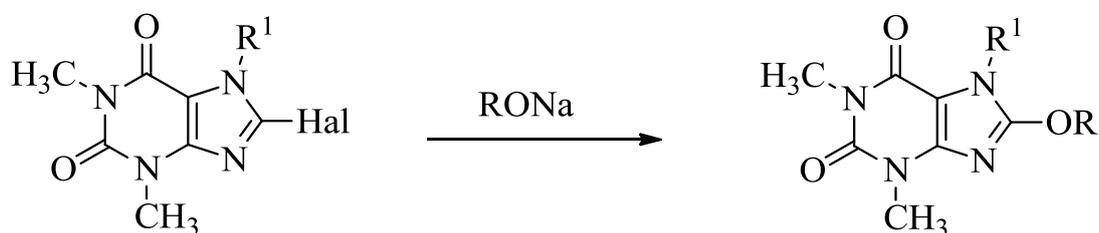
Реакцией 7-незамещенного 8-бромтеофиллина с метилгидразином получили 8-(1-метилгидразино)теофиллин [28] (схема 1.25). Видимо, кислотность по положению 7 компенсируется наличием в молекуле метилгидразина двух нуклеофильных центров.

Схема 1.25



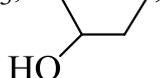
7-Замещенные 8-алкокоситеофиллины получены взаимодействием 7-замещенных 8-галогентеофиллинов с алкоголями щелочных металлов [23,83,93] (схема 1.26).

Схема 1.26



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7\text{-н}, \text{C}_3\text{H}_7\text{-изо}, \text{C}_4\text{H}_9\text{-н}, \text{C}_4\text{H}_9\text{-изо}$

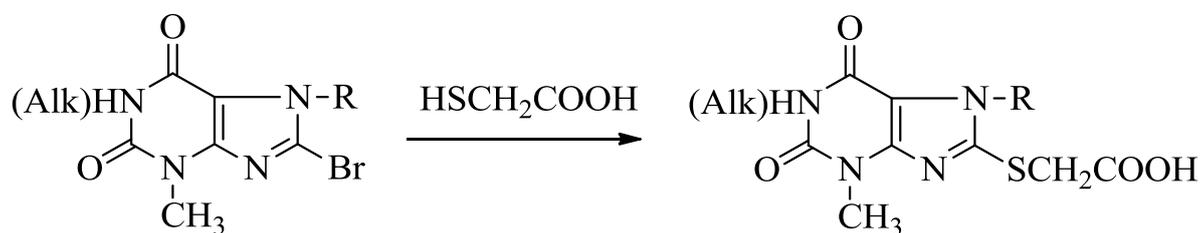
$R^1 = \text{CH}_3, \text{—} \langle \text{cyclohexane ring with OH} \rangle \text{—}; \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$



Изучено нуклеофильное замещение различных 8-бромксантинов 2-меркаптоацетатом(схема 1.27).

Из 7-алкил-8-бром-3-метилксантинов с меркаптоацетатом получали (7-алкил-3-метилксантинил-8-тио)уксусные кислоты [137].

Схема 1.27

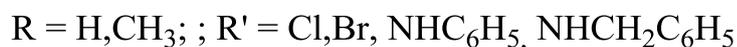
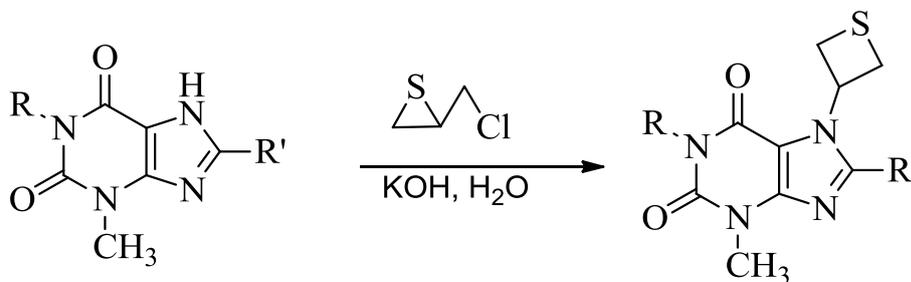


Взаимодействием 1,3,7-тризамещенных 8-бромксантинов с аминоалкилмеркаптанами синтезировали 1,3,7-тризамещенные 8-(аминоалкилсульфанил)ксантины [146]. Реакцию проводили в среде ДМФА, аминоалкилмеркаптаны вводили в виде гидрохлоридов.

### 1.5. Синтез тиетансодержащих производных ксантина

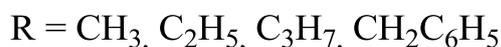
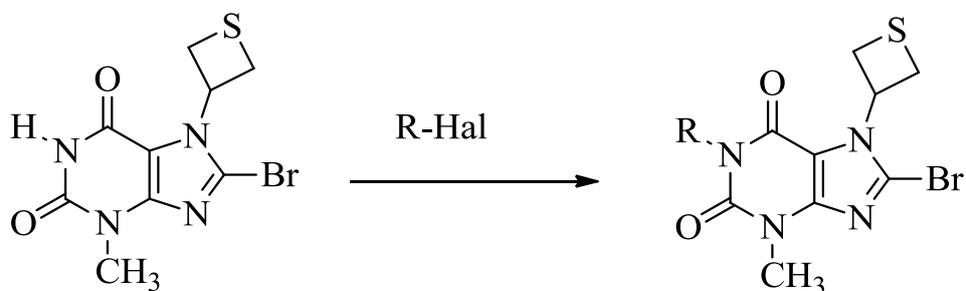
Производные ксантина, содержащие тиетановый цикл, впервые синтезированы реакцией 8-замещенных ксантинов с 2-хлорметилтиираном в присутствии щелочи в результате тиран-тиетановой перегруппировки. Получены 8-галоген- и 8-аминозамещенные 7-(тиетанил-3)ксантины с выходом 28-44% (схема 1.28) [77].

Схема 1.28



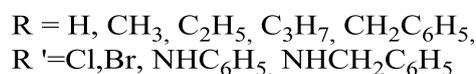
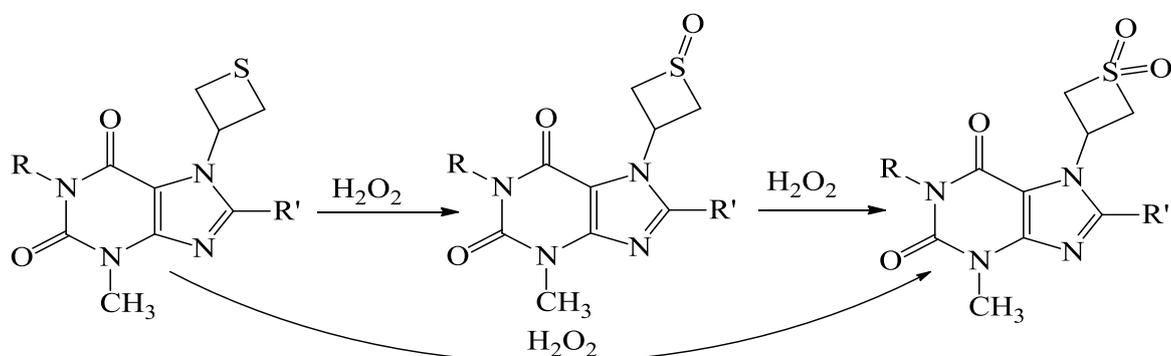
При алкилировании 1-незамещенного 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина галогеналканами в среде ДМФА тиетановый цикл сохраняется. В результате реакции образуются 1-алкилзамещенные тиетанилксантины с выходом 78-95%(схема 1.29)[75].

Схема 1.29



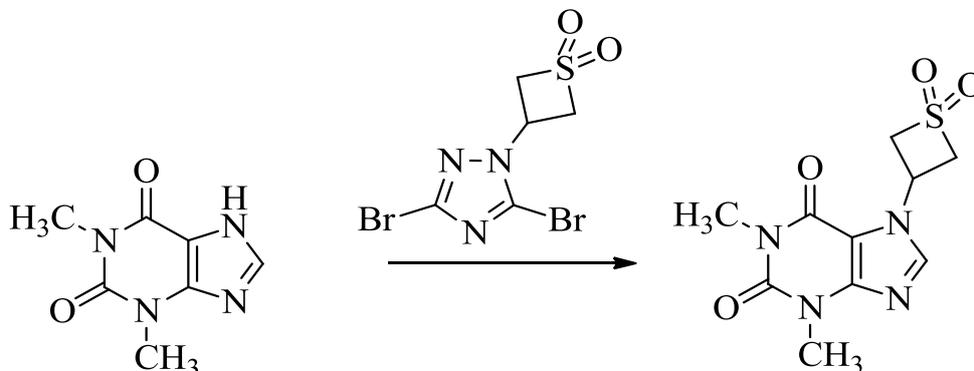
Окисление 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов пергидролем в ЛУК (ледяная уксусная кислота), в зависимости от избытка окислителя и температуры реакционной среды, приводит к образованию производных ксантина, содержащих 1,1-диоксо-тиетановый и 1-оксо-тиетановый цикл. 1-Алкил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантины образуются при нагревании и большом, до 10 крат, избытке окислителя с выходом 49-87%. 1-Алкил-8-бром-3-метил-7-(1-оксо-тиетанил-3)ксантины – при небольшом, до 2 крат, избытке окислителя при температуре не выше комнатной с выходом 47-56%(схема 1.30) [50, 48, 175]..

Схема 1.30



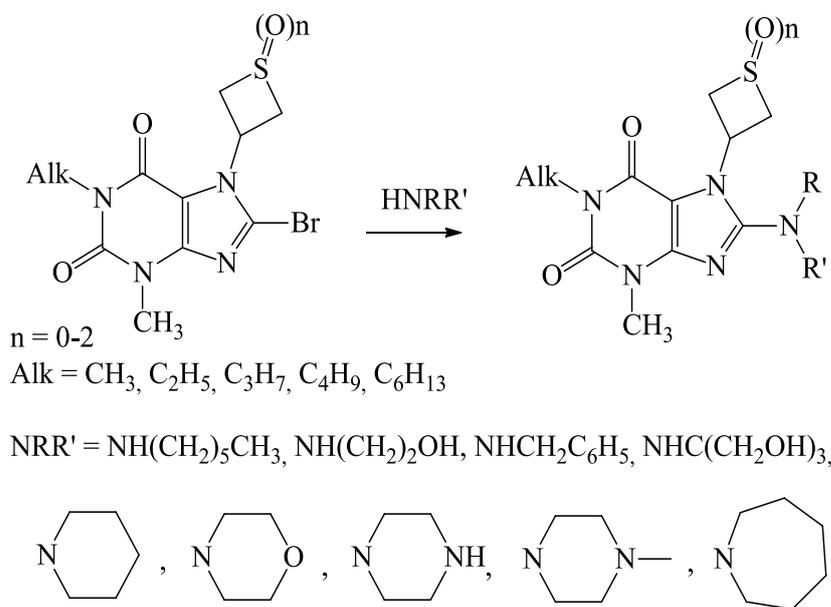
Диоксотетановый цикл также можно ввести реакцией диоксотетанилирования 7-незамещенных ксантинов (схема 1.31) [26, 124]

Схема 1.31

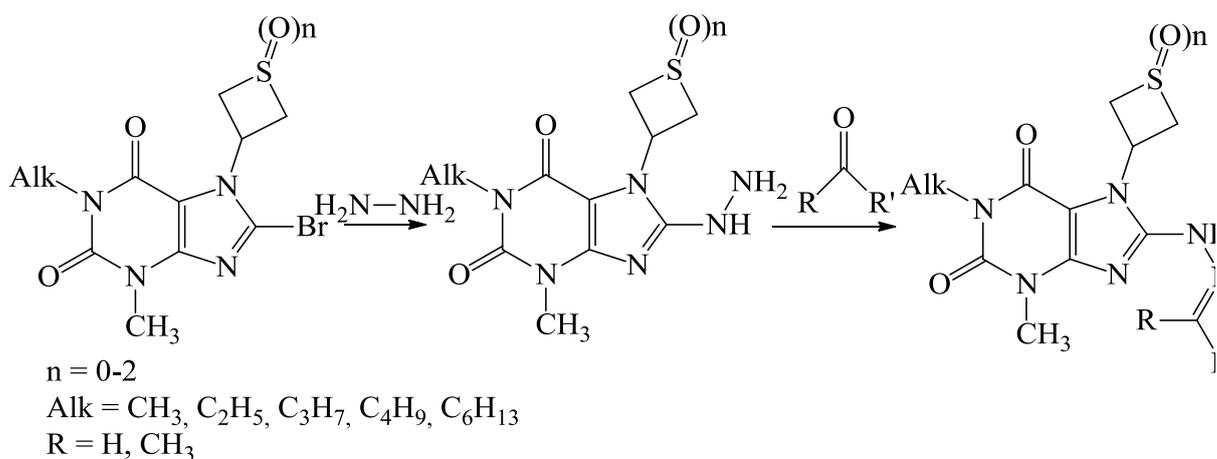


Тиетансодержащие 8-бромксантины, взаимодействуя с аминами, сохраняют тиетановый цикл. Образуются 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (схема 1.32) с выходом 14-87% [20, 23, 48, 64, 83, 87, 137,175].

Схема 1.32



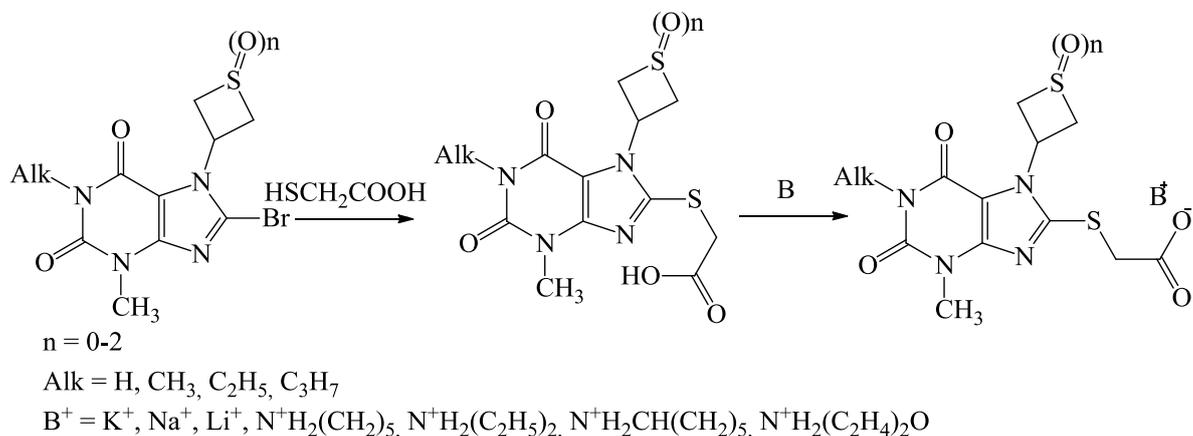
Тиетансодержащие 1-алкил-8-бром-3-метилксантины, реагируя с гидразином в среде этилового спирта, также нуклеофильно замещают атом брома. Получены 8-гидразинотиетанилксантины (схема 1.33). При взаимодействии полученных гидразинов с карбонильными соединениями синтезированы тиетансодержащие 8-арилилиденгидразино-1-алкил-3-метилксантины с выходом 52-89% [55, 88, 89].



8-Бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинины, реагируя с тиогликолевой кислотой, образуют тиетансодержащие 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусные кислоты с выходом 45-84%. Соли 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот получены взаимодействием кислоты с аминами в среде пропан-2-она с выходом 51-99% (схема 1.34) [52].

7-(Тиетанил-3)-, 7-(1-оксотииетанил-3) и 7-(1,1-диоксотииетанил-3)замещенные 2-(3-метил-1-этилксантинил-8-тио)уксусные кислоты были получены из тиетансодержащих 8-бромксантинов с выходами 76-96%. Из полученных кислот взаимодействием с циклогексиламином, морфолином и гидроксидом натрия получены водорастворимые соли с выходом от 50% до 98%. [79,174]

Схема 1.34

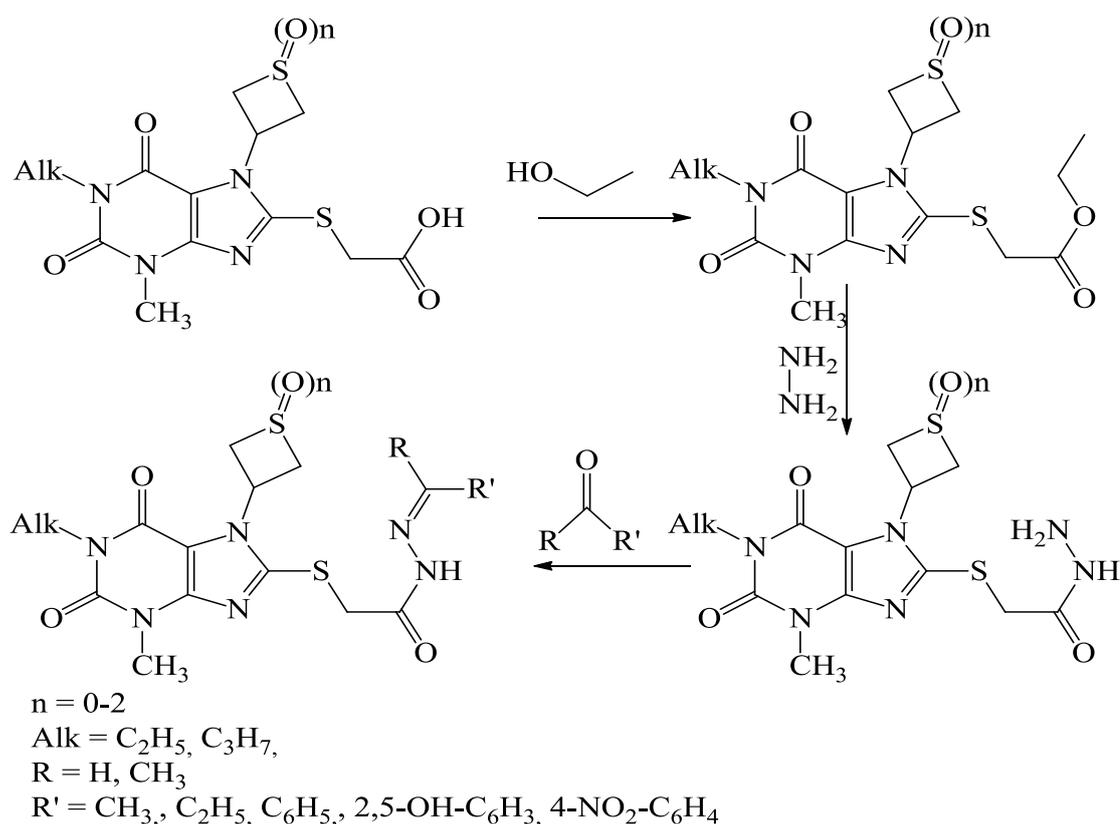


Аналогично были получены 2-[3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусная кислота и ее соли [53], 7-(1-оксотиеганил-3)- и 7-(1,1-диоксотиеганил-3)- 2-[3-метил-1-пропилксантинирил-8-тио]уксусные кислоты и их соли [79,98,21,83, 80].

Реакцией 1-*n*-пропил и 1-этилзамещенных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусных кислот с этиловым спиртом, в присутствии водотнимающего агента, получены этиловые эфиры соответствующих кислот с выходом 69% [17,32]. Использование тионилхлорида вместо 98-ми процентной серной кислоты улучшило выход эфира с 69 до 85% [50]. Гидразиды этих кислот были получены реакцией их эфиров с гидразин-гидратом в мольном соотношении 1:3 с выходом 81-89% (схема 1.35).

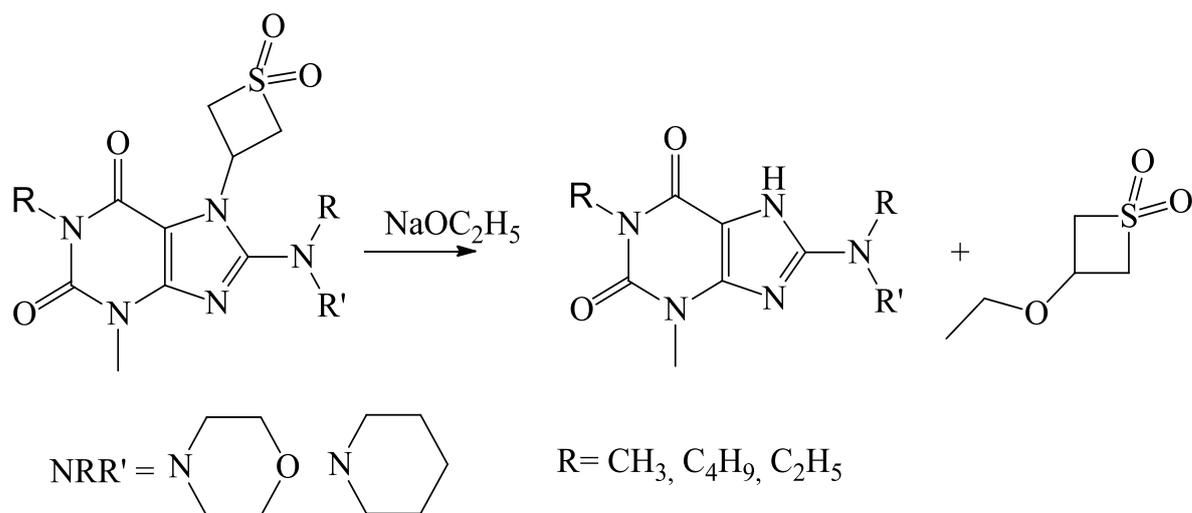
2-[3-Метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]илиденацетогидразиды получали реакцией конденсации гидразида с карбонильными соединениями, получены илиденгидразиды с выходами 55-65% для 1-пропилзамещенных и 39-82% для 1-этилзамещенных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]илиденацетогидразидов (схема 1.35) [17, 32].

Схема 1.35



При взаимодействии 8-аминозамещенных 1-алкил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)-3-метилксантинов с алкоголями натрия впервые обнаружено элиминирование диоксоэтанонного цикла с образованием 7-незамещенных 8-амино-1-алкил-3-метилксантинов и 3-алкокси-1,1-диоксоэтанон. Диоксоэтанонный цикл в этом случае можно рассматривать как защитную группу для синтеза 7-незамещенных ксантинов (схема 1.36)[27, 49, 82, 123].

Схема 1.36



### 1.6. Биологическая активность производных ксантина

В наибольшей степени биологическая активность производных ксантина обусловлена их способностью связываться с пуриновыми рецепторами, фосфодиэстеразами или кальциевыми каналами [104].

Аденозин – аминопроизводное пурина. Ксантин – тоже производное пуринового бицикла. Схожесть структур обуславливает действие производных ксантина на аденозиновые рецепторы. Так 7-рибозилксантины [169] селективны  $A_1$  рецепторам, 8-стирилксантины [77,88] - к  $A_{2\alpha}$ , 1-алкил- [91] и 1,3-диалкил-8-фенилксантины [94] - к  $A_{2\beta}$ . Известны ксантины, селективные и к  $A_3$  рецепторам [168].

Известна ингибирующая активность относительно фосфодиэстеразы 5 для 7-замещенных 3-алкил-1-метилксантинов [125,145,148], относительно

дипептидилпептидазы для 1,3,7-тризамещенных 8-пирролидино- и 8-пиперидиноксантинов [156].

Бронхолитическая активность известна для замещенных теофилинов [109], 1-алкилтеоброминов и 1,3,7-тризамещенных ксантина [42].

Антиаллергическая активность известна для 7-замещенных 3-метил-8-пиперазиноксантинов [67] и 8-аминометилзамещенных ксантинов, которые также влияют на мочевыводящую функцию почек [68].

Ряд производных ксантина проявляет противораковую активность [106,128], пропентоксифиллин подавляет рост глиобластомы [167]

Обнаружена корреляция между длиной алкильных заместителей и кардиотонической активностью: чем короче – тем активней [2].

Теобромин, содержащий замещенный 3-пропильный фрагмент, улучшает снабжение кислородом и защищает нервную ткань [188]. 1,3,7-Триметилксантин и 7-бензилтеофиллин, содержащие в положении 8 аминогруппу, уменьшают эмоциональное возбуждение и оказывают тимолептическое действие [95].

Противогрибковая и антибактериальная активность известна для производных 7-(4-гидрокси-3-нитробензил)теофиллина [104,119]. 7-Алкил-3-метил-8-нитроксантины способны обладать цитостатическими, микостатическими и фунгицидными свойствами [60].

Противошоковая активность известна для 1-алкокси- и 1-феноксипропил-3-метилксантинов [39].

Производные 7-(2-гидроксипропил)ксантина обладают диуретическим действием [61, 184].

8-Метоксипроизводные 1,3-диметилксантина обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием [96,93], изучена способность ксантинов понижать ПОЛ в условиях эмоционального стресса [90]

Бензилксантины проявляют гипогликемическую активность [24]

1,7-Диалкил-3-фенил- [154] и 7-алкилсульфонил-1,3-диалкилксантины при заболеваниях опорно-двигательного аппарата оказывают позитивный эффект [153].

Гипогликемическая активность известна для 7-(4-ацетоксибензил)ксантина [142].

Методом молекулярного моделирования изучена способность производных ксантина ингибировать серотониновые и дофаминовые рецепторы [98,95]

Изучены антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина [176, 8]. Показано, что в эксперименте подвешивания за хвост, принудительного плавания и открытого поля исследуемое вещество проявляло антидепрессивную активность, сравнимую с флуоксетином.

1-Замещенные производные 7-тиетанилксантина, обладают бронхолитическим, нейротропным и иммуностропным действием, оказывают влияние на активность микросомальных ферментов печени и на реологические свойства крови [10,24,56].

Некоторые 8-замещенные 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины оказывают влияние на систему гемостаза [40], 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины обладают антиагрегационной активностью [48].

Гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты проявляет выраженное антидепрессивное действие в концентрациях от 0.92 до 12 мг/кг массы тела животного. При повышении дозы наблюдается уменьшение антидепрессивного действия [70].

Соли различных тиетансодержащих 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислот проявляют антиагрегационную активность сравнимую с такими препаратами как эуфиллин, кофеин-бензоат натрия, однако в большей своей части значительно уступают по антиагрегационной активности пентоксифиллину, а по антикоагуляционной - гепарину [174,36]. Несмотря на это исследуемые вещества оказывают антиагрегационное действие при коллаген-индуцированной агрегации.

Соли 2-[3-метил-1-*n*-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, как и 1-этилзамещенные, влияют на систему гемостаза. Большинство солей обладает слабо выраженным антиагрегантным действием, сравнимым с эуфиллином [53, 74]. Циклогексиламмониевая и бензиламмониевая соли проявляют выраженное

проагрегантное действие, превышающее действие этамзалата в той же концентрации. Также было исследовано их влияние на спонтанную агрегацию, и подтверждено, что при использовании изучаемых солей не наблюдалось спонтанной агрегации, что способствует предотвращению тромбообразования [66, 84].

Соли тиетансодержащих (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, оказывают как проагрегантное действие, так и антиагрегантное, причем при коллаген-индуцированной агрегации активность ряда солей выше активности препаратов сравнения [35, 37, 52].

Для солей производных 7-тиетанилксантина, обнаружено, что многие из них проявляют антиагрегационную активность, превышающую ацетилсалициловую кислоту и кофеин-бензоат натрия [7, 38]

Циклогексиламмониевые соли различных тиетансодержащих 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот проявляют выраженную антиагрегационную активность. В наибольшей степени активна соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты [97, 6, 46, 69, 86]. Циклогексиламмониевые соли тиетансодержащих 2-[3-метил-1-*n*-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот проявляют как антиагрегационную, так и проагрегационную активность [85, 84]

7(2-Гидроксипропил)-8-замещенные ксантины, обладают выраженной гемореологической активностью [41]. 8-Аминозамещенные 7-(1,1-диоксоетиетанил-3) [48, 176], 7-(1-оксоетиетанил-3) [175] и 7-(тиетанил-3)ксантины [51] обладают антиагрегационной активностью. Наиболее активны циклогексиламинозамещенные ксантины [5, 15]

Изучена противомикробная активность 8-арилилиденгидразиномзамещенных 7-(тиетанил-3)-, 7-(1-оксоетиетанил-3)- и 7-(1,1-диоксоетиетанил-3)-1-*n*-бутил-3-метилксантинов. Установлено, что синтезированные соединения обладают слабой антимикробной активностью [55].

Производные ксантина проявляют и другие виды активности [129,110,183,180,178,128,181,193].

Таким образом, к настоящему времени разработаны методы синтеза производных ксантина реакциями замещения по положениям 1, 3, 7 и 8, исследованы биологические свойства замещенных ксантинов. Известно, что заместитель в положении 1 может повлиять на биологическую активность. Из производных тиетанилксантина достаточно глубоко изучены 1-метил-, -этил-, и пропил-7-(тиетанил-3)ксантины и (ксантинил-8-тио)уксусные кислоты на их основе. Остаются неизученными потенциально биологически активные производные (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл в 7 положении гетероцикла.

## ГЛАВА 2

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (1-БЕНЗИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО)УКСУСНЫХ  
КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ (ОБСУЖДЕНИЕ  
РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Как показано в литературном обзоре, введение в ксантиновый бицикл различных заместителей по положению 1 влияет на спектр биологической активности.

Известно также, что эфиры гетероциклических карбоновых кислот, гидразиды и их илиденпроизводные способны проявлять различную биологическую активность, в том числе противотуберкулезную, противовоспалительную, психотропную [129].

Введение в ксантиновый бицикл бензильного радикала может увеличить его липофильность, что может благоприятно повлиять на биодоступность, а наличие сопряженной системы связей способно обеспечить дополнительное  $\pi$ -связывание в активном центре белка.

Ксантины, содержащие бензильный заместитель по разным положениям, обладают гипогликемическим действием и могут использоваться для лечения остеопороза[24, 39, 154].

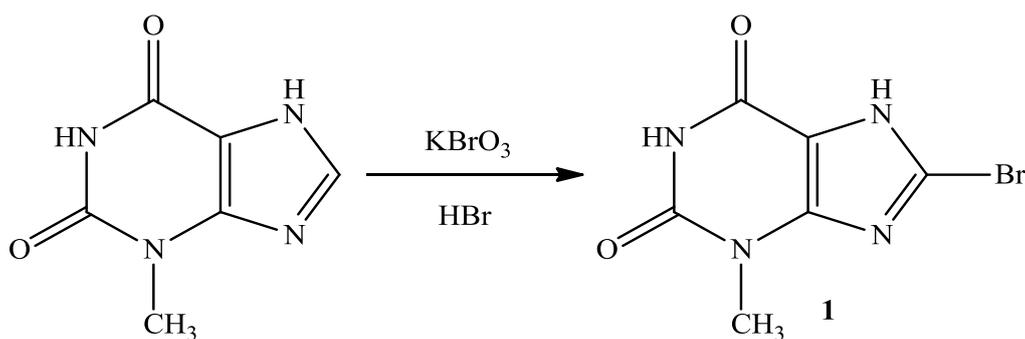
(1-Бензилксантинил-8-тио)уксусные кислоты, содержащие тиетановый цикл, их соли, эфиры, гидразиды и илиденгидразиды еще не изучены и потенциально могут обладать биологической активностью.

Далее описаны способы получения исходных 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл, а также (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, их солей, эфиров, гидразидов и илиденгидразидов.

## 2.1. Синтез 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл

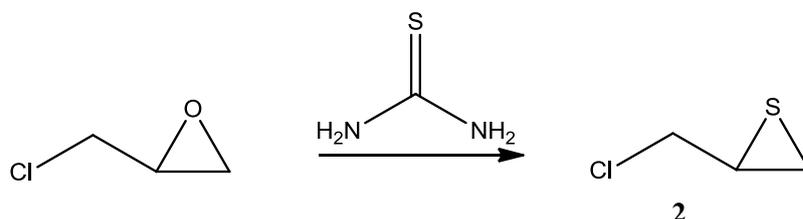
Бромирование 3-метилксантина броматом калия проводили в среде смеси ледяной уксусной и концентрированной бромистоводородной кислот. С выходом 90% синтезировали 8-бром-3-метилксантин (**1**) (схема 2.1) [45].

Схема 2.1



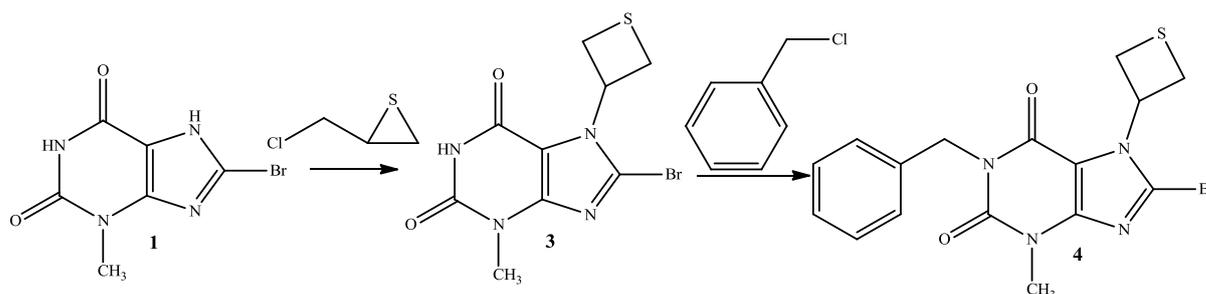
Реакцией 2-хлорметилоксирана с тиомочевинной в среде этилового спирта получали 2-хлорметилтииран **2** (схема 2. 2) [101]. Выход составил 40%.

Схема 2.2.



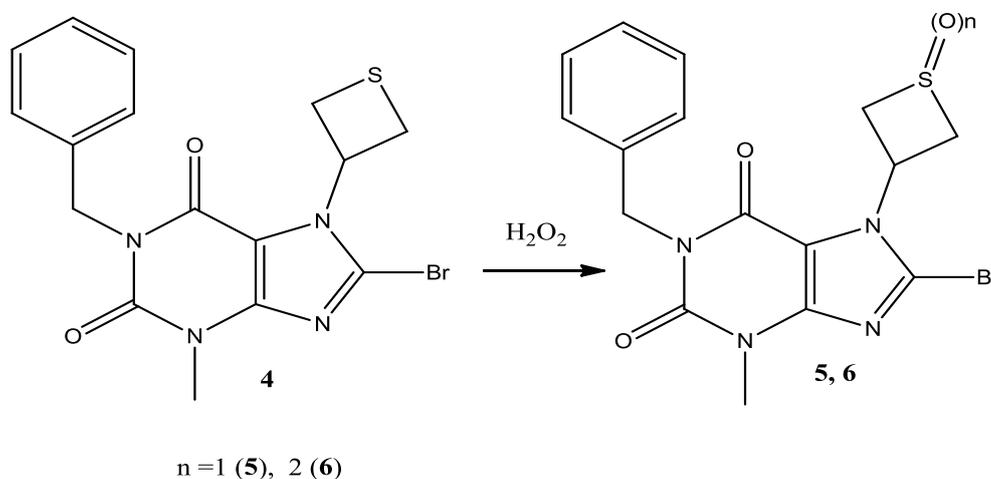
Реакцией 8-бром-3-метилксантина **1** с 2-хлорметилтиираном **2** в водном растворе гидроксида калия получен 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (**3**) (схема 2.3)[83]. Выход составил 52%.

Алкилированием 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина **3** бензилхлоридом в среде ДМФА получен 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин **4** (схема 2.3) Выход продукта составил 78%[76].



1-Бензил-8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантин **5** с выходом 52% получали окислением 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(тетанил-3)ксантина **4** пергидролем, взятым в избытке 1:2 в мольном соотношении, в среде ЛУК (схема 2.4) [76].

1-Бензил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин **6** получали окислением тетанового цикла в соединении **4** пергидролем, взятым в избытке 1:5 в мольном соотношении, в среде ЛУК [76] (схема 2.4).



Характеристики синтезированных 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов **4-6** соответствуют литературным данным, что позволяет использовать их в качестве исходных соединений для синтеза целевых продуктов.

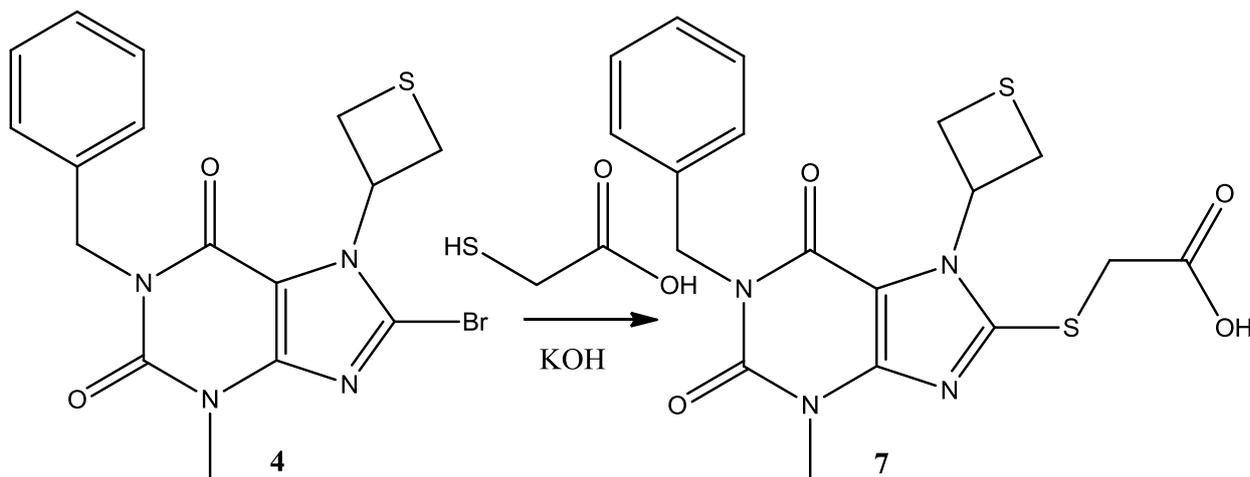
## 2.2. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

### 2.2.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей

2-[1-Бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**7**) получена аналогично 3-метил-1-*n*-пропилксантинил-8-тио)уксусной кислоте [80], реакцией 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина **4** с 2-меркаптоуксусной кислотой и едким кали в соотношении 1 : 2 : 3 в среде этилового спирта. После осаждения соляной кислотой выход продукта составил 90% [73](схема 2.5, табл.2.1).

Кислота **7** - белое мелкокристаллическое вещество, растворимое при высоких значениях рН и в апротонных растворителях различной полярности: хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании в пропан-2-оне и низших спиртах, нерастворимое в воде, растворах кислот, неполярных растворителях: бензол, гексан.

Схема 2.5



Отсутствие примеси исходного соединения в кислоте **7** подтверждено высокоэффективной жидкостной хроматографией (рис. 2.1). Время удерживания кислоты **7** в системе ацетонитрил-вода 1:1 составило 1.64 минуты, время удерживания соединения **4** – 3.33 минуты. Хроматографическая чистота – 100%. Такая чистота позволяет использовать кислоту **7** для синтеза ее производных без

дополнительной очистки.

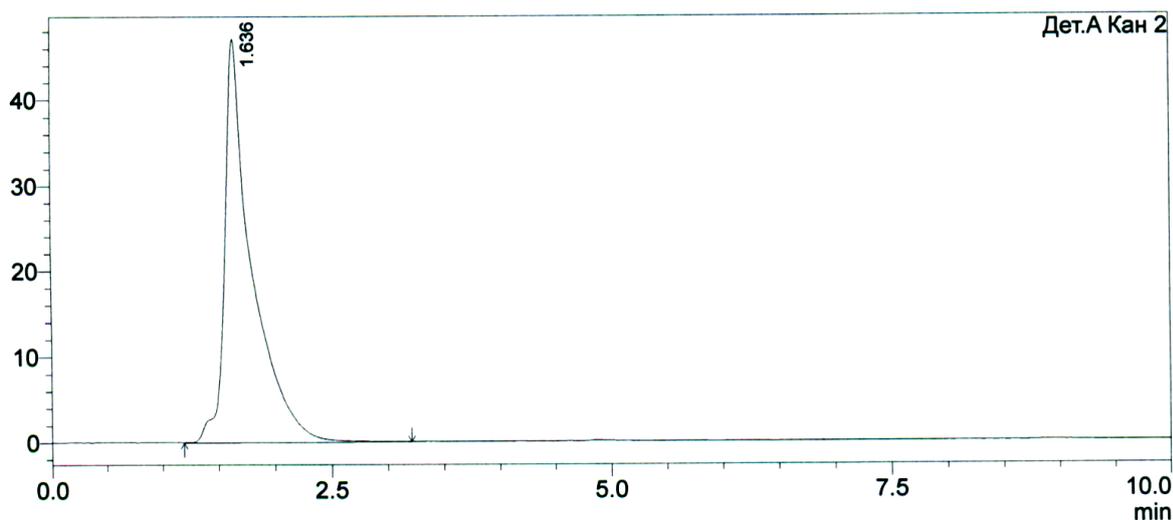


Рис. 2.1. Хроматограмма кислоты **7**.

