

Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин, И. Л. Никитина, А. Ф. Мифтахова,  
Р. М. Шарафутдинов

## СИНТЕЗ И АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа.  
\* e-mail: khaliullin\_ufa@yahoo.com

Взаимодействием 8-бромзамещенных 7-(тиетанил-3)-, 7-(1-оксотиеганил-3)- и 7-(1,1-диоксотиеганил-3)-1-бутил-3-метилксантинов с пиперидином и морфолином с выходом 47 – 96 % получены 8-аминозамещенные 1-бутил-3-метилксантины, содержащие тиетановый цикл. Из 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинов реакцией с этилатом натрия синтезированы 8-аминозамещенные 1-бутил-3-метилксантины с выходом 85 – 98 %. Строение веществ установлено с помощью ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют антидепрессивную активность.

**Ключевые слова:** ксантины; тиетаны; антидепрессивная активность.

Используемые в медицине алкалоиды пуринового ряда (кофеин, теofilлин, теобромин), наряду с разнообразными видами активности, проявляют психотропное действие [1]. С целью поиска производных ксантина, влияющих на центральную нервную систему, нами осуществлен синтез новых 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих в положении 7 тиетановый цикл, и исследована их антидепрессивная активность.

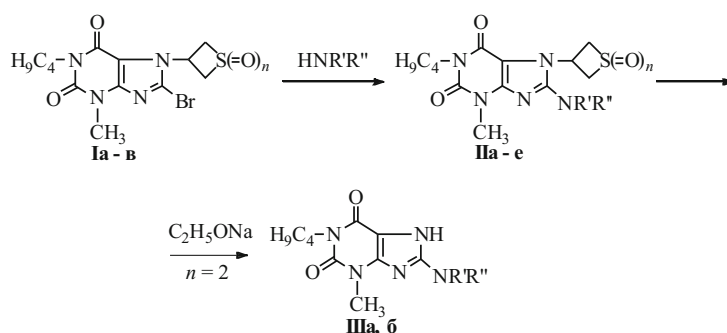
В качестве исходных соединений использованы 1-бутил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (**Ia – в**), синтезированные по методикам, описанным в работах [2 – 4].

8-Аминозамещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (**IIa, б**) получены кипячением 8-бром-7-(тиетанил-3)ксантина (**Ia**) с 3-кратным мольным избытком пиперидина или морфолина в среде этилового спирта в течение 5 ч. Аналогично из 8-бром-7-(1-оксотиеганил-3)ксантина (**Iб**) синтезированы 8-аминозамещенные 1-бутил-3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)ксантины (**IIв, г**), из 8-бром-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантина (**Iв**) — 8-аминозамещенные 1-бутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантины (**IIд, е**).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений **IIa – е** содержат характерные сигналы протонов тиетанового цикла, 1-бутильного заместителя, синглет метильной группы ксантина, сигналы протонов остатков аминов. В спектрах 8-пиперидиноксантинов **IIa, в, д** наблюдаются сигналы (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> протонов в интервале 1,5 – 1,8 м.д. и протонов N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> группы в интервале 3,1 – 3,2 м.д., сигналы (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> протонов перекрываются с сигналами метиленовых протонов 1-бутильного заместителя. Спектры 8-морфолиноксантинов **IIб, г, е** содержат сигналы протонов N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> групп в интервалах 3,1 – 3,2 и 3,8 – 3,9 м.д. соответственно.

ИК-спектры соединений **IIв, г** характеризуются наличием интенсивных полос поглощения валентных колебаний S=O связи в интервале 1055 – 1063 см<sup>-1</sup>, подтверждающих сохранение тиетаноксидного цикла. В спектрах соединений **IIд, е** присутствие полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей SO<sub>2</sub> группы в интервалах 1133 – 1138 и 1309 – 1320 см<sup>-1</sup> свидетельствует о сохранении тиетандиоксидного цикла.

При взаимодействии 8-аминозамещенных 7-(1,1-диоксотиеганил-3)ксантинов (**IIд, е**) с этилатом натрия



$n = 0$  (**Ia, IIa, б**),  $1$  (**Iб, IIв, г**),  $2$  (**Iв, IIд, е**);

$\text{NR}'\text{R}'' = \text{N}$  (пиперидин) (**IIa, в, д, IIIa**),  $\text{N}$  (морфолин) (**IIб, г, е, IIIб**)

при кипячении в течение 0,5 ч в среде этилового спирта в результате элиминирования тиетандиоксидного цикла [4] получены 8-аминозамещенные 1-бутил-3-метилксантины (**IIIa, б**), не содержащие в положении 7 тиетановый цикл.

