

2. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков / Н.Н. Заваденко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – № 1. – С. 110-117.
3. Нейрофизиологические и морфологические особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии / А.Ю. Улитин [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 83-92.
4. Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы у крыс: морфологическое, поведенческое и электрофизиологическое исследование / И.Г. Комольцев [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – Т. 70, № 4. – С. 500-514.
5. Ребко, А.А. Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему / А.А. Ребко // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 21-27.
6. Теплышова, А.М. Когнитивные нарушения при височной эпилепсии / А.М. Теплышова, Е.В. Шалиманова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 355-361.
7. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / I. Blumcke [et al.] // N Engl J Med. – 2017. Vol. 377, № 17. – P. 1648-1656.

REFERENCES

1. Zlobina O.Yu., Aikhaeva A.V., Razumovich A.G. Characteristics of psychiatric consequences of traumatic brain injury in outpatient psychiatric unit. Scientific Review. Medical sciences. 2022;(1):21-27. (In Russ).
2. Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E., Kholin A.A. [et al.]. Cognitive and paroxysmal disorders in the long-term period of traumatic brain injury in children and adolescents. Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;(1):110-117. (In Russ).
3. Ulitin A.Yu., Vasilenko A.V., Ivanenko A.V. [et al.]. Bubnova Neurophysiological and morphological features of the formation of pathological structural epilepsy. Russian Journal of Personalized Medicine. 2022;2(1):83-92. (In Russ).
4. Komoltsev I.G., Volkova A.A., Levshina I.P. [et al.]. Long-term consequences of traumatic brain injury in rats: morphological, behavioral research. Journal of Higher nervous activity named after I.P. Pavlov. 2020;70(4):500-514. (In Russ).
5. Rebko, A.A. Mild traumatic brain injury: a modern view of the problem. Health and Environmental Issues. 2020;64(2):21-27. (In Russ).
6. Teplysheva A.M., Shalimanova E.V. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. Epilepsy and paroxysmal states. 2022;14(4):355-361. (In Russ).
7. Blumcke I. [et al.]. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. N Engl J Med. 2017;377(17):1648-1656. (In Engl).

УДК 547.853.1

© Коллектив авторов, 2024

С.А. Мещерякова, Ю.И. Виноградова, А.В. Шумадалова, К.А. Назмиева СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДО- И ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ О-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-2-ТИОПИРИМИДИНА ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель. Синтез новых амидо- и гидразонпроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающих антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

Материал и методы. Новые амидопроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены встречным синтезом: тиетилацией амидов 6-метилпиримидин-2-илтиоуксусной кислоты и взаимодействием этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с алифатическими аминами. Новые гидразонпроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с альдегидами и кетонами различного строения.

Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены тонкослойной хроматографией, определением температуры плавления, данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров и элементарным анализом.

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах с применением хемилюминесцентного экспресс-метода. Изучение влияния на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия).

Результаты. Разработаны методики синтеза новых амидо- и гидразонпроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, установлено строение полученных соединений, проведены исследования антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активности, отобраны наиболее перспективные соединения для дальнейших углубленных исследований.

Выводы. Синтезированы новые амидо- и гидразонпроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающие антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

Ключевые слова: 2-тиопиримидин, тиетан, амиды, гидразоны, биологическая активность.

S.A. Meshcheryakova, Yu.I. Vinogradova, A.V. Shumadalova, K.A. Nazmиеva SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW O-(THIETAN-3-YL)-2- THIOPYRIMIDINE AMIDE- AND HYDRAZONE DERIVATIVES

Aim. Synthesis of new O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide- and hydrazone derivatives with antioxidant, antiaggregatory, and anticoagulant activity.

Material and methods. New O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide derivatives were obtained by counter synthesis: the thietanylation of 6-methylpyrimidin-2-ylthioacetic acid amides and the interaction of ethyl 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetate with aliphatic amines. New hydrazone derivatives of O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine were obtained by interaction 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide with aldehydes and ketones of various structures.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by thin-layer chromatography, melting point determination, nuclear magnetic resonance and infrared spectra, as well as elemental analysis.

The antioxidant properties of the compounds were evaluated *in vitro* in three model systems using a chemiluminescent express method. The effect on platelet aggregation was studied using the Born [1] aggregometry method on an «AT-02» aggregometer (RPC «Medtech», Russia). Anticoagulant activity was determined using generally accepted clotting tests on a Solar CGL 2110 turbidimetric hemocoagulometer (CJSC «SOLAR», Russia).