Строение кислоты **7** подтверждено методами ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии (табл.2.2-2.4).

В ИК спектре кислоты **7** в отличие от исходного **4** наблюдаются: широкая полоса поглощения в интервале 2800-2300 см<sup>-1</sup>, узкая интенсивная полоса поглощения при 1742 см<sup>-1</sup>, соответствующие ассоциированным валентным O-H колебаниям и валентным C=O колебаниям, подтверждающие наличие в молекуле карбоксильной группы (рис. 2.2).

Спектр протонного ядерного магнитного резонанса кислоты **7** снят в дейтерированном трихлорметане (CDCl<sub>3</sub>) и в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-*d*<sub>6</sub>). В спектре, снятом в CDCl<sub>3</sub>, содержатся сигналы протонов в виде мультиплетов при 3.30-3.34 м.д. и 4.34-4.38 м.д., относящиеся к двум S(CH)<sub>2</sub> группам, интенсивностью 2H и мультиплет при 5.91-5.99 м.д., относящийся к 7-CH группе, интенсивностью 1H, что подтверждает сохранение титанового цикла. Синглет протонов метильного заместителя проявляется при 3.50 м.д., синглет SCH<sub>2</sub> протонов остатка 2-меркаптоуксусной кислоты - при 4.03 м.д., синглет CH<sub>2</sub> протонов бензильного заместителя - при 5.24 м.д. Протоны бензольного кольца проявляются при 7.23-7.51 м.д. в виде комплекса сигналов, разделенных на 2 части, интенсивностью 2H и 3H.

В спектре кислоты **7**, снятом в DMSO-*d*<sub>6</sub>, наблюдается смещение всех сигналов в сильнополюсную область на 0.10-0.15 м.д., за исключением синглетов метиленовой группы остатка 2-меркаптоуксусной кислоты, также меняется структура комплекса сигналов протонов бензольного кольца - интервал уменьшается, соотношение интенсивности сигналов пяти протонов - 1:4 (рис. 2.2).

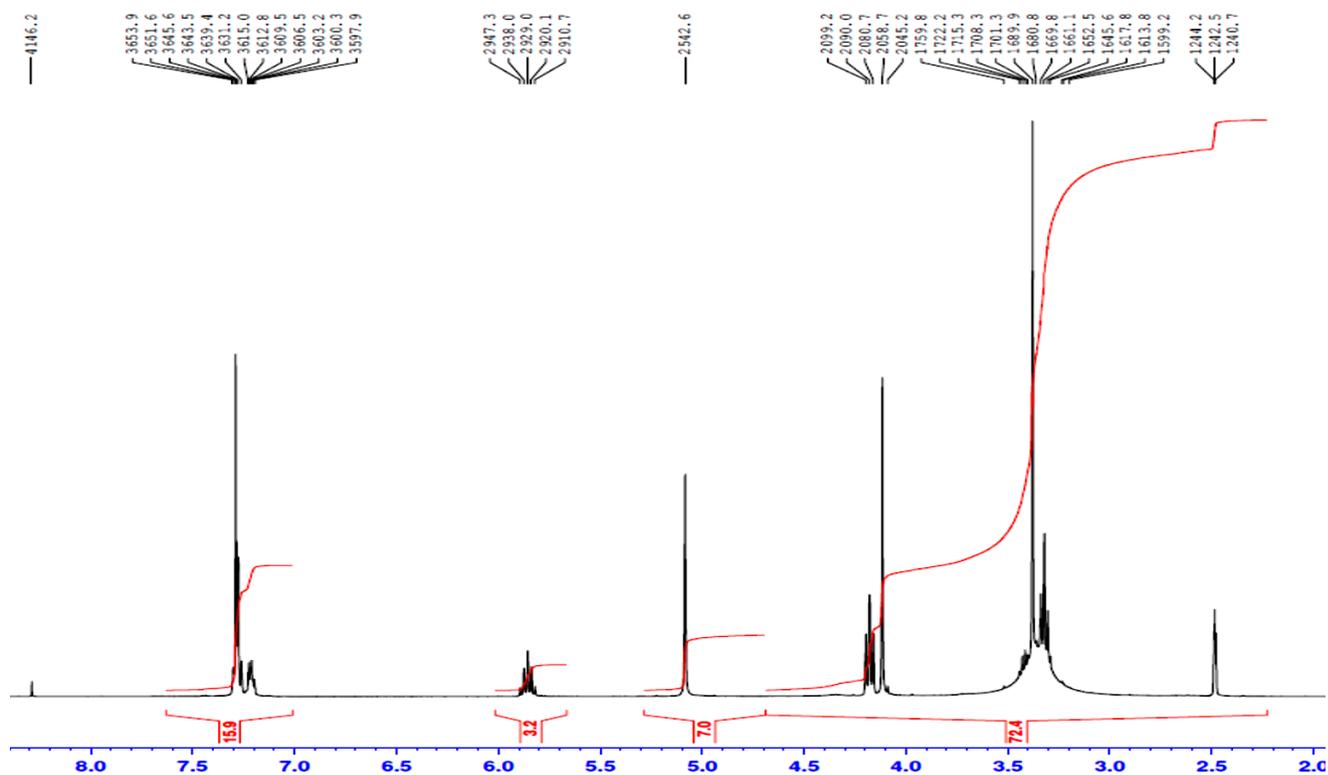


Рис. 2.2. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения **7**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

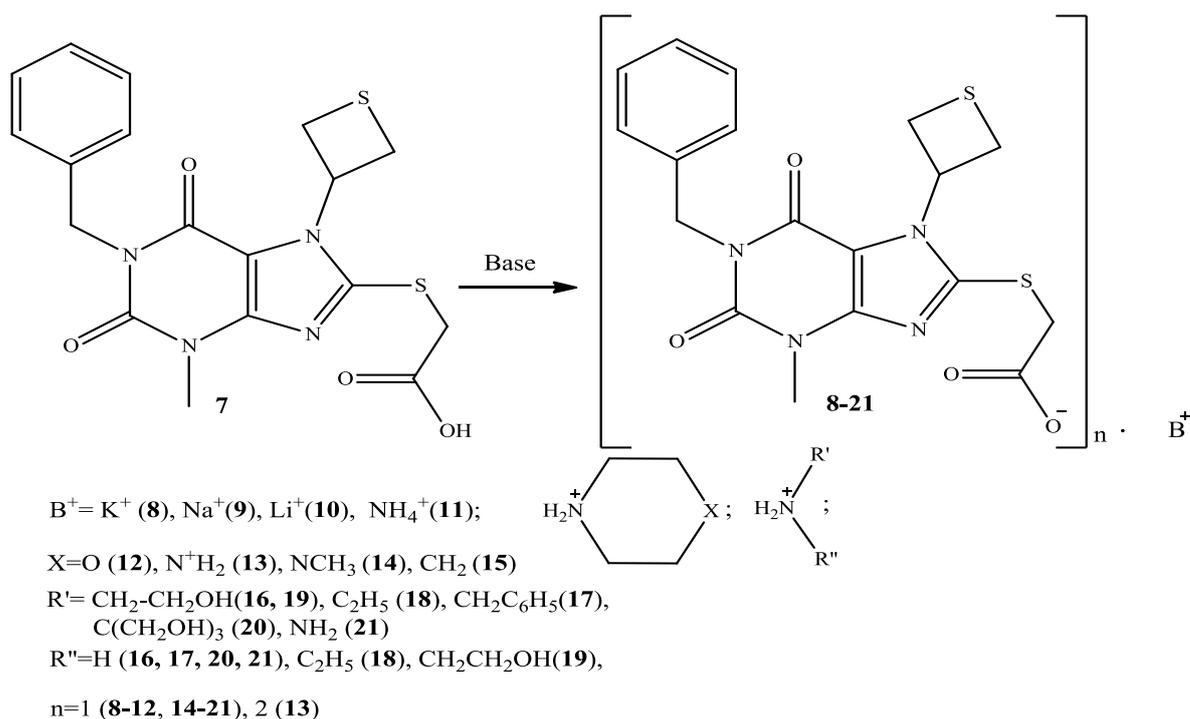
В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре кислоты **7** содержатся сигналы углеродов ксантинового бицикла, бензильного и метильного заместителей, сигналы при 34.71 и 51.36 м.д., подтверждающие сохранение тиетанового цикла, а также сигналы углеродов остатка 2-меркаптоуксусной кислоты при 35.18 м.д. и 169.26 м.д.

Получен ряд водорастворимых солей кислоты **7** (**8-21**) [78] (схема 2.6, табл. 2.1). Синтезировали добавлением раствора основания к раствору кислоты **7**. Выпавшие осадки отфильтровывали, если осадки не образовывались, растворители отгоняли (**10**, **14**, **21**), остаток затирали пропан-2-оном. В качестве растворителей для кислоты **7** использовали пропан-2-он (**8-20**) и этиловый спирт

(21), для оснований - вода(8-11), пропан-2-он(12-20) и этиловый спирт(21). Соли (8-21) получены с выходом 37-82%.

Соли **8-21** - белые кристаллические порошки. Растворяются в высокополярных растворителях: воде, ДМСО, ДМФА; при нагревании растворяются в слабополярных растворителях - низших спиртах, не растворяются в неполярных: бензоле, хлороформе, пропан-2-оне, гексане.

Схема 2.6



Структура полученных солей подтверждено данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии(табл 2.2- 2.4).

В ИК спектрах соединений **8-10** в области 2800-3300 см<sup>-1</sup> отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний О-Н связи (рис.2.3). Образование аммониевых солей подтверждается полосами поглощения валентных колебаний N<sup>+</sup>H связи в ИК спектрах солей **11-21**.

Для всех солей **8-21** в отличие от кислоты **7** характерно смещение сигнала карбоксильной С=О группы в более низкочастотную область: с 1742 см<sup>-1</sup> до 1693-1709 см<sup>-1</sup>.

ЯМР<sup>1</sup>H-спектры солей **8-11** содержат характерные сигналы протонов остатка кислоты **7** со смещенным в сильнополюную область сигналом протонов

SCH<sub>2</sub> группы с 4.11 м.д. до 3.81-3.97 м.д.

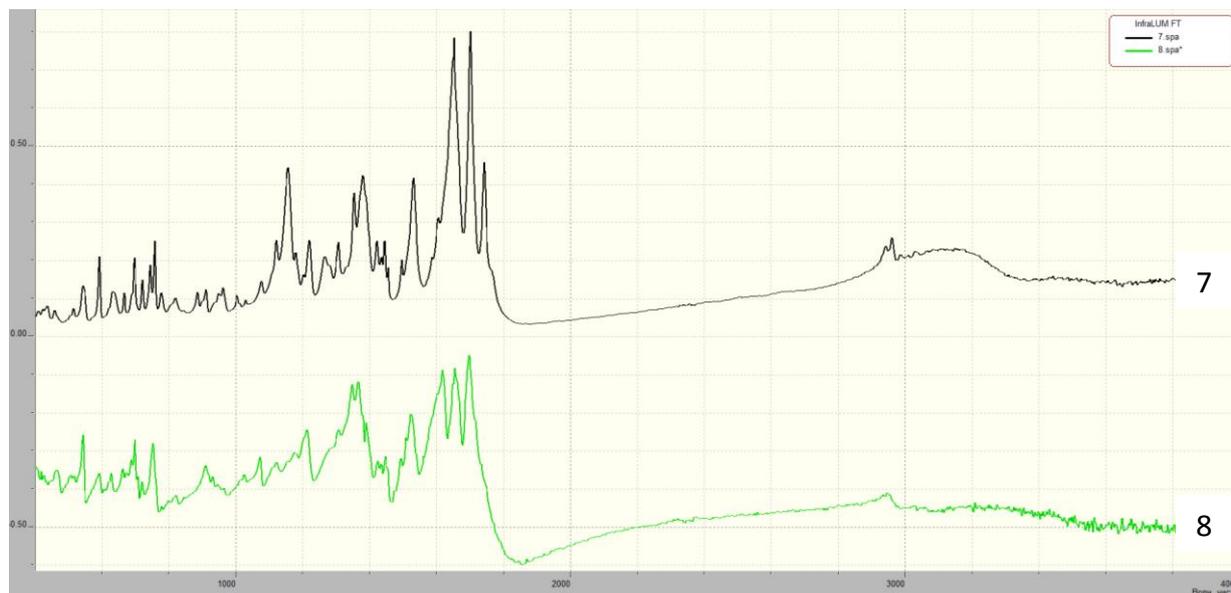


Рис. 2.3. ИК спектры кислоты **7** и соли **8**

Спектры протонного магнитного резонанса солей **12**, **15-21** содержат характерные сигналы протонов остатков аминов и кислоты **7** в соотношении 1:1.

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре пиперазиниевой соли (**13**) сигналы протонов пиперазин-катиона проявлены в виде единственного синглета интенсивностью 8H при 2.90 м.д., в сравнении с сигналом SCH<sub>2</sub> группы интенсивностью 4H при 3.97 м.д., что говорит об образовании соли по обоим атомам азота (рис. 2.4).

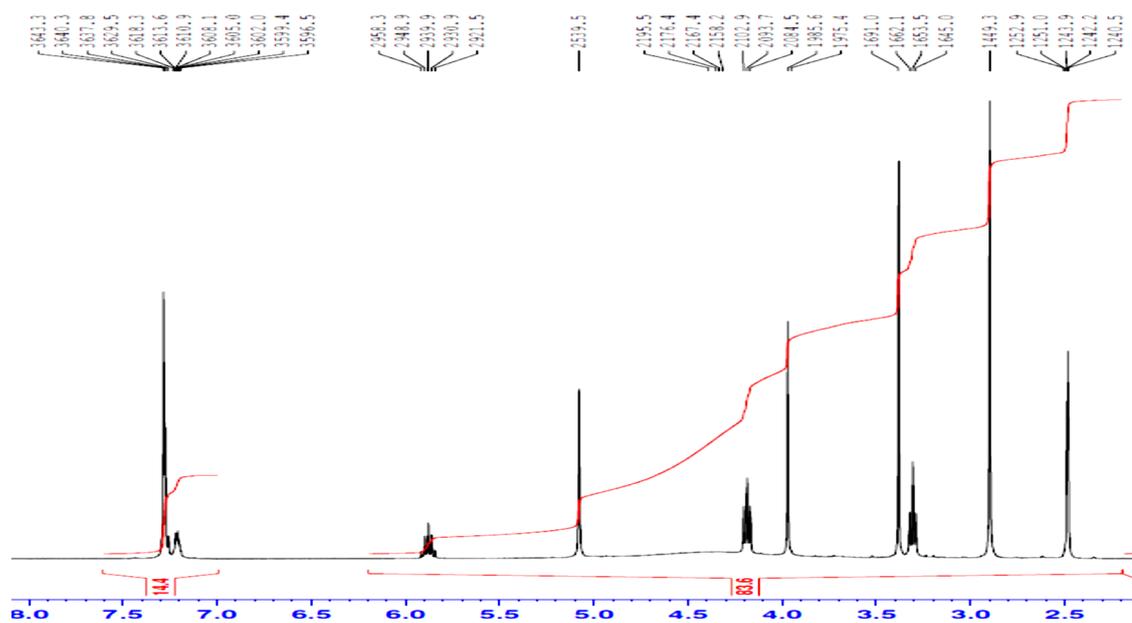


Рис. 2.4. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **13**, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре N-метилпиперазиниевой соли (**14**) соотношение сигналов протонов остатка амина и кислоты 1:1. Сигнал NH<sub>2</sub><sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> группы при 2.97 м.д., соответствуют аналогичным сигналам в пиперазиниевой **13**, морфолиниевой **12** и диэтиламмониевой **18** солях, что говорит об образовании соли только по вторичному атому азота. Это объясняет неудачные попытки синтезировать соли третичных аминов, таких как триэтаноламин.

В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре солей (**16**, **19**) кроме сигналов углеродов остатка кислоты **7** содержатся сигналы углеродов NCH<sub>2</sub> и OCH<sub>2</sub> групп, что подтверждает образование солей. В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре соли **21** содержатся только сигналы углеродов остатка кислоты **7**.

Характеристики соединений **7-21**

Соединение*	Тпл., °С	Брутто –формула	Выход, %
<b>7</b>	198-199	C18H18N4O4S2	90
<b>8</b>	>250	C18H17KN4O4S2	37
<b>9</b>	>250	C18H17N4NaO4S2	61
<b>10</b>	>250	C18H17LiN4O4S2	69
<b>11</b>	167-168	C18H21N5O4S2	62
<b>12</b>	175-177	C22H27N5O5S2	46
<b>13</b>	230 разл	C40H46N10O8S4	72
<b>14</b>	160-161	C23H30N6O4S2	64
<b>15</b>	204-206	C23H29N5O4S2	46
<b>16</b>	181-182	C20H25N5O5S2	71
<b>17</b>	161-162	C25H27N5O4S2	64
<b>18</b>	187-188	C22H29N5O4S2	46
<b>19</b>	73-74	C22H29N5O6S2	71
<b>20</b>	149-151	C22H29N5O7S2	62
<b>21</b>	150 разл	C18H22N6O4S2	59

Примечание: \*В хроматографической системе хлороформ:этанол (9:1)  $R_f$  кислоты **7** равен 0,1. Соли остаются на старте. В системе бутанол:уксусная кислота: вода(4:1:2)  $R_f$  кислоты **7** равен 0.4.

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **7-21**,  $\nu, \text{см}^{-1}$ 

Соединение	C = C вал., C = N вал., C = O вал.	N <sup>+</sup> – H вал., O – H вал.
<b>7</b>	1653, 1701, 1742	2800-3300
<b>8</b>	1614, 1655, 1694	-
<b>9</b>	1601, 1655, 1701	-
<b>10</b>	1607, 1667, 1701	-
<b>11</b>	1622, 1660, 1699	2400-3150
<b>12</b>	1635, 1662, 1701	2590-3050
<b>13</b>	1655, 1661, 1698	2600-3100
<b>14</b>	1655, 1665, 1702	2600-3100
<b>15</b>	1660, 1699	2800-3050
<b>16</b>	1650, 1657, 1699, 1703	2720-3320
<b>17</b>	1658, 1667, 169, 1702	2780-3150
<b>18</b>	1650, 1655, 1693	2890-3120
<b>19</b>	1665, 1697, 1703	2610-3350
<b>20</b>	1672, 1709	2740-3450
<b>21</b>	1642, 1649, 1705	2780-3150

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **7-21**,  $\delta$ , м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	7-CH 1H, м	8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м						
<b>7</b>	5.09	7.20-7.31	3.38	3.31-3.34	4.16-4.20	5.82-5.89	4.11	-
<b>7**</b>	5.24	7.23-7.51	3.50	3.30-3.34	4.34-4.38	5.91-5.99	4.03	-
<b>8</b>	5.10	7.29-7.31	3.41	3.31-3.38	4.19-4.25	5.88-5.94	3.81	-
<b>9</b>	5.10	7.24-7.31	3.41	3.29-3.37	4.19-4.25	5.88-5.94	3.83	-
<b>10</b>	5.09	7.23-7.30	3.43	3.28-3.34	4.18-4.24	5.85-5.94	3.86	-
<b>11</b>	5.10	7.24-7.29	3.40	3.29-3.41	4.19-4.24	5.88-5.94	3.86	-
<b>12</b>	5.08	7.19-7.26	3.39	3.29-3.34	4.17-4.21	5.85-5.93	3.94	2.96 (4H, т, J=4.85 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.68 (4H, т, J=4.85 Гц, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>13***</b>	5.08	7.19-7.28	3.38	3.29-3.32	4.17-4.35	5.84-5.92	3.97	2.90 (8H, c, 2N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>14</b>	5.08	7.20-7.30	3.39	3.30-3.34	4.18-4.22	5.86-5.94	3.88	2.97 (4H, т, J=5.25 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.59 (4H, т, J=5.25 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) 2.16 (3H, c, NCH <sub>3</sub> )
<b>15</b>	5.10	7.22-7.30	3.40	3.30-3.34	4.19-4.22	5.89-5.95	3.89	2.95 (т, 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.62 (4H, м, (C-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.52 (2H, м, CH <sub>2</sub> )
<b>16</b>	5.07	7.20-7.28	3.39	3.28-3.31	4.18-4.21	5.85-5.92	3.86	2.81 (2H, т, J=5.25 Гц, NCH <sub>2</sub> ), 3.56 (2H, т, J=5.25 Гц, OCH <sub>2</sub> )

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	7-CH 1H, м	8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м						
<b>17</b>	5.08	7.19-7.29	3.38	3.24-3.31	4.17-4.21	5.86-5.93	3.87	3.97 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ), 7.30-7.45 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>18</b>	5.08	7.15-7.29	3.39	3.28-3.32	4.18-4.21	5.85-5.91	3.86	1.12 (6H, т, J= 7.4 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.84 (4H, к, J= 7.4 Гц, 2N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ,)
<b>19</b>	5.08	7.19-7.29	3.42	3.30-3.33	4.17-4.21	5.85-5.92	3.87	2.92 (4H, т, J=5.25 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.55 (4H, т, J=5.25 Гц, 2OCH <sub>2</sub> )
<b>20</b>	5.10	7.23-7.31	3.41	3.29-3.34	4.18-4.24	5.85-5.98	3.89	3.45 (6H, c, (NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )
<b>21</b>	5.08	7.19-7.34	3.37	3.24-3.32	4.17-4.21	5.85-5.93	3.89	-

Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц

\*\* - Спектр снят в CDCl<sub>3</sub> при частоте 500 МГц

\*\*\* - Интенсивности сигналов протонов остатка кислоты удвоены

Данные ЯМР<sup>13</sup>C-спектров соединений **7**, **16**, **19**, **21**, δ, м.д.

Соединение*	Ксантиновый бицикл	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Тиетановый цикл		8-SCH <sub>2</sub> COO		Другие углероды
	C2, C4, C5, C6, C8		CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4	NC	SC	SCH <sub>2</sub>	COO	
<b>7</b>	149.76, 148.90, 107.90, 153.43, 150.45	29.56	43.99, 137.45, 127.30, 128.22, 126.93	51.36	34.71	35.18	169.26	-
<b>16</b>	150.51, 149.04, 107.37, 153.36, 151.95	29.54	43.91, 137.55, 127.27, 128.23, 126.91	51.18	35.25	39.88	169.75	49.24 (NCH <sub>2</sub> ), 56.73 (OCH <sub>2</sub> )
<b>19</b>	150.51, 149.04, 107.29, 153.34, 152.25	29.54	43.91, 137.55, 127.28, 128.22, 126.91	51.18	35.25	39.88	169.27	41.24 (N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 51.15 (2OCH <sub>2</sub> )
<b>21</b>	151.01, 149.54, 107.88, 152.02, 153.88	30.05	44.41, 138.05, 127.77, 128.73, 127.41	51.67	35.25	39.86	169.66	-

Примечание: \*Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

### 2.2.2. Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных

Реакцией этерификации из кислоты **7** и этилового спирта в присутствии 98-ми процентной серной кислоты, в качестве водоотнимающего средства и источника протонов, получили этил 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]ацетат (**22**). Эфир **22** выделяется с выходом 82% при добавлении воды к реакционной смеси (схема 2.7, таблица 2.5).

Сложный эфир **22** - белые игольчатые кристаллы, растворимые в низкополярных растворителях (хлороформ, пропан-2-он, диоксан, и ДМФА), при нагревании в среднеполярных (низшие спирты), нерастворимые в высокополярных протогенных растворителях (вода, водные растворы кислот).

Строение полученного **22** подтверждено данными ИК и ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C – спектроскопии (табл. 2.6-2.8).

Отсутствие широкой полосы поглощения в области 2800-3300 см<sup>-1</sup> (валентные колебания O–H связи) в инфракрасном спектре соединения **22** подтверждает образование этилового эфира (рис. 2.5), полоса поглощения колебаний C=O связи карбоксильной группы наблюдается при 1740 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР<sup>1</sup>H спектре соединения **22** кроме сигналов остатка кислоты **7** содержатся характерные сигналы протонов этокси-группы: триплет при 1.27 м.д. в 3H и кватрет при 4.21 м.д. в 2H с КССВ 6.2 Гц. В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре сигнал CH<sub>3</sub> групп при 14.18 м.д., сигнал CH<sub>2</sub> групп при 62.20 м.д.

Схема 2.7

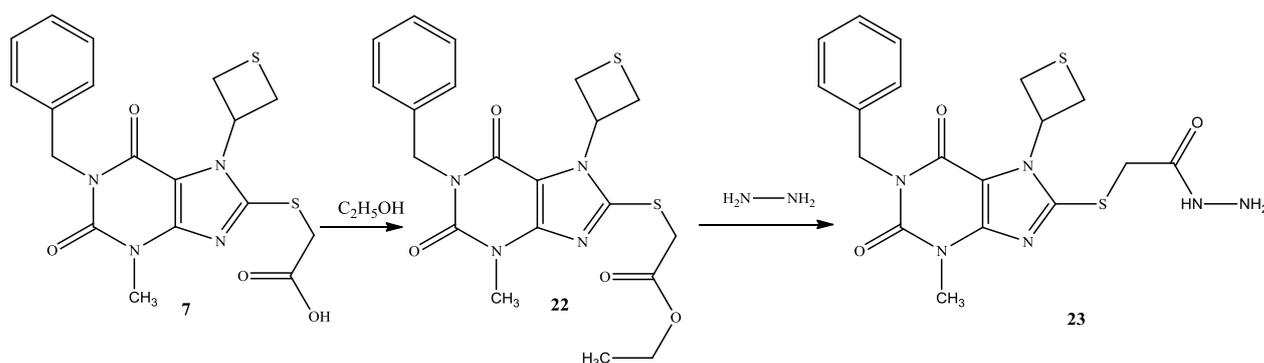




Рис. 2.5. ИК спектры кислоты **7** и эфира **22**

Кипячением в течение 4 часов эфира **22** с  $N_2H_4 \cdot H_2O$  был получен гидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**23**). В качестве растворителя использовался этанол, соотношение реагентов 1 : 3. При понижении температуры полученной реакционной смеси до  $0^{\circ}C$  гидразид **23** выпадает с выходом 83 % (схема 2.7, табл. 2.5).

Гидразид **23** - белые игольчатые кристаллы, растворимые в растворах сильных кислот, хлороформе, ДМФА, при повышении температуры растворимые в низших спиртах, нерастворимые даже при кипячении в воде, бензоле, гексане.

Строение гидразида **23** подтверждено данными инфракрасной спектроскопии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса по ядрам  $^1H$  и  $^{13}C$  (табл. 2.6-2.8).

В инфракрасном спектре вещества **23** есть широкая полоса поглощения валентных колебаний связей азот-водород в области  $3150-3400\text{ см}^{-1}$ , (рис.2.6), относительно эфира **22** наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний  $C=O$  группы в низкочастотную область с  $1740\text{ см}^{-1}$  до  $1707\text{ см}^{-1}$ .



Рис. 2.6. ИК спектры эфира **22**, гидразида **23** и илиденгидразида **29**

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре гидразида **23** находятся сигналы протонов тиапанового цикла, бензильного и метильного заместителей, остатка 2-меркаптоуксусной кислоты. Сигнал протона NHCO группы проявляются в виде уширенного синглета при 8.27 м.д.

Конденсацией гидразида **23** с соединениями строения RCOR, где R- алкил, арил или водород, синтезировали 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]илиденацетогидразиды (**24-36**). Растворитель – этанол, мольное соотношение реактивов 1 :1.2, температура реакции – температура кипения этанола. В качестве катализатора была добавлена концентрированная соляная кислота 1 капля. Выходы составили 53-91% (схема 2.8, табл. 2.5).

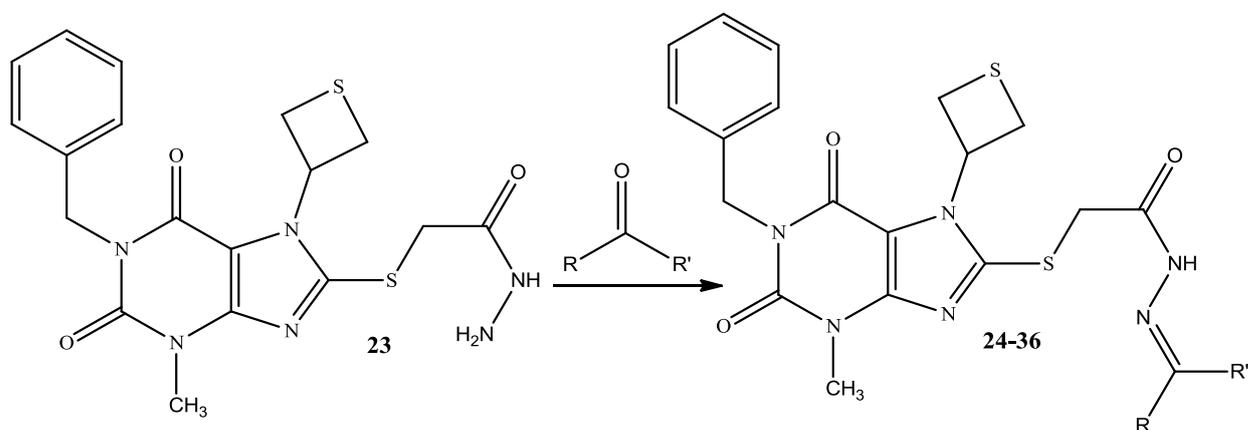
Илиденгидразиды **25-36** - порошки бежевого цвета, **24** – белый порошок. Растворяются в ДМФА, ДМСО, хлороформе, при нагревании с трудом растворяются в низших спиртах, не растворяются в воде. Соединения, содержащие фенольный гидроксил (**26, 30, 31, 36**), растворяются в растворах щелочей.

Строение соединений **25-36** подтверждено данными инфракрасной спектроскопии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса по ядрам <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (табл. 2.6-2.8).

В ИК спектрах илиденгидразидов **24-36**, как и в ИК спектре гидразида **23**, наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний C=O группы в низкочастотную область до 1691-1707  $\text{см}^{-1}$ . Изменяется характер поглощения в области 3000-3500  $\text{см}^{-1}$ .

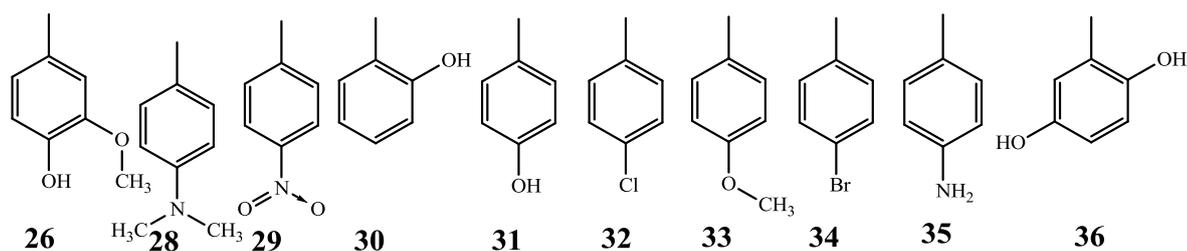
В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах илиденгидразидов **24-36** содержатся сигналы протонов остатка гидразида **23** и остатка карбонильного соединения. Удвоение сигналов свидетельствует о поворотной Z,E-изомерии вокруг CO-NH связи. Наличие изомерии вокруг N=C связи не наблюдается, так как в соединении **24** изомерия наблюдается так же, как и для других илиденгидразидов.

Схема 2.8



R=H(**25, 26, 28, 30, 34**), CH<sub>3</sub>(**24, 27, 29, 31, 32, 33, 35, 36**)

R'=CH<sub>3</sub>(**24**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(**27**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**25**)



Так, в ЯМР<sup>1</sup>H-спектре илиденгидразида **26** (рис. 2.8) содержатся сигналы протонов остатка гидразида **23** и сигналы протонов остатка ванилина при 3.39 (Z) 3.77 (E) (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.77(E) 6.79 (Z) (1H, д, J 8.15 Гц, C<sub>Ar</sub>), 6.99(E) 7.04 (Z) (1H, д, J 8.15 Гц, C<sub>Ar</sub>), 7.20 (1H, с, C<sub>Ar</sub>), 7.84(E) 8.03 (Z) (1H, с, N=CH), 9.54(E), 9.57(Z) (1H, с, OH). Соотношение Z и E изомеров, рассчитанное по интенсивности сигналов SCH<sub>2</sub> группы, равно 1:1.8. Удвоение синглета CH<sub>2</sub> протонов бензильного заместителя около 5 м.д. свидетельствует о влиянии остатка ванилина на

бензольное кольцо, что говорит о небольшом расстоянии между этими ароматическими структурами. Аналогичное удвоение не наблюдается только для соединений **24** и **27**, что, видимо, связано с отсутствием в их карбонильных остатках ароматической системы и невозможности минимизации энергии молекулы за счет взаимодействия ароматических структур. Расчет минимальной энергии соединения **26** методом Merck molecular force field (MMFF94) [113] также свидетельствует о  $\pi$ - $\pi$  взаимодействии концевых ароматических структур, в то время как аналогичный расчет для соединения **24** предсказывает линейную конформацию (рис. 2.7).

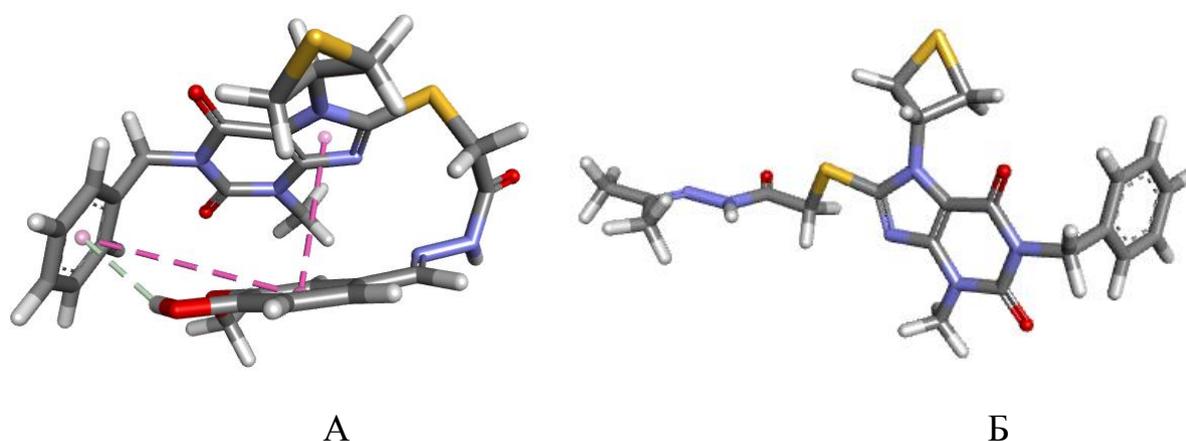


Рис. 2.7. Расчетная конформация соединений **26**(А) и **24**(Б)

В ЯМР<sup>13</sup>С-спектре илиденгидразида **26** присутствуют сигналы углеродов остатка гидразина и сигналы углеродов остатка ванилина, также наблюдается Z,E-изомерия.

