

УДК 547.857.4, 615.273.53
© Коллектив авторов, 2021

Ж.К. Маматов¹, Г.А. Тимирханова¹, Л.И. Баширова², А.В. Самородов¹, Ф.А. Халиуллин¹
СИНТЕЗ СОЛЕЙ 2-[(1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИН-8-ИЛ)ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Одним из направлений поиска новых безопасных биологически активных соединений является химическая модификация природных соединений. Таким объектом для разработки новых и улучшения известных методик синтеза являются природные метилксантины, обладающие широким спектром фармакологической активности.

Цель работы – синтез и изучение антиагрегационной, антикоагуляционной, антиоксидантной активности солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)тио)уксусной кислоты.

Материал и методы. Температура плавления полученных веществ измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30», ИК-спектры сняты на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02». Спектры ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C записаны на приборах «Bruker AM-300» или «Bruker AV-500». В качестве растворителей использованы дейтерированные хлороформ или диметилсульфоксид, в качестве внутреннего стандарта – сигналы растворителей. Исследование антиагрегационной активности проводили на агрегометре «АТ-02», антикоагуляционной активности – на «Solar CGL 2110». Показатели хемилюминесценции для изучения антиоксидантной активности регистрировали на приборе «ХЛМ-003».

Результаты. Окисление тиетансодержащего 8-бром-1-изобутил-3-метилксантина (I) перманганатом калия позволило синтезировать 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)ксантин (II). Реакцией нуклеофильного замещения соединения II тиогликолевой кислотой с выходом 91% получена 2-[(1-изобутил-3-метилксантин-8-ил)тио)уксусная кислота, содержащая тиетандиоксидный цикл (III). Синтез солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)тио)уксусной кислоты (IVa-ж) осуществлен взаимодействием кислоты III с различными основаниями. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Изучена антиагрегационная, антикоагуляционная и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

Выводы. Разработана препаративная методика синтеза ранее не описанных солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)ксантин-8-ил)тио)уксусной кислоты. Установлено, что синтезированные соединения проявляют антиоксидантную и антиагрегационную активность, превышающую показатели некоторых препаратов сравнения.

Ключевые слова: тиетаны, ксантины, антиагрегационная активность, антикоагуляционная активность, антиоксидантная активность.

Zh.K. Mamatov, G.A. Timirkhanova, L.I. Bashirova, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin
SYNTHESIS OF 2-[(1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1-DIOXOTHIEETANYL-3) XANTHIN-8-YL)THIO]ACETIC ACID SALTS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

One of the directions in the search for new safe biologically active compounds is the chemical modification of natural compounds. Such an object for the development of new and improvement of known synthesis methods is natural methylxanthine, which possesses a wide range of pharmacological activity.

The aim of this research is synthesis and study of the antiaggregatory, anticoagulation and antioxidant activities of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthine-8-yl)thio]acetic acid salts.

Material and methods. The melting point of the obtained substances was measured by the capillary method on a «SMP 30» apparatus, IR spectra were recorded by an «Infralum FT-02» spectrophotometer. The ¹H, ¹³C NMR spectra were recorded on «Bruker AM-300» or «Bruker AV-500» instruments. Deuterated chloroform or dimethyl sulfoxide were used as solvents, the residual solvent signals were used as the internal standards. The study of antiaggregatory activity was carried out on an aggregometer «AT-02», anticoagulation activity – «Solar CGL 2110». Chemiluminescence indicators for the study of antioxidant activity were recorded on the «KhLM-003» device.

Results. 8-Bromo-1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxidothietanyl-3)xanthine (II) was synthesized by oxidation of thietane-containing 8-bromo-1-isobutyl-3-methylxanthine (I) with potassium permanganate. 2-[(1-Isobutyl-3-methylxanthin-8-yl)thio]acetic acid containing dioxothietane ring (III) was synthesized with yield of 91% by reaction of nucleophilic substitution of compound II with thioglycolic acid. The salts of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxidothietanyl-3)xanthin-8-yl)thio]acetic acid (IV) were obtained by reaction of acid III with different bases. The structure of synthesized compounds was confirmed by IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The antiaggregatory, anticoagulation and antioxidant activities of the synthesized compounds were studied.

Conclusions. A preparative method of synthesis has been developed for the previously undescribed salts of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3) xanthine-8-yl)thio]acetic acid. It has been established that the synthesized compounds exhibit antioxidant and antiplatelet activities that exceed indicators of some comparison drugs.

