

DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-16-20
© Коллектив авторов, 2020

К. Г. Гуревич¹, А. Л. Ураков^{2*}, Ф. А. Халиуллин³, А. В. Самородов³,
Ю. В. Шабалина³, Ф. Х. Камбаров³, Д. З. Муратаев³, Л. И. Баширова⁴

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ И ДИОКСОТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

¹ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1.

² ФГБУН "Удмуртский федеральный исследовательский центр" Уральского отделения РАН, Россия, 426067, Ижевск, ул. Татьяны Барамзиной, 67.

³ ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3.

⁴ ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

* e-mail: urakoval@live.ru

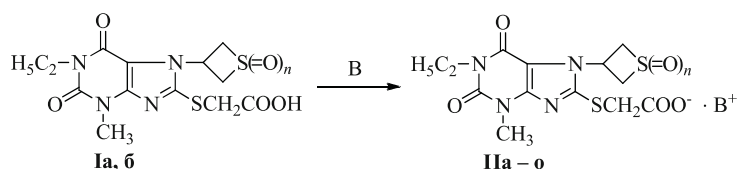
Взаимодействием 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)- и 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот с аминами (диэтиламином, моноэтанололамином, диэтанололамином, трисамином, пиперидином, циклогексиламином, бензиламином) получены соли 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащие тиетановый и диоксотиетановый цикл, с выходом 42 – 89 %. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют антиагрегационную активность.

Ключевые слова: ксантины; тиетаны; антиагрегационная активность.

Производное ксантина пентоксифиллин применяется для коррекции нарушений реологических свойств крови, он угнетает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижает вязкость крови, повышает эластичность эритроцитов [1]. Нами описана циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-1-пропил-7-(1-оксотиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющая антиагрегационные свойства в отношении тромбоцитов [2]. Начаты исследования антиагрегационной активности в ряду тиетансодержащих солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот [3]. В продолжение поиска производных ксантина, проявляющих антиагрегационную активность, нами осуществлен синтез новых солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый и диоксотиетановый цикл.

В качестве исходных соединений использованы 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)- и 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусные кислоты (**Ia, б**), синтезированные по методикам [3]. Для получения солей использовали амины: диэтиламин, моноэтанололамин, диэтанололамин, трисамин, пиперидин, циклогексиламин, бензиламин. Взаимодействием кислоты **Ia** с аминами в среде ацетона с выходом 54 – 89 % получены соли 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**IIa – ж**). Аналогично из кислоты **Iб** с выходом 42 – 89 % получены соли 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**IIз – о**).

В ИК-спектрах аминных солей **IIa – о** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний N⁺-H связи в области 2200 – 3580 см⁻¹. Кроме того, спектры со-



$n = 0$ (**Ia, IIa – ж**), 2 (**Iб, IIз – о**);

$B^+ = H_2N^+(C_2H_5)_2$ (**IIa, з**), $H_3N^+CH_2CH_2OH$ (**IIб, и**), $H_2N^+(CH_2CH_2OH)_2$ (**IIв, к**),

$H_3N^+(CH_2OH)_3$ (**IIг, л**), HN^+ (цикл) (**IIд, м**), H_3N^+ (цикл) (**IIе, н**), $H_2N^+-H_2C$ (аромат) (**IIж, о**)

единений **Пз** – **о** содержат интенсивные полосы поглощения валентных симметричных и асимметричных колебаний связей SO_2 группы в интервалах 1134 – 1147 и 1307 – 1324 см^{-1} .

Образование солей подтверждено ЯМР ^1H спектрами, в которых, кроме характерных сигналов протонов тиетанового или диоксотииетанового цикла, алкильных заместителей и синглета протонов SCH_2 группы остатка тиогликолевой кислоты около 4 м.д., наблюдаются сигналы протонов остатков аминов. Например, в спектрах солей **Па,з** триплет и квартет с центрами при 1,3 и 3,0 м.д. и константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) 7,3 Гц принадлежат этильным остаткам протонированного диэтиламина. Спектры моноэтаноламиниевых солей **Пб,и** содержат триплеты протонов NCH_2 и OCH_2 групп при 2,8 и 3,6 м.д. и КССВ 5,3 Гц.

