



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 473/06 (2020.08); A61K 31/522 (2020.08); A61P 39/06 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020129249, 02.09.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.09.2020

Дата регистрации:
21.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.09.2020

(45) Опубликовано: 21.01.2021 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Халиуллин Феркат Адельзянович (RU),
Самородов Александр Владимирович (RU),
Маматов Жекшен Касенович (RU),
Баширова Линара Ирековна (RU),
Тимирханова Галия Амировна (RU),
Баширов Ильнур Ирекович (RU),
АМАТОВА НУРЗАДА ЖАНЫШЕВНА
(KG)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2404181 C1, 20.11.2010. Уразбаев
М.А. и др. Журнал научных статей Здоровье
и образование в XXI веке, вып. 19, номер 10,
2017. с. 374-378. US 5710272 A1, 20.01.1998. WO
2000061583 A1, 19.10.2000. Valeeva L. A. et al.
Pharm. Chem. J., vol. 50, no. 6, 2016, с. 358-361.

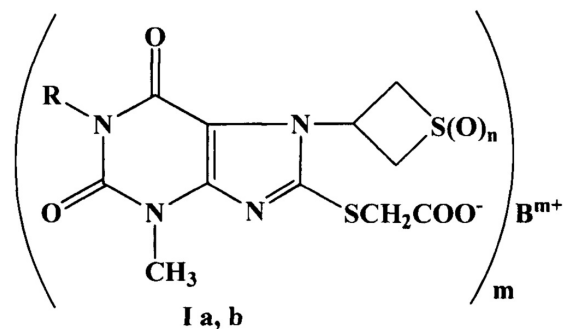
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным
тиетансодержащим 1-бутил-3-метилксантинам
общей формулы (Ia) и (Ib), где R-i-Bu, n=1, m=2,

$B^{m+} = H_2N^+ \text{---} \text{C}_6H_4 \text{---} NH_2^+$ (Ia); R=Bu, n=0, m=1, $B^{m+} = H_3N^+C$

$(CH_2OH)_3$ (Ib). Технический результат - получены
новые соединения общей формулы (Ia) и (Ib),
обладающие антиоксидантной активностью,
которые могут найти свое применение в медицине.
3 з.п. ф-лы, 1 табл., 3 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 473/06 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 473/06 (2020.08); *A61K 31/522* (2020.08); *A61P 39/06* (2020.08)

(21)(22) Application: **2020129249, 02.09.2020**

(24) Effective date for property rights:
02.09.2020

Registration date:
21.01.2021

Priority:

(22) Date of filing: **02.09.2020**

(45) Date of publication: **21.01.2021** Bull. № 3

Mail address:
**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Khaliullin Ferkat Adelzyanovich (RU),
Samorodov Aleksandr Vladimirovich (RU),
Mamatov Zhekshen Kasenovich (RU),
Bashirova Linara Irekova (RU),
Timirkhanova Galiya Amirovna (RU),
Bashirov Ilmur Irekovich (RU),
AMATOVA NURZADA ZHANYSHEVNA
(KG)**

(73) Proprietor(s):

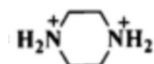
**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **DERIVATIVES OF THIAETANE-CONTAINING 1-BUTYL-3-METHYLYXANTHINES EXHIBITING ANTIOXIDANT ACTIVITY**

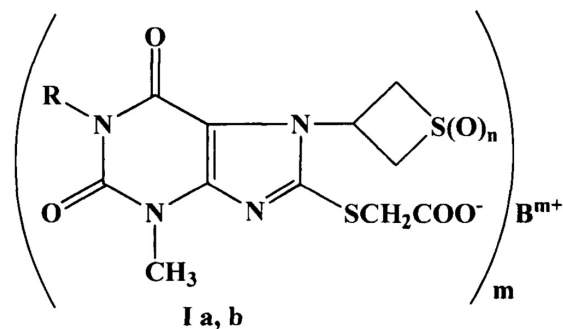
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to thietane-containing 1-butyl-3-methylxanthines of general formula (Ia) and (Ib), where R-i-Bu, n=1, m=2, B^{m+}=

 (Ia); R=Bu, n=0, m=1, B^{m+}=H₃N⁺C

(CH₂OH)₃ (Ib).



EFFECT: obtaining novel compounds of general formula (Ia) and (Ib), having antioxidant activity, which can be used in medicine.

