

На правах рукописи



Мунасипова Диана Айдаровна

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИЕТАН-  
ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

27 НОЯ 2014

Уфа – 2014



005555757

Работа в ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель: Катаев Валерий Алексеевич  
доктор фармацевтических наук,  
профессор

Официальные оппоненты: Озеров Александр Александрович  
доктор химических наук, профессор,  
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,  
заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии;

Биглова Раиса Зигандаровна  
доктор химических наук, профессор  
ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»,  
профессор кафедры органической и биоорганической химии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии» Уфимского научного центра Российской академии наук (г. Уфа).

Защита диссертации состоится «16» января 2015 года в 10:30 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте университета [www.rusoil.net](http://www.rusoil.net).

Автореферат диссертации разослан « 16 » ноября 2014 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Сыркин Алик Михайлович

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** Замещенные урацила обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно применяются во многих областях медицины. Производные пиримидина (метилурацил, пентоксил, оксиметилурацил (иммурег), зидовудин, калия оротат, фторурацил, фторафур и др.) используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств, проявляющих противоопухолевое, противовоспалительное, антиоксидантное, анаболическое, противоязвенное, антикатаболическое и другие виды действия. Широкий спектр фармакологической активности существенным образом определяется их структурным сходством к эндогенным пиримидиновым основаниям (нуклеотидам, нуклеозидам), играющих важную роль в механизмах обмена веществ и наследственности. В этой связи производные урацила представляют интерес в качестве перспективных биологически активных органических соединений, а также синтонов в органическом синтезе для получения новых гетероциклических структур.

Урацилы способны вступать в реакции алкилирования, ацилирования, присоединения, Манниха и галогенирования, однако, реакционная способность N<sup>1</sup>-моно- и N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-дизамещенных 6-метилурацила изучена недостаточно. В литературе отсутствует информация об алкилировании урацилов тиранами. Тираны – бифункциональные электрофильные реагенты, реакционная способность которых по отношению к различным нуклеофилам, зависит от многих факторов. Исследование химических и биологических свойств продуктов взаимодействия производных 6-метилурацила с тиранами представляет интерес с точки зрения синтеза новых рядов биологически активных соединений.

Таким образом, исследование реакций урацилов с 2-хлорметилтираном, изучение химических и биологических свойств производных урацила, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотетановый циклы, разработка на этой основе оригинальных методов синтеза новых классов биологически активных соединений является актуальной задачей.

**Цель работы:** разработка методов синтеза тиетанпроизводных 6-метилурацила, изучение их физико-химических свойств и биологической активности.

### Задачи исследования:

- изучение реакции 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном. Определение направления алкилирования пиримидинового цикла и условий протекания тиран-тиетановой перегруппировки;
- исследование реакций окисления тиетанпроизводных 6-метилурацила. Разработка методов синтеза оксо- и диоксотетанурацила и исследование их химических свойств;

- разработка условий синтеза  $N^1, N^3$ -диалкилзамещенных 6-метилурацила, содержащих тиа-новый, оксо- и диоксотиановый циклы и исследование их химических свойств;
- разработка условий синтеза аминотильных производных 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи цикл с различными степенями окисления атома серы;
- разработка условий синтеза солей производных 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи, оксо- и диоксотиановый циклы;
- установление строения, изучение физико-химических свойств и спектральных характеристик впервые синтезированных рядов тиа-нпроизводных 6-метилурацила;
- проведение биологического скрининга впервые синтезированных тиа-нпроизводных 6-метилурацила на антиоксидантную, гипотензивную, противомикробную, противогрибковую, антидепрессивную активности. Определение перспективных соединений для дальнейших биологических исследований.

**Научная новизна.** Впервые исследована реакция взаимодействия 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном. Выявлены закономерности, определяющие структуру конечных продуктов.

Изучена реакционная способность 6-метил-1-(тиа-н-3-ил)урацила в реакции окисления. Подтверждено существование *цис*- и *транс*-изомеров 6-метил-1-(1-оксотиа-н-3-ил)урацила.

Впервые осуществлен синтез аминотильных производных 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи цикл с различной степенью окисления атома серы.

Изучена реакция алкилирования производных 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи, оксо-, диоксотиановый циклы. Определены оптимальные условия взаимодействия, доказана структура  $N^3$ -алкилзамещенных продуктов.

Впервые проведен скрининг тиа-нпроизводных 6-метилурацила на антиоксидантную, гипотензивную, противомикробную, противогрибковую, антидепрессивную активности.

Новизна работы подтверждена 2 патентами РФ на изобретение № 2485118, № 2485117 и 2 положительными решениями о выдаче патента РФ на изобретение по заявкам № 2013143267/04(066569) от 24.09.2013, № 2013151255/04(079908) от 18.11.2013.

**Практическая ценность.** Разработаны способы получения новых биологически активных соединений на основе 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи, оксо- и диоксотиа-новыи циклы: аминотильных, алкилпроизводных тиа-нилурацила, содержащих атом серы в различных степенях окисления; солей 6-метилурацила, содержащих тиа-новыи, оксо- и диоксотиа-новыи циклы.

Из 50 синтезированных и неописанных ранее в литературе соединений фармакологический скрининг прошли: 6 соединений на наличие антидепрессивной активности, 12 соединений – на антиоксидантную активность, 7 соединений – на антимикробную и противогрибковую

активности, 13 соединений – на гипотензивную активность, 2 соединения – на острую токсичность и 14 соединений – на цитотоксичность.

Разработаны лабораторные регламенты на производство трех новых реактивов – 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил (ЛР 01963597–89.01–11), 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацил (ЛР 01963597–09.01–13), 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил (ЛР 01963597–09.02–13).

**Апробация работы.** Результаты исследований апробированы на конференциях и конгрессах: International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (Казань, 2011), Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексобразования» (Москва, 2012), IV Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств» (Волгоград, 2012), III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), III Всероссийской конференции по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), V Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств» (Волгоград, 2014).

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 35 опубликованных работах, из них: 9 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий, 21 статья и 5 тезисов докладов в журналах, сборниках и материалах конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 143 страницах.. и состоит из введения, 4 глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, оценки биологической активности), выводов, списка сокращений, приложения и списка цитируемой литературы (113 наименований). Содержит 19 рисунков, 16 таблиц и 61 схему.

Введение включает актуальность темы, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1 систематизированы литературные данные о способах синтеза, реакционной способности и биологической активности производных урацила.

В главе 2 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу новых тиетансодержащих производных 6- метилурацила.

В главе 3 приведены методики синтеза тиетансодержащих производных 6- метилурацила.

В главе 4 представлены результаты анализа биологической активности синтезированных соединений.