Key words: thietanes, xanthines, antiaggregatory activity, anticoagulation activity; antioxidant activity.

Одним из направлений поиска новых безопасных биологически активных соединений является химическая модификация природных соединений. Таким объектом для разработки новых и улучшения извест-

ных методик синтеза являются природные метилксантины [1] которые обладают психостимулирующим, диуретическим, кардиотоническим и бронхолитическим действием [2,3].

На сегодняшний день среди производных (3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановые циклы, полученных путем химического синтеза, в литературе описаны вещества, проявляющие выраженную антиагрегационную [4,5], проагрегантную [6] активность и вещества, влияющие на реологические свойства крови [7]. Среди тиетаносодержащих производных 3-метилксантина также известны соединения с антидиабетической [8], антидепрессивной [9] и антиоксидантной активностью [10]. Продолжаются исследования в области синтеза новых биологически активных веществ среди тиетаносодержащих производных ксантина. А 2-((1-Изобутил-3-метил-ксантин-8-ил)тио)уксусная кислота и ее производные, содержащие тиетандиоксидный цикл, до сих пор не изучены.

Из изложенного выше вытекает цель нашей работы, которая направлена на синтез и изучение антиагрегационной, антикоагуляционной, антиоксидантной активности солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть

Материал и методы для определения характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Исходный 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (I) синтезирован по известной методике [11].

8-Бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин (II). 5,60 г (15 ммоль) 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксан-

тина (I) растворяют в 75 мл ледяной уксусной кислоты, к раствору при перемешивании в течение 1 часа добавляют 4,74 г (30 ммоль) перманганата калия в 75 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при температуре 40 °С. Выпавший осадок обесцвечивают раствором 7,11 г (45 ммоль) натрия тиосульфата в 40 мл воды. Осадок фильтруют, промывают водой и этанолом, затем сушат.

2-[(1-Изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусная кислота (III). 1,0 г (18 ммоль) калия гидроксида растворяют в 60 мл смеси вода – этанол (объемное соотношение 1:1), к раствору добавляют 1,1 г (12 ммоль) тиогликолевой кислоты и 2,43 г (6 ммоль) соединения II. Реакционную смесь кипятят в течение 1,5 часа, охлаждают, подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой до pH=3. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и этанолом, затем сушат.

Методика синтеза калиевой, трисаммониевой, диэтаноламмониевой, пиперидиниевой, пиперазиниевой и N-метилпиперазиниевой солями 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVa,б,г-е). В 70 мл ацетона при нагревании растворяют 0,8 г (2 ммоль) кислоты III. Раствор охлаждают, добавляют 2,4 ммоль соответствующего основания. Выпавший осадок фильтруют, промывают ацетоном, сушат. При получении калиевой IVa и трисаммониевой IVб солей основание предварительно растворяют в 0,2 мл воды.

Таблица 1

Материал и методы для определения характеристики синтезированных соединений.

Метод анализа	Прибор	Условия снятия
Температура плавления	«SMP 30»	Капиллярный метод
ИК-спектр	«Инфралом ФТ-02»	Таблетки калия бромида
¹ H ЯМР-спектр (300 МГц)	«BrukerAM-300»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид
¹ H ЯМР-спектр (500 МГц)	«BrukerAV-500»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид
¹³ C ЯМР-спектр (125 МГц)	«BrukerAV-500»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид

Диэтаноламмониевая соль 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVв). 0,6 г (1,4 ммоль) кислоты III растворяют при

нагревании в 30 мл диоксана. Раствор охлаждают, добавляют 0,16 г (1,5 ммоль) диэтанол-амина. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном, затем сушат.

Таблица 2

Выход и характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., оС	Брутто-формула
II	79	250,6-252,0 (этанол)	C13H17BrN4O4S
III	91	234,5-234,6 (этанол)	C15H20N4O6S2
IVa	75	197 разл. (н-пропанол)	C15H19KN4O6S2
IVб	83	185,7-187,2 (изопропанол)	C19H31N5O9S2
IVв	89	152,8-154,0 (изопропанол)	C19H31N5O8S2
IVг	82	200,4-201,8 (изопропанол)	C20H31N5O6S2
IVд	76	222,6-223,6 (метанол)	C19H30N6O6S2
IVе	83	211,1-213,5 (изопропанол)	C20H32N6O6S2
IVж	86	178,0-179,8 (изопропанол)	C19H32N6O6S2

N,N-Диметилэтилендиаммониевая соль 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVж). Получают аналогично соединению IVв с использованием 0,5 г (1,2 ммоль) кислоты III и 0,1 г (1,2 ммоль) N,N-диметилэтилендиамина.

