

На правах рукописи



ФАТТАХОВА ИЛЬЗИРА ЯМИЛЕВНА

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЦЕТАМИДНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛПИРИМИДИН-2,4(1*H*,3*H*)-ДИОНА,
СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа – 2016

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

Научный руководитель: кандидат фармацевтических наук, доцент
Мещерякова Светлана Алексеевна

Официальные оппоненты: **Ибрагимов Асхат Габдрахманович**
доктор химических наук, профессор
ФГБУН Институт нефтехимии и катализа РАН,
заведующий лабораторией гетероатомных
соединений

Гимадиева Альфия Раисовна

кандидат химических наук, старший научный
сотрудник, ФГБУН Уфимский институт химии
РАН, старший научный сотрудник лаборатории
фармакофорных циклических систем

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
университет»

Защита диссертации состоится «25» марта 2016 года в 14:00 на заседании
диссертационного совета Д212.289.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский
государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062,
Республика Башкортостан, г.Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский
государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Сыркин Алик Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования. Создание новых высокоэффективных отечественных лекарственных средств путем модификации природных и синтетических соединений с широким спектром биологической активности является приоритетным направлением органической и медицинской химии. Среди обширных классов органических соединений особое место занимают гетероциклические соединения, в частности пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.

Пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовый фрагмент является составной частью важных в физиологическом отношении соединений (нуклеотидов, витаминов, коферментов), играющих существенную роль в процессах жизнедеятельности организма, а также является структурной основой лекарственных средств широко применяемых в медицине в качестве препаратов, проявляющих противоопухолевую (фторурацил, фторафур), противовирусную (зидовудин, иодуксидин, фосфазид), регенерирующую и противовоспалительную (6-метилурацил), гипотензивную (урапидил) активности и многие другие.

Несмотря на множество исследований по разработке методов синтеза и изучению биологической активности *N*-производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов ненуклеозидной природы, синтезу *N*-гетерилзамещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов посвящено незначительное количество публикаций. В литературе встречаются сообщения о синтезе (тиетан-2-ил)производных тимина. В Башкирском государственном медицинском университете были исследованы реакции производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 2-хлорметилтиираном и изучены некоторые химические (реакции аминометилирования, алкилирования и окисления), а также биологические свойства продуктов *N*-тиетанилирования.

Однако до настоящего момента тиетансодержащие пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы остаются не до конца исследованными соединениями, синтетический потенциал которых не исчерпан и представляет интерес для дальнейших исследований.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» № государственной регистрации 01200707996.

Целью данной работы является разработка эффективных методов синтеза *N*-ацетамидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотиетановые циклы, изучение их биологических свойств и создание на их основе высокоэффективных биологически активных веществ.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтез *N*¹-(аминооксоэтил)- и *N*¹-ацетанилидпроизводных 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов на основе алкилирования 2-хлорацетамидами и 2-хлорацетанилидами.

2. Получение гидразонов путем взаимодействия *N*-(4-ацетилфенил)ацетамидных производных 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с гидразином и его производными.

3. Установление структуры и возможных изомеров *N*-ацетанилидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотиетановые циклы, и гидразонов с применением современных физико-химических методов анализа (РСА, двумерная спектроскопия ЯМР).

4. Проведение биологического скрининга впервые синтезированных *N*-ацетамидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотиетановые циклы, и установление некоторых закономерностей «структура-активность».

Научная новизна. Впервые осуществлен синтез *N*¹-(аминооксоэтил)- и *N*¹-ацетанилидпроизводных 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов в реакциях алкилирования с 2-хлорацетамидами и 2-хлорацетанилидами.

Установлено, что синтезированные тиетанилпиримидиндионы, содержащие *N*-(4-ацетилфенил)ацетамидный заместитель, вступают в реакции конденсации с гидразином и его производными с образованием соответствующих гидразонов только в присутствии каталитических количеств кислот.

Показана устойчивость тиетанового, оксо- и диоксотиетановых циклов в реакциях алкилирования и конденсации. Доказано, что при взаимодействии 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 2-хлорметилтиираном тиетанилирование идет по положению *N*³ пиримидинового цикла. Выявлено, что

оксотетаносодержащие производные существуют в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием *цис*-изомера.

Впервые показано, что полученные N^1 -ацетанилидные производные 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотетановые циклы, существуют в одной пространственной форме *Z*-конформера в твердой фазе, а в растворе ДМСО либо в форме *Z*-конформера, либо в смеси у *E*- и *Z*-конформеров в зависимости от строения анилидного фрагмента. Показано, что гидразоны существуют в одной пространственной форме $E'_{C=N}, Z_{N-C=O}$ -изомера.

Установлено, что антимикробная, противогрибковая и антиоксидантная активности зависят от строения ацетанилидного фрагмента, а психотропная активность зависит от степени окисления серы в тиетановом цикле.

Практическая значимость. Разработаны эффективные способы синтеза *N*-ацетамидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотетановые циклы, и гидразонов на основе 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, содержащих *N*-(4-ацетилфенил)ацетамидный заместитель.

Предложен технологический способ синтеза 2-хлорацетамидов, заключающийся в ацилировании вторичных алициклических аминов 2-хлорацетилхлоридом и позволяющий получить 2-хлорацетамиды в кристаллическом виде с высокой степенью чистоты без дополнительной очистки.

Показана возможность использования метода двумерной спектроскопии NOESY и ROESY для установления пространственных форм ацетанилидов и гидразонов.

По результатам биологических испытаний среди впервые синтезированных соединений выявлены вещества с выраженными психотропной, антиоксидантной, антимикробной, противогрибковой активностями; а также цитотоксичностью в отношении клеток опухолевого происхождения (HerG2).

Результаты научных исследования внедрены в учебный процесс кафедры общей химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России в дисциплины по выбору «Теоретические основы методов исследования строения химических соединений» и «Углубленный курс органической химии» при проведении

практических занятий со студентами 1-2 курсов специальности 33.05.01 «Фармация».

Разработан лабораторный регламент на способ синтеза *N*-(4-ацетилфенил)-2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамида (ЛР 01963597–09.01–15) – перспективного синтона в органическом синтезе.

Методология и методы решения поставленных задач.

Методологическую основу исследования составили работы зарубежных и российских ученых в области синтеза и исследования биологической активности производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Для решения поставленных задач были использованы современные методы и приёмы синтетической химии. Структуры соединений доказаны комплексным использованием спектральных методов – ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N, 2D ЯМР, рентгеноструктурного анализа.

Достоверность представленных результатов обеспечивалась определенным набором физико-химических и биологических методов исследования. Структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами. Результаты биологического исследования получены на достаточно большом количестве повторений. Все результаты обработаны методом математической статистики и являются достоверными.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены и обсуждены на IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2013), первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013), четырнадцатой Всеукраинской конференции с международным участием студентов и аспирантов «Современные проблемы химии» (Киев, 2013), III Всероссийской конференции по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), VI молодежной конференции ИОХ РАН посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН (Москва, 2014), IV Всероссийской научной молодежной школо-конференции «Химия под знаком Сигма: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2014), XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология»

(Томск, 2014), XVII молодежной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2014), третьей Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 19 работ, в том числе 1 патент РФ, 12 статей (из них 3 в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России) и 6 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, оценка биологической активности), выводов и списка литературы, включающего 153 источника отечественных и зарубежных работ. Общий объем диссертации составляет 156 страниц машинописного текста, содержит 10 таблиц, 29 рисунков, 68 схем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных соединений

В качестве исходных соединений использованы 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**2**), синтезированный по известной методике в результате тиран-тиетановой перегруппировки в присутствии эквимольного количества КОН в водной среде, а также 6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**3**) и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**4**), полученные окислением 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**2**) пероксидом водорода.