Автор выражает глубокую благодарность доценту Мещеряковой С.А. за постоянное внимание, консультации и неоценимую помощь при выполнении работы

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез 6-метил-1-(тетан-3-ил)урацила

Изучена реакция взаимодействия 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном в воде и определены оптимальные условия получения мономерного N<sup>1</sup>-тетанилпроизводного 6-метилурацила.

С целью определения направления алкилирования в пиримидиновом цикле осуществлен расчет изменения свободной энергии Гиббса реакций (А) и (Б) ( $\Delta G^\circ$  (298 К) с помощью пакета стандартных программ для квантово-химических расчетов.

Данные таблицы 1 свидетельствуют об очевидном преимуществе реакции (А), отрицательные значения  $\Delta G^\circ$  которой в несколько раз превышают соответствующие результаты для реакции (Б):

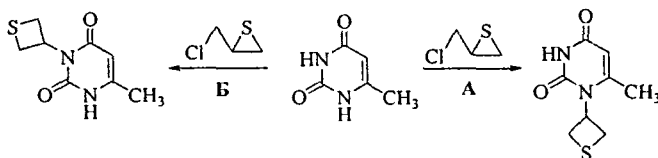
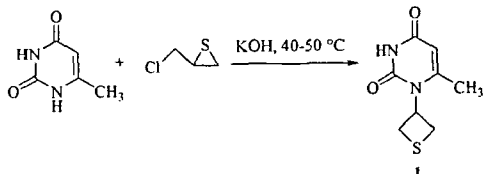


Таблица 1. Изменение свободной энергии Гиббса ( $-\Delta G^\circ$ ) для конкурирующих реакций алкилирования А и Б.

Реакции	$-\Delta G^\circ$ (298 К), ккал/моль		
	PBE/3z	B3LYP/6-31G++(d,p)	B3LYP/6-31G++(d,p)
А	12,1	13,4	7,4
Б	4,3	5,2	0.0

Проведено изучение реакции 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном. Установлено, что при взаимодействии эквимольных количеств 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном, добавленным в три присма, при перемешивании реакционной смеси в течение 2 ч при  $t=40-50^\circ\text{C}$ , выход целевого продукта составляет 13%. Увеличение количества 2-хлорметилтирана до двукратного мольного избытка приводит к образованию не идентифицированной смолообразной смеси продуктов. Использование калиевой соли 6-метилурацила уменьшает выход целевого продукта до 5%. Повышение температуры свыше  $60^\circ\text{C}$  увеличивает смолообразования и уменьшает выход целевого продукта до 11%.

Таким образом, оптимальным условием реакции является взаимодействие эквимольных количеств 6-метилурацила с 2-хлорметилтираном (добавленного одновременно) в воде при интенсивном перемешивании (40-50°C) в присутствии эквивалентного количества гидроксида калия с образованием 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила (1):



Продукт реакции – 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил (1) был выделен в виде белого кристаллического соединения с выходом 29 % с учетом реверса исходного соединения.

Индивидуальность соединения **1** была доказана данными ТСХ и элементного анализа, а строение подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ , масс- и ИК-спектроскопии. Спектр ЯМР $^1\text{H}$  соединения **1** содержит два синглета при 2,14 м.д., соответствующий 6- $\text{CH}_3$ -группе с интегральной интенсивностью в 3H и при 5,49 м.д., принадлежащий протону в положении  $\text{C}^5$ -урацилового цикла. В спектре также регистрируются ложные триплеты в интервалах 3,11-3,14 м.д. и 4,35-4,38 м.д., соответствующие двум  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -группам тиетанового цикла с интенсивностями в 2H каждый, а также мультиплет в интервале 6,14-6,18 м.д. с интенсивностью в 1H, принадлежащий протону  $\text{NCH}$ -группы, доказывающий образование тиетанового цикла. Наличие в спектре уширенного синглета  $\text{N}^3\text{H}$  протона при 11,11 м.д. позволяет сделать вывод об образовании  $\text{N}^1$ -замещенного урацила (**1**).

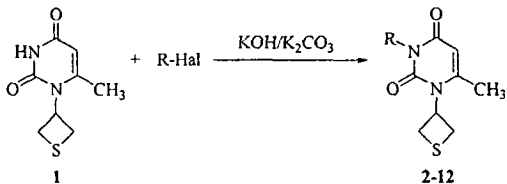
В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **1** регистрируются сигналы атомов углерода урацилового цикла при 99,02 м.д. ( $\text{C}^5$ ), 151,95 м.д. ( $\text{C}^6$ ), 152,45 м.д. ( $\text{C}^2$ ), 162,59 м.д. ( $\text{C}^4$ ) и сигнал около 17,99 м.д., соответствующий углероду метильной группы 6- $\text{CH}_3$ . Также регистрируются сигналы атомов углерода тиетанового цикла с химическим сдвигом 32,07 и 47,05 м.д., соответствующие  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ - и  $\text{NCH}$ -группам.

Масс-спектр соединения **1** подтверждает наличие молекулярного иона с  $m/z$  198 [ $\text{M}$ ] $^+$  (28%), пики осколочных ионов с последовательным отрывом от молекулярного иона тиетанового цикла, основными из которых являются осколочные ионы с  $m/z$  151 [ $\text{M-SMe}$ ] $^+$  (17%), 127 [ $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{S}$ ] $^+$  (100%).

## 2. Синтез $\text{N}^3$ -алкилзамещенных 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила

С целью поиска перспективных биологических соединений этого ряда осуществлен синтез новых алкилпроизводных 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила.

Максимальный выход (12-85%) алкилпроизводных наблюдается при проведении реакции триетанилпроизводных 6-метилурацила с алкилодидами и алкилбромидами в эквивалентных соотношениях в присутствии эквимольного количества гидроксида калия в ДМФА при  $t=40-50^{\circ}\text{C}$ :



R =  $-\text{CH}_3$  (2);  $-\text{C}_2\text{H}_5$  (3);  $n\text{-C}_3\text{H}_7$  (4);  $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  (5);  $n\text{-C}_4\text{H}_9$  (6);  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (7);  
 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (8);  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$  (9);  $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$  (10);  $-\text{C}_2\text{H}_2\text{OH}$  (11);  $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  (12).  
 Hal = I, Br, Cl.

При алкилировании триетанилурацила (1) бензилхлоридом и этиленхлоргидрином N-алкилпроизводные с максимальными выходами получены при аналогичных соотношениях реагентов в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия в ацетонитриле при температуре кипения реакционной смеси.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК синтезированных соединений 2-12 подтверждают образование алкилзамещенных урацила и сохранение триетанового цикла.

