

УДК 547.856+857.659+616.12-008.4 / .46-005.4-092

ТИАЗОЛОХИНАЗОЛИНОНЫ И ТИАЗОЛОТИЕНОПИРИМИДИНОНЫ — АНТИОКСИДАНТЫ И ИНГИБИТОРЫ ОТКРЫТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПОР

Ю.Л.Зборовский, В.В.Орысык, Р.И.Васькевич, В.И.Станинец,
Т.В.Шиманская*, Ф.В.Добровольский*, В.Ф.Сагач*

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: zborovsky@ioch.kiev.ua
* Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины

Ключевые слова: антиоксиданты; свободные радикалы; сердце; ингибиторы открытия митохондриальных пор; тиазолотиенопиримидиноны; тиазолохиназолиноны

Показана способность функционально замещенных тиазолохиназолинонов и тиазолотиенопиримидинонов повышать эффективность кислородного обмена сердца и оказывать протекторное действие на функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии вследствие угнетения образования митохондриальных пор.

THIAZOLOQUINAZOLINONES AND THIAZOLOTHIENOPYRIMIDINONES ARE ANTIOXIDANTS AND INHIBITORS OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING

Yu.L.Zborovsky, V.V.Orysyk, R.I.Vas'kevich, V.I.Staninets, T.V.Shimanskaya, F.V.Dobrovolsky, V.F.Sagach

It has been shown that ischemia-reperfusion disturbances of the heart function were decreased and the oxygen metabolism was normalised in animals treated with the functionally substituted quinazolinones and thiazolothienopyrimidinones comparing to the non-treated control. One of the mechanisms of the cardioprotective effect of these compounds could be inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening during ischemia-reperfusion of the heart.

ТІАЗОЛОХІНАЗОЛІНОНИ І ТІАЗОЛОТІЄНОПІРИМІДИНОНИ — АНТИОКСИДАнти ТА ІНГІБИТОРИ ВІДКРИТТЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ПОР

Ю.Л.Зборовський, В.В.Орисик, Р.І.Васькевич, В.І.Станінець, Т.В.Шиманська, Ф.В.Добровольський, В.Ф.Сагач

Показана здатність функціонально заміщених тіазолохіназолінонів та тіазолотиєнопиримидинонів збільшувати ефективність кисневого обміну серця та здійснювати протекторну дію на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії внаслідок пригнічення утворення митохондриальних пор.

Свободные радикалы образуются в качестве промежуточных продуктов в окислительно-восстановительных реакциях. В живых организмах под действием неблагоприятных стимулов происходят нарушения различных звеньев клеточного обмена, в первую очередь, в дыхательной цепи митохондрий, которые также сопровождаются избыточным образованием свободных радикалов. Наличие неспаренного электрона обуславливает очень высокую реакционную способность этих частиц. Повреждая жизненно важные клеточные структуры, они ускоряют процессы старения организма и являются одной из важных причин возникновения многих заболеваний.

Снижение концентрации радикалов происходит в результате их рекомбинации, однако при этом выделяется очень большая энергия, что приводит к гомолитическому разрыву только что об-

разовавшейся химической связи. Поэтому рекомбинация радикалов, образовавшихся в жидких средах, обычно происходит либо на твердой поверхности, либо с участием третьей молекулы. Существенно снизить концентрацию радикалов можно с помощью антиоксидантов — соединений, способных выполнять роль ловушек свободных радикалов. Такие соединения могут неоднократно участвовать в процессе рекомбинации, поэтому их небольшие количества способны существенно снизить концентрацию радикалов.

Хорошо известно о роли свободных радикалов в возникновении и развитии ишемической болезни сердца. Ишемический стресс обусловлен как продолжительным энергетическим голоданием клетки во время ишемии, так и резким переходом из анаэробных условий в аэробные при реоксигенации. Существенная часть повреждений происходит