Выход и характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 2.

Спектральные данные синтезированных соединений представлены в табл. 3,4,5.

Таблица 3

Соединение	SO ₂ вал.	C=C, C=N, C=O	N+H	O-H	N+H, O-H
II	1148, 1323	1611, 1651, 1658, 1691, 1702	-	-	-
III	1127, 1311	1649, 1699, 1744	-	2600-3400	-
IVa	1140, 1320	1593, 1618, 1656, 1702	-	-	-
IVб	1138, 1323	1582, 1670, 1675, 1713	-	-	2600-3520
IVв	1133, 1313	1606, 1649, 1660, 1695, 1708	2300-3050	3200-3550	-
IVг	1133, 1321	1601, 1650, 1658, 1697, 1704	2300-3100	-	-
IVд	1133, 1314	1605, 1652, 1660, 1691, 1700	2300-3070	-	-
IVе	1146, 1319	1580, 1603, 1655, 1663, 1703	2250-3100	-	-
IVж	1134, 1316	1606, 1658, 1663, 1697, 1704	2400-3200	-	-

Таблица 4

Соединение	1-Изобутил			3-CH ₃	7-(1,1-диоксотетанил-3)		SCH ₂	C=O	Углероды ксантина
	(CH ₃) ₂	CH	1-CH ₂		7-CH	S(CH ₂) ₂			
II	20,00	27,08	48,64	30,03	40,35	70,10	-	-	108,51; 129,14; 149,66; 150,88; 154,29
III	20,46	27,15	48,23	30,05	39,22	70,50	36,32	169,82	108,13; 149,62; 151,05; 151,82; 154,31

Таблица 5

Соединение	1-Изобутил			3-CH ₃ 3H, c	7-(1,1-диоксотетанил-3)			SCH ₂ 2H, c	Другие протоны
	(CH ₃) ₂ 6H, д	CH 1H, м	1-CH ₂ 2H, д		S(CH ₂) ₂ 2H, м	S(CH ₂) ₂ 2H, м	7-CH 1H, м		
II	0,90	2,11-2,18	3,80	3,53	4,35-4,39	5,20-5,24	5,58-5,62	-	-
III	0,85	2,02-2,09	3,73	3,39	4,52-4,57	4,98-5,03	5,43-5,51	4,09	-
IVa	0,85	2,00-2,11	3,73	3,41	4,50-4,61	4,99-5,10	5,50-5,61	*	-
IVб	0,85	2,00-2,11	3,70	3,41	4,50-4,57	4,98-5,06	5,51-5,63	3,83	3,43 (с, 6H, (CH ₂) ₃)
IVв	0,85	2,00-2,12	3,73	3,40	4,50-4,58	4,99-5,07	5,50-5,61	3,85	2,73 (т, 4H, J 5,3 Гц, N(CH ₂) ₂); 3,60 (т, 4H, J 5,3 Гц, O(CH ₂) ₂)
IVг	0,84	1,99-2,12	3,72	3,39	4,48-4,63	4,98-5,11	5,50-5,63	3,83	1,48-1,75 (м, 6H, (CH ₂) ₃); 2,86- 3,05 (уш-с, 4H, N(CH ₂) ₂);
IVд**	0,85	2,00-2,11	3,73	3,40	4,51-4,58	4,99-5,06	5,48-5,60	3,94	2,90 (с, 8H, 2N(CH ₂) ₂)
IVе	0,85	2,00-2,11	3,73	3,41	4,51-4,58	5,00-5,07	5,51-5,61	3,85	2,18 (с, 3H, NCH ₃); 2,38-2,48 (уш-с, 4H, N(CH ₂) ₂); 2,90-3,03 (уш-с, 4H, N+(CH ₂) ₂)
IVж	0,83	2,00-2,06	3,70	3,38	4,50-4,55	4,98-5,03	5,52-5,59	3,81	2,13 (с, 6H, N(CH ₃) ₂); 2,39 (т, 2H, J 6,2 Гц, NCH ₂); 2,81 (т, 2H, J 6,2 Гц, N+CH ₂);