### 3. Синтез $\text{C}^5$ -аминометильных производных 6-метил-1-(триетан-3-ил)урацила по реакции Манниха

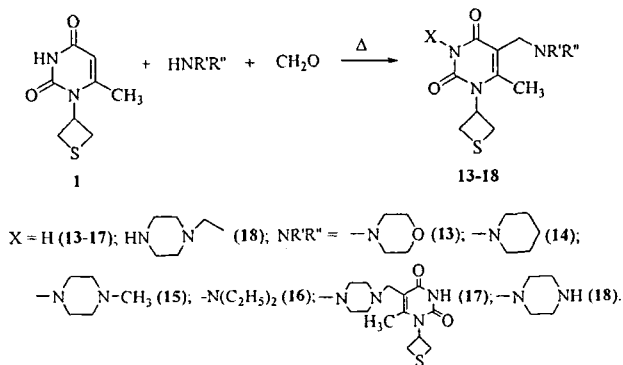
С целью изучения реакционной способности вновь синтезированного 6-метил-1-(триетан-3-ил)урацила, получения потенциально биологически активных соединений этого ряда были исследованы реакции с формальдегидом и вторичными аминами алициклического и алифатического строения (реакция Манниха).

Установлено, что при 5-часовом кипячении в этаноле образуются  $\text{C}^5$ -аминометильные производные 6-метил-1-(триетан-3-ил)урацила с выходом, не превышающим 40%, тогда как при добавлении эквимольного количества 1 М раствора HCl и той же продолжительности нагревания приводит к возрастанию выхода целевых продуктов до 65%. Замена этанола на ацетон сократила время синтеза до 3 ч и увеличила выход до 65%.

Увеличение количества амина (морфолина, пиперидина, N-метилпиперазина) до 3-кратного мольного избытка и формальдегида до 10-кратного по отношению к соединению I также привело к возрастанию выхода до 72-77% и образованию исключительно  $\text{C}^5$ -аминометильных производных. В соответствии с данными ТСХ образование продуктов  $\text{N}^3, \text{C}^5$ -диаминометилирования обнаружено не было.



Реакцию соединения **1** со вторичными алифатическими аминами (диметил- и диэтиламино) в аналогичных условиях осуществить не удалось. 5-[(Диэтиламино)метил]-6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил (**16**) был получен при кипячении эквимольных количеств реагентов в уксусной кислоте с выходом 57% :



При взаимодействии 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила, формальдегида и пиперазина в эквимольных количествах в ацетоне при кипячении реакция завершается за 1 ч с образованием 5,5'-[(пиперазин-1,4-диил)диметил]бис[6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила] (**17**) с выходом 62%. При 0,5-кратном количестве пиперазина выход соединения (**17**) снижается до 50%. При соотношении реагентов 1:2,5:2,5 (6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил: формальдегид: пиперазин) выделено N<sup>3</sup>,C<sup>5</sup>-диаминометилпроизводное тиетанилурацила (**18**).

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ, а строение доказано данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **13**, **14**, **16-18** содержат сигналы протонов тиетанового, урацилового циклов, а также аминотильных остатков в характерных областях. Наличие уширенного синглета при 10,37 м.д. в спектрах соединений **13**, **14**, **16** и отсутствие сигнала протона C<sup>5</sup>H группы в спектрах соединений **13-18** подтверждает образование C<sup>5</sup>-оснований Манниха 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила (**1**).

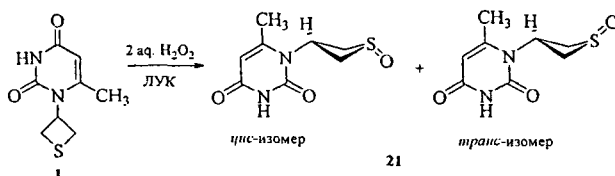
Удвоение сигналов протонов урацилового цикла в спектре соединения **18** свидетельствует об образовании C<sup>5</sup>, C<sup>5'</sup>-[(пиперазин-1,4-диил)диметил]бис[6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила], удвоение сигналов протонов остатка пиперазина при 2,36 м.д. с интенсивностью в 8 протонов, в спектре соединения **18** свидетельствует об образовании 3,5-бис[(пиперазин-1-ил)метил]-6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила.

В ЯМР <sup>13</sup>C спектрах соединений **13**, **14**, **15** регистрируются сигналы атомов углерода метиленовой группы в положении C<sup>5</sup>-пиримидинового цикла, остатков соответствующих аминов и сигналы атомов углерода 6-метилтиетанилурацила.

#### 4. Синтез 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила

В продолжение исследования химических свойств тиетанпроизводных 6-метилурацила, возникла необходимость изучения устойчивости тиетанового цикла в реакциях окисления. В данном разделе рассмотрено окисление до 1-оксотетанов.

В результате исследования реакции окисления 6-метил-(1-тиетан-3-ил)урацила (**1**) было установлено, что оптимальным условием селективного окисления и сохранения тиетанового цикла является взаимодействие соединения **1** с 2-кратным мольным избытком 37,7%-ного водного раствора пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте при температуре 18-20°C в течение 1 ч:



Установлено, что в результате реакции образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила. Количественный состав диастереоизомеров в мольном соотношении определен примерно как 10:1, с преобладанием более устойчивого *цис*-изомера.

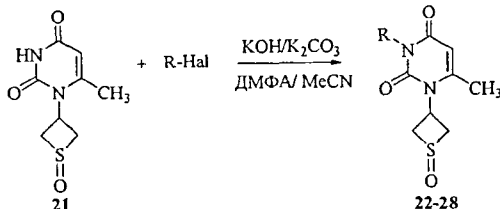
Индивидуальность полученного соединения доказана методом ТСХ, а структура подтверждена методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии. Существование диастереоизомеров доказывают данные ЯМР спектроскопии. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сульфоксида (**21**) наблюдаются сигналы протонов, соответствующие *транс*-изомерам, смещенных в область сильных полей и *цис*-изомеров, смещенных в слабопольную область: мультиплеты в областях 3,31-3,36 м.д. ( $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ), 3,84-3,89 м.д. ( $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ) (*транс*-изомер), и 3,92-3,96 м.д. ( $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ) и 4,16-4,21 м.д. ( $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ) (*цис*-изомер). Также регистрируются сигналы в виде мультиплетов в интервале 5,12-5,19 м.д. ( $\text{NCH}$ ) (*транс*-изомер) и 6,18-6,22 м.д. ( $\text{NCH}$ ) (*цис*-изомер). Спектры содержат сигналы протонов урацилового цикла.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **21** наблюдается смещение сигналов атомов углерода 1-оксотетанового цикла. Сигналы атомов углерода  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -группы смещены в область слабых полей на 22,4 м.д., а сигнал атома углерода группы  $\text{NCH}$  – в сильнопольную область на 4,8 м.д. по сравнению с не окисленным тиетановым циклом 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила. Это можно объяснить электрооакцепторным влиянием окисленного атома серы.