Элиминирование тиетандиоксидного цикла подтверждается ЯМР  $^1\text{H}$  спектрами соединений **IIIa, б**, где отсутствуют характерные сигналы протонов 7-СН и 2 групп  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ , наблюдаются сигналы протонов 1-бутильного заместителя, метильной группы ксантина, сигналы протонов остатков аминов и слабополюсный синглет незамещенной 7-НН группы в интервале 11,43 – 11,70 м.д.

Таблица 1  
Влияние синтезированных соединений и препарата сравнения на показатели TST и FST

Соединение	TST		FST	
	иммобилизация, с		иммобилизация, с	ИД
Контроль	135,0 (145,0 – 107,0) $n = 13$		136,0 (164,0 – 128,0) $n = 14$	1,19 (1,55 – 0,93) $n = 14$
<b>IIa</b>	38,0* (91,0 – 21,0) $n = 7$		136,0 (145,0 – 126,0) $n = 6$	0,81* (0,85 – 0,72) $n = 6$
<b>IIIб</b>	131,0 (161,0 – 92,0) $n = 6$		133,0 (145,0 – 118,0) $n = 6$	0,85 (1,21 – 0,65) $n = 7$
<b>IIв</b>	123,0 (167,0 – 28,0) $n = 7$		85,0* (125,0 – 75,0) $n = 6$	0,91 (1,18 – 0,81) $n = 7$
<b>IIIг</b>	90,0 (173,0 – 71,0) $n = 7$		112,0* (119,0 – 84,0) $n = 7$	1,04 (1,5 – 0,9) $n = 7$
<b>IIд</b>	152,0 (156,0 – 148,0) $n = 5$		138,5 (146,0 – 118,0) $n = 6$	0,79* (0,94 – 0,73) $n = 6$
<b>IIе</b>	168,0 (200,0 – 96,0) $n = 7$		156,0 (195,0 – 151,0) $n = 7$	0,88 (1,12 – 0,6) $n = 7$
<b>IIIa</b>	95,0 (141,0 – 55,0) $n = 7$		137,0 (142,0 – 134,0) $n = 6$	0,9* (0,97 – 0,71) $n = 7$
<b>IIIб</b>	160,5* (164,0 – 148,0) $n = 4$		109,0 (184,0 – 24,0) $n = 6$	0,91 (1,11 – 0,7) $n = 6$
H-критерий Краскела — Уоллиса	H (8, N = 63) = 18,161 $p = 0,020$		H (8, N = 64) = 22,366 $p = 0,004$	H (8, N = 67) = 15,037 $p = 0,058$
Контроль	159,5 (189,5 – 143,0) $n = 12$		130,0 (142,5 – 100,5) $n = 8$	1,08 (1,11 – 0,86) $n = 7$
Флуоксетин	60,0 (121,0 – 40,0) $n = 5$		61,0* (87 – 30,5) $n = 8$	0,54* (0,69 – 0,45) $n = 8$
H-критерий Краскела — Уоллиса	H (1, N = 17) = 3,211 $p = 0,073$		H (1, N = 16) = 8,040 $p = 0,004$	H (1, N = 15) = 8,385 $p = 0,003$

\* Различия достоверны в сравнении с контролем ( $p < 0,05$  для U-критерия Манна — Уитни). Изучаемые соединения вводили в минимально активной дозе 2 мг/кг; приведены данные 2 серий экспериментов (1 серия — исследование антидепрессивной активности соединений **IIa – IIIб**; 2 серия — исследование антидепрессивной активности флуоксетина), достоверных различий между медианами контрольных групп 2 серий не выявлено ( $p > 0,05$  для U-критерия Манна — Уитни).

ИК-спектры соединений **IIIa, б** имеют широкие полосы валентных колебаний связи 7-НН группы при 3050 – 3300  $\text{см}^{-1}$ , характерные полосы поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей  $\text{SO}_2$  группы отсутствуют, что подтверждает структуру 7-незамещенных производных.