* Сигнал перекрывается сигналами протонов 1-CH₂ группы;

**Интенсивность протонов в 2 раза больше, чем указано в данной таблице, кроме протонов остатка пиперазина.

Экспериментальная биологическая часть

Синтезированные вещества II, III, IVa-ж исследовали на антиагрегационную, антикоагуляционную и антиоксидантную активность. Влияние новых соединений на агрегацию тромбоцитов определяли по методу Born на агрегометре "AT-02" (НПФ «Медтех», Россия) in vitro в концентрации 2 ммоль/л [12]. Биологические исследования выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте от 18 до 24 лет. Забор крови проводился из кубитальной вены с помощью систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови применялся 3,8% раствор цитрата натрия в объемном соотношении 9:1. Индукторами агрегации тромбоцитов использовали

аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, г. Барнаул, Россия).

Определение антикоагуляционной активности проводили клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar GGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Беларусь). Изучены показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по А. Clauss [12]. Исследуемые субстанции и препараты сравнения использовали в концентрации 5×10^{-4} г/мл, применяли реактивы производства Технология-Стандарт (г. Барнаул, Россия).

Влияние синтезированных соединений и препарата сравнения на процессы свободнорадикального окисления изучали в двух модельных системах in vitro с использованием экс-

пресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилюминесценции, возникающей при взаимодействии свободных радикалов с люминолом [13]. Исследования были проведены на модельной системе, в которой протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) (модель I) и на модельной системе, генерирующей активные формы кислорода в фагоцитах крови (модель II). Хемилюминесценцию регистрировали в течение 5 минут на приборе «ХЛМ-003» (Россия). Проводилась оценка светосуммы свечения (S, у.е.) и максимальной интенсивности свечения (I_{max} , у.е.). Исследуемые вещества и препарат сравнения аскорбиновую кислоту (субстанция-порошок, Хэбэй Вэлком Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай) добавляли в конечной концентрации 1×10^3 моль/л.

В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм», Россия), ацетилсалициловую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг

Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай), гепарин (ОАО «Синтез», Россия) и аскорбиновую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай).

Результаты исследования биологической активности обработаны с применением статистического пакета Statistika 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверка на нормальность распределения фактических данных выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Дисперсионный анализ проведен с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Показатели антиагрегационной и антикоагуляционной активности новых веществ представлены в табл. 6.

Результаты исследования соединений на антиоксидантную активность представлены в табл. 7.

Таблица 6

Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза, Ме (0,25-0,75)

Соединение	Латентный период*, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	АПТВ, % к контролю
II	+10,0 (8,9-11,3)*	+10,3 (8,9-13,4)*	-3,3 (2,1-4,5)	8,3 (7,1-10,2)*, ††
III	+2,5 (2,1-3,7) ††, #	-10,8 (8,7-12,3)*, ††	-28,9 (24,7-30,6)*, †	6,1 (5,4-9,3)*, ††
IVa	-3,6 (3,2-4,1) ††	-6,4 (6,1-8,7)*, ††, #	-11,4 (9,4-13,5)*, ††	12,4 (10,3-14,2)*, †
IVб	+1,2 (1,1-2,7) ††, #	-11,1 (9,8-12,3)*, ††	+16,5 (13,4-18,9)*, ††	9,7 (9,4-12,3)*, ††
IVв	+15,2 (13,5-17,9)**, #	-16,2 (14,5-17,8)**, ††	+16,5 (13,4-17,5)*, ††	8,4 (7,6-10,2)*, ††
IVг	+6,0 (5,2-8,3)* ††, #	-9,4 (7,8-10,3)*, ††, #	-8,5 (6,7-10,3)*, ††	5,9 (4,2-8,7)*, ††
IVд	-7,7 (7,4-9,5)*, ††, #	-12,1 (9,5-14,7)*, ††, #	+57,6 (54,3-60,1)**, ††	4,1 (3,5-6,7) ††
IVе	-2,3 (1,2-3,6) ††	-7,9 (6,1-9,2)*, ††, #	-6,9 (6,1-8,1)*, ††, #	7,4 (6,0-9,1)*, ††
IVж	-6,1 (5,6-7,3)*, ††, #	-16,4 (13,4-19,7)*, †	-6,6 (5,8-7,3)*, ††	7,3 (6,5-8,9)*, ††
Этамзилат	-16,7 (13,5-18,4)**	+3,4 (2,7-4,4)*	+16,7 (14,3-20,1)*	-
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4)*	-10,5 (7,6-12,3)*	-
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6)**	-48,4 (42,7-56,5)**	-34,9 (28,7-39,6)**	-
Гепарин натрия	-	-	-	20,3 (19,7-21,4) **