#### 5. Синтез $\text{N}^3$ - алкилзамещенных 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила

С целью исследования химических свойств, устойчивости тиетаноксидного цикла под влиянием различных агентов и получения новых соединений окситетанурацилового ряда, изучена реакция алкилирования 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила (**21**) с различными алкилгалогенидами в среде органического растворителя, с образованием соответствующих  $\text{N}^3$ -алкилпроизводных

Установлено, что при взаимодействии эквимольных количеств 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила (21) и алкилбромидов или алкилиодидов в присутствии эквивалентного количества гидроксида калия в ДМФА, при  $t=40-50^{\circ}\text{C}$  и постоянном перемешивании образуются соответствующие  $\text{N}^3$ -алкилпроизводные (22-26) с выходами 58-88%:



$\text{R} = \text{CH}_3$  (22);  $-\text{C}_2\text{H}_5$  (23);  $n\text{-C}_3\text{H}_7$  (24);  $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  (25);  $n\text{-C}_4\text{H}_9$  (26);  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (27);  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (28).  
 $\text{Hal} = \text{J, Br, Cl}$ .

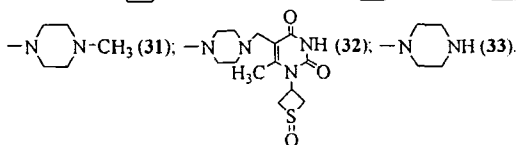
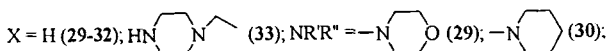
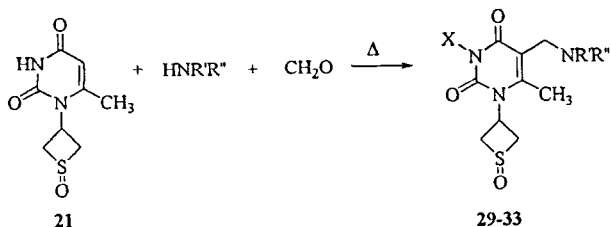
Алкилирование бензилхлоридом и этиленхлоргидрином осуществляли при аналогичных мольных соотношениях реагентов, в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия в ацетонитриле при температуре кипения реакционной смеси.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ, а структура доказана спектральными данными. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК синтезированных соединений 22-28 подтверждают образование алкилзамещенных урацилов и сохранение тиетаноксидного цикла.

### 6. Синтез $\text{C}^5$ -аминотетильных производных 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила по реакции Манниха.

Изучена реакция Манниха вновь синтезированного 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила (21) с различными вторичными алициклическими аминами (морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин, пиперазин) в среде органического растворителя (ацетон, этанол). Экспериментальным путем определено влияние растворителей и соотношений реагентов на результат реакции.

Показано, что оптимальным условием получения  $\text{C}^5$ -аминотетильных производных является проведение реакции 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила (21) с 34,5%-ным раствором формальдегида и амина (морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин) в мольном соотношении реагентов 1:10:3, соответственно, в ацетоне, при температуре кипения реакционной смеси в течение 3 ч. В результате реакции образуются мономерные  $\text{C}^5$ -основания Манниха с выходами 50-92%:



Установлено, что при добавлении каталитических количеств 1 М раствора соляной кислоты или замены растворителя на этанол не приводит к образованию ожидаемых C<sup>5</sup>-оснований Манниха.

При взаимодействии соединения 21 с пиперазином, 34,5%-ным раствором формальдегида в мольном соотношении реагентов 1:0,5:1 соответственно, в ацетоне, при кипении реакционной смеси образуется 5,5'-[пиперазин-1,4-диль]диметилбис[6-метил-1-(1-окситетан-3-ил)урацил] (32) с выходом 38%. 3,5-Бис[(пиперазин-1-ил)метил]-6-метил-(1-окситетан-3-ил)урацил (33) образуется при мольном соотношении реагентов 1:2,5:2,5 (6-метил-1-(1-окситетан-3-ил)урацил : формальдегид : пиперазин, соответственно), с выходом 75%.

Структура полученных соединений доказана спектральными методами, а индивидуальность подтверждена ТСХ.

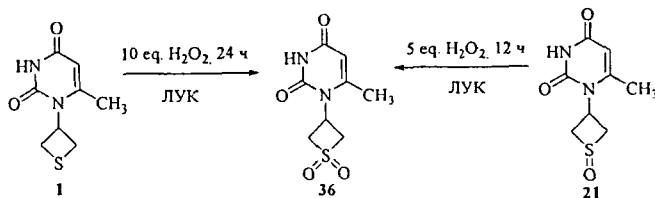
В спектре ЯМР<sup>1</sup>H соединения 29 регистрируются сигналы протонов урацилового тетраноксидного циклов и фрагмента N-метилморфолина в характерных областях. Отсутствие сигнала протона C<sup>5</sup>-H и наличие мультиплета N<sup>3</sup>H подтверждает образование исключительно мезозамещенного основания Манниха. Химические сдвиги сигналов протонов тетраноксидного цикла регистрируются в слабопольной области, что свидетельствует о существовании основания Манниха в *цис*-форме.

В ЯМР<sup>13</sup>C спектре соединения 29 содержатся сигналы атомов углерода тетраноксидного цикла с химическими сдвигами 53,63 м.д. и 42,63 м.д., принадлежащие S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и NCH<sub>2</sub>-группам. Сигналы атомов углерода урацилового цикла фиксируются в характерных областях. Остаток N-метилпиперидина регистрируется в областях около 23,97 м.д. (C<sup>4'</sup>), 25,56 м.д. (C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 51,83 м.д. (CH<sub>2</sub>) и 54,52 м.д. (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>).

### 7. Синтез 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацила

Исследована реакция окисления 6-метил-1-(тетан-3-ил)урацила до соответствующего диоксотетанпроизводного.

