

СИНТЕЗ, АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-8-МОРФОЛИНО-7-(ТИЕТАНИЛ-3)- КСАНТИНИЛ-1]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Е.Э. Клен

д.фарм.н, доцент,
кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)
E-mail: klen_elena@yahoo.com

В.А. Небогатова

аспирант,
кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)
E-mail: neb-veronika@inbox.ru

Л.И. Баширова

аспирант,
кафедра общей и клинической фармакологии, Ижевская государственная медицинская академия (г. Ижевск)
E-mail: lindadeireko@mail.ru

А.Л. Ураков

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии,
Ижевская государственная медицинская академия (г. Ижевск)
E-mail: urakoval@live.ru

А.В. Самородов

д.м.н, доцент,
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО,
Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)
E-mail: avsamorodov@gmail.com

Ф.А. Халиуллин

д.фарм.н, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,
Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)
E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com

Цель исследования – разработка методов синтеза солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты, изучение их влияния на систему гемостаза, прогноз токсических рисков и фармакокинетических характеристик. Реакцией этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты с морфолином синтезировано 8-морфолинопроизводное II, гидролизом которого получена кислота III. Водорастворимые соли IVa-g, синтезированы реакциями кислоты III с аминами. Структура синтезированных соединений подтверждена спектральными методами (ИК, ЯМР-спектроскопия). По данным компьютерного прогноза соли IVa-g, не должны обладать токсическими рисками, большинство из них удовлетворяют «правилу пяти» Липинского. Исследование *in vitro* антиагрегационной и антикоагуляционной активности новых соединений показало, что соединения IVa,d проявляют антиагрегационную, а соединения IVb,f – слабую антикоагулянтную активности.

Ключевые слова: тиетан, морфолин, ксантинил-1-уксусная кислота, антиагрегационная и антикоагулянтная активность, «правило пяти» Липинского.

Для цитирования: Клен Е.Э., Небогатова В.А., Баширова Л.И., Ураков А.Л., Самородов А.В., Халиуллин Ф.А. Синтез, антиагрегационная и антикоагулянтная активность солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(1): 23–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-04>

Тромбозы и связанные с ними осложнения – часто встречающиеся причины инвалидизации и смертности населения [1]. На современном фармацевтическом рынке, помимо природного гепа-

рина, представлено большое разнообразие антикоагулянтов для профилактики и терапии тромбообразования [2]. Однако эти препараты не лишены недостатков и могут проявлять неблагоприятные

эффекты, поэтому поиск новых веществ, влияющих на систему гемостаза, продолжается [3,4]. Перспективными в этом плане являются ксантины, которые влияют на реологические свойства крови, например пентоксифиллин. На сегодняшний день получены новые титансодержащие соли 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот [5–7], которые проявляют антиагрегантную и антикоагуляционную активности.

Производные 2-[7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот являются структурными аналогами как 2-(ксантинил-8-тио)уксусных кислот, так и пентоксифиллина.

Цель исследования – разработка методов синтеза солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты, изучение их влияния на систему гемостаза, прогноз токсических рисков и фармакокинетических характеристик.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть. Температура плавления измерена на приборе SMP30. ИК-спектры сняты на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» в таблетках КВг. Для установления строения синтезированных соединений сняты ЯМР¹H- и ¹³C-спектры на приборах BrukerAM-300 или BrukerAM-500. Прогноз токсических рисков и расчет фармакокинетических параметров проведен в программе «Osiris Datawarrior» [8].

Этиловый эфир 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты II. Раствор 1,21 г (3 ммоль) соединения I [9] в 40 мл *i*-BuOH и 0,78 г (9 ммоль) морфолина кипятили 4 ч, охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

2-[3-Метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусная кислота (III). К раствору 0,12 г (2,1 ммоль) KOH в 6 мл воды и 13 мл этанола добавляли 0,38 г (1 ммоль) соединения II. Перемешивали при температуре 40 °С в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняли до 1/3 от общего объема, охлаждали, нейтрализовали разведенной хлористоводородной кислотой до pH=2–3. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

Общая методика синтеза солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (IVa-g). К раствору 2 ммоль кислоты III в 25 мл *i*-PrOH добавляли 2,0–2,4 ммоль амина, кипятили 1 мин, охлаждали (IVc,d) или упаривали

растворитель (IVa,b,e-g). Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, сушили.