Примечание. Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – в сравнении с контролем; † $p \leq 0,05$, †† $p \leq 0,001$ – в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,001$ – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; ‡ $p \leq 0,05$, ‡‡ $p \leq 0,001$ – в сравнении с гепарином натрия; $p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$ – в сравнении с этамзилатом. $n=6$. н.э. – нет эффекта.

Таблица 7

Показатели хемилюминесценции на модельных системах перекисного окисления липидов (I) и активности макрофагов крови (II) при добавлении исследуемых соединений, % к контролю

Соединение	Модель	Светосумма		Вспышка	
		Медиана	Интервал	Медиана	Интервал
II	I	+10,3	(8,1-13,5) β	-2,1	(10,2-3,4) β
	II	-21,3	(17,4-23,5)*, β	-10,4	(8,3-10,5) β
III	I	-21,3	(14,2-24,6)*, β	-14,3	(10,5-18,6)*, β
	II	-84,7	(80,2-93,4)**, β	-84,5	(80,1-86,7)**, β
IVб	I	-18,1	(14,2-21,1)*, β	-20,2	(17,4-23,6)*, β
	II	+53,5	(52,4-57,2)**, β	+91,3	(86,2-93,1)**, α
IVв	I	+24,6	(20,3-26,8)*, β	+69,1	(62,4-71,7)**, β
	II	+87,9	(76,3-90,1)**, α	+64,1	(58,7-69,3)**, α
IVг	I	-4,7	(4,2-6,1) β	-10,2	(8,1-13,5) β
	II	+16,8	(14,1-22,4)*, β	+11,8	(10,3-12,6) β
IVж	I	+13,9	(12,8-14,5) β	+1,5	(1,1-3,7) β
	II	+52,4	(49,4-61,1)*, α	+52,6	(50,1-54,8)**, α
Аскорбиновая кислота	I	-78,1	(70,4-82,4)	-86,8	(80,3-92,1)**
	II	+73,1	(66,7-75,2)	+98,7	(94,8-100,3)**

Примечание. Приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$ – в сравнении с контролем. $\alpha < 0,05$; $\beta < 0,001$ – уровень статистической значимости различий в группах аскорбиновой кислоты и соединений в соответствующей модели.

Результаты и обсуждение

Реакцией окисления 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантина (I) двукратным мольным избытком перманганата калия в среде ледяной уксусной кислоты синтезирован 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин (II) с выходом 73%. В ЯМР ^1H -спектре соединения II регистрируются соответствующие сигналы протона изобутильного заместителя, метильной группы ксантина и смещение характерных сигналов тиетанового цикла, например $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ группы, на 1,94 м.д. в сторону слабых полей, 7-СН группы – на 0,36 м.д. в сторону сильных полей в отличие от исходного соединения I, что свидетельствует об образовании тиетандиоксидного цикла. Смещение сигналов углерода $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ группы на 35,18 м.д. в сторону слабых полей и 7-СН группы на 12,62 м.д. в сторону сильных полей по сравнению с исходным соединением I в спектре ЯМР ^{13}C также подтверждает образование тиетандиоксидного цикла. В ИК-спектре соединения II кроме характерных полос поглощения ксантина регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO_2 групп при 1148 и 1323 cm^{-1} .

