

Александрова К.В.,
доктор хімічних наук, професор,
завідувач кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медичного університету

Левіч С.В.,
кандидат фармацевтичних наук,
старший викладач кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медичного університету

Сінченко Д.М.,
кандидат фармацевтичних наук,
старший викладач кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медичного університету

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)-8-МЕТИЛКСАНТИНІВ

У статті представлені результати експериментального дослідження діуретичної дії похідних 3-арил(аралкіл)-8-метилксантинів, що були синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Авторами були встановлені певні закономірності взаємозв'язку «будова – біологічна дія». Одержані дані можуть бути використані для подальшого пошуку сполук з діуретичною активністю серед похідних ксантину.

Ключові слова: діуретична дія, похідні ксантину.

В статье представлены результаты экспериментального исследования диуретического действия производных 3-арил(аралкил)-8-метилксантинов, которые были синтезированы на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета. Авторами были установлены некоторые закономерности взаимосвязи «строение – биологическое действие». Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего поиска соединений с диуретической активностью среди производных ксантина.

Ключевые слова: диуретическое действие, производные ксантина.

In the article are represented results of experimental research of diuretic activity of derivatives of 3-aryl(aralkyl)-8-methylxanthines, that had been synthesized at the department of Biological chemistry of Zaporizhzhia State Medical University. Authors found some dependences in the «structure – activity» relationship. Obtained data could be used for the further search of compounds with diuretic properties among derivatives of xanthine.

Key words: diuretic activity, xanthine derivative.

Вступ. Діуретичні лікарські засоби посідають вагоме місце у клінічній практиці внутрішніх захворювань. Вони знаходять широке використання у лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією як при плановій терапії (складаючи один з класів антигіпертензивних препаратів першої ланки), так і при невідкладних станах (гіпертензивних кризах). Діуретики є основою медикаментозної корекції при лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, а також при різноманітних варіантах її декомпенсації [1, с. 479]. Слід зазначити, що даний клас лікарських засобів попереджає розвиток інсультів та добре переноситься особами похилого та старечого віку.

Проте, слід зазначити, що застосування діуретичних засобів може викликати певні порушення водного та електролітного балансу, обміну фосфатів, ліпідів, вуглеводів, сечової кислоти, порушення кислотно-лужної рівноваги, ендокринні порушення, порушення видільної функції нирок. Таким чином, створення нових високоефективних діуретичних засобів, які виявляють незначну побічну дію при клінічному застосуванні є актуальним для сучасної медицини та фармакології [2, с. 274].

Похідні ксантину характеризуються широким спектром фармакологічної дії (в тому числі і діуретичної) та низькою токсичністю [3, с. 1412; 4, с. 23]. Ксантинові діуретиків відносяться до групи салуретиків та осмотичних діуретиків [5, с. 218]. Їх ді-

уретичний ефект зазвичай обумовлений зменшенням реабсорбції Na^+ і Cl^- в проксимальних відділах нефрону [3, с. 1416]. Зменшуючи гідрофільність тканин, ксантини збільшують тим самим об'єм плазми крові. Останнє веде до розтягнення порожнистих вен, правого передсердя та рефлекторного гальмування секреції антидіуретичного гормону, що забезпечує швидке виведення рідини з організму. За рахунок стимуляції роботи серця похідні ксантину, покращують гемодинаміку, в тому числі і в нирках, та збільшують, таким чином, клубочкову фільтрацію.

Зазначене вище робить похідні ксантину перспективними об'єктами для пошуку нових діуретичних засобів.

Мета роботи. Метою нашого дослідження було вивчення діуретичних властивостей нових похідних 3-арил(аралкіл)-8-метилксантину.

Матеріали та методи. Всі сполуки були вперше синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Будова досліджуваних речовин була доведена за допомогою сучасних методів фізико-хімічного аналізу (ІЧ-та ПМР-спектроскопією, мас-спектрометрією та елементним аналізом), а індивідуальність підтверджена даними хроматографією в тонкому шарі сорбенту [6, с. 27; 7, с. 176; 8, с. 1106].

Дослідження діуретичної дії одержаних речовин проводили за методом Берхіна Є. Б. [9, с. 8] на

безпородних щурах масою 100-200 г. Щурів отримували із розплідника «Інституту фармакології і токсикології» АМН України. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів в кожній групі. При дослідженні водного діурезу їх тримали на постійному раціоні харчування при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин тримали протягом 2 год без їжі та води. Введення сполук здійснювали інтрагастрально за допомогою зонда у вигляді водної суспензії або водного розчину (для водорозчинних сполук) одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини у дозі 50 мг/кг.