Экспериментальная фармакологическая часть. Антиагрегационную и антикоагуляционную активности оценивали в условиях *in vitro* на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 2 от 17.10.2012). Информированное согласие было получено у всех участников исследования до забора крови.

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов выполняли по методу Born [10] на агрегометре «AT-02» (НПФ «Медтех», Россия). Антиагрегационную активность исследуемых веществ и препаратов сравнения определяли в конечной концентрации 1×10^{-3} моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл («Технология-Стандарт», Россия). Проводили оценку максимальной амплитуды агрегации, скорости агрегации в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период. Препараты сравнения: пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм», Россия), ацетилсалициловая кислота (фармацевтическая фабрика «Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД», Китай) и этамзилат (ОАО «Биохимик», Россия).

Антикоагулянтную активность определяли клоттинговыми тестами [11] на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь), конечная концентрация исследуемых веществ и препарата сравнения составила 5×10^{-4} г/мл. Изучали показатели активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по A. Clauss. Препарат сравнения – гепарин натрия (ОАО «Синтез», Россия).

Результаты исследования обрабатывали с применением пакета Statistica 10,0 (Stat Soft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому использовали непараметрические методы. Данные представлены в виде меди-

аны, 25 и 75 процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью поиска соединений, влияющих на систему гемостаза, разработаны методы синтеза 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты III и ее водорастворимых солей IV.

В качестве исходного соединения использовали этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (I) [9], реакцией которого с 3-кратным мольным избытком морфолина в *изо*-бутаноле синтезирован 8-морфолиноксантин II с выходом 42% (рисунок). В ЯМР ^{13}C -спектре морфолиноксантина II сигнал ядра углерода C_8 ксантина в сравнении со спектром исходного эфира I смещен в область слабых полей на 28 м.д., в спектре также регистрируются сигналы ядер углерода, принадлежащие фрагменту морфолина и этоксигруппе (табл. 1).

Эфир II легко гидролизуется под действием 2-кратного мольного избытка гидроксида калия в водно-спиртовой среде с образованием кислоты III (рисунок). Отсутствие сигналов этоксигруппы и

наличие уширенного синглета при 12.95 м.д. в ЯМР ^1H -спектре кислоты III подтверждает присутствие карбоксильной группы (табл. 1).

Водорастворимые соли IVa-g получены реакцией кислоты III с аминами в *изо*-пропанол с хорошими выходами (рисунок). В случае реакции с этилендиамином согласно данным ЯМР ^1H -спектроскопии образуется бисксантинилуксусная соль IVa (табл. 1).

В ИК-спектрах солей IVa-g регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей N^+-H групп в характерных областях, а ЯМР ^1H спектрах – сигналы протонов соответствующих аминов (табл. 1).

По данным прогноза токсичности и фармакокинетических параметров ни одна из солей IVa-g не должна проявлять мутагенное, раздражающее, онкогенное действие и влиять на репродуктивную систему (табл. 2). Соли IVb-g удовлетворяют «правилу пяти» Липинского: молекулярная масса не превышает 500, показатель $\log P$ имеет значение $-2,85$, число акцепторов водородных связей – 10, доноров нет [11]. Показатель Drug-likeness для солей, за исключением этилендиаммониевой соли IVa, имеет отрицательные значения, что говорит об отсутствии лекарственных препаратов подобной структуры.