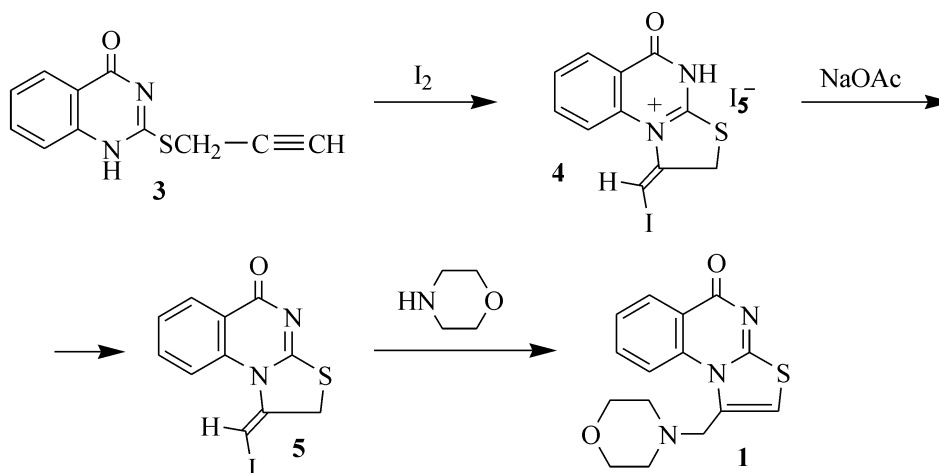


Схема 1

дит именно во время реоксигенации и связана с эффектом взаимодействия кислорода с пулом восстановленных электронных переносчиков. В силу прямого участия митохондрий в регуляции энергетического баланса клетки, а также в развитии клеточных повреждений при реперфузии представляет большой интерес новый подход в решении проблемы ишемии-реперфузии, связанный с изучением процессов образования митохондриальных пор (МП). В патологических ситуациях происходит не контролируемое открытие митохондриальных пор, что приводит к выходу из органелл большого количества свободных радикалов и повреждению мембраносвязанных ферментов и канальных структур [1, 2]. Такие повреждения жизненно важных клеточных образований могут приводить к развитию различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Поэтому синтез новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью и способных ингибировать открытие митохондриальных пор, является актуальной задачей.

Антиоксидантной активностью обладают вещества, способные взаимодействовать с радикальными частицами, и содержащие такие функциональные группы как amino-, меркапто-, карбоксильная, а также арилгидроксильная. Среди природных веществ антиоксидантной активностью обладают соединения с длинными цепями сопряженных двойных углерод-углеродных связей. Вступая во взаимодействие со свободными радикалами, они образуют продукты с делокализованными электронами, что приводит к значительному снижению их реакционной способности по сравнению с исходными радикалами. Однако природные полиненасыщенные соединения малоустойчивы, они легко претерпевают химические изменения и быстро теряют свою активность.

Цель настоящей работы — получение устойчивых химических соединений, способных, не разрушаясь, многократно выполнять роль посредников в процессе рекомбинации свободных радикалов. В качестве базовых структур мы выбрали

конденсированные гетероароматические соединения, содержащие системы сопряженных π -электронов, достаточно емкие, чтобы в них мог делокализоваться неспаренный электрон, и функциональные группы, способные взаимодействовать с радикалами.

В качестве потенциальных антиоксидантов был синтезирован ряд функционально замещенных производных хиназолинона и тиенопиримидинона. По результатам предварительного тестирования для проведения медико-биологических исследований были выбраны два соединения: 1-(4-морфолинилметил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (**1**) и калиевая соль 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (**2**), которые оказались эффективными антиоксидантами и ингибиторами открытия митохондриальных пор.

Для синтеза соединения **1** использовалась реакция йодциклизации 2-(2-пропинилтио)-4-(1*H*)-хиназолинона (**3**) [3], приводящая к образованию 1-йодметилен-1,2-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-оний пентайодида (**4**), который под действием раствора ацетата натрия превращался в основание **5**. Нуклеофильное замещение атома йода в соединении **5** сопровождается миграцией экзоциклической двойной связи в ядро, что приводит к образованию продукта **1** (схема 1).

Соединение **2** было синтезировано по разработанному нами методу [4], основанному на реакции конденсации 2-меркаптопиримидина (**6**) с этиловым эфиром 4-хлорацетоуксусной кислоты (схема 2).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.

