

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА ДІЯ ДЕЯКИХ 7- ТА 7,8-ЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДІОНУ

Прийменко Б.О., Казунін М.С., Васильєв Д.А., Прийменко А.О.,
Беленічев І.Ф., Кандибей К.І., Гнатов М.І.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя.

Відомо, що похідні пуриндіону-2,6 володіють різноманітною фармакологічною дією на фоні низької токсичності.

Результати прогнозу PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances) свідчать про те, що одержані 7- та 7,8-заміщені 3-метил-1Н-пури-н-2,6(3Н,7Н)-діону можуть виявляти вазоділяторну, цитокінмодулюючу, протитуберкульозну, протівірусну, діуретичну, антиоксидантну активності.

Похідні пуриндіону-2,6 виявляють значну антиоксидантну активність, що робить перспективним зазначений клас сполук для вирішення деяких задач практичної медицини.

Основою багатьох патологічних процесів організму є оксидативний стресс, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантного компоненту.

Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окислення ліпідів, що має загальнобіологічне значення і є універсальним механізмом пошкодження клітинних структур.

В організмах тварин за цих умов відбуваються захисні процеси, що забезпечують зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення речовин та підтримання їх у нормі.

Особлива увага приділяється проблемі вільнорадикального окиснення, оскільки вільні радикали екзогенного та ендogenousного походження легко взаємодіють з білками, ліпідами та іншими природними сполуками. Це, в свою чергу, веде до порушення різних метаболічних процесів, руйнації клітинних мембран та ін.

Вільнорадикальні процеси є однією з причин розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Таким чином, створення нових препаратів антиоксидантної дії є перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки для вирішення задач, пов'язаних з лікуванням серцево-судинних захворювань.

Антиоксидантну активність 12 сполук вивчали *in vitro* методом ферментного ініціювання вільнорадикального окиснення. В якості субстрату використано суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ).

СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН=7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10^{-6} моль/л. Реакцію вільнорадикального окислення ініціюють додаванням 0,025 М розчину $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Суміш інкубують 60 хв. при 37°C.

Реакцію зупиняють 50% розчином трихлорацетатної кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хвилин до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають надосадову рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хв. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучають додаванням бутанолу.

Методом спектрофотометрії визначають концентрацію малонового діальдегіду, яка свідчить про інтенсивність процесів вільнорадикального окислення. Антиоксидантну активність (у відсотках) визначали за формулою:

$$A_0A = (C_{K1} - C_0 / C_{K1} - C_{K2}) 100\%, \text{ де:}$$

C_{K1} , C_{K2} – вміст ТБК- похідних у контрольних пробах, моль/л; C_0 – вміст ТБК-похідних у дослідній пробі, моль/л. В якості еталонів порівняння використовували тіотриазолін та дибунол.

Моноетаноамонієва сіль 2,2'-(3-метил-2,6-діоксо-2,3-дігідро-1Н-пурин-7,8(6Н)-дііл)диетанової кислоти виявила антиоксидантну властивість (37,22%) перевищуючи активність дибунолу.

При порівнянні антиоксидантних властивостей синтезованих сполук виявлено деякі закономірності будова-дія.

Так, введення бензольного радикалу в 7 положення молекули пуриндіону-2,6 призводить до значного підвищення антиоксидантної дії в моноетаноламмонієвої солі 3-(7-бензил-3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)пропанової кислоти (25,91%) в порівнянні з моноетаноламмонієвою сіллю 3-(3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)пропанової кислоти (-10,58%), що виявила в умовах експерименту прооксидантну дію.

Введення атому Флуору в бензильний залишок приводив до суттєвого зниження антиоксидантних властивостей в порівнянні з бензильними аналогами. Заміна бензильного та 2-фторбензильного радикалів в 7 положенні молекули пуриндіону-2,6 залишком етанової кислоти в солях 3-(7-(карбоксиметил)-3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)пропанової кислоти та 2,2'-(3-метил-2,6-діоксо-2,3-дігідро-1Н-пурин-7,8(6Н)-дііл)диетанової кислоти не призводила до суттєвого збільшення антиоксидантних властивостей.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Пошук сполук с антиоксидантною дією в даному напрямку продовжується.