

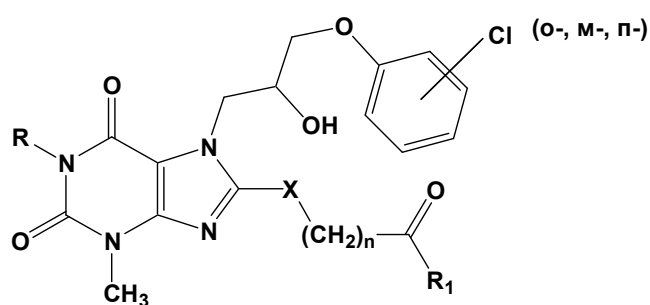
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ -ХЛОРОФЕНОКСИПРОПІЛКСАНТИНІВ

Черчесова О.Ю., Романенко М.І., Самура Б.А., Білай І.М., Остапенко А.О.,
Крісанова Н.В., Самко А.В.

Запорізький державний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет

Відомо, що синтетичні похідні природних ксантинів (аденін, гуанін, теofilін, теобромін, кофеїн) виявляють протипухлинну, серцево-судинну, діуретичну, бронхолітичну, нейротопну, гіполіпідемічну, антивірусну дії. Слід також зазначити, що ксантини відносяться до малотоксичних сполук, а отже перспективність синтетичних досліджень по пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину не викликає сумніву.

З метою пошуку нових гіполіпідемічних препаратів нами був синтезований значний ряд 7,8-дизаміщених теofilіну та 3-метилксантину загальної формули:



R=H, CH₃; R₁=OH, O-alk, NH₂, NH-alk, NH-NH₂, NHN=CH-aryl
X=S, NH; n=1-5

Будова синтезованих речовин доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

За допомогою програми PASS, яка прогнозує види біологічної активності за структурною формулою сполуки, ми провели віртуальний скринінг отриманих речовин. Віртуальний скринінг показав, що похідні 7- β -гідрокси- γ -хлорофеноксипропілксантинів можуть проявляти діуретичну (Pa>0,7, Pi<0,004), гіполіпідемічну (Pa>0,6, Pi<0,008) та інші види активності.

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу, нами проведено вивчення діуретичної дії синтезованих сполук за методом Берхіна. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортиазид в дозі 25 мг/кг.

Вивчена також гостра токсичність та вплив отриманих сполук на ліпідний профіль крові. Гостру токсичність (ДЛ₅₀) вивчали за методом Кербера.

Отримані результати ДЛ₅₀ синтезованих сполук свідчать про те, що вони відносяться до IV класу токсичності. Експериментальну гіперліпідемію моделювали за методикою, описаною Yousufzai-Siddiqi на білих щурах лінії Вістар. Досліджувані речовини вводили перорально в дозі $1/10$ ДЛ₅₀. Еталонними засобами були вибрані аторвастатин, фенофібрат та нікотинава кислота.

В ході роботи були встановлені деякі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Дослідження в даній сфері продовжуються.