Results. Methods for synthesizing new *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amido- and hydrazone derivatives were developed, the structure of the obtained compounds was determined, studies of antioxidant, antiaggregation, and anticoagulation activity were conducted, and the most promising compounds were selected for further in-depth studies.

Conclusions. New amido- and hydrazone derivatives of *O*-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine with antioxidant, antiaggregation, and anticoagulation activity have been synthesized.

Key words: 2-thiopyrimidine, thietane, amides, hydrazones, biological activity.

Актуальной задачей в области современной фармацевтической химии является поиск новых высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ, перспективных в качестве потенциальных лекарственных средств.

Многие современные лекарственные средства содержат в своей структуре гетероциклы, например известны препараты, содержащие в своей структуре фрагмент 2-тиопиримидина, применяемые в качестве антигиперлипидных, противосудорожных, спазмолитических, антиишемических, кардиотонических средств [5-8,12]. В Башкирском государственном медицинском университете синтезирован ряд новых *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина, обладающих противомикробной, противогрибковой, антиоксидантной активностью [2,3]. Было изучено взаимодействие гидразидов 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты с производными карбоновых кислот, арилмалеимидами [4,5]. Однако до настоящего времени остаются неизученными способы получения и свойства амидо- и гидразонпроизводных тиетанилтиопиримидина. Таким образом, актуальность данного исследования заключается в разработке методов синтеза новых амидо- и гидразонпроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина и анализе их биологической активности с целью поиска перспективных инновационных биологически активных веществ.

Материал и методы

Этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетат, 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид были получены по разработанным ранее методикам [4].

Индивидуальность синтезированных соединений доказана с помощью тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а их строение подтверждено данными ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасных (ИК) спектров и элементного анализа.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500,13 МГц. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III 500 (Германия) с рабочей частотой 125,47 МГц. Температура плавления измерена в капилляре на приборе ПТП(М). Тонкослойную

хроматографию проводили на пластинках «Sorbfil» с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям для синтезированных соединений.

Получение N-бутил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамида (4)

Метод 1. К *N*-бутил-2-[(6-метил-4-оксо-3,4-дигидропиримидин-2-ил)тио]ацетамиду (3) в щелочной среде добавляли 2-хлорметилтиран в мольном соотношении 1:1,1 и перемешивали при 40-50°C 1 час до нейтрального значения pH. Надосадочную жидкость сливали, остаток промывали водой, экстрагировали этилацетатом, этилацетатную фазу дважды промывали в делительной воронке 5% раствором гидроксида натрия, затем водой. Этилацетат отгоняли. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход – 0,863 г (83,9%) [6].

Метод 2. 0,3 г Этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата (1) (0,001 моль) растворяли в 3 мл этанола, добавляли 0,01 моль бутиламина, кипятили в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из этанола. Выход – 0,0769 г (23,5%).

Получение N-гексил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамида (5) осуществляли аналогично соединению 4 при взаимодействии с гексиламином (метод 1 – выход 87,7%, метод 2 – выход 30,1%).

Получение 2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]-N'-(пиримидин-4-илметиленацетогидразида (7)

0,3г 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида (6) (0,001 моль) растворяли в 3 мл спирта, добавляли 0,00126 моль изоникотинового альдегида, кипятили 1 час. Охлаждали, осадок отфильтровывали. Перекристаллизация из этанола. Выход – 0,2 г (50,8%) [7].

Получение N'-[2-бром-1-(4-бромфенил)этилиден]-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразида (8) осуществляли аналогично соединению 7

при взаимодействии соединения **6** с 0,35 г 2-бром - 1- (4 - бромфенил)этаном (0,00126 моль). Выход – 0,257 г (47,0%) [8].

Антиоксидантную, антиагрегационную, антикоагуляционную активность синтезированных производных исследовали на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., доцента Самородова А.В. в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [9,10].

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах с применением хемилюминесцентного экспресс-метода. Исследование влияния соединений на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну [1] на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антикоагуляционной активности соединений проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия).

Результаты и обсуждение

Нами были исследованы реакции этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио]ацетата (**1**) с алифатическими аминами и разработана двухстадийная методика синтеза новых *O*-тиетанзамещенных ацетамидных производных **6** – метил – 2 - тиопиримидина (рис.1). Установлено, что возможен встречный синтез путем тиетанилирования амидов 6-метилпиримидин-2-илтиоуксусной кислоты (**2**, **3**). Однако выход целевых продуктов в данном случае составляет менее 31%.