Показано, что оптимальным условием реакции является взаимодействие соединения 1 с 10-кратным мольным избытком 37,7%-ным раствором пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте при  $t=18-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч. Продукт получен с выходом 91%:



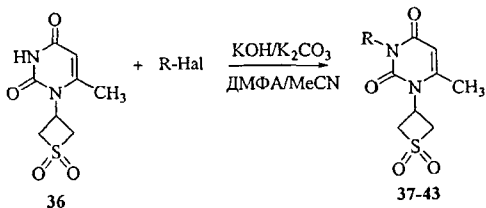
Окисление тиетанового цикла до 1,1-диоксидного подтверждают данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения 36 регистрируется характерное смещение сигналов протонов  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -групп диоксотетанового цикла в область слабых полей на 1,12 м.д. и 0,54 м.д., сигнала протона  $\text{NCH}$ -группы - в сильнополюсную область на 0,59 м.д. Также наблюдается сдвиги сигналов протонов урацилового цикла:  $\text{C}^5\text{H}$ -,  $\text{N}^3\text{H}$ -групп в область слабых полей на 0,02 м.д. и 0,2 м.д., соответственно, и 6- $\text{CH}_3$ -группы на 0,12 м.д. - в сильнополюсную область, относительно соответствующих сигналов протонов тиетанурацила.

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре соединения 36 наблюдается разнонаправленный сдвиг сигналов атомов углерода 1,1-диоксотетанового цикла: сигнал атома углерода  $\text{NCH}$ -группы тиетандиоксидного цикла смещен в область сильных полей на 15,92 м.д., а сигналы атомов углерода  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -группы - в область слабых полей на 34,82 м.д., относительно соответствующих сигналов атомов углерода тиетанилурацила.

### 8. Синтез $\text{N}^3$ -алкилзамещенных 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацила

С целью изучения химических свойств и устойчивости 1,1-диоксидного цикла диоксотетанилурацила под действием различных химических реагентов исследована реакция его алкилирования с разнообразными алкилгалогенидами в среде органического растворителя.

Алкилированием 1,1-диоксотетанурацила эквимольным количеством алкилбромидов или алкилгалогенида в ДМФА в присутствии эквимольного количества щелочи при температуре  $45-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  получали соответствующие  $\text{N}^3$ -алкилпроизводные. Реакцию с бензилхлоридом и этилхлоргидрином проводили при кипячении в ацетонитриле в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия:



R = -CH<sub>3</sub> (37); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (38); *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (39); -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (40); *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (41); -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (42); -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (43).  
Hal = I, Cl, Br.

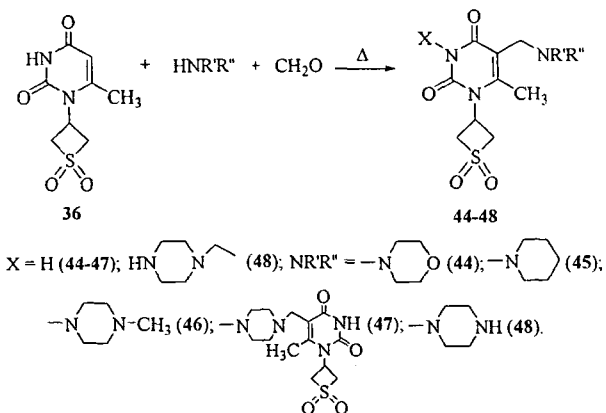
Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ, а строение доказано результатами спектральных исследований.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 38, 43 подтверждают наличие тиетан-1,1-диоксидного и урацилового циклов в виде сигналов соответствующих протонов в характерных областях, а также сигналы протонов N<sup>3</sup>-алкильных групп.

### 9. Синтез C<sup>5</sup>-аминометильных производных 1-(1,1-диоксотетрап-3-ил)-6-метилурацила по реакции Манниха.

Взаимодействие 1,1-диоксотетраурацила (36) со вторичным алициклическим амином (морфолин, пиперидин, N-метилпиперазин) и 34,5%-ным раствором формальдегида в мольных соотношениях 1:3:10 соответственно, при кипячении в ацетоне завершается за 3 ч с образованием исключительно C<sup>5</sup>-аминометильных производных, что подтверждается методом ТСХ. Синтезированные основания Манниха были получены с выходами 54-64%.

Проведение реакции в этаноле, увеличение времени синтеза и добавление каталитических количеств 1 М раствора соляной кислоты не привели к образованию ожидаемых C<sup>5</sup>-оснований Манниха:



Аминометиллированием в ацетоне соединения **36** пиперазином и 34,5%-ным раствором формальдегида, взятых в соотношениях 1:0,5:10 соответственно, был получен 5,5'-[[пиперазин-1,4-диил]диметил]бис[1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил] с выходом 45%. Изменение мольных соотношений реагентов 1:2,5:2,5 соответственно, и при аналогичных условиях проведения реакции (среда-ацетон, время синтеза 3 ч) приводит к образованию  $C^5$ ,  $N^3$ -бис-основания Манниха (**48**) с выходом 88%.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ, а структура доказана спектральными данными.

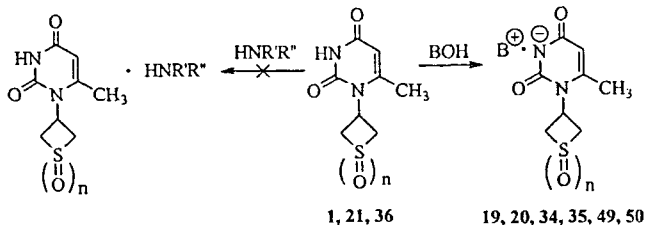
В ЯМР<sup>1</sup>H спектре соединения **44** наблюдаются сигналы протонов диоксотетанового цикла в виде мультиплетов характерных областях. Сигналы протонов остатка N-метилморфолина регистрируются в виде двух мультиплетов с интенсивностью в 4H в интервалах 2,49-2,50 м.д. ( $N(CH_2)_2$ ) и 3,49-3,52 м.д., ( $O(CH_2)_2$ ) и синглет около 3,17 м.д. ( $5-CH_2$ ). Наличие синглета  $N^3H$  доказывает образование исключительно  $C^5$ -основания Манниха.

В ЯМР<sup>13</sup>C спектре соединения **45** регистрируются сигналы углеродных атомов тиетан-1,1-диоксидного кольца в характерных областях. Сигналы углеродов метиленовой группы и остатка пиперидина также являются характерными: сигналы углерода  $N^3-CH_2$  наблюдаются при 51,83 м.д., сигналы углеродов остатка пиперидина фиксируются при 22,32 м.д. ( $C^4$ ), 23,93 м.д. ( $C^3$ ,  $C^5$ ) и 53,59 м.д. ( $C^2$ ,  $C^6$ ).

#### 10. Синтез солей 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила, 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила и 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)урацила.

С целью получения водорастворимых соединений 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила, 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила и 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)урацила исследована реакция образования солей щелочных металлов и аддуктов с аминами.