2-Хлорацетамиды **6-10** с выходами 55-79% получены по разработанной нами методике. В литературе описан ряд способов получения 2-хлорацетамидов, которые выделены в виде маслообразных соединений. Так, 1-(4-морфолин-4-ил)-2-хлорэтанон (**9**) получен при взаимодействии эквимольных количеств хлорацетилхлорида и морфолина в ТГФ в присутствии K_2CO_3 . 2-Хлорацетамиды **6-8** получены кипячением эквимольных количеств реагентов в диоксане без добавления основного компонента.

Разработанная нами методика позволяет получать соединения в виде кристаллических веществ с характерными температурами плавления без дополнительной очистки.

Синтез 2-хлорацетамидов **6-10** осуществлен взаимодействием

хлорацетилхлорида с двукратным избытком амина в среде ацетона при температуре 0-2°C. Экстрагирование целевых продуктов проводили этилацетатом (схема 1).

В ЯМР ^1H -спектрах соединений **7**, **8**, **10** наблюдаются сигналы протонов остова соответствующих аминов и метиленовых протонов фрагмента уксусной кислоты в виде синглета в характерных областях.

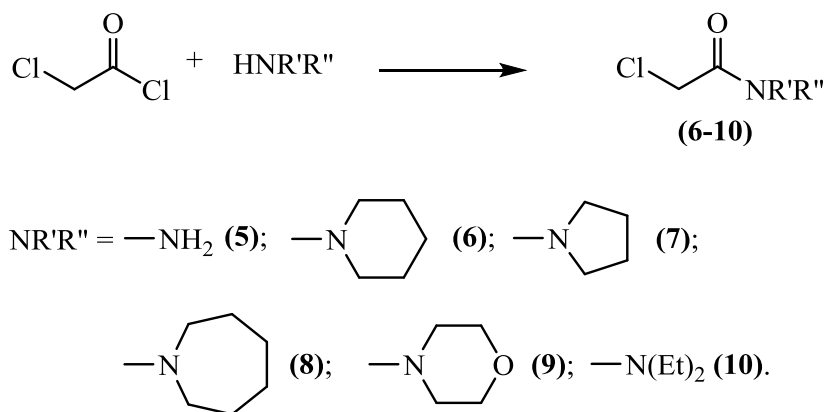


Схема 1

2-Хлорацетанилиды **11-19** синтезированы ацилированием хлорацетилхлоридом анилинов различного строения по известным методикам.

2. Синтез N^1 -(аминооксоэтил)производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотииетановые циклы

Одним из способов синтеза производных ацетамидов является алкилирование различных нуклеофилов 2-хлорацетамидами.

Нами впервые исследовано взаимодействие 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотииетановые циклы, с 2-хлорацетамидами и определены оптимальные условия алкилирования.

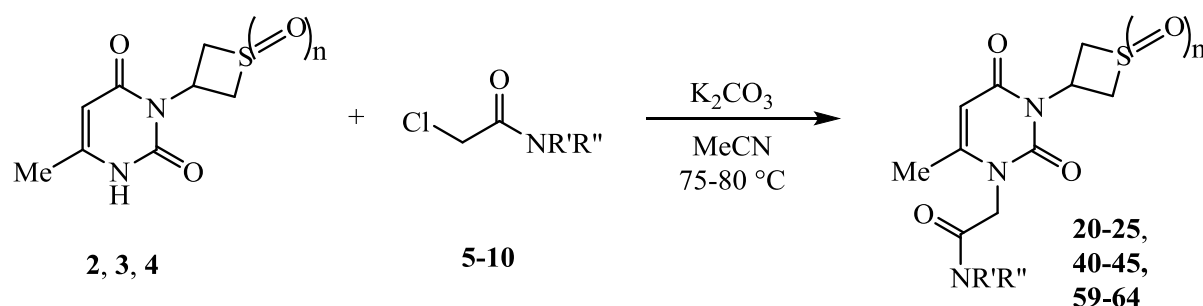
Алкилирование в среде абсолютного этанола в присутствии этилата натрия при эквимольных соотношениях реагентов приводит к образованию соответствующих N^1 -(аминооксоэтил)производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с выходами 37-51 %, тогда как при кипячении в ацетоне в присутствии K_2CO_3 выход целевых продуктов алкилирования увеличивается до 43-59% (таблица 1). При изучении влияния полярных растворителей на протекание реакции в присутствии K_2CO_3 установлено, что замена ацетона на безводный ацетонитрил или ДМФА, имеющих более высокую диэлектрическую проницаемость, приводит к увеличению выхода N^1 -

(аминооксоэтил)производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов (таблица 1). Однако алкилирование в ДМФА сопровождалось смолообразованием, что усложняло извлечение целевых продуктов и снижало их выход.

Таблица 1 – Алкилирование 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, содержащих тиетановый, оксо- и диоксоетиетановые циклы.

Основание	Растворитель	Мольное соотношение реагентов [(2-4):(5-10):(основание)]	Время синтеза, ч	Выходы продуктов (20-25), %
EtONa	Этанол	1:1,1:1,1	7	37-51
K ₂ CO ₃	Ацетон	1:1,2:1,5	7	43-59
K ₂ CO ₃	ДМФА	1:1,2:1,5	7	56-69
K ₂ CO ₃	Ацетонитрил	1:1,2:1,5	7	75-96

На основании проведенных исследований определены оптимальное соотношение реагентов и основного компонента – K₂CO₃, которое составило 1:1,2:1,5, а также время проведения синтеза – 7 часов (схема 2).



$n = 0$ (2, 20-25); 1 (3, 40-45); 2 (4, 59-64)

NR'R'' = –NH₂ (5, 20, 40, 59); –N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (6, 21, 41, 60); –N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (7, 22, 42, 61);

–N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ (8, 23, 43, 62); –N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ O (9, 24, 44, 63); –N(Et)₂ (10, 25, 45, 64).

Схема 2

Строение полученных соединений **20-25**, **40-45**, **59-64** доказано ИК, ЯМР ¹H-, ¹³C- и ¹⁵N-спектроскопией. Полное отнесение сигналов протонов, атомов углерода и азота соединений сделано на основании методов двумерной спектроскопии COSY, HSQC, HMBC.

Образование соответствующих N¹-(аминооксоэтил)производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов доказывает отсутствие уширенного синглета NH-группы при 11,11 м.д., характерного для незамещенных урацилов. Регистрируются сигналы метиленовых протонов ацетамидного фрагмента и

протонов остовов соответствующих аминов. Также наблюдаются сигналы протонов метильной группы и протона при углероде С⁵ пиримидинового цикла. Сохранение тиетанового и диоксотиетанового циклов подтверждается наличием двух псевдотриплетов, принадлежащих метиленовым протонам [2 S(CH)₂], и мультиплета, принадлежащего метиновому протону (NCH), в характерных областях. Особенностью структуры N¹-(аминооксоэтил)производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих оксотиетановый цикл, является характерное проявление *цис-транс*-изомерии относительно связи S=O, что следует из удвоения сигналов протонов оксотиетанового цикла. В спектре регистрируются сигналы протонов фрагментов S(CH)₂ в виде мультиплетов при 3,39-3,70 м.д. (*цис*-изомер), 3,87-3,96 м.д. (*цис*- и *транс*-изомеры) и 4,10-4,17 м.д. (*транс*-изомер). Сигналы протона фрагмента NCH наблюдаются в областях 5,19-5,26 м.д. (*транс*-изомер) и 6,20-6,32 м.д. (*цис*-изомер). Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров вычислено по интегральным интенсивностям и составляет примерно 8:1, с преобладанием *цис*-изомера.