При взаимодействии соединения II с тиогликолевой кислотой в среде вода – этанол (объемное соотношение 1:1) в присутствии гидроксида калия с выходом 91% получена 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусная кислота (III). В ЯМР ^1H -спектре кислоты III кроме характерных сигналов тиетандиоксидного цикла и алкильных заместителей регистрируется синглет протонов 8- SCH_2 группы при 4,09 м.д. Замещение атома брома остатком тиогликолевой кислоты также подтверждается спек-

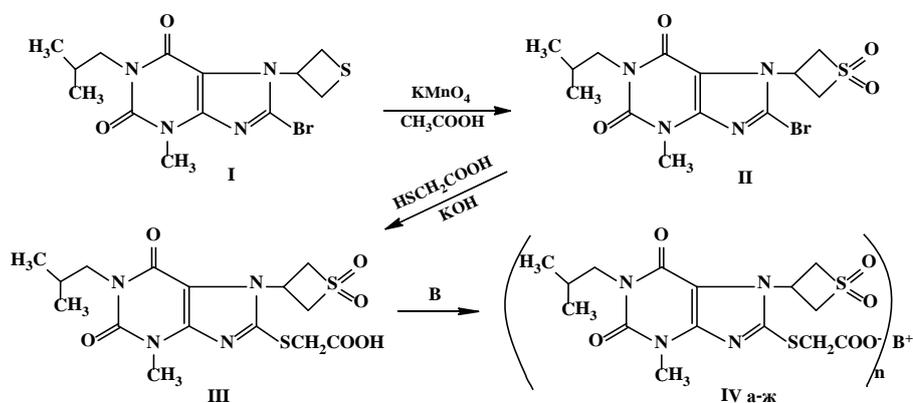
тром ЯМР ^{13}C , где регистрируются сигналы углеродов 8- SCH_2 группы при 36,32 м.д. и $\text{C}=\text{O}$ группы при 169,82 м.д.

Реакцией кислоты III в ацетоне или диоксане с соответствующими основаниями получены соли 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVа-ж) с выходами 75-88%. Калиевая IVа и трисаммониевая IVб соли получены предварительным растворением оснований в минимальном объеме воды. Пиперазиниевая IVд соль выделена как пиперазина ди-2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1-оксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]ацетат). Соли IVв и IVж получены в среде диоксана.

В ЯМР ^1H -спектрах соединений IV б-ж кроме характерных сигналов тиетандиоксидного, алкильных заместителей и остатка тиогликолевой кислоты регистрируются сигналы протонированных аминов. Так, в соединении IVб синглет $(\text{CH}_2)_3$ группы протонированного триамина регистрируется при 3,43 м.д. В диэтанолламмониевой соли IVв протоны амина регистрируются в виде триплетов $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ группы при 2,73 м.д. и $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ группы при 3,60 м.д. с КССВ 5,3 Гц. В пиперидиниевой соли IVг сигналы протонов $(\text{CH}_2)_3$ группы в виде сложного мультиплета регистрируются при 1,48-1,75 м.д. и сигналы протона $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ группы при 2,86-3,05 м.д. в виде уширенного синглета.

В ЯМР ^1H -спектре соединения IVд содержание двух остатков кислоты подтверждается соотношением интенсивностей синглетов двух $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ групп при 2,90 м.д. и 8- SCH_2 группы при 3,94 м.д., равным 8:4.

В ИК-спектре калиевой соли IVа отсутствует поглощение валентных колебаний $\text{O}-\text{H}$ связи в интервале 2500-3550 cm^{-1} , характерное для кислоты III.



$n=1$ (IV а-г, е, ж), $n=2$ (IVд)

$\text{B}^+ = \text{K}^+$ (а), $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (б), $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2(\text{OH})_2$ (в),

H_2N (г), H_2N (д), H_2N (е), $\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^+\text{H}_3$ (ж)

По результатам фармакологического исследования установлено, что наибольшую антикоагуляционную активность проявило соединение IVа, однако показатели удлинения АПТВ под действием данного соединения не превышают показателей гепарина натрия. Синтезированные соединения не влияли на ПВ и концентрацию фибриногена. Проагрегационную активность, превышающую в 3 раза показатели этамзилата, проявило соединение II (10,3 vs 3,4; $p < 0.001$). Соединения IVв, IVд, IVж проявили антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, однако соединение IVв эффективнее ацетилсалициловой кислоты удлиняет латентный период, характеризующий реакцию высвобождения тромбоцитов (+15,2 vs -2,1; $p < 0.001$). Соединения II и III проявили антиоксидантную активность в модельных условиях активности макрофагов. Следует отметить, что аскорбиновая кислота в данной модели проявляет прооксидантную активность. На модельной системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) синтезированные соединения II, IVв и IVж проявили прооксидантный эффект, а соединения III, IVб, IVг проявили ан-

тиоксидантный эффект. Однако на модели ПОЛ антиоксидантный эффект аскорбиновой кислоты превосходил изученные соединения.