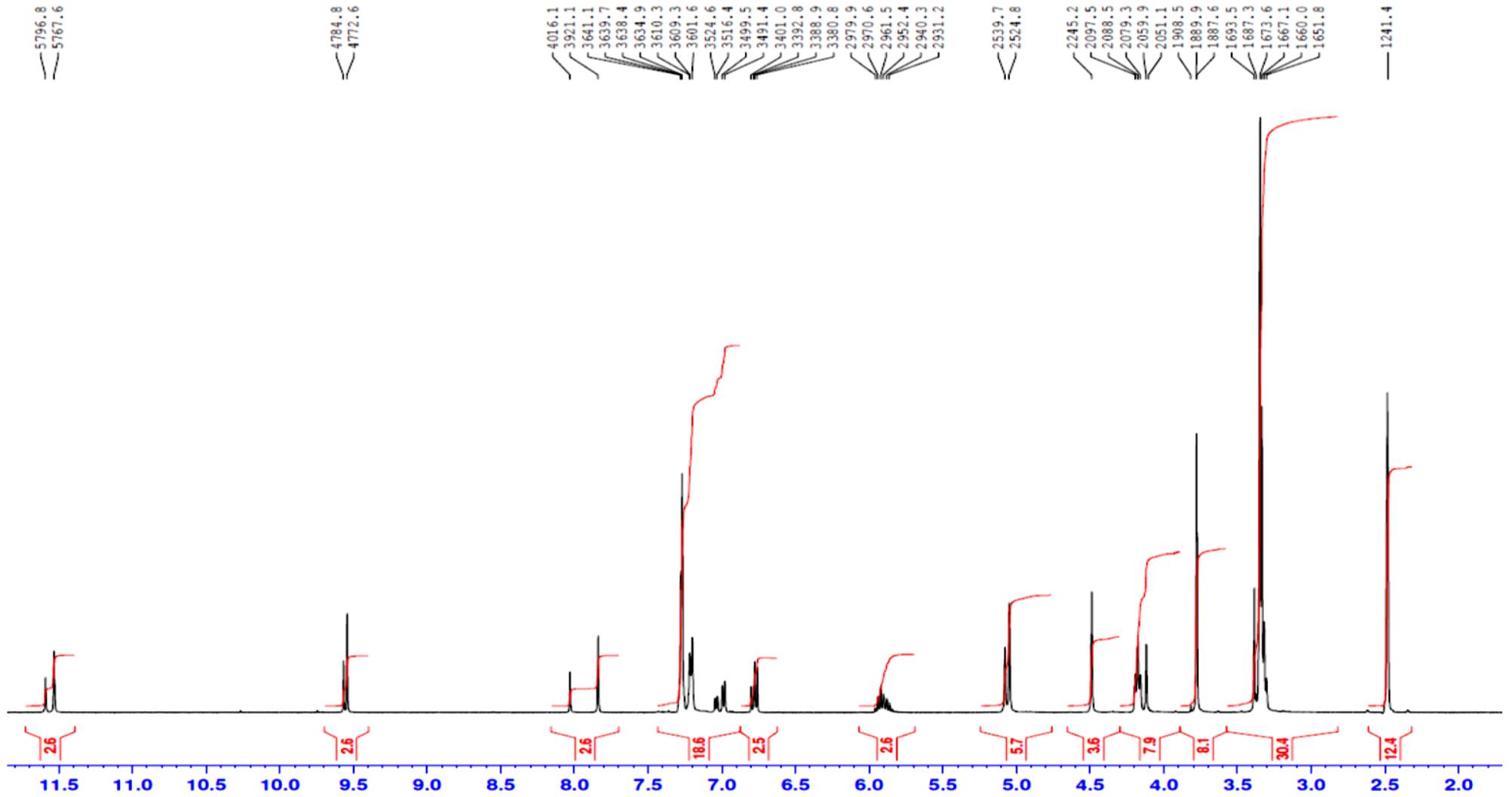


Рис. 2.8. Спектр ЯМР $^1\text{H}$  соединения **26**, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

Характеристики соединений **22-36**

Соединение	Тпл., °С	R <sub>f</sub> *	Брутто –формула	Выход, %
<b>22</b>	110-112	0.76	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	82
<b>23</b>	180 разл	0.40	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	83
<b>24</b>	182-183	0.59	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	75
<b>25</b>	193-194	0.64	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	53
<b>26</b>	230-231	0.60	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	80
<b>27</b>	192-193	0.60	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	89
<b>28</b>	216-217	0.59	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	88
<b>29</b>	207-209	0.66	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	91
<b>30</b>	206-208	0.62	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	64
<b>31</b>	225-226	0.63	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	85
<b>32</b>	207-208	0.60	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	86
<b>33</b>	225-226	0.65	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	86
<b>34</b>	205-207	0.64	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	85
<b>35</b>	219-220	0.62	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	85
<b>36</b>	168-170	0.59	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	76

Примечание: \* Хроматографическая система: Хлороформ-этанол 9:1

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **22-36**,  $\nu, \text{см}^{-1}$ 

Соединение	N <sup>+</sup> – H вал., O – H вал.	C =C вал., C = N вал., C = O вал.
<b>22</b>	-	1659, 1703, 1740
<b>23</b>	3150-3400	1660, 1680, 1707
<b>24</b>	3100-3250	1654, 1669, 1700
<b>25</b>	3000-3050	1650, 1670, 1705
<b>26</b>	3150-3140	1650, 1662, 1698
<b>27</b>	3150-3250	1658, 1675, 1699
<b>28</b>	3000-3200	1659, 1666, 1701
<b>29</b>	3250-3300	1655, 1699
<b>30</b>	3100-3300	1655, 1666, 1706
<b>31</b>	3100-3300	1645, 1660, 1693
<b>32</b>	3100-3200	1649, 1691
<b>33</b>	3100-3200	1660, 1678, 1704
<b>34</b>	3100-3200	1650, 1703
<b>35</b>	3100-3250	1662, 1683, 1707
<b>36</b>	3100-3200	1660, 1707

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **22-36**, снятых в DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> с**	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, с	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, с	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H м <sup>b</sup>	7- CH 1H, м		
<b>22</b> <sup>***</sup>	5.23	7.23-7.51	3.49	4.35-4.41	3.29-3.35	5.93-5.99	4.06	4.21(2H, к, J 6.2, OCH <sub>2</sub> ), 1.27(3H, т, J 6.2, C-CH <sub>3</sub> )
<b>23</b> <sup>****</sup>	5.22	7.22-7.48	3.51	4.31-4.37	3.26-3.32	5.83-5.89	3.89	8.27 (1H, с, NH)
<b>24</b>	5.11	7.25-7.31	3.41	4.15-4.23	3.32-3.41	5.87-5.97	4.15 (Z) 4.41 (E)	1.83-1.91(Z,E) (6H, м, CCH <sub>3</sub> ), 10.35(Z) 10.48(E) (1H, с, NH)
<b>25</b>	5.03 (E) 5.09 (Z)	7.22-7.48	3.34	4.16-4.20	3.26-3.40	5.91-5.97	4.16 (Z) 4.47(E)	7.36-7.68 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 7.96(Z) 8.19 (E) (1H, с, N=CH), 11.67(Z) 10.78(E) (1H, с, NH)
<b>26</b> <sup>c</sup>	5.05 (E) 5.08 (Z)	7.20-7.28	3.37	4.16-4.20	3.30-3.37	5.86-5.96	4.10 (Z) 4.49 (E)	3.39 (Z) 3.77 (E)(3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 6.77(E) 6.79 (Z) (1H, д, J 8.15 Гц, C <sub>Ar</sub> H), 6.99(E) 7.04 (Z) (1H, д, J 8.15 Гц, C <sub>Ar</sub> H), 7.20 (1H, с, C <sub>Ar</sub> H), 7.84(E) 8.03 (Z) (1H, с, N=CH), 9.54(E), 9.57(Z) (1H, с, OH), 11.54(E) 11.59(Z) (1H, с, NH)
<b>27</b>	5.10	7.23-	3.38	4.15-4.23	3.31-3.41	5.87-5.96	4.15 (Z) 4.43 (E)	0.98-1.06(Z,E) (3H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1.83-1.91(Z,E) (3H, с, CCH <sub>3</sub> ), 2.15-2.27(Z,E) (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 10.32(Z)

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> с**	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, с	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, с	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H м <sup>b</sup>	7- CH 1H, м		
		7.31						10.51(E) (1H, с, NH)
<b>28</b>	5.01 (E) 5.10 (Z)	7.25-7.36	3.38	4.14-4.23	3.33-3.41	5.92-5.99	4.11 (Z) 4.39 (E)	2.95 (E) 3.33 (Z) (6H, с, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 6.66(Z) 6.72(E) (2H, д, J=8.8 Гц, C <sub>4Ar</sub> H), 7.35(Z) 7.48 (E) (2H, д, J=8.8 Гц, C <sub>2Ar</sub> H), 7.80(Z) 8.03(E) (1H, с, N=CH), 11.34(Z) 11.43(E) (1H, с, NH)
<b>29</b>	5.05 (E) 5.10 (Z)	7.23-7.31	3.33	4.14-4.20	3.33-3.41	5.92-5.98	4.31 (Z) 4.55 (E)	2.27 (E) 2.34 (Z) (3H, с, CH <sub>3</sub> ) 7.91-8.32 (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10.95(Z) 11.14(E) (1H, с, NH)
<b>30</b>	5.04 (E) 5.10 (Z)	7.23-7.32	3.33	4.17-4.24	3.33-3.40	5.86-5.98	4.17 (Z) 4.44 (E)	2.27 (E) 2.34 (Z) (3H, с, CH <sub>3</sub> ) 6.74-7.70 (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.30(Z) 8.41(E) (1H, с, N=CH), 10.00(Z) 10.91 (E) (1H, с, OH), 11.57(Z) 11.95 (E) (1H, с, NH)
<b>31</b>	5.08 (E) 5.09 (Z)	7.23-7.31	3.33	4.16-5.98	3.33-3.42	5.92-5.98	4.18 (Z) 4.50 (E)	2.14 (E) 2.20 (Z) (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 6.73 (2H, м, C <sub>3Ar</sub> H) 7.53 (E) 7.61(Z) (2H, д J=8.5 Гц, C <sub>2Ar</sub> H), 9.74 (1H, уш. с, OH), 10.59(Z) 10.76 (E) (1H, с, NH),
<b>32</b>	5.08 (E) 5.09 (Z)	7.25-7.31	3.33	4.15-4.21	3.33-3.41	5.89-5.98	4.27 (Z) 4.52 (E)	2.20 (E) 2.26 (Z) (3H, с, CCH <sub>3</sub> ) 7.41(Z) 7.46(E) (2H, д, J=8.5 Гц, C <sub>4Ar</sub> H), 7.70(Z) 7.79 (E) (2H, д, J=8.8 Гц, C <sub>2Ar</sub> H), 10.77(Z) 10.95(E) (1H, с, NH)
<b>33</b>	5.03 (E) 5.10	7.22-7.30	3.33	4.13-4.23	3.33-3.41	5.92-5.99	4.14 (Z) 4.43 (E)	3.78 (E) 4.13 (Z) (3H, с, OCH <sub>3</sub> ) 6.94(Z) 6.99(E) (2H, д, J=8.6 Гц, C <sub>4Ar</sub> H), 7.51(Z) 7.62 (E) (2H, д, J=8.6 Гц, C <sub>2Ar</sub> H), 7.90(Z) 8.13(E) (1H, с, N=CH), 11.51(Z)

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> с**	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, с	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, с	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H м <sup>b</sup>	7- CH 1H, м		
	(Z)							11.61(E) (1H, с, NH)
<b>34</b> ***	5.07 (E) 5.08 (Z)	7.20- 7.30	3.37	4.13- 4.20	3.29- 3.38	5.86- 5.96	4.26 (Z) 4.50 (E)	2.17 (Z) 2.25 (E) (3H, с, CCH <sub>3</sub> ), 7.53(E) 7.61(Z) (2H, д, J 8.55 Гц, C <sub>Ar</sub> H), 7.61(E) 7.70(Z) (2H, д, J 8.55 Гц, C <sub>Ar</sub> H), 10.78(E) 10.98(Z) (1H, с, NH)
<b>35</b>	5.10	7.19- 7.36	3.32	4.17- 4.23	3.32- 3.42	5.88- 5.98	4.29 (Z) 4.55(E)	2.20 (Z) 2.38 (E) (3H, с, CCH <sub>3</sub> ), 7.19-7.36 (2H, м, C <sub>Ar</sub> H), 7.67-7.80 (2H, м, C <sub>Ar</sub> H), 10.90 (1H, с, NH)
<b>36</b> ***	5.08	6.99- 7.30	3.39	4.16- 4.20	3.33- 3.40	5.85- 5.92	4.29	2.56 (3H, с, CH <sub>3</sub> ) 6.65-6.80 (3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9.19 (1H, с, OH), 11.30 (1H, с, OH), 11.32 (1H, с, NH)

Примечание: \* – спектр снят в DMSO-*d*-6 при 300 МГц

\*\* – сигналы протонов метильного заместителя, S(CH)<sub>2</sub> группы и воды накладываются друг на друга

\*\*\* – спектр снят в DMSO-*d*-6 при 500 МГц

\*\*\*\* – спектр снят в CDCl<sub>3</sub> при 500 МГц

Данные ЯМР<sup>13</sup>С-спектров соединений **22**, **26**, δ, м.д.

Соединение*	Ксантиновый бицикл	Тиетановый цикл		1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-SCH <sub>2</sub> CO		3-CH <sub>3</sub>	Другие углероды
	C2, C4, C5, C6, C8	NC	SC	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4	SCH <sub>2</sub>	CO		
<b>22</b>	149.24, 149.40, 108.81, 154.09, 151.15	51.87	35.03	44.68, 137.30, 128.36, 128.88, 127.50	35.03	167.99	29.78	14.18 (CH <sub>3</sub> ), 62.20 (OCH <sub>2</sub> ),
<b>26</b>	149.43, 149.24, 108.47, 153.91, 150.91	51.91	35.31 (Z), 35.37 (E)	44.48, 137.95, 128.74, 127.77, 127.44	36.12 (Z), 36.50 (E)	168.77 (Z), 163.29 (E)	30.11 (Z), 29.94 (E)	55.89(Z), 55.95(E) (OCH <sub>3</sub> ), 109.43(Z) 109.86(E)(C <sub>Ar</sub> ), 115.82(Z) 115.89(E)(C <sub>Ar</sub> ), 122.56(Z) 121.58(E)(C <sub>Ar</sub> ) 144.73(Z), 148.00(E) (N=N-CH)

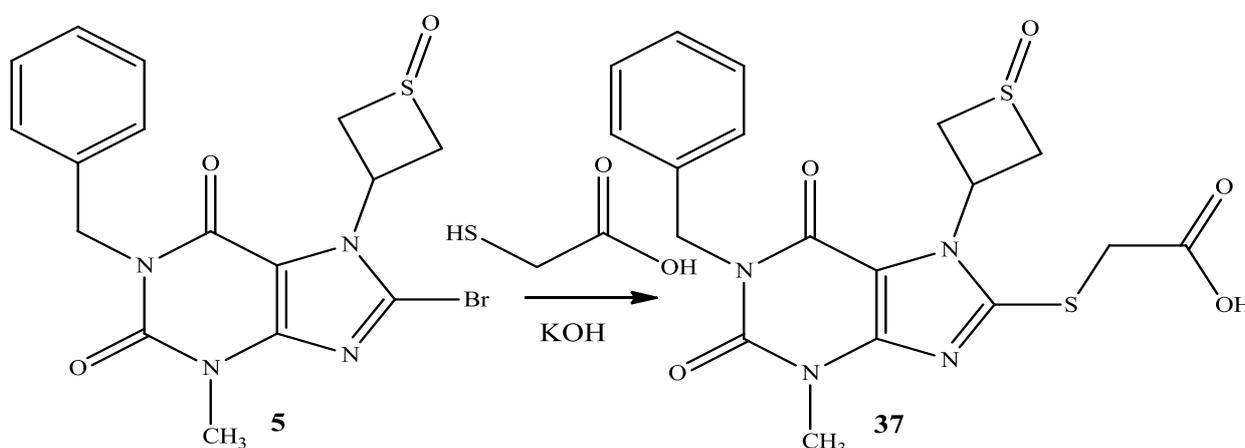
Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

## 2.3. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

### 2.3.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей

2-[1-Бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусную кислоту (**37**) получали из 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантина **5**. Синтез аналогичен кислоте **7** получали (схема 2.9, табл. 2.9). Выход продукта составил 80%.

Схема 2.9



Кислота **37** - белое кристаллическое вещество, растворимое при высоких значениях pH, и в апротонных растворителях различной полярности: хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании в пропан-2-оне и низших спиртах, нерастворимое в воде, растворах кислот, неполярных растворителях: бензол, гексан.

Строение кислоты **37** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  – спектроскопии (табл 2.10-2.12).

Выделенная после синтеза кислота **37** изучена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (рис. 2.9). Время удерживания кислоты **37** в системе ацетонитрил вода 1:1 составило 1.617 минуты, чистота 96%, что позволяет использовать ее в качестве исходного вещества для получения ее производных без дополнительной очистки. Время удерживания исходного соединения **5** – 3.184 минуты.

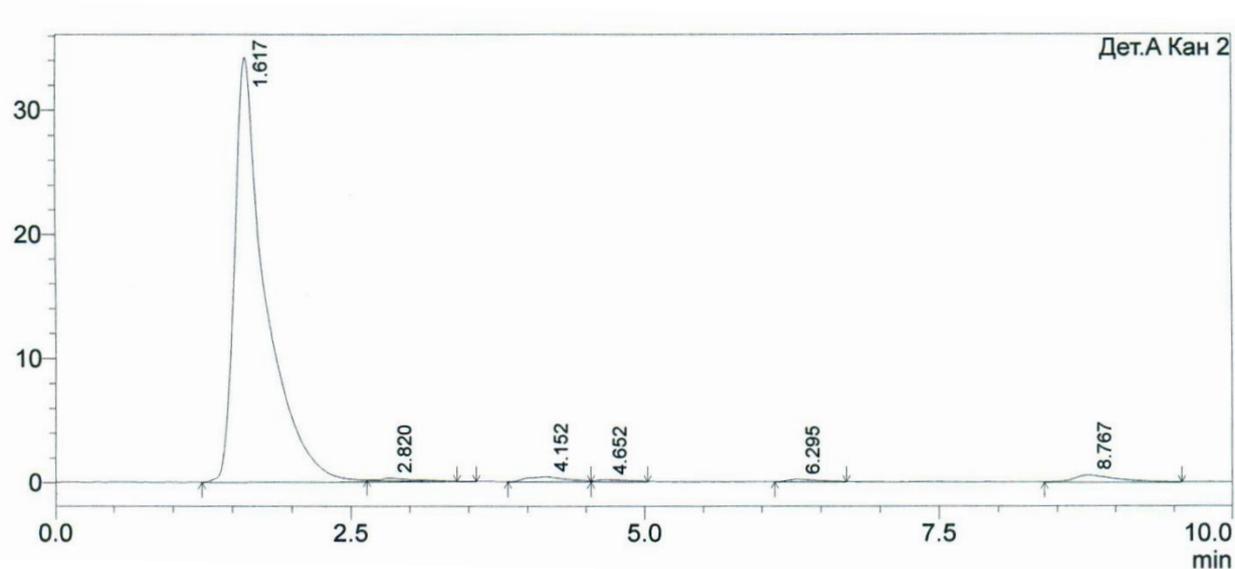


Рис. 2.9. Хроматограмма кислоты **37**

В ИК спектре кислоты **37** в отличие от исходного **5** наблюдаются: широкая полоса поглощения в интервале  $2900-3050\text{ см}^{-1}$ , узкая интенсивная полоса поглощения при  $1740\text{ см}^{-1}$ , соответствующие ассоциированным валентным О-Н колебаниям и валентным С=О колебаниям, подтверждающие наличие в молекуле карбоксильной группы. Полоса поглощения средней интенсивности при  $1026\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям S=O связи.

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре кислоты **37** находятся сигналы протонов в интервалах 3.43-3.48 и 4.08-4.13 м.д. интенсивностью 2H, относящиеся к двум S(CH)<sub>2</sub> группам тиетаноксидного цикла и мультиплет протона 7-СН группы интенсивностью 1H в интервале 6.27-6.33 м.д. Синглет протонов 1-бензильного заместителя наблюдается при 5.05 м.д., синглет 3-СН<sub>3</sub> группы –при 3.39 м.д. Синглет при 4.09 м.д., перекрывающийся с псевдотриплетом одной S(CH)<sub>2</sub> группы, подтверждает замещение атома брома на остаток 2-меркаптоуксусной кислоты.

В ЯМР <sup>13</sup>C-спектре кислоты **37** содержатся сигналы, подтверждающие сохранение оксоетиетанового цикла при 51.34 м.д. и 55.67 м.д., а также сигнал SСН<sub>2</sub> группы при 35.94 м.д. и сигнал СООН группы при 169.79 м.д.(рис.2.10).

Реакцией нейтрализации кислоты **37** с аминами и щелочами в пропан-2-оне получали соли 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксоетиетанил-3)ксантини́л-8-

тио]уксусной кислоты (**38-47**) (схема 2.10, табл. 2.9). Выход составил от 60 до 95%

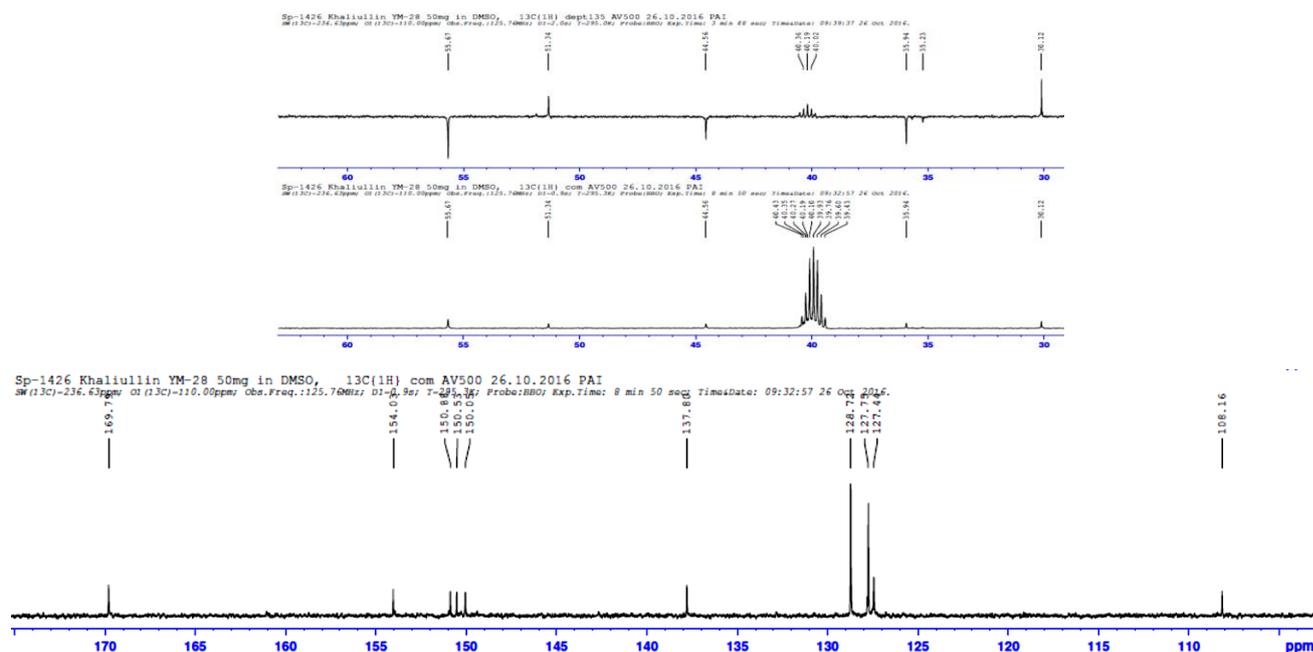
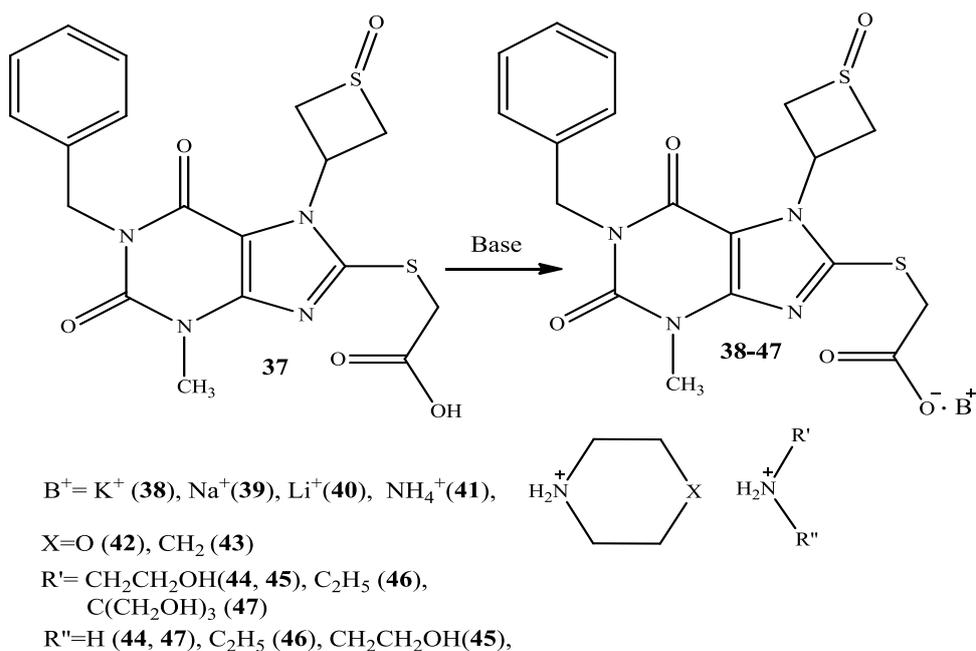


Рис 2.10. ЯМР<sup>13</sup>С-спектр кислоты **37**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Соли **38-47** - белые вещества кристаллической структуры. Растворимы в воде, ДМСО, при нагревании растворимы в низших спиртах, нерастворимы в неполярных растворителях пропан-2-оне, хлороформе, бензоле, гексане.

Схема 2.10



Строение синтезированных солей подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии (табл 2.10, 2.11).

В ИК спектрах солей **38-47** наблюдается полоса поглощения около в области  $1029-1083\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает сохранение тиетаноксидного цикла. В ИК спектрах солей **38-41** отсутствуют полосы поглощения валентной O-H связи в области  $2900-3050\text{ см}^{-1}$ . Полосы поглощения валентной N<sup>+</sup>-H связи наблюдаются в ИК спектрах солей **42-47**. Смещение полосы поглощения C=O связи происходит в низкочастотную область с  $1740\text{ см}^{-1}$  до  $1686-1721\text{ см}^{-1}$ .

ЯМР<sup>1</sup>H-спектры солей **38-41** содержат характерные сигналы протонов остатка кислоты **37** с небольшим смещением в сильнополюсную область сигналов SCH<sub>2</sub> группы остатка меркаптоуксусной кислоты с 4.09 м.д. до 3.79 м.д.

ЯМР<sup>1</sup>H-спектры солей **42-47** содержат характерные сигналы протонов остатков аминов и кислоты **37** в соотношении 1:1. Так, в ЯМР<sup>1</sup>H-спектре диэтиламмониевой соли **46** наблюдаются характерные сигналы протонов остатка кислоты **37**, квартет CH<sub>2</sub> и триплет CH<sub>3</sub> групп остатка диэтиламина с КССВ в 7.13 Гц (рис. 2.11).

Таблица 2.9

Характеристики соединений **37-47**

Соединение*	Тпл., °С	Брутто –формула	Выход, %
<b>37*</b>	207-208	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	80
<b>38</b>	212-214	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	78
<b>39</b>	192 разл	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	61
<b>40</b>	243-244	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> LiN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	64
<b>41</b>	207-208	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	95
<b>42</b>	180 разл	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	60
<b>43</b>	207-208	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	70
<b>44</b>	202-204	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	73
<b>45</b>	180-181	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	66
<b>46</b>	175 разл	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	75
<b>47</b>	190-191	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	73

Примечание: \* - В хроматографической системе хлороформ:этанол (9:1) R<sub>f</sub> кислоты **37** равен 0.1. Соли остаются на старте. В хроматографической системе бутанол:вода:ледяная уксусная кислота (4:1:2) R<sub>f</sub> кислоты **37** равен 0.45.

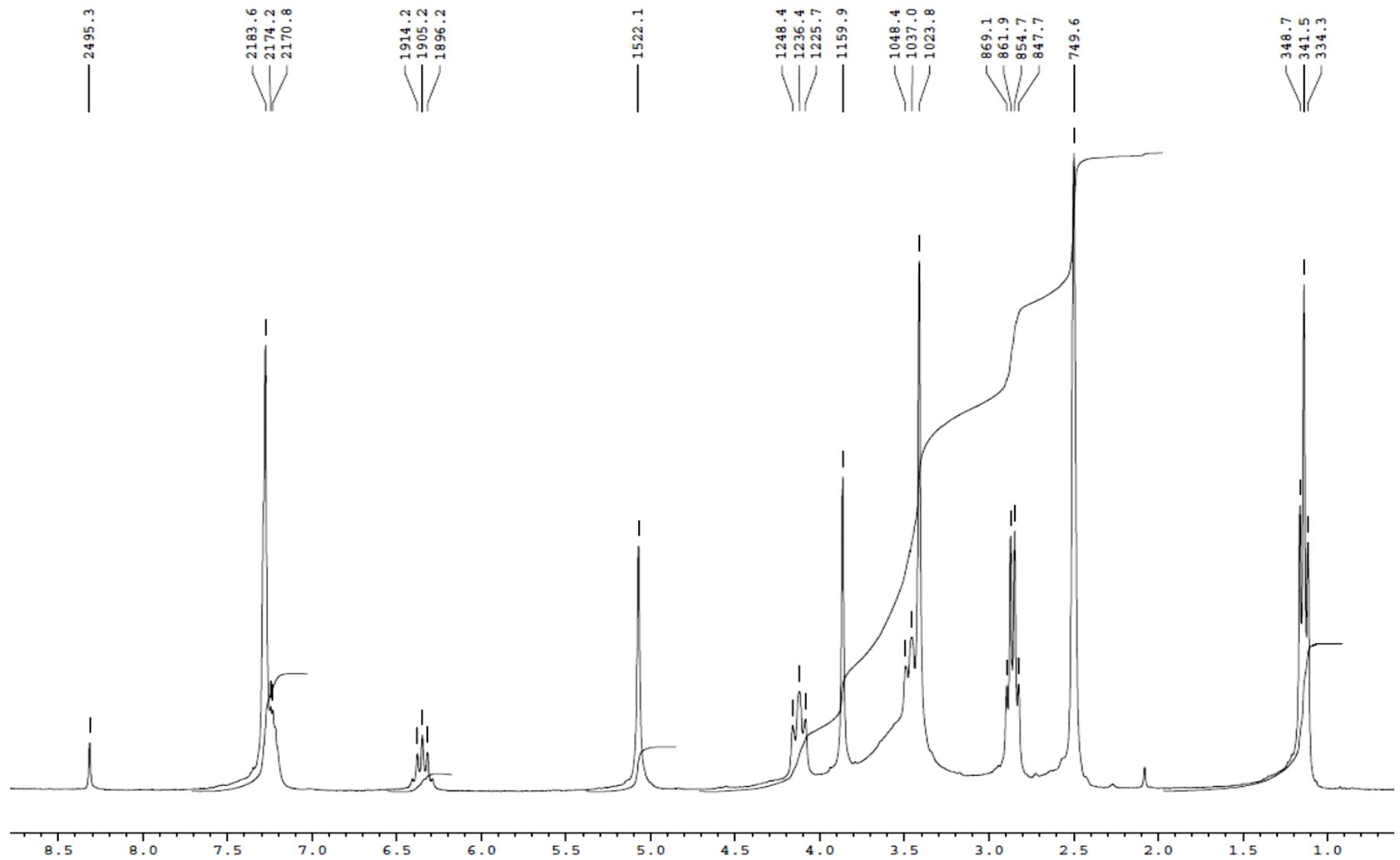


Рис. 2.11. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр соли **46**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **37-47**,  $\nu, \text{см}^{-1}$ 

Соединение	N <sup>+</sup> – H вал., O – H вал.	C =C вал., C = N вал., C = O вал.	SO вал.
<b>37</b>	2900-3050	1652, 1660, 1701, 1740	1026
<b>38</b>	-	1654, 1660, 1664, 1698	1034
<b>39</b>	-	1649, 1662, 1668, 1697, 1704	1032
<b>40</b>	-	1654, 1664, 1699, 1703	1056
<b>41</b>	-	1650, 1660, 1701, 1721	1029
<b>42</b>	2600-3100	1650, 1656, 1686	1056
<b>43</b>	2600-3120	1665, 1687	1057
<b>44</b>	2800-3550	1662, 1699	1083
<b>45</b>	2800-3550	1662, 1666, 1697	1034
<b>46</b>	2600-3070	1655, 1701	1061
<b>47</b>	2600-3550	1655, 1660, 1667, 1701	1042

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **37-47**,  $\delta$ , м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3- CH <sub>3</sub> 3H, c	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	CH 1H, м		
<b>37**</b>	5.05	7.18-7.30	3.39	3.43-3.48	4.08-4.13	6.26-6.32	4.09	-
<b>38</b>	5.07	7.20-7.32	3.42	3.42-3.47	4.09-4.16	6.32-6.38	3.79	-
<b>39</b>	5.07	7.22-7.29	3.42	3.42-3.49	4.08-4.16	6.29-6.41	3.82	-
<b>40</b>	5.07	7.23-7.29	3.41	3.41-3.50	4.09-4.16	6.29-6.38	3.83	-
<b>41</b>	5.08	7.24-7.30	3.41	3.43-3.51	4.08-4.16	6.28-6.37	4.11	-
<b>42</b>	5.08	7.25-7.30	3.42	3.42-3.46	4.09-4.16	6.33-6.39	3.91	2.98 (4H, т, J=4.85 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.74(4H, т, J=4.85 Гц, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>43</b>	5.07	7.20-7.32	3.42	3.42-3.49	4.09-4.16	6.33-6.39	3.86	2.95 (т 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,61 (4H, м, C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.52 (2H, м, CH <sub>2</sub> )
<b>44</b>	5.07	7.23-7.28	3.42	3.42-3.50	4.09-4.16	6.33-6.42	3.85	2.83 (2H, т, J=5.25 Гц, NCH <sub>2</sub> ), 3.56 (2H, т, J=5.25 Гц, OCH <sub>2</sub> )
<b>45</b>	5.08	7.20-7.32	3.42	3.42-3.50	4.09-4.16	6.33-6.39	3.89	2.95 (4H, т, J=4.25 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.63 (4H, т, J=4.25 Гц, 2OCH <sub>2</sub> )
<b>46</b>	5.07	7.23-7.28	3.41	3.41-3.49	4.08-4.16	6.32-6.39	3.87	1.14 (6H, т, J=7.4 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.86 (4H, к. J 7.4 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>47</b>	5.08	7.20-7.33	3.42	3.42-3.46	4.09-4.16	6.35-6.40	3.86	3.40 (6H, c, NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )

Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц \*\* Спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 500 МГц

Данные ЯМР<sup>13</sup>С-спектра кислоты **37**, δ, м.д.

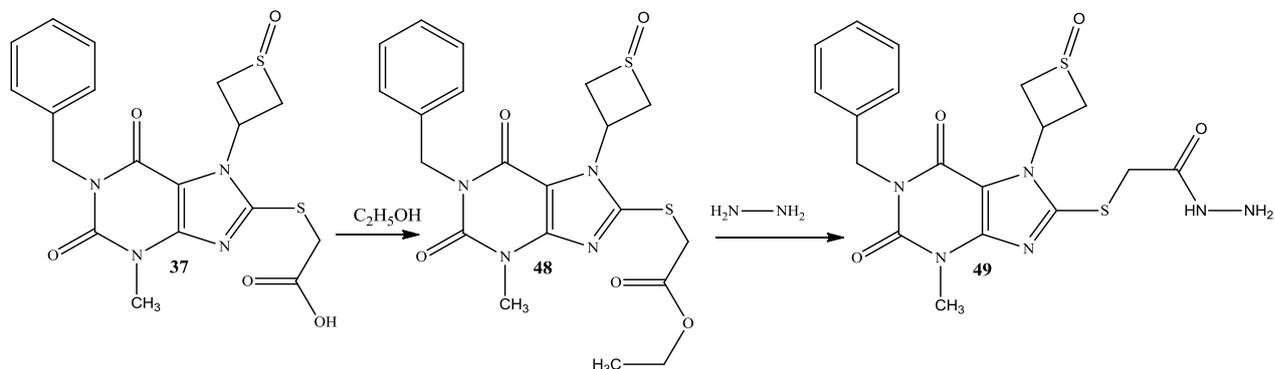
Соединение	Ксантиновый бицикл	Тиетановый цикл		CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>2</sub>	COO	CH <sub>3</sub>
	C2, C4, C5, C6, C8	NC	SC	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4			
<b>37</b>	150.53, 150.05, 108.16, 154.03, 150.88	51.34	55.67	44.56, 137.80, 127.44, 128.72, 127.75	35.94	169.79	30.12

Примечание: \* - Спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

### 2.3.2 Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных

Реакцией кислоты **37** с этиловым спиртом получали этил 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинирил-8-тио]ацетат (**48**). Синтез осуществляли кипячением в 95% этиловом спирте в течение двух часов в присутствии 98% серной кислоты. Выход составил 70% (схема 2.11, табл. 2.13)

Схема 2.11



Эфир **48** - белое вещество кристаллической структуры. Растворим в апротонных полярных растворителях: хлороформе, ДМСО, ДМФА, при нагревании растворим в малополярных растворителях - низшие спирты, нерастворимое в воде, и неполярных растворителях гексане, бензоле, воде. В растворах щелочей растворяется только при нагревании вследствие гидролиза.

Строение эфира **48** подтверждено данными инфракрасной спектроскопии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса по ядрам  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (табл. 2.14-2.16).

В инфракрасном спектре соединения **48** нет полос поглощения в области  $2900\text{-}3050\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает образование эфира, присутствуют полоса поглощения при  $1050\text{ см}^{-1}$ , характерная для SO группы. C=O группа поглощает при  $1749\text{ см}^{-1}$ .

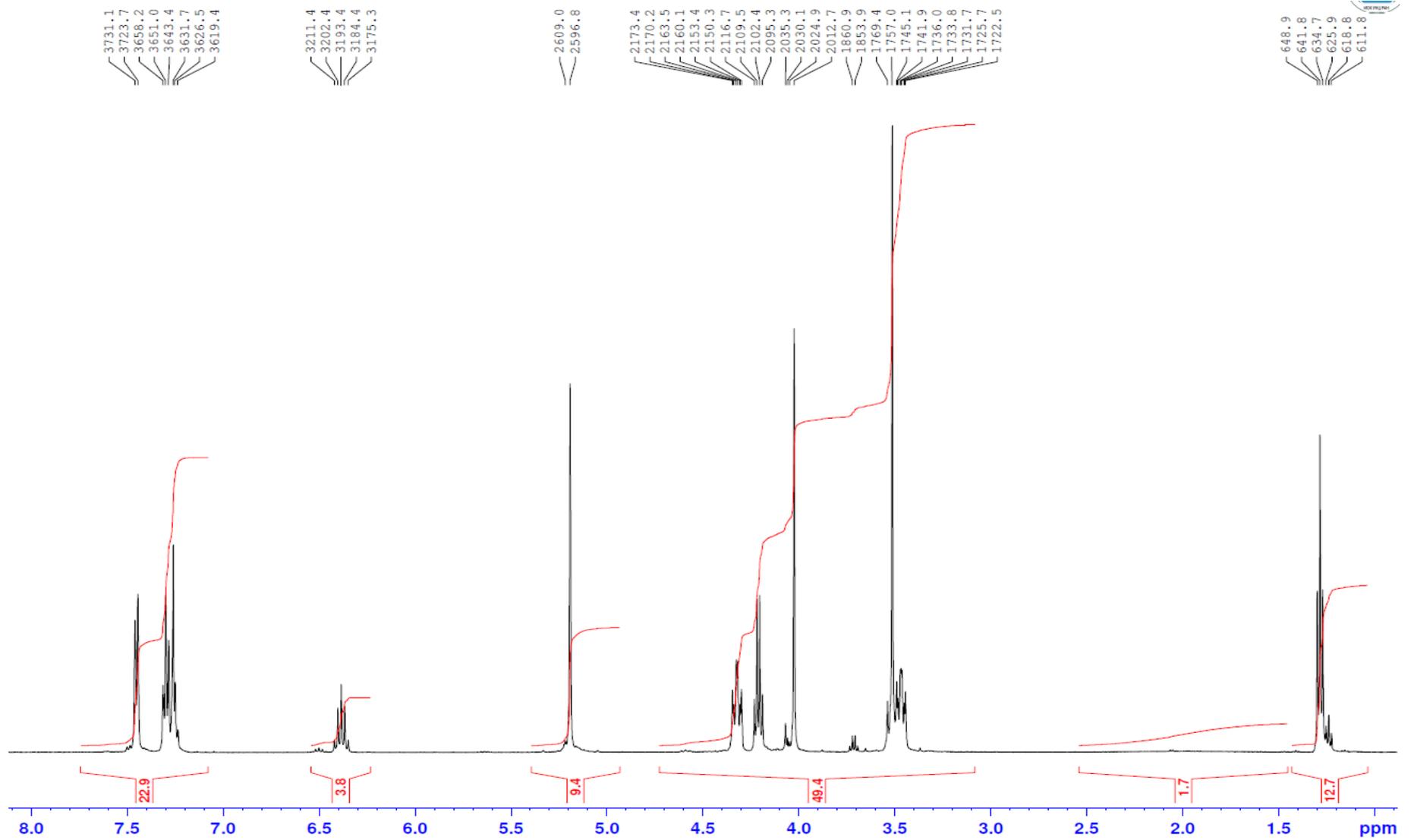


Рис 2.12. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр эфира **48**, снятый в CDCl<sub>3</sub>

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре эфира **48** содержатся сигналы оксоетианового цикла, сигналы протонов 1-бензильного заместителя, синглет 3-CH<sub>3</sub> группы и синглет SCH<sub>2</sub> группы. Этерифицирование карбоксильной группы подтверждают сигналы этокси-группы: триплет интенсивностью в 3H CH<sub>3</sub> группы при 1.28 м.д., и квартет интенсивностью в 2 протона OCH<sub>2</sub> группы при 4.21 м.д. с КССВ 7.1 Гц (рис.2.12).

В спектре углеродного ядерного магнитного резонанса содержатся сигналы углеродов ксантина, бензильного и метильного заместителей, оксоетианового цикла, остатка 2-меркаптоуксусной кислоты, а также сигналы углеродов при 14.14 м.д. и 62.27 м.д., соответствующие CH<sub>3</sub> и OCH<sub>2</sub> группам соответственно.

Реакцией эфира **48** с водным раствором гидразина был получен гидразид 3-метил-1-бензил-7-(1-оксоетианил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**49**). Синтез осуществляли кипячением в этаноле в течение 2 часов, мольное соотношение реагентов 1 : 3. Выход составил 78% (схема 2.11, табл. 2.13).

Гидразид **49** – это белое вещество кристаллической структуры. Растворим в апротонных полярных растворителях: хлороформе, ДМСО, ДМФА, при нагревании растворим в малополярных растворителях - низших спиртах и растворах минеральных кислот. Нерастворим в гексане, бензоле, воде.

Строение гидразида **49** подтверждено данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии (табл. 2.14-2.16)

В ИК спектре гидразида **49** содержится широкая полоса поглощения валентных колебаний связи азот-водород при 3100-3300 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения при 1052 см<sup>-1</sup> принадлежит SO связи. Полоса поглощения C=O связи смещена в сторону низких частот – 1698 см<sup>-1</sup> (рис. 2.13).

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре гидразида **49**, снятом в DMSO-*d*<sub>6</sub>, содержатся характерные сигналы протонов метильного и бензильного заместителей, оксоетианового цикла, остатка меркаптоуксусной кислоты, а также уширенный синглет при 9.32 м.д. интенсивностью 1H и уширенный синглет при 4.33 м.д. интенсивностью 2H, соответствующие NH и NH<sub>2</sub> группам (рис. 2.15).