Комплексное использование методик DEPT-90- и DEPT-135-редактирования и методов двумерной гетероядерной ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C НМВС спектроскопии позволили полностью отнести сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C соединений **24**, **41**, **61** и **62**. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **23**, **24**, **42**, **59**, **61**, **62** в DMSO-*d*₆ образование соответствующих N¹-(аминооксоэтил)производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов доказывает наличие сигналов атомов углерода фрагмента CH₂CO остатка уксусной кислоты при 45,53-45,69 м.д. (CH₂) и 163,90-165,49 м.д. (C=O), а также сигналов атомов углерода соответствующих аминов, проявляющихся в характерных областях. Сигналы атомов углерода тиетанового цикла фрагмента S(CH₂)₂ регистрируются при 31,35-31,79 м.д. и фрагмента NCH – при 46,86-47,65 м.д. Сигналы атомов углерода диоксотиетанового цикла смещены в сравнении с сигналами тиетанового цикла и проявляются при 31,65-31,86 м.д. (NCH) и при 66,86-67,03 м.д. [S(CH₂)₂]. Подтверждением сохранения оксотиетанового цикла служит характерное удвоение сигналов атомов углерода фрагмента S(CH₂)₂ при 54,30 (*цис*-) и 56,04 (*транс*-) м.д. и фрагмента NCH при 35,19 (*транс*-) и 43,95 (*цис*-) м.д.

В проекциях F1 со шкалой ¹⁵N в спектрах ¹H-¹⁵N НМВС соединений **24**, **41**, **61** и **62** проявляются сигналы атомов азота, принадлежащих пиримидиновому циклу и остаткам соответствующих аминов (рисунок 1).

Отнесение сигнала атома азота в положении 1 пиримидинового цикла сделано на основании наличия корреляционных пиков между сигналами протонов CH_2CO группы, метильной группы и протоном при углероде в положении 5 с сигналом атома азота с δ_{N} 135,99 м.д. Сигнал атома азота с δ_{N} 156,99 м.д. в положении 3 отнесен по наличию кросс-пика между сигналами протона при углероде в положении 5 пиримидинового цикла и протонами фрагмента $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ диоксотетанового цикла. Сигнал атома азота остатка азепана с δ_{N} 121,27 м.д. отнесен по наличию корреляций с сигналами метиленовых протонов азепанового цикла (рисунок 1).

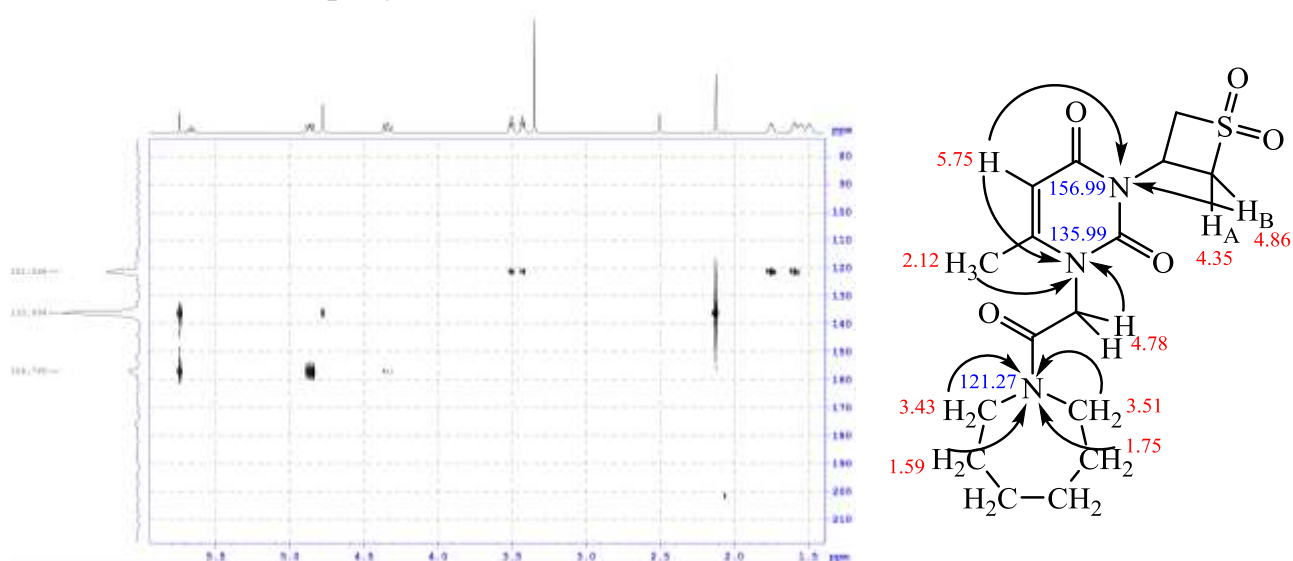


Рисунок 1. Спектр ^1H - ^{15}N НМВС и схема корреляций соединения **62**

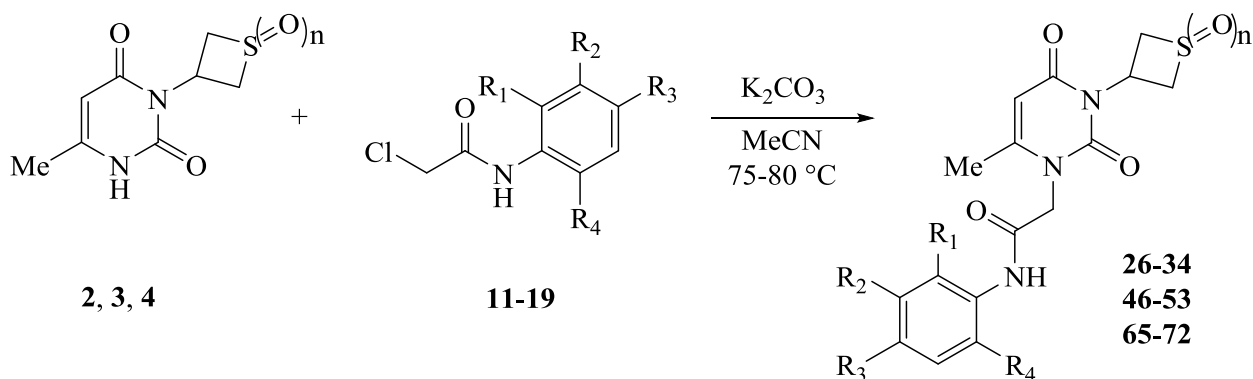
ИК-спектры N^1 -(аминооксоэтил)производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона содержат интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$ в характерных областях. В спектрах соединений, содержащих оксотетановый цикл, наблюдаются валентные колебания связей $\text{S}=\text{O}$ в интервале $1048\text{--}1062\text{ см}^{-1}$. В спектрах соединений, содержащих диоксотетановый цикл, наблюдаются интенсивные полосы поглощений, обусловленные симметричными и асимметричными валентными колебаниями связей $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ в области $1128\text{--}1153$ и $1311\text{--}1315\text{ см}^{-1}$, соответственно. Для соединений **20**, **40** и **59** характерны также полосы поглощения валентных колебаний связей $\text{N}-\text{H}$ аминогруппы.

2. Синтез N^1 -ацетанилидпроизводных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тетановый, оксо- и диоксотетановые циклы

Разработанная методика получения N^1 -(аминооксоэтил)производных была применена нами для синтеза N^1 -ацетанилидпроизводных 6-

метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотииетановые циклы.

