

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ЗАМІЩЕНИХ

7- β -ГІДРОКСІЕТИЛКСАНТИНІВ

Романенко М.І., Мартинюк О.О., Шарапова Т.А.,

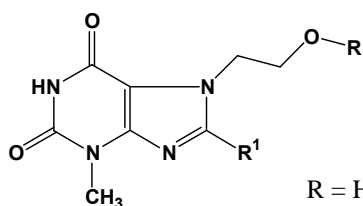
Самура Б.А., Рудько Н.П., Серіков В.І.

Запорізький державний медичний університет,

Національний фармацевтичний університет

Похідні ксантину, які містять у положенні 1 або 7 β -гідроксіетильну групу виявляють виразну гіпотензивну, бронхолітичну, діуретичну, гіполіпідемічну активність і не випадково деякі з них знайшли застосування в практичній медицині в якості лікарських засобів (етофілін, гесатонол, теофібрат, теокор, дипрофілін та ін.), а, отже, подальший пошук діуретичних, серцево-судинних та гіполіпідемічних засобів серед β -гідроксіетилксантинів є досить перспективним. В арсеналі сучасних діуретиків використовуються досить великий ряд синтетичних сполук, які відносяться, в основному, до похідних гетероциклів (гідрохлортіазид, фуросемід, циклометіазид, оксодолін та інші). Недоліками вище згаданих препаратів є досить складні схеми їх синтезу та значний ряд побічних ефектів. Слід вказати, що субстанції зазначених діуретиків в Україні не виготовляються.

З метою пошуку вискоєфективних та малотоксичних сполук серед похідних ксантину нами були вивчені реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення на основі 8-бромо-7- β -R-оксіетил-3-метилксантину в результаті чого були отримані не описані раніше 7,8-дизаміщені 3-метилксантини загальної формули:



R = H, CH₃, C₆H₅

R¹ = Br, NH, NHalk, N(alk)₂, cycloalkylamino, SH, Salk, benzyl, oxoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, NHNH₂, NHNCHaryl

Встановлено, що реакції 8-бромо-7- β -R-оксіетил-3-метилксантинів з первинними та вторинними амінами, гідразингідратом перебігають в середовищі *n*-пропанолу або діоксану. Так, 8-тіопохідні отримані алкілуванням 8-тіоксантинів з алкіл-, алкеніл-, бензил-, оксоалкіл- та гідроксіалкілгалогенідами у водному спирті в присутності еквімолярної кількості луку.

Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та методом тонкошарової хроматографії.

Проведено первинний фармакологічний скринінг. За результатами біологічних випробувань встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності.

Діуретична активність вивчалась за методом Берхіна Є. Б. В якості еталонів порівняння використовувались гіпотіазид та фуросемід. За показником діуретичної активності одержані сполуки активніші за еталони порівняння. Анальгетична та протизапальна активності вивчені на моделях «оцтових корчів» та «гострого асептичного набряку», відповідно. Синтезовані сполуки активніші за зазначеним показником за еталони порівняння – анальгін та диклофенак натрію. Антиоксидантна активність (АОА) вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення Fe²⁺. Встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук виявляє вищу АОА ніж еталони порівняння (дібунол, аскорбінова кислота). Встановлені певні закономірності «будова – дія».