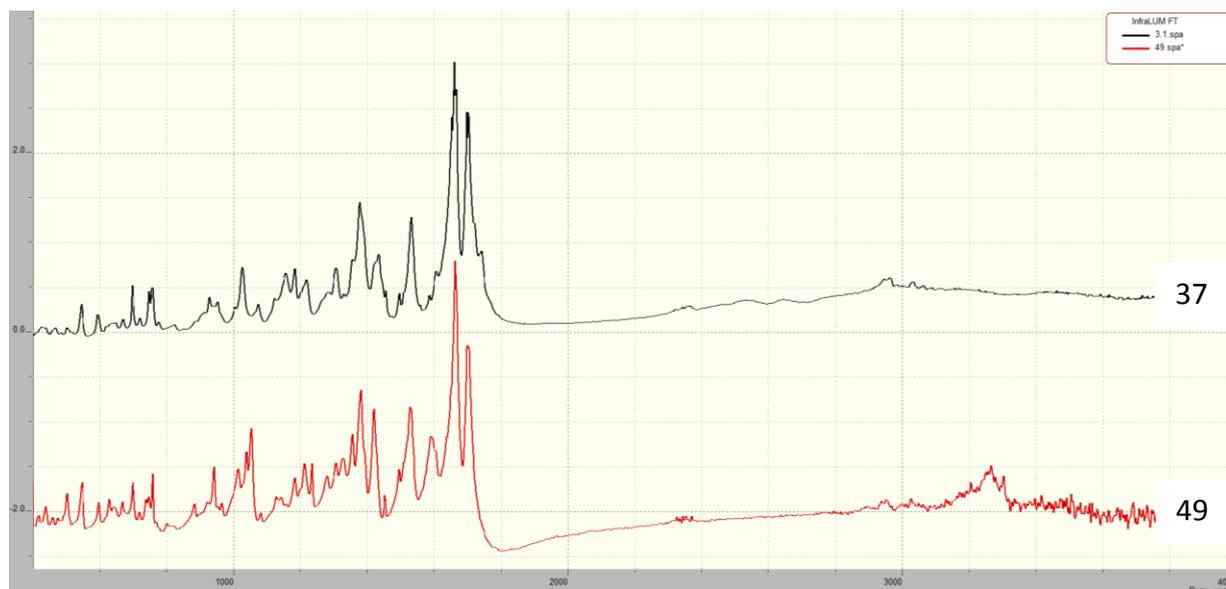
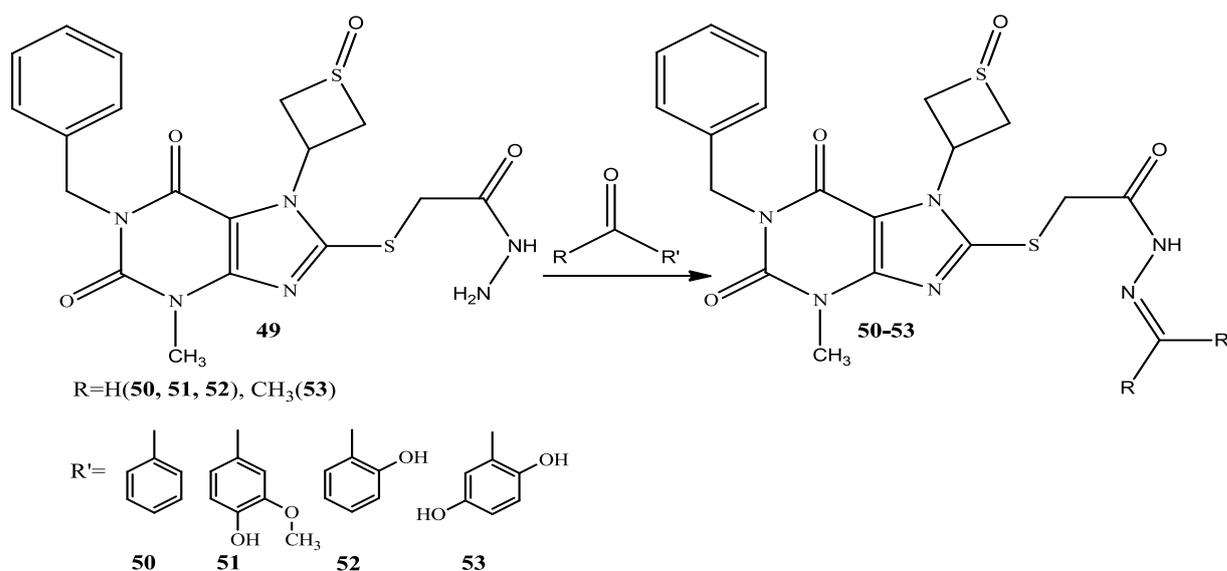


Рис 2.13. ИК спектры кислоты **37** и гидразида **49**

Реакцией гидразида **49** с бензальдегидом, ванилином, салициловым альдегидом и 2,5-диоксиацетофеноном были получены соответствующие 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]илиденацетогидразиды (**50-53**). Реакцию проводили в присутствии каталитического количества соляной кислоты в среде этилового спирта. Выходы составили 24-98% (схема 2.12, табл. 2.13).

Схема 2.12



Илиденгидразиды **50-53** - желто-оранжевые порошки, растворимые в ДМФА, ДМСО, растворах щелочей (**51-53**), при повышении температуры

растворимые в низших спиртах, нерастворимые даже при кипячении в воде, растворах минеральных кислот, бензоле, гексане.

Строение синтезированных илиденгидразидов подтверждено данными инфракрасной спектроскопии и спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса(табл. 2.14, 2.15).

В ИК спектрах соединений **50-53** изменяется характер поглощения в области  $2700-3600\text{ см}^{-1}$ , относительно гидразида **49**, что подтверждает образование илиденгидразидов (рис.2.14).

В ЯМР<sup>1</sup>H спектре соединения **52** присутствуют характерные сигналы протонов тиетаноксидного цикла, бензильного и метильного заместителей, остатка тиогликолевой кислоты, а также сигналы протонов остатка салицилового альдегида в слабopольной области при 6.73-7.68 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.22(Z), 8.39(E) (CH), 10.89(Z), 11.10(E) (OH). Содержание удвоенного количества сигналов свидетельствует о поворотной Z,E-изомерии относительно C-N связи, а также о близости ароматических остатков.

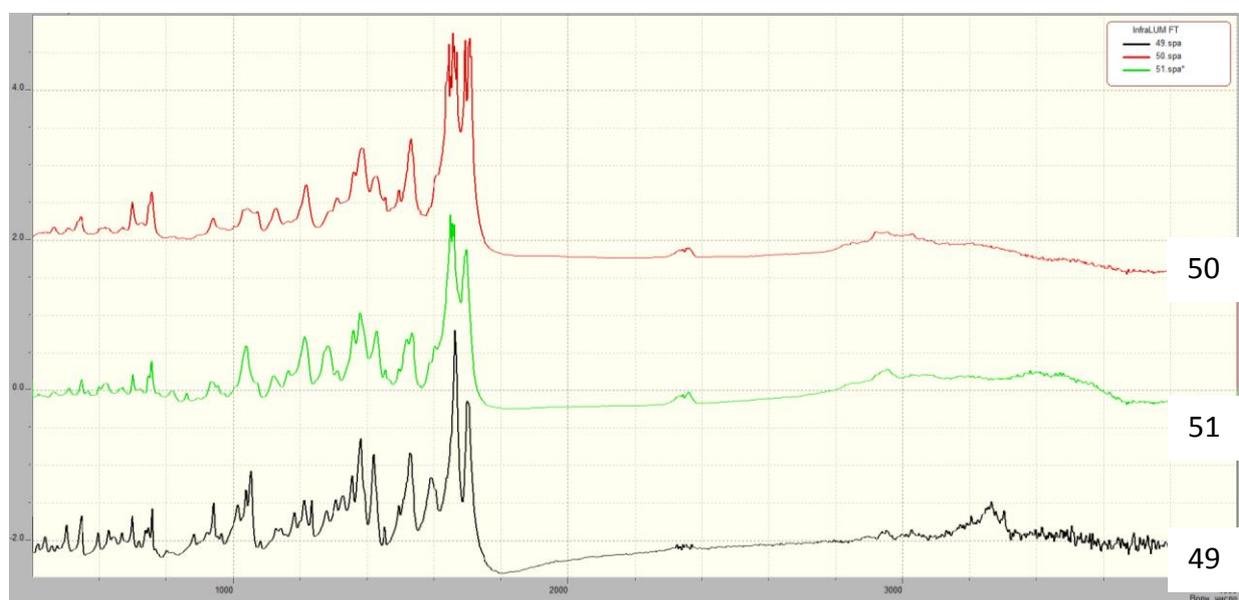


Рис. 2.14 ИК спектры соединений **49**, **50** и **51**

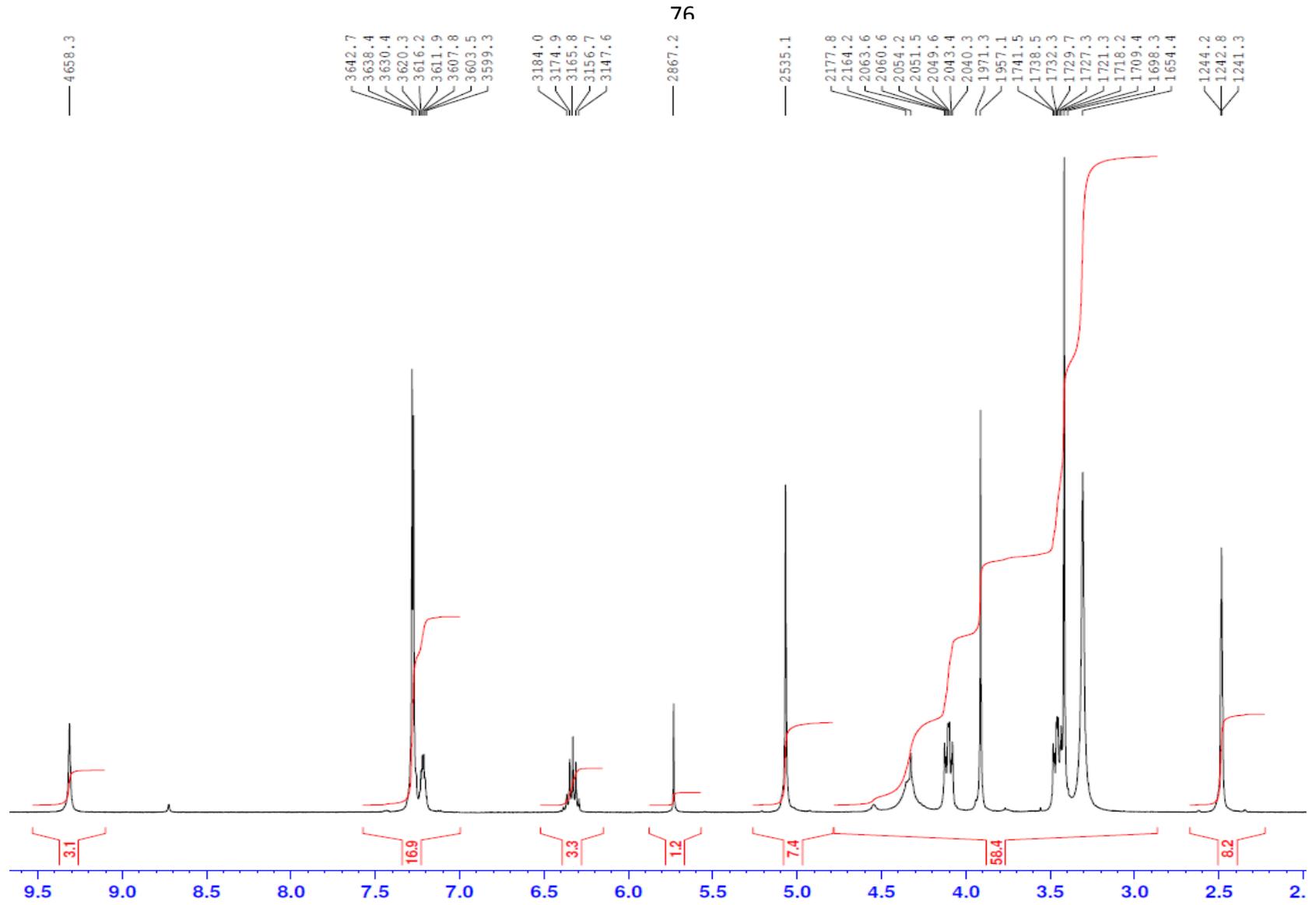


Рис.2.15 ЯМР<sup>1</sup>H-спектр соединения **49**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Характеристики соединений **48-53**

Соединение	Брутто –формула	Тпл., °С	R <sub>f</sub> *	Выход, %
<b>48</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	193-195	0,84	70
<b>49</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	210-212	0,37	78
<b>50</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	241-243	0,57	43
<b>51</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	184-186	0,70	45
<b>52</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	237-239	0,96	98
<b>53</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	226-228	0,30	24

Примечание: \* - Хроматографическая система: Хлороформ-этанол 9:1

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **48-53**, ν, см<sup>-1</sup>

Соединение	C=C вал., C=N вал., C=O вал.	S=O вал.	N <sup>+</sup> – H вал., O – H вал.
<b>48</b>	1651,1690, 1749	1050	-
<b>49</b>	1662,1698	1052	3100-3300
<b>50</b>	1656,1706	1036	2700-3600
<b>51</b>	1649,1693	1036	2700-3600
<b>52</b>	1656,1695	1036	3100-3200
<b>53</b>	1654,1699	1040	3100-3300

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **48-53**, δ, м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	7- CH 1H, м		
<b>48</b>	5.21	7.24-7.55	3.51	3.44-3.51	4.30-4.35	6.35-6.42	4.02	1.28 (3H, т, J=7.1Гц, CH <sub>3</sub> ), 4.21 (2H, кв, J=7.1Гц OCH <sub>2</sub> )
<b>49</b>	5.07	7.20-7.28	3.48	3.38-3.48	4.08-4.13	6.29-6.37	3.91	4.33 (2H, уш. с, N-NH <sub>2</sub> ), 9.32 (1H, уш. с, CONH)
<b>50**</b>	5.08	7.20-7.31	3.33	3.33-3.40	4.02-4.10	6.32-6.51	4.25	7.20-7.31 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 7.91 (1H, с, NCH), 11.90 (1H, с, CONH)
<b>51**</b>	5.03(Z) 5.07(E)	7.21-7.27	3.36 (Z) 3.42(E)	3.42-3.47	4.07-4.13	6.38-6.48	4.10 (E) 4.45 (Z)	3.80 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 6.67-6.83 (1H, м, C <sub>Ar</sub> H), 6.98-7.07 (1H, м, C <sub>Ar</sub> H) 7.85(Z), 8.05(E) (1H, с, CH), 9.51(Z), 9.53(E) (1H, с, OH), 11.52(Z), 11.56(E) (1H, уш. с, CONH)
<b>52</b>	4.98(Z) 5.06(E)	7.21-7.30	3.35(Z) 3.40(E)	3.40-3.49	4.05-4.14	6.35-6.43	4.12(E) 4.37(Z)	6.73-7.68(4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.22(Z), 8.39(E) (1H, с, CH), 10.89(Z), 11.10(E) (1H, с, OH), 11.57(Z), 11.93(E) (1H, уш. с, CONH)
<b>53**</b>	5.07	7.20-7.29	3.41	3.33-3.48	4.11-4.25	6.33-6.47	4.26	2.31 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 6.67-6.95 (3H, м, C <sub>Ar</sub> H), 8.91, 12.23 (1H, с, OH), 11.30 (1H, с, CONH)

Примечание: \* Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 500 МГц\*\* Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц

Данные ЯМР<sup>13</sup>С-спектров соединений **48**, **49**,  $\delta$ , м.д.

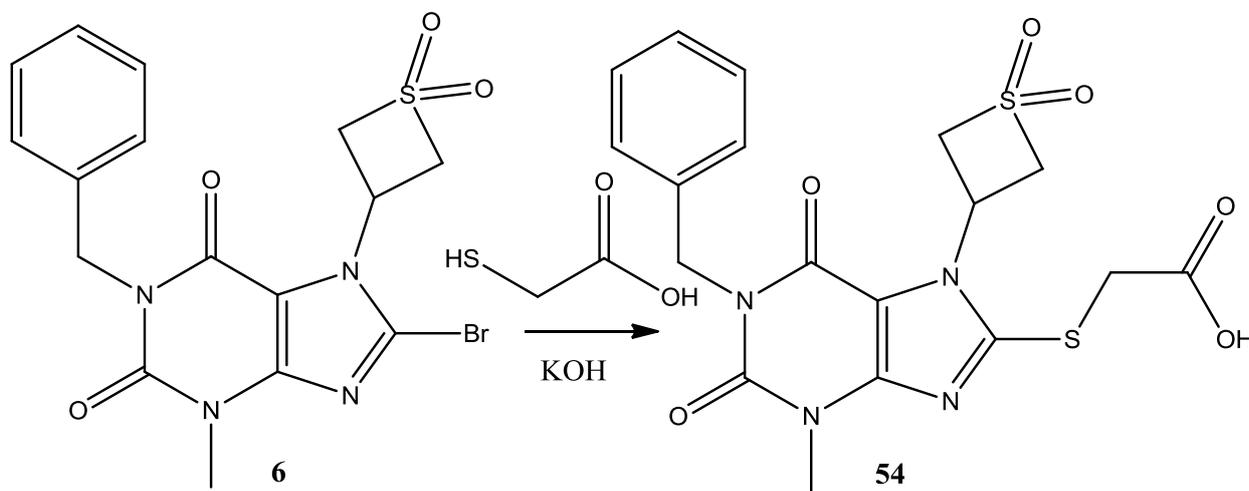
Соединение*	Ксантиновый бицикл	Тиетановый цикл		1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-CH <sub>2</sub> CO		CH <sub>3</sub>	Другие углероды
		C2, C4, C5, C6, C8	NC		SC	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4		
<b>48</b>	149.94, 150.23, 108.38, 154.08, 150.97	51.45	55.71	44.84, 136.95, 128.43, 128.75, 127.63	35.19	167.78	29.89	14.14 (CCH <sub>3</sub> ), 62.27 (OCH <sub>2</sub> ),
<b>49</b>	149.56, 149.89, 107.68, 153.57, 150.42	50.89	55.24	44.10, 137.34, 127.32, 128.26, 126.99	35.43	165.92	29.69	-

Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

#### 2.4. Синтез 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей

2-[1-Бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусную кислоту (**54**) получали аналогично кислотам **7** и **37**. Замещение брома 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксоэтиетанил-3)ксантина **6** на остаток меркаптоуксусной кислоты проводили этанольном растворе щелочи. Выход составил 92%(схема 2.13, табл. 2.17).

Схема 2.13



Кислота **54** - белое легкоплавкое вещество. Растворима в растворах щелочей, полярных апротонных растворителях, хлороформе, ДМСО, ДМФА, пропан-2-оне, при нагревании растворима в низших спиртах. В воде и растворах минеральных кислот не растворяется.

Строение кислоты **54** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C – спектроскопии(табл 2.18- 2.20).

Индивидуальность очищенной кислотно-основным переосаждением кислоты **54** подтверждена высокоэффективной жидкостной хроматографией (рис. 2.16). Время удерживания в системе ацетонитрил вода 1:1 составило 1.613 минуты, чистота – 98%. Время удерживания исходного соединения **6** – 4.095 мин.

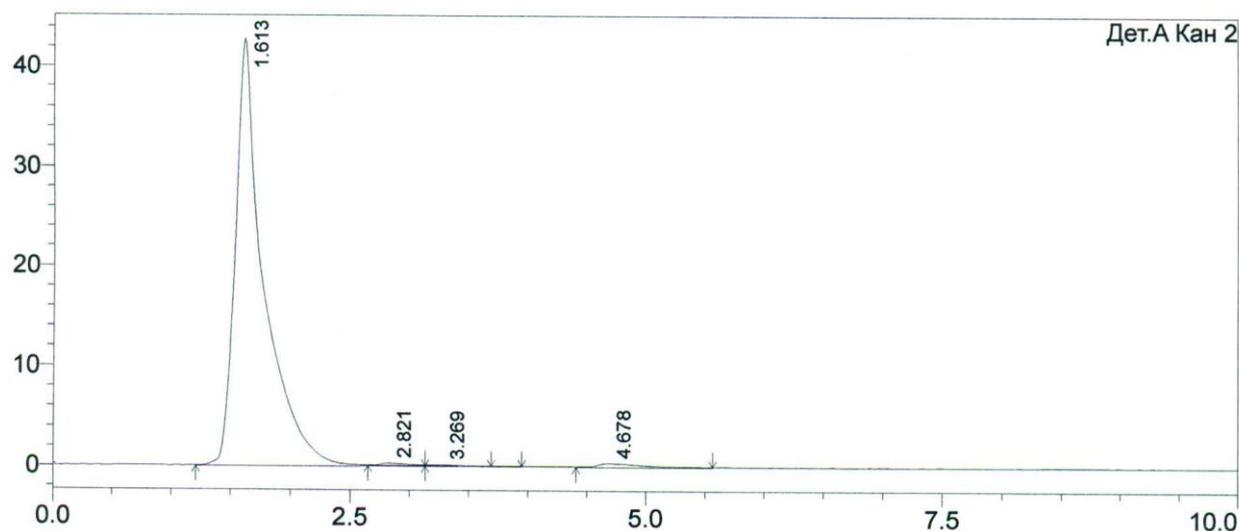


Рис. 2.16. Хроматограмма кислоты **54**.

В ИК спектре кислоты **54** в отличие от исходного **6** наблюдаются: широкая полоса поглощения в интервале  $2800-3300\text{ см}^{-1}$ , узкая интенсивная полоса поглощения при  $1731\text{ см}^{-1}$ , соответствующие ассоциированным валентным O-H колебаниям и валентным C=O колебаниям, подтверждающие наличие карбоксильной группы. Сохранение в ходе реакции диоксотетанового цикла подтверждается двумя полосами поглощения при  $1132$  и  $1313\text{ см}^{-1}$ , характерных для  $\text{SO}_2$  группы (рис. 2.17).

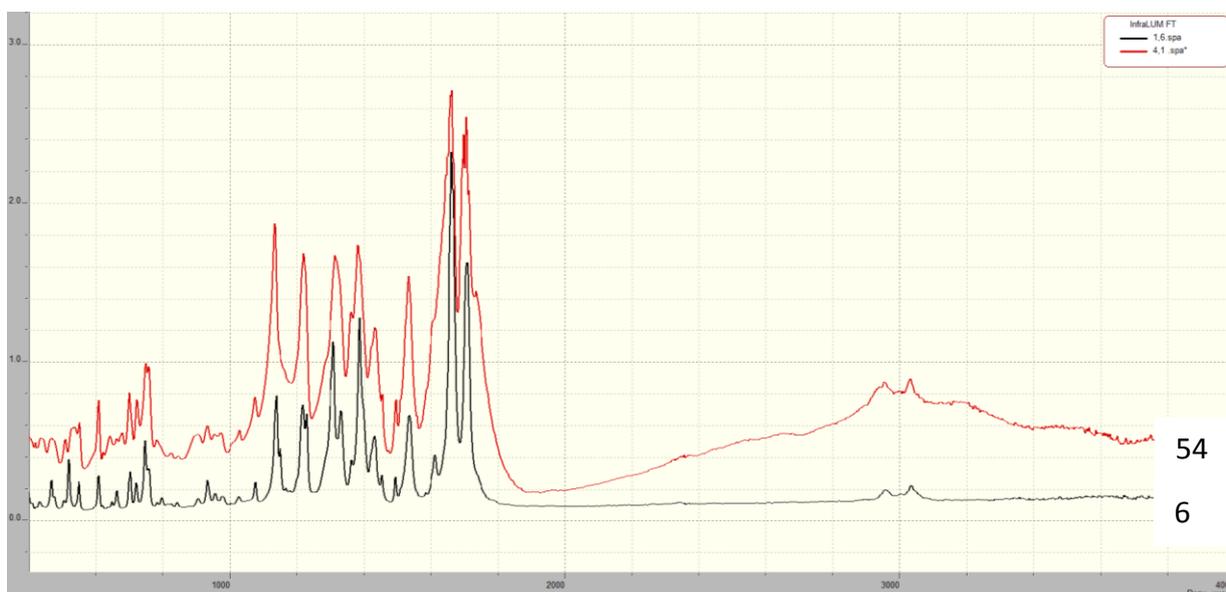


Рис 2.17. ИК спектры соединения **6** и кислоты **54**.

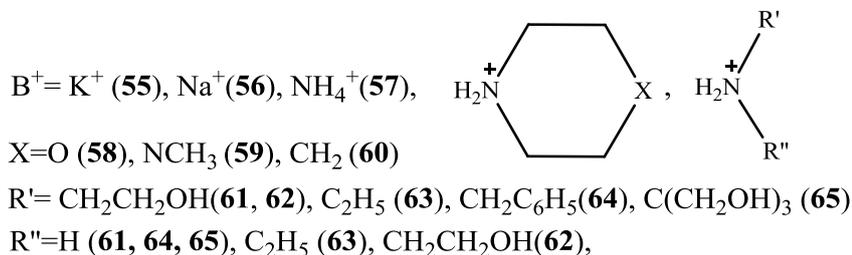
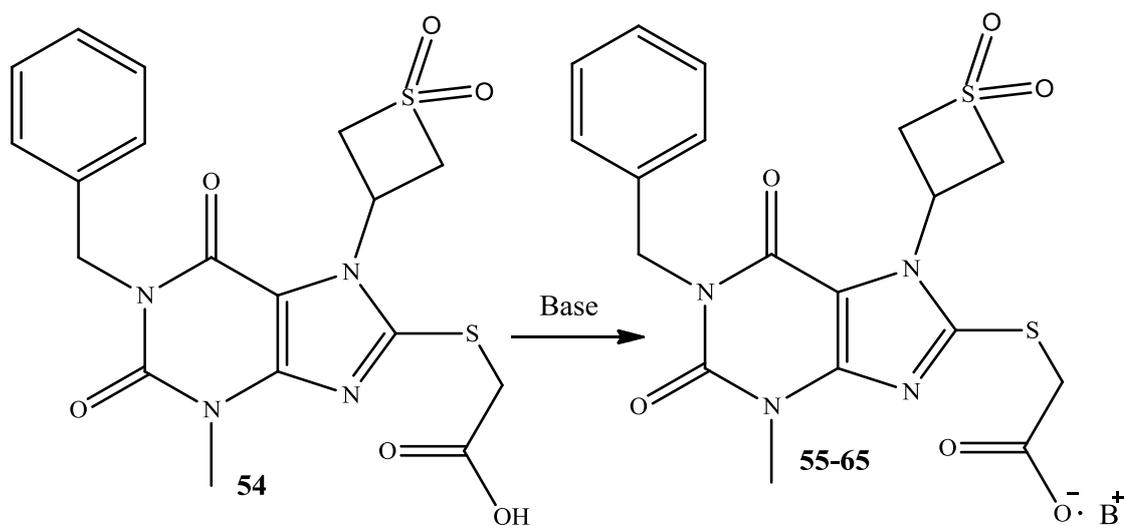
ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр кислоты **54** (рис.2.18), снятый в  $\text{DMSO-}d_6$ , содержит мультиплеты в интервалах 4.54-4.58 и 5.00-5.05 м.д. в 2H, соответствующие двум

S(CH)<sub>2</sub> группам, мультиплет в интервале 5.45-5.52 м.д. в 1H, соответствующий протону 7-CH группы. Сигналы протонов 1-бензильного заместителя и синглет 3-CH<sub>3</sub> группы характеризуются примерно теми же химическими сдвигами, что и в кислоте **7**. Синглет при 4.10 м.д., в 2H, подтверждает фрагмент 2-меркаптоуксусной кислоты.

В ЯМР <sup>13</sup>C-спектре кислоты **54** наблюдаются сигналы, подтверждающие сохранение диоксотетанового цикла при 39.16 и 70.52 м.д., а также содержатся сигнал SCH<sub>2</sub> группы при 36.31 м.д. и сигнал COOH группы при 169.81 м.д.

Реакцией кислоты **54** с аминами и щелочами получали соли 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**55-65**) (схема 2.14, табл. 2.17). Реакцию проводили в среде пропан-2-она. Выходы составили 35-93%.

Схема 2.14



Соли **55** и **56** – желтоватые легкоплавкие порошки, остальные соли (**57-65**) – белые кристаллические вещества. Все соли растворимы в воде, ДМСО, ДМФА, при нагревании растворимы в этиловом и пропиловом спирте, нерастворимы в пропан-2-оне, хлороформе, бензоле, гексане.

Строение солей (**57–65**) подтверждено данным инфракрасной спектроскопии и спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса (табл. 2.18, 2.19)

В инфракрасных спектрах солей **57-65** имеются полосы поглощения валентных колебаний связей  $\text{SO}_2$  группы около 1100 и 1300  $\text{cm}^{-1}$ . Отсутствие в ИК спектрах полосы поглощения в области 2900-3500  $\text{cm}^{-1}$  подтверждает образование солей **55-57**. ИК спектры солей **58-65** содержат в высокочастотной области спектра полосы поглощения валентных колебаний  $\text{N}^+\text{H}$  связи. Полосы поглощения карбоксильной  $\text{C}=\text{O}$  связи смещены до 1699-1706  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР<sup>1</sup>H-спектры солей **58-65** содержат характерные сигналы протонов аминов и остатка кислоты **54** в соотношении 1:1. В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах натриевой **55** (рис. 2.19) и калиевой соли **56** содержатся сигналы протонов аниона 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, то есть описанные далее соли **67** и **68**, что говорит о частичном элиминировании тиетандиоксидного цикла в ходе синтеза. При получении литиевой соли тиетандиоксидный цикл полностью элиминировался и образовалась литиевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**69**), что подтверждается данными ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии.

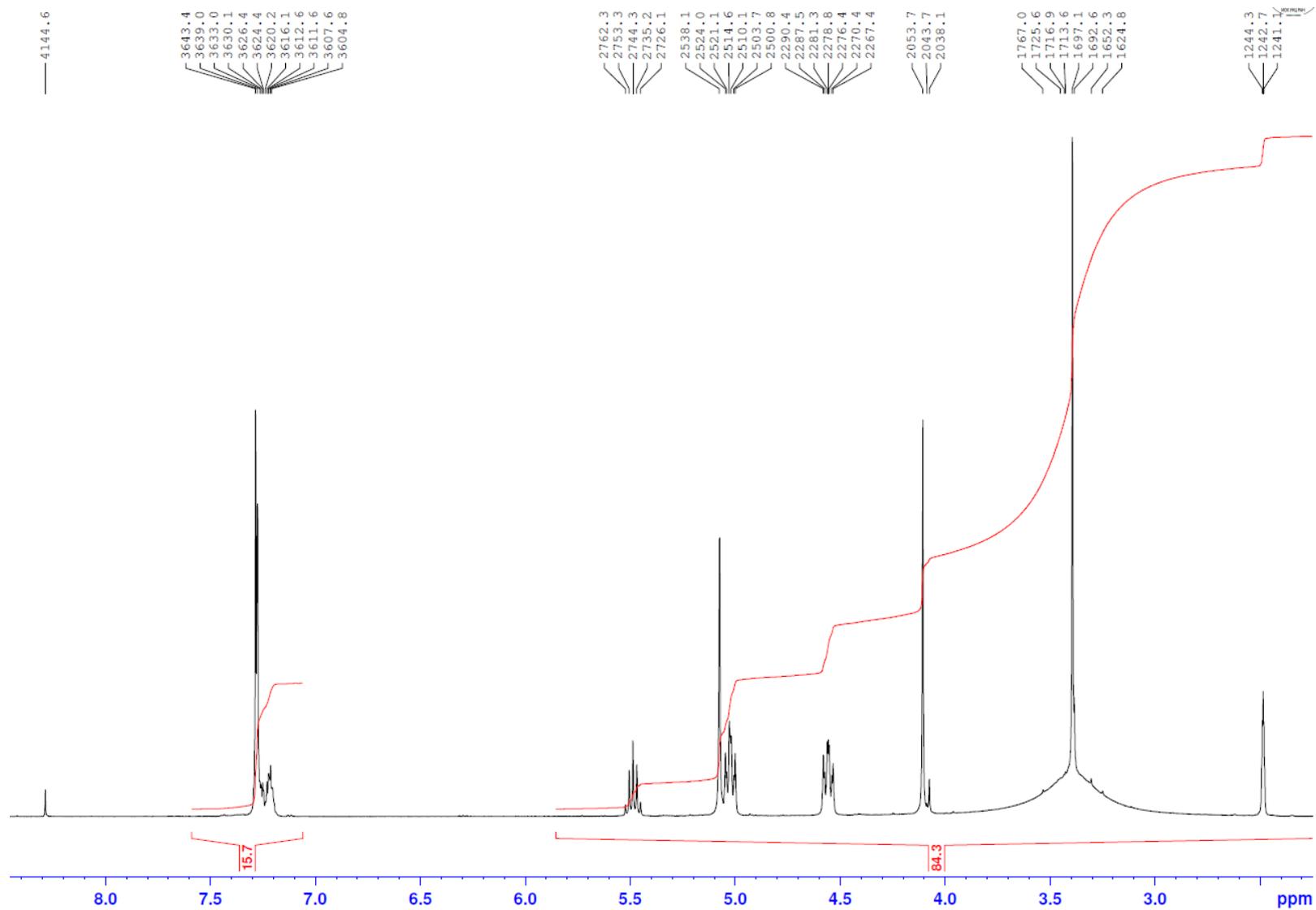


Рис. 2.18. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр кислоты **54**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

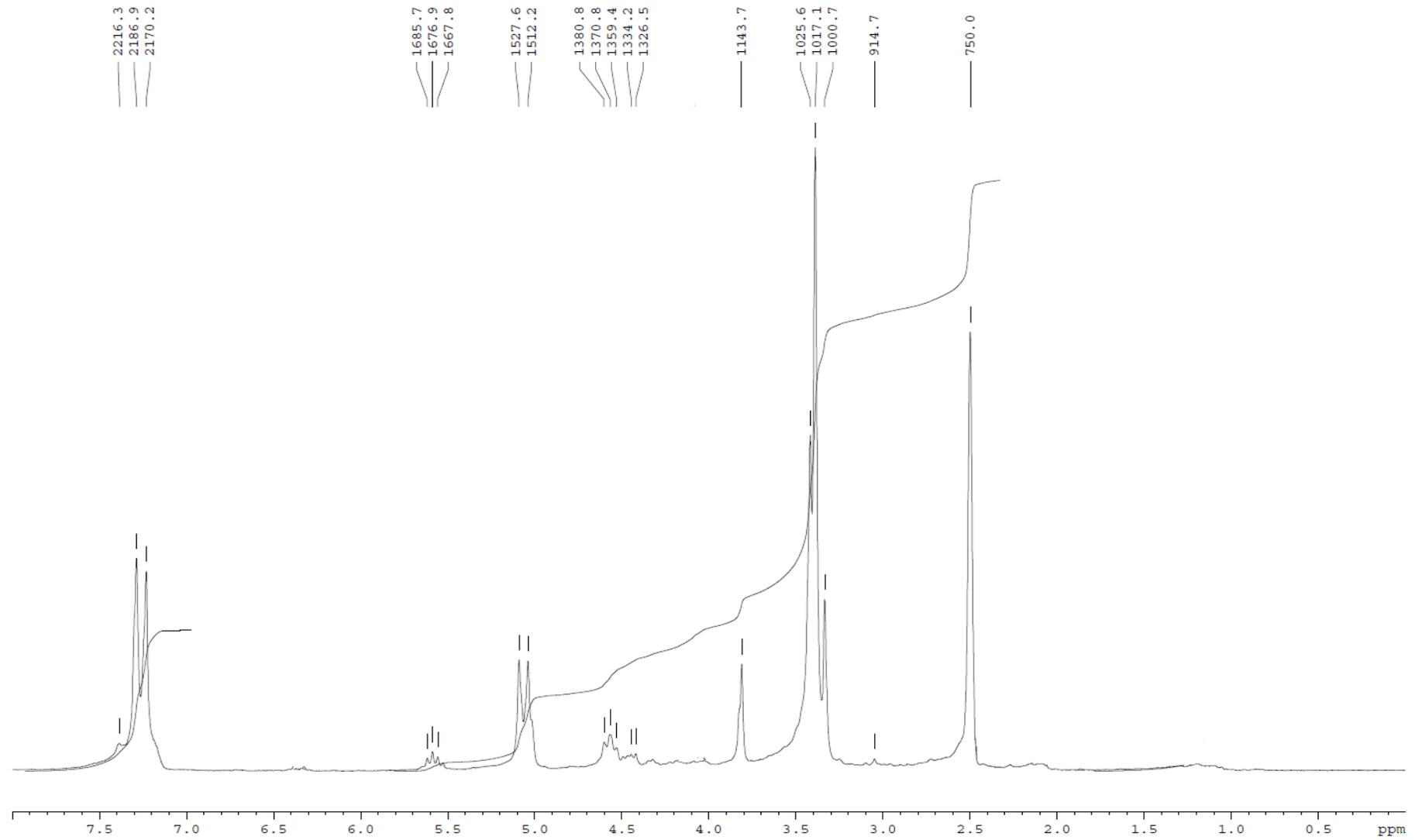


Рис. 2.19 ЯМР<sup>1</sup>H-спектр смеси солей **55** и **67**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Характеристики соединений **54, 57-65**

Соединение*	Тпл., °С	Брутто –формула	Выход, %
<b>54</b>	123-125	C18H18N4O6S2	92
<b>57</b>	170-172	C18H21N5O6S2	67
<b>58</b>	157-159	C22H27N5O7S2	35
<b>59</b>	93-95	C23H30N6O6S2	88
<b>60</b>	141-143	C23H29N5O6S2	49
<b>61</b>	189-190	C20H25N5O7S2	53
<b>62</b>	181-182	C22H29N5O8S2	53
<b>63</b>	203-204	C22H29N5O6S2	60
<b>64</b>	180-181	C25H27N5O6S2	40
<b>65</b>	181-183	C22H29N5O9S2	40

Примечание: \* - В хроматографической системе хлороформ:этанол (9:1)  $R_f$  кислоты **54** равен 0,1. Соли остаются на старте.

В системе бутанол:уксусная кислота: вода(4:1:2)  $R_f$  кислоты **54** равен 0.45.

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **54, 57-65**,  $\nu, \text{cm}^{-1}$

Соединение*	Тпл., °С	Брутто –формула	Выход, %
<b>54</b>	123-125	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$	92
<b>57</b>	170-172	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$	67
<b>58</b>	157-159	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$	35
<b>59</b>	93-95	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$	88
<b>60</b>	141-143	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$	49
<b>61</b>	189-190	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$	53
<b>62</b>	181-182	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$	53
<b>63</b>	203-204	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$	60
<b>64</b>	180-181	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$	40
<b>65</b>	181-183	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$	40

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **54-65**,  $\delta$ , м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	7- CH 1H, м		
<b>54**</b>	5.07	7.20-7.28	3.39	4.54-4.58	5.00-5.05	5.45-5.50	4.10	-
<b>55</b>	5.09	7.24-7.30	3.42	4.52-4.60	5.01-5.09	5.55-5.61	3.77	3.37 <sup>c</sup> (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 5.04 <sup>c</sup> (2H, c, CH <sub>2</sub> ), 7.24-7.28 <sup>c</sup> (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>56</b>	5.09	7.25-7.30	3.46	4.52-4.59	5.00-5.07	5.55-5.61	3.76	3.37*** (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 5.09*** (2H, c, CH <sub>2</sub> ), 7.24-7.29*** (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>57</b>	5.08	7.25-7.29	3.41	4.52-4.60	5.05-5.08	5.51-5.60	3.83	-
<b>58</b>	5.09	7.24-7.30	3.41	4.52-4.60	5.01-5.08	5.55-5.61	3.90	2.97 (4H, т, J=4.85 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.69 (4H, т, J=4.85 Гц, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ,)
<b>59</b>	5.07	7.18-7.28	3.39	4.53-4.57	4.96-5.07	5.50-5.57	3.98	3.00 (4H, т, J =4.8 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.45 (4H, т, J 4.8= Гц, CN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) 2.17 (3H, c, NCH <sub>3</sub> )
<b>60</b>	5.09	7.26-7.29	3.41	4.53-4.61	5.04-5.09	5.50-5.56	3.91	2.96-2.99 (4H, т, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ,), 1.61-1.67 (4H, м, (C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.51-1.55 (2H, м, CH <sub>2</sub> )
<b>61</b>	5.08	7.23-7.28	3.41	4.51-4.58	5.00-5.08	5.54-5.60	3.82	2.83 (2H, т, J=5.2 Гц, NCH <sub>2</sub> ), 3.55 (2H, т, J=5.25 Гц, OCH <sub>2</sub> )

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	Тиетановый цикл			8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м		S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	S(CH) <sub>2</sub> 2H, м	7- CH 1H, м		
<b>62</b>	5.08	7.23-7.28	3.41	4.51-4.58	5.00-5.08	5.53-5.60	3.86	2.93 (4H, т, J=5.25 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.62 (4H, т, J=5.25 Гц, 2OCH <sub>2</sub> )
<b>63</b>	5.09	7.26-7.29	3.41	4.52-4.60	5.01-5.09	5.52-5.61	3.86	1.14 (6H, т, J= 7.4 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.86 (4H, к, J= 7.4 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>64</b>	5.09	7.15-7.29	3.41	4.52-4.60	5.01-5.09	5.52-5.64	3.91	4.00 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ), 7.29-7.45 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>65</b>	5.09	7.26-7.29	3.42	4.52-4.59	5.01-5.09	5.54-5.63	3.85	3.45 (6H, c, NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )

Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц

\*\* - Спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 500.13 МГц

\*\*\* - Сигналы протонов кислоты **66**

Данные ЯМР<sup>13</sup>C-спектра кислоты **54**, δ, м.д.