Проведенный скрининг синтезированных соединений выявил, что антидепрессивно-подобное действие разной степени выраженности оказывали соединения **IIa, в – д, IIIa**. В тесте подвешивания за хвост (TST) только соединение **IIa** достоверно снижало общую длительность иммобилизации (ДИМ) на 72 % ( $p = 0,004$ ) по сравнению с контрольными значениями, превосходя по выраженности флуоксетин, который вызывал лишь тенденцию к уменьшению показателя на 62,4 % ( $p = 0,132$ ). В тесте принудительного плавления (FST) статистически значимо снижали ДИМ соединения **IIв, г** на 37,5 % ( $p = 0,010$ ) и 18 % ( $p = 0,027$ ) соответственно. Индекс депрессивности (ИД) достоверно уменьшался в группах животных, получавших соединения **IIa, д, IIIa** на 33 % ( $p = 0,014$ ), 42 % ( $p = 0,016$ ) и 25 % ( $p = 0,040$ ) соответственно. Статистически значимое снижение одновременно ДИМ и ИД зарегистрировано только в группе животных, получавших флуоксетин, на 53 и 50 % соответственно. Соединения **IIе, IIIб** совсем не проявляли антидепрессивных свойств, более того, соединение **IIIб** достоверно повышал ДИМ в TST на 19 % ( $p = 0,017$ ) по сравнению с контролем (табл. 1).

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что способность проявлять антидепрессивные свойства в ряду 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, вероятно, прямо не связана с наличием тиетанового / оксоетиетанового / диоксоетиетанового циклов, хотя их наличие сказывается на степени выраженности антидепрессивного эффекта. Так, соединения **IIIa** схоже по активности с соединением **IIa**, оба вещества достоверно снижают ИД, не изменяют ДИМ FST и снижают ДИМ TST: **IIa** — достоверно на 72 %, **IIIa** — на уровне четкой тенденции (на 30 %). В то же время наиболее выраженную активность из всех 8 синтезированных соединений проявляет соединение **IIa**, содержащее тиетановый цикл, тогда как соединения **IIв** (оксоетиетановый) и **IIд** (диоксоетиетановый цикл) уступают соединению **IIa**, однако, оказывают антидепрессивный эффект, хотя бы по одному из регистрируемых показателей (ДИМ FST — **IIв**; ИД — **IIд**). Замена пиперидина в положении 8 на морфолин приводит к снижению антидепрессивной активности в парах **IIa – IIб**; **IIд – IIе**; **IIa – IIб**; **IIIa – IIIб** (достоверные изменения показателя — маркера антидепрессивного эффекта становятся статистически незначимыми) и в паре **IIв – IIг** наблюдается уменьшение выраженности антидепрессивного действия. Учитывая вышеизложенное, было интересно выяснить, влияет ли тиетановый цикл в положении 7 на токсичность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, поэтому у пары соединений **IIa – IIIa** была определена острая токсичность. Обнаружено, что  $\text{LD}_{50}$  при внутривенно-

шинном введении обоих веществ позволяет отнести их к IV классу опасности (мало токсичных соединений) [5]. Флуоксетин при аналогичном пути введения является умеренно токсичным веществом (III класс опасности) (табл. 2).

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений в таблетках с бромидом калия сняты на приборе “Инфралом ФТ-02”. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц. В качестве растворителя использован дейтерированный хлороформ, в качестве внутреннего стандарта — сигналы растворителя.

Температуру плавления синтезированных соединений определяли на приборе SMP-30. Индивидуальность соединений определяли методом ТСХ на пластинках “Silufol” в системе бутиловый спирт — уксусная кислота — вода (объемное соотношение 4:1:2). Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

**1-Бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)-8-пиперидиноксантин (IIa).** Раствор 1,87 г (5 ммоль) **Ia** и 1,27 г (15 ммоль) пиперидина в 40 мл этилового спирта кипятят в течение 5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этиловым спиртом, водой, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1609, 1648, 1653, 1698 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,95 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 – 1,48 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,60 – 1,82 (м, 8H,  $\text{CH}_2$  и  $(\text{CH}_2)_3$ ); 3,09 – 3,16 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,22 – 3,30 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,52 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 4,01 – 4,10 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,32 – 4,41 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,40 – 5,55 (м, 1H, 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)-ксантин (IIб).** Получают аналогично соединению **IIa** с использованием 1,30 г (15 ммоль) морфолина. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1606, 1648, 1653, 1695 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,94 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 – 1,46 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,58 – 1,70 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,15 – 3,20 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,20 – 3,27 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,51 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,84 – 3,89 (м, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 4,01 – 4,08 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,32 – 4,40 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,45 – 5,59 (м, 1H, 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-пиперидино-7-(1-оксоетиетанил-3)ксантин (IIв).** Получают аналогично соединению