С целью получения новых гидразонопроизводных *O*- (тиетан -3 - ил) – 2 - тиопиримидина нами исследовано взаимодействие 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида (**6**) с изоникотиновым альдегидом и 2-бром-1-(4-бромфенил) этаном. Установлено, что реакции присоединения-отщепления протекают при кипячении в среде этанола в течение 1 часа без применения кислотных катализаторов (см. рисунок).

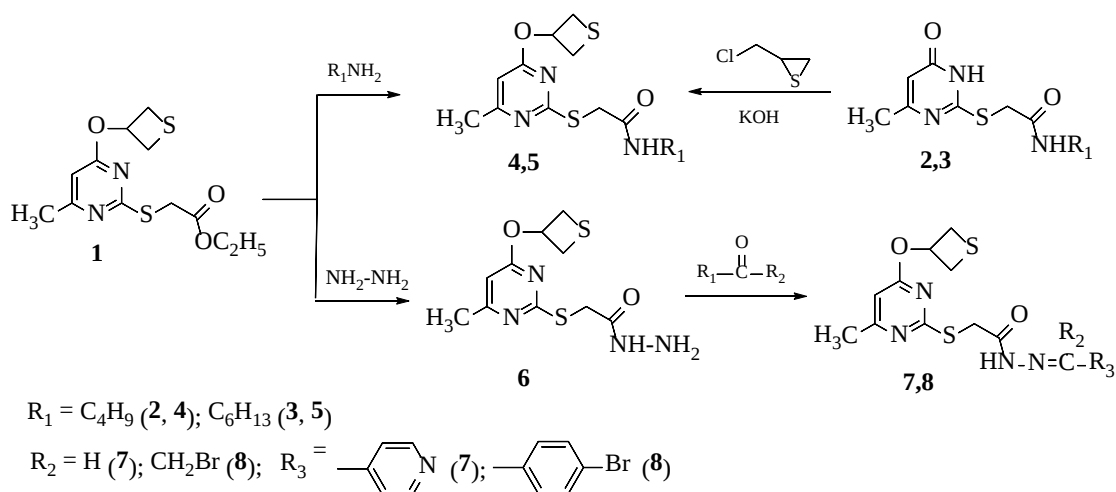


Рис. Синтез новых амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина

В спектрах 1H и ^{13}C ЯМР амидопроизводных **4**, **5** регистрируются сигналы протонов и атомов углерода соответственно, характерные для тиетанового [11,12], пиримидинового циклов и соответствующих *S*-ацетамидных остатков (табл. 1, 2).

В спектрах ЯМР 1H гидразонов **7**, **8** фиксируются сигналы протонов метильной группы в положении 6 и протона в положении 5 тиопиримидинового цикла, *O*-тиетанового цикла, *S*-ацетогруппы в характерных областях, а также сигналы протонов фрагментов соответствующих карбонильных соединений (табл. 1).

В спектрах ^{13}C ЯМР соединений **7**, **8** наблюдаются сигналы углеродов *O*-тиетановых фрагментов, сигналы атомов CH_2CO , а также сигналы углеродов, относящихся к атому CH_2CO ацетатной группы (табл. 2).

В ИК-спектрах соединений **4**, **5** проявляются полосы поглощения валентных колебаний связей C-N и деформационные колебания связей C-H в области $1497-1360\text{ см}^{-1}$ пиримидинового цикла и ацетамидного фрагмента (табл. 3).

Образование амидопроизводных соединений **4**, **5** подтверждается наличием полосы поглощения связи N-H амидной группы в области $3385-3152\text{ см}^{-1}$ (табл. 3).

В ИК-спектрах соединений **4**, **5** полосы поглощения средней интенсивности в области $1172-1099\text{ см}^{-1}$ соответствуют асимметричным валентным колебаниям связей C-O-C *O*-тиетанового фрагмента.

В ИК-спектрах соединений **7**, **8** валентные колебания связи N-H фрагмента гидразона проявляются в виде двух полос поглощения в

области 1544-1680 см^{-1} , что подтверждает существование полученных гидразонов в кристаллическом виде в смеси *E*, *Z*-конформеров [13].

В ИК-спектрах регистрируются полосы поглощения в области 1546-1658 см^{-1} , отне-

сенные к валентным колебаниям связей $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, в областях 1050-1061 см^{-1} и 1167-1279 см^{-1} характерных для валентных колебаний простой эфирной связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ *O*-замещенного тиестана (табл. 3).