Впервые синтезированные соли 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащие тиетановый и диоксотииетановый цикл, проявили антиагрегационную активность различной степени выраженности. Для впервые синтезированных солей, в отличие от пентоксифиллина и ацетилсалициловой кислоты, характерна антиагрегационная активность при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Наибольшую активность проявили соединения **Пе,з,н** (табл. 1). Соли **Пе,з** ингибировали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), примерно на 20 % по сравнению с контролем. Соединение **Пн** в изученной концентрации полностью подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном. На соединение **Пн** получен патент на изобретение [4]. Таким образом, среди впервые синтезированных солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый и диоксотииетановый цикл, найдены соединения, проявляющие широкий спектр высокой антиагрегационной активности.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений в таблетках с бромидом калия сняты на приборе “Инфралюм ФТ-02”. Спектры ЯМР ^1H сняты 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.

Диэтиламиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Па). К горячему раствору 1,07 г (3 ммоль) кислоты **Иа** в 50 мл ацетона добавляют 0,29 г (3,9 ммоль) диэтил-

амина. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — бензол (объемное соотношение 1:6). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , см^{-1} : 1661, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2200 – 3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,26 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 1,34 (т, 6H, J 7,3 Гц, 2CH_3); 2,97 (к, 4H, J 7,3 Гц, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,25 – 3,33 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3,51 (с, 3H, 3-CH_3); 4,09 (с, 2H, 8-SCH_2); 4,07 – 4,17 (м, 4H, 1-CH_2 и 8-SCH_2); 4,34 – 4,42 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5,90 – 6,04 (м, 1H, 7-CH).

Моноэтаноламиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пб). Получают аналогично соли **Па** с использованием 0,24 г (3,9 ммоль) моноэтаноламина. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон – бензол (объемное соотношение 1:3). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , см^{-1} : 1607, 1662, 1694 (C=C, C=N, C=O), 2380 – 3200, 3420 – 3550 (N^+H_3). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 2,83 (т, 2H, J 5,3 Гц, NCH_2); 3,28 – 3,35 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3,39 (с, 3H, 3-CH_3); 3,57 (т, 2H, J 5,3 Гц, OCH_2); 3,86 (с, 2H, 8-SCH_2); 3,94 (к, 2H, J 7,0 Гц, 1-CH_2); 4,18 – 4,27 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5,84 – 5,98 (м, 1H, 7-CH).

Диэтиламиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пв). Получают аналогично соли **Па** с использованием 0,41 г (3,9 ммоль) диэтиламина. Очищают кристаллизацией из пропилового спирта. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , см^{-1} : 1634, 1660, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2380 – 3520 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 3,12 – 3,18 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,27 – 3,33 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 3,53 (с, 3H, 3-CH_3); 3,88 – 3,94 (м, 4H, 2OCH_2); 4,06 (с, 2H, 8-SCH_2); 4,13 (к, 2H, J 7,0 Гц, 1-CH_2); 4,34 – 4,42 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 5,90 – 6,03 (м, 1H, 7-CH).

Трисаммониевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пг). К горячему раствору 1,07 г (3 ммоль) кислоты **Иа** в 50 мл ацетона добавляют раствор 0,47 г (3,9 ммоль) трисамина в 1 мл воды. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , см^{-1} : 1663, 1708 (C=C, C=N, C=O), 2780 – 3580 (N^+H_3). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 3,40 – 3,50 (м, 11H, 3-CH_3 , $\text{S}(\text{CH}_2)_2$, $\text{C}(\text{CH}_2)_3$); 3,83 (с, 2H, 8-SCH_2); 3,93 (к, 2H, J 7,0 Гц, 1-CH_2); 4,10 – 4,19 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 6,29 – 6,43 (м, 1H, 7-CH).

Пиперидиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пд). Получают аналогично соли **Па** с использованием 0,29 г (3,9 ммоль) пиперидина. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{max} , см^{-1} : 1604, 1635, 1662, 1694 (C=C, C=N, C=O), 2200 – 3100 (N^+H_2).

Циклогексиламиниевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пе). Получают аналогично соли **Па** с использованием

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>
Па	2,8 (0,9 – 4,3)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,0006$ $p_3 = 0,000007$ $p_4 = 0,0007$	3,9 (3,1 – 6,2)	$p_1 = 0,5$ $p_2 = 0,2$
Пб	6,8 (2,7 – 11,2)	$p_1 = 0,5$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,00002$ $p_4 = 0,0001$	2,3 (1,1 – 4,2)	$p_1 = 0,3$ $p_2 = 0,004$
Пв	2,3 (1,1 – 4,2)	$p_1 = 0,07$ $p_2 = 0,0008$ $p_3 = 0,000009$ $p_4 = 0,0007$	3,6 (2,7 – 4,5)	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,8$
Пг	3,2 (1,2 – 5,1)	$p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,00008$ $p_4 = 0,0003$	4,7 (2,7 – 5,8)	$p_1 = 0,4$ $p_2 = 0,8$
Пд	14,3 (9,5 – 17,3)	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,007$ $p_4 = 0,4$	3,6 (1,3 – 5,2)	$p_1 = 0,7$ $p_2 = 0,4$
Пе	19,3 (16,7 – 24,9)	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,0005$ $p_4 = 0,003$	3,6 (2,1 – 4,8)	$p_1 = 0,5$ $p_2 = 0,6$
Пж	10,1 (7,2 – 13,3)	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,00003$ $p_4 = 0,0005$	6,4 (4,2 – 7,9)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,4$
Пз	20,4 (17,5 – 24,6)	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,0008$ $p_4 = 0,003$	4,6 (3,1 – 5,4)	$p_1 = 0,2$ $p_2 = 0,7$
Пи	6,2 (5,2 – 8,6)	$p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,000005$ $p_4 = 0,0004$	7,3 (5,4 – 8,7)	$p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,02$
Пк	7,4 (6,3 – 8,5)	$p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,0003$	8,4 (6,5 – 9,3)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,03$
Пл	9,1 (8,1 – 10,6)	$p_1 = 0,8$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,0005$ $p_4 = 0,0004$	4,2 (3,1 – 6,2)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,6$
Пм	2,3 (2,1 – 3,7)	$p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,0005$ $p_4 = 0,0001$	3,8 (3,2 – 4,7)	$p_1 = 0,3$ $p_2 = 0,1$
Пн	100,0 (100,0 – 100,0)	$p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,0004$ $p_4 = 0,0003$	100,0 (100,0 – 100,0)	$p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0002$
По	1,7 (1,1 – 2,4)	$p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,0006$ $p_4 = 0,001$	2,8 (1,2 – 3,4)	$p_1 = 0,8$ $p_2 = 0,002$
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)	-

Уровень статистической значимости различий в сравнении с эуфиллином (p_1), кофеин-бензоатом натрия (p_2), пентоксифиллином (p_3), ацетилсалициловой кислотой (p_4), $n = 7$.

0,39 г (3,9 ммоль) циклогексиламина. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1662, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3150 (N^+H_3).

Бензиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пж). Получают аналогично соли **Па** с использованием 0,42 г (3,9 ммоль) бензиламина. Очищают кристаллизацией из смеси ацетон — диоксан (объемное соотношение 1:1). ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1608, 1662, 1697 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3200 (N^+H_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,14 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH_3); 3,27 – 3,36 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 3,39 (с, 3H, 3- CH_3); 3,87 (с, 2H, 8-S CH_2); 3,90 – 4,00 (м, 4H, 1- CH_2 и N CH_2); 4,19 – 4,28 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,84 – 5,99 (м, 1H, 7-CH); 7,29 – 7,47 (м, 5H, C_6H_5).

Диэтиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пз). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,48 г (6,5 ммоль) диэтиламина. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1139, 1308 (SO_2 вал.), 1601, 1658, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2230 – 3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1,22 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 1,31 (т, 6H, J 7,3 Гц, 2 CH_3); 2,99 (к, 4H, J 7,3 Гц, N(CH_2) $_2$); 3,51 (с, 3H, 3- CH_3); 4,05 (с, 2H, 8-S CH_2); 4,03 – 4,14 (м, 4H, 1- CH_2 и 8-S CH_2); 4,31 – 4,41 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,16 – 5,26 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,55 – 5,69 (м, 1H, 7-CH).

Моноэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пи). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,40 г (6,5 ммоль) моноэтанолamina. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1147, 1307 (SO_2 вал.), 1608, 1665, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3500 (N^+H_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,8 Гц, CH_3); 2,82 (т, 2H, J 5,3 Гц, N CH_2); 3,41 (с, 3H, 3- CH_3); 3,56 (т, 2H, J 5,3 Гц, O CH_2); 3,82 (с, 2H, 8-S CH_2); 3,93 (к, 2H, J 6,8 Гц, 1- CH_2);

4,49 – 4,59 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,00 – 5,11 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,50 – 5,64 (м, 1H, 7-CH).

Диэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пк). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,68 г (6,5 ммоль) диэтанолamina. Очищают кристаллизацией из пропилового спирта. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1147, 1308 (SO_2 вал.), 1618, 1668, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2600 – 3550 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,7 Гц, CH_3); 2,94 (т, 4H, J 5,2 Гц, N(CH_2) $_2$); 3,41 (с, 3H, 3- CH_3); 3,60 (т, 4H, J 5,2 Гц, 2O CH_2); 3,85 (с, 2H, 8-S CH_2); 3,93 (к, 2H, J 6,7 Гц, 1- CH_2); 4,49 – 4,59 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,00 – 5,10 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,49 – 5,62 (м, 1H, 7-CH).

Трисаммониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пл). Получают аналогично соли **Пг** из 1,16 г (3 ммоль) кислоты **Иб**. Очищают кристаллизацией из пропилового спирта. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1138, 1324 (SO_2 вал.), 1670, 1712 (C=C, C=N, C=O), 2750 – 3550 (N^+H_3). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH_3); 3,41 (с, 3H, 3- CH_3); 3,44 (с, 6H, C(CH_2) $_3$); 3,82 (с, 2H, 8-S CH_2); 3,93 (к, 2H, J 6,9 Гц, 1- CH_2); 4,49 – 4,58 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,00 – 5,09 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,51 – 5,64 (м, 1H, 7-CH).

Пиперидиниевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пм). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,56 г (6,5 ммоль) пиперидина. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1134, 1311 (SO_2 вал.), 1642, 1655, 1662, 1697 (C=C, C=N, C=O), 2220 – 3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,08 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH_3); 1,45 – 1,72 (м, 6H, (CH_2) $_3$); 2,91 – 3,02 (м, 4H, N(CH_2) $_2$); 3,37 (с, 3H, 3- CH_3); 3,77 (с, 2H, 8-S CH_2); 4,03 – 4,14 (м, 4H, 1- CH_2 и 8-S CH_2); 4,95 – 5,04 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,48 – 5,62 (м, 1H, 7-CH).

Циклогексиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (Пн). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,64 г (6,5 ммоль) циклогексиламина. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1136, 1320 (SO_2 вал.), 1662, 1699 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3150 (N^+H_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,09 – 1,31 (м, 9H, CH_3 и (CH_2) $_3$); 1,61 – 1,91 (м, 4H, (CH_2) $_2$); 2,82 – 2,93 (м, 1H, NCH); 3,42 (с, 3H, 3- CH_3); 3,79 (с, 2H, 8-S CH_2); 3,94 (к, 2H, J 6,9 Гц, 1- CH_2); 4,50 – 4,61 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,00 – 5,11 (м, 2H, S(CH_2) $_2$); 5,52 – 5,65 (м, 1H, 7-CH).

Бензиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (По). Получают аналогично соли **Па** из 1,94 г (5 ммоль) кислоты **Иб** с использованием 0,70 г (6,5 ммоль) бензиламина. Очищают кристаллизацией из диоксана. ИК-спектр (KBr), ν_{\max} , см^{-1} : 1143, 1311

Таблица 2
Характеристика синтезированных соединений **Па** – **О**

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, °C	Брутто-формула
Па	60	166 – 169	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$
Пб	74	192 – 194	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$
Пв	74	135 – 137	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
Пг	54	199 – 200	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$
Пд	84	198 – 201	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$
Пе	89	209 – 211	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$
Пж	77	181 – 183	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$
Пз	84	199 – 201	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
Пи	84	198 – 201	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$
Пк	42	195 – 197	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$
Пл	67	169 – 173	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$
Пм	86	219 – 222	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
Пн	89	223 – 225	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
По	80	201 – 203	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$

(SO₂ вал.), 1666, 1701 (C=C, C=N, C=O), 2380 – 3050, 3270 (N⁺H₃).

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. Все тесты проведены на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазмах. Образцы богатой тромбоцитами плазмы получали центрифугированием цитратной крови при 100 g в течение 10 мин, бестромбоцитарной плазмы — при 300 g в течение 15 мин на центрифуге ОПН-3.02 (ОАО ТНК “ДАСТАН”, Киргизия). При исследовании агрегации тромбоцитов использованы следующие индукторы агрегации: аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (“Технология-Стандарт”, Барнаул).

В качестве препаратов сравнения использовали: пентоксифиллин (раствор для инъекций 20 мг/мл – 5 мл, ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов” (Беларусь, Борисов), серия № 290715, годен до 08.2018, произведено 07.2015), кофеин-бензоат натрия

(раствор для инъекций 200 мг/мл – 1 мл, ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов” (Беларусь, Борисов), серия № 040609, годен до 08.2017, произведено 04.06.2015), эуфиллин (раствор для внутривенного введения 24 мг/мл – 10 мл, ОАО “Новосибхимфарм” (Россия, Новосибирск), серия № 10416, годен до 05.2019, произведено 01.04.2016), и ацетилсалициловую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай, серия № 10E16, годен до 04.2017, произведено 10.11.2015).

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 перцентилей. 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, Издатель Умеренков, Москва (2014).
2. Патент РФ 2459826 (2012).
3. Ф. А. Халиуллин, Ю. В. Шабалина, А. В. Самородов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(1), 29 – 32 (2018); *Pharm. Chem. J.*, **52**(1), 29 – 32 (2018).
4. Патент РФ 2504546 (2014).
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 453 – 458.

Поступила 07.04.20

FEATURES OF THE SYNTHESIS AND ANTI-AGGREGATION ACTIVITY OF THE SALTS OF 2-[1-ETHYL-3-METHYLXANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACIDS CONTAINING THIETANYL AND DIOXOTHIETANYL RINGS

K. G. Gurevich¹, A. L. Urakov^{2*}, F. A. Khaliullin³, A. V. Samorodov³, Yu. V. Shabalina³, F. Kh. Kamilov³, D. Z. Murataev³, and L. I. Bashirova⁴

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russia

² Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Udmurtia, 426067 Russia

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450008, Russia

⁴ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurtia, 426034 Russia

* e-mail: urakoval@live.ru

Salts of 2-[1-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thio]acetic acids containing thietanyl and dioxothietanyl rings were obtained with 42 – 89% yields by interaction of 2-[1-ethyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)- and 2-[1-ethyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acids with amines (diethylamine, monoethanolamine, diethanolamine, trisamine, piperidine, cyclohexylamine, and benzylamine). The structures of synthesized compounds were confirmed by IR and NMR spectroscopy techniques. The synthesized compounds exhibited anti-aggregation activity.

Keywords: xanthines; thietanes; anti-aggregation activity.