*N*¹-Ацетанилидпроизводные 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащие тиетановый, оксо- и диоксотииетановые циклы, с выходами 82-96% получены при кипячении соединений **2**, **3**, **4** с 2-хлорацетанилидами **11-19** в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия в ацетонитриле в течение 7 часов (схема 3).



$n = 0$ (**2**, **26-34**); 1 (**3**, **46-53**); 2 (**4**, **65-72**)

$R_1=R_2=R_3=R_4=H$ (**11**, **26**, **46**, **65**); $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=Me$ (**12**, **27**, **47**, **66**); $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=Me$ (**13**, **28**, **48**, **67**); $R_1=Me$, $R_2=R_3=R_4=H$ (**14**, **29**, **49**, **68**); $R_1=R_3=Me$, $R_2=R_4=H$ (**15**, **30**, **50**, **69**); $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=COOEt$ (**16**, **31**, **51**, **70**); $R_1=R_4=Cl$, $R_2=R_3=H$ (**17**, **32**, **52**, **71**); $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=COMe$ (**18**, **33**, **53**, **72**); $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=SO_2NH_2$ (**19**, **34**).

Схема 3

Строение полученных *N*¹-ацетанилидпроизводных подтверждено рентгеноструктурным анализом, ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C- и ¹⁵N-спектроскопией.

РСА подтверждает образование *N*¹-ацетанилидных производных и сохранение тиетанового цикла в реакциях алкилирования, а также то, что *N*-(2,4-дихлорфенил)-2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид (**32**) в кристалле существует в одной амидной *Z*-форме (рисунок 2).

Как известно, амиды за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи могут существовать в виде двух плоских *E,Z*-конформаций. Нами установлено, что конформационное равновесие зависит от строения ариламинов в ацетамидсоставляющей *N*¹-ацетанилидпроизводных.

В ЯМР ¹H спектрах большинства соединений содержится один набор резонансных сигналов, что свидетельствует о существовании их в растворе ДМСО-*d*₆ в одной пространственной форме.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **26**, **32**, **33**, **46**, **49**, **50**, **53**, **65**, **67**, **69**, **70**, **72**

регистрируются сигналы протонов остатка уксусной кислоты в интервале 4,66-4,76 м.д. с интенсивностью 2H в виде синглета, химические сдвиги протонов бензольного кольца в характерных областях и уширенный синглет с интенсивностью 1H в области 9,74-10,76 м.д., отнесенный к NH-группе амидной связи, что подтверждает образование соответствующих N^1 -ацетанилидпроизводных.

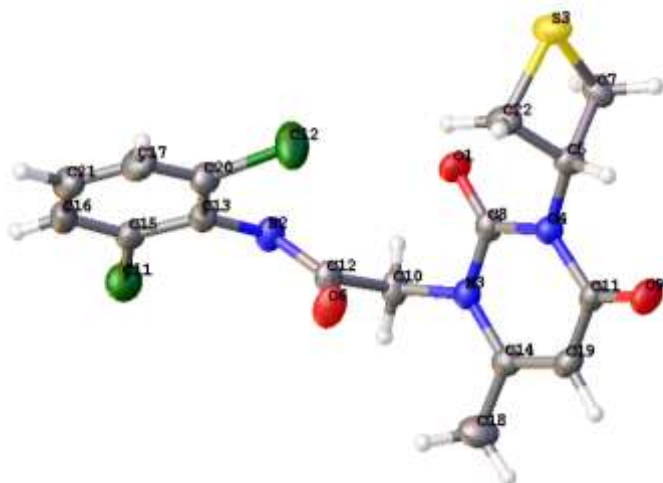


Рисунок 2. Структура соединения **32** в кристалле, по данным РСА

Пространственная форма N^1 -ацетанилидов **29** и **33** в $DMSO-d_6$ установлена по 2D корреляционным спектрам ROESY. Поскольку протон при амидном азоте близок в пространстве с метиленовыми протонами ацетогруппы, то наличие ЯЭО-корреляции между ними дает возможность утверждать, что полученные N -ацетанилиды имеют структуру Z -конформера (рисунок 3).

В спектрах ЯМР 1H соединений **27** и **66**, содержащих n -толуидиновый фрагмент, наблюдается удвоение резонансных сигналов протонов заместителей при амидной связи, что свидетельствует о существовании N^1 -ацетанилидов тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов в двух амидных формах. Сигналы протонов Z -конформера фрагмента CH_2CO остатка уксусной кислоты и NH-группы амидной связи регистрируются в виде синглетов при 4,64 и 9,94 м.д., соответственно. Сигналы E -формы протонов остатка уксусной кислоты наблюдаются в виде двух несимметричных дублетов при 4,38 м.д. (CH_A) и 4,41 м.д. (CH_B) с геминальной КССВ около 11 Гц, а сигнал протона NH-группы амидной связи регистрируется в виде синглета при 10,26 м.д. В спектре также проявляются сигналы протонов тиетанового цикла и 6-метилпиримидинового фрагмента в характерных областях. Соотношение конформеров вычислено по

интегральным интенсивностям и составляет 8:1, Z-изомер является стерически более устойчивым.

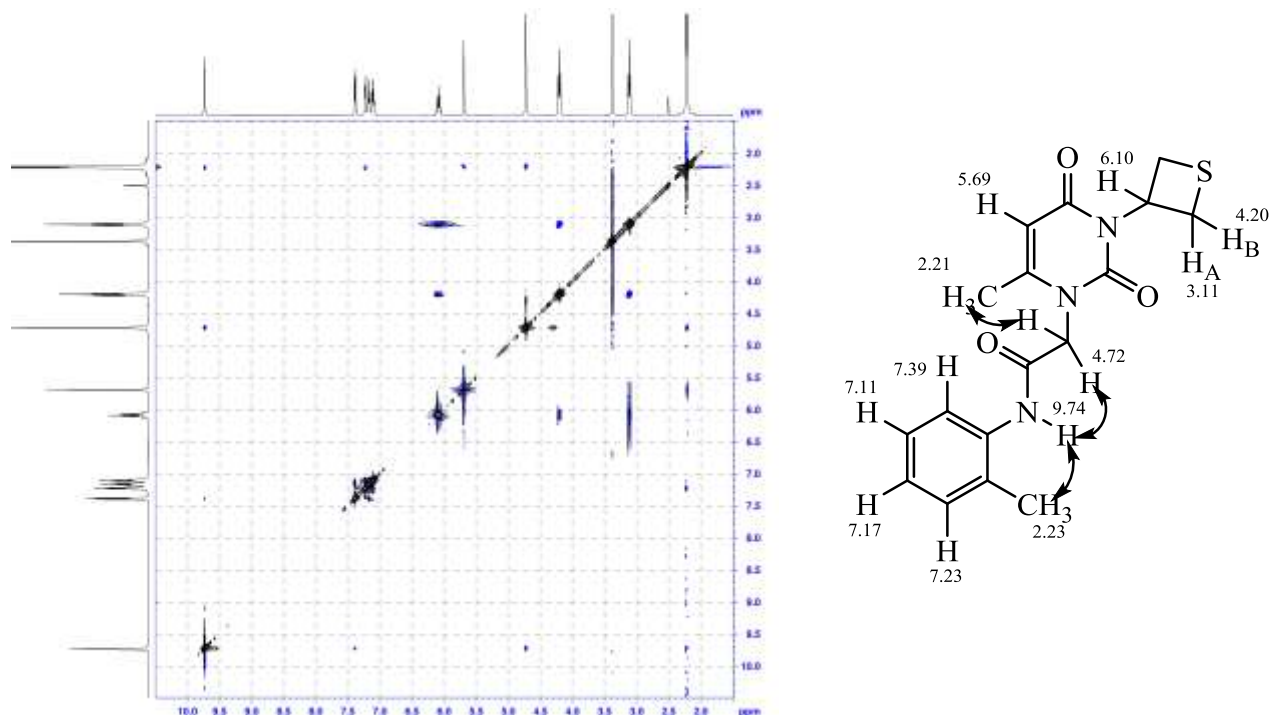


Рисунок 3. Спектр ^1H - ^1H ROESY и схема ЯЭО-корреляций соединения **29**

Отнесение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **29**, **33**, **49**, **53**, **60**, в том числе и ароматических, сделано на основании DEPT-90- и DEPT-135-редактирования и методов корреляционной ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопии (рисунок 4).

