

Ф. А. Халиуллин, Ю. В. Шабалина, А. В. Самородов, Ф. Х. Камиллов,
Г. А. Тимирханова, Д. З. Муратаев

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа; e-mail: ferkat@mail.ru

Реакцией 7-(тиетанил-3)-, 7-(1-оксотиеганил-3)- и 7-(1,1-диоксотиеганил-3)-8-бром-3-метил-1-этилксантинов с тиогликолевой кислотой с выходом 76 – 93 % синтезированы 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусные кислоты, содержащие тиетановый цикл. Взаимодействием синтезированных кислот с основаниями (гидроксидом натрия, морфолином, гексаметиленимином) получены соли 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащие тиетановый цикл, с выходом 44 – 96 %. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют потенциально высокую антиагрегационную активность.

Ключевые слова: ксантины; тиетаны; антиагрегационная активность.

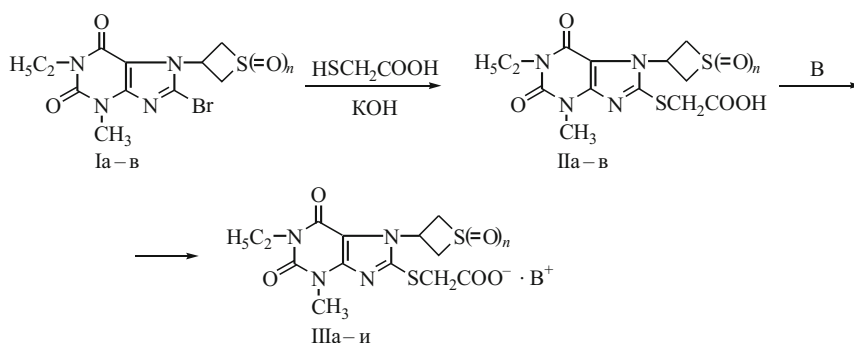
Для коррекции нарушений реологических свойств крови применяется производное ксантина пентоксифиллин, снижающий вязкость крови, повышающий эластичность эритроцитов, угнетающий агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [1]. Антиагрегационные свойства в отношении эритроцитов, сравнимые с пентоксифиллином, проявили описанные нами 8-замещенные 7-(тиетанил-3)- [2] и 7-(1-оксотиеганил-3)-1-алкил-3-метилксантины [3]. С целью поиска производных ксантина, влияющих на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, нами осуществлен синтез солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих в положении 7 тиетановый цикл.

Реакцией 8-бром-3-метил-1-этилксантинов (Ia–в), содержащих тиетановый цикл, с тиогликолевой кислотой в присутствии гидроксида калия при кипячении в течение 1 – 1,5 ч в среде этилового спирта или в водной среде с выходом 76 – 93 % синтезированы 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-, 2-[3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)- и 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусные кислоты (IIa – в). Взаимодействием кислоты IIa с гидроксидом натрия, морфолином, гекса-

метиленимином в среде ацетона с выходом 77 – 91 % получены соли 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa – в). Аналогично из кислоты IIб с выходом 44 – 96 % получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотиеганил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIг – е), из кислоты IIв с выходом 82 – 89 % — соли 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотиеганил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIж – и).

В ИК-спектрах кислот IIa – в наличие остатка тиогликолевой кислоты подтверждается полосами поглощения валентных колебаний ассоциированных и свободных О–Н связей в области 2300 – 3550 см⁻¹. Образование кислот IIa – в подтверждается также ЯМР ¹H спектрами, где, кроме характерных сигналов протонов тиетанового цикла и алкильных заместителей, наблюдается синглет протонов SCH₂ группы остатка тиогликолевой кислоты около 4,1 м.д.