Таблица 1

Данные спектров ЯМР ^1H амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (500 МГц)

Соединение	$6-\text{CH}_3$, 3H, с	$\text{S}(\text{CH}_2)_2$, 4H, м	OCH , 1H, м	$5-\text{CH}$, 1H, с	SCH_2CO , 2H, с	Прочие протоны	Растворитель
4	2,41	3,42-3,47 3,51-3,56	5,81-5,89	6,29	3,77	0,87 т [3H, ($^4\text{CH}_3$, J 2,6)], 1,21-1,29 м [2H, ($^3\text{CH}_2$)], 1,39-1,46 м [2H, ($^2\text{CH}_2$)], 3,22-3,27 м [2H, (NH^1CH_2)], 6,96 уш.с. [1H, CONH]	CDCl_3
5	2,37	3,40-3,45 3,48-3,52	5,75-5,85	6,25	3,75	0,85 т (3H, $^6\text{CH}_3$, J 4,7 Гц); 0,87-0,91 м (2H, $^5\text{CH}_2$); 1,19-1,22 м (2H, $^4\text{CH}_2$); 1,25-1,35 м (2H, $^3\text{CH}_2$); 1,39-1,49 м (2H, $^2\text{CH}_2$); 3,12-3,25 м (2H, NH^1CH_2); 6,92 уш.с. [1H, CONH]	CDCl_3
7	2,50	3,25-3,30 3,39-3,44	5,63-5,71 (E) 5,72-5,8 (Z)	6,48 (E) 6,50 (Z)	3,97 (Z) 4,43 (E)	7,65(E), 7,6(Z) д [$2\text{H}^{2,6}_{\text{аром}}$, J 5,3 МГц], 8,07(E), 8,27(Z) с [1H, N=CH]; 8,7 (E), 8,6 (Z) д [$2\text{H}^{3,5}_{\text{аром}}$, J 4,1 Гц]; 11,94(E), 12,02(Z) уш.с. [1H, CONH]	$\text{DMSO}-d_6$
8	2,50	3,43-3,49 3,61-3,70	4,95-5,15	5,75(E) 6,00 (Z)	3,69 (Z) 4,20 (E)	4,15 с [2H, CH_2Br]; 7,75 (E, Z), д 4H, [$2\text{H}^{3,5}_{\text{аром}}$, J 3,75 Гц]; 7,95 (E, Z) д [4H, $2\text{H}^{2,6}_{\text{аром}}$, J 4,8 Гц]; 11,10 (E), 11,33 (Z) уш.с. [1H, CONH]	$\text{DMSO}-d_6$

Таблица 2

Данные спектров ЯМР ^{13}C амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (4, 5, 7, 8) (125,5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δC , м.д.)

Со- еди- не- ние	Сигналы соответствующих атомов углерода, м.д.									
	C ⁶	⁶ C- CH ₃	⁵ CH	⁴ C	OC ³	SC ^{2,4} _{ти ет}	² C	2- SCH ₂ C	2- SCH ₂ C	Прочие
4	168,42	23,75	103,00	167,70	70,20	35,18	169,16	34,56	169,29	13,69 (CH ₃); 19,93 (³ CH ₂); 31,45 (² CH ₂); 39,43 (NHCH ₂)
5	168,15	23,76	102,99	167,70	70,20	35,17	170,23	34,55	169,15	13,97(CH ₃); 22,1(³ CH ₂); 26,61(⁴ CH ₂); 29,34 (³ CH ₂); 31,77 (² CH ₂); 39,72 (NHCH ₂)
7	167,54 (E), 167,58 (Z)	23,66 (E, Z)	102,32 (E); 102,59 (Z)	165,01 (E, Z)	69,63 (Z); 69,77 (E)	35,14 (Z); 35,27 (E)	169,15 (E); 169,65 (Z)	40,04 (Z); 40,37 (E)	169,90 (Z); 170,17 (E)	141,49 (Z), 141,78 (E) (N=C), 121,19 (Z), 121,44 (E), (CH ^{3,5} _{аром}), 169,15 (Z), 169,65 (E) (CH ^{2,6} _{аром})
8	169,32 (E, Z)	23,79 (E); 23,70 (Z)	102,11 (E); 102,23 (Z)	168,13 (Z) 168,55 (E)	70,17 (Z); 70,85 (E)	35,34 (Z); 35,46 (E)	167,49 (E); 167,55 (Z)	33,91 (Z); 34,18 (E)	169,92 (Z); 170,10 (E)	59,0 (CH ₂ Br); 131,0 (¹ C _{аром}); 134,0 (¹ C _{аром}); 155,6 (N=C); 128,2 (^{2,6} C _{аром}); 128,2 (^{3,5} C _{аром})