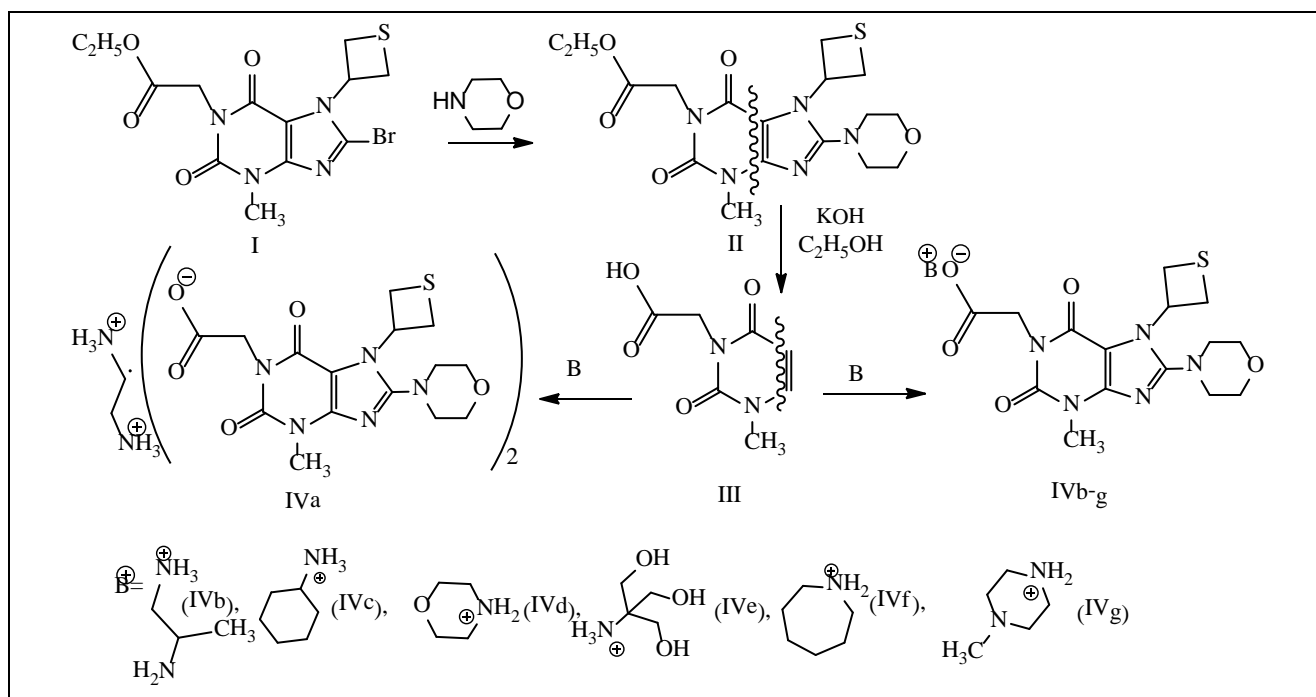


Рисунок. Схема синтеза эфира II, кислоты III и солей IVa-g

Таблица 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений II, III и I Va-g