Соединение*	Ксантиновый бицикл	Тиетановый цикл		1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-SCH <sub>2</sub> COO		CH <sub>3</sub>
	C2, C4, C5, C6, C8	NC	SC	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4	SCH <sub>2</sub>	COO	
<b>54</b>	150.85, 149.78, 108.15, 154.06, 152.13	39.16	70.52	44.55, 137.78, 126.45, 128.73, 127.71	36.31	169.81	30.09

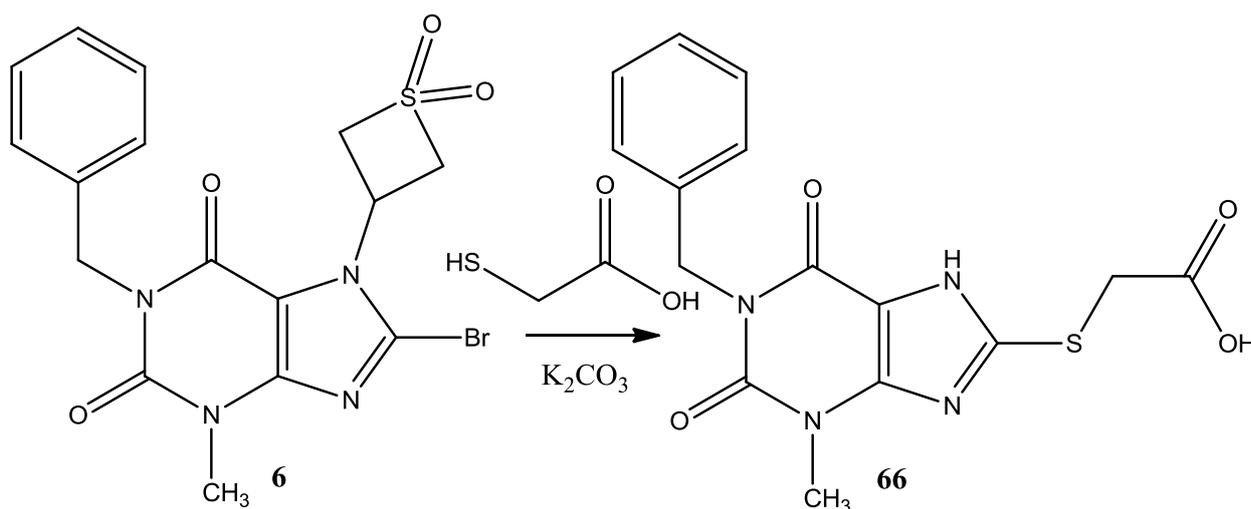
Примечание: \* - Спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

## 2.5. Синтез производных 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты

### 2.5.1. Синтез 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты и ее солей

Частичное элиминирование диоксотетанового цикла при взаимодействии кислоты **54** со щелочами побудило нас к прямому синтезу 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**66**) из соединения **6** в присутствии избыточного количества основания. Реакцией нуклеофильного замещения атома брома на остаток меркаптоуксусной кислоты в присутствии трехкратного избытка карбоната калия была получена целевая кислота **66** (схема 2.15, табл.2.21). Выход составил 95%.

Схема 2.15



Кислота **66** - белое кристаллическое вещество, растворимое при высоких значениях pH, в апротонных полярных растворителях: хлороформе, ДМСО, ДМФА, при нагревании растворимое малополярных растворителях: в низших спиртах и пропаноне-2, нерастворимое в воде, растворах кислот, гексане, бензоле.

Строение кислоты **66** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  - спектроскопии (табл 2.22-2.23).

Индивидуальность выделенной без очистки кислоты **66** подтверждена высокоэффективной жидкостной хроматографией (рис.2.20). Время удерживания в системе ацетонитрил вода 1:1 составило 3.065 минуты, чистота – 99%. Время удерживания исходного соединения **6** – 4.095 мин.

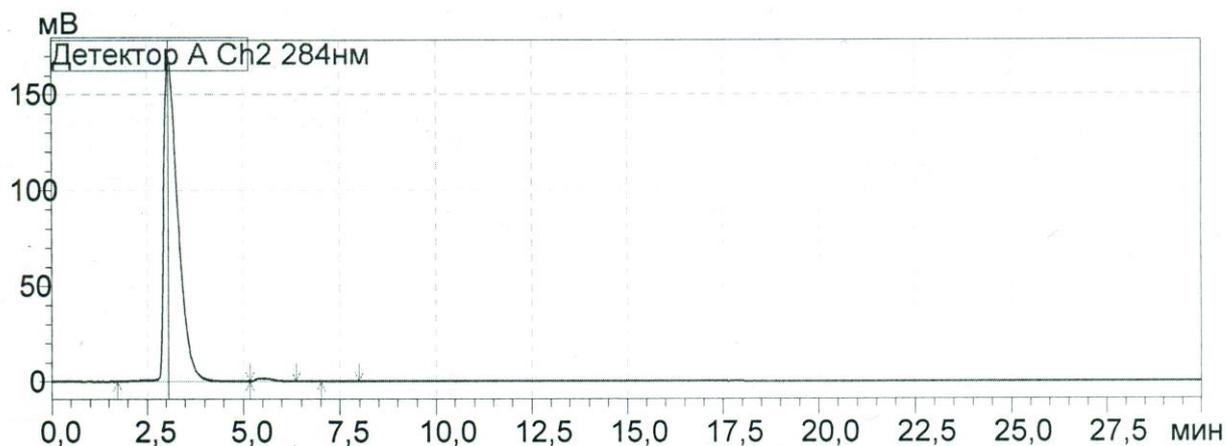


Рис. 2.20. Хроматограмма кислоты **66**.

В ИК спектре кислоты **66**, содержатся полосы поглощения, подтверждающие наличие остатка 2-меркаптоуксусной кислоты: широкая в интервале  $2400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$  и узкая при  $1740\text{ см}^{-1}$ . В спектре не содержится полос поглощения  $\text{SO}_2$  группы при  $1132$  и  $1313\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает элиминирование диоксотетанового цикла (рис. 2.21).

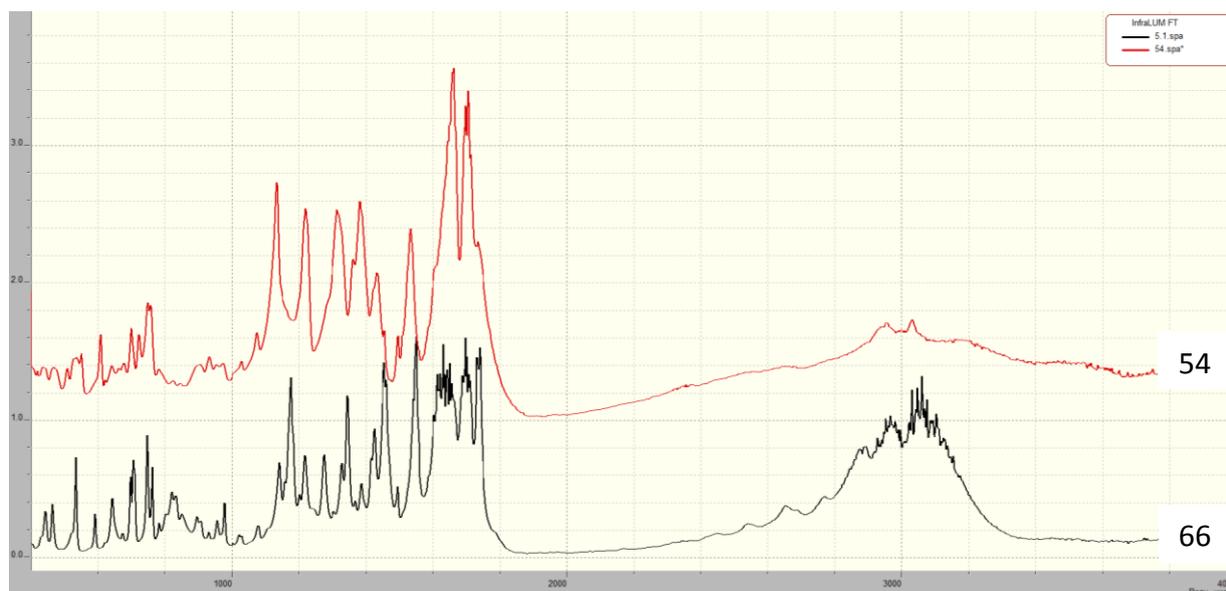


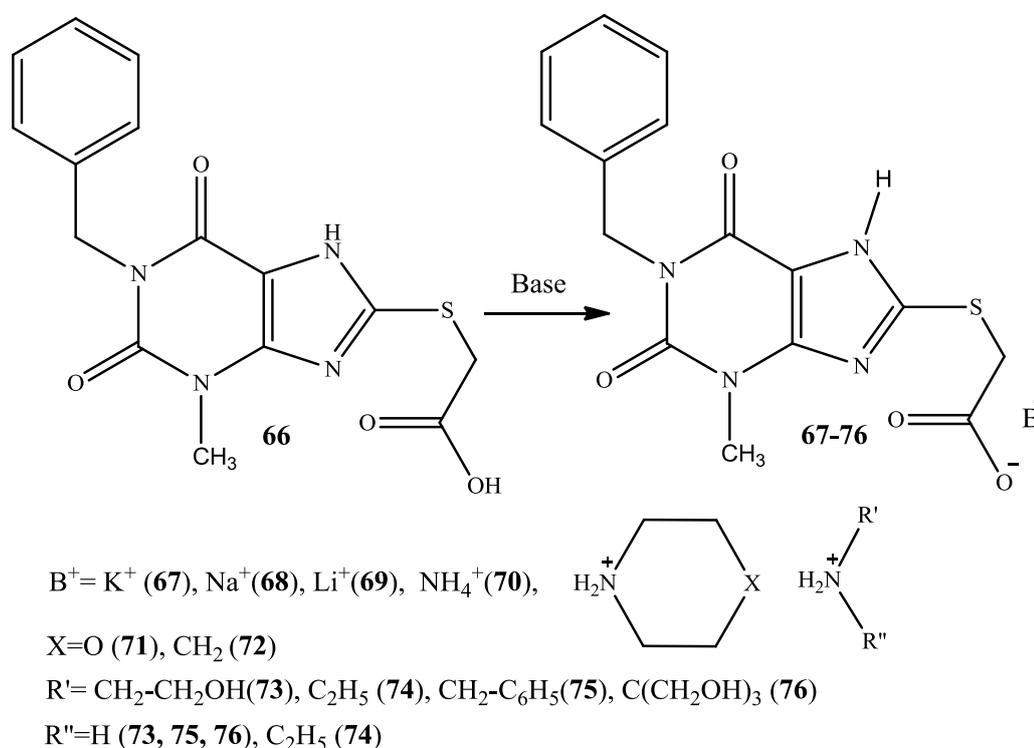
Рис.2.21 ИК спектры кислоты **54** и кислоты **66**

В ЯМР<sup>1</sup>-Н-спектре кислоты **66** (рис.2.22), снятом в  $\text{DMSO-}d_6$ , содержатся сигналы протонов 1-бензильного заместителя, синглет 3- $\text{CH}_3$  группы, синглет интенсивностью 2H при 4.09 м.д. 8- $\text{SCH}_2$  группы. В спектре нет характерных сигналов протонов диоксотетанового цикла, однако есть сигнал протона в 7 положении интенсивностью в 1H при 13.62 что подтверждает элиминирование тиетандиоксидного цикла.

В ЯМР<sup>13</sup>С-спектре кислоты **66** содержатся характерные сигналы ксантинового цикла, метильного и бензильного заместителей, а также сигнал SCH<sub>2</sub> группы при 34.32 м.д. и сигнал COOH группы при 170.00 м.д., сигналы углеродов диоксотетранового цикла отсутствуют.

Водорастворимые соли 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**67-76**) получали реакцией нейтрализации кислоты **66** с аминами и щелочами в среде пропан-2-она (схема 2.16, табл. 2.21). Выход составил 20-98%

Схема 2.16



Соли **67-76** белые порошки, кристаллической структуры. Растворимы в воде, ДМСО, при нагревании растворимы в низших спиртах. В пропан-2-оне, хлороформе, бензоле, гексане соли не растворяются.

Строение синтезированных солей **67-76** подтверждается данными инфракрасной спектроскопии и спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса (табл. 2.22, 2.23).

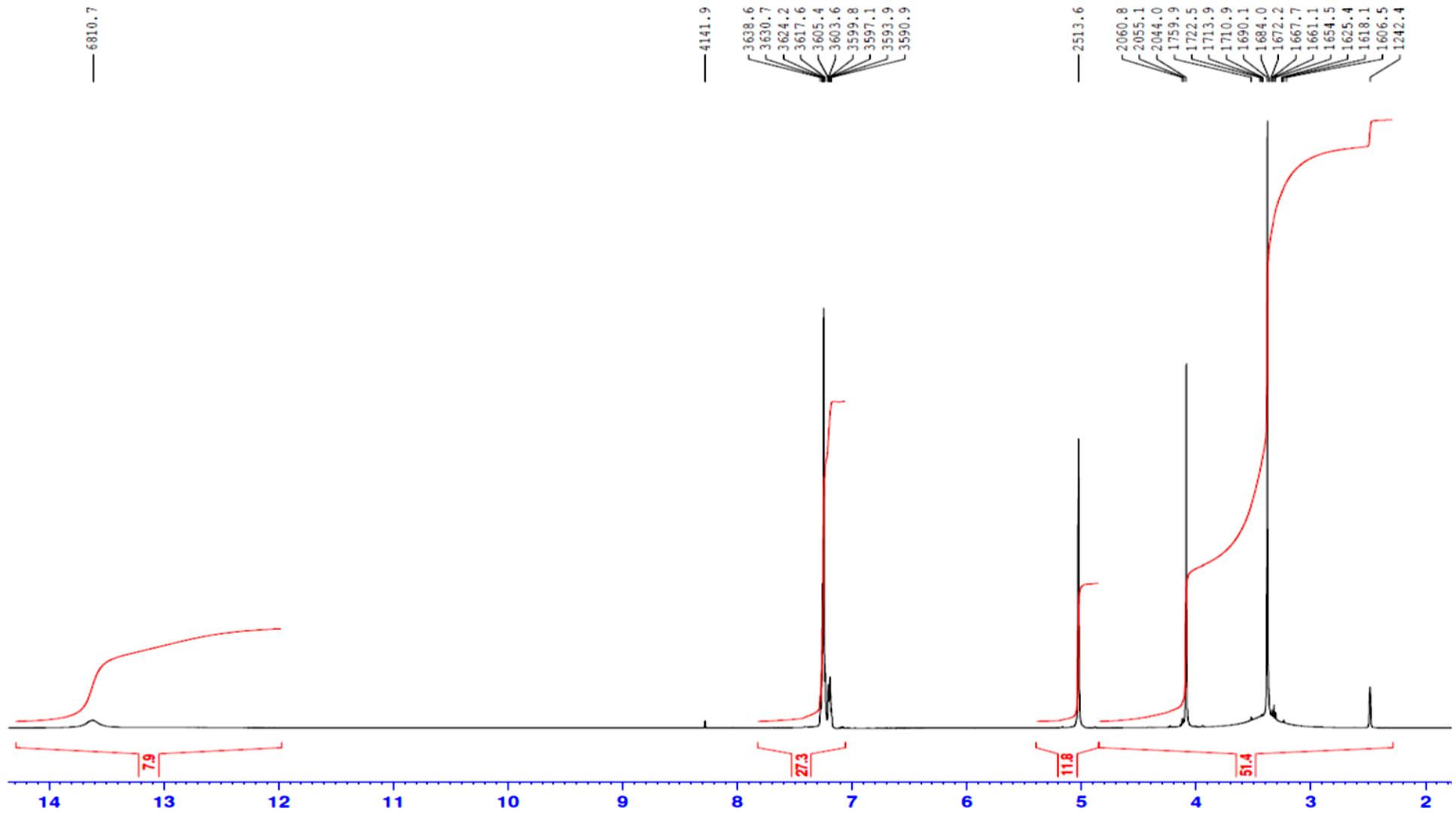


Рис. 2.22. ЯМР<sup>1</sup>H-спектр кислоты **66**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

В ИК спектрах солей **67-69** полоса поглощения при 2700-3300 см<sup>-1</sup> обладает значительно меньшей интенсивностью, чем кислота **66**, что подтверждает образование солей **67-69**. В ИК спектрах солей **70-76** наблюдается полоса поглощения в области 3300-3600 см<sup>-1</sup>. Наблюдается смещение полосы поглощения С=О связи в низкочастотную область с 1740 до 1697-1706 см<sup>-1</sup>.

ЯМР<sup>1</sup>Н-спектры солей **67-69** содержат немного смещенные сигналы протонов остатка кислоты **66**. Синглет 8-SCH<sub>2</sub> группы смещен с 4.09 м.д. до 3.54-3.57 м.д., а сигнал синглет 7-Н протона смещен с 13.62 до 4.89-6.52 м.д.

ЯМР<sup>1</sup>Н-спектры солей **70-76** содержат характерные сигналы протонов остатков аминов и остатка кислоты **66** в соотношении 1:1. Так, в спектре соединения **73** сигнал протонов 8-SCH<sub>2</sub> группы при 3.64 м.д. и сигналы протонов остатков моноэтаноламина при 2.85 и 3.57 м.д. соотносятся как 2:2:2.

Таблица 2.21

Характеристики соединений **66-76**

Соединение	Тпл., °С	Брутто –формула	Выход, %
<b>66</b>	245-246	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	95
<b>67</b>	>250	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	75
<b>68</b>	>250	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>4</sub> S	65
<b>69</b>	>250	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> LiN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	51
<b>70</b>	198-200	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	83
<b>71</b>	140разл	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	65
<b>72</b>	67-68	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	98
<b>73</b>	193-194	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	68
<b>74</b>	175разл	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	76
<b>75</b>	143-145	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	36
<b>76</b>	178-180	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	20

Примечание: \*В хроматографической системе хлороформ:этанол (9:1) R<sub>f</sub> кислоты **66** равен 0,1. Соли остаются на старте. В системе бутанол:уксусная кислота: вода(4:1:2) R<sub>f</sub> кислоты **54** равен 0.47.

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **66-76**,  $\nu, \text{cm}^{-1}$ 

Соединение	C =C вал., C = N вал., C = O вал.	N–H вал., N <sup>+</sup> –H вал., O–H вал.
<b>66</b>	1549, 1631, 1730, 1740	2400-3300
<b>67</b>	1662, 1701	-
<b>68</b>	1619, 1670, 1699	2800-3200
<b>69</b>	1583, 1671, 1705	2800-3300
<b>70</b>	1652, 1664, 1699	2600-3300
<b>71</b>	1661, 1665, 1698, 1706	2600-3200
<b>73</b>	1637, 1674, 1705	2700-3350
<b>74</b>	1630, 1665, 1703	2600-3200
<b>75</b>	1653, 1697	2700-3250
<b>76</b>	1638, 1669, 1706	2700-3250

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **66-76**, δ, м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	1-CH <sub>2</sub> 2H, c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м			
<b>66**</b>	5.03	7.17-7.27	3.36	4.09	13,62 (1H, уш. с, NH)
<b>67</b>	5.04	7.24-7.29	3.38	3.56	4.89 (1H, уш. с, NH)
<b>68</b>	5.04	7.24-7.29	3.38	3.54	5.09 (1H, уш. с, NH)
<b>69</b>	5.04	7.25-7.29	3.38	3.57	5.32 (1H, уш. с, NH)
<b>70</b>	5.04	7.26-7.36	3.39	3.73	6.52 (1H, уш. с, NH)
<b>71**</b>	5.04	7.19-7.29	3.39	3.72	5.92 (1H, уш. с, NH), 2.96 (4H, т, J=4.85 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.67 (4H, т, J=4.85 Гц, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>72</b>	5.05	7.20-7.29	3.38	3.61	2.95-2.96 (4H, т, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.58-1.62 (4H, м, C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.50-1.53 (2H, м, CH <sub>2</sub> )
<b>73**</b>	5.04	7.20-7.29	3.38	3.64	2.85 (2H, т, J=5.25 Гц, NCH <sub>2</sub> ), 3.57 (2H, т, J=5.25 Гц, OCH <sub>2</sub> ),
<b>74**</b>	5.02	7.18-7.28	3.37	3.67	1.13(6H, т, J=7.3 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.87 (4H, к, J=7.3 Гц, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>75</b>	5.05	7.15-7.43	3.46	3.58	3.94 (4H, с, NCH <sub>2</sub> ), 7.15-7.43 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>76</b>	5.08	7.26-7.36	3.42	3.63	3.45 (6H, с, NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )

Примечание: \* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц

\*\* - Спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 500.13 МГц

Данные ЯМР<sup>13</sup>С-спектра кислоты **66**, δ, м.д.

Соединение	Ксантиновый бицикл	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-SCH <sub>2</sub> COO		3-CH <sub>3</sub>
	C2, C4, C5, C6, C8	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4	SCH <sub>2</sub>	COO	
<b>66</b>	149.24, 148.99, 108.24, 153.55, 151.23	44.11, 138.10, 127.38, 128.49, 127.74	34.32	170.00	30.28

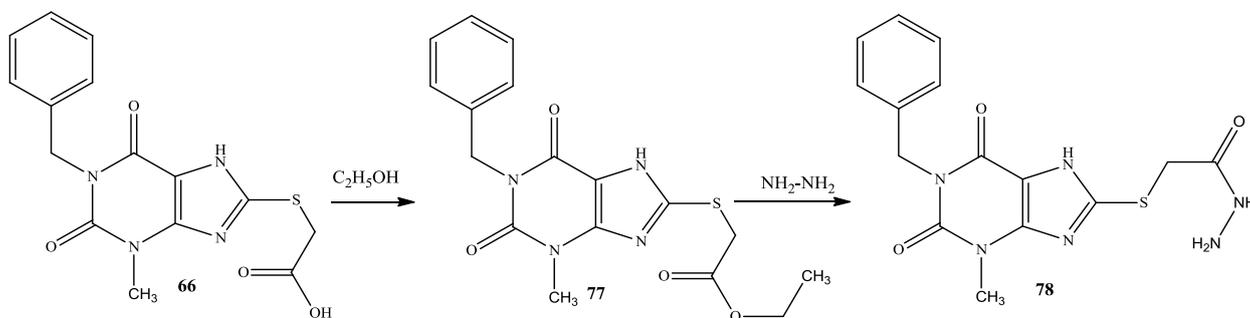
Примечание: \* - Спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 125.76 МГц

### 2.5.2. Синтез гидразида 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты и его илиденпроизводных

Реакцией кислоты **66** с этиловым спиртом получали этил 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]ацетат (**77**) (схема 2.17, табл. 2.25). Синтез осуществляли при кипячении в этаноле в присутствии 98% серной кислоты. Выход составил 75%.

Строение эфира **77** подтверждено данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и ЯМР<sup>13</sup>C-спектроскопии (табл. 2.26-2.28).

Схема 2.17



В ИК спектре эфира **77** содержатся характерные полосы поглощения C=C, C=O, C=N связей в области 1600-1741 см<sup>-1</sup>, в области 2600-3200 см<sup>-1</sup> валентные колебания N-H связи (рис. 2.23).

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре эфира **77** (рис. 2.24) содержатся сигналы протонов метильной и метиленовой группы при 1.27 и 4.21 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной 7.1 Гц, что подтверждает образование эфира. Уширенный синглет при 13.00 м.д. соответствует слабокислому протону в 7 положении ксантинового цикла.

В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре эфира **77** содержатся сигналы углеродов ксантинового бицикла, сигналы бензильного и метильного заместителей, сигнал остатка меркаптоуксусной кислоты и сигналы углеродов этокси группы при 14.23 и 62.14 м.д.

Реакцией эфира **77** с водным раствором гидразина получали гидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**78**) (схема 2.5.3, табл. 2.25). Реакцию проводили при кипячении в этаноле, мольное соотношение реагентов 1 :

3. Выход составил 56%.

Гидразид – белый порошок кристаллической структуры. Растворим в хлороформе, ДМСО, ДМФА, растворах щелочей, при нагревании растворим в низших спиртах и растворах минеральных кислот. В гексане, бензоле, воде не растворим.

Строение гидразида **78** подтверждено данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и ЯМР<sup>13</sup>C-спектроскопии (табл. 2.26 - 2.28).

В ИК спектре гидразида **78** содержатся полосы поглощения валентных колебаний связи азот-водород в области 2500-3350 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения в области 1500-1700 см<sup>-1</sup> почти сливаются вместе, что связано с наложением полос поглощения валентных колебаний двойных связей с деформационными колебаниями N-H связей остатка гидразина. Полоса поглощения C=O связи смещена в низкочастотную область до 1700 см<sup>-1</sup>, что подтверждает образование гидразида(рис. 2.23).

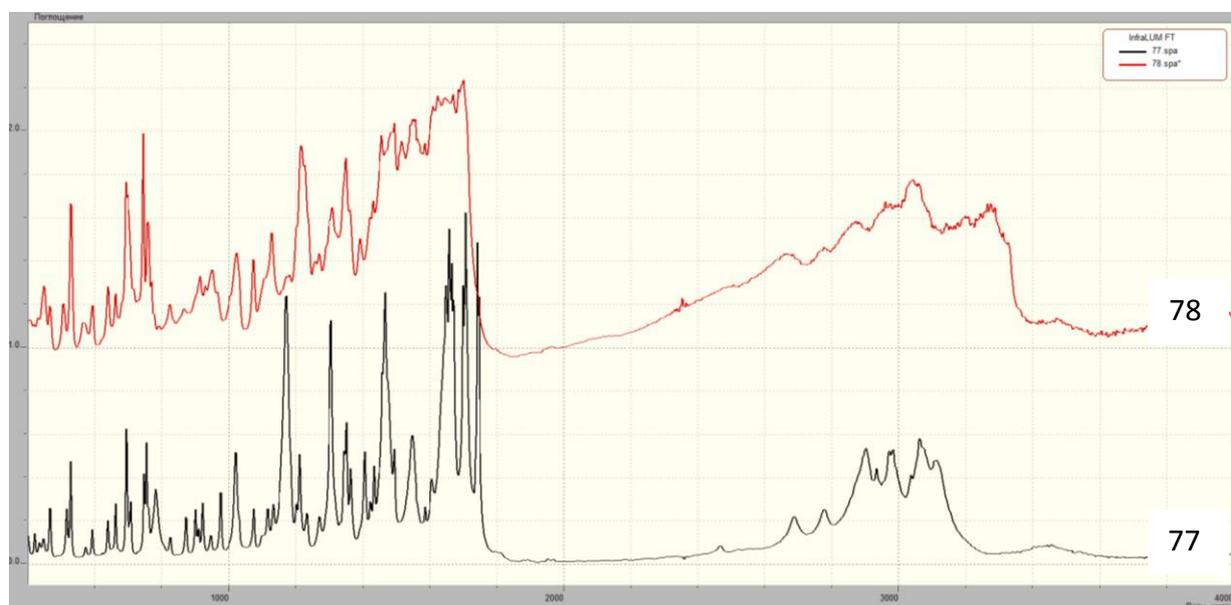


Рис. 2.23. ИК спектры эфира **77** и гидразида **78**

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре гидразида **78**, снятом в DMSO-*d*<sub>6</sub>, содержатся только сигналы протонов бензильного и метильного радикалов, а также протонов остатка 2-меркаптоуксусной кислоты.

В ЯМР<sup>13</sup>C-спектре гидразида **78**, снятом в DMSO-*d*<sub>6</sub> содержатся сигналы

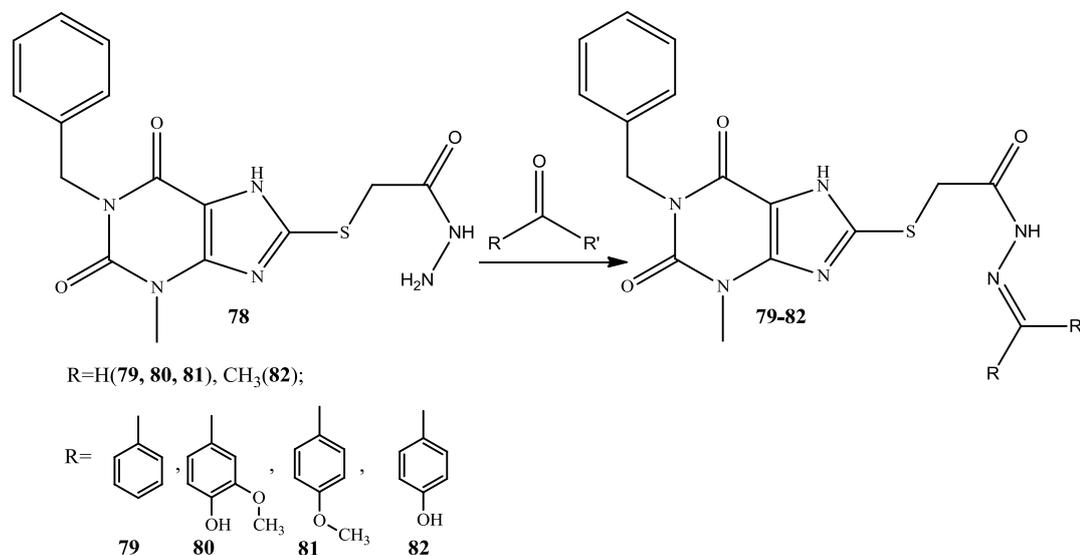
углеродов ксантинового бицикла, бензильного и метильного заместителей, остатка меркаптоуксусной кислоты.

Взаимодействием гидразида **78** с получали соответствующие 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]илиденацетогидразиды (**79-82**, схема 2.18, табл. 2.25). В качестве карбонильных соединений использованы бензальдегид, ванилин, анисовый альдегид и параоксиацетофенон. Реакции проводили в среде этилового спирта в присутствии соляной кислоты. Выходы составили 36-98%.

Илиденгидразиды **79-82** – это белые или с желтоватым оттенком вещества. Растворимы в растворах щелочей, ДМСО, ДМФА, нерастворимы в воде, гексане, бензоле.

Строение синтезированных илиденгидразидов **79-82** подтверждено данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии (табл. 2.26, 2.28).

Схема 2.18



В ИК спектрах соединений **79-82** изменяется характер поглощения в области  $3000-3500\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает образование илиденгидразидов (рис. 2.25). Пик поглощения  $C=O$  групп слегка смещен в низкие частоты по сравнению с гидразидом:  $1688-1696\text{ см}^{-1}$  против  $1700\text{ см}^{-1}$ .

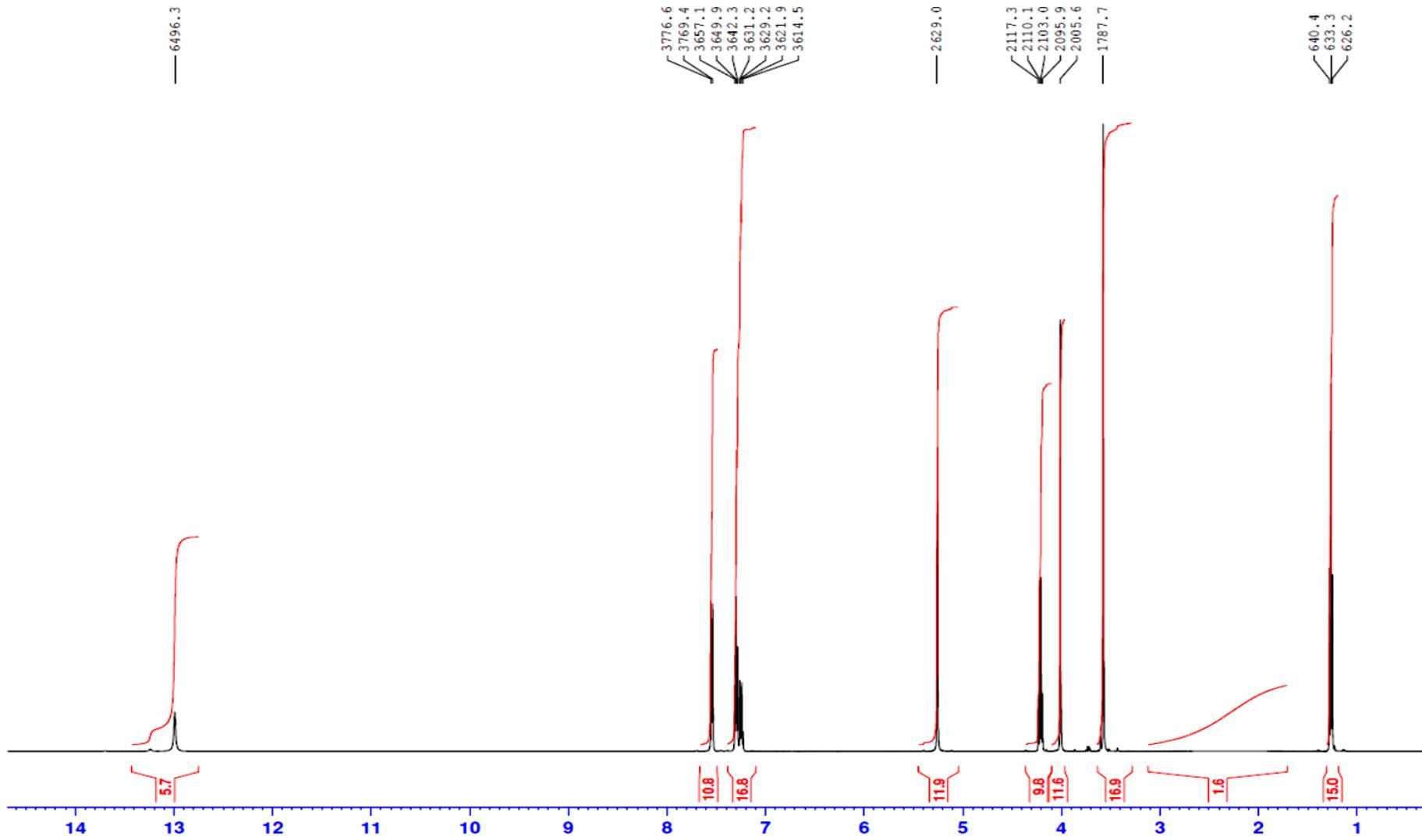


Рис. 2.24 ЯМР $^1\text{H}$ -спектр эфира **77**, снятый в  $\text{CDCl}_3$

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре соединения **81** (рис. 2.26) содержатся характерные сигналы протонов кислоты **66**, сигналы протонов остатка 4-метоксиоксибензальдегида около 3.7 м.д., 7.0 м.д., 7.6 м.д. и 8 м.д., сигналы протона CONH группы около 11.50 м.д. Удвоенный набор сигналов свидетельствует о поворотной Z,E-изомерии относительно C-N связи. Удвоение синглета бензильного CH<sub>2</sub> свидетельствует о близком расположении ароматических остатков.



Рис. 2.25. ИК спектры соединений **81** и **82**

Таблица 2.25

Характеристики соединений **77-82**

Соединение	Тпл., °С	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Брутто –формула	Выход, %
<b>77</b>	200-202	0.9	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	75
<b>78</b>	206-208	0.72	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	56
<b>79</b>	268 разл.	0.65	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	36
<b>80</b>	212 разл.	0.79	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S	70
<b>81</b>	277-278	0.84	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	98
<b>82</b>	271-272	0.76	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	79

Примечание: \* - Хроматографическая система: Хлороформ-этанол (9:1)

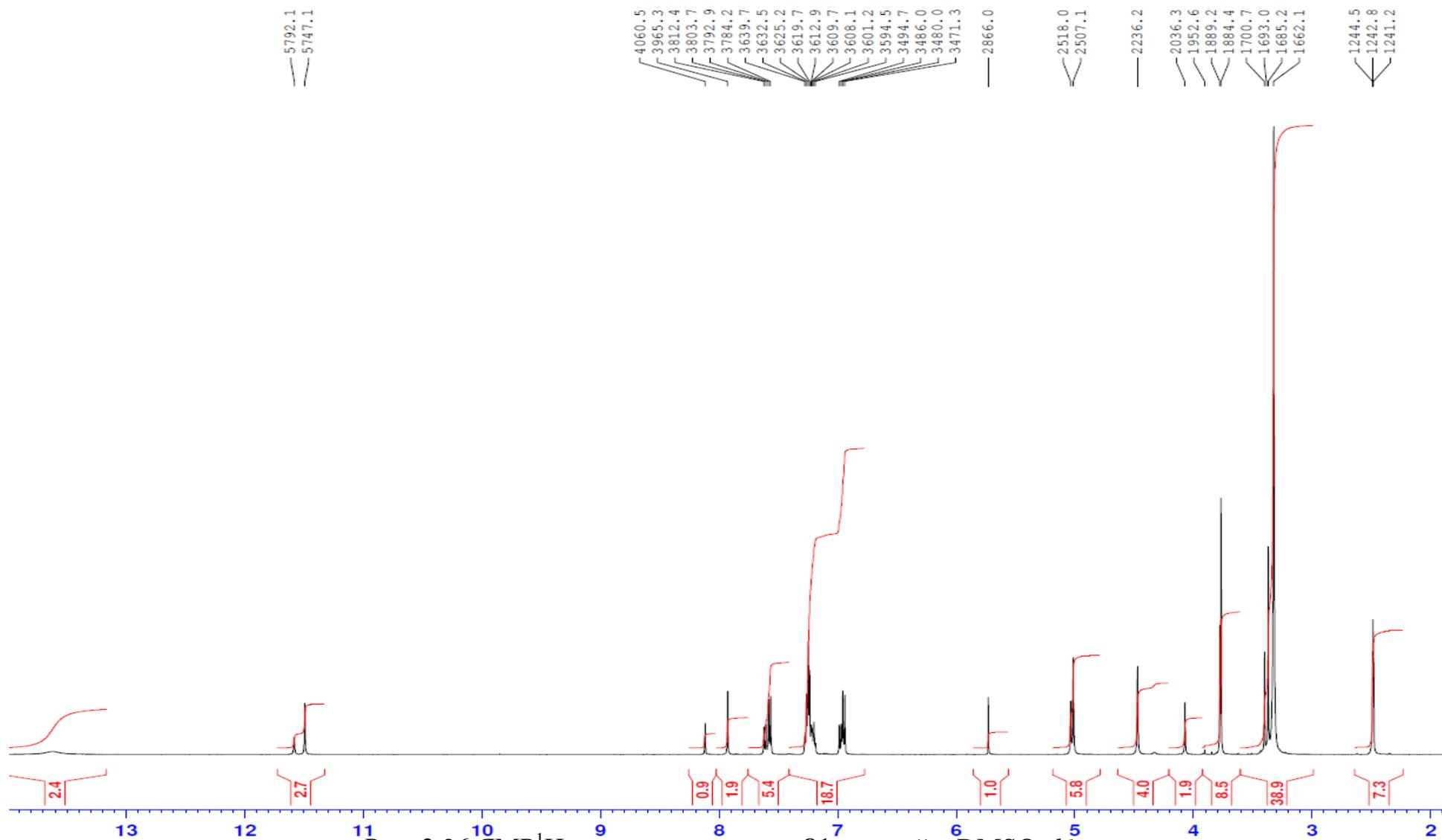


Рис. 2.26 ЯМР<sup>1</sup>H-спектр соединения **81**, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Таблица 2.26

Характерные полосы поглощения в ИК спектрах соединений **77-82**,  $\nu, \text{см}^{-1}$ 

Соединение	C=C вал., C=N вал., C=O вал.	N-H вал., O-H вал.
<b>77</b>	1658, 1699, 1741	2800-3200
<b>78</b>	1622, 1700	2300-3300
<b>79</b>	1655, 1696	3000-3100
<b>80</b>	1647, 1658, 1694	2800-3300
<b>81</b>	1655, 1667, 1688	2800-3300
<b>82</b>	1668, 1688	2800-3300

Таблица 2.27

Данные ЯМР<sup>13</sup>C-спектров соединений **77, 78**,  $\delta$ , м.д.