нию **IIa** из **Iб**. Охлаждают, упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 40 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1063 (S=O), 1612, 1654, 1690 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,94 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 – 1,44 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,56 – 1,78 (м, 8H,  $\text{CH}_2$  и  $(\text{CH}_2)_3$ ); 3,10 – 3,16 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,34 – 3,43 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,51 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,94 – 4,02 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,21 – 4,32 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,99 – 6,12 (м, 1H, 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-морфолино-7-(1-оксоетиетанил-3)-ксантин (IIг).** Получают аналогично соединению **IIa** из **Iб** с использованием 1,30 г (15 ммоль) морфолина. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1055 (S=O), 1605, 1650, 1693 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,93 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,30 – 1,43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,52 – 1,66 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,13 – 3,21 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,32 – 3,42 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,51 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,81 – 3,88 (м, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,93 – 4,01 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,22 – 4,33 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 6,06 – 6,21 (м, 1H, 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-пиперидино-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)ксантин (IIд).** Получают аналогично соединению **IIa** из **Iв**. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1133, 1309 ( $\text{SO}_2$  вал.), 1611, 1655, 1694 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,95 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 – 1,46 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,57 – 1,81 (м, 8H,  $\text{CH}_2$  и  $(\text{CH}_2)_3$ ); 3,11 – 3,19 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,53 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 4,00 – 4,08 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,25 – 4,35 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,06 – 5,26 (м, 3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  и 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-морфолино-7-(1,1-диоксоетиетанил-3)ксантин (IIе).** Получают аналогично соединению **IIa** из **Iв** с использованием 1,30 г (15 ммоль) морфолина. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1138, 1320 ( $\text{SO}_2$  вал.), 1613, 1662, 1699 (C=C, C=N, C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,92 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,29 – 1,42 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,55 – 1,66 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,15 – 3,24 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,52 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,83 – 3,91 (м, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,97 – 4,06 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 4,25 – 4,39 (м, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,12 – 5,27 (м, 3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  и 7-CH).

**1-Бутил-3-метил-8-пиперидиноксантин (IIIa).** В 20 мл абсолютного этилового спирта растворяют 0,07 г (3 ммоль) металлического натрия. В полученный раствор добавляют 1,00 г (2,5 ммоль) соединения **IIд** и кипятят в течение 0,5 ч. Охлаждают, упаривают в вакууме, остаток растворяют в 20 мл воды, нейтрали-

Таблица 2  
Острая токсичность синтезированных соединений и препарата сравнения

Соединение	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Класс/Степень токсичности
<b>IIa</b>	840	IV/Мало токсичное соединение
<b>IIIa</b>	840	IV/Мало токсичное соединение
Флуоксетин	87	III/Умеренно токсичное соединение

Таблица 3

### Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	R <sub>f</sub>	Брутто-формула
<b>IIa</b>	87	112 – 114	0,77	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S
<b>IIб</b>	96	169 – 171	0,71	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IIв</b>	78	162 – 164	0,72	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IIг</b>	47	192 – 194	0,62	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
<b>IIд</b>	78	191 – 193	0,69	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
<b>IIе</b>	90	203 – 205	0,70	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S
<b>IIIa</b>	85	231 – 233	0,81	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
<b>IIIб</b>	98	263 – 265	0,72	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>

зуют разведенной хлористоводородной кислотой до рН 3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\max}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1622, 1653, 1701 (C=C, C=N, C=O), 3050–3300 (N-H вал.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,94 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,29–1,43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,57–1,72 (м, 8H,  $\text{CH}_2$  и  $(\text{CH}_2)_3$ ); 3,55 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,61–3,68 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,94–4,02 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 11,43 (с, 1H, 7-H).