| Соединение | $T_{пл}/T_{разл}$, °C | Выход, % | Данные спектров |
|------------|--|----------|--|
| II | 156,5–158,0 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 42 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1452.1, 1500.3, 1606.2 (C = C, N=C), 1654.5, 1700.5, 1753.9 (C = O). Спектр ЯМР 1H (CDCl ₃ , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.29 т (3H, CH ₂ CH ₃ , J 7.2 Гц); 3.19–3.27 м (6H, N(CH ₂) ₂ , S(CH ₂) ₂); 3.53 с (3H, N-CH ₃); 3.85–3.90 м (4H, O(CH ₂) ₂); 4.22 кв (2H, CH ₃ CH ₂ , J 7.2 Гц); 4.30–4.36 м (2H, S(CH ₂) ₂); 4.82 с (2H, CH ₂ C=O); 5.46–5.55 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl ₃ , 125.76 МГц), δ , м.д.: 14.15 (CCH ₃); 29.92 (N-CH ₃); 35.58 (S(CH ₂) ₂); 42.39 (N-CH ₂); 51.38 (N-CH); 51.62 (N(CH ₂) ₂); 61.48 (OCH ₂); 66.15 (O(CH ₂) ₂); 105.18 (C ₅); 149.26 (C ₄); 151.26 (C ₂); 154.00 (C ₆); 155.86 (C ₈); 168.51 (CH ₂ CO) |
| III | 214,9–215,9 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 82 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1448.4, 1505.1, 1602.7 (C = C, N=C), 1656.3, 1697.2, 1713.2 (C = O), 3045.6–3179.5 (O-H). Спектр ЯМР 1H (DMSO-d ₆ , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 3.12–3.19 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3.28–3.37 м (2H, S(CH ₂) ₂); 3.39 с (3H, N-CH ₃); 3.71–3.79 м (4H, O(CH ₂) ₂); 4.06–4.12 м (2H, S(CH ₂) ₂); 4.56 с (2H, CH ₂ C=O); 5.40–5.49 м (1H, NCH), 12.95 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125.76 МГц), δ , м.д.: 30.11 (N-CH ₃); 35.77 (S(CH ₂) ₂); 42.61 (N-CH ₂); 51.66 (N-CH); 51.51 (N(CH ₂) ₂); 65.99 (O(CH ₂) ₂); 104.70 (C ₅); 149.26 (C ₄); 151.03 (C ₂); 153.83 (C ₆); 156.62 (C ₈); 170.14 (CH ₂ CO) |
| IVa | 155,2–157,3 (EtOH – <i>n</i> -гексан) | 37 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1393.1, 1449.1, 1489.8, 1607.2, 1652.4 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1648.2, 1701.5 (C = O), 2953.6 (N ⁺ -H ₃). Спектр ЯМР 1H (DMSO-d ₆ , 300 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.93 уш.с (4H, (N ⁺ H ₃) ₂ CH ₂); 3.05–3.23 м (8H, N(CH ₂) ₂); 3.23–3.40 м (10H, S(CH ₂) ₂ , N-CH ₃); 3.66–3.88 м (8H, O(CH ₂) ₂); 4.10–4.20 м (4H, S(CH ₂) ₂); 4.33 с (4H, CH ₂ C=O); 5.35–5.51 м (2H, NCH); 5.66 уш.с (6H, 2H ₃ N ⁺) |
| IVb | 148,4 (EtOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 80 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1396.1, 1448.9, 1489.3, 1507.0, 1554.3, 1607.3 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1648.1, 1698.8 (C = O), 2853.0, 2955.2 (NH ₂ , N ⁺ -H ₃) |
| IVc | 225,0–227,5 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 76 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1398.9, 1450.1, 1494.1, 1556.5, 1618.0 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1664.2, 1697.7 (C = O), 2927.7 (N ⁺ -H ₃) |
| IVd | 208,1–210,4 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 85 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1399.5, 1450.4, 1494.8, 1545.9, 1607.4, 1636.7 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1656.8, 1704.5 (C = O), 2961.0 (N ⁺ -H ₂) |
| IVe | 156,4–158,7 (PrOH-2) | 92 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1378.0, 1448.9, 1489.3, 1549.8, 1607.3, 1638.1 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1648.1, 1698.8 (C = O), 2802.8–2992.6 (OH, N ⁺ -H ₃) |
| IVf | 196,8–198,8 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 99 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1328.4, 1449.0, 1496.1, 1540.2, 1565.0, 1611.0, 1637.3 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1644.0, 1703.7 (C = O), 2956.3 (N ⁺ -H ₂). Спектр ЯМР 1H (DMSO-d ₆ , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.50–1.57 м (4H, C ₄ H, C ₅ H); 1.64–1.73 м (4H, C ₃ H, C ₆ H); 2.93–3.00 м (4H, C ₂ H, C ₇ H); 3.10–3.17 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3.28–3.32 м (2H, S(CH ₂) ₂); 3.35 с (3H, N-CH ₃); 3.71–3.81 м (4H, O(CH ₂) ₂); 4.11–4.15 м (2H, S(CH ₂) ₂); 4.26 с (2H, CH ₂ C=O); 5.40–5.47 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125.76 МГц), δ , м.д.: 25.47 (C ₄ , C ₅); 26.77 (C ₃ , C ₆); 29.93 (N-CH ₃); 35.82 (S(CH ₂) ₂); 44.81 (N-CH ₂); 45.22 (C ₂ , C ₇); 51.52 (N(CH ₂) ₂); 51.62 (N-CH); 66.01 (O(CH ₂) ₂); 105.08 (C ₅); 148.57 (C ₄); 151.22 (C ₂); 154.31 (C ₆); 156.11 (C ₈); 171.18 (CH ₂ CO) |
| IVg | 190,0–193,7 (PrOH-2 – <i>n</i> -гексан) | 82 | ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1397.1, 1450.4, 1505.6, 1545.11, 1612.3, 1645.1 (C-C, C = C, N=C, COO ⁻), 1657.3, 1704.0 (C = O), 2955.0 (N ₂ ⁺ -H). Спектр ЯМР 1H (DMSO-d ₆ , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 2.15 с (3H, амин N-CH ₃); 2.35–2.44 м (4H, CH ₃ N(CH ₂) ₂); 2.87–2.95 м (4H, H ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂); 3.09–3.18 м (4H, N(CH ₂) ₂); 3.29–3.32 м (2H, S(CH ₂) ₂); 3.36 с (3H, N-CH ₃); 3.68–3.82 м (4H, O(CH ₂) ₂); 4.11–4.14 м (2H, S(CH ₂) ₂); 4.32 с (2H, CH ₂ C=O); 5.40–5.47 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125.76 МГц), δ , м.д.: 29.97 (N-CH ₃); 35.81 (S(CH ₂) ₂); 43.25 (H ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂); 44.37 (N-CH ₂); 46.10 (амин N-CH ₃); 51.54 (N(CH ₂) ₂); 51.60 (N-CH); 52.59 (CH ₃ N(CH ₂) ₂); 66.01 (O(CH ₂) ₂); 105.01 (C ₅); 148.70 (C ₄); 151.18 (C ₂); 154.21 (C ₆); 156.20 (C ₈); 171.07 (CH ₂ CO) |