Соединение*	Ксантиновый бицикл	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8-SCH <sub>2</sub> CO		3-CH <sub>3</sub>	Другие углероды
	C2, C4, C5, C6, C8	CH <sub>2</sub> , C1, C2, C3, C4	SCH <sub>2</sub>	CO		
<b>77</b>	150.13, 146.66, 108.36, 154.91, 151.12	45.03, 127.65, 128.43, 129.06, 137.00	34.29	168.54	30.28	14.23 (C-CH <sub>3</sub> ), 62.14 (O-CH <sub>2</sub> ),
<b>78</b>	149.35, 149.08, 108.71, 153.70, 151.26	44.08, 127.38, 127.77, 128.68, 138.19	34.15	167.02	30.34	-

Примечание \* - Спектры сняты в CDCl<sub>3</sub> при 125.76 МГц

Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектров соединений **77-82**, δ, м.д.

Соединение*	1-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3-CH <sub>3</sub> 3H, c	8-SCH <sub>2</sub> 2H, c	Другие протоны
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 5H, м	CH <sub>2</sub> 2H, c			
<b>77**</b>	7.23-7.55	5.26	3.56	4.01	1.27 (3H, т, J=7.1Гц, CH <sub>3</sub> ) 4.21 (2H,кв, J=7.1Гц, OCH <sub>2</sub> ), 13.00 (1H, уш.с. 7-NH)
<b>78**</b>	7.18-7.28	5.03	3.39	3.90	_****
<b>79</b>	7.15-7.29	5.03 (E), 5.05(Z)	3.38(E) 3.41(Z)	4.11 (Z) 4.52 (E)	7.36-7.65 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8.01 (E), 8.20(Z) (1H, c, N=CH), 11.65 (E) 11.74 (Z) (1H, c, N-NH), 13.63 (1H, уш.с. 7-NH)
<b>80</b>	7.10 -7.25	5.03	3.35(E) 3.38(Z)	4.51	3.60 (E) 4.08 (Z) (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 6.81 (2H, д, J=8Гц, C <sub>Ar</sub> H) 7.07 (2H, д, J=8Гц, C <sub>Ar</sub> H), 7.89 (E) 8.07(Z) (1H, c, N=CH), 9.50 (E) 9.54 (Z) (1H, c, OH), 11.49 (E) 11.54 (Z) (1H, c, N-NH), 13.64 (1H, уш.с. 7-NH)
<b>81***</b>	7.19-7.28	5.01(Z), 5.04(E)	3.37(Z) 3.40(E)	4.07(E), 4.47(Z)	3.77(Z), 3.78(E) (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ), 6.94-6.99(2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.57-7.62 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.93(Z), 8.12(E) (1H, c, C-CH), 11.50 (Z), 11.58(E) (1H, c, N-NH), 13.65 (1H, уш.с. 7-NH)
<b>82</b>	7.15-7.26	5.05	3.38(E) 3.43(Z)	4.19 (Z) 4.53(E)	2.19 (E) 2.21(Z) (3H, c, CCH <sub>3</sub> ) 9.76 (2H, д, J=8.3Гц, C <sub>Ar</sub> H), 7.63 (2H, д, J=8.3Гц, C <sub>Ar</sub> H), 9.74 (E) 9.76 (Z) (1H, c, OH), 10.56 (Z), 10.73 (E) (1H, c, N-NH), 13.70 (1H, уш.с. 7-NH)

Примечание: \* - спектры сняты в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 300 МГц

\*\* – спектры сняты в CDCl<sub>3</sub> при 500.13 МГц

\*\*\* – спектр снят в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 500.13 МГц

\*\*\*\*Сигналы протонов в седьмом положении не проявляются из за своей кислотности и обменных взаимодействий

### ГЛАВА 3

## ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ (1-БЕНЗИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Впервые синтезированные соединения были наработаны и переданы на исследование антиагрегационной, антикоагуляционной и антидепрессивной активности. Проведен также прогноз их биологической активности и токсических рисков.

### 3.1. Оценка антиагрегационной активности

Антиагрегационную активность определяли на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н. Самородова А.В.)[59]. На изучение было передано 40 новых производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, из которых 38 – содержат тиетановый цикл в различной степени окисления, и 2 – свободные по положению 7 ксантинового бицикла.

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born [100]. Использовали агрегометр “Thromlite-1006A” (Россия) и лазерный анализатор агрегации тромбоцитов “Биола 230LA” (ООО НПФ «БИОЛА», Россия). Индуктор агрегации аденозиндифосфат (АДФ) (“Технология-Стандарт”, г. Барнаул) использовали в концентрации 20 мкг/мл, коллаген (“Технология-Стандарт”, г. Барнаул) - в концентрации 5 мг/мл. Препараты сравнения: пентоксифиллин («САНОФИ», Индия), эуфиллин («Дальхимфарм», Россия), кофеин-бензоат натрия («Дальхимфарм», Россия), аспирин («Байер», Германия). Контроль - изотонический раствор хлорида натрия.

Новые производные (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот испытывали в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Препараты сравнения использовали в той же концентрации. Новые производные (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот и препараты сравнения вводили за 5 минут до добавления

индуктора агрегации. Параметром для оценки антиагрегационной активности было выбрано уменьшение агрегации тромбоцитов в процентах к контролю. Для статистической обработки результатов испытаний выбрана программа Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли, используя критерий Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального. Данные обработаны с помощью методов непараметрической статистики и представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25-75 перцентилей). Сравнение активностей соединений проводили, используя критерий Краскела-Уоллиса, при уровне значимости 0.05.

Результаты изучения антиагрегационной активности производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот и препаратов сравнения на моделях АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов приведены в таблицах 3.1-3.3.

Таблица 3.1

Антиагрегационная активность соединений **7-21** и препаратов сравнения

№ п/п	Соединение (n=6)	Уменьшение агрегации тромбоцитов, % к контролю	
		Индуктор - АДФ	Индуктор - коллаген
1.	<b>7</b>	8.3 (7.1-9.6) $\beta \gamma \delta$	7.5 (7.3-9.7) $\alpha \gamma \delta$
2.	<b>8</b>	8.1 (7.3-9.6) $\beta \gamma \delta$	7.7 (6.4-8.5) $\alpha \gamma \delta$
3.	<b>9</b>	11.4 (9.7-13.2) $\alpha \delta$	10.8 (8.9-12.2) $\alpha \beta \gamma \delta$
4.	<b>10</b>	5.1 (4.3-6.2) $\beta \gamma \delta$	6.2 (5.2-7.6) $\alpha \gamma \delta$
5.	<b>11</b>	6.3 (5.1-7.2) $\beta \gamma \delta$	6.8 (5.9-7.6) $\alpha \gamma \delta$
6.	<b>12</b>	10.1 (8.3-12.1) $\alpha \beta \gamma \delta$	9.6 (8.5-11.8) $\alpha \beta \delta$
7.	<b>13</b>	4.3 (3.5-8.7) $\alpha \beta \gamma \delta$	4.8 (4.0-6.3) $\gamma \delta$
8.	<b>14</b>	12.5 (11.3-13.7) $\alpha \delta$	11.2 (10.8-13.6) $\alpha \beta \gamma \delta$
9.	<b>15</b>	8.3 (7.6-9.4) $\beta \gamma \delta$	8.1 (7.7-8.6) $\alpha \beta \delta$
10.	<b>16</b>	14.7 (11.3-15.5) $\alpha \delta$	12.1 (9.7-14.5) $\alpha \beta \gamma \delta$
11.	<b>17</b>	12.3 (10.6-13.4) $\alpha \delta$	11.6 (9.3-13.1) $\alpha \beta \gamma \delta$
12.	<b>18</b>	13.1 (11.4-14.2) $\alpha \delta$	12.7 (11.8-13.8) $\alpha \beta \gamma \delta$

№ п/п	Соединение (n=6)	Уменьшение агрегации тромбоцитов, % к контролю	
		Индуктор - АДФ	Индуктор - коллаген
13.	<b>19</b>	7.3 (6.1-9.5) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	5.6 (4.3-7.1) $\alpha$ $\gamma$ $\delta$
14.	<b>20</b>	8.2 (7.4-9.3) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	6.3 (5.5-8.3) $\alpha$ $\gamma$ $\delta$
15.	<b>21</b>	6.2 (5.4-7.2) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	5.9 (5.1-6.8) $\alpha$ $\gamma$ $\delta$
16.	Эуфиллин	7.4 (5.6-9.3)	2.5 (0.8-4.2)
17.	Кофеин-бензоат натрия	14.7 (10.3-17.9)	5.3 (3.9-7.2)
18.	Аспирин	13.7 (10.8-16.4)	0.0 (0.0-0.0)
19.	Пентоксифиллин	48.4 (42.7-56.5)	0.0 (0.0-0.0)

Примечание: Статистически значимые различия в сравнении с эуфиллином ( $\alpha$ ), кофеин-бензоатом натрия ( $\beta$ ), аспирином ( $\gamma$ ), пентоксифиллином ( $\delta$ ) при  $p < 0.05$ .

Среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл, **7-21** наибольшую активность на обеих моделях проявили соли, содержащие в остатке амина неразветвленный фрагмент  $N^+-C-C-Nu$  **12,14, 16, 17**, а также диэтиламмониевая **18** и натриевая **9** соль. Под «Nu» подразумеваются атомы, содержащие неподеленную пару электронов, или ароматическое кольцо. Соли, в которых остаток амина содержит фрагмент  $N^+-C-C-N^+(C)$  **13, 15** – проявляют более низкую активность. Активность ниже, чем у кислоты **7** наблюдается у калиевой **8**, литиевой **10**, аммониевой **11**, пиперазиниевой **13**, диэтаноламмониевой **19**, трисаммониевой **20**, и гидразиниевой соли **21**.

Таблица 3.2

Антиагрегационная активность соединений **37-47** и препаратов сравнения

№ п/п	Соединение (n=6)	Уменьшение агрегации тромбоцитов, % к контролю	
		Индуктор - АДФ	Индуктор - коллаген

№ п/п	Соединение (n=6)	Уменьшение агрегации тромбоцитов, % к контролю	
		Индуктор - АДФ	Индуктор - коллаген
1.	<b>37</b>	9.5 (8.5-11.2) $\beta \gamma \delta$	9.2 (8.7-10.1) $\alpha \beta \gamma \delta$
2.	<b>38</b>	9.3 (8.4-10.3) $\beta \gamma \delta$	8.7 (7.2-9.4) $\alpha \gamma \delta$
3.	<b>39</b>	13.5 (11.4-14.3) $\alpha \delta$	12.9 (11.6-14.2) $\alpha \beta \gamma \delta$
4.	<b>40</b>	6.2 (5.7-7.3) $\beta \gamma \delta$	6.1 (4.9-7.3) $\alpha \gamma \delta$
5.	<b>41</b>	8.4 (7.3-9.1) $\beta \gamma \delta$	8.7 (6.5-9.3) $\alpha \gamma \delta$
6.	<b>42</b>	12.3 (10.3-13.4) $\alpha \delta$	11.7 (10.1-13.5) $\alpha \beta \delta$
7.	<b>43</b>	10.4 (8.3-12.2) $\alpha \beta \gamma \delta$	9.7 (8.3-11.2) $\alpha \beta \delta$
8.	<b>44</b>	15.6 (13.2-17.4) $\alpha \delta$	13.1 (11.2-16.7) $\alpha \beta \gamma \delta$
9.	<b>45</b>	10.6 (9.3-13.1) $\alpha \beta \gamma \delta$	8.5 (7.2-10.2) $\alpha \gamma \delta$
10.	<b>46</b>	14.3 (12.8-15.3) $\alpha \delta$	13.6 (12.5-14.3) $\alpha \beta \gamma \delta$
11.	<b>47</b>	9.2 (7.4-11.4) $\beta \delta \gamma$	7.1 (5.5-8.9) $\alpha \gamma \delta$
12.	Эуфиллин	7.4 (5.6-9.3)	2.5 (0.8-4.2)
13.	Кофеин-бензоат натрия	14.7 (10.3-17.9)	5.3 (3.9-7.2)
14.	Аспирин	13.7 (10.8-16.4)	0.0 (0.0-0.0)
15.	Пентоксифиллин	48.4 (42.7-56.5)	0.0 (0.0-0.0)

Примечание: Статистически значимые различия в сравнении с эуфиллином ( $\alpha$ ), кофеин-бензоатом натрия ( $\beta$ ), аспирином ( $\gamma$ ), пентоксифиллином ( $\delta$ ) при  $p < 0.05$ .

Среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих оксопирролидинный цикл, **37-47** наибольшую активность на обеих моделях также проявили соли, содержащие в остатке амина неразветвленный фрагмент  $N^+-C-C-Nu$  **42,44**, а также диэтиламмониевая **46** и натриевая **39** соль. Пиперидиновая соль **43**, остаток амина которой содержит фрагмент  $N^+-C-C-C$  уступает по активности морфолиниевой соли. Активность ниже, чем у кислоты **37** наблюдается у калиевой **38**, литиевой **40**, аммониевой **41**, трисаммониевой соли **47**.

Антиагрегационная активность соединений **54-65**, **66**, **69** и препаратов сравнения

№ п/п	Соединение (n=6)	Уменьшение агрегации тромбоцитов, % к контролю	
		Индуктор - АДФ	Индуктор - коллаген
1.	<b>54</b>	13.4 (10.1-14.5) $\alpha$ $\delta$	12.1 (10.4-13.3) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
2.	<b>55</b>	9.8 (7.5-11.3) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	9.7 (8.4-10.9) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$
3.	<b>56</b>	15.2 (13.7-16.1) $\alpha$ $\delta$	14.8 (13.8-16.2) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
4.	<b>57</b>	10.3 (8.5-12.1) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$	9.2 (8.9-10.4) $\alpha$ $\beta$ $\delta$
5.	<b>58</b>	14.7 (10.1-16.2) $\alpha$ $\delta$	13.5 (11.2-15.7) $\alpha$ $\beta$ $\delta$
6.	<b>59</b>	13.6 (12.4-15.3) $\alpha$ $\delta$	15.7 (15.2-16.9) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
7.	<b>60</b>	12.1 (10.3-13.5) $\alpha$ $\delta$	11.6 (10.2-13.6) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
8.	<b>61</b>	17.3 (16.1-18.2) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$	15.4 (13.1-16.7) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
9.	<b>63</b>	14.7 (13.5-16.3) $\alpha$ $\delta$	13.5 (12.2-14.1) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
10.	<b>64</b>	14.2 (11.4-15.7) $\alpha$ $\delta$	13.1 (10.7-14.5) $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
11.	<b>65</b>	12.7 (10.3-13.5) $\alpha$ $\delta$	10.7 (8.3-12.4) $\alpha$ $\gamma$ $\beta$ $\gamma$ $\delta$
12.	<b>66</b>	5.2 (4.1-6.3) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	3.1 (2.2-5.4) $\gamma$ $\delta$
13.	<b>69</b>	7.4 (6.5-8.2) $\beta$ $\gamma$ $\delta$	7.1 (6.5-8.3) $\alpha$ $\gamma$ $\delta$
14.	Эуфиллин	7.4 (5.6-9.3)	2.5 (0.8-4.2)
15.	Кофеин-бензоат натрия	14.7 (10.3-17.9)	5.3 (3.9-7.2)
16.	Аспирин	13.7 (10.8-16.4)	0.0 (0.0-0.0)
17.	Пентоксифиллин	48.4 (42.7-56.5)	0.0 (0.0-0.0)

Примечание: Статистически значимые различия в сравнении с эуфиллином ( $\alpha$ ), кофеин-бензоатом натрия ( $\beta$ ), аспирином ( $\gamma$ ), пентоксифиллином ( $\delta$ ) при  $p < 0.05$ .

Аналогично предыдущим рядам соединений среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих диоксоэтановый цикл, **54-65** наибольшую активность на обеих моделях проявили соли содержащие в остатке амина неразветвленный фрагмент  $N^+ - C - C - Nu$  **58**, **59**, **61**, **62**, **64**, а также

диэтиламмониевая **63** и натриевая соль **56**. Пиперидиновая соль **43**, остаток амина которой содержит фрагмент  $N^+-C-C-C$  уступает по активности морфолиниевой и метилпиперазиниевой соли. Активность ниже, чем у кислоты **54** наблюдается у калиевой **55**, аммониевой **57**, трисаммониевой соли **65**.

Несодержащие тиетановый цикл кислота **66** и ее литиевая соль **69** – подавляют агрегацию слабее их тиетансодержащих аналогов на обеих моделях.

В целом новые 1-бензилксантины в различной степени уменьшают агрегацию тромбоцитов на модели АДФ-индуцированной агрегации. При этом ни одно соединение не вызывало увеличения агрегации тромбоцитов. Соединения **44**, **46**, **56**, **58**, **61**, **63**, **64** уменьшают агрегацию тромбоцитов на 14-17 %, что сравнимо с эффектом кофеин-бензоата натрия и аспирина, но значительно уступает пентоксифиллину.

На модели коллаген-индуцированной агрегации активность синтезированных соединений превосходит активность препаратов сравнения. При этом существенно уменьшилась антиагрегационная активность эуфиллина и кофеин-бензоата натрия, а аспирин и пентоксифиллин не проявляют активности на данной модели. Этот факт указывает, что синтезированные соединения и препараты сравнения обладают разным механизмом действия. Препараты сравнения неэффективны при коллаген-индуцированной агрегации, что ограничивает область их применения. Синтезированные соединения, напротив, уменьшают агрегацию тромбоцитов как при АДФ, так и при коллаген-индуцированной агрегации. Поэтому их можно рекомендовать для дальнейшего изучения и последующего внедрения в практику как антиагрегационных средств при неэффективности пентоксифиллина.

### 3.2. Оценка антикоагуляционной активности

Влияние на свертываемость крови определяли на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством д.м.н.

Самородова А.В.) [4, 59]. На изучение было передано 40 новых производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, из которых 38 – содержат тиетановый цикл в различной степени окисления, и 2 – свободные по положению 7 ксантинового бицикла.

Исследование антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами, в работе использовались реактивы производства “Технология-Стандарт” (г. Барнаул, Россия). Использовали турбидиметрический гемокоагулометр Solar CGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Беларусь). Определяли показатели: активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и концентрацию фибриногена по А.Clauss. Препарат сравнения: гепарин натрия («ЛЕК», Индия). Контроль - изотонический раствор хлорида натрия.

Новые производные (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот и препарат сравнения испытывали в концентрации  $10^{-3}$  г/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли, используя критерий Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального. Данные обработаны с помощью методов непараметрической статистики и представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25-75 процентилей).

Результаты изучения антикоагуляционной активности производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот и препарата сравнения приведены в таблицах 3.4-3.6.

Таблица 3.4

Антикоагуляционная активность соединений **7-21** и гепарина по увеличению  
АПТВ

№ п/п	Соединение (n=6)	Увеличение АПТВ, % к контролю
1.	<b>7</b>	5.3 (4.7-6.2)
2.	<b>8</b>	1.2 (0.9-2.3)

№ п/п	Соединение (n=6)	Увеличение АПТВ, % к контролю
3.	<b>9</b>	4.2 (3.1-6.2)
4.	<b>10</b>	1.1 (0.7-2.4)
5.	<b>11</b>	1.2 (0.5-1.9)
6.	<b>12</b>	7.4 (6.2-8.3)
7.	<b>13</b>	3.7 (3.4-4.5)
8.	<b>14</b>	5.9 (4.1-6.3)
9.	<b>15</b>	5.1 (4.8-7.2)
10.	<b>16</b>	3.3 (1.7-4.2)
11.	<b>17</b>	9.1 (7.8-13.5)
12.	<b>18</b>	9.3 (7.2-10.8)
13.	<b>19</b>	6.3 (6.1-8.2)
14.	<b>20</b>	7.4 (6.6-8.5)
15.	<b>21</b>	4.5 (3.8-5.6)
16.	Гепарин натрия	54.7 (47.7-60.2)

Среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл, **7-21** наибольшую активность проявили соли, содержащие в остатке амина наиболее неполярные фрагменты: диэтиламмониевая **18** и бензиламмониевая **17** соль, однако пиперидиниевая соль **15** – проявила активность уровня кислоты **7**, что, возможно, связано с низкой подвижностью атомов углерода в цикле пиперидина. Высокополярные катионы – понижали активность, наименее активны соли калия, лития, аммония, пиперазина и этаноламина.

Антикоагуляционная активность соединений **37-47** и гепарина по увеличению АПТВ

№ п/п	Соединение (n=6)	Увеличение АПТВ, % к контролю
1.	<b>37</b>	5.6 (5.1-7.2)
2.	<b>38</b>	3.2 (2.7-4.1)
3.	<b>39</b>	5.7 (4.1-5.9)
4.	<b>40</b>	2.3 (1.1-3.2)
5.	<b>41</b>	1.5 (1.1-2.7)
6.	<b>42</b>	7.9 (6.3-8.5)
7.	<b>43</b>	6.7 (5.8-7.3)
8.	<b>44</b>	4.7 (3.8-5.6)
9.	<b>45</b>	8.5 (8.1-9.3)
10.	<b>46</b>	8.7 (7.7-9.1)
11.	<b>47</b>	8.3 (7.7-9.5)
12.	Гепарин натрия	54.7 (47.7-60.2)

Среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих оксотетановый цикл, **37-47** наибольшую активность проявили соли **42, 45-47**. Высокополярные катионы – понижали активность солей, наименее активны соли калия, лития, аммония, натриевая соль проявляет активность на уровне кислоты **37**.

Таблица 3.6

Антикоагуляционная активность соединений **54-66, 69** и гепарина по увеличению АПТВ

№ п/п	Соединение (n=6)	Увеличение АПТВ, % к контролю
1.	<b>54</b>	7.9 (6.3-8.5)
2.	<b>55</b>	9.6 (5.2-11.7)

№ п/п	Соединение (n=6)	Увеличение АПТВ, % к контролю
3.	<b>56</b>	7.1 (5.8-9.4)
4.	<b>57</b>	3.7 (3.1-4.8)
5.	<b>58</b>	8.7 (7.9-9.2)
6.	<b>59</b>	6.4 (5.5-6.9)
7.	<b>60</b>	6.2 (5.8-7.3)
8.	<b>61</b>	7.2 (5.5-8.4)
9.	<b>63</b>	10.4 (9.9-13.5)
10.	<b>64</b>	11.7 (9.9-12.4)
11.	<b>65</b>	9.7 (8.1-10.5)
12.	<b>66</b>	2.7 (1.1-3.8)
13.	<b>69</b>	3.7 (3.1-4.5)
14.	Гепарин натрия	54.7 (47.7-60.2)

Среди производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих диоксотетановый цикл, **54-69** наибольшую активность проявили диэтиламмониевая **63**, трисаммониевая **66**, бензиламмониевая **64** и калиевая **55** соль. Остальные соли проявили активность на уровне кислоты **54**, а аммониевая соль **57** значительно уступает по активности кислоте.

Несодержащие тиетановый цикл кислота **66** и ее литиевая соль **69** – обладают значительно меньшим влиянием на АПТВ, аналогично влиянию на агрегацию тромбоцитов.

В целом, новые 1-бензилксантины проявляют слабовыраженную антикоагуляционную активность, увеличивая значение АПТВ до 11.7%. Кислоты увеличивают АПТВ на 2.7-8%, причем увеличение степени окисления серы повышает активность, отсутствие тиетанового цикла - понижает. Из солей наиболее активны безиламмониевые, диэтиламмониевые, диэтаноламиновые и трисаммониевые соли. Новые 1-бензилксантины и гепарин не оказывают

влияния на значение протромбинового времени и концентрацию фибриногена. Гепарин достоверно увеличивает АПТВ на 54.7%.

### 3.3. Оценка антидепрессивной активности

Способность соединений снижать депрессию определяли на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (под руководством зав. кафедрой, д.м.н., проф. Валеевой Л.А.) [71]. Было передано на исследование 8 новых производных (1-бензил-3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл.

Для исследования отобраны половозрелые самцы массой  $20 \pm 2$  г, неинбредные [31]. Используемые для изучения антидепрессивной активности тесты: принудительного плавания (Forced Swim Test - FST), подвешивания за хвост (Tail Suspension Test - TST) [12,47]. Тесты «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» [13] применялись для изучения влияния веществ на индивидуальное поведение мышей. Изучение активности проводилось *in vivo*.

Параметром антидепрессивной активности в тестах TST и FST [71] было выбрано уменьшение времени бездействия относительно контроля. Влияние на индивидуальное поведение в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» оценивали по изменению оцифрованных поведенческих параметров. Препарат сравнения – флуоксетин («Patheon France S.A.S», Франция). Контроль - изотонический раствор хлорида натрия с твином-80 в эквивалентных количествах.

Соединения **7, 9, 10, 12, 17, 18, 22, 23** вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с твином-80 в изотоническом растворе хлорида натрия в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы. Флуоксетин вводили аналогично однократно в дозе 10 мг/кг. Для статистической обработки результатов исследования выбрана программа Statistica 10.0. Из статистических параметров выбраны медиана и межквартильный интервал. Для сравнения активности выбран U-критерий Манна-Уитни [16]. Результаты приведены в таблицах 3.7, 3.8 и 3.9.

Влияние соединений **7, 9, 10, 12, 17, 18, 22, 23** на параметры индивидуального поведения в тесте «открытое поле»

Группа паттерн	Вс	Н	Су	ОИА	П	Ц	АГ	ДГ	Д	У
<i>Контроль 1</i>	0 [0;0]	25 [25;30]	14 [10;15]	40 [31;49]	68 [66;82]	5 [4;8]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>7</b> 42 мг/кг	0 [0;8]	21 [12;23]	18 [16;19]	41 [37;43]	99 [89;118]	8 [8;8]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>7</b> 4.2 мг/кг	0 [0;0]	20 [12;21]	11 [8;13]	34 [17;34]	60 [56;62]	5 [4;5]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>10</b> 44 мг/кг	1 [0;2]	17 [16;21]	22 [14;23]	39 [31;48]	116* [80;120]	10 [7;11]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>10</b> 44 мг/кг	0 [0;0]	19 [16;33]	7 [10;16]	30 [23;44]	82 [66;94]	11 [6;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>12</b> 50 мг/кг	0 [0;0]	16 [11;18]	22 [13;24]	38 [35;40]	81 [72;88]	8 [8;9]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>12</b> 5.0 мг/кг	0 [0;0]	24 [19;32]	19 [17;21]	43 [40;53]	111* [104;124]	11 [6;13]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>17</b> 52 мг/кг	0 [0;4]	3.5 [0;9.5]	9.5 [9;10]	16 [10;22.5]	67 [63;80]	2.5 [0;6.5]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0.5]	0 [0;0]
<b>17</b> 5.2 мг/кг	0 [0;0]	9 [8;10]	10 [2;12]	21.5 [15;23]	55* [54;59]	2 [2;4]	0 [0;1]	0 [0;8]	1 [1;2]	0 [0;0]
<i>Контроль 2</i>	0 [0;3]	8 [5;12]	12 [10;19]	23 [18;27]	89 [62;112]	3 [1;8]	0 [0;0]	0 [0;0]	1 [0;2]	0 [0;0]
<b>9</b> 44 мг/кг	0 [0;1]	9 [7;13]	10 [8;13]	21 [17;29]	85 [81;100]	5 [4;7]	1 [0;1]	3 [0;8]	0 [0;2]	0 [0;0]
<b>9</b> 4.4 мг/кг	0 [0;1]	10 [3;14]	6* [2;6]	16 [3;22]	61 [26;112]	5 [1;9]	1 [0;1]	9 [0;16]	0 [0;1]	0 [0;0]
<b>18</b> 49 мг/кг	0 [0;0]	23 [15;27]	8 [8;11]	31 [23;44]	66 [58;86]	6 [4;7]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>18</b> 4.9 мг/кг	0 [0;0]	19 [12;23]	5 [2;13]	26 [17;32]	51 [48;91]	3 [2;7]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>22</b> 44 мг/кг	0 [0;0]	4* [4;5]	0* [0;2]	5* [4;6]	34* [29;44]	1 [0;2]	0 [0;1]	0 [0;5]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>22</b> 4.4 мг/кг	0 [0;1]	9 [8;11]	6 [3;13]	15 [11;17]	46.5 [19;77]	2 [2;8]	1 [1;1]	7* [5;14]	0 [0;1]	0 [0;0]
<b>23</b> 44 мг/кг	2 [0;11]	3* [2; 4]	14 [12;24]	31 [17;39]	79 [60;86]	4 [4; 3]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
<b>23</b> 4.4 мг/кг	1 [0;2]	10 [7;10]	14 [10;22]	21 [15;35]	112 [80;127]	11 [5;12]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]

Примечание: \* - статистически значимые различия с контролем ( $p < 0.05$  для U-критерия Манна-Уитни)

\*\* - соединения **7, 10, 12, 18** обсчитывались относительно контроля 1, а соединения **9, 17, 22, 23** - относительно контроля 2.

\*\*\* - для контролей  $n=8$ , для синтезированных соединений  $n=7$ .

В тесте «открытое поле» регистрировали количество и длительность паттернов: вертикальная стойка (Вс), исследование отверстий (Н), стойка с

упором (Су), перемещение (П), , число заходов в центр (Ц), число актов груминга (АГ), длительность груминга (ДГ), дефекация (Д), уринация (У). Ориентировочно-исследовательская активность (ОИА) соответствует сумме паттернов Н, Вс и Су.

Анализ ОИА показал, что соединения **7, 10, 12, 18**, проявляют тенденцию к психостимулирующей активности, повышая медиану ОИА, а соединения **9** и **17** – понижают медиану ОИА, и, вероятно, обладают седативной активностью. Соединение **22** достоверно уменьшает ОИА в дозе 44 мг/кг, что свидетельствует о наличии седативной активности.

Соединения **10** в дозе 44 мг/кг и **12** в дозе 5 мг/кг достоверно увеличивают количество перемещений, что указывает на их психостимулирующее действие, а соединения **17** в дозе 5.2 мг/кг и **22** в дозе 44 мг/кг достоверно уменьшают количество перемещений, что указывает на седативную активность. Соединение **22** дозе 44 мг/кг кроме уменьшения количества перемещения достоверно уменьшает количество исследований отверстий и стоек с упором, что в комплексе со снижением ОИА подтверждает седативную активность. Уменьшение дозы соединения **22** до 4.4 мг/кг приводит к достоверному увеличению времени груминга относительно контроля и тенденции к увеличению медианы количества перемещений относительно дозы 44 мг/кг, что говорит о дозо-зависимой седативной активности.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» между контрольной группой и группами, получавшими исследуемые вещества, статистически значимых отличий не обнаружено. В группах, получавших однократную инъекцию соединений **7** и **12** наблюдается тенденция к увеличению времени пребывания в центральном отсеке, при уменьшении дозы вещества время пребывания в этом отсеке также уменьшается. Такое влияние может быть связано с анксиолитическим действием.

Влияние соединений **7, 9, 10, 12, 17, 18, 22, 23** на параметры индивидуального поведения в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Группа пагтерн	Время в центральном отсеке	Кол-во заходов в светлый отсек	Время в светлом отсеке	Кол-во заходов в темный отсек	Время в темном отсеке
<i>Контроль 1</i>	14 [14;36]	2 [2;2]	11 [8;11]	5 [4;5]	155 [133;158]
<b>7</b> 42 мг/кг	43 [26;46]	1 [0;3]	9 [0;53]	6 [5;7]	125 [84;151]
<b>7</b> 4.2 мг/кг	40 [11;53]	1 [0;2]	6 [0;11]	5 [4;7]	116 [111;163]
<b>10</b> 42 мг/кг	17 [12;50]	0,5 [0;1]	0,5 [0;1]	5,5 [3;9]	168 [163;171]
<b>10</b> 4.2 мг/кг	13 [10;13]	1 [1;1]	6 [3;9]	2 [2;3]	158 [157;161]
<b>12</b> 50 мг/кг	53 [38;66]	2 [1;4]	11 [10;37]	8 [6;9]	108 [70;117]
<b>12</b> 5.0 мг/кг	33 [32;37]	2 [1;3]	10 [9;23]	7 [5;8]	137 [118;138]
<b>17</b> 52 мг/кг	20 [3;21]	1 [0;1]	8 [0;17]	2 [1;5]	160 [143;160]
<b>17</b> 5.2 мг/кг	10 [4;10]	1 [0;1]	5 [0;14]	2 [2;2]	164 [155;170]
<i>Контроль 2</i>	25 [10;27]	1 [0;2]	2 [0;15]	5 [1;7]	148 [136;168]
<b>9</b> 44 мг/кг	19 [18;24]	0 [0;1]	0 [0;20]	5 [5;7]	155 [143;156]
<b>9</b> 4.4 мг/кг	3 [2;20]	1 [1;1]	10 [9;15]	1 [1;2]	140 [117;145]
<b>18</b> 49 мг/кг	31 [31;39]	1 [0;1]	9 [0;10]	7 [4;7]	140 [139;141]
<b>18</b> 4.9 мг/кг	50 [33;50]	0 [0;1]	0 [0;7]	6 [4;7]	130 [130;134]
<b>22</b> 44 мг/кг	14 [11;17]	1 [0;1]	5 [14;25]	2 [1;3]	151 [147;163]
<b>22</b> 4.4 мг/кг	13 [8;14]	1 [1;2]	6 [0;10]	4 [3;4]	163 [152;166]
<b>23</b> 44 мг/кг	15 [3;20]	1 [0;1]	13 [0;23]	4 [1;5]	160 [70;165]
<b>23</b> 4.4 мг/кг	16 [9;18]	0 [0;1]	0 [0;2]	2 [2;5]	164 [160;171]

Примечание: \* - статистически значимые различия с контролем ( $p < 0.05$  для U-критерия Манна-Уитни)

\*\* - соединения, **7, 10, 12, 18** обсчитывались относительно контроля 1, а соединения **9, 17, 22, 23** - относительно контроля 2.

\*\*\* - для контролей  $n=8$ , для синтезированных соединений  $n=7$ .

Влияние соединений **7**, **9**, **10**, **12**, **17**, **18**, **22**, **23** на время иммобилизации в тестах TST и FST

Группа	Иммобилизация («подвешивание мышей за хвост»), Ме [25%;75%]	Иммобилизация («принудительное плавание»), Ме [25%;75%]
Контроль	101 [52;132]	226.5 [199;227]
Флуоксетин 10 мг/кг	135 [64;136]	169* [113;198]
<b>7</b> 42 мг/кг	38* [30;42]	118* [110;197]
<b>7</b> 4.2 мг/кг	79 [57;91]	193 [147;231]
<b>9</b> 44 мг/кг	128 [84;172]	229 [209;238]
<b>9</b> 4.4 мг/кг	93 [64;120]	173 [140;188]
<b>10</b> 42 мг/кг	104 [98;120]	206 [193;216]
<b>10</b> 4.2 мг/кг	111 [97;116]	219 [206;228]
<b>12</b> 50 мг/кг	98 [89;111]	173 [139;202]
<b>12</b> 5.0 мг/кг	100 [97;108]	206 [188;221]
<b>17</b> 52 мг/кг	176* [75;214]	211 [195;226]
<b>17</b> 5.2 мг/кг	119 [100;127]	224 [211;228]
<b>18</b> 49 мг/кг	99 [73;130]	187 [173;201]
<b>18</b> 4.9 мг/кг	103 [89;112]	185 [160;204]
<b>22</b> 44 мг/кг	74 [33;86]	189 [157;213]
<b>22</b> 4.4 мг/кг	108 [93;110]	232 [229;236]
<b>23</b> 43 мг/кг	91 [90;60]	211 [198;223]
<b>23</b> 4.3 мг/кг	151* [107;178]	200 [190;212]

Примечание: \* - статистически значимые различия с контролем ( $p < 0.05$  для U-критерия Манна-Уитни)

\*\* - для контроля  $n=8$ , для синтезированных соединений  $n=7$ , для флуоксетина  $n=20$

В тесте «подвешивание мышей за хвост» длительность иммобилизации контрольных мышей составила 101, а под влиянием препарата сравнения флуоксетина – 135 секунд. Соединения **17** в дозе 52 мг/кг и **23** в дозе 4.3 мг/кг достоверно увеличивают время иммобилизации до 176 (+74%) и 151 (+50%) секунды, что свидетельствует об их депрессогенном действии. Соединение **7** в дозе 42 мг/кг – достоверно снижает время иммобилизации до 38 (-62%) секунд,

что характеризует его как потенциальное антидепрессивное средство. При уменьшении дозы соединения **7** до 4.2 мг/кг наблюдается увеличение времени иммобилизации относительно дозы 42 мг/кг, что свидетельствует о дозозависимом эффекте.

В тесте FST длительность иммобилизации в контрольной группе составили 226.5 секунд. Флуоксетин статистически значимо снижал данные показатели до 169 (-25%) секунд. Среди изученных соединений достоверное влияние оказало соединение **7** в дозе 42.0 мг/кг. После однократного внутрибрюшинного введения время иммобилизации снижалось до 118 (-48%) секунд, что указывает на антидепрессивное действие. При уменьшении дозы до 4.2 мг/кг наблюдается увеличение времени иммобилизации по сравнению с 42 мг/кг, что говорит о зависимости доза-эффект.

В итоге, среди изученных производных ксантина антидепрессивным действием обладает кислота **7**, так как она достоверно снижает время иммобилизации в тестах TST и FST, при этом незначительно увеличивает ориентационно-исследовательскую активность и перемещение в тесте «открытое поле», а также увеличивает время пребывания в центральном отсеке в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

Соединения **17** и **23** соответственно достоверно повышают время иммобилизации в тесте TST, но практически не влияют на время иммобилизации в тесте FST.

Соединение **22** достоверно снижает активность животных в тесте «открытое поле» и увеличивает время в темном отсеке, однако почти не влияет на время иммобилизации в тестах TST и FST, что также подтверждает его седативную активность.

### 3.4. Прогноз биологической активности производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот

Для прогноза биологической активности органических соединений широко используется программа PASS. Средняя точность прогноза равна 88% [25].