Образование натриевых и калиевых солей соединений (**1**, **21**, **36**) завершается за 1 ч. в результате взаимодействия соединения (**1**, **21**, **36**) с 1,2-мольным избытком основания в этаноле при температуре кипения реакционной смеси. Выход целевых продуктов составил 70-80%:



$B = K^+$  (**19**, **34**, **49**),  $Na^+$  (**20**, **35**, **50**);  $HNR'R'' = H_2NCH_2CH_2NH_2, HN$  ,  $HN$  ;  
 $n = 0$  (**19**, **20**),  $1$  (**34**, **35**),  $2$  (**49**, **50**).

Реакцией соединений (**1**, **21**, **36**) с 1,2-кратным мольным избытком амина (морфолина, пиперидина, этилендиамина) в смеси этанола и бензола или при сливании спиртовых растворов соединений (**1**, **21**, **36**) и аминов с последующим удалением растворителя не приводят к образованию соответствующих аддуктов с аминами.

Индивидуальность полученных соединений доказана методом ТСХ, а структура подтверждена данными ИК спектроскопии.

В ИК спектрах натриевых и калиевых солей соединений (**19**, **20**, **34**, **35**, **50**) наблюдаются интенсивные полосы поглощения, характерные для колебания урацилового и тиетанового циклов. Отсутствие уширенной полосы поглощения валентных колебаний N-H-связи в области 2789-3400 см<sup>-1</sup> доказывает образование солей 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила (**1**), 6-метил-1-(1-оксотетан-3-ил)урацила (**21**) и 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)урацила (**36**).

### **11. Оценка биологической активности производных 6-метилурацила, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотетановый цикл**

Синтезированные соединения испытаны на антиоксидантную, психотропную, гипотензивную, противомикробную активность, острую токсичность и цитотоксичность.

Антиоксидантную активность 12 новых производных тиетанилурацила (**1**, **2**, **6**, **13**, **14**, **17**, **21**, **29**, **30**, **31**, **44**, **45**) исследовали в ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ. Изучено влияние синтезированных соединений на процессы свободно-радикального окисления (СРО), которое определяли в модельных системах *in vitro* (активных форм кислорода (АФК), перекисного окисления липидов (ПОЛ) и клетках крови (модель фагоцитоза)) с использованием экспресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилуминесценции (ХЛ). Препарат сравнения - 6-метилурацил. В результате первичного скрининга выявлена способность соединений **1**, **13** оказывать модулирующее влияние на фагоцитоз клеток крови и подавлять генерацию АФК и ПОЛ в модельных системах, что характеризует антиоксидантные свойства. С целью углубленного изучения соединения, которое проявило наиболее выраженную антиоксидантную активность в модельных системах *in vitro*, исследовано влияние соединения **13** на процессы СРО при его введении экспериментальным животным (крысы) на фоне физической нагрузки. Препарат сравнения – 5-гидрокси-6-метилурацил. Оценивались индивидуальные поведенческие реакции животных, изучалась ХЛ и накопление продуктов окисления (ТБК-активных продуктов) в крови и гомогенатах органов. В результате исследования выявлено, что соединение **13** обладает антиоксидантными свойствами и превосходит препарат сравнения – 5-гидрокси-6-метилурацил.

Антимикробную и противогрибковую активности ряда синтезированных соединений **13**, **14**, **29**, **44** и **45** изучали на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО БГМУ. Противомикробную активность определяли при десятикратном разведении исследуе-



мых соединений методом «диффузии в агар» и двукратных серийных разведений в питательном бульоне. В качестве тест культур были использованы: *E.coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumonia*, *St.aureus*, *C.diversus*, *E.aerogenes*, *Ps.aeruginosa*, *E.cloace*, *C.albicans*. Установлено, что изучаемые соединения с рабочей концентрации 10 мг/мл не оказывают выраженного противомикробного и противогрибкового действия.

Психотропную активность 7 тиаганпроизводных урацила (13, 14, 17, 29, 31, 45, 46) изучали на кафедре фармакологии № 2 ГБОУ ВПО БГМУ под руководством д.м.н., профессора Л. А. Валеевой. Изучение психотропной активности новых тиаганпроизводных урацила проводили на крысах с применением стандартных психофармакологических тестов. Отмечено, что в тесте «открытое поле» соединения 13 и 18 на 42% и 65%, соответственно, уменьшают количество обследованных отверстий, а в тесте «подвешивание за хвост» увеличивают время иммобилизации, что связано с возможным седативным действием.

Гипотензивную активность 13 новых производных урацила (1, 13, 14, 21, 23, 28-30, 36, 44, 45, 51, 55) изучали на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ФГБОУ ВПО ВолгГМУ под руководством д.м.н., профессора И. Н. Тюренкова. Эксперименты выполнены на белых нелинейных половозрелых крысах-самках. В результате поиска веществ с гипотензивным действием среди производных тиаган-, оксотиаган- и диоксотиаганурацила выявлено, что наиболее существенно снижает САД (систолическое артериальное давление) соединение 21, при внутривенном введении в дозе 7,1 мг/кг снижал АД на 15% по сравнению с исходными данными, при пероральном введении снижал АД (артериальное давление) в дозе 14,2 мг/кг. По выраженности эффекта соединение 21 не уступает амлодипину и сопоставимо с лизиноприлом и небивалолом, но превосходит их по продолжительности действия, что дает основание рекомендовать его для дальнейших исследований.

Острую токсичность 6-метил-1-(тиаган-3-ил)урацила (1) и 6-метил-1-(1-оксотиаган-3-ил)урацила (21) исследовали на кафедре фармакологии № 2 ГБОУ ВПО БГМУ под руководством к.м.н., доцента Р. А. Галимовой. Острая токсичность при внутрибрюшинном введении растворов соединений 1, 21 составляет более 5000 мг/кг и 2400 мг/кг, соответственно, что позволяет отнести их к IV-ому классу опасности (малотоксичные).

Цитотоксичность тиаганпроизводных 6-метилурацила (1, 14, 17, 18, 21, 29, 31-33, 36, 44-48) изучалась в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии УНЦ РАН под руководством д.б.н. Ю. В. Вахитовой. Цитотоксичность определяли на условно-нормальных клетках почки человека (НЕК293, линии клеток эмбриональной почки человека). Анализ полученных данных показал, что соединение 29 в концентрации 0,8 мМ увеличивает жизнеспособность клеток *in vitro* на 50%, а соединения 32 и 33 в концентрациях 0,64 мМ и 2,8 мМ, соответственно, ингибирует жизнеспособность *in vitro* на 50%.