Отсутствие полос поглощения валентных колебаний О–Н связи в ИК-спектрах соединений IIIa, г, ж подтверждает образование натриевых солей. В спектрах морфолиниевых IIIб, д, з и гексаметилениминовых IIIв, е, и солей наблюдаются полосы поглощения валентных ко-



$n = 0$ (Ia, IIa, IIIa–в), 1 (Iб, IIб, IIIг–е), 2 (Iв, IIв, IIIж–и);

$B^+ = Na^+$ (IIIa, г, ж), H_2N^+ (IIIб, д, з), H_2N^+ (IIIв, е, и)

лебаний N⁺-H связи в области 2230 – 3150 см⁻¹. Кроме того, спектры солей IIIг – е содержат интенсивную полосу валентных колебаний S=O связи в интервале 1029 – 1050 см⁻¹, спектры солей IIIж – и — полосы поглощения валентных симметричных и асимметричных колебаний связей SO₂ группы в интервалах 1128 – 1149 и 1311 – 1319 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H солей IIIб, д, з содержат характерные сигналы протонов тиетанового цикла, алкильных заместителей, остатка тиогликолевой кислоты, а также сигналы протонов N(CH₂)₂ и O(CH₂)₂ групп в интервалах 2,9 – 3,2 и 3,7 – 3,9 м.д. соответственно.

Среди впервые синтезированных солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, значительную антиагрегационную активность проявили соединения IIIе и IIIз (табл. 1). Соединения IIIе и IIIз ингибировали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфа-

том (АДФ), примерно на 20 % относительно контроля, что превышает показатели антиагрегационной активности большинства препаратов сравнения, но уступает показателям пентоксифиллина и ацетилсалициловой кислоты. Однако для впервые синтезированных солей, в отличие от пентоксифиллина и ацетилсалициловой кислоты, регистрировали различной степени выраженности антиагрегационную активность при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Максимальное ингибирование функциональной активности тромбоцитов, индуцированной коллагеном, примерно на 7 % относительно контроля отмечается у соединений IIIж и IIIи. Таким образом, среди впервые синтезированных солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, найдены соединения, проявляющие потенциально широкий спектр антиагрегационной активности в сравнении с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами.

Таблица 1
Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на АДФ- и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, Ме (25 – 75)*

Соединение	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (% ингибирования от уровня контроля)	<i>p</i>	Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов (% ингибирования от уровня контроля)	<i>p</i>
IIIа	2,8 (0,9 – 4,3)	<i>p</i> ₁ = 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,0006 <i>p</i> ₃ = 0,000007 <i>p</i> ₄ = 0,0007	3,9 (3,1 – 6,2)	<i>p</i> ₁ = 0,5 <i>p</i> ₂ = 0,2
IIIб	6,8 (2,7 – 11,2)	<i>p</i> ₁ = 0,5 <i>p</i> ₂ = 0,004 <i>p</i> ₃ = 0,00002 <i>p</i> ₄ = 0,0001	2,3 (1,1 – 4,2)	<i>p</i> ₁ = 0,3 <i>p</i> ₂ = 0,004
IIIв	2,3 (1,1 – 4,2)	<i>p</i> ₁ = 0,07 <i>p</i> ₂ = 0,0008 <i>p</i> ₃ = 0,000009 <i>p</i> ₄ = 0,0007	3,6 (2,7 – 4,5)	<i>p</i> ₁ = 0,03 <i>p</i> ₂ = 0,8
IIIг	3,2 (1,2 – 5,1)	<i>p</i> ₁ = 0,0003 <i>p</i> ₂ = 0,006 <i>p</i> ₃ = 0,00008 <i>p</i> ₄ = 0,0003	4,7 (2,7 – 5,8)	<i>p</i> ₁ = 0,4 <i>p</i> ₂ = 0,8
IIIд	14,3 (9,5 – 17,3)	<i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,3 <i>p</i> ₃ = 0,007 <i>p</i> ₄ = 0,4	3,6 (1,3 – 5,2)	<i>p</i> ₁ = 0,7 <i>p</i> ₂ = 0,4
IIIе	19,3 (16,7 – 24,9)	<i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,002 <i>p</i> ₃ = 0,0005 <i>p</i> ₄ = 0,003	3,6 (2,1 – 4,8)	<i>p</i> ₁ = 0,5 <i>p</i> ₂ = 0,6
IIIж	10,1 (7,2 – 13,3)	<i>p</i> ₁ = 0,03 <i>p</i> ₂ = 0,006 <i>p</i> ₃ = 0,00003 <i>p</i> ₄ = 0,0005	6,4 (4,2 – 7,9)	<i>p</i> ₁ = 0,002 <i>p</i> ₂ = 0,4
IIIз	20,4 (17,5 – 24,6)	<i>p</i> ₁ < 0,0001 <i>p</i> ₂ = 0,002 <i>p</i> ₃ = 0,0008 <i>p</i> ₄ = 0,003	4,6 (3,1 – 5,4)	<i>p</i> ₁ = 0,2 <i>p</i> ₂ = 0,7
IIIи	6,2 (5,2 – 8,6)	<i>p</i> ₁ = 0,6 <i>p</i> ₂ = 0,002 <i>p</i> ₃ = 0,000005 <i>p</i> ₄ = 0,0004	7,3 (5,4 – 8,7)	<i>p</i> ₁ = 0,0003 <i>p</i> ₂ = 0,02
Эуфиллин	7,4 (5,6 – 9,3)	-	2,5 (0,8 – 4,2)	-
Кофеин-бензоат натрия	14,7 (10,3 – 17,9)	-	5,3 (3,9 – 7,2)	-
Пентоксифиллин	48,4 (42,7 – 56,5)	-	0,0 (0,0 – 0,0)	-
Ацетилсалициловая кислота	13,7 (10,8 – 16,4)	-	0,0 (0,0 – 0,0)	-