Для прогнозирования влияния на живые организмы с помощью программы PASS из всех синтезированных соединений были выбраны по несколько представителей основных классов. А именно: все кислоты (**7, 37, 54, 66**), их морфолиниевые соли (**12, 42, 58, 71**)[72], эфиры (**22, 48, 77**), гидразиды (**23, 49, 78**), все синтезированные илиденгидразиды (**24-36, 50-53, 79-82**). Результаты приведены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

#### Прогноз биологической активности синтезированных соединений

Соединение	$P_a$	$P_i$	Активность/эффект
<b>(1-Бензилксантинил-8-тио)уксусные кислоты</b>			
<b>7</b>	0.646	0.023	Kidney function stimulant
	0.575	0.006	Immunomodulator
	0.508	0.066	Proteasome ATPase inhibitor
<b>37</b>	0.540	0.008	Immunomodulator
	0.569	0.056	Kidney function stimulant
	0.470	0.084	Proteasome ATPase inhibitor
<b>54</b>	0.626	0.004	Immunomodulator
	0.569	0.056	Kidney function stimulant
	0.322	0.154	Aspartyltransferase inhibitor
<b>66</b>	0.788	0.003	Kidney function stimulant
	0.572	0.042	Proteasome ATPase inhibitor
	0.547	0.024	Nucleotide metabolism regulator
	0.510	0.025	APOA1 expression enhancer
<b>Морфолиниевые соли (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот</b>			
<b>12</b>	0.975	0.001	Biliary tract disorders treatment

Соединение	$P_a$	$P_i$	Активность/эффект
	0.807	0.004	Hepatic disorders treatment
	0.479	0.111	Kidney function stimulant
42	0.968	0.002	Biliary tract disorders treatment
	0.720	0.004	Hepatic disorders treatment
	0.384	0.014	Antioxidant
59	0.974	0.001	Biliary tract disorders treatment
	0.748	0.004	Hepatic disorders treatment
	0.429	0.021	Immunomodulator
71	0.983	0.001	Biliary tract disorders treatment
	0.832	0.004	Hepatic disorders treatment
	0.685	0.013	Kidney function stimulant
	0.581	0.065	Antiischemic. cerebral
	0.542	0.046	Gastrin inhibitor
	0.506	0.022	Antiulcerative
<b>Этиловые эфиры (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот</b>			
22	0.557	0.007	Immunomodulator
	0.467	0.039	Antiviral (Rhinovirus)
	0.418	0.067	Lipoprotein lipase inhibitor
48	0.522	0.01	Immunomodulator
	0.351	0.017	Antioxidant
	0.338	0.093	Lipoprotein lipase inhibitor
77	0.675	0.015	Kidney function stimulant
	0.616	0.017	Cholesterol antagonist
	0.573	0.021	Nucleotide metabolism regulator
	0.565	0.014	Antiulcerative
	0.575	0.033	Lipoprotein lipase inhibitor
	0.540	0.019	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
	0.552	0.041	Gastrin inhibitor
<b>Гидразиды (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот</b>			

Соединение	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Активность/эффект
<b>23</b>	0.574	0.000	Celiac disease treatment
	0.505	0.000	Transglutaminase 2 inhibitor
	0.493	0.000	Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor
<b>49</b>	0.560	0.002	Celiac disease treatment
	0.492	0.001	Transglutaminase 2 inhibitor
	0.461	0.003	Beta-Lysine 5.6-aminomutase inhibitor
<b>78</b>	0.613	0.005	Antituberculosic
	0.627	0.030	Kidney function stimulant
	0.550	0.002	Celiac disease treatment
	0.544	0.002	Beta-Lysine 5.6-aminomutase inhibitor
	0.593	0.059	Antiischemic. cerebral
	0.540	0.014	Antimycobacterial
<b>Илиденгидразиды (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот</b>			
<b>80</b>	0.731	0.004	Antituberculosic
	0.694	0.003	Alkaline phosphatase inhibitor
	0.673	0.006	Antimycobacterial
	0.637	0.016	Nucleotide metabolism regulator
	0.612	0.012	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
	0.561	0.007	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
<b>79</b>	0.693	0.004	Antituberculosic
	0.634	0.014	HMGCS2 expression enhancer
	0.626	0.009	Antimycobacterial
	0.613	0.005	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.569	0.009	Transcription factor STAT inhibitor
	0.596	0.043	Kidney function stimulant
	0.571	0.021	Nucleotide metabolism regulator
	0.535	0.011	Neuropeptide Y2 antagonist
	0.509	0.025	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
<b>81</b>	0.673	0.004	Antituberculosic

Соединение	$P_a$	$P_i$	Активность/эффект
	0.630	0.008	Antimycobacterial
	0.582	0.008	Transcription factor STAT inhibitor
	0.591	0.018	HMGCS2 expression enhancer
	0.571	0.006	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.542	0.010	Neuropeptide Y2 antagonist
	0.535	0.020	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
<b>82</b>	0.619	0.033	Kidney function stimulant
	0.559	0.008	Antituberculosic
	0.473	0.023	Antimycobacterial
<b>51</b>	0.476	0.013	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.440	0.021	Antituberculosic
	0.456	0.038	HMGCS2 expression enhancer
<b>50</b>	0.516	0.009	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.506	0.029	HMGCS2 expression enhancer
	0.373	0.003	Transglutaminase 2 inhibitor
<b>52</b>	0.612	0.016	HMGCS2 expression enhancer
	0.548	0.007	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.453	0.019	Antituberculosic
<b>53</b>	0.400	0.012	HIV attachment inhibitor
	0.400	0.031	Antituberculosic
	0.374	0.007	ATPase stimulant
<b>24</b>	0.525	0.005	Maillard reaction inhibitor
	0.388	0.002	Transglutaminase 2 inhibitor
	0.372	0.004	Celiac disease treatment
<b>25</b>	0.550	0.013	Antimycobacterial
	0.541	0.008	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.547	0.023	HMGCS2 expression enhancer
	0.502	0.012	Antituberculosic
<b>26</b>	0.617	0.009	Antimycobacterial
	0.543	0.009	Antituberculosic

Соединение	P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Активность/эффект
	0.404	0.056	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
<b>27</b>	0.433	0.031	Antimycobacterial
	0.403	0.030	Antituberculosic
	0.371	0.003	Transglutaminase 2 inhibitor
<b>28</b>	0.509	0.028	HMGCS2 expression enhancer
	0.488	0.012	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.492	0.020	Antimycobacterial
<b>29</b>	0.507	0.018	Antimycobacterial
	0.474	0.015	Antituberculosic
	0.409	0.005	ATPase stimulant
<b>30</b>	0.646	0.013	HMGCS2 expression enhancer
	0.607	0.010	Antimycobacterial
	0.569	0.006	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.558	0.008	Antituberculosic
<b>31</b>	0.393	0.005	ATPase stimulant
	0.439	0.119	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
	0.416	0.066	Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor
<b>32</b>	0.402	0.005	ATPase stimulant
	0.364	0.003	Transglutaminase 2 inhibitor
	0.335	0.004	Celiac disease treatment
<b>33</b>	0.555	0.013	Antimycobacterial
	0.500	0.011	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0.512	0.028	HMGCS2 expression enhancer
<b>34</b>	0.473	0.023	Antimycobacterial
	0.392	0.005	ATPase stimulant
	0.413	0.028	Antituberculosic
<b>35</b>	0.484	0.021	Antimycobacterial
	0.438	0.022	Antituberculosic
	0.400	0.005	ATPase stimulant

Соединение	$P_a$	$P_i$	Активность/эффект
<b>36</b>	0.538	0.014	Antimycobacterial
	0.502	0.012	Antituberculosic
	0.419	0.009	HIV attachment inhibitor

Примечание: приведены результаты прогноза с  $P_a > 0.5$  или тремя наивысшими значениями  $P_a$ .

У соединений с  $P_a > 0.7$  вероятность обнаружения изучаемой активности в исследовании более 70%. Однако часто это свидетельствует о наличии близких структурных аналогов среди уже известных лекарственных соединений. Вещества с  $P_a$  от 0.5 до 0.7 имеют вероятность проявления изучаемой активности от 50 до 70%, их структура может быть более инновационна и менее схожа с веществами, уже применяемыми в медицине.

$P_i$  показывает вероятность отсутствия данного вида активности. Для большинства соединений вероятность отсутствия активности составляет 1-2 %.

По итогам анализа результатов прогноза для синтезированных солей (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот высока вероятность ( $P_a > 0.7$ ) обнаружения действия на желчные пути, на функцию почек и лечения заболеваний печени. Для большинства веществ прогнозируется антимикробное и антитуберкулёзное действие, а также различные виды ингибиторов и стимуляторов ферментов, вероятность обнаружения активности варьировалась от 0.3 до 0.65. Высока вероятность обнаружения следующих активностей: ингибирование ц-АМФ фосфодиэстеразы обнаружено для 5 соединений, ингибирование АТФ протеазы - для 3 соединений, стимуляторов АТФ протеазы – для 6, антимикобактериальная активность – для 15 соединений, противотуберкулезная - для 16, иммуномодуляторов – 6, усилителей экспрессии митохондриальной 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА синтазы – 9.

### 3.5. Прогноз токсических рисков производных 2-(1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот.

Прогноз токсических рисков синтезированных соединений осуществлялся при помощи системы Osiris, основанной на правиле Липинского.

Связь биодоступности биологически активного вещества и его строения описывается эмпирическим «правилом пяти Липинского», согласно которому биодоступность веществ при оральном применении характеризуется следующими параметрами:

- Коэффициент распределения не более 5;
- Молярная масса не более 500;
- Число акцепторов водородной связи не более 10;
- Число доноров водородной связи не более 5

Таким образом, правило устанавливает взаимосвязь некоторых структурных параметров веществ с теоретической биодоступностью  $per\ os$  и используется в проектировании новых лекарственных средств.

В основе алгоритма прогноза программы «Osiris data warrior» лежит фрагментарный подход, в котором определяется частота встречаемости фрагментов исследуемого соединения среди лекарственных препаратов и коммерческих доступных реактивов, не являющихся лекарственными препаратами. Также по структурной формуле соединения вычисляется  $\log P$ , растворимость, молекулярная масса и «drug-likeness». Если молекула содержит последовательности атомов, часто встречающиеся среди лекарственных препаратов, то значение «drug-likeness» будет в интервале 0.1-10, отрицательное значение «drug-likeness» свидетельствует, что молекула содержит фрагменты, часто встречаемые в реактивах для синтеза лекарственных препаратов. Программа «Osiris data warrior» позволяет также прогнозировать токсичность: мутагенность, онкогенность, раздражающее действие и токсическое влияние на репродуктивную систему.

Для прогнозирования токсических рисков были выбраны представители всех основных классов синтезированных соединений. А именно: 1-бензилксантинил-8-тиоуксусные кислоты (**7, 37, 54, 66**), их калиевые соли (**8, 38, 55, 67**), этиловые эфиры (**22, 48, 77**), гидразиды (**23, 49, 78**) и все илиденгидразиды (**24-36, 50-53, 79- 82**). Полученные результаты приведены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Результаты прогноза производных 2-(1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот

Соединение	Токсические риски				Drug-likeness
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий эффект	Влияние на репродуктивность	
<b>7</b>	-	-	-	-	3.72
<b>8</b>	-	-	-	-	3.89
<b>22</b>	-	-	-	-	0.01
<b>23</b>	-	+	-	-	-1.95
<b>24</b>	-	-	-	-	5.64
<b>25</b>	-	-	-	-	6.63
<b>26</b>	-	+-	-	-	6.64
<b>27</b>	-	-	-	-	5.70
<b>28</b>	-	+	-	-	6.87
<b>29</b>	-	-	-	-	0.86
<b>30</b>	-	-	-	-	6.63
<b>31</b>	-	-	+	+-	5.86
<b>32</b>	-	-	-	-	5.86
<b>33</b>	-	-	-	-	5.91
<b>34</b>	-	-	-	-	6.63
<b>35</b>	-	-	-	-	4.08
<b>36</b>	-	-	-	-	5.86
<b>37</b>	-	-	-	-	2.36
<b>38</b>	-	-	-	-	2.52
<b>48</b>	-	-	-	-	-1.32

Соединение	Токсические риски				Drug-likeness
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий эффект	Влияние на репродуктивность	
<b>49</b>	-	+	-	-	-3.34
<b>50</b>	-	+-	-	-	5.26
<b>51</b>	-	-	-	-	5.24
<b>52</b>	-	-	-	-	5.24
<b>53</b>	-	-	-	-	4.51
<b>54</b>	-	-	-	-	1.37
<b>55</b>	-	-	-	-	1.51
<b>66</b>	-	-	-	-	3.94
<b>67</b>	-	-	-	-	4.11
<b>77</b>	-	-	-	-	0.23
<b>78</b>	-	+	-	-	-1.73
<b>79</b>	-	+-	-	-	6.83
<b>80</b>	-	-	-	-	6.82
<b>81</b>	-	-	-	-	6.82
<b>82</b>	-	-	+	+-	6.07

Анализ показал, что ни одно из соединений не должно обладать мутагенностью. Выраженный раздражающий эффект и влияние на репродуктивную функцию возможно для соединений **31** и **82**, имеющих общий фрагмент параоксиацетофенона. Высокая онкогенность возможна для всех синтезированных гидразидов (**23**, **49**, **78**) и илиденгидразида, содержащего остаток *n*-диметиламинобензальдегида (**28**), низкая вероятность обнаружения онкогенности характерна для илиденгидразидов, содержащих фрагмент ванилина (**26**, **50**, **79**). Все изученные илиденгидразиды, за исключением соединения, содержащего остаток *n*-нитробензальдегида, **29**, имеют высокий показатель drug-likeness: от 4.07 до 6.87, что характеризует их как потенциальные лекарственные средства.

### 3.6 Молекулярное моделирование производных 2-(1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот в программном обеспечении AUTODOCK

По данным PASS прогноза для некоторых синтезированных соединений **26**, **77**, **79**, **80**, **81** высока вероятность обнаружения ингибирования фосфодиэстеразы. Ингибиторы фосфодиэстеразы нашли применение в лечении сосудистых заболеваний мозга, хронической обструктивной болезни легких, астмы, и при других расстройствах, связанных с гладкомышечной мускулатурой [112,170].

Ингибиторы фосфодиэстеразы IV, в частности рофлумиласт, используются для лечения хронического обструктивного бронхита легких.

Семейство фосфодэстеразы IV типа представлено 4 белками: PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, которые различают по локализации в тканях.

С целью изучения ингибирующей активности синтезированных соединений **26**, **51**, **77**, **79**, **80**, **81** был проведен молекулярный докинг в активные сайты четырех типов фосфодиэстеразы IV.

Файлы белков получены из открытой базы белков PDB и описаны в литературе [171,172,108,111].

Валидность алгоритма моделирования подтверждена контрольными докированиями молекул рофлумиласта и пентоксифиллина в активный сайт рецептора. Расчетное расположение молекул соответствует данным PCA, RMSD (среднеквадратичные отклонения рассчитанных значений энергии от экспериментальных значений) относительно рентгеноструктурного положения составляет 0.6-0.8 Å, что подтверждает правильность метода.

В активном сайте препараты сравнения связываются водородной связью с аминокислотами: GLN581 (PDE4A), GLN443 (PDE4B), HIS282 (PDE4C), GLN535 (PDE4D). С ними же в прогнозе образуют водородные связи и синтезированные соединения, связываясь также водородными связями и с другими участками активного сайта.

Для каждой молекулы выбрана конформация с наименьшей энергией связывания. Рассчитаны такие параметры связывания как: энергия связывания, эффективность лиганда, константа ингибирования (табл. 3.12)

Таблица 3.12

Расчетные параметры молекулярного моделирования синтезированных соединений и препаратов сравнения

Соединение	PDE4	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
<b>26</b>	A	-9.96	-0.26	50
	B	-9.31	-0.24	149
	C	-7.55	-0.19	2920
	D	-8.34	-0.21	770
<b>51</b>	A	-8.77	-0.22	376
	B	-11.26	-0.28	6
	C	-7.85	-0.20	1770
	D	-9.69	-0.24	79
<b>77</b>	A	-7.66	-0.29	2420
	B	-8.15	-0.31	1060
	C	-6.71	-0.26	12040
	D	-7.83	-0.30	1840
<b>79</b>	A	-9.25	-0.29	165
	B	-9.12	-0.28	207
	C	-7.85	-0.25	1770
	D	-8.98	-0.28	264
<b>80</b>	A	-9.21	-0.27	126
	B	-9.40	-0.27	129
	C	-6.52	-0.19	16760

Соединение	PDE4	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
	D	-9.30	-0.27	152
<b>81</b>	A	-9.98	-0.29	49
	B	-8.98	-0.26	262
	C	-7.30	-0.21	9680
	D	-8.32	-0.24	801
Пентоксифиллин	A	-6.68	-0.33/-0.28*	12650/72000*
	B	-6.56	-0.33	15600
	C	-5.40	-0.27	110000
	D	-6.93	-0.35	8310
Рофлу-миласт	A	-8.28	-0.32	849
	B	-8.33	-0.32	780/840*
	C	-6.10	-0.23	33000
	D	-8.65	-0.29	2490/680*

Примечание: \* литературные данные, полученные исследователями *in vitro*.

По результатам молекулярного моделирования синтезированные соединения **77** и **81** должны обладать активностью сравнимой с рофлумиластом, поскольку они имеют константу ингибирования одного порядка. Соединения **26**, **79** и **80**, имеющие меньшую константу ингибирования, могут обладать ингибирующей активностью выше, чем рофлумиласт. Бронхолитическая активность обуславливается в наибольшей степени ингибированием белков В и D [11]. В отношении этих белков наименьшая константа ингибирования прогнозируется для 3-метокси-4-оксифенилметиленгидразида 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксоэтанамид-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты **51**, что предполагает актуально изучение бронхолитической активности данного соединения.

## ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления измеряли на приборе SMP 30. ТСХ проводили на пластинках “Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ” производства компании Imid ltd. Проявление пятен осуществляли в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм и парами йода во влажной камере.

Высокоскоростная жидкостная хроматография проводилась на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence, колонка: Discovery C18 Cat#:504955 15cm x 4.6mm, 5µm. Длина волны детектора – 280 нм, для соединения **66** – 284 нм.

Спектры поглощения в инфракрасной области спектра синтезированных веществ в таблетках с бромидом калия сняты на приборе “Инфралюм ФТ-02”.

Спектры ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C сняты на приборах “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 (<sup>1</sup>H) и «Bruker AM-500» с рабочей частотой 500.13(<sup>1</sup>H) и 125.76(<sup>13</sup>C) МГц. Сигналы протонов растворителей служили эталоном для отсчета химических сдвигов. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C сняты с полным подавлением спин-спинового взаимодействия ядер углерода с протонами.

Прогноз биологической активности проведен в программе PASSOnline [131], токсичности и определение значения «drug-likeness» - в программе «Osiris DataWarrior» [114].

Докинг проведен с помощью программного пакета Autodock 4.2.6 [99]. Минимизация энергии молекул выполнена методом молекулярной механики MMFF94[113]. Визуализация связывания лиганда с белком-рецептором проводилась в программе Discovery Studio Vizualizer v. 17.2.0.16349. Файлы формата .pdb экспериментально выделенных комплексов белок-лиганд под шифрами: PDE4A - 3tvx[118, 111], PDE4B -1xmu[115,171], PDE4C – 2QUM[116,172], PDE4D – 3G4L [108,117] получены из базы данных PDB. Параметры докинга: куб задочивания 64\*64\*64, единица пространства 0,375 Å. Параметры докинга: размер популяции – 150, максимальное число итераций

2500000, количество запусков генетического алгоритма – 20, степень мутации гена – 0,02. Центр куба задочивания установлен по положению нативного лиганда.

#### 4.1. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

2-[1-Бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**7**).

1.68 г (30 ммоль) гидроксида калия растворяют в 5 мл воды, добавляют 1.84 г (20 ммоль) 2-меркаптоуксусной кислоты в 50 мл этилового спирта и 4.07 г (10 ммоль) 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина, кипятят 2 часа. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса. Остаток разбавляют водой, фильтруют. К фильтрату добавляют разведенную хлороводородную кислоту до pH=3. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.76 г (90%) соединения **7**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Калиевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**8**).

0.63 г (1.5 ммоль) кислоты **7** растворяют в 50 мл пропан-2-она, добавляют раствор 0.1 г (1.8 ммоль) гидроксида натрия в 1 мл воды, выдерживают 2 часа. Осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Выход 0.31 г (37%) соединения **8**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Натриевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**9**).

Методика как для соли **8**. Получают 0.41 г (61%) соединения **9**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Литиевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**10**).

Растворяют в 50 мл этилового спирта 1.25 г (3 ммоль) кислоты **7**, добавляют 0.09 г (3.6 ммоль) гидроксида лития в 5 мл воды, выдерживают 1 час. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса, порошок пропан-2-оном. Осадок

фильтруют, промывают пропан-2-оном, сушат. Выход 0.88 г (69%) соединения **10**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Аммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**11**).

0.63 г (1.5 ммоль) кислоты **7** растворяют в 50 мл пропан-2-она, добавляют 0.12 г (1.8 ммоль) 33% раствор аммиака. Через 2 часа выпавший осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Получают 0.40 г (62%) соединения **11**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Морфолиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**12**).

Синтез проводят так же, как для соли **11**. Получают 0.34 г (46%) соединения **12**. Очищают кристаллизацией из *изо*-пропилового спирта.

Пиперазиниевая соль ди 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**13**).

1.25 г (3 ммоль) кислоты **7** растворяют в 50 мл пропан-2-она, добавляют 0.70 г (3.6 ммоль) пиперазина гексагидрата. Через 2 часа выпавший осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Получают 1.00 г (72%) соединения **13**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

N-Метилпиперазиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**14**).

Синтез проводят так же, как для соли **13**. Получают 1.01 г (64%) соединения **14**. Очищают кристаллизацией из *изо*-пропилового спирта.

Пиперидиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**15**).

Методика как для соли **11**. Выход 0.35 г (46%) соединения **15**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Моноэтанолламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**16**).

**7** г (5 ммоль) кислоты **7** растворяют в 70 мл пропан-2-она, добавляют 0.37 г (6 ммоль) моноэтаноламина, выдерживают 2 часа. Осадок фильтруют, промывают

пропан-2-оном, сушат. Выход 1.71 г (71%) соединения **16**. перекристаллизация из этилового спирта.

Бензиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**17**).

Методика как для соли **13**. Получают 0.64 г (64%) соединения **17**. Очищают кристаллизацией из пропан-2-она.

Диэтиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**18**).

Методика как для соли **11**. Получают 0.34 г (46%) соединения **18**. Очищают кристаллизацией из бензола.

Диэтаноламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**19**).

Методика как для соли **16**. Получают 2.1 г (71%) соединения **19**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

Трисаммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**20**).

1.25 г (3 ммоль) кислоты **7** растворяют в 50 мл пропан-2-она, добавляют 0.39 г (3.6 ммоль) трисамина, выдерживают 1 час. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса, порошок пропан-2-оном. Осадок фильтруют, промывают пропан-2-оном, сушат. Выход 1.02 г (62%) соединения **20**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Гидразиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**21**).

Методика как для соли **20**, но в качестве растворителя вместо пропан-2-она используют этанол. Получают 0.80 г (59%) соединения **21**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (**22**).

7 г (5 ммоль) кислоты **7** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 2 мл 98% серной кислоты, кипятят 3 часа. Выдерживают при 4-8 °С в течение ночи.

Осадок фильтруют, промывают этиловым спиртом, сушат. Выход 1.82 г (82%) соединения **22**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Гидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**23**).

2.0 г (4.5 ммоль) этилового эфира **22** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 1.15 г (13.5 ммоль) гидразин-гидрата. Кипятят 4 часа, охлаждают, выдерживают при 4-8 °С в течение ночи. Осадок фильтруют, промывают этиловым спиртом, сушат. Выход 1.61 г (83%) соединения **23**. Перекристаллизация из этилового спирта.

1-Метилэтилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**24**)

0.44 г (1 ммоль) гидразида **23** растворяют в 20 мл этилового спирта, добавляют 0.5 мл пропан-2-она, 2 капли концентрированной соляной кислоты, кипятят 15 минут. Охлаждают, осадок фильтруют, промывают этиловым спиртом, сушат. Выход 0.36 г (75%) соединения **24**. Перекристаллизация из *изо*-пропилового спирта.

Фенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**25**)

Синтез проводят так же, как для соединения **24**, но вместо пропан-2-она добавляют 0.18 г (1.5 ммоль) бензальдегида. Получают 0.28 г (53%) соединения **25**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

3-Метокси-4-оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**26**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.46 г (80%) соединения **26**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-Этилэтилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**27**)

Синтез проводят так же, как для соединения **24**, но вместо пропан-2-она добавляют 1 мл метилэтилкетона. Получают 0.43 г (89%) соединения **27**. Очищают кристаллизацией из *изо*-пропилового спирта.

4-Диметиламинофенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**28**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.52 г (88%) соединения **28**. Очищают кристаллизацией из диоксана.

1-(4-Нитрофенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**29**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.55 г (91%) соединения **29**. Очищают кристаллизацией из диоксана.

2-Оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**30**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.35 г (64%) соединения **30**. Очищают переосаждением из пропан-2-она.

1-(4-Оксифенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**31**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.48 г (85%) соединения **31**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-(4-Хлорфенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**32**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.50 г (86%) соединения **32**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

4-Метоксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**33**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.48 г (86%) соединения **33**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-(4-Бромфенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**34**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.55 г (85%) соединения **34**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-(4-Аминофенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**35**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.55 г (85%) соединения **35**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-(2,5-Диоксифенил)этилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**36**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.44 г (76%) соединения **36**. Очищают переосаждением из хлороформного раствора гексаном.

#### 4.2. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

2-[1-Бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**37**).

Синтез проводят так же, как для соединения **7**. Получают 4.02 (80%) соединения **37**. Очищают кристаллизацией из *n*-бутилового спирта.

Калиевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**38**).

1.09 г (2.5 ммоль) кислоты **37** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 0,17 г (3 ммоль) гидроксида калия в 1 мл воды, выдерживают 2 часа. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса 2/3 объема, добавляют 60 мл гексана. Осадок фильтруют, промывают гексаном, сушат. Выход 0.92 г (78%) соединения **38**. Очищают переосаждением из этанольного раствора гексаном.

Натриевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**39**).

Методика как для соединения **38**. Получают 0.71 г (61%) соединения **39**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Литиевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**40**).

Синтез проводят так же, как для соединения **38**. Получают 0.71 г (64%) соединения **40**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Аммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**41**).

1.09 г (2.5 ммоль) кислоты **37** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 0.17 г (3 ммоль) 30% раствора аммиака. Через 2 часа смесь упаривают на ротационном испарителе. Получают 1.05 г (95%) соединения **41**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Морфолиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**42**).

Синтез проводят так же, как для соединения **41**. Полученное масло порошокуют пропан-2-оном. Осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Получают 0.80 г (60%) соединения **42**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Пиперидиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**43**).

Синтез проводят так же, как для соединения **42**. Получают 0.91 г (70%) соединения **43**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Моноэтаноламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**44**).

Синтез проводят так же, как для соединения **42**. Получают 0.90 г (73%) соединения **44**. Очищают переосаждением из этанольного раствора гексаном.

Диэтаноламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**45**).

Методика как для соединения **42**. Получают 0.89 г (66%) соединения **45**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Диэтиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**46**).

Синтез проводят так же, как для соединения **42**. Получают 0.95 г (75%) соединения **46**. Очищают переосаждением из этанольного раствора гексаном.

Трисаммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**47**).

Методика как для соединения **42**. Получают 1.05 г (73%) соединения **47**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

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

Синтез проводят так же, как для соединения **22**. Получают 1.55 г (70%) соединения **48**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

Гидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**49**).

Синтез проводят так же, как для соединения **23**. Получают 1.60 г (78%) соединения **49**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

Фенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**50**)

Синтез проводят так же, как для соединения **25**. Получают 0.23 г (43%) соединения **50**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

3-Метокси-4-оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**51**)

Синтез проводят так же, как для соединения **26**. Получают 0.27 г (45%) соединения **51**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

2-Оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**52**)

Синтез проводят так же, как для соединения **30**. Получают 0.54 г (98%) соединения **52**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

1-(2,5-Диоксифенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**53**)

Синтез проводят так же, как для соединения **36**. Получают 0.44 г (24%) соединения **53**. Очищают переосаждением из хлороформного раствора гексаном.

#### 4.3 Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**54**).

Методика как для соединения **7**, но количество реагентов в 2 раза меньше. Получают 1,70 г (92%) соединения **54**. Очищают кристаллизацией из *изо*-бутилового спирта.

Калиевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**55**).

1.13 г (2.5 ммоль) кислоты **54** растворяют в 70 мл пропан-2-она, добавляют 0.17 г (3 ммоль) гидроксида калия в 1 мл воды. Осадок фильтруют, промывают пропан-2-оном, сушат. Переосаждение из этанольного раствора гексаном.

Натриевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**56**).

Методика как для соединения **56**. Переосаждение из этанольного раствора гексаном.

Аммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**57**).

1.13 г (2.5 ммоль) кислоты **54** растворяют в 70 мл пропан-2-она, добавляют 0.21 г (3 ммоль) 33% раствора аммиака. Через 2 часа выпавший осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Получают 0.75 г (67%) соединения **57**. Переосаждение из этанольного раствора гексаном.

Морфолиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**58**).

Методика как для соединения **57**. Получают 0.33 г (35%) соединения **58**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

N-Метилпиперазиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксогетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**59**).

1.13 г (2.5 ммоль) кислоты **54** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 0.30 г (3 ммоль) N-метилпиперазина. Отгоняют под вакуумом

водоструйного насоса, полученное масло порошокуют гексаном. Осадок фильтруют, промывают гексаном, сушат. Выход 1.20 г (88%) соединения **59**. Перекристаллизация из *изо*-пропилового спирта.

Пиперидиниевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**60**).

Методика как для соединения **57**. Выход 0.65 г (49%) соединения **60**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Моноэтанолламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**61**).

Методика как для соединения **57**. Выход 0.68 г (53%) соединения **61**. Перекристаллизация из этилового спирта.

Диэтанолламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**62**)

Методика как для соединения **57**. Получают 0.74 г (53%) соединения **62**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Диэтиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**63**)

Синтез проводят так же, как для соединения **57**. Получают 0.81 г (60%) соединения **63**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Бензиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**64**)

Методика как для соединения **57**. Получают 0.56 г (40%) соединения **64**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Трисаммониевая соль 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксоэтанонил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**65**)

Методика как для соединения **57**. Получают 1.00 г (40%) соединения **65**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

#### 4.4. Методики синтеза производных 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты

##### 2-[1-Бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусная кислота (**66**)

6.21 г (45 ммоль) карбоната калия растворяют в 15 мл воды, добавляют 2.76 г (30 ммоль) 2-меркаптоуксусной кислоты в 100 мл этилового спирта и 6.66 г (15 ммоль) 1-бензил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксоэтилетанол-3)ксантина, кипятят 2 часа. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса, остаток растворяют в воде, фильтруют. К фильтрату добавляют разбавленную хлороводородную кислоту до pH=2. Осадок фильтруют, промывают водой, сушат. Выход 4.95 (95%) соединения **66**. Перекристаллизация из этилового спирта.

##### Калиевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**67**).

0.47 г (1.25 ммоль) кислоты **66** растворяют в 50 мл этилового спирта, добавляют 0.07 г (1.25 ммоль) гидроксида калия в 1 мл воды, выдерживают 2 часа. Упаривают под вакуумом водоструйного насоса 2 трети объема, добавляют 60 мл гексана. Осадок фильтруют, промывают гексаном, сушат. Выход 0.37 г (75%) соединения **67**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

##### Натриевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**68**).

Синтез проводят так же, как для соединения **67**. Получают 0.31 г (65%) соединения **68**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

##### Литиевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**69**)

1.13 г (2.5 ммоль) кислоты **54** растворяют в 40 мл этилового спирта, добавляют 0.07 г (3 ммоль) гидроксида лития в 1 мл воды. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса. Осадок фильтруют, промывают этанолом, сушат. Выход 0.60 г (51%) соединения **69**. Переосаждение гексаном из этилового спирта.

##### Аммониевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**70**).

0.47 г (1.25 ммоль) кислоты **66** растворяют в 25 мл этилового спирта, добавляют 0.09 г (1.5 ммоль) 30% раствора аммиака, выдерживают 2 часа. Отго 2/3 объема, добавляют 60 мл гексана. Осадок фильтруют, промывают гексаном,

сушат. Выход 0.37 г (83%) соединения **70**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Морфолиниевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**71**).

0.47 г (1.25 ммоль) кислоты **66** растворяют в 25 мл этилового спирта, добавляют 0.14 г (1.5 ммоль) морфолина. Через 2 часа смесь упаривают на ротационном испарителе, полученное масло порошокуют пропан-2-оном. Осадок отфильтровывают, промывают пропан-2-оном, сушат. Получают 0.35 г (65%) соединения **71**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Пиперидиниевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**72**).

Синтез проводят так же, как для соединения **71**, но вместо пропан-2-она используется гексан. Получают 0.53 г (98%) соединения **72**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Этаноламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**73**).

Синтез проводят так же, как для соединения **71**. Получают 0.35 г (68%) соединения **73**. Очищают кристаллизацией из *изо*-пропилового спирта.

Диэтиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**74**).

Синтез проводят так же, как для соединения **71**. Получают 0.40 г (76%) соединения **74**. Очищают кристаллизацией из *изо*-пропилового спирта.

Бензиламмониевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**75**).

Синтез проводят так же, как для соединения **71**. Получают 0.20 г (36%) соединения **75**. Очищают переосаждением гексаном из этилового спирта.

Трисаммониевая соль 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**76**).

Синтез проводят так же, как для соединения **71**. Получают 0.12 г (20%) соединения **76**. Очищают кристаллизацией из *n*-пропилового спирта.

Этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**77**)  
1.73 г (4.5 моль) кислоты **66** растворяют в 25 мл этилового спирта, добавляют раствор 2 мл 98% серной кислоты в 25 мл этилового спирта, кипятят 2 часа. Охлаждают, осадок фильтруют, промывают этанолом, сушат. Выход 1.4 г (75%) соединения **77**. Кристаллизация из этилового спирта.

Гидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**78**).

0.56 г (1.5 ммоль) эфира **77** растворяют в 20 мл этилового спирта, добавляют 0.38 г (4.5 ммоль) гидразин-гидрата, кипятят 4 часа. Выдерживают при 4-8 °С в течение ночи, осадок фильтруют, промывают этанолом, сушат. Выход 0.31 г (56%) соединения **78**. Кристаллизация из этилового спирта.

Фенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**79**).

Синтез проводят так же, как для соединения **25**, но количества реагентов уменьшены втрое, объем растворителя – 20 мл. Получают 0,08 г (36%) соединения **79**. Очищают переосаждением гексаном из хлороформа.

3-Метокси-4-оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**80**).

Синтез проводят так же, как для соединения **79**. Получают 0,18 г (70%) соединения **80**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

4-Метоксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**81**).

Синтез проводят так же, как для соединения **79**. Получают 0.24 г (98%) соединения **81**. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

1-(4-Оксифенил)этиленгидразид 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**82**).

Синтез проводят так же, как для соединения **79**. Получают 0.19 г (79%) соединения **82**. Очищают переосаждением из хлороформного раствора гексаном.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакциями тиетансодержащих 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов с 2-меркаптоуксусной кислотой получены 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусные кислоты. Установлено, что при взаимодействии 1-бензил-8-бром-7-(1,1-диоксотииетанил-3)-3-метилксантина с 2-меркаптоуксусной кислотой в присутствии избытка карбоната калия происходит элиминирование диоксотииетанового цикла, выделена 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты. С целью проведения скрининга биологической активности получены водорастворимые соли синтезированных кислот. Получены этиловые эфиры и гидразиды (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот. Взаимодействием полученных гидразидов с альдегидами и кетонами получены (1-бензилксантинил-8-тио)илиденацетогидразиды. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР, ИК спектроскопии. Осуществлена наработка синтезированных соединений, которые испытаны на гемореологическую и антидепрессивную активности, выявлены перспективные для углубленного изучения тиетансодержащие производные (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот. Таким образом результаты диссертационного исследования могут быть использованы для дальнейшего поиска биологически активных соединений в ряду тиетансодержащих производных ксантина.

## Выводы

1. Установлено, что реакция 1-бензил-8-бром-3-метилксантинов, содержащих в положении 7 тиетановый цикл, с 2-меркаптоуксусной кислотой приводит к нуклеофильному замещению атома брома на остаток 2-меркаптоуксусной кислоты, с сохранением тиетанового цикла, однако тиетандиоксидный цикл отщепляется при избытке основания. Разработан способ синтеза 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1,1-диоксотииетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-

метилксантинил-8-тио]уксусных кислот, получен ряд их солей.

2. Разработан способ синтеза гидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот реакцией промежуточных этиловых эфиров (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот с гидразин-гидратом.

3. Реакцией гидразидов (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот с пропан-2-оном, бутан-2-она, ароматическими альдегидами и ацетофенонами синтезирован ряд илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-, 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот.

4. Структура синтезированных соединений установлена с помощью методов ИК, ЯМР<sup>1</sup>H-, ЯМР<sup>13</sup>C-спектроскопии. Методом ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии показано, что для илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусных кислот характерна Z, E- изомерия относительно гидразидной C-N связи.

5. В результате биологических испытаний обнаружено, что производные (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот проявляют антиагрегационную и антидепрессивную активность. Выявлены некоторые закономерности зависимости антиагрегационной активности от структуры соединений.

6. Прогноз биологической активности в компьютерной системе PASS показал высокую вероятность обнаружения среди синтезированных соединений иммуномодуляторов, ингибиторов АТФазы и фосфодиэстеразы, а также антиоксидантов.

7. В результате проведенного молекулярного моделирования в системе Autodock для 3-метокси-4-оксифенилметиленгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной, 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)- и 2-[1-бензил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот выявлена высокая вероятность обнаружения бронхолитической активности, связанной с ингибированием фосфодиэстераз четвертого типа.

## Рекомендации

Полученные в ходе диссертационных исследований данные имеют практическую значимость при поиске новых биологически активных производных ксантина.

Рекомендуется:

- разработанные методики синтеза (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, результаты биологической активности и установленные связи структура-активность использовать в научном процессе ВУЗов;

- использовать разработанный алгоритм молекулярного моделирования и полученные результаты докинга в дизайне поиска биологически активных производных тиетаносодержащих гетероциклов.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** заключаются в направленном компьютеризированном белок-ориентированном поиске производных (1-бензилксантинил-8)тиоуксусных кислот путем введения новых заместителей в карбоксильную группу или в положение 3 ксантинового бицикла; синтезе наиболее перспективных производных и проверке их биологической активности *in vitro* и *in vivo* с целью разработки новых лекарственных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамова, Л.Ф. Синтез и свойства новых производных 2-(1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот.: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Москва, 2009. - 27 с.
2. Александрова К.В. Дослідження енерготропних властивостей похідного ксантину алз12 \_ потенційного кардіопротектора/К. Александрова, С. Левич, О. Макоид // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. - № 5 с.4-7
3. Александрова, Е.В. Применение защитных группировок в синтезе производных пурина / Е.В. Александрова, П.М. Кочергин // Химия гетероциклических соединений. – 2009. - № 1. – С. 3–34.
4. Анализ взаимосвязи «структура - антикоагуляционная активность» в ряду тиетансодержащих производных ксантина/Уразбаев М., Самородов А., Захарова Е.[и др.]// Вестник Башкирского государственного медицинского университета: электрон. журн. - 2017. № 2. - С. 799-802. URL: <http://www.vestnikbgmu.ru>
5. Антиагрегационная активность нового производного ксантина в условиях гиперагрегации тромбоцитов *in vitro* / А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, Ф.А. Халиуллин [и др.]// Казанский медицинский журнал.- 2015.- Т. 96 .- № 5.- С. 857-862.
6. Антиагрегационная активность новой циклогексиламмониевой соли на основе 1-этилксантина в условиях *in vitro*/ Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И. // Казанский медицинский журнал.- 2013.- Т.ХСІV .- № 5.- С. 692-695.
7. Антиагрегационная активность солей производных 7-тиетанилксантина в условиях *in vitro* / А.В.Самородов, Ф.Х. Камилов, А.Р. Халимов [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25147>
8. Антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина/Валеева Л.А., Давлятова Г.Г., Шабалина Ю.В.

[и др.]// **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».**-  
2017.-Т. 19. № 10.- С.374-378

9. Антидепрессивные свойства и нейрофармакологический профиль 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксида (Н69) / О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. -2010. – Т.5., № 4. – С. 136-139.

10. Антидепрессивный эффект производных тиетан-1,1-диоксида в тесте принудительного плавания / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина[и др] // «Фармация и общественное здоровье» - сборник статей – Екатеринбург, 2009г.- С. 104-106.

11. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы//Практическая пульмонология. – 2014 - №3 с 35-41

12. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели депрессивного состояния / Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, Э.Б. Арушанян [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. - 1989. № 5. - С. 958-964.

13. Валеева, Л.А. Сезонные биоритмы коэффициента подвижности, ориентировочно-исследовательской активности и эмоциональной тревожности крыс / Валеева Л.А., Годоражи О.Ю. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т.4. - №2. – С. 186-188.

14. Власова, Е.А. Исследование свойств теofilлина и его производных / Е.А. Власова, Д.Г. Ким // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. 13 Рос. студ. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. А.А. Тагер, Екатеринбург, 22-25 апр. 2003 г. - Екатеринбург, 2003. - С. 383-384.

15. Гемореологическая активность новых производных этилксантина *in vitro* / В.А. Сысоева, Л.В. Науменко, А.А. Спасов, Ю.В. [ и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Выпуск 64. – Пятигорск, 2009. – С.501-502.

16. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. – 455 с.

17. Губаева Р.А. Синтез илиденгидразидов [3-метил-1-*n*-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты/ Р.А. Губаева, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин// Баш. хим. журн.- 2011.- Т. 18, № 1.- С. 109-110.

18. Губаева, Р.А. Синтез и биологические свойства производных (1-*n*-пропилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Самара, 2012. - 23 с.

19. Гулевская, А.В. Синтез N-замещенных ксантинов (обзор) / А.В. Гулевская, А.Ф. Пожарский // Химия гетероциклических соединений. - 1991. - № 1. - С. 3-27.

20. Давлетьярова А.В. Реакции 8-бромтеофиллинов, содержащих тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы с аминами / А.В. Давлетьярова, Ф.А. Халиуллин// Башкирский химический журнал.- 2012.- Т.19 .- № 1.- С.175-177.

21. Давлетьярова, А.В. Синтез и свойства 8-алкокси-7-(оксо-тиетанил-3)теофиллинов / А.В. Давлетьярова, Ф.А. Халиуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 4, № 1. - С. 189–191.

22. Давлетьярова, А.В. Синтез и свойства новых производных 1,3-диметил-8-тиоксантина / А.В. Давлетьярова, Н.М. Назипов, Ф.А. Халиуллин // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. - Вып. 1. - С. 205-207.

23. Давлетьярова, А.В. Синтез и свойства новых серосодержащих производных теофиллина: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Пермь, 2004. – 24 с.

24. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину/Билай И., Александрва К., Левич С. [et al.]//Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 89–92

25. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Хим.-фарм. журн. – 2002. - № 10. – С. 21-22.

26. Клен Е.Э. Диоксотетанилирование NH-гетероциклов/ Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, Ф.А. Халиуллин// Химия гетероцикл. соединений.- 2011.- № 4.- С. 625-627.
27. Клен Е.Э. Тиетановый цикл – новая защитная группа / Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // Журн. орган. химии.- 2009.- Т. 45, № 1.- С. 138-141.
28. Конденсированные имидазо-1,2,4-азины. XXVI. О реакции 8-гидразиноксантинов и 8-(1-метилгидразино)теофиллина с ацетил - и бензоилацетоном / М.В. Повстяной, В.П. Кругленко, Н.А. Ключев [и др.] // Журнал органической химии. - 1992. - Т. 28, № 4. - С. 849-856.
29. Кочергин, П.М. Рациональные химические схемы получения медицинских препаратов пуринового ряда (обзор) / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, Л.В. Персанова // Химико-фармацевтический журнал. - 2001. - Т. 35, № 7. - С. 41-45.
30. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2014.
31. Международные рекомендации по использованию животных в биологических и медицинских исследованиях / ВЦП. - № E-68741. - М., 13.11.90. – 5 с. - Пер. ст.: Matyas Z., Minks J. из журн.: Veterinar. Sci. - 1986. - Vol. 36, № 11. - P. 521-522.
32. Муратаев Д.З. Синтез и строение илиденгидразидов 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Д.З. Муратаев, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин // Баш. хим. журн.- 2012.- Т. 19, № 1.- С. 220-222.
33. Новая группа производных 1 - и 7-[ω-(бенгидрил-1)алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков, М.В. Алексеев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 3-14.
34. Персанова, Л.В. Синтез производных пурина из 3-метилксантина автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - М., 2001. – 17 с.
35. Поиск активных соединений в ряду производных ксантина, влияющих на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова,

А.В. Самородов [и др.]// Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина.- 2011.- № 1.- С. 66-69.

36. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза /Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.] // Фундаментальные исследования.- 2011.- № 9.- С. 254-256.

37. Поиск соединений, влияющих на систему гемостаза, среди производных солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.]// Современные проблемы науки и образования.- 2011.- № 6.

38. Полирегионарная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом, как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза *ex vivo*/А.Л. Ураков, А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов[и др.]// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16. - № 1 (61). - С. 65-71.

39. Применение производных теofilлина для лечения и профилактики состояний шока, новые соединения ксантина и способы их получения: заявка 97109532/14 Россия, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/52 / Геберт У., Вольф Э., Дефосса Э. [и др.]. - № 97109532/14; заявл. 06.06.97; опубл. 27.05.99.

40. Производные 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина, обладающие гемореологической активностью: пат. 2316551 Россия, МПК С 07 D 331/04 А 61 К 31/522 / Халиуллин Ф.А., Филипенко Ю.В., Сайтгаллина А.З., Спасов А.А., Науменко Л.В. - № 147423; заявл. 26.12.06; опубл. 10.02.07.

41. Производные 8-амино-7(2-гидроксипропил-1)-1,3-диметилксантина гидрохлорида, проявляющие гемореологическую активность / Н.М. Назипов, А.А. Спасов, Ф.А. Халиуллин // Патент РФ № 2344137 от 20.01.2009. – Бюл. №2.

42. Производные ксантина: заявка 2255681 Япония, МКИ<sup>5</sup> С 07 D 473/06, А 61 К 31/52 / Ясуо И., Хидэо К., Эйити Э. [и др.]. - № 1-73799; заявл. 28.03.89; опубл. 16.10.90, РЖХ. - 1994. - 6О111П.

43. Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе. VII. Новый метод синтеза 1,7-диалкилксантинов / А.В. Гулевская, В.В. Кузьменко, А.Ф. Пожарский, Т.А. Кузьменко // Журнал органической химии. - 1990. - Т. 26, № 6. - С. 1322-1326.

44. Реакции нуклеофильного и электрофильного замещения в ряду 8-галоген-3-метилксантинов / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, А.С. Шкода [та ін.] // Вісн. фармації. - 2001. - № 3. - С. 28.

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

46. 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. - № 8.- С. 10-17

47. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева.– М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

48. Синтез и антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тетанил-3)ксантинов/ Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.]// Хим-фарм. журн. – 2009. – Т.43. - № 12. – С.7-9.

49. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантининов, содержащих тиетановый цикл/Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина [и др.]// Химико-фармацевтический журнал.- 2019.- Т. 53. - № 11.- С. 21-24.

50. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тетанил-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.

51. Синтез и гемореологическая активность 8-аминозамещенных 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинов / Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А.[и др.д] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2014.- № 5.- С. 20-23.

52. Синтез и гемореологическая активность солей тиетансодержащих (ксантинил-8-тио)уксусных кислот / А.А. Спасов, Л.В. Науменко, А.З. Саитгалина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010.- № 7.- С. 63-67.

53. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, А.В. Самородов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. - № 5. – С.140-144.

54. Синтез и изучение физико-химических свойств некоторых производных 6Н-тиазоло[3,2-f]ксантина / Б.А. Прийменко, Р.Н. Ткаченко, Н.И. Романенко [та ін.] // Вісн. фармації. - 2001. - № 3. - С. 19.

55. Синтез и противомикробная активность 8-арилилиденгидразино-1-н-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, Р.М. Шарафутдинов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2014.- № 2.- С. 43-46.

56. Синтез и строение тиетансодержащих 1-н-бутил-8-илиденгидразино-3-метилксантинов / Ю. В. Шабалина, Р.М. Шарафутдинов, Ф. А. Халиуллин // Башкирский химический журнал. – 2012. - № 2. - С. 54-55.

57. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-арил(аралкіл)-8-гідразинометилксантинів та їх N-заміщених похідних /Александрова К., Левич С., Михальчекко Э.// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 26–31

58. Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну/Іванченко Д., Романенко М., Александрова К.// Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 32–35

59. Синтез новых солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио] уксусной кислоты и их влияние на систему гемостаза// Уразбаев М.А., Халиуллин Ф.А., Самородов А.В.[и др.]// The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. - 2017. Vol. 19. No 10 pp.374-378
60. Синтез, антибактериальная и противогрибковая активность некоторых производных 3-метил-8-нитроксантина / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, А.Н. Лесничая [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 1997. - Т. 31, № 4. - С. 28-29.
61. Синтез, нейротропная и диуретическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантинов / Б.А. Самура, И.В. Федулова, Н.И. Романенко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 1986. - Т. 20, № 1. - С. 52-55.
62. Синтез, токсикологично и фармакологично исследоване на 8-заместени кофейни / Н. Данчев, П. Пейков, А. Зладков, Т. Иосифов // Фармация. - 1990. - Т. 40, № 4 - С. 29-34.
63. Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,8-дизамещенных теобромина. III. 8-Амино-1-п-хлорбензилтеобромины/Иванченко Д, Романенко Н, Камышный А. [и др.]// Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 45–49
64. 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.
65. Синтетические исследования в ряду N-содержащих конденсированных производных ксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, А.С. Шкода [та ін.] // Вісн. фармації. - 2001. - № 3. - С. 21.
66. Соли [3-метил-1-*n*-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камилов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов [и др.] // Патент № 2459825 Заявл. 31.05.2011; опубл. 27.08.2012. Бюл. № 24
67. Спосіб отримання 7-заміщених 3-метил-8-(піперазиніл-1)ксантинів, що мають антианафілактичну активність: пат. 42554 Україна, МПК<sup>7</sup> С 07 D

473/04, С 07 D 473/06 / Федулова І.В., Романенко М.І., Гладкова Л.В. - № 2001042196; заявл. 03.04.01; опубл. 15.10.01.

68. Спосіб отримання 8-амінометилзаміщений похідних ксантину, що мають анти анафілактичну активність та впливають на сечовивідну функцію нирок: пат 51062 Україна, МПК<sup>6</sup> С 07 D 473/04, А 61 К 31/52 / Федулова І.В., Шевцов Е.С., Гладкова Л.В. - № 2001128949; заявл. 24.12.01; опубл. 15.11.02.

69. Способ моделирования тромбоемболии легочной артерии у крыс/ А.В.Самородов, Ф.А. Халиуллин, Ф.Х. Камилов Халимов А.Р.[и др.] // Патент № 2610212. Заявл. 24.12.2015; опубл. 08.02.2017. Бюл. № 4.

70. Средство, обладающее антидепрессивной активностью/ Л.А.Валеева, И.Л. Никитина, Г.Г. Давлятова[и др.] // Патент 2601914. Заявл. 19.10.2015; опубл. 2016. Бюл. № .2

71. Тиетанилксантины - перспективный класс соединений психофармакологического действия/Давлятова Г., Валеева Л., Уразбаев М.[и др.]//Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. Том.12, №6(72). С. 57-60

72. Уразбаев М.А. Свойства и прогноз активности новых производных 1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина/М. Уразбаев.// Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2017 г. №2. С. 781-784

73. Уразбаев М.А. Синтез солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты/М. Уразбаев, Ф. Халиуллин// Башкирский химический журнал. - 2016. - Том 23. № 3 С. 53-55

74. Уровни антитромбина III и d-димеров как предикторы развития тромбоемболии лёгочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен/А.Л. Ураков, К.Г. Гуревич, Ф.Х. Камилов[и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98. - № 6. - С. 957-962.

75. Филипенко, Ю.В. Реакции алкилирования 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов по N-1 положению / Ю.В. Филипенко, Ф.А. Халиуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т.4, №1. –С. 209-211

76. Филипенко, Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Самара, 2006. - 23 с.
77. Халиуллин, Ф.А. Алкилирование производных ксантина и бензимидазола эпитиохлоргидрином / Ф.А. Халиуллин, В.А. Катаев, Ю.В. Строкин // Химия гетероциклических соединений. - 1991. - № 4. - С. 516-518.
78. Халиуллин, Ф.А. Синтез солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты/ Ф.А. Халиуллин, М.А. Уразбаев // Башкирский химический журнал. - 2016. – Т. - 23. - № 3. - С. 53-55
79. Халиуллин, Ф.А. Синтез солей 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Ф.А. Халиуллин, Д.З. Муратаев, Ю.В. Шабалина// Баш. хим. журн.- 2011.- Т. 18, № 3.- С. 58-59.
80. Халиуллин, Ф.А. Синтез тиетансодержащих (3-метил-1-*n*-пропилксантинил-8-тио)уксусных кислот/Ф.А. Халиуллин, Р.А. Губаева, Ю.В. Шабалина // Башкирский хим. журн.- 2009.- Т. 16, № 4.- С. 93 - 94.
81. Халиуллин, Ф.А. Тиетанильная защита в синтезе 1-алкил-8-бром-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диононов /Ф.А. Халиуллин, Ю.В. Шабалина, Р.М. Шарафутдинов //Журн. органич. химии - 2010. – Т.46., № 5. – С. 698 -701.
82. Халиуллин, Ф.А. Тиетановый цикл – новая защитная группа / Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен // Журнал органической химии. - 2009. - Т. 45, № 1. - С. 138-141.
83. Халиуллин, Ф.А. Тираны в синтезе биологически активных производных ксантина и бензимидазола: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. - Москва, 1998. – 40 с.
84. Характеристика гемостатической активности циклогексиламмониевой соли 2-[3-метил-1-*n*-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Ф.Х.Камилов, Г.А. Тимирханова, А.И. Самородова [и др.]// Казанский медицинский журнал.- 2013.- Т.XCIV .- № 4.- С. 549-552.
85. Циклогексиламмониевая соль [3-метил-1-*n*-пропил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющая антитромбатическую

активность/ Ф.А. Халиуллин, Р.А. Губаева, Ю.В. Шабалина [и др] // Патент № 2459826 Заявл. 31.05.2011; опубл. 27.08.2012. Бюл. № 24

86. Циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющая антитромбоэмболическое действие/ Ф.А. Халиуллин, Д.З. Муратаев, Ю.В. Шабалина // Патент № 2504546. Заявл. 22.10.2012; опубл. 20.01.2014. Бюл. № 2.

87. Шабалина, Ю.В. Синтез 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тетанил-3)ксантинов/ Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, Р.М. Шарафутдинов// Башкирский хим. журн.- 2009.- Т. 16, № 4.- С. 131 - 133.

88. Шабалина, Ю.В. Синтез и строение тиетансодержащих 1-*n*-бутил-8-илиденгидразино-3-метилксантинов / Ю.В. Шабалина, Р.М. Шарафутдинов, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал.- 2012.- Т.19 .- № 2.- С.129-131.

89. Шарафутдинов Р.М. Синтез 8-гидразинозамещенных 1-*n*-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Р.М. Шарафутдинов, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин // Баш. хим. журн.- 2011.- Т. 18, № 1.- С. 131-132.

90. Шерстюк С. Влияние производных ксантина на окислительное равновесие в условиях эмоционального стресса/С. Шерстюк, Е. Зубова, Е. Кицкая // European Journal of Medicine. Series B. - 2016. - Vol. 7, Is. 3. pp.100-106

91. 1,8-Disubstituted xanthine derivatives: synthesis of potent A<sub>2β</sub>-selective adenosine receptor antagonists / A. Hyallah, J. Sandoval-Ramirez, U. Reith [et al.] // J. Med. Chem. - 2002. - Vol. 45, № 7. - P. 1500-1510.

92. Alkylxanthinphosphonate und Alkylxanthinphosphin oxide und deren Verwendung als Arzneimittel: заявка 19540798 Германия, МКИ<sup>6</sup> С 07 F 9/6561, А 61 К 31/52 / Billen G., Okyayuz-Baklouti I., Anagnostopoulos H., Müllner S. - № 19540798.9; заявл. 02.11.95; опубл. 07.05.97.

93. Analgesic activity of new 8-methoxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-purin-7-yl derivatives with carboxylic, ester or amide moieties/ Zygmunt M., Clon-Rzepa G., Sapa J.[et al]// Pharmacological Reports. – 2015. – Vol. 67 pp. 9–16

94. Anilide derivatives of an 8-phenylxanthine carboxylic congener are highly potent and selective antagonists at human  $A_{2\beta}$  adenosine receptors / K. Yong-Chul, J. Xiao-duo, M. Neli [et al.] // *J. Med. Chem.* - 2000. - Vol. 43, № 6. - P. 1165-1172.
95. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT<sub>1A</sub> receptor functional profile/Partika A., Clon-Rzepa G., Wasik A.[et al.]// *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. –pp. 1-10 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.11.008>.
96. 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/Zygmunt M., Clon-Rzepa G., Wyska E. .[et al.]//*Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research.* – 2016. - Vol. 73 No. 3 pp. 761 -770
97. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt/ A.V. Samorodov, F.Kh. Kamilov, G.A. Timirkhanova [et al.]//*The Faseb Journal.* – 2014, Volume 28, no. 1 Supplement pp. 1054.5
98. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3- dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5- HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity/Chłoń-Rzepa G.,Bucki A., Kołaczkowski M. [et al.]// *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2015. DOI: 10.3109/14756366.2015.1088844
99. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility/ G.M. Morris [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2785–2791
100. Born, G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // *Nature.* - 1962. - Vol. 194, № 4832. - P. 924-929.
101. Calvenor, C. Reactions of ethylene sulfides and trithiocarbonates / C. Calvenor, W. Davies, K. Pausacker // *J. Chem. Soc.* - 1946. - P. 1050-1052.
102. Chiral discrimination of some annelated xanthine derivatives by the dirhodium method / S. Rockitt, H. Duddeck, A. Drabczynska, K. Kiec-Kononowicz // *Eur. J. Org. Chem.* - 2000. - № 20. - P. 3489-3496.

103. Convenient synthesis of phidolopin and analogs and their biological activities / K. Avasthi, T. Chandra, D. Rawat, D. Bhakuni // *Indian J. Chem. Sect. B.* - 1996. - Vol. 35, № 5. - P. 437-440.
104. Daly, J. Alkylxanthines as research tools / J. Daly // *J. Autonom. Nerv. System.* - 2000. - Vol. 81, № 1-3. - P. 44-52.
105. Danchev, N. Synthesis, toxicological and pharmacological assessment of 7-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-1,3-dimethylxanthine and 1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-3,7-dimethylxanthine / N. Danchev, P. Peikov, A. Zlatkov // *Докл. БЪЛГ. АН.* - 1994. - Vol. 47, № 5. - P. 127-130.
106. DDRI-9: a novel DNA damage response inhibitor that blocks mitotic progression/ Dong Wha Jun, Mihwa Hwang, Yun-Hee Kim[et al.]// *Oncotarget.* – 2016. - Vol. 7, No. 14, pp. 17699-17710
107. Derivatives of 1-and 7-[ $\omega$ -(4-benzhydryl-1-piperazinyl)alkyl]-substituted xanthines as antihistaminic and antiallergic agents and process for their preparation: pat. 2008121019 Russ. / Juzhakov S.D., Fominova O.S., Sazonova N.M. [et al.] // *Chem. Abstr.* - 2008. – № 149. – Abstr. 425980.
108. Design of phosphodiesterase 4D (PDE4D) allosteric modulators for enhancing cognition with improved safety/Burgin A., Magnusson O., Singh J. [et al.]// *Nature biotechnology.* – 2010. – Vol. 28 № 1 pp.63-71
109. Dini, F. Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects / F. Dini, R. Cogo // *Curr. Med. Res.Opin.* - 2001. - Vol. 16, № 4. - P. 258-268.
110. Discovery, synthesis and biochemical profiling of purine-2,6-dione derivatives as inhibitors of the human poly(A)-selective ribonuclease Caf1/ Jadhav G., Kaur I, Maryati M. [et al.]// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. –Vol. 25. pp.4219–4224
111. Fragment-Based Screening for Inhibitors of PDE4A Using Enthalpy Arrays and X-ray Crystallography/Recht M., Sridhar V., Badger J. [et al.]// *Journal of Biomolecular Screening.* – 2012 – Vol. 17(4) pp. 469–480 DOI: 10.1177/1087057111430987

112. Gresele, P. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors/ P. Gresele, [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011.- Vol.72, №4. - P.634-646.
113. Halgren T. A. Merck molecular force field // J. Comput. Chem. – 1996. – V.17, № 5&6. – P. 490–641.
114. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
115. <http://www.rcsb.org/structure/1xmu>
116. <http://www.rcsb.org/structure/2QUM>,
117. <http://www.rcsb.org/structure/3G4L>
118. <http://www.rcsb.org/structure/3TVX>
119. Identification of a Novel Small Molecule Inhibitor Against SARS Coronavirus Helicase/Cho1 J., Lee J., Ahn H.[et al.]// J. Microbiol. Biotechnol. – 2015. – Vol. 25(12), pp 2007–2010
120. Influence of inflammatory disorders on pharmacokinetics of lisofylline in rats: implications for studies in humans/ Artur Świerczek, Elżbieta Wyska, Krzysztof Pocięcha, [et al.]//Xenobiotica, 49:10, 1209-1220, 2019 DOI: [10.1080/00498254.2018.1542516](https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1542516)
121. In silico study directed towards identification of novel high-affinity inhibitors targeting an oncogenic protein: BRD4-BD1/ R. Tumdam, A. Kumar, N. Subbarao [et al.]//SAR and QSAR in Environmental Research, 29:12, 975-996, 2018 DOI:[10.1080/1062936X.2018.1537301](https://doi.org/10.1080/1062936X.2018.1537301)
122. In Vitro Biotransformation, Safety, and Chemopreventive Action of Novel 8-Methoxy-Purine-2,6-Dione Derivatives/Marc, M.A., Domínguez-Álvarez, E., Słoczyńska, [et al.]//Appl Biochem Biotechnol **184**, 124–139 2018. <https://doi.org/10.1007/s12010-017-2527-z>
123. Khaliullin, F. A. Thietanyl Protection in the Synthesis of 1-Alkyl-8-amino-3-methyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-diones/ F. A. Khaliullin, Yu.V. Shabalina, R.M. Sharrafutdinov //Russian Journal of Organic Chemistry.-2015, Volume 51, Issue 10, pp. 1434-1437

124. Klen, E. E. Dioxothietanylation of Heterocycles 1. N-(1,1-Dioxothietan-3-yl)-1,2,4-triazoles / E. E. Klen, N. N. Makarova, F. A. Khaliullin // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2013, Volume 48, Issue 10, pp 1473-1476

125. N-3,7-Substituted 1-methylxanthine derivatives having inhibitory activities on type-5 phosphodiesterases, and their use for inducing smooth muscle relaxation in the corpus cavernosum: pat. 2812290 Fr. / Chen I. // Chem. Abstr. - 2002. - № 136. - Abstr. 355105.

126. Negwer, M. Organic chemical drugs and their synonyms / M. Negwer. - Berlin: Akademie Verlag, 1994. - Bd. 1-4.

127. New and Practical Method for Synthesis of 1 - and 1,3-Substituted Xanthines / L. Zavialov, V. Dahanukar, H. Nguyen [et al.] // Organic Letters - 2004. - Vol. 6, № 13. - P. 2237-2240.

128. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol/ Fan H., Kim S., Cho Y. [et al.] // Fan et al. Biomaterials Research. – 2014 – Vol. 18:13

129. Novel 8-heterocyclyl xanthine derivatives in drug development - an update P.G. Baraldi, F. Fruttarolo, M.A. Tabrizi [et al.] // Expert Opin. Drug Discovery. – 2007. – Vol. 2, № 9. – P. 1161-1183.

130. Novel approaches to the discovery of selective human monoamineoxidase-B inhibitors: is there room for improvement?/ Paolo Guglielmi, Simone Carradori, Alessandra Ammazalorso [et al.] //Expert Opinion on Drug Discovery 2019 DOI:10.1080/17460441.2019.1637415

131. Pharmaexpert: predict service [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/> (дата обращения: 20.05.2011).

132. Phosphodiesterase 4 isoenzyme inhibitory activity of 3-phenylxanthines and 4-phenyl(i)condensed-purines / H. Suzuki, H. Sawanishi, K. Yamamoto [et al.] // Chem. Pharm. Bull. - 2001. - Vol. 49, № 2. - P. 188-191.

133. PNA-directed triple-helix formation by N<sup>7</sup>-xanthine [Text] / R. Hudson, M. Goncharenko, A. Wallman [et al.] // Synlett. - 2005. - № 9. - P. 1442-1446.

134. Preparation of (oxoalkyl)(trialkyl)xanthines as anticoagulants: pat. 277931 SK / Rybar A., Turcani P. // Chem. Abstr. - 2007. - № 146. - Abstr. 337622.

135. Preparation of 1-[(3-cyanopyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)xanthine hydrochlorides as inhibitors of dipeptidylpeptidase-IV: pat. 2007027168 USA / Pfrengle W., Sieger P. // Chem. Abstr. - 2007. - № 146. - Abstr. 206334.

136. Preparation of 1-[(aminocarbonil)alkyl]xanthines and analogs as cellular signal transduction inhibitors: pat. 6100271 USA / Klein J., Leigh A., Underiner G., Kumar A. // Chem. Abstr. - 2000. - № 133. - Abstr. 150417.

137. Preparation of 3-methyl-7-(thietan-3-yl)xanthine derivatives having hemorheological activity: pat. 2006-147423 Russ. / Khaliullin F., Filipenko Yu., Saitgalina A. [et al.] // Chem. Abstr. - 2008. - № 148. - Abstr. 239230.

138. Preparation of 8-(piperazine-1-yl)xanthines and related compounds as dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) inhibitors: pat. 2005051950 Ger. / Himmelsbach F., Langkopf E., Eckhardt M. [et al.] // Chem. Abstr. - 2005. - № 143. - Abstr. 26630.

139. Preparation of 8-[3-aminopiperidin-1-yl]xanthines as dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) inhibitors: pat. 2004018468 Ger. / Himmelsbach F., Langkopf E., Eckhardt M. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 140. - Abstr. 235743.

140. Preparation of 8-[3-aminopiperidin-1-yl]-xanthines for use in pharmaceutical compositions that inhibit the activity of dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV): pat. 2005187227 Ger. / Frank H., Elke L., Matthias E. [et al.] // Chem. Abstr. - 2005. - № 143. - Abstr. 229652.

141. Preparation of arylmethyl-1H-purine-2,6-diones as xanthine phosphodiesterase V inhibitors: pat. 2002024698 USA / Chackalamannil S., Wang Y., Boyle C. [et al.] // Chem. Abstr. - 2002. - № 136. - Abstr. 263171.

142. Preparation of chiral 8-(3-aminopiperidin-1-yl)xanthines: pat. 102004054054 Ger. / Waldemar P., Thorsten P. // Chem. Abstr. - 2006. - № 144. - Abstr. 468196.

143. Preparation of halogenoalkyl xanthine derivatives as HM74A agonists: pat. 2006045565 USA / Hatley R., Pinto I. // Chem. Abstr. - 2006. - № 144. - Abstr. 450554.

144. Preparation of imidazo-fused heterocycles as factor Xa inhibitors: pat. 2003004167 USA / Lam P., Clark C., Han Q., Richardson T.E. // Chem. Abstr. - 2003. - № 138. - Abstr. 55979.

145. Preparation of N7-(2-substituted-ethyl)-3-alkyl-1-methyl-xanthine derivatives as type 5 phosphodiesterase inhibitors and their muscle relaxants for corpus cavernosum: pat. 2003183279 Jap. / Chen Y. // Chem. Abstr. - 2003. - № 139. - Abstr. 85364.

146. Preparation of substituted 8-(aminoalkylthio)xanthines, and the use thereof as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: pat. 2006015691 Ger. / Schoenafinger K., Jaehne G., Defossa E. [et al.] // Chem. Abstr. - 2006. - № 144. - Abstr. 232858.

147. Preparation of substituted bicyclic 8-pyrrolidinoxanthines and use thereof as inhibitors of the dipeptidyl peptidase IV: pat. 2006015699 Ger. / Karl S., Gerhard J., Elisabeth D. [et al.] // Chem. Abstr. - 2006. - № 144. - Abstr. 232855.

148. Preparation of theophylline and 3-isobutyl-1-methyl-xanthine based N-7 substituted derivatives displaying inhibitory activities on type-5 phosphodiesterases, and their use for inducing smooth muscle relaxation in the corpus cavernosum: pat. 2003199693 USA / Chen I. // Chem. Abstr. - 2003. - № 139. - Abstr. 337827.

149. Preparation of Theophylline and 3-isobutyl-1-methylxanthine based N-7 substituted derivatives displaying inhibitory activities on PDE-5 phosphodiesterase: pat. 2005209242 USA / Chen I. // Chem. Abstr. - 2005. - № 143. - Abstr. 306078.

150. Preparation of xanthine derivatives and analogs as cell signaling inhibitors: pat. 2000061583 USA / Klein P., Klaus S., Kumar A., Gong B. // Chem. Abstr. - 2000. - № 133. - Abstr. 296325.

151. Preparation of xanthine derivatives and analogs as cell signaling inhibitors: pat. 2002028823 USA / Klein P., Klaus S., Kumar A., Gong B. // Chem. Abstr. - 2002. - № 136. - Abstr. 232165.

152. Preparation of xanthine derivatives and their use for treating osteoporosis: pat. 2001060824 Fr. / Billen G., Bouali Y., Nique F. [et al.] // Chem. Abstr. - 2001. - № 135. - Abstr. 180784.

153. Preparation of xanthine derivatives as selective HM74A agonists: pat. 2007017261 USA / Hatley R., Heer J.P., Liddle J. [et al.] // Chem. Abstr. - 2007. - № 146. - Abstr. 251661.

154. Preparation of xanthine derivatives for use in pharmaceutical compositions as selective HM74a agonists: pat. 2007017265 USA / Heer J.P., Smith I.E.D. // Chem. Abstr. - 2007. - № 146. - Abstr. 251660.

155. Preparation of xanthines and related compounds for inhibiting interleukin-12 intracellular signaling: pat. 6878715 USA / Klein P., Klaus S., Kumar A., Gong B. // Chem. Abstr. - 2005. - № 142. - Abstr. 392423.

156. Preparation of xanthines and their use as dipeptidylpeptidase IV inhibitors: pat. 2003300977 Jap. / Nakahira H. // Chem. Abstr. - 2003. - № 139. - Abstr. 323378.

157. Preparation of xanthines as dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitors: pat. 10109021 Ger. / Himmelsbach F., Eckhardt M. // Chem. Abstr. - 2002. - № 137. - Abstr. 201327.

158. Preparation of xanthines as dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes: pat. 10238470 Ger. / Himmelsbach F., Langkopf E., Eckhardt M. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 140. - Abstr. 235733.

159. Preparation of xanthines as dipeptidyl peptidase IV inhibitors: pat. 10254304 Ger. / Eckhardt M., Himmelsbach F., Langkopf E. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 141. - Abstr. 23542.

160. Preparation of xanthines as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV): pat. 10251927 Ger. / Himmelsbach F., Langkopf E., Eckhardt M. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 140. - Abstr. 423521.

161. Preparation of xanthinesulfonamides as bone loss inhibitors: pat. 6221874 USA / Gilbert A., Francisco G., Asselin M. // Chem. Abstr. - 2001. - № 134. - Abstr. 311034.

162. Process for preparing xanthine phosphodiesterase V inhibitors and precursors thereof: pat. 2003101992 USA / Dahanukar V., Nguyen H., Orr C. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 140. - Abstr. 16610.

163. Production of 8-[3-aminopiperidin-1-yl]xanthines and their use as drugs: pat. 10238243 Ger. / Eckhardt M., Himmelsbach F., Langkopf E. [et al.] // Chem. Abstr. - 2004. - № 140. - Abstr. 235732.

164. Production of 8-[3-aminopiperidin-1-yl]xanthines derivatives and their use as DPP-IV inhibitors: pat. 2005085246 Ger. / Frank H., Elke L., Matthias E. [et al.] // Chem. Abstr. - 2005. - № 143. - Abstr. 306333.

165. Profire, L. Research on methylxanthines. XII. Synthesis and physicochemical characterization of some guanidinodimethylxanthines / L. Profire, G. Danila // Farmacia. – 2003. - Vol. 51, № 3. - P. 58-65.

166. Prolongation of pentoxifylline aliphatic side chain positively affects the reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in L 1210/VCR line cells / P. Docolomansky, I. Fialova, M. Barancik [et al.] // General Physiology and Biophysics – 2005. – Vol. 24, № 4. – P. 461-466.

167. Propentofylline inhibits glioblastoma cell invasion and survival by targeting the TROY signaling pathway/ Dhruv H., Roos A., Tomboc P. [et al.]// Neurooncol. – 2015. DOI 10.1007/s11060-015-1981-0

168. Pyrido[2,1-f]purine-2,4-dion Derivatives as a Novel Class of Highly Potent Human A<sub>3</sub> Adenosine Receptor Antagonists / E. Priego, J. Kuezel, A. Ijzerman [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, № 16. – P. 3337-3344.

169. Rybar, A. New synthetic approach to 8-allyltheophylline / A. Rybar, J. Alfoldi, I. Smondrkova // Monatsh. Chem. - 1994. - Vol. 125, № 5. - P. 565-570.

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

171. Structural Basis for the Activity of Drugs that Inhibit Phosphodiesterases/Card G.,England B., Suzuki Y. [et al.]//Structure. – 2004. - Vol. 12, pp. 2233–2247 DOI 10.1016/j.str.2004.10.004

172. Structures of the four subfamilies of phosphodiesterase-4 provide insight into the selectivity of their inhibitors/Wang H., Peng M., Chen Y. [et al.]// Biochem. J. – 2007. № 408, pp. 193–201 doi:10.1042/BJ20070970

173. Synthesis and adenosine receptor affinity of 7- $\beta$ -D-ribofuranosylxanthine / P. Bridson, X. Lin, N. Melman [et al.] // *Nucleosides Nucleotides*. - 1998. - Vol. 17, № 4. - P. 759-768.

174. Synthesis and antiaggregant activity of 2-[3-methyl-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid salts containing a thietane ring/.A. Khaliullin, Yu.V. Shabalina , A.V. Samorodov[et al.]// *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. Volume 52. № 1. P. 52-56.

175. Synthesis and antiaggregant activity of 8-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(1-oxothietan-3-yl)xanthines / Yu. V. Shabalina\*,F. A. Khaliullin\*,A. A. Spasov, L. V.[et al.]// *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2013, Volume 47, Issue 3, pp 151-152

176. Synthesis and antidepressant properties of 3-methyl-7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-8-cyclohexylamino-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione/ F.A. Khaliullin, Yu.V. Shabalina, G.G. Davlyatova [et al.]//*Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. Volume 51. № 12. P. 1049-1052.

177. Synthesis and Biological Activities of Novel Methyl Xanthine Derivatives/CHEN Y., WANG B., GUO Y.[et al.]// *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2014. – Vol. 30(1), pp. 98—102

178. Synthesis and biological activity of 8-benzylidenehydrazino-3-methyl- 7-b-methoxyethylxanthines/Romanenko N.,Pakhomova O., Ivanchenko D. [et al.]// *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. – 2014 - Vol. 48, No. 7, pp. 26 – 29

179. Synthesis and Evaluation of No-Carrier-Added 8-Cyclopentyl-3-(3-[ $^{18}$ F]fluoropropyl)-1-propylxanthine ([ $^{18}$ F]CPFPX): a Potent and Selective A<sub>1</sub>-Adenosine Receptor Antagonist for in Vivo Imaging / Holschbach M., Olsson R., Bier D. [et al.] // *J. Med. Chem.* - 2002. - Vol. 45, № 23. - P. 5150-5156.

180. Synthesis and lipid-lowering evaluation of 3-methyl-1H-purine-2,6-dione derivatives as potent and orally available anti-obesity agents/He L., Pei H., Ma L. [et al.]//*European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014 – Vol. 87 pp. 595-610

181. Synthesis and physicochemical and biological properties of 8-amino-substituted 7-(2-aryl-2-oxoethyl)xanthines/Romanenko N.,Nazarenko M., Kornienko V.// *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. Vol. 48, No. 8 pp. 509-512

182. Synthesis and physicochemical properties of 8-bromo-7-[2-hydroxy-3-(4-tert-butyl)phenoxypropyl-1]-3-methylxanthine derivatives/ Romanenko N., Nazarenko M., Ivanchenko D. [et al.]// Chemistry of Natural Compounds. – 2014 - Vol. 50, No. 3, pp. 511-514
183. Synthesis and potent inhibitory activities of carboxybenzylsubstituted 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-(2-chloro/cyanobenzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-diones as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors/ Di-Wei M., Shuai D., Haiyan S.[et al.]// Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.- 2015. Vol.25.- pp. 1872–1875
184. Synthesis and the diuretic activity of 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-p-metoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine/Ivanchenko D., Romanenko M., Aleksandrova K.[et al.]// Žurnal organičnoï ta farmacevtičnoï himii. – 2017. – Vol. 15, Iss. 1 (57) pp.52-57 DOI: 10.24959/zofh.17.909
185. Synthesis of 3,7-dimethylxanthine: pat. 2008076149 KR / Jin G.Y., Moon B.H., Jung C.U. [et al.] // Chem. Abstr. - 2008. - № 149. - Abstr. 267806.
186. Synthesis of isoxazolinyloxanthines / V. Dirnens, I. Skrastina, J. Popelis [et al.] // Chem. Heterocycl. Compounds - 2007. - Vol. 43, № 2. - P. 193-196.
187. Synthesis of paraxanthin analogs (1,7-disubstituted xanthines) and other xanthines unsubstituted at the 3-position: structure – activity relationships at adenosine receptors / C. Muller, D. Shi, M. Manning Jr., J. Daly // J. Med. Chem. - 1993. - Vol. 36, № 22. - P. 3341-3349.
188. Synthesis, brain antihypoxic activity and cell neuroprotection of 1-substituted 3,7-dimethylxanthines / A. Zlatkov, P. Peikov, J. Rodriguez-Abvarez [et al.] // Eur. J. Med. Chem. - 2000. - Vol. 35, № 10. - P. 941-948.
189. Tahara, T. Free radical reaction of 1,3-dimethyluracils and caffeine with benzoyl peroxide in  $\gamma$ -butyrolactone / T. Tahara, N. Ide // Bull. Chem. Soc. Jpn. - 1993. - Vol. 66, № 7. - P. 2131-2132.
190. Tritium-labelled 8-cyclopentyl-3-(3-fluoropropyl)-1-propylxanthine ( $[^3\text{H}]$ CPFPX): a potent and selective antagonist for the  $A_1$  adenosine receptor / Holschbach M., Wuts W., Schuller M. [et al.] // J. Labelled Compounds Radiopharmaceuticals - 2003. - Vol. 46, № 4. - P. 365-372.

191. Unsymmetrisch substituierte Xanthine: заявка 4325254 ФРГ, МКИ<sup>5</sup> С 07 D 473/04, А 61 К 31/52 / Kufner-Mühl U., Ensinger H., Mierau J. [et al.]. - № P4325254.0; заявл. 28.07.93; опубл. 17.02.94.

192. Uracil and xanthine derivative as second messenger pathway inhibitors: pat. 9522546 USA / Klein P., Leigh A., Underiner G. [et al.] // Chem. Abstr. - 1996. - № 124. - Abstr. 8510.

193. Y. Tao Efficacy of Adenosine A2A Receptor Antagonist Istradefylline as Augmentation for Parkinson's Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials/ Tao Y., Liang G.//Cell Biochem Biophys. – 2015 – Vol. 71 pp.57–62 DOI 10.1007/s12013-014-0162-7

ПРИЛОЖЕНИЕ

УТВЕРЖДАЮ

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



*[Signature]* проф., д.м.н. И.Р. Рахматулина  
3 декабря 2017г.

Лабораторный регламент

На производство 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона

ЛР 01963597-59.01-17

Срок действия регламента до «3» декабря 2020



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО БГМУ

Минздрава России

А.А. Цыглин

6 февраля 2020 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

результатов кандидатской диссертации Уразбаева Максата Азатовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в учебную 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, профессора, д.фарм.н. Е.Э. Клен, профессора, д.фарм.н. Дианова, подтверждает использование результатов, полученных Уразбаевым М.А. в ходе работы над кандидатской диссертацией «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл», в курсе обучения студентов фармацевтического факультета на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии.

Зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, д.фарм.н., проф.

Ф.А. Халиуллин

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

Е.Э. Клен

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

В.М. Дианов

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО БГМУ  
Минздрава России

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

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

результатов кандидатской диссертации Уразбаева Максата Азатовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл» 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, профессора, д.фарм.н. Е.Э. Клен, профессора, д.фарм.н. Дианова, подтверждает использование результатов, полученных Уразбаевым М.А. в ходе работы над кандидатской диссертацией «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл», в научной работе сотрудников на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии.

Зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, д.фарм.н., проф.



Ф.А. Халиуллин

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



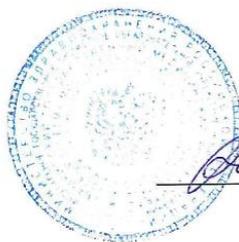
Е.Э. Клен

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



В.М. Дианов

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3



**УТВЕРЖДАЮ**  
 Проректор по научной работе  
 ФГБОУ ВО БГМУ  
 Минздрава России  
 проф., д.м.н. И.Р. Рахматуллина  
 11 февраля 2020 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Уразбаева Максата Азатовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл» 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 Уразбаевым М.А. в ходе работы над кандидатской диссертацией «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл», в научной работе сотрудников ЦНИЛ.

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

*Mochalov* К.С. Мочалов

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

*Samorodov* А.В. Самородов

Ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, д.м.н.

*Farkhutdinov* Р.Р. Фархутдинов

## «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе

ФГБОУ ВО БГМУ

Минздрава России

 А.А. Цыглин

20 февраля 2020г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Уразбаева Максата Азатовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл» по специальности 14.04.02 фармацевтическая химия, фармакогнозия в учебную 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: заведующей кафедрой профессора, д.м.н., Валеевой Л.А, доцента кафедры к.фарм.н. Макаровой Н.Н., доцента кафедры к.м.н. Киреевой Р.М., подтверждает использование результатов, полученных Уразбаевым М.А. в ходе работы над кандидатской диссертацией «Синтез и биологическая активность производных (1-бензилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл», в курсе обучения студентов фармацевтического факультета на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармакологии,  
д.м.н., проф. Л.А. ВалееваДоцент кафедры фармакологии с курсом  
клинической фармакологии к.фарм.н. Н.Н. МакароваДоцент кафедры фармакологии с курсом  
клинической фармакологии к.м.н. Р.М. Киреева.