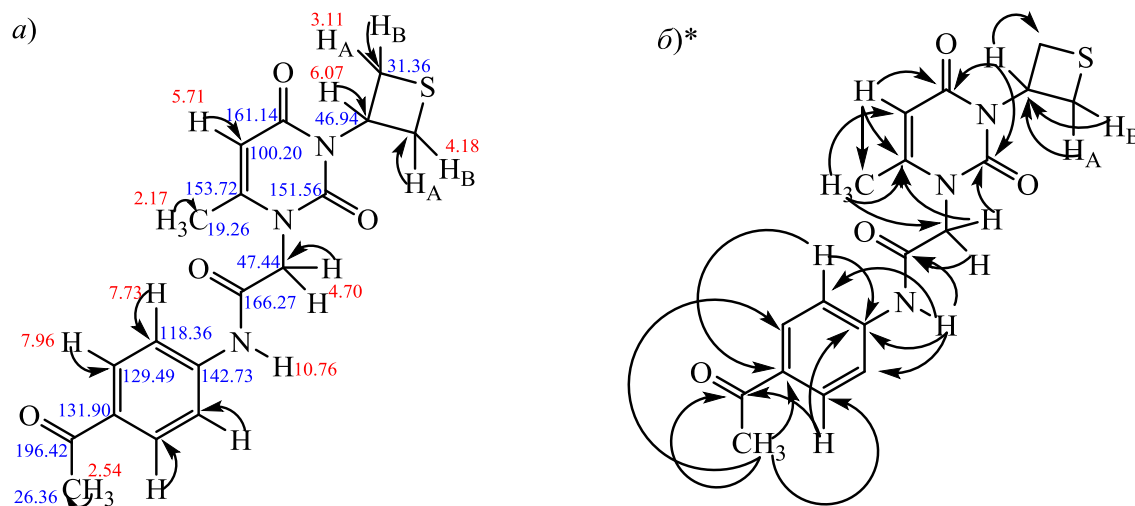


Рисунок 4. Схемы ^1H - ^{13}C HSQC (а) и ^1H - ^{13}C HMBC (б) корреляций соединения **33** (* – значения сигналов протонов и атомов углерода на рисунках а и б совпадают)

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений, снятых в $\text{DMSO-}d_6$, наблюдаются сигналы атомов углерода фрагмента CH_2CO остатка уксусной кислоты в

интервале 46,90-47,43 (CH₂) и 165,54-166,27 м.д. (C=O) и сигналы атомов углерода ароматического фрагмента в характерных областях. Спектры также подтверждают сохранение тиетанового, оксо- и диоксотииетановых циклов: сигнал атомов углерода фрагмента S(CH₂)₂ регистрируется при 31,36-31,40 м.д. (тиетановый), 54,39-54,31 м.д. (оксотииетановый), 66,93 м.д. (диоксотииетановый), а сигнал атома углерода фрагмента NCH проявляется при 46,91-46,98 м.д. (тиетановый), 43,32-43,34 м.д. (оксотииетановый), 31,82 м.д. (диоксотииетановый).

В ЯМР ¹⁵N спектрах соединений **29**, **33**, **49**, **53**, **69**, кроме двух сигналов атома азота пириимидинового кольца, регистрируется сигнал ацетамидного атома азота. Сигнал протонированного атома азота отнесен по наличию корреляционного пика между сигналами амидного протона с δ_H 10,76 м.д. и атома азота с δ_N 131,57 м.д. в спектре ¹H-¹⁵N HSQC. Алкилирование по атому азота в положении 1 пириимидинового цикла подтверждается смещением данного сигнала на 1,80-1,98 м.д. в область сильного поля (рисунок 5).

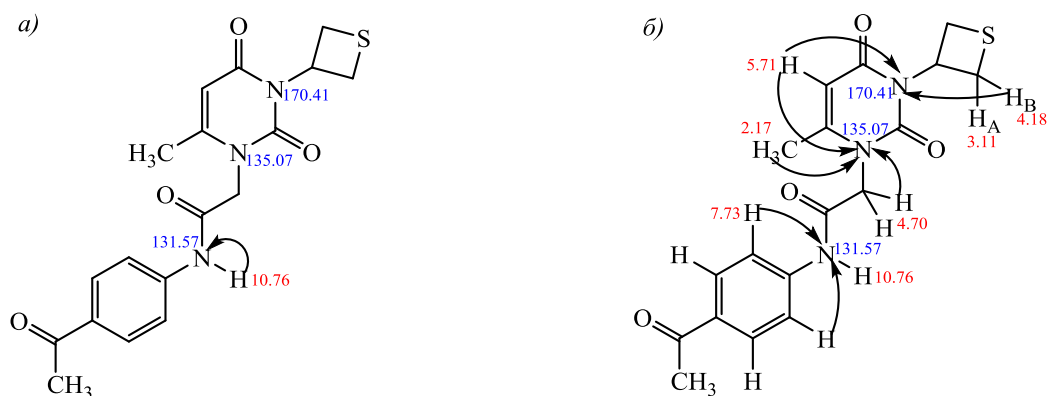


Рисунок 5. Схемы ¹H-¹⁵N HSQC (а) и ¹H-¹⁵N HMBC (б) корреляций соединения **33**

В ИК-спектрах соединений **26-34**, **46-53**, **65-72** содержатся полосы поглощения деформационных колебаний при 1521-1551 см⁻¹, отнесенных к амид II, а также одиночные полосы поглощения валентных колебаний связи N–H в области 3209-3324 см⁻¹, что позволяет сделать вывод о существовании синтезированных *N*-ацетанилидов в твердой фазе в одной амидной форме. Наличие оксотииетанового цикла подтверждается присутствием в спектрах интенсивной полосы поглощения в интервале 1040-1066 см⁻¹, обусловленной валентными колебаниями связей S=O. В спектрах соединений, содержащих диоксотииетановый цикл, содержатся асимметричные и симметричные валентные колебания связей O=S=O в области 1133-1151 и 1309-1319 см⁻¹, соответственно. Для соединений **31**, **51**, **70** в спектрах наблюдаются также интенсивные полосы поглощений, обусловленные валентными колебаниями

связей С–О–С сложноэфирной группы в интервале 1219-1278 см⁻¹.

4. Синтез гидразонов на основе *N*-(4-ацетилфенил)-2-[3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотииетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамида

Исследованы реакции впервые синтезированных *N*-(4-ацетилфенил)содержащих производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксотииетановые циклы, по карбонильной функции с гидразином и его производными.

Гидразоны получены конденсацией *N*-(4-ацетилфенил)содержащих ацетамидов (**33**, **53**, **72**) с гидразином, фенилгидразином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом и изониазидом при кипячении в среде этанола в течение 3 часов (схема 4).