Таблица 2. Прогноз токсичности, Drug-likeness и соответствие «правилу пяти» Липинского солей IVa-g в программе «Osiris Data Warrior»

| Соединение | Токсичность | | | | «Правило пяти» Липинского | | | | | Drug-likeness |
|------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------|---------------------------|-------|-----|-------|--------------|---------------|
| | Мутагенность | Раздражающее действие | Онкогенность | Репродуктивная | Mm | logP | nOH | nOHNH | Соответствие | |
| IVa | (-) | (-) | (-) | (-) | 822,91 | -2,85 | 10 | 0 | - | 3,75 |
| IVb | (-) | (-) | (-) | (-) | 455,4 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |
| IVc | (-) | (-) | (-) | (-) | 480,6 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |
| IVd | (-) | (-) | (-) | (-) | 468,5 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |
| IVe | (-) | (-) | (-) | (-) | 502,5 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |
| IVf | (-) | (-) | (-) | (-) | 480,6 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |
| IVg | (-) | (-) | (-) | (-) | 481,6 | -2,85 | 10 | 0 | + | -6,55 |

Примечание: (-) – риск отсутствует; (±) – средняя степень риска; (+) – высокая степень риска; nOH – число акцепторов водорода; nOHNH – число доноров водорода; Drug-likeness – степень подобия лекарству; Mm – молекулярная масса.

Таблица 3. Влияние соединений III, IVa-g и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза, Me (0,25–0,75), n = 6

| Соединение | Латентный период, % к контролю | Максимальная амплитуда, % к контролю | Скорость агрегации, % к контролю | АПТВ, % к контролю |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| III | +8,3 (7,5–10,2) ^{*,‡,†} | -4,6 (3,5–6,2) ^{*,‡,†} | -0,8 (0,2–1,1) ^{*,‡,†} | +9,5 (7,6–11,3) [‡] |
| IVa | -15,5 (13,4–17,6) ^{*,‡} | -14,1 (10,3–16,1) ^{‡,†} | -20,8 (17,9–21,3) ^{*,‡,†} | +8,7 (5,4–9,2) [‡] |
| IVb | -18,7 (14,5–20,1) ^{*,‡} | -12,1 (10,7–13,3) ^{‡,†} | -28,8 (25,4–30,1) ^{*,‡,†} | +11,5 (9,3–14,2) [‡] |
| IVc | -16,2 (14,3–18,9) ^{*,‡} | -12,4 (11,5–14,6) ^{‡,†} | -11,6 (8,9–13,5) ^{‡,†} | +5,3 (5,1–6,2) [‡] |
| IVd | -25,5 (21,4–30,1) ^{*,‡,†} | -11,1 (10,8–12,3) ^{‡,†} | -31,6 (27,8–33,3) ^{*,‡} | +2,9 (2,7–3,4) [‡] |
| IVe | +5,7 (4,6–6,9) ^{*,‡,†} | -14,4 (10,3–15,6) ^{‡,†} | -28,4 (23,5–30,1) ^{*,‡,†} | +8,9 (7,4–10,4) [‡] |
| IVf | +5,7 (5,3–6,2) ^{*,‡,†} | -2,3 (2,1–3,5) ^{*,‡,†} | -28,3 (24,5–30,1) ^{*,‡,†} | +11,4 (7,5–13,2) [‡] |
| IVg | -9,6 (8,7–10,3) ^{*,‡,†} | -12,3 (10,4–15,6) ^{‡,†} | -21,4 (17,8–23,5) ^{*,‡,†} | +7,9 (7,4–8,3) [‡] |
| 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) | - |
| Этамзилат | -16,7 (13,5–18,4) | +3,4 (2,7–4,4) | +16,7 (14,3–20,1) | - |
| Гепарин натрия | - | - | - | +20,3 (19,7–21,4) |

