

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ КСАНТИНІЛ-1(7)-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Романенко М. І., Сінченко Д. М., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Васильєв Д. А.,
Шарапова Т. А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Відомо, що похідні пурину широко розповсюджені в природі і відіграють значну роль у життєдіяльності рослинних та тваринних організмів. Зокрема, пуринові алкалоїди (кофеїн, теофілін, теобромін) є ефективними лікарськими засобами для лікування серцево-судинних, легневих захворювань тощо. В лікарській практиці успішно застосовується велика кількість синтетичних похідних вказаних алкалоїдів (трентал, дипрофілін, теофібрат, етофілін та інші). Літературні дані свідчать, що синтетичні гетерофункціональні похідні ксантину виявляють низьку токсичність та різносторонню фармакологічну дію, а, отже, є перспективними сполуками для подальшої структурної модифікації молекул ксантину та створення нових лікарських засобів.

З метою розширення хімічної бібліотеки похідних ксантину та вивчення біологічних властивостей неописаних у літературі сполук, нами були синтезовані аміді Н-метильованих ксантиніл-1- та ксантиніл-7-ацетатних та пропіонових кислот. Відповідні вихідні естери були отримані нагріванням теоброміну, теофіліну та 3-метилксантину з метиловими естерами галогеноалканових кислот в диметилформаміді у присутності безводного калій карбонату. Взаємодія вихідних метилових естерів із первинними та вторинними амінами аліфатичного, ароматичного та гетероциклічного ряду перебігає при нагріванні вказаних синтонів при 90-110 °С протягом 0,5-1 години. Вивчена залежність виходу цільового аміду від розчинника, природи аміну та часу нагрівання.

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

Гостра токсичність була вивчена за методом Кербера при внутрішньошлунковому введенні синтезованих сполук. За результатами дослідження встановлено, що за класифікацією К. К. Сидорова одержані речовини належать до IV класу токсичності (380-960 мг/кг) – малотоксичні речовини. Діуретична дія синтезованих речовин вивчалась *in vivo* за методом Берхіна Є. Б. на безпородних щурах масою 160-210 г. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід. Майже всі вивчені сполуки виявляють діуретичну дію на рівні гідрохлортіазиду, а деякі з них за цим показником перевищують фуросемід. Анальгетична активність вивчалась на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі «оцтових корчів», протизапальна активність – на моделі гострого асептичного набряку, викликаного субплантарним введенням в задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну. В якості еталонів порівняння використовували диклофенак натрію та анальгін у дозах 8,0 та 25 мг/кг відповідно. Синтезовані сполуки не відрізняються, а в деяких випадках перевищують еталони порівняння за аналізованими показниками. Вивчення антигіпоксичної активності проводилось в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. В якості еталону порівняння використовували мексидол.

Проведений експеримент дав змогу окреслити перспективний клас сполук з діуретичною, анальгетичною, протизапальною, антигіпоксичною діями, а саме аміді ксантиніл-1(7)-алканових кислот, а також встановити кореляційну залежність проявленої дії від хімічної структури.