Следует отметить, что положение полосы поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ карбонильной группы в пиримидиновом ядре трициклических тиазолопиримидинов линейного и ангулярного строения существенно различаются. Для линейных производных эта полоса находится в интервале $1695\text{--}1670\text{ см}^{-1}$, а для ангуляр-

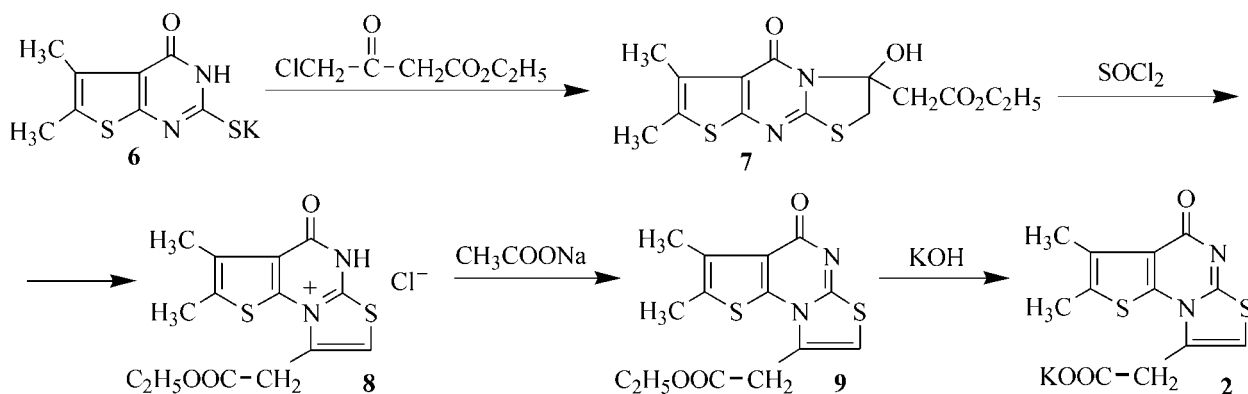


Схема 2

ных — 1665-1640 cm^{-1} [5, 6]. Такое различие позволило однозначно подтвердить структуры синтезированных соединений.

Физиологические эксперименты были выполнены на изолированных сердцах морских свинок, перфузируемых по методу Лангендорфа раствором Кребса — Хензеляйта следующего состава (в ммоль/л): NaCl — 118; KCl — 4,7; MgSO_4 — 1,2; NaHCO_3 — 24; KH_2PO_4 — 1,2; глюкоза — 10; CaCl_2 — 2,5. С помощью программного обеспечения Global Lab непрерывно регистрировали давление в полости левого желудочка (Рлж), его первую производную dP/dt_{max} и dP/dt_{min} , конечно-диастолическое давление (КДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывали индекс сократимости миокарда, интенсивность сократительной функции (ИСФ = Рлж \times ЧСС). Величину коронарного потока определяли по объёму оттекающего от сердца перфузионного раствора за 1 мин. Напряжение кислорода в растворе измеряли с помощью газоанализатора BMS 3 Mk 2. За кислородную стоимость работы сердца принимали отношение потребления кислорода к ИСФ. Открытие митохондриальных пор (МП) регистрировали спектрофотометрически (СФ-46) по появлению в оттекающем от сердца растворе митохондриального фактора, который, как было показано нами ранее [7], обуславливает характерный пик поглощения в диапазоне длины волны 230-260 нм и может служить маркером образования МП в условиях *in situ* и *in vivo*. С целью стимуляции открытия митохондриальных пор и выявления протекторных возможностей исследуемых соединений использовали модель ишемии-реперфузии [8]: проводили остановку перфузии сердца на 20 мин, реперфузионные изменения отслеживали на протяжении 40 мин в контрольных экспериментах и после предварительной 10-минутной перфузии исследуемых соединений в дозе 10^{-5} М статистическая обработка данных производилась разностным методом с использованием критерия Стьюдента.

Введение в перфузионный раствор соединения **1** существенно не сказывалось на показателях сердечной деятельности: наблюдалась легкая брадикардия и небольшое уменьшение коронарного

потока на фоне улучшения процессов расслабления миокарда. При этом кислородная стоимость работы сердца (показатель, отражающий функциональное состояние дыхательной цепи митохондрий — одного из основных источников свободных радикалов) имела тенденцию к снижению. Это свидетельствовало о повышении эффективности кислородного обмена миокарда в ответ на введение соединения **1**. Сходная картина наблюдалась и при перфузии соединения **2**. Необходимо отметить, что в этом случае отсутствовало изменение частоты сердечных сокращений, а снижение кислородной стоимости работы сердца было более весомым и составляло $10,9 \pm 3,0\%$.