### Выводы

1. Установлено, что оптимальными условиями синтеза 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила являются: соотношение реагентов 1:1,1:1,2 (6-метилурацил: 2-хлорметилтиран: гидроксид калия, соответственно), температура – 40-50°C.
2. Определены условия селективного окисления 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила пероксидом водорода в ледяной уксусной кислоте. Выявлено, что при взаимодействии 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила с двукратным мольным избытком раствора пероксида водорода в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 1 ч образуется 6-метил-1-(1-оксотиетан-3-ил)урацил, а при увеличении количества пероксида водорода до десятикратного мольного избытка и продолжительности времени синтеза до 24 ч приводит к получению 1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)урацил. Разработаны условия синтеза 6-метил-1-(1-оксотиетан-3-ил)урацила и 1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)урацила, а также их натриевых и калиевых солей.
3. Выявлено, что при взаимодействии 6-метилурацила, содержащего тиетановый, оксо- и диоксотиетановый циклы с алкилгалогенидами образуются соответствующие N<sup>3</sup>-алкилпроизводные. Максимальный выход алкилпроизводных наблюдается при проведении взаимодействия эквимольных количеств тиетанилпроизводных 6-метилурацила с алкилиодидами или алкилбромидами в присутствии гидроксида калия в ДМФА при t=40-50°C. Алкилирование тиетанилурацилов бензилхлоридом и этиленхлоргидрином осуществляли при аналогичных соотношениях реагентов в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия в ацетонитриле при температуре кипения реакционной смеси.
4. Показано, что реакция тиетанилпроизводных 6-метилурацила с N-метилпиперазином, морфолином, пиперидином и формальдегидом, независимо от соотношения реагентов, протекает региоспецифично по положению C<sup>5</sup>-урацилового цикла. При взаимодействии эквимольных количеств тиетанилпроизводных 6-метилурацила, формальдегида и пиперазина в ацетоне при кипячении образуется 5,5'-бис-основание Манниха. При увеличении количеств пиперазина и формальдегида до 2,5-кратного мольного избытка выделено N<sup>3</sup>,C<sup>5</sup>-диаминометилпроизводное тиетанилурацила.
5. Методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс и ИК спектроскопии изучены спектральные характеристики и доказана структура синтезированных соединений. С помощью ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии подтверждена *цис*- и *транс*-изомерия 6-метил-1-(1-оксотиетан-3-ил)урацила и определен количественный состав изомеров (примерно 10:1 с преобладанием более стабильного *цис*-изомера)

6. Выявлено, что полученные тиабилпроизводные 6-метилурацила проявляют антиоксидантную, гипотензивную и антидепрессивную активности. Определена цитотоксичность и острая токсичность синтезированных соединений.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Мещерякова, С.А. Исследование реакции нитрозирования производных пиримидин-2,4-диона/С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Т.А. Иванова, В.А. Катаев//Башкирский химический журнал, 2011. – Т. 18, № 3. – С. 55-57.
2. Мещерякова, С.А. Превращение и свойства аминозамещенных пиримидин-2,4-диона/ С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Т.Г. Сафиуллин, В.А. Катаев//Научные исследования современности: материалы Международной научно-практической конференции. – Киев: НАИРИ, 2011. – С. 38-39.
3. Мещерякова, С.А. Синтез биологически активных N-замещенных пиримидин-2,4-диона/ С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Т.А. Иванова, В.А. Катаев//Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития: материалы I Международной научно-практической конференции. – М.: Издательство «Спутник +», 2011. – С. 70-71.
4. Сафиуллин, Т.Г. Синтез 5-замещенных-1-(тиетан-3-ил)-пиримидин-2,4-диона/Т.Г. Сафиуллин, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев//Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье»: сборник статей. – Екатеринбург УГМА, 2011. – С. 59-61
5. Meshcheryakova, S.A. Studies on reaction of 5,6-substituted ptrimidine-2,4-dione and 2-chloromethylthiitane / S.A. Meshcheryakova, D.A. Munasipova, T.G. Safiullin. T.A. Ivanova, V.A. Katayev // International Congress on Organic Chemistry: dedicated of the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical structure of Organic Compounds. Book of Abstract. September 18-23, Kazan. 2011. – P. 375.
6. Мунасипова, Д.А. Исследование реакции тиабилурацила с циклическими аминами/ Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, В.А. Катаев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сб. науч. тр. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. – Вып. 67. – С. 255-256.
7. Мунасипова, Д.А. Реакционная способность тиабилпроизводных 6-метилурацила/Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, К.В. Николаева // Техническая химия. От теории к практике: материалы III Международной конференции. – Пермь, 2012 – С. 222-224.
8. Мунасипова, Д.А. Получение и свойства алкилзамещенных тиабилурацила/Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова. К.В. Николаева, В.А. Катаев//Фармация и общественное здо-

- ровье: материалы V Международной научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2012. – С. 98-100.
9. Мунасипова, Д.А. Синтез и свойства N<sup>3</sup>-производных тиабилпиримидин-2,4-диона/ Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, К.В. Николаева//Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: материалы II Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2012. – С. 165-167.
  10. Николаева, К.В. Сравнительное изучение влияния урацилов и производных урацила, содержащих титановый цикл на перекисное окисление липидов/К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев, И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов//Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской конференции. – Уфа, 2012. – С. 113-115.
  11. Петрова, И.В. Изучение антиоксидантной активности новых производных урацила / И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова/Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской конференции. – Уфа, 2012 – С. 121-122.
  12. Мещерякова, С.А. Поиск веществ на основе реакции тирана с производными пиримидина, подавляющих генерацию активных форм кислорода / С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев, И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов / Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской конференции. – Уфа, 2012 – С. 95-96.
  13. Мещерякова, С.А. Исследование влияния новых производных тиабилурацила на процесс фагоцитоза/С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, К.В. Николаева, В.А. Катаев, Р.Р. Фархутдинов, И.В. Петрова//Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской конференции. – Уфа, 2012 – С. 96-98.
  14. Петрова, И.В. Изучение антиоксидантной активности новых производных пиримидина *in vitro*/И.В. Петрова, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова / Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием – Волгоград: Из-во Вестник ВолГМУ: приложение ВолГМУ, 2012. – С. 129-130.

