

Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин, А. А. Спасов,
Л. В. Науменко, В. А. Сысоева

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 1-АЛКИЛ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНОВ

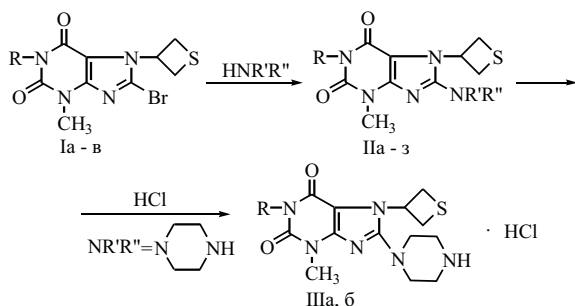
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан, Россия;
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

На основе 1-этил-, 1-пропил- и 1-гексил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов синтезированы 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины. В качестве реагентов были использованы моноэтаноламин, трисамин, пиперазин. Целевые 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины получены с выходом 54–88%. Строение веществ установлено с помощью ИК-, ЯМР-¹H-спектров. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют антиагрегантную активность.

Ключевые слова: ксантин, тиетан, антиагрегантная активность.

Для лечения нарушений периферического кровообращения, улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови широко применяется пентоксифиллин [1], являющийся 1-(5-оксогексил)-3-метилксантином. С целью поиска среди производных ксантина соединений, обладающих более высокой антиагрегантной активностью, нами осуществлен синтез новых 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метилксантинов, содержащих в положении 7 тиетановый цикл (табл. 1). В качестве исходных соединений использованы 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (Ia–v), синтезированные по методикам, описанным в работе [2]. Для получения растворимых в воде соединений, требуемых методикой определения антиагрегантной активности, использовали амины с гидрофильными группами — моноэтаноламин, трисамин, а также пиперазин, позволяющий получить водорастворимые соли по сильноосновной аминогруппе.

8-Аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (IIa–z) получены кипячением Ia–v с 3–5-кратным мольным избытком моноэтаноламина, трисамина, пиперазина в среде этилового, *изо*-бутилового спирта или диметилформамида в течение 1–5 ч. На основе соединений IIж, з получены растворимые в воде гидрохлориды IIIa, б.



R = C₂H₅ (Ia, IIa, г), C₃H₇ (Iб, IIб, д, ж, IIIa), C₆H₁₃ (Iв, IIв, е, з, IIIб);

NR'R'' = NHCH₂CH₂OH (IIa–v), NHC(CH₂OH)₃ (IIIг–e),  (IIж, з)

ИК-спектры соединений IIa, ж, з характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний

O–H и вторичной N–H связей в области 3224–3560 см^{–1}, подтверждающих наличие остатков аминов (моноэтаноламина, пиперазина).

Спектры ЯМР ¹H соединений IIг, д содержат характерные сигналы протонов N-1-алкильных заместителей, синглет метильной группы ксантина при 3,5 м. д., сигналы протонов тиетанового цикла в виде 2 “ложных” триплетов в интервалах 3,2–3,3 и 4,3–4,4 м. д., соответствующих 2 S(CH)₂ группам, и мультиплета в интервале 5,4–5,6 м. д., соответствующего NCH группе, а также сигнал остатка трисамина в виде синглета с интенсивностью 6 H при 2,9 м. д.

Установлено, что синтезированные 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины IIa, г, IIIa, б проявляют антиагрегантные свойства в отношении эритроцитов, хотя по активности они несколько уступают пентоксифиллину (табл. 2).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений в виде суспензий в вазелиновом масле сняты на приборе “Specord M-80”. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц. В качестве растворителя использован дейтерированный хлороформ, в качестве внутреннего стандарта — сигналы растворителя.

Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol” в системе хлороформ — этиловый спирт (объемное соотношение 1:3) или в системе бутиловый спирт — уксусная кислота — вода (объемное соотношение 4:1:2). Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

8-(2-Гидроксиэтил)амино-3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантин (IIa). Раствор 1,38 г (4 ммоль) Ia и 0,73 г (12 ммоль) моноэтаноламина в 35 мл *изо*-бутилового спирта кипятят в течение 5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают *изо*-бу-

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Па	85	187 – 188	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
Пб	88	162 – 164	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ S
Пв	72	78 – 80	C ₁₇ H ₂₇ N ₅ O ₃ S
Пг	59	186 – 188	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ S
Пд	54	174 – 176	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S
Пе	68	108 – 110	C ₁₉ H ₃₁ N ₅ O ₃ S
Пж	79	188 – 189	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S
Пз	55	89 – 92	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ S
Ша	68	> 244 разл.	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S · HCl
Шб	65	> 239 разл.	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ S · HCl

тиловым спиртом, водой, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1606, 1648, 1684 (C=C, C=N, C=O), 3370 (N-H), 3490 (O-H).

8-(2-Гидроксиэтил)амино-3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантин (Пб). Раствор 1,44 г (4 ммоль) Ib и 1,22 г (20 ммоль) моноэтаноламина в 40 мл этилового спирта кипятят в течение 5 ч. Охлаждают, упаривают в вакууме, к остатку прибавляют воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

1-Гексил-8-(2-гидроксиэтил)амино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (Пв). Получают аналогично соединению Пб из Iv. Очищают кристаллизацией из смеси этиловый спирт — вода (объемное соотношение 2:1).