4 cl, 1 tbl, 3 ex

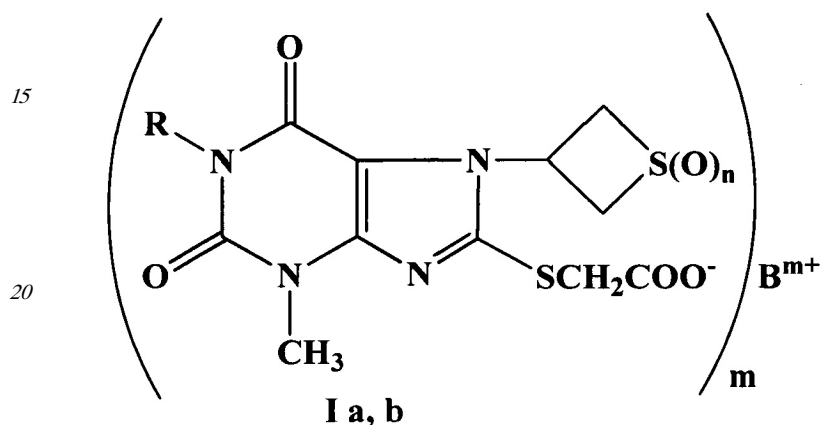
Предлагаемое изобретение относится к фармацевтической химии, фармакологии и медицине и может быть использовано для создания новых лекарственных средств, проявляющих антиоксидантное действие.

В качестве прототипа взят (5-бром-2-гидроксифенил)метилен-гидразид 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты, проявляющий антиоксидантную активность [Патент RU 2626651, 2017 г.].

Задачей изобретения является расширение арсенала биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным эффектом.

Технический результат - получение новых тиетансодержащих производных 1-бутил-3-метилксантинов, обладающих антиоксидантной активностью.

Сущность изобретения: производные тиетансодержащих 1-бутил-3-метилксантинов (Ia, Ib) общей формулы



где $R = i\text{-Bu}$, $n=1$, $m=2$, $B^{m+} = H_2N^+ \text{ (cyclohexyl) } NH_2^+$ (Ia);

$R = Bu$, $n=0$, $m=1$, $B^{m+} = H_3N^+(CH_2OH)_3$ (Ib)

проявляющие антиоксидантную активность.

Указанные соединения и их свойства в литературе не описаны.

Заявляемые соединения синтезировали следующим образом.

Соединение Ia синтезировали из 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты [Синтез и биологическая активность солей 2-[1-изо-бутил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Ж.К. Маматов, Г.А. Тимирханова, Л.И. Баширова, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин // Медико-фармацевтический журнал Пульс.- 2020. - №7. С. 26-38]. Взаимодействием 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты с пиперазина гексагидратом в среде диоксана синтезирован пиперазина ди(2-[1-изобутил-3-метил-7-(1-оксотииетанил-3)ксантинил-8-тио]ацетат).

Соединение Ib синтезировали из 2-[1-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты [Синтез 1-бутилзамещенных производных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина / Ж.К. Маматов, Н.Ж. Амадова, Г.А. Тимирханова // Материалы конференции. Достижения молодых ученых: хим. науки. Уфа (2018), с. 175-177]. Реакцией 2-[1-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты с трисамином в среде ацетона получена трисаммониевая соль 2-[1-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.

В качестве препарата сравнения выбрана аскорбиновая кислота, которая успешно применяется в практической медицине и имеет доказанную эффективность в качестве моносредства или компонента препаратов с антиоксидантными свойствами [Перекисное

окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Социальная и клиническая психиатрия, 2016, т. 26, №365]. Влияние заявляемых соединений и препарата сравнения на процессы свободнорадикального окисления изучали в двух модельных системах *in vitro* с использованием экспресс-метода

определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилюминесценции, возникающего при взаимодействии свободных радикалов с люминолом [Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛМ-003. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ, РУДН, Москва, (2005), с. 147-154]. Исследования были проведены на модельной системе, в которой протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) (модель I) и на модельной системе, генерирующей активные формы кислорода в фагоцитах крови (модель II).

Хемилюминесценцию регистрировали в течение 5 минут на приборе «ХЛМ-003» (Россия). Проводилась оценка светосуммы свечения (S , у.е.) и максимальной интенсивности свечения ($I_{\max}$, у.е.).

Исследуемые вещества и препарат сравнения аскорбиновую кислоту (субстанция-порошок, Хэбэй Вэлком Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай) добавляли в конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Пример 1. Синтез соединения Ia.