Таблица 3

Данные ИК-спектров амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина (4, 5, 7, 8)

Соединение	Валентные колебания, ν , см^{-1}
4	3290 cm^{-1} (N-H), 2925 cm^{-1} (C-H), 1654 cm^{-1} («амид I»), 1579 cm^{-1} («амид II»), 1440, 1395, 1360 cm^{-1} (C-N, δ C-H), 1239 cm^{-1} (C-N), 1172 ($\nu_{\text{ас}}$) cm^{-1} (C-O-C)
5	3289 cm^{-1} (N-H), 2925 cm^{-1} (C-H), 1667 cm^{-1} («амид I»), 1545 cm^{-1} («амид II»), 1438, 1395, 1360 cm^{-1} (C-N, δ C-H), 1239 cm^{-1} (C-N), 1172 ($\nu_{\text{ас}}$) cm^{-1} (C-O-C)
7	673 cm^{-1} (C-S), 1680 cm^{-1} («амид I»), 1544 cm^{-1} («амид II»), 1279 ($\nu_{\text{ас}}$), 1061 ($\nu_{\text{с}}$) cm^{-1} (C-O-C), 1546, 1577 cm^{-1} (C=N, C=C), 1680 (N=C)
8	561 cm^{-1} (C-Br), 1619, 1658 cm^{-1} (C=N, C=C), 1195 ($\nu_{\text{ас}}$), 1050 ($\nu_{\text{с}}$) cm^{-1} (C-O-C), 829 cm^{-1} (C-S), 1664 cm^{-1} («амид I»), 1549 cm^{-1} (δ NH, «амид II»), 1070 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{Br}$)

Антиоксидантная активность соединений **4**, **5**, **7**, **8** была исследована на модельных системах генерации активных форм кислорода (модель I), перекисного окисления липидов (модель II) и активности макрофагов крови (модель III) (табл. 4).

По результатам исследования антиоксидантной активности соединений обнаружено, что только соединения **4**, **8** значительно уменьшали интенсивность генерации АФК в модельной системе I, снижали интенсивность ПОЛ и активность макрофагов крови в мо-

дельной системе III, но при этом не превосходили препарат сравнения – аскорбиновую кислоту (табл. 4).

Синтезированные соединения 4, 5, 7, 8 исследованы на наличие антиагрегационной и антикоагуляционной активности (табл. 5).

Таблица 4

Показатели хемилюминесценции исследуемых соединений			
Соединение	Модель	Светосумма	Вспышка
S-ацетамидопроизводные 6-метил-О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина			
4	I	-31,7 (30,4-34,3) ^{*,a}	-17,5 (16,4-20,1) ^{*,a}
	II	-21,5 (20,6-22,4) ^{*,b}	-22,4 (21,0-23,8) ^{*,b}
	III	-23,1 (20,2-24,6) ^{*,γ}	-21,7 (19,3-23,5) ^{*,γ}
5	I	-10,7 (10,1-13,4) ^{*,a}	-13,7 (12,4-15,1) ^{*,a}
	II	-11,5 (9,7-12,1) ^{*,b}	-14,5 (11,8-16,4) ^{*,b}
	III	-7,4 (5,3-8,9) ^{*,γ}	-12,4 (10,2-14,5) ^{*,γ}
Гидразонопроизводные 6-метил-О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина			
7	I	-12,9 (11,5-15,7) ^{*,a}	-14,7 (13,4-15,2) ^{*,a}
	II	-14,8 (12,7-16,5) ^{*,b}	-13,1 (11,5-14,7) ^{*,b}
	III	-11,9 (10,1-14,1) ^{*,γ}	-12,8 (10,5-13,9) ^{*,γ}
8	I	-18,5 (17,4-20,5) ^{*,a}	-22,1 (20,5-23,7) ^{*,a}
	II	-16,4 (14,9-19,1) ^{*,b}	-21,6 (21,8-24,8) ^{*,b}
	III	-20,2 (19,3-22,8) ^{*,γ}	-22,5 (20,7-23,9) ^{*,γ}
Аскорбиновая кислота	I	-84,5 (79,3-87,1) ^{*,a}	-91,7 (82,3-95,2) ^{*,a}
	II	-78,1 (70,4-82,4) ^{*,b}	-86,8 (80,3-92,1) ^{*,b}
	III	+73,1 (66,7-75,2) ^{*,γ}	+98,7 (94,8-100,3) ^{*,γ}