Примечание: данные достоверны в сравнении с контролем при $p < 0,05$; «+» – усиление эффекта; «-» – снижение эффекта; * – опыт vs ацетилсалициловая кислота при $p \leq 0,05$; † – опыт vs пентоксифиллин при $p \leq 0,05$; ‡ – опыт vs этамзилат при $p \leq 0,05$; ‡ – опыт vs гепарин натрия при $p \leq 0,05$.

Синтезированные соединения показали различную степень выраженности влияния на систему гемостаза (табл. 3). Соли IVa-e проявили антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что соединения III, IVe, IVf, аналогично пентоксифиллину, удлиняют латентный период, характеризующий реакцию высвобождения тромбоцитов, что приводит к

снижению скорости агрегации и, как результат, максимальному значению агрегации тромбоцитов. Остальные соединения сокращали и латентный период, и скорость агрегации тромбоцитов аналогично ацетилсалициловой кислоте. Проагрегантного эффекта у изученных солей не регистрировалось.

Исследуемая кислота III и соли IVa-g не влияли на показатели протромбинового времени и

концентрацию фибриногена, а по уровню антикоагуляционной активности уступали препарату сравнения – гепарину натрия (табл. 3). Так, показатель АПТВ под действием гепарина удлинялся на 20% по сравнению с контролем, а для солей IVb,f – на 11%.

ВЫВОДЫ

Разработаны методы синтеза водорастворимых солей 2-[3-метил-8-морфолино-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты, проявляющих антиагрегационную и антикоагулянтную активности. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска потенциальных антиагрегантов среди производных тиетансо-держающих 2-[3-метилксантинил-1]уксусных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12:1580–1590.
2. Chan N.C. Antithrombotic Agents New Directions in Antithrombotic Therapy. *Circ. Res.* 2019; 124:426–436.
3. Shanshan Huang, Yujie Ren, Xiuxiu Peng, Pingping Qian, Lingwei Meng. Computer-aid drug design, synthesis, and anticoagulant activity evaluation of novel dabigatran derivatives as thrombin inhibitors. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019; 137:104965.
4. Debbabi M., Nimbarte V.D., Chekir S. et al. Design and synthesis of novel potent anticoagulant and anti-tyrosinasepyranopyrimidines and pyranotriazolopyrimidines: Insights

from molecular docking and SAR analysis. *Bioorg. Chem.* 2019; 82:129–138.

5. Самородов А.В., Камиллов Ф.Х., Халиуллин Ф.А. и др. 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*. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016; 8:10–17.
6. Халиуллин Ф.А., Шабалина Ю.В., Самородов А.В. и др. Синтез и антиагрегационная активность солей 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018; 52:29–32.
7. Urakov A.L., Samorodov A.V. Kamilov F.Kh., et al. Hemostatical activity of new benzylammonium salt 2-[3-methyl-1-n-propyl-7-(1,1-dioxotietanyl-3)xantiny-8-thio]acetic acid. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2017; 7:1213–1218.
8. Sander T., Freyss J., von Korff M., Rufener C. Data Warrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* 2015; 55:460–473.
9. Клен Е.Э., Небогатова В.А., Халиуллин Ф.А. Исследование реакций алкилирования 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина эфирами α-галогенуксусных кислот. *Башкирский химический журнал.* 2018; 25:25–29.
10. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 1962; 162:67–68.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: ГрифИК, 2012, 944 с.
12. Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. And Toxicol. Methods.* 2000; 44:235–249.

Поступила 30 сентября 2019 г.