**1-Бутил-3-метил-8-морфолинноксантин (ШБ).** Получают аналогично соединению **Ша** из соединения **Пе**. ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\max}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620, 1651, 1703 (C=C, C=N, C=O), 3050–3230 (N-H вал.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,95 (т, 3H, J 7,3 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1,29–1,43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,54–1,68 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,66–3,75 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,55 (с, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,77–3,86 (м, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,89–3,98 (м, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ); 11,70 (с, 1H, 7-H).

#### Экспериментальная биологическая часть

Эксперименты выполнены на белых неинбредных мышках-самцах массой 20–22 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Синтезированные соединения исследовали в тесте подвешивания за хвост (TST) [6] и тесте принудительного плавания (FST) [7, 8], которые рекомендованы для проведения скрининговых исследований в рамках оценки первичной биологической активности антидепрессивных веществ [9]. В обоих тестах оценивали общую длительность иммобилизации (ДИМ), а в FST дополнительно рассчитывали ИД — биоритмологический показатель, рассчитываемый как отношение числа коротких периодов иммобилизации к количеству периодов активного плавания [10]. Соединения вводили однократно внутривентриально в дозе 2 мг/кг (минимально активная доза, определена в отдельной серии экспериментов) за 30 мин до тестов. Флуоксетин (Флуоксетин — Ланнахер, капсулы по 0,02, Lannacher Heilmittel, Австрия; препарат сравнения; содержимое капсулы суспендировали с Твин-80) вводили за 30 мин до эксперимента в оптимально эффективной для животных дозе

10 мг/кг внутривентриально однократно. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество изотонического раствора натрия хлорида с Твин-80. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ “Statistics 7.0”, для описания вариационных рядов применяли медиану (Me), 25 и 75 % процентиля (Per). Для сравнения групп рассчитывали *H*-критерий Краскела — Уоллиса и *U*-критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости для статистических критериев принимали равным 0,05 [11]. Острую токсичность ( $\text{LD}_{50}$ ) определяли на половозрелых неинбредных мышках-самцах по методу Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации Прозоровского В. Б. [12]. Соединения суспендировали с Твин-80 *ex tempore* и вводили однократно внутривентриально. Наблюдение за животными и учет их гибели проводили в течение 14 сут.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные препараты*, Т. 1, Новая волна, Москва (2001).
2. Ю. В. Филипенко, Ф. А. Халиуллин, *Мед. вестник Башкортостана*, **4**(1), 209–211 (2006).
3. Р. М. Шарафутдинов, Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин, *Башкирский хим. ж.*, **18**(1), 131–132 (2011).
4. Ф. А. Халиуллин, Ю. В. Шабалина, Р. М. Шарафутдинов, *Ж. орган. химии*, **46**(5), 698–701 (2010).
5. К. К. Сидоров, *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Медицина, Москва (1973), сс. 47–51.
6. R. D. Porsolt, M. L. Pichon, and M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730–732 (1977).
7. L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **85**(3), 367–370 (1985).
8. Е. В. Щетинин, В. А. Батулин, Э. Б. Арушанян и др., *Ж. высш. нервной деятельности*, **5**, 958–964 (1989).
9. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 213, 271–272.
10. *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170*, Р. А. Габидуллин, О. А. Иванова, И. Л. Никитина и др., Москва (2008).
11. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).
12. В. Б. Прозоровский, *Фармакол. и токсикол.*, **1**, 115–119 (1962).

Поступила 07.10.15

## SYNTHESIS AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF 8-AMINO-SUBSTITUTED 1-BUTYL-3-METHYLXANTHINES CONTAINING THIETANE RING

Yu. V. Shabalina, F. A. Khaliullin\*, I. L. Nikitina, A. F. Miftakhova, and R. M. Sharafutdinov

Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450008 Russia

\* e-mail: khaliullin ufa@yahoo.com

A series of 8-amino-substituted 1-butyl-3-methylxanthines containing thietanyl ring were obtained with 47–96% yields by the interaction of 7-(thietanyl-3)-, 7-(1-oxothietanyl-3)-, and 7-(1,1-dioxothietanyl-3)-8-bromo-1-butyl-3-methylxanthines with piperidine and morpholine. Then, 8-amino-substituted 1-butyl-3-methylxanthines were synthesized with 85–98% yield by the reaction of 8-amino-substituted 1-butyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthines with sodium ethylate. Structures of the synthesized compounds were confirmed by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. Tests showed that the synthesized compounds exhibited antidepressant activity.

**Keywords:** xanthines; thietanes; anti-depressant activity.