В последние годы физиологическая наука существенно продвинулась в раскрытии механизмов реперфузионных нарушений функции сердца [9, 10]. Известно, что при возобновлении потока перфузии раствора после ишемического воздействия в кардиомиоцитах развивается оксидативный стресс, сопровождающийся образованием пор в мембране митохондрий. Через поры в цитозоль клетки выбрасывается ряд соединений, которые запускают каскад молекулярных превращений, приводящих в конечном итоге к апоптозу или некрозу — программируемой гибели клетки. Показано, что реперфузионные нарушения функции сердца являются следствием активации митохондриальных пор [11, 12]. Исходя из этого, вполне логично предположить, что мощные антиоксиданты будут ингибировать образование митохондриальных пор — напрямую, как мелатонин [13, 14] или опосредованно — за счет улавливания свободных радикалов и снижения степени оксидативного поражения.

В наших исследованиях показано, что предварительная перфузия соединения **1** оказывает протекторное действие на развитие реперфузионных нарушений деятельности сердца (рис. 1). В отличие от контрольных экспериментов сердечная аритмия после реоксигенации практически отсутствовала, а степень восстановления показателей сократительной активности миокарда и кислородной стоимости работы сердца (рис. 2) через 40 мин реперфузии была существенно выше, чем в контрольной серии. При этом концентрация митохондриального фактора, являющегося показате-

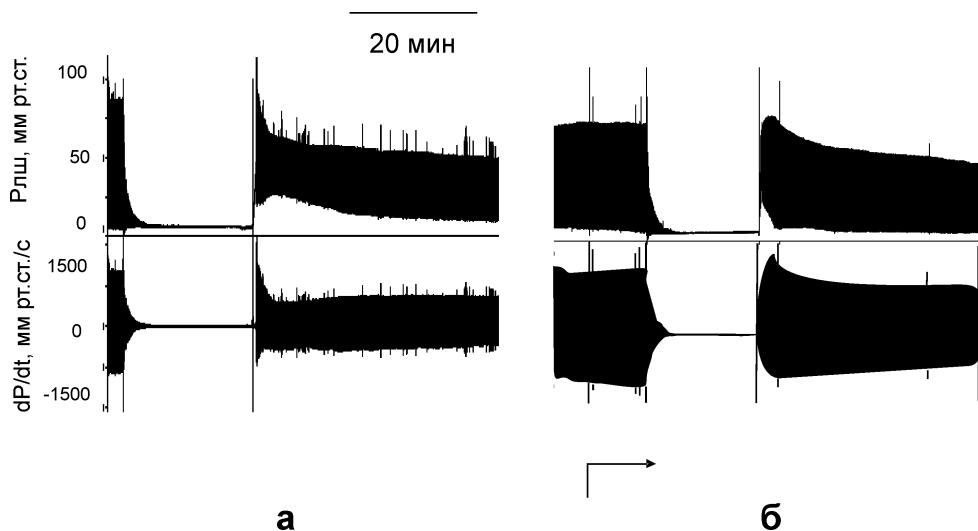


Рис. 1. Кривые изменения давления и сократительной функции миокарда при ишемии-реперфузии в контрольных условиях (а) и после введения соединения **1** (б). Стрелкой показана длительность перфузии соединения.

лем открытия митохондриальных пор в условиях *in situ* и *in vivo*, в оттекающем от сердца растворе снижалась (рис. 3). Это дает нам возможность заключить, что защитное действие соединения **1** на миокард при реперфузии реализовывалось как посредством некоторого улучшения функционального состояния сердца перед ишемией, так и через угнетение процесса открытия митохондриальных пор.

Предварительное введение соединения **2** так же как и в первом случае снижало степень выраженности реперфузионных нарушений миокарда. Показатели кардиодинамики и сократительной функции сердца на 40-й минуте реперфузии превышали в процентном отношении таковые в контрольной серии — давление в левом желудочке уменьшалось на 36%, а в контрольной серии — на 52%, $dp/dt \max$ и $dp/dt \min$ составляли $76,1 \pm 7,8\%$ и $69,4 \pm 9,0\%$ относительно уровня до ишемии, а в контрольной серии — соответственно $67,5 \pm 7,2\%$ и $45 \pm 6,5\%$. Как предполагалось, предварительное введение соединения **2** повысило эффективность кислородного обмена миокарда — кислородная

стоимость работы сердца увеличивалась в 1,5 раза к концу периода реперфузии, а без введения этого соединения — на $82,1 \pm 9,0\%$, $P < 0,001$ (рис. 2).