В 50 мл диоксана при нагревании растворяют 1,20 г (3 ммоль) 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1-оксотетил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, раствор охлаждают, добавляют 1,18 г (6 ммоль) пиперазина гексагидрата. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,13 г (85%) соединения Ia. Очищают кристаллизацией из хлороформа. Т.пл. 222-223°C.

ИК спектр (KBr), $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1059 (S=O вал.); 1572, 1656, 1704 (C=C вал., C=N вал., C=O вал.); 2300-3000 (N^+ -Hвал.).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), 300 МГц, δ , м.д.: 0,85 (д, 12H, J 6,7 Гц, $2(\text{CH}_3)_2$); 1,99-2,10 (м, 2H, 2CH); 2,89 (с, 8H, $2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$); 3,40-3,50 (м, 10H, $2(3-\text{CH}_3)$, $2\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3,72 (д, 4H, J 7,2 Гц, $2(1-\text{CH}_2)$); 3,94 (с, 4H, $2(8-\text{SCH}_2)$); 4,07-4,15 (м, 4H, $2\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 6,28-6,40 (м, 2H, 2(7-CH)).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 46,28; H 5,59; N 15,93; S 14,52 - $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_4$

Вычислено, %: C 46,04; H 5,68; N 15,79; S 14,46

Заявляемое соединение Ia представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в воде, при нагревании в этаноле и диметилсульфоксиде, не растворимый в ацетоне.

Пример 2. Синтез соединения Ib.

В 50 мл ацетона при нагревании растворяют 1,00 г (2,6 ммоль) 2-[1-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты, раствор охлаждают, добавляют 0,37 г (3 ммоль) трисамина в 0,3 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 0,70 г (53%) соединения Ib. Очищают кристаллизацией из диоксана. Т.пл. 123-124°C.

ИК спектр (KBr), $\nu_{\max}$, см⁻¹: 1583, 1673, 1713 (C=C вал., C=N вал., C=O вал.); 2530-3440 (N⁺-H вал., O-H вал.).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), 500 МГц, δ , м.д.: 0,88 (т, 3H, J 7,3 Гц, CH₃); 1,25-1,33 (м, 2H, CH₂); 1,48-1,54 (м, 2H, CH₂); 3,27-3,31 (м, 2H, S(CH)₂); 3,34 (с, 6H, (CH₂)₃); 3,37 (с, 3H, 3-CH₃); 3,84-3,88 (м, 4H, 8-SCH₂, 1-CH₂); 4,18-4,22 (м, 2H, S(CH)₂); 5,85-5,92 (м, 1H, 7-CH).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 45,36; H 6,06; N 13,93; S 12,82 - C₁₉H₃₁N₅O₇S₂

Вычислено, %: C 45,13; H 6,18; N 13,85; S 12,68

Заявляемое соединение Ib представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в воде, этаноле и диметилсульфоксиде, при нагревании ацетонитриле, не растворимый в ацетоне.

Пример 3. Оценка влияния заявляемых соединений на процессы перекисного окисления липидов (модель I).

Влияние исследуемых соединений на ПОЛ изучали в липидах куриного желтка, сходных по составу с липидами крови. Липиды получали путем гомогенизирования куриного желтка в фосфатном буфере (с разбавленным в нем 10-5 М люминолом) в соотношении 1:5 и последующим разбавлением в 20 раз, отбирали 10 мл, добавляли исследуемые соединения или препарат сравнения. Добавление в систему 1 мл 50 мМ раствора Fe³⁺ вело к инициированию окисления ненасыщенных жирных кислот, что сопровождалось хемилюминесценцией. По интенсивности свечения судили о процессах ПОЛ. В таблице приведены значения медиан светосуммы свечения и максимальной интенсивности свечения: светосумма свечения (S) характеризует способность липидов к окислению, максимальная интенсивность свечения (I_{max}) зависит от интенсивности накопления гидроперекисей липидов.

Как видно из таблицы, введение заявляемого соединения Ia, Ib и препарата сравнения приводило к снижению светосуммы свечения и максимальной интенсивности свечения, что свидетельствует о том, что данные соединения обладают способностью нейтрализовать перекисные липидные радикалы, как и прототип.

Пример 4. Фагоцитарная активность заявляемых соединений (модель II).