Примечание. В таблице значения представлены в виде разницы в процентах между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; $p < 0.05$ в сравнении с контролем для всех показателей; ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.05$, ^γ $p < 0.05$ статистически значимые отличия от аскорбиновой кислоты для I, II и III моделях соответственно.

Таблица 5

Результаты исследования на систему гемостаза в условиях in vitro амидо- и гидразонопроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина и препаратов сравнения, Ме (0,25-0,75)					
Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
	Коллаген – индуцированная агрегация		АДФ – индуцированная агрегация		
4	-1,1 (0,8-1,3) [†]	-5,2 (3,7-5,4) ^{†, #}	-10,2 (9,6-12,7) ^{*, †}	+13,4 (11,4-15,1) ^{*, †}	+4,9 (3,6-6,2)
5	+9,2 (7,4-11,2) ^{*, †, #}	-16,1 (14,2-17,3) ^{*, †}	-15,4 (14,2-18,3) ^{*, †, #}	+10,2 (9,1-11,6) ^{*, †}	+6,4 (3,4-7,2) [†]
7	+10,3 (9,1-13,5) ^{*, †, #}	-12,4 (10,5-14,7) ^{*, †}	-16,1 (15,3-19,2) ^{*, †, #}	+21,1 (18,4-22,5) ^{*, †, #}	+7,8 (7,2-9,1) ^{*, †}
8	+11,9 (8,9-14,7) ^{*, †, #}	-14,5 (12,6-16,3) ^{*, †}	-10,5 (8,1-13,7) ^{*, †}	+19,4 (17,2-20,1) ^{*, †, #}	+5,9 (4,3-7,4) ^{*, †}
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4) [*]	-10,5 (7,6-12,3) [*]	+10,5 (8,7-13,4) [*]	-
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6) ^{*, #}	-48,4 (42,7-56,5) ^{*, #}	-34,9 (28,7-39,6) [*]	+32,1 (27,6-36,4) ^{*, #}	-
Гепарин натрия	-	-	-	-	+20,3 (19,7-21,4) [*]

Примечание: ^{*} $p < 0.05$ – в сравнении с контролем; [#] $p < 0.05$ – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; [†] $p < 0.05$ – в сравнении с пентоксифиллином; $p < 0.05$ – в сравнении с гепарином натрия (по результатам 6 измерений).

При сравнении показателей в тесте АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов установлено, что значения показателей максимальной амплитуды, скорости агрегации тромбоцитов и времени достижения максимальной амплитуды агрегации для соединений 5, 7, 8 сравнимы с ацетилсалициловой кислотой, но значительно (в 2-4 раза) уступали пентоксифиллину.

В тесте коллагениндуцированной агрегации соединения 5, 7, 8 статистически значимо увеличивали латентный период, но продолжительность латентного периода существенно уступала пентоксифиллину (+32,4%). Исследуемые соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 4,9-7,8% ($p \leq 0,05$), существенно уступая контролю (+20,3%).

Полученные результаты показали перспективность продолжения поиска новых биологически активных веществ среди амидо-

и гидразонопроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина.

Выводы

1. Синтезированы новые амидо- и гидразонопроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, исследованы их физико-химические свойства и методами ИК- и ЯМР-спектроскопии изучено строение.

2. Исследована биологическая активность синтезированных соединений. Установлено, что синтезированные соединения обладают антиоксидантной активностью. Наиболее перспективны N-бутил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамид (4), N'-[2-бром-1-(4-бромфенил) этилиден]-2-[[4-метил-6-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразид (8).

3. Согласно результатам проведенного исследования на антиагрегационную и антикоагуляционную активность, наиболее пер-

спективными для дальнейшего углубленного изучения влияния на систему гемостаза являются *N*-гексил-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетамид (5), 2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]-*N'*-(пиридин-4-илметил)ацетогидразид (7) и *N'*-[2-бром-1-(4-бромфенил)этилиден]-2-[[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-ил]тио]ацетогидразид (8).

4. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейшем поиске, направ-

ленном на создание новых высокоэффективных биологически активных соединений на основе амидо- и гидразонопроизводных *O*-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Виноградова Юлия Игоревна – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juglans8@yandex.ru.

Шумадалова Алина Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru.

Назмиева Ксения Александровна – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pharmacolog@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bom, G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Bom // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929.
2. Синтез новых серосодержащих ацилпроизводных пиримидина и исследование их влияния на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов in vitro / И.Я. Фаттахова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5(65). – С. 136-140.
3. Синтез, строение, противомикробная и противогрибковая активности диацетилгидразинов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С.А. Мещерякова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017 – Т. 20, № 1 – С. 20-25.
4. Мещерякова, С.А. Взаимодействие гидразидов 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты с *N*-арилмалеимидами / С.А. Мещерякова, А. В. Шумадалова // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 45-48.
5. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives / S. Zhao [et al.] // Drug Development Research. – 2022. – Vol. 83, № 3. – P. 578-585. DOI 10.1002/ddr.21886.
6. *N*-бутил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетамид, проявляющий антиоксидантную активность: патент № 2824634 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024; опубл. 19.08.2024. Бюл. № 23. 6 с.
7. *N'*-пиридин-4-илметил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, обладающий антиагрегационной и антикоагуляционной активностью: патент № 2825129 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024 опубл. 21.08.2024. Бюл. № 24. 6 с.
8. 2-Бром-1-(4-бромфенил)этилиден-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, обладающий антиагрегационной и антиагрегационной активностью: патент № 2824993 Рос. Федерация; заявл. 26.02.2024; опубл. 19.08.2024. Бюл. № 23. 6 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.
11. Мещерякова, С.А. Синтез новых производных тиетанилпиримидина и тиетанилимидазола / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – С. 1373-1375.
12. Шумадалова, А.В. Синтез новых биологически активных тиетансодержащих производных тиопиримидина / А.В. Шумадалова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4(70). – С. 59-62.
13. Синтез и строение пиридиноилгидразонов димефосфона, обладающих антимикробной активностью / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, Р.С. Гареев [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 36-40.

REFERENCES

1. Bom G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature.1962;(194):27-929. (In Engl)
2. Fattakhova Ya., Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. [et al.] Synthesis of new sulfurcontaining pyrimidine acyl derivatives and research of their influence on generation of ROS and lipid peroxidation in vitro. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry.2016;(11):136-140. (In Russ)
3. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Munasipova D.A. [et al.] Synthesis, structure, antimicrobial and antifungal activities of diacylhydrazines of thiethanypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry.2017(20):20-25. (In Russ)
4. Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V. Interaction of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-yl thio]acetic acid hydrazide with *N*-arilmaleimides. Bashkir chemical journal.2016(23):45-48. (In Russ)
5. Zhao S. [et al.] Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives. Drug Development Research.2022(83):578-585. DOI 10.1002/ddr.21886. (In Engl)
6. *N*-butyl-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetamid, 'proyavlyayushhij antioksidantnuju aktivnost' (N-butyl-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetamide exhibiting antioxidant activity); patent № 2824634 Ros. Federacija; zayavl. 26.02.2024; opubl. 19.08.2024. Bjul. № 23:6.
7. *N'*-pyridin-4-ylmethyl-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetogidrazid, obladajushhij antiagregacionnoj i antikoagulyacionnoj aktivnost'ju (N'-pyridin-4-ylmethylene-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide, having antiaggregation and anticoagulant activity); patent № 2825129 Ros. Federacija; zayavl. 26.02.2024 opubl. 21.08.2024. Bjul. № 24:6.
8. 2-Bromo-1-(4-bromophenyl)ethylidene-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide, obladajushhij antikoagulyacionnoj i antiagregacionnoj aktivnost'ju (2-Bromo-1-(4-bromophenyl)ethylidene-2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide, having anticoagulation and antiaggregation activity); patent № 2824993 Ros. Federacija; zayavl. 26.02.2024; opubl. 19.08.2024. Bjul. № 23:6.
9. Mironov A.N., Bunatyan N.D., Vasil'ev A.N. [et al.] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one). Moskva: Grif i K, 2012: 944. (in Russ)