Выделение митохондриального фактора, судя по изменениям оптической плотности оттекающего от сердца раствора, составляло одну треть от такового в контрольных экспериментах (рис. 2). Это свидетельствовало о том, что повреждение митохондриальных мембран под влиянием соединения **2** было значительно меньше, чем в контрольных условиях.

Таким образом, исследуемые соединения **1** и **2** оказывали протекторное действие на функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии. Была выявлена их способность повышать эффективность кислородного обмена сердца за счет снижения кислородной стоимости его работы. Наблюдаемое нами уменьшение степени нарушения функции миокарда при реоксигенации происходило вследствие угнетения образования митохондриальных пор. Об этом свидетельствовало снижение количества митохондриального фактора в оттекающем

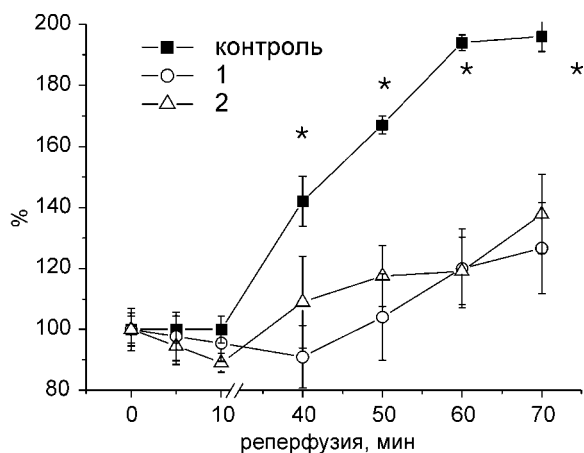


Рис. 2. Влияние соединений **1** и **2** на изменения кислородной стоимости работы сердца при ишемии-реперфузии. * $P < 0,05$.

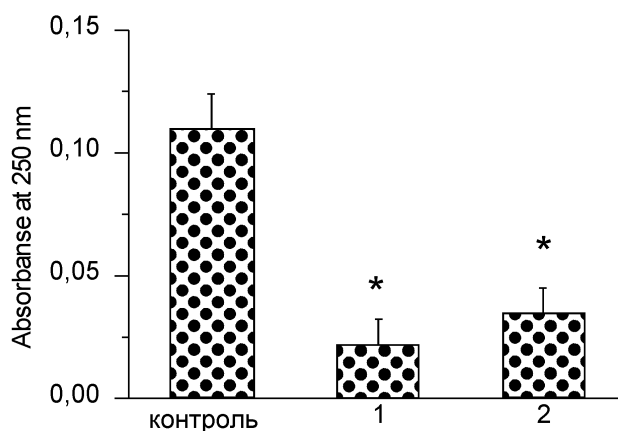


Рис. 3. Влияние соединений **1** и **2** на выделение митохондриального фактора в оттекающем от сердца растворе на 1 мин реперфузии. * $P < 0,05$.

от сердца растворе. То есть способность исследуемых соединений выступать в качестве ловушек свободных радикалов приводила к снижению клеточных повреждений при реперфузии. Таким образом, тестируемые соединения **1** и **2** проявляли свойства ингибиторов образования митохондриальных пор. Дальнейшее их изучение вызывает большой интерес в силу оказываемого ими защитного действия на миокард и его адаптацию к ишемическому стрессу.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе “Varian VXR-300” (300 МГц) в растворе ДМСО- d_6 с внутренним стандартом ТМС, а ИК-спектры — на спектрометре Specord M80 в таблетках KBr.

2-(2-Пропинилтио)-4(1H)-хиназолинон (3). В смеси 65 мл этанола и 15 мл воды растворили 10,82 г (0,05 моль) калиевой соли 2-меркапто-4(3H)-хиназолинона и добавили 6,1 мл 80%-ного раствора пропаргилбромида в толуоле (0,055 моль $\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$). Раствор кипятили с обратным холодильником при нагревании на водяной бане в течение 45 мин. Реакционную смесь охладил, выкристаллизовавшийся продукт отфильтровали, промыли водой, этанолом и высушили. Выход — 9,07 г (84%), Т.пл. — 219–220°C (этанол—ДМФА 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,21 т (1H, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $J = 3,0$ Гц); 4,10 д (2H, CH_2 , $J = 3,0$ Гц); 7,45 м (1H_{аром.}); 7,56 м (1H_{аром.}); 7,78 м (1H_{аром.}); 8,05 м (1H_{аром.}); 12,65 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С — 60,52; Н — 3,65; N — 12,90; S — 14,69. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 61,09; Н — 3,73; N — 12,95; S — 14,83.