Выводы

1. Реакцией окисления 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина получен 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин (II), взаимодействием которого с тиогликолевой кислотой синтезирована 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусная кислота (III). На ее основе с различными основаниями получены соли 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVа-ж). Строение синтезированных соединений подтверждено с помощью ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

2. Изучена антиагрегационная, антикоагуляционная и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

3. По результатам фармакологического исследования установлено, что впервые синтезированные соединения проявляют антиагрегационную и антиоксидантную активность, превышающую показатели некоторых препаратов сравнения.

Сведения об авторах статьи:

Маматов Жекшен Касенович – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mamatovzhk@gmail.com.

Тимирханова Галия Амировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gtimirkhanova@mail.ru.

Баширова Линара Ирековна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИЖГА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: lindadeireko.lb@gmail.com.

Самородов Александр Владимирович – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 10.
- Barnes, P. J. Theophylline / P. J. Barnes AJRCCM. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 901-906.
- Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, Издатель Умеренков, 2014. – 1216 с.
- Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С.140-144
- Результаты доклинических исследований новой циклогексиламмониевой соли 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты в отношении системы гемостаза в условиях in vivo // А.В. Самородов [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – №8. – С. 10-17.
- Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Халимов А.Р., Халиуллин Ф.А., Губаева Р.А., Шабалина Ю.В. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность // Патент РФ №2459825. – 27.08.2012. – Бюл. № 24.
- Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / А.З. Саитгаллина [и др.] // Баш. хим. ж. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 63-65.
- Синтез и антидиабетическая активность производных тиазоло[2,3-f]пурина и их аналогов / А.А. Спасов [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 7. – С. 13-19.
- Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 12. – С. 3-6.
- Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 3-10.
- Синтез 1-бутилзамещенных производных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина / Ж.К. Маматов [и др.]: тез. докл. Всеросс. молод. конф. Достиж. молод. уч.: хим. науки. – Уфа (2018). – С. 175-177.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
- Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛМ-003. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде // РУДН, 2005. – С. 147-154.

REFERENCES

- Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 10
- Barnes, P. J. Theophylline / P. J. Barnes AJRCCM. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 901-906
- Mashkovskiy, M. D. Lekarstvennyye sredstva / M. D. Mashkovskiy. – M.: Novaya volna, 2014. – 1216 s. (In Russ.).
- Sintez i izuchenie vliyaniya na sistemu gemostaza soley 2-[3-metil-1-propilksantiniil-8-tio]juksusnykh kislot, sodержashchikh ikhthietanovyytsiki / F.A. Khaliullin [i dr.] // Med. Vestnik Bashkortostana. – 2016. – T. 11, № 5. – S.140-144. (In Russ.).
- Rezultaty doklinicheskikh issledovaniy novoy tsiklogeksilammonievoy soli 2-[3-metil-7-(1,1-dioksothietanil-3)-1-etilksantiniil-8-tio]juksusnoy kisloty v otnoshenii sistemy gemostaza v usloviyakh in vivo / A.V. Samorodov [i dr.] // Voprosy biol., med. i farm. khimii. 2016. № 8. S. 10-17. (In Russ.).
- Kamilov F.Kh., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khalimov A.R., Khaliullin F.A., Gubaeva R.A., Shabalina Yu.V. Soli [3-metil-1-n-propil-7-(1,1-dioksothietanil-3)ksantiniil-8-tio]juksusnoy kisloty, proyavlyayushchie proagregantnyuyu aktivnost' // Patent RUS 2459825. - 27.08.2012. - Bull. № 24. (In Russ.).
- Sintez soley (3-metilksantiniil-8-tio)juksusnykh kislot, sodержashchikh tietanovyy tsikl, i ikh vliyanie na agregatsiyu trombocitov / A.Z. Saitgallina [i dr.] // Bash. khim. zh. – 2008. – T. 15, № 3. – S. 63-65. (In Russ.).
- Sintez i antidiabeticheskaya aktivnost' proizvodnykh tiazolo[2,3-f]purinaiikh analogov / A.A. Spasov [i dr.] // Pharm. Chem. J. - 2017. – T. 51, № 7. - S. 13-19. (In Russ.).
- Sintez i antidepressivnye svoystva 3-metil-7-(1,1-dioksothietan-3-il)-8-tsiklogeksilamino-1-etil-1N-purin-2,6(3N,7N)-diona / F.A. Khaliullin [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2017. – T. 51, № 12. – S. 3-6. (In Russ.).
- Sintez i biologicheskaya aktivnost' etilovykh efirov 2-[8-arilmetilendengidrazino-3-metil-7-(1-oksothietanil-3)ksantiniil-1]juksusnykh kislot / K.G. Gurevich [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2020. – T. 54. -№3. – S. 3-10. (In Russ.).
- Sintez 1-butilzameshchennykh proizvodnykh 3-metil-7-(tietanil-3)ksantina / Zh.K. Mamatov [i dr.] // Tez. dokladov. Vseross. molod. konf. Dostizh. molod. uch.: khim. nauki. Ufa (2018), S. 175-177. (In Russ.).
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. - M.: Grif i K. 2012. (In Russ.).
- Metodiki issledovaniya khemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na khemilyuminometre KhLM-003. Metody otsenki antioksidantnoy aktivnosti biologicheskii aktivnykh veshchestv / R.R. Farkhutdinov, S.I. Tevdoradze // RUDN, Moskva, (2005). S. 147-154. (In Russ.).