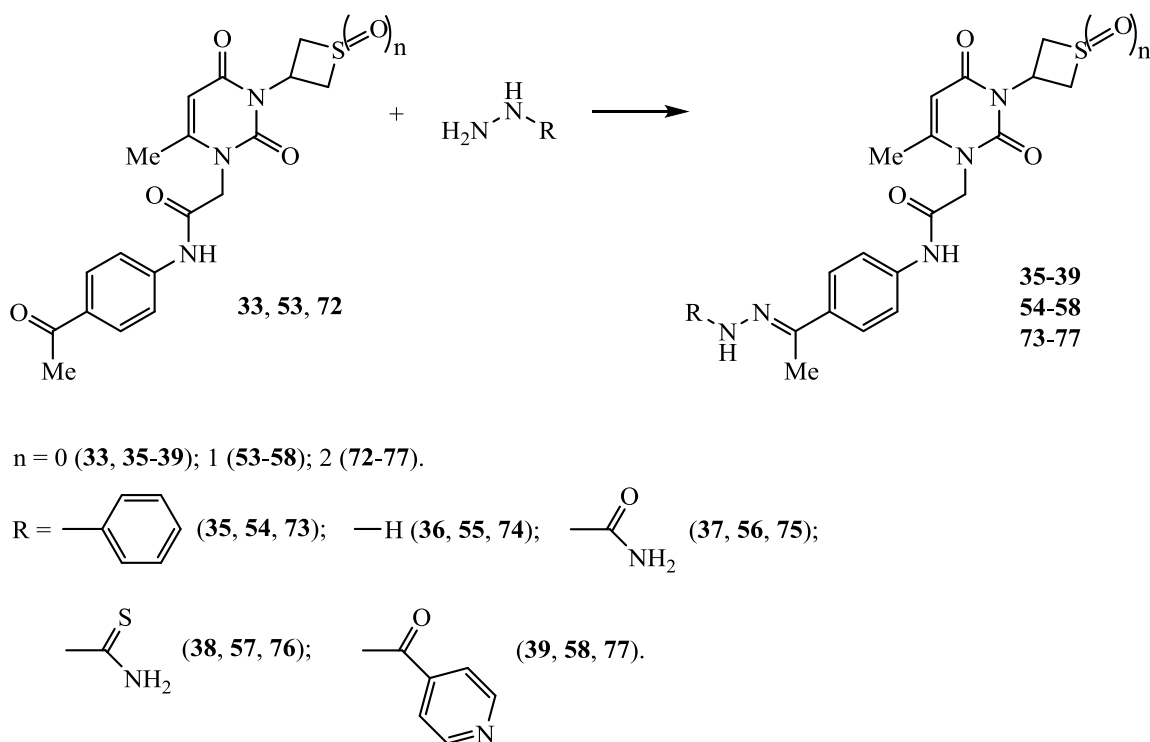


Схема 4

Установлено, что синтез гидразонов протекает в присутствии эквимольных количеств исходных реагентов и только в присутствии кислотных катализаторов: синтез гидразонов и фенилгидразонов **35**, **36**, **54**, **55**, **73**, **74** – в присутствии уксусной кислоты, синтез тиосемикарбазонов **38**, **57**, **76** – в присутствии серной кислоты. Соединения **37**, **56**, **75** получены конденсацией соединений **33**, **53**, **72** с гидрохлоридом семикарбазида, для связывания хлороводорода и катализа использовали двукратный избыток ацетата натрия.

Получение соединений **39**, **58** и **77** требует избыточных количеств уксусной кислоты (1,2-кратный избыток), что объясняется основным атомом азота в фрагменте изониазида. Строение полученных соединений доказано ИК, ЯМР ^1H -, ^{13}C - и ^{15}N -спектроскопией. Полное отнесение сигналов протонов, атомов углерода и азота соединений **38**, **39**, **73** и **74** сделано на основании корреляционных спектров COSY, HSQC, HMBC.

В спектрах ЯМР ^1H соединений, снятых в $\text{DMSO-}d_6$, помимо сигналов протонов метильной группы, H^5 пиримидинового, тиетанового, оксо-, диоксоетиетановых циклов и *N*-ацетанилидного остатка регистрируются сигналы протонов остатков соответствующих гидразинов. Так, в спектрах соединений **38**, **56**, **57**, **73**, **75**, **76** наблюдаются синглет протона NH-остатка гидразина при 9,20-10,17 м.д., а также ароматических протонов в характерных областях (**35**, **54**, **73**). Сигналы NH_2 -группы остатка семикарбазида регистрируются в виде уширенного синглета при 6,46 м.д. (**56**, **75**), а сигналы NH_2 -группы остатка тиосемикарбазида расщеплены и проявляются в виде дублета (вместе с ароматическими) при 7,91-7,93 м.д. и уширенного синглета при 8,24-8,26 м.д. (**38**, **57**, **76**). В спектре соединения **39** регистрируются сигналы остатка пиридина в виде двух дублетов.

Важно отметить, что в спектрах ЯМР ^1H гидразонов регистрируется один набор резонансных сигналов протонов. Известно, что гидразоны *N*-ацетанилидов могут существовать в виде четырех пространственных формах или их смесей за счет геометрической *E',Z'*-изомерии относительно кратной азометиновой связи и конформационной *E,Z*-изомерии относительно амидной связи. С использованием метода гомоядерной двумерной ROESY спектроскопии, установлено, что соединения **38**, **39**, **73** и **74** в $\text{DMSO-}d_6$ имеют структуру *E'* $_{\text{C=N}}$ *Z* $_{\text{N-C=O}}$ -изомера. Наличие в 2D спектре ROESY соединения **74** ЯЭО-корреляции между сигналами протона с δ_{H} 10,40 м.д. и метиленовыми протонами группы CH_2CO с δ_{H} 4,69 м.д. свидетельствует о реализации *Z* $_{\text{N-C=O}}$ -формы, а *E'* $_{\text{C=N}}$ -изомер идентифицирован по наличию корреляционного пика между сигналом протонов метильной группы и сигналом протонов NH_2 -группы при азометиновой связи (рисунок б). Аналогичные корреляции наблюдаются в 2D спектрах ROESY соединений **38**, **39**, **73**.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **38**, **39**, **73-75**, снятых в $\text{DMSO-}d_6$, содержат сигналы атомов углерода фрагментов соответствующих гидразонов, а сигнал атома углерода карбонильной группы 4-ацетанилида смещен в область сильного поля на 39,95-54,71 м.д., что подтверждает образование гидразонов.