1-Йодметилен-1,2-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-ония пентайодид (4). К раствору 0,433 г (2 ммоль) соединения **3** в 70 мл ледяной уксусной кислоты при температуре 18–20°C добавляли при перемешивании в течение 2 ч раствор 1,523 г (6 ммоль) йода в 110 мл CH_3COOH . Перемешивание продолжали еще 2 ч, после чего оставили на 15–20 ч для кристаллизации. Образовавшийся мелкокристаллический осадок коричневого цвета отфильтровали, промыли этанолом, диэтиловым эфиром и высушили. Выход — 1,850 г (95%), Т.пл. — 173–176°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4,33 уш. с (2H, CH_2); 7,20 уш. с (1H, CH); 7,52 м (1H_{аром.}); 7,80 м (1H_{аром.}); 7,92 м (1H_{аром.}); 8,06 м (1H_{аром.}). Найдено, %: С — 13,40; Н — 0,79; ? — 75,90; N — 2,79; S — 3,20. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_6\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 13,51; Н — 0,82; ? — 77,88; N — 2,87; S — 3,28.

1-Йодметилен-1,2-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (5). К раствору 1,955 г (2 ммоль) соединения **4** в 20 мл диметилсульфоксида добавили 20 мл 20%-ного водного раствора ацетата натрия, тщательно перемешали и оставили на 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом, диэтиловым эфиром и высушили. Продукт представляет собой белое с желтоватым оттенком мелкокристаллическое вещество.

Выход — 0,480 г (70%), Т.пл. — 230–232°C (этанол — диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4,32 уш. с (2H, CH_2); 7,17 уш. с (1H, CH); 7,50 м (1H_{аром.}); 7,77 м (1H_{аром.}); 7,89 м (1H_{аром.}); 8,05 м (1H_{аром.}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С — 38,41; Н — 2,00; I — 37,01; N — 8,09; S — 9,27. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 38,61; Н — 2,06; I — 37,09; N — 8,19; S — 9,37.

1-(4-Морфолинилметил)-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (1). Смесь 10 мл морфолина и 0,342 г (1 ммоль) соединения **5** нагревали на водяной бане в течение 1 ч. Выкристаллизовавшийся из горячего раствора продукт отфильтровали, промыли водой и этанолом. Очищали кристаллизацией из этанола. Выход — 0,175 г (58%), Т.пл. — 269–271°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,55 м (4H) и 3,57 м (4H) — морфолин; 3,88 с (2H, CH_2); 7,32 с (1H, C^2H); 7,59–7,64 м (1H_{аром.}); 7,83–7,88 (1H_{аром.}); 8,20 (1H_{аром.}); 8,51 (1H_{аром.}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С — 59,62; Н — 4,86; N — 13,90; S — 10,49. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С — 59,78; Н — 5,02; N — 13,94; S — 10,64.

3-Гидрокси-3-карбэтоксиметил-6,7-диметил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-он (7). К 2,18 г (10 ммоль) калиевой соли 5,6-диметил-2-меркаптотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-она (**6**) добавили раствор 1,36 мл (10 ммоль) этилового эфира 4-хлорацетоксусной кислоты в 20 мл этанола. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и охладил. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом и диэтиловым эфиром. Выход — 2,42 г (71%), Т.пл. — 91–93°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1670 ($\text{C}=\text{O}$ пиридинового ядра). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,22 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,36 с и 2,42 с (6H, 2CH_3); 3,21–3,34 дд (2H, CH_2 , J 13,8 и 10,8 Гц); 3,61 д (1H, CH, J 11,7 Гц); 3,98 д (1H, CH, J 11,7 Гц); 4,16 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 6,34 с (1H, OH). Найдено, %: С — 49,34; Н — 4,69; N — 8,16; S — 18,76. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С — 49,40; Н — 4,74; N — 8,23; S — 18,84.