УДК 615.076.9, 615.214.32

© А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, 2021

А.Ф. Мифтахова¹, И.Л. Никитина¹, Р.А. Габидуллин²
**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО
 ПРОИЗВОДНОГО 1-(ТИЕТАНИЛ-3) ИМИДАЗОЛОВ
 В ТЕСТАХ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург

Депрессия является широко распространенным заболеванием во всем мире. Существующие на сегодняшний день методы фармакотерапии эффективны лишь у 30-40% пациентов, что делает поиск новых эффективных и безопасных средств, обладающих антидепрессивной активностью актуальным [10]. В ранее проведенных нами исследованиях найдены соединения из ряда производных 1-(тиетанил-3) имидазолов с антидепрессивной активностью [13]. Соединение I (дикалиевая соль 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты) обладает низкой токсичностью и проявляет выраженные антидепрессивные свойства, что характеризует эту молекулу как перспективную для дальнейшего углубленного изучения.

Целью работы явилось изучение механизма действия соединения I в тестах нейрофармакологического взаимодействия.

Методы исследования. Для оценки влияния нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов на дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансмиссию использовали тесты апоморфиновой гипотермии и галоперидоловой катаlepsии. Способность изучаемого соединения изменять серотонинергическую нейротрансмиссию изучали в тесте 5-окситриптофанового (5-ОТФ) гиперкинеза, а в тесте с L-ДОФА оценивали способность соединения I ингибировать активность моноаминоксидазы.

Результаты проведенных исследований показали, что введение неинбредным мышам-самцам соединения I (2 и 14 мг/кг однократно внутрибрюшинно) усугубляло апоморфиновую гипотермию, уменьшало выраженность галоперидоловой катаlepsии и 5-ОТФ-индуцированного гиперкинеза и не влияло на эффект малых доз L-ДОФА.

Выводы. Таким образом, антидепрессивно – подобный эффект соединения I, возможно, связан с активацией дофаминергической нейротрансмиссии и подавлением серотонинергической нейротрансмиссии, но не с влиянием на активность моноаминоксидазы.

Ключевые слова: апоморфиновая гипотермия, галоперидоловая катаlepsия, 5-ОТФ индуцированный гиперкинез, L-ДОФАовая 1-(тиетанил-3) имидазолы.

A.F. Miftakhova, I.L. Nikitina, R.A. Gabidullin
**STUDY OF ANTI-DEPRESSIVE ACTION MECHANISM
 OF A NEW DERIVATIVE OF 1- (THIETANYL-3) IMIDAZOLES
 IN TESTS OF NEUROPHARMACOLOGICAL INTERACTION**

Depression is a widespread disease throughout the world. Currently existing methods of pharmacotherapy are effective only in 30-40% of patients, which makes the search for new effective and safe drugs with antidepressant activity relevant [10]. In our earlier studies, we have found compounds from a number of 1- (thietanyl-3) imidazole derivatives exhibiting antidepressant activity [13]. Compound I (dipotassium salt of 2-bromo-1- (thietanyl-3) imidazole-4,5-dicarboxylic acid) has low toxicity and exhibits pronounced antidepressant properties, which characterizes this molecule as promising for further in-depth study.