* Для описания полученных данных использовались числовые характеристики переменных: медиана (Ме), 25 и 75 %; уровень статистической значимости различий в сравнении с эуфиллином (*p*₁), кофеин-бензоатом натрия (*p*₂), пентоксифиллином (*p*₃), ацетилсалициловой кислотой (*p*₄), *n* = 7.

ИК-спектры соединений в таблетках с бромидом калия сняты на приборе “Инфралюм ФТ-02”, спектры ЯМР ^1H — на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц. В качестве растворителей использованы дейтерированные хлороформ и диметилсульфоксид, в качестве внутреннего стандарта — сигналы растворителей.

Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках “Sorbfil” в системе хлороформ — этиловый спирт (объемное соотношение 1:3). Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2.

Соединения Ia, в получали по методике [4], соединение Ib — по методике [3].

2-[3-Метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота (IIa). К раствору 1,68 г (30 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды прибавляют раствор 1,84 г (20 ммоль) тиогликолевой кислоты в 100 мл этанола и 3,44 г (10 ммоль) соединения Ia. Реакционную смесь кипятят 1,5 ч. Охлаждают, упаривают в вакууме до половины объема, фильтруют, фильтрат подкисляют разведенной хлористоводородной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси этиловый спирт — вода (объемное соотношение, 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1648, 1698, 1742 (C=C, C=N, C=O), 2400–3300, 3380–3550 (O-H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,26 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 3,27–3,36 (м, 2H, S(CH_2)); 3,51 (с, 3H, 3- CH_3); 4,06 (с, 2H, 8- SCH_2); 4,12 (к, 2H, J 7,0 Гц, 1- CH_2); 4,30–4,39 (м, 2H, S(CH_2)); 5,83–5,97 (м, 1H, 7-CH).