SYNTHESIS, ANTIAGGREGANT AND ANTICOAGULANT ACTIVITY OF 2-[3-METHYL-8-MORPHOLINO-7-(THIETANYL-3)XANTHINYL-1]ACETIC ACID SALTS

© Authors, 2020

E.E. Klen

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor,
Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological chemistry,
Bashkir State Medical University (Ufa)
E-mail: klen_elena@yahoo.com

V.A. Nebogatova

Postgraduate Student,
Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological chemistry,
Bashkir State Medical University (Ufa)
E-mail: neb-veronika@inbox.ru

L.I. Bashirova

Post-graduate Student,
Department of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk)
E-mail: lindadeireko@mail.ru

A.L. Urakov

Dr.Sc. (Med.), professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology,
Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk)
E-mail: urakoval@live.ru

A.V. Samorodov

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor,
Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course IDPO, Bashkir State Medical University (Ufa)
E-mail: avsamorodov@gmail.com

F.A. Khaliullin

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological chemistry,
Bashkir State Medical University (Ufa)
Email: khaliullin_ufa@yahoo.com

The purpose of the study was to develop methods for the synthesis of salts of 2-[3-methyl-8-morpholino-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetic acid, to study their effect on the hemostatic system, and to predict toxic risks and pharmacokinetic characteristics. 8-Morpholine derivative II was synthesized by reaction of ethyl 2-[8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetate with morpholine. By hydrolysis of derivative II acid III was obtained in good yield. Water-soluble salts IVa-g were synthesized using acid III and amines. The structure of synthesized compounds was determined by spectral methods (IR, NMR spectroscopy). According to the computer prediction salts IVa-g should not have toxic risks, most of them satisfy Lipinski's rule of five. In vitro investigation of the antiaggregant and anticoagulant activity of new substances indicated that compounds IVa,d exhibited antiaggregant activity and IVb,f – weak anticoagulant activity.

Key words: thietane, morpholine, xanthinyl-1-acetic acid, antiaggregant activity, anticoagulant activity, Lipinski's rule of five.

For citation: Klen E.E., Nebogatova V.A., Bashirova L.I., Urakov A.L., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Synthesis, antiaggregant and anticoagulant activity of 2-[3-methyl-8-morpholino-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetic acid salts. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(1):23–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-04>

REFERENCES

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J. Thromb. Haemost. 2014; 12:1580–1590.
2. Chan N.C. Antithrombotic Agents New Directions in Antithrombotic Therapy. Circ. Res. 2019; 124:426–426.
3. Shanshan Huang, Yujie Ren, Xiuxiu Peng, Pingping Qian, Lingwei Meng. Computer-aid drug design, synthesis, and anticoagulant activity evaluation of novel dabigatran derivatives as thrombin inhibitors. Eur. J. Pharm. Sci. 2019; 137:104965.
4. Debbabi M., Nimbarte V.D., Chekir S. et al. Design and synthesis of novel potent anticoagulant and anti-tyrosinase pyranopyrimidines and pyranotriazolopyrimidines: Insights from molecular docking and SAR analysis. Bioorg. Chem. 2019; 82:129–138.
5. Samorodov A.V., Kamilov F.H., Haliullin F.A. i dr. Rezul'taty doklinicheskikh issledovanij novoj ciklogeksilammonievoj soli 2-[3-metil-7-(1,1-dioksotietanil-3)-1-etilksantiniil-8-tio]uksusnoj kisloty v otnoshenii sistemy gemostaza v usloviyah in vivo. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2016; 8:10–17.
6. Haliullin F.A., Shabalina Yu.V., Samorodov A.V. i dr. Sintez i antiagregacionnaya aktivnost' solej 2-[3-metil-1-etilksantiniil-8-tio]uksusnyh kislot, sodержashchih tietanovyy cikl. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2018; 52:29–32.
7. Urakov A.L., Samorodov A.V. Kamilov F.Kh., et al. Hemostatical activity of new benzylammonium salt 2-[3-methyl-1-n-propyl-7-(1,1-dioxotietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid. Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol. 2017; 7:1213–1218.
8. Sander T., Freyss J., von Korff M., Rufener C. Data Warrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. J. Chem. Inf. Model. 2015; 55:460–473.
9. Klen E.E., Nebogatova V.A., Haliullin F.A. Issledovanie reakcij alkilirovaniya 8-brom-3-metil-7-(tietanil-3)ksantina efirmi α -galogenuksusnyh kislot. Bashkirkij himicheskij zhurnal. 2018; 25:25–29.
10. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. J. Physiol. 1962; 162:67–68.
11. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. M.: GrifIK, 2012, 944 c.
12. Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J. Pharmacol. And Toxicol. Methods. 2000; 44:235–249.

Читайте в следующих номерах

**О.М. Шевчук, С.А. Феськов,
Л.А. Логвиненко, И.А. Федотова**

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА
ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (VITEX ANGUS-CASTUS L.)**