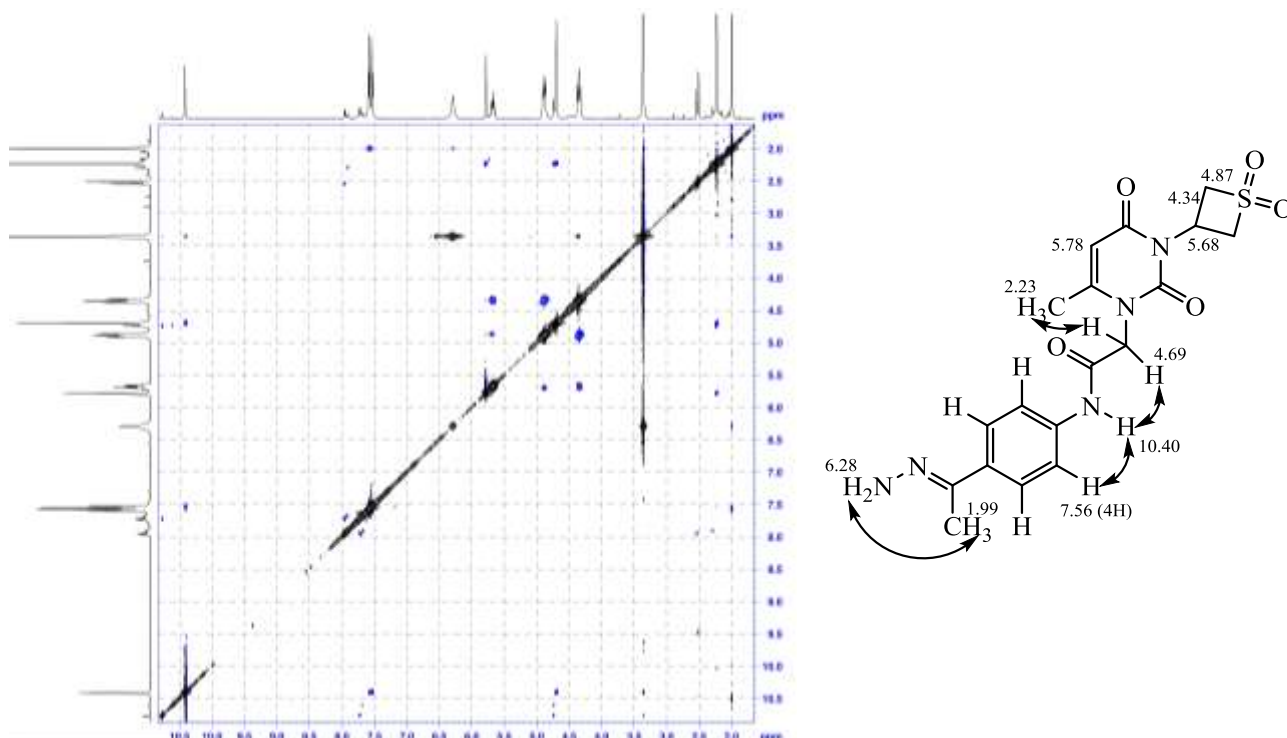


Рисунок 6. Спектр ^1H - ^1H ROESY и схема ЯЭО-корреляций соединения **74**

В проекциях $F1$ со шкалой ^{15}N в спектрах ^1H - ^{15}N HSQC и ^1H - ^{15}N HMBC соединений **38**, **39**, **73** и **74** помимо трех сигналов атома азота (два, принадлежащих пиримидиновому циклу, и один – азоту при амидной связи) фиксируются сигналы атомов азота гидразонных фрагментов (таблица 2).

Таблица 2 – Сигналы атомов азота в спектрах ^{15}N гидразонов

Соединение	CONH	N^1	$=\text{N}-\text{NH}-$	N^3	$=\text{N}-\text{NH}-$	Другие
38	130,21	135,18	110,17	170,41	307,83	
39	130,40	135,19	167,43	170,41	310,02	324,25 ($\text{N}_{\text{пиримидин}}$)
73	121,95	135,69	139,19	157,23	316,90	
74	129,60	135,69	110,49	157,27	329,72	

ИК спектры гидразонов характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний связей $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$ в характерных областях. Для связей $\text{N}-\text{H}$ соответствуют полосы поглощения валентных колебаний при 3247 - 3462 см^{-1} и деформационных колебаний (амид II) в областях 1517 - 1548 см^{-1} . Сохранение оксогетанового цикла подтверждается наличием максимума поглощения в интервале 1037 - 1051 см^{-1} , характерного для валентных колебаний связей $\text{S}=\text{O}$. Полосы поглощений в интервале 1137 - 1155 и 1308 - 1322 см^{-1} отнесены, соответственно, к симметричным и асимметричным валентным колебаниям связей $\text{O}=\text{S}=\text{O}$.

5. Оценка биологической активности ацетамидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и диоксо-тиетановые циклы

Синтезированные соединения исследованы на наличие психотропной, противомикробной, противогрибковой, антиокислительной активностей и цитотоксичности.

На кафедре фармакологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ под руководством д.м.н., профессора Валеевой Л.А. проведен первичный скрининг соединений **21, 27, 33, 38, 53, 57, 63, 67, 71, 72, 76** на наличие психотропной активности (психостимулирующей, психоседативной, анксиолитической, миорелаксирующей и антидепрессивной) с использованием стандартных психофармакологических тестов. Показано, что в тесте «открытое поле» соединение **38** в дозе 1/10 от м.м. оказало седативное действие. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» соединение **67** в дозе 1/10 от м.м. проявляет анксиогенное действие.

Противомикробная и противогрибковая активности были определены на кафедре микробиологии, вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ под руководством д.м.н., профессора Булгакова А.К. Оценку противомикробной и противогрибковой активностей соединений **24, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 38, 53, 56, 57, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76** проводили методом «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в питательном бульоне. В качестве исследуемых микроорганизмов были использованы *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *St. aureus*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia abosit* и низших грибов – *C. albicans*. В результате проведенного исследования установлено, что наибольшей противомикробной и противогрибковой активностями обладают соединения: *N*-(4-ацетилфенил)-2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид (**33**), *N*-(4-ацетилфенил)-2-[6-метил-3-(1-оксо-тиетан-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид (**53**), *N*-{4-[1-(2-карбонилгидразон)этил]фенил}-2-[6-метил-3-(1-оксо-тиетан-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3-ил]-ацетамид (**56**), *N*-(4-ацетилфенил)-2-[3-(1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид (**72**), МПК (минимальная подавляющая концентрация) которых сравнима с МПК препаратов сравнения – стрептоцида и пимафуцина, а в отношении *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. Aeruginosa* превышает препарат сравнения в 10 раз.

Антиокислительную активность новых *N*-ацетамидных производных 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащих тиетановый, оксо- и

диоксотетановые циклы, исследовали *in vitro* в Центральной научной лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ под руководством д.м.н., профессора Фархутдинова Р.Р. Влияние синтезированных соединений **25, 26, 27, 28, 40, 41, 46, 48, 60, 65, 67, 68** на процессы свободно-радикального окисления (СРО) изучали *in vitro* в двух модельных системах: генерации активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате исследования выявлено, что соединения **26, 28, 41, 60, 65, 67** и **68** обладают антиоксидантными свойствами, что дает основание рекомендовать их для дальнейших углубленных исследований антиокислительных свойств.

Цитотоксичность определена в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН д.б.н. Вахитовой Ю. В. Протокол оценки цитотоксичности основан на использовании реагента Presto Blue (Invitrogen) спектрометрическим методом в микропланшетном формате. В качестве тест-системы выбраны клеточная линия опухолевого происхождения (НерG2, гепатоцеллюлярная карцинома) и условно-нормальные клетки почки человека (НЕК293, линия эмбриональной почки человека). Анализ полученных данных показал, что исследуемые соединения не влияют на жизнеспособность клеток условно-нормального типа. Соединения **47, 50** в концентрациях 0,88 и 0,44 мМ, соответственно, ингибируют жизнеспособность клеток опухолевого происхождения *in vitro* на 50%, что дает основание рекомендовать их для дальнейших исследований специфической цитотоксичности.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ синтеза N^1 -(аминооксоэтил)- и N^1 -ацетанилидпроизводных 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов. Высокие выходы продуктов получены при проведении реакции с эквимольными количествами 2-хлорацетамидов и 2-хлорацетанилидов в присутствии карбоната калия в ацетонитриле при 75-80 °С.

2. Установлено, что конденсация *N*-(4-ацетилфенил)ацетамидов, содержащих в ацетильной группе фрагменты 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, с гидразином и его производными протекают в присутствии кислотных катализаторов с образованием соответствующих гидразонов с выходами 48-78%.