3-Метил-7-(тиетанил-3)-8-трис(гидрокси-метил)метиламино-1-этилксантин (Пг). Раствор 1,04 г (3 ммоль) Ia и 1,09 г (9 ммоль) трисамина в 25 мл диметилформамида кипятят в течение 1 ч. Охлаждают, разбавляют водой до выпадения осадка, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1,26 (т, 3H, J 7,01 Гц, CH₃); 2,92 (с, 6H, C(CH₂)₃); 3,21 – 3,30 (м, 2H, S(CH)₂); 3,51 (с, 3H, 3-NCH₃); 4,13 (к, 2H, J 7,01 Гц, 1-NCH₂); 4,32 – 4,42 (м, 2H, S(CH)₂); 5,42 – 5,56 (м, 1H, NCH).

3-Метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)-8-трис(гидрокси-метил)метиламиноксантин (Пд). Получают аналогично соединению Пг из Ib. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0,98 (т, 3H, J 7,43 Гц, CH₃); 1,64 – 1,78 (м, 2H, CH₂); 2,93 (6H, с, C(CH₂)₃); 3,22 – 3,31 (м, 2H, S(CH)₂); 3,53 (с, 3H, 3-NCH₃); 4,00 – 4,08 (м, 2H, 1-NCH₂); 4,34 – 4,43 (м, 2H, S(CH)₂); 5,44 – 5,58 (м, 1H, NCH).

1-Гексил-3-метил-7-(тиетанил-3)-8-трис(гидрокси-метил)метиламиноксантин (Пе). Получают аналогично соединению Пг из Iv.

3-Метил-8-пиперазино-1-пропил-7-(тиетанил-3)-ксантин (Пж). Раствор 1,44 г (4 ммоль) Ib и 2,33 г (12 ммоль) пиперазина гексагидрата в 25 мл этилового спирта кипятят в течение 5 ч. Охлаждают, фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме, к остатку прибавляют воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, су-

Таблица 2

Антиагрегантная активность синтезированных соединений

Соединение	Количество опытов	Индекс ингибирования агрегации эритроцитов, %
Па	12	- 13,56 ± 1,88*
Пг	12	- 12,00 ± 3,16*
Ша	12	- 7,18 ± 3,57
Шб	12	- 8,96 ± 3,89
пентоксифиллин	15	- 16,28 ± 0,55*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

шат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1606, 1654, 1696 (C=C, C=N, C=O), 3322 – 3556 (N-H, O-H).

1-Гексил-3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-ксантин (Пз). Получают аналогично соединению Пж из Iv. Очищают кристаллизацией из смеси этиловый спирт — вода (объемное соотношение 2:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1608, 1656, 1696 (C=C, C=N, C=O), 3224 – 3560 (N-H, O-H).

1-Алкил-3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-ксантина гидрохлорид (Ша, б). К раствору 1,5 ммоль Пж, з в 15 мл диоксана добавляют 5 % раствор хлористого водорода в этиловом спирте до pH 1 – 2. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, сушат. Очищают кристаллизацией из этилового спирта.

Экспериментальная биологическая часть

Антиагрегантную активность изучали *in vitro* на модели повышенной вязкости крови кроликов массой 4 – 4,5 кг с помощью гипертермии [3]. Исследуемые соединения и препарат сравнения пентоксифиллин в концентрации 100 мкмоль/л добавляли в пробы за 10 мин до начала инкубации. В контрольные образцы прибавляли 10 мкл теплого (37 °С) физиологического раствора (0,89 % раствор хлорида натрия). Вязкость проб крови измеряли в сантипуазах (сПз) до и после инкубации на вискозиметре АКР-2 (Rus-Can Research Ltd., Россия), принцип действия которого основан на методе ротационной вискозиметрии со свободно плавающим цилиндром-ротором [4]. Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по индексу ингибирования агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига 3 с⁻¹ к вязкости крови при 100 с⁻¹ [5]. Расчет ингибирующего влияния синтезированных соединений на агрегацию эритроцитов проводили по формуле:

$$\text{ИнаЭ} = 100 - (B/A) \cdot 100 \%,$$

где ИнаЭ — индекс ингибирования агрегации эритроцитов; А — индекс агрегации эритроцитов без изучаемого соединения; В — индекс агрегации эритроцитов после инкубации суспензии с изучаемым соединением.

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. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **9**, 274 – 275, (1996).
4. Н. А. Добровольский, Ю. М. Лопухин, А. С. Парфенов и др., *Сб. науч. трудов "Реологические исследования в медицине"*, Москва (1998), сс. 45 – 51.
5. L. Dintenfass, *Aging*, **1**, 99 – 125, (1989).

Поступила 08.12.08

SYNTHESIS AND ANTIAGGREGANT ACTIVITY OF 8-AMINO-SUBSTITUTED 1-ALKYL-3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINES

Yu. V. Shabalina, F. A. Khaliullin, A. Spasov, L. V. Naumenko, and V. Sysoeva

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

A series of 8-amino-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthines have been synthesized using 1-ethyl-, 1-propyl-, and 1-hexyl-8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthenes and various reactants, including monoethanolamine, tris-amine, and piperazine. The target 8-amino-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthenes were obtained with 54 – 88% yields. The structures of the synthesized compounds were determined using IR spectroscopy and ¹H NMR spectrometry techniques. Most of the synthesized compounds exhibit antiaggregant activity.

Key words: Xanthine, thietanyl, antiaggregant activity