15. Мещерякова, С.А. Исследование кардиотонической активности новых тиазанпроизводных пиримидина/С.А. Мещерякова, В.А. Пегова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев//Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы Всероссийской конференции. – Уфа, 2012 – С. 98-99.
16. Мещерякова, С.А. Гетерилтиетаны – новые синтоны органического синтеза / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова [и др.] // Проблемы современной науки и их решения: сборник научных трудов по материалам Международной заочной научно-практической конференции. Липецк, 2012. – С. 34-36.
17. ИК-спектроскопия при анализе новых серосодержащих производных 6-метил(амино)урацила / С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Т.А. Иванова, В.А. Катаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 61-62.
18. Синтез и спектральные характеристики тиазанпроизводных урацила / Л.Ш. Галиуллина, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Л.Ф. Хасанова // Актуальные проблемы теоритической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 46-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. – Тюмень: ООО «Печатник», 2012. – С. 43-44.
19. Кардиотоническая активность перспективных тиазилурацилов и тиазилбенимидазолов / С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев, Л.Ф. Хасанова // Инновации в современной фармакологии: материалы IV съезда фармакологов России. – Казань: Из-во Фолиум: М., 2012. – С.131.
20. Катаев, В.А. Тиазанбензимидазолы, тиаганимидазолы, тиазанурацилы – перспективные классы биологически активных веществ / В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова [и др.] // Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием. – Волгоград: Из-во Вестник ВолгГМУ: приложение ВолгГМУ, 2012. – С. 34-35.
21. Синтез и свойства продуктов взаимодействия тиазанурацила с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты / К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев / Техническая химия. От теории к практике: материалы III Международной конференции. – Пермь, 2012. – С. 234-236.
22. Мещерякова, С.А. Синтез и свойства солей 6-метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4-диона/ С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, З.В. Фазылова [и др.] / Успехи синтеза и комплексобразования: тезисы докладов Всероссийской научной конференции с меж-

- дународным участием. – М.: РУДН, 2012. – Ч. 1. Секция «Органическая химия». – С. 164.
23. Катаев, В.А. Разработка методов синтеза тиаган-, оксо-, диоксотиаганпроизводных пири-  
мидина, бензимидазола, имидазола/В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова [и  
др.]/Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2.  
– С. 201-209.
24. 6-Метил-1-(тиетан-3-ил)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов: пат.  
2485118 Рос. Федерация: МПК C07D409/04, A61P39/06, A61P9/00 / Катаев В.А., Мещеря-  
кова С.А., Мунасипова Д.А., Николаева К.В., Нургалиева Е.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова  
И.В., Кильдияров Ф.Х.; заявитель и патентообладатель государственное бюджетное обра-  
зовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государ-  
ственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Феде-  
рации. – № 2012118408/04; заявл. 03.05.2012; опубл. 20.06.2013. Бюл. № 17.
25. Мунасипова, Д.А. Исследование реакции взаимодействия 6-метилтиетанвилурацила и алкил-  
галогенидов/Д. А. Мунасипова, Л. В. Бадамова/Вестник Башкортостана государственного  
медицинского университета. – 2013. – № 1: приложение. – С. 1671-1673.
26. Мунасипова, Д.А. Синтез новых N-замещенных 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацила/Д.А. Му-  
насипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т.  
20, №1. – С. 11-13.
27. Мунасипова, Д.А. Исследование реакции окисления урацилов, содержащих тиагановый  
цикл/Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев//Новые направления в химии гете-  
роциклических соединений: тезисы докладов Третьей Международной научной конферен-  
ции. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. – С. 324.
28. 5-Гидрокси-6-метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, подавляющий генера-  
цию активных форм кислорода: пат. 2487129 Рос. Федерация: МПК C07D409/04,  
A61P39/06 / Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А., Николаева К.В., Нургалие-  
ва Е.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В., Катаев А.В., Хасанова Л.Ф.; заявитель и патен-  
тообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профес-  
сионального образования «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; заявл. 03.05.2012; опубл.  
10.07.2013. Бюл. № 19.
29. 6-Метил-1-(1-оксотиаган-3-ил)урацил, обладающий гипотензивной активностью: поло-  
жительное решение о выдаче патента Рос. Федерации по заявке № 2013143267/04(066569)  
от 24.09.2013: МПК C07D 409/04(2 006.01), A61K 31/506 (2006.01), A61P 9/02 (006.01)/  
Мещерякова С.А., Тюренков И.Н., Катаев В.А., Перфилова В.Н., Мунасипова Д.А., Боро-

- дин Д.Д., Фаттахова И.Я.; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
30. 6-Метил-5-морфолинометил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, проявляющий антиоксидантную активность: положительное решение о выдаче патента Рос. Федерации по заявке № 2013151255/04(079908) от 18.11.2013: МПК C07D4 03/14 (2006.01), A61K 31/506 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01), C07D4 09/14(2 006.01) A61K 31/5377 (2006.01), C07D4 13/14 (2006.01), A61K3 1/38 (2006.01)/Катаев В.А., Фархутдинов Р.Р., Мещерякова С.А., Петрова И.В., Мунасипова Д.А., Халиков Р.А.; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
  31. Петрова, И.В. Влияние вновь синтезированных производных урацила на образование активных форм кислорода / И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, Р.Р. Фархутдинов // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 82-83.
  32. Николаева, К.В. Реакционная способность новых производных тиеанилпиримидина/ К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова [и др.] // ОргХим-2013: тезисы докладов III Всероссийской конференции по органической химии. – Спб., 2013. – С. 207.
  33. Петрова, И.В. Антиоксидантные свойства производных пиримидина/И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, Р.Р. Фархутдинов//Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 64-67.
  34. Петрова, И.В. Биологические свойства новых производных урацила/И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, Р.Р. Фархутдинов//Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 163-165.
  35. Мещерякова, С.А. Аминометилирование 6-метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 434-436.
  36. Изучение гипотензивного действия нового илиденпроизводного (тиетанил-3)урацила/ Д.Д. Бородин, Д.А. Мунасипова, К.В. Николаева, И.Я. Фаттахова // Вестник ВолгГМУ. – 2014. Приложение: «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных

- средств»: материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием // С. 14-15.
37. Петрова, И.В. Спорт, оксидативный стресс, корреляция производных урацила / И.В. Петрова, Р.Р. Фархугдинов, В.А. Катаев, С.А. Мешерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, И.Я. Фаттахова // Спортивная медицина: наука и практика. – 2014. Приложение: тезисы докладов IV Всероссийского конгресса с международным участием «Медицина для спорта – 2014». – № 1. – С. 175-176.
38. Реакции окисления и изомерия титансодержащих гетероциклов / С.А. Мешерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова, И.Я. Фаттахова / Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, № 5. – С. 773-776.
39. Катаев, В.А. Синтез и гипотензивная активность производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих титановый цикл, с различной степенью окисления атома серы / В.А. Катаев, И.Н. Тюренков, С.А. Мешерякова, В.Н. Перфилова, Д.А. Мунасипова, Д.Д. Бородин // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 7. – С. 16-20.