3. Показано, что тиетанилирование при взаимодействии 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 2-хлорметилтираном идет по положению N^3 пиримидинового цикла. Структура полученных тиетансодержащих пиримидиндионов доказана с использованием РСА и методами 2D ЯМР спектроскопии. С помощью методов ЯМР 1H и ^{13}C показано, что тиетан-1-оксидные производные существуют в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров с доминированием *цис*-изомера.

4. Установлено, что N^1 -ацетанилидные производные 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов в твердой фазе существуют в одной амидной форме *Z*-конформера, тогда как в ДМСО в зависимости от строения амидного фрагмента либо в форме *Z*-конформера, либо в смеси у *E*- и *Z*-конформеров. Показано, что гидразоны существуют в одной пространственной форме $E'_{C=N}, Z_{N-C=O}$ -изомера, установленной методами двумерной спектроскопии NOESY и ROESY.

5. Синтезированы и охарактеризованы 58 ранее неописанных в литературе *N*-ацетамидных производных 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, среди которых найдены соединения, обладающие психотропной, антимикробной, противогрибковой, антиоксидантной активностями. По результатам определения цитотоксичности выявлены 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]-*N*-*n*-толилацетамид и *N*-(2,4-диметилфенил)-2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид, ингибирующие жизнедеятельность клеток опухолевого происхождения (HerG2) в концентрациях 0,88 и 0,44 мМ, соответственно, и не влияющие на клетки условно-нормального типа (HEK293).

6. Выявлена высокая противомикробная активность у *N*-(4-ацетилфенил)-2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид, *N*-(4-ацетилфенил)-2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетамид, *N*-{4-[1-(2-карбомоилгидразоно)этил]фенил}-2-[6-метил-3-(1-оксотетан-1-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3-ил]-ацетамид, *N*-(4-ацетилфенил)-2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]-ацетамид, которые рекомендованы к дальнейшим углубленным испытаниям в качестве потенциальных противомикробных средств (МПК 0,1-1 мкг/мл) в отношении *St. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. Aeruginos*, *Serratia abosit*, *C. albicans*.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

В ведущих журналах, рекомендованных ВАК:

1. Реакции окисления и изомерия титансодержащих гетероциклов / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасилова, И.Я. Фаттахова // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, № 5. – С. 773-776.
2. Фаттахова, И.Я. Синтез новых *N*-фенилацетамидных производных титанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Башкирский химический журнал. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 33-36.
3. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов титанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионового ряда / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, И.Я. Фаттахова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 28-31.

Патенты:

4. 6-Метил-1-(1-оксотитан-3-ил)урацил, обладающий гипотензивной активностью: пат. 2536683 Рос. Федерация, МПК С07D 409/04, А61К 31/506, А61Р 9/02 / Мещерякова С.А., Тюренков И.Н., Катаев В.А., Перфилова В.Н., Мунасилова Д.А., Бородин Д.Д., Фаттахова И.Я. – № 2013143267/04; заявл. 24.09.2012; опубл. 27.12.2014. – Бюл. № 36.

В других изданиях:

5. Фаттахова, И.Я. Исследование реакций анилидов монохлоруксусной кислоты с титанилпиримидином / И.Я. Фаттахова, С.А. Шайзакова, И.А. Нурова // Современные проблемы химии: тезисы докладов XIV Международной конференции студентов и аспирантов, 15-17 мая 2013 г., Киев. – Киев, 2013. – С. 122.
6. Синтез новых перспективных биологически активных *N*-замещенных урацила, содержащих титановый цикл / И.Я. Фаттахова [и др.] // Проблемы разработки новых лекарственных средств: материалы I всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, 3-5 июня 2013 г., Москва. – М., 2013. – С. 125.
7. Мещерякова, С.А. Прогноз биологической активности и синтез ацетанилидов титанурацила / С.А. Мещерякова, И.Я. Фаттахова, В.А. Катаев // Химия и Медицина: тезисы докладов IX всероссийской конференции с молодежной научной школой по органической химии, 4-8 июня 2013 г., Уфа-Абзаково. – Уфа, 2013. – С. 246.
8. Реакционная способность новых производных титанилпиримидина / К.В. Николаева, И.Я. Фаттахова [и др.] // ОргХим-2013: тезисы докладов кластера конференций по органической химии, 17-21 июня 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. – С. 207.

9. Синтез и свойства новых *N*- и *S*-производных пиримидина, содержащих тиетановый цикл / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, С.А. Шайзакова, И.Я. Фаттахова // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тезисы докладов третьей международной научной конференции, 17-21 сентября 2013 г., Пятигорск. – Пятигорск, 2013. – С. 235.

10. Фаттахова, И.Я. Исследование продуктов взаимодействия тиетанурацила и амидов монохлоруксусной кислоты / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тезисы докладов третьей международной научной конференции, 17-21 сентября 2013 г., Пятигорск. – Пятигорск, 2013. – С. 295.

11. Изучение антигипертензивного действия нового илиденпроизводного (тиетанил-3)урацила / Д.Д. Бородин, Д.А. Мунасипова, К.В. Николаева, И.Я. Фаттахова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.– 2014. – Приложение: Материалы V всероссийской научно-практической конференции «Геномные и протеомные технологии лекарственных средств», 6-8 ноября 2013 г., Волгоград. – С. 14.

12. Спорт, оксидативный стресс, коррекция производными урацила / И.В. Петрова И.Я. Фаттахова [и др.] // Спортивная медицина: наука и практика. – 2014. – № 1: IV Всероссийский конгресс с международным участием «Медицина для спорта - 2014», 22-23 мая 2014 г., Казань. – С. 175-176.

13. Влияние производных урацила на индивидуальное поведение животных / Г.Г. Давлятова, Л.А. Валева, И.Я. Фаттахова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 6. – С. 19-23.

14. Фаттахова, И.Я. Синтез и строение *N*-замещенных ацетанилидов оксоетиетанурацила / И.Я. Фаттахова, Ю.И. Виноградова // Сборник тезисов докладов VI Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН, 16-17 апреля 2014 г., Москва. – М., 2014. – С. 302.

15. Мещерякова, С.А. Синтез и спектральные характеристики ариламидов диоксоетиетанпиримидинилуксусной кислоты / С.А. Мещерякова, И.Я. Фаттахова, В.А. Катаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов третьей всероссийской научной конференции, 21-25 апреля 2014 г., Москва. – М., 2014. – С. 307.

16. Синтез и исследование противогрибковой активности 5-аминометил- и 3-ацетамидпроизводных диоксоетиетанурацила / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, И.Я. Фаттахова [и др.] // Химия и химическое образование. XXI век: материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, 28-30 апреля 2014 г., Владикавказ. – Владикавказ, 2014. - С. 149.

17. Фаттахова, И.Я. Синтез и свойства амидных производных урацилилуксусной кислоты, содержащих оксоетиетановый цикл / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Химия под знаком Сигма: исследования, инновации,

технологии: тезисы докладов IV всероссийской научной молодежной школы-конференции, 12-18 мая 2014 г., Омск. – Омск, 2014. – С. 374.

18. Фаттахова, И.Я. Синтез новых ацетанилидпроизводных пиримидина, содержащих тиетановый цикл в различных степенях окисления серы / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XV Международной научно-практической конференции студентов и аспирантов им. проф. Л.П. Кулёва, 26-29 мая 2014 г., Томск. – Томск, 2014. – С. 161.

19. Фаттахова, И.Я. Взаимодействие *N*-(4-ацетилфенил)ацетамидного производного диоксотетанурацила с гидразинами / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова // Современные проблемы органической химии: материалы XVII молодежной школы-конференции, 8-12 июня 2014 г., Екатеринбург. – Екатеринбург, 2014. – С. 211.