Характер влияния на процессы генерации свободных радикалов фагоцитами изучали по схеме: кровь из локтевой вены здорового донора забирали утром натощак в количестве 2 мл и помещали в пластиковую пробирку с гепарином из расчета 50 ед. на 1 мл. Вначале регистрировали спонтанную люминолзависимую хемилюминесценцию цельной крови. Для этого к 2 мл физиологического раствора с растворенным в нем 10-5 М люминолом добавляли 0,1 мл крови, с предварительно добавленными исследуемыми соединениями или препаратом сравнения, и помещали в термостатируемую камеру прибора, где поддерживалась постоянная температура 37°C. Запись свечения проводилась в течение 5 минут. Для стимуляции фагоцитоза, кровь (0,1 мл с исследуемыми соединениями или препаратом сравнения) инкубировали со стимулятором (0,01 мл 1% взвеси зимозана) в течение 5 минут на планшетке для

иммунологических исследований в термостате при 37°C. После этого содержимое планшеты вносили в 2 мл физиологического раствора с растворенным в нем 10-5 М люминолом, помещали в прибор и записывали свечение в течение 5 минут.

Заявляемые соединения Ia, Ib проявляют антиоксидантную активность и ингибируют активность фагоцитов в среднем на 90%. Необходимо отметить, что прототип и аскорбиновая кислота проявляют прооксидантную активность и активируют фагоцитоз.

Таким образом, заявляемые соединения Ia, Ib в модельной системе ПОЛ (модель I) демонстрируют ингибирование интенсивности ПОЛ, уступающие прототипу и аскорбиновой кислоте. Однако, в отличие от аскорбиновой кислоты и прототипа, заявляемые соединения Ia, Ib оказывают также ингибирующий эффект на генерацию активных форм кислорода фагоцитами (модель II).

Производные тетрансодающих 1-бутил-3-метилксантинов, проявляющие антиоксидантную активность

Таблица

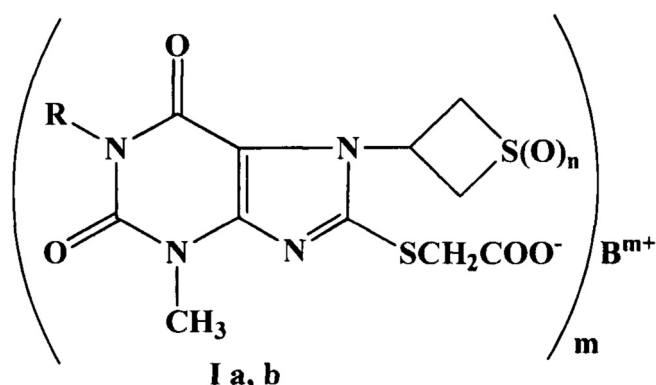
Влияние заявляемых соединений и аскорбиновой кислоты на показатели хемилюминесценции на модельных системах перекисного окисления липидов (I) и активности фагоцитов крови (II)

№ п/п	Соединение	Модель	Светосумма свечения (S, у.е.)	Максимальная интенсивность свечения (I _{max} , у.е.)
1	Ia	I	- 30,7 (26,9-34,5)** ^β	- 7,1 (5,6-9,3) ^β
		II	- 90,7 (84,5-93,2)** ^γ	- 91,4 (86,3-95,4)** ^γ
2	Ib	I	- 48,4 (40,2-51,3)** ^β	- 28,1 (23,5-31,6)* ^β
		II	- 92,7 (80,3-103,2)** ^γ	- 93,4 (86,1-97,3)** ^γ
3	Аскорбиновая кислота	I	- 78,1 (70,4-82,4)**	- 86,8 (80,3-92,1)**
		II	+ 73,1 (66,7-75,2)**	+ 98,7 (94,8-100,3)**

Примечание: в таблице значения представлены в виде разницы в % между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; *p≤0.05, **p≤0.001 - в сравнении с контролем; ^αp≤0.05, ^βp≤0.05, ^γp≤0.05 – статистически значимые отличия от аскорбиновой кислоты для I и II модели соответственно.

(57) Формула изобретения

1. Производные тетрансодающих 1-бутил-3-метилксантинов общей формулы



где $R = i\text{-Bu}$, $n=1$, $m=2$, $B^{m+} = \text{H}_2\text{N}^+\text{C}_4\text{H}_8\text{NH}_2^+$ (Ia);

$R = \text{Bu}$, $n=0$, $m=1$, $B^{m+} = \text{H}_3\text{N}^+\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (Ib) .

5

2. Соединение по п. 1, представляющее собой пиперазина ди(2-[1-изобутил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-8-тио]ацетат).

3. Соединение по п. 1, представляющее собой трисаммониевую соль 2-[1-бутил-3-метил-7-(тетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты.

10

4. Соединения по п. 1, проявляющие антиоксидантную активность.

15

20

25

30

35

40

45