10. Khabriev R.U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. JSC «Publishing House «Medicine». 2005:832. (in Russ)
11. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. Synthesis of new thietanypyrimidine and thietanylimidazole derivatives. Russian Journal of Organic Chemistry. 2013(49):1358-1360. (in Russ)
12. Shumadalova A.V. Synthesis of new biologically active thietane containing derivatives of thiopyrimidine. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017(12):59-62. (in Russ)
13. Buzhykin B.I., Nabiullin V.N., Mironov V.F. [et.al.] Synthesis and structure of dimephosphone pyridinoylhydrazones with antimycobacterial activity/ Pharmaceutical Chemistry Journal. 2013(47):35-39. (in Russ)

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2024

Г.Н. Турманидзе, Д.В. Коченко, В.В. Сорокин, К.С. Степанов, И.Е. Каухова

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНГИОПРОТЕКТОРА ДИОСМИНА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель. Разработка технологии селективного извлечения гесперидина из растительного сырья с высокой чистотой и выходом с дальнейшим его превращением в диосмин.

Материал и методы. Образцы сырья (высушенной кожуры плодов *Citrus sinensis*) экстрагировали с предварительной обработкой раствором хлорида кальция и без него. Очистку проводили методом перекристаллизации из диметилсульфоксида (ДМСО). Превращение гесперидина в диосмин осуществляли его дегидрированием в основной среде с использованием кристаллического йода.

Результаты исследования. Использование солей кальция позволяет сократить время, необходимое для экстракции, и получить более чистый гесперидин-сырец на данной стадии по сравнению с экстракцией сырья без обработки. Содержание примесей при этом в таком продукте может быть уменьшено в 2 раза. Процесс выделения неочищенного гесперидина из маточного раствора может быть ускорен при его нагревании до 60°C. Осаждение гесперидина при его очистке рационально проводить в среде ДМСО : вода с объёмным соотношением компонентов 1:1. Определены условия проведения реакции превращения гесперидина в диосмин.

Заключение. Предложенная технология получения диосмина отличается от ранее предложенных вариантов простотой процесса, высокой чистотой получаемого извлечения и эффективностью. Она может быть использована для промышленного производства субстанции.

Ключевые слова: диосмин, гесперидин, ДМСО, соли кальция, экстракция, очистка.

G.N. Turmanidze, D.V. Kochenko, V.V. Sorokin, K.S. Stepanov, I.E. Kaukhova

ANGIOPROTECTOR DIOSMIN PRODUCTION TECHNOLOGY

The objective of this study is to develop a technology for the selective extraction of hesperidin from plant material with high purity and yield, followed by its modification into diosmin.

Material and methods. Samples of raw material (dried peels of *Citrus sinensis* fruits) were extracted with and without pretreatment with a CaCl₂ solution. Purification was conducted via recrystallization from dimethyl sulfoxide (DMSO). The transformation of hesperidin into diosmin was achieved by its dehydrogenation into a basic medium using crystalline iodine.

Results. The use of calcium salts reduces the time required for extraction and produces purer hesperidin raw material at this stage as compared to raw material extraction with no processing. The content of impurities in such a product can be reduced by 2 times. The process of isolating of crude hesperidin from the mother liquor can be accelerated by heating it to 60°C. It is more efficient to precipitate hesperidin in DMSO: water : volume ratio of components 1:1. The conditions for the reaction of converting hesperidin into diosmin were determined.

Conclusion. The proposed technology for obtaining diosmin differs from previously suggested methods in its simplicity, high purity of the obtained extraction, and efficiency. It can be utilized for industrial production of the substance.

Key words: diosmin, hesperidin, DMSO, calcium salts, extraction, purification.

Гесперидин и получаемый из него диосмин уменьшают растяжимость вен и повышают их тонус, снижают ломкость и проницаемость капилляров, улучшают микроциркуляцию крови. Диосмин и гесперидин как активные вещества входят в состав ряда наиболее востребованных на рынке лекарственных препаратов, таких как Флебодиа, Детралекс, Ангиорус и др. Ведутся исследования по оценке эффективности гесперидина в терапии рака, сахарного диабета, COVID-19 и других заболеваний [1,2].

Гесперидин – флавоноид, содержащийся в альbedo и флаведо кожуры плодов цитру-

совых, – является сырьём для производства диосмина [3].

Кожура цитрусовых – один из распространённых видов отходов пищевой промышленности. Сейчас в России нет технологий переработки, позволяющих использовать эти отходы в качестве сырья для получения гесперидина. Локализация производства на территории РФ, уменьшение времени производства и увеличение выхода по чистоте и массе являются актуальными задачами при разработке новой технологии.

Гесперидин проявляет слабокислые свойства. При значениях pH выше 11 он практиче-