2,3-Диметил-8-карбэтоксиметил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-ония хлорид (8). К раствору 0,50 г (1,47 ммоль) соединения **7** в 15 мл хлороформа добавили 0,21 мл (2,89 ммоль) тионилхлорида в 5 мл хлороформа. Раствор нагревали в течение 2 ч при температуре 40–50°C, после чего добавили еще 0,21 мл тионилхлорида в 5 мл хлороформа. Через 30 мин образовался осадок, который отфильтровали, промыли хлороформом и высушили. Выход — 0,28 г (53%), Т.пл. — 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,21 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,42 с (6H, 2CH_3); 4,18 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 4,41 с (2H, CH_2); 7,57 с (1H, CH). Найдено, %: С — 46,81; Н — 4,19; Cl — 9,88; N — 7,79; S — 17,64. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С — 46,86; Н — 4,21; Cl — 9,88; N — 7,81; S — 17,87.

2,3-Диметил-8-карбэтоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-он (9). К раствору 0,28 г соединения **8** в 25 мл диметилсульфоксида

при перемешивании и охлаждении на водяной бане (температура бани составляет 10-15°C) добавили раствор 2 г ацетата натрия в 10 мл воды. Через 2 ч образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом и высушили. Выход — 0,23 г (91%), Т.пл. — 225-227°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O пиримидинового ядра). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,20 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,37 с и 2,41 с (6H, 2CH_3); 4,17 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 4,30 с (2H, CH_2); 7,27 с (1H, CH). Найдено, %: C — 52,01; H — 4,21; N — 8,53; S — 19,78. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C — 52,16; H — 4,38; N — 8,69; S — 19,89.

Калиевая соль 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (2). К раствору 0,56 г (10 ммоль) гидроксида калия в 50 мл этанола добавили 3,22 г (10 ммоль) соединения 9. Смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Выкристаллизовавшийся после охлаждения продукт отфильтровали, промыли этанолом, диэтиловым эфиром и высушили при

температуре 80-90°C. Выход — 2,60 г (78%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,35 с и 2,37 с (6H, 2CH_3); 3,78 с (2H, CH_2); 6,98 (1H, =CH). Найдено, %: C — 43,19; H — 2,97; N — 8,27; S — 19,07. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{KN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C — 43,36; H — 2,73; N — 8,43; S — 19,29.

Выводы

1. Разработаны препаративные методы получения 1-(4-морфолинилметил)-5H-тиазоло[3,2-*a*]хи-назолин-5-она (1) и калиевой соли 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (2).

2. Биологические исследования синтезированных соединений показали, что вещества 1 и 2 являются эффективными антиоксидантами и ингибиторами открытия митохондриальных пор и могут быть рекомендованы для фармакологического изучения в качестве потенциальных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Murphy A. // *Biochemist*. — 2000. — №4. — P. 29-34.
2. Sastre J., Pallardo F.V., Vina J. // *Life*. — 2000. — №49. — P. 427-435.
3. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Станинец В.И. и др. // *ЖОрФХ*. — 2003. — Т. 1, вип. 3-4. — С. 80-86.
4. Васильевич Р.И., Зборовский Ю.Л., Хрипак С.М., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №12. — С. 118-121.
5. Ким Д.Г., Шмыгарев В.И. // *ХГС*. — 1995. — №2. — С. 211-213.
6. Пашиуров Н.Г., Резник В.С. // *ХГС*. — 1968. — №5. — С. 918-920.
7. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. // *Фізіол. журн.* — 2003. — Т. 49, №4. — С. 6-12.
8. Crompton M. // *Biochem. J.* — 1999. — 341, (Pt 2). — P. 233-249.
9. Honda H.M., Korge P., Weiss J.M. // *Ann. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1047. — P. 248-258.
10. Halestrap A.P. // *Biochem. Society Transact.* — 2006. — Vol. 34, Part 2. — P. 232-237.
11. Crompton M., Andreeva L. // *Bas. Res. Cardiol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 513-523.
12. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. // *Фізіол. журн.* — 2002. — Т. 48, №6. — С. 3-9.
13. Andrabi S.A., Sayeed I., Siemen D. et al. // *FASEB*. — 2004. — Vol. 18. — P. 869-871.
14. Сагач В.Ф., Рудик О.В., Вавілова Г.Л. та ін. // *Фізіол. журн.* — 2006. — Т. 52, №3. — С. 3-14.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.