2-[3-Метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота (IIб). К раствору 0,84 г (15 ммоль) гидроксида калия в 50 мл воды прибавляют 0,92 г (10 ммоль) тиогликолевой кислоты и 1,94 г (5 ммоль) соединения Ib. Реакционную смесь кипятят 1 ч. Охлаждают, подкисляют разведенной хлористоводородной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают растворением в минимальном объеме 1 % раствора гидроксида калия и пересаживанием разведенной хлористоводородной кислотой. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1032 (S=O), 1636, 1651, 1684, 1727 (C=C, C=N, C=O), 2300–3020 (O-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH_3); 3,40 (с, 3H, 3- CH_3); 3,41–3,53 (м, 2H, S(CH_2)); 3,93 (к, 2H, J 6,9 Гц, 1- CH_2); 4,09 (с, 2H, 8- SCH_2); 4,07–4,20 (м, 4H, S(CH_2) и 8- SCH_2); 6,25–6,39 (м, 1H, 7-CH).

2-[3-Метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота (IIв). Получают аналогично соединению IIб из соединения Iv. Очищают кристаллизацией из воды. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1134, 1312 (SO_2 вал.), 1651, 1659, 1672, 1694, 1725 (C=C, C=N, C=O), 2380–3030 (O-H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,26 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 3,55 (с, 3H, 3- CH_3); 4,09 (с, 2H, 8- SCH_2); 4,06–4,18 (м, 4H, 8- SCH_2 и 1- CH_2); 4,35–4,44 (м, 2H, S(CH_2)); 5,17–5,28 (м, 2H, S(CH_2)); 5,53–5,66 (м, 1H, 7-CH).

Натриевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa). К раствору 0,14 г (3,6 ммоль) гидроксида натрия в 1,5 мл воды прибавляют 1,07 г (3 ммоль) кислоты IIa и 50 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — вода (объемное соотношение 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1607, 1657, 1695 (C=C, C=N, C=O).

Морфолиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIб). К горячему раствору 1,07 г (3 ммоль) кислоты IIa в 50 мл ацетона прибавляют 0,31 г (3,9 ммоль) морфолина. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 3:1). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1602, 1656, 1695 (C=C, C=N, C=O), 2250–3150 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,26 (т, 3H, J 6,8 Гц, CH_3); 3,07–3,17 (шир. с, 4H, N(CH_2)); 3,26–3,35 (м, 2H, S(CH_2)); 3,53 (с, 3H, 3- CH_3); 3,86–3,96 (шир. с, 4H, O(CH_2)); 4,12 (с, 2H, 8- SCH_2); 4,02–4,18 (м, 4H, 1- CH_2 и 8- SCH_2); 4,32–4,43 (м, 2H, S(CH_2)); 5,89–6,03 (м, 1H, 7-CH).

Гексаметилениминиевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIв). Получают аналогично соединению IIIб с использованием 0,39 г (3,9 ммоль) гексаметиленимина. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 3:1). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1605, 1661, 1695 (C=C, C=N, C=O), 2380–3150 (N^+H_2).

Натриевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIг). К раствору 0,26 г (6,5 ммоль) гидроксида натрия в 3 мл воды прибавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты IIб и 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают растворением в минимальном объеме воды и пересаживанием ацетоном. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1050 (S=O), 1600, 1650, 1700 (C=C, C=N, C=O).

Морфолиниевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIд). К раствору 0,57 г (6,5 ммоль) морфолина в 5 мл воды прибавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты IIб и 80 мл

Т а б л и ц а 2
Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, °C	Брутто-формула
IIa	93	180–182	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$
IIб	76	241–243	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$
IIв	78	201–203	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$
IIIa	91	> 275 разл.	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}_2$
IIIб	77	170–172	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$
IIIв	86	196–198	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$
IIIг	96	> 350 разл.	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{S}_2$
IIIд	80	236–238	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
IIIе	44	209–211	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$
IIIж	89	> 245 разл.	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{S}_2$
IIIз	82	205–207	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$
IIIи	84	207–209	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$

ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , cm^{-1} : 1029 (S=O), 1655, 1702 (C=C, C=N, C=O), 2400–3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,24 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 3,12–3,18 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,41–3,51 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3,54 (с, 3H, 3- CH_3); 3,88–3,94 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4,03 (с, 2H, 8- SCH_2); 4,02–4,12 (м, 4H, 8- SCH_2 и 1- CH_2); 4,28–4,38 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 6,40–6,53 (м, 1H, 7-CH); 7,28 (с, 2H, N^+H_2).

Гексаметилениминиевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIe). К раствору 0,64 г (6,5 ммоль) гексаметиленмина в 4 мл воды прибавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты IIб и 100 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение, 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , cm^{-1} : 1035 (S=O), 1654, 1691 (C=C, C=N, C=O), 2400–3100 (N^+H_2).

Натриевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIж). К раствору 0,26 г (6,5 ммоль) гидроксида натрия в 4 каплях воды прибавляют 1,94 г (5 ммоль) кислоты IIв и 50 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают растворением в минимальном объеме ДМСО при нагревании и пересаджением ацетоном. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , cm^{-1} : 1136, 1313 (SO_2 вал.), 1618, 1662, 1699 (C=C, C=N, C=O).

Морфолиниевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIз). Получают аналогично соединению IIIб из кислоты IIв. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , cm^{-1} : 1128, 1311 (SO_2 вал.), 1634, 1660, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2230–3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,14 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 2,91–3,00 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,41 (с, 3H, 3- CH_3); 3,65–3,72 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,89 (с, 2H, 8- SCH_2); 3,94 (к, 2H, J 7,0 Гц, 1- CH_2); 4,50–4,60 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5,01–5,11 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5,51–5,64 (м, 1H, 7-CH).

Гексаметилениминиевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIи). Получают аналогично соединению IIIб из кислоты IIв и 0,39 г (3,9 ммоль) гексаметиленмина. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр

(KBr), ν_{\max} , cm^{-1} : 1149, 1319 (SO_2 вал.), 1602, 1661, 1696 (C=C, C=N, C=O), 2380–3100 (N^+H_2).

Экспериментальная биологическая часть

Изучение антиагрегационной активности впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения проводили *in vitro* с использованием донорской крови человека на агрегометре “Thromlite-1006A” по методу Born [5]. Экспериментальная работа выполнена на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет. Забор крови проводили из кубитальной вены с помощью систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови применяли 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (“Технология-Стандарт”, Барнаул).

В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин, кофеин-бензоат натрия и эуфиллин (ОАО “Дальхимфарм”, Россия), а также ацетилсалициловую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Умеренков, Москва (2010).
2. Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(12), 7–9 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(12), 649–651 (2009).
3. Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(3), 27–29 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(3), 151–153 (2013).
4. Ф. А. Халиуллин, Ю. В. Шабалина, Р. М. Шарафутдинов, *Ж. орган. химии*, **46**(5), 698–701 (2010).
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 453–458.

Поступила 12.02.15

SYNTHESIS AND ANTIAGGREGATION ACTIVITY OF 2-[1-ETHYL-3-METHYLXANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID SALTS CONTAINING THIETANYL RING

F. A. Khaliullin*, Yu. V. Shabalina, A. V. Samorodov, F. Kh. Kamilov, G. A. Timirkhanova, and D. Z. Murataev

Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450008 Russia

* e-mail: ferkat@mail.ru

2-[1-Ethyl-3-methylxanthinyl-8-thio]acetic acid salts containing thietanyl ring were synthesized with 76–93% yields by reactions of 7-(thietanyl-3)-, 7-(1-oxothietanyl-3)- and 7-(1,1-dioxothietanyl-3)-8-bromo-1-ethyl-3-methylxanthines with thioglycolic acid. Salts of 2-[1-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thio]acetic acid containing thietanyl ring were obtained with 44–96% yield by interaction of the synthesized acids with bases (sodium hydroxide, morpholine, hexamethyleneimine). The proposed structures were confirmed by IR and NMR spectroscopy. Most of the compounds exhibit potentially high antiaggregation activity.

Keywords: xanthines; thietanes; antiaggregation activity.