В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід в дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно. Сечу збирали через кожні 2 год протягом 4 год. Результати проведеного дослідження наведені в таблиці 1.

Результати та їх обговорення. Вивчення діуретичної активності показало, що досліджувані сполуки проявляли різноманітну за силою та напрямом дію.

Показники активності вихідних 8-метилксантинів **1** та **2** знаходились на рівні контролю, що свідчить про відсутність у них діуретичних властивостей.

Введення в 7 положення сполуки **2** бензильної або нафтилметильної групи (сполуки **3** та **4**) супроводжувалося появою антидіуретичних властивостей. До аналогічного за напрямом, проте менш вираженого ефекту, привела поява фенацильного залишку (сполуки **5-8**). Слід зазначити, що значного впливу на активність не мали ні характер замісника в бензольному кільці положення 7, ні заміна карбонілу на гідроксильну або гідроксиміно групи (сполуки **9-14**).

Пропілові естери 8-метилксантиніл-7-ацетатних кислот (сполуки **15** та **16**) за силою дії перевищували гідрохлортіазид, що свідчить про позитивний вплив пропіл ацетатного залишку на діуретичні властивості.

Дослідження діуретичної активності амонійних солей 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатних кислот, дозволило встановити, що на силу дії впливає характер катіону. Так, амоній 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетат **17** за рівнем діуретичного

ефекту наближався до гідрохлортіазиду. Введення діетиламоній катіону (сполука **19**) збільшило активність і вона за силою дії перевищила контроль після 2 год на 143,20%, а після 4 год – на 143,83%, до менш вираженого ефекту призвела заміна амоній катіону на 2-гідроксиетил-1-амоній (сполука **18**).

Використання у якості солеутворюючого реагенту катіону бензиламонію (сполука **22**) знижувало діуретичну дію, а застосування піперазинію (сполука **20**) або морфолінію (сполука **21**) призвело до появи антидіуретичних властивостей.

Заміна пропокси залишку на гідразидний призвело до збільшення діуретичної дії через 4 год (показник перевищував контроль на 22,95% (сполука **23**) та на 39,61% (сполука **24**) відповідно).

Введення бензиліденого фрагменту (сполуки **25**, **26** та **28**) знижувало активність в порівнянні з вихідними гідразидами (**23** та **24**), за \bar{Y} р алкіл сполуки **27**, яка містить в положенні 4 бензольного кільця атом Хлору та перевищує за показником діуретичної дії через 4 год гідрохлортіазид на 53,89%.

Поєднання в одній молекулі ксантинового біциклу та відомих фармакофорів гетероциклічної природи призвело до різноманітних ефектів. Сполуки **29-31**, які містять у своїй структурі піразольний або хіназоліновий залишки, проявили помірну активність, поступаючись гідрохлортіазиду (**29** та **30**) або наближаючись до нього (**31**). Введення в структуру гідразидів (**23** та **24**) індольного фрагменту (сполуки **32** та **33**) привело до появи більш виражених діуретичних властивостей, а 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іліденгідразид 3-бензилксантиніл-7-ацетатної кислоти (**33**) за показниками перевищував гідрохлортіазид на 44,82% (через 2 год) та 37,14% (через 4 год) відповідно.

Висновки:

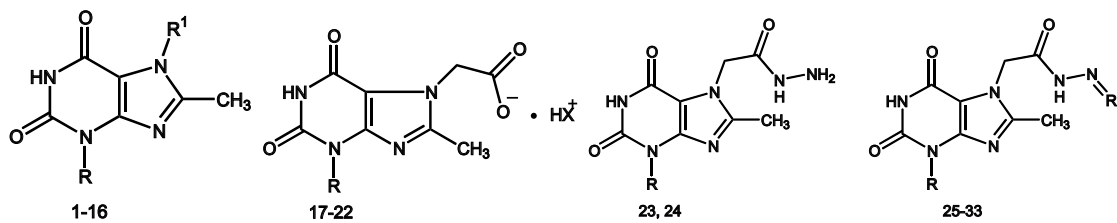
1. В результаті проведених досліджень було показано, що майже всі з 33 похідних 3-арил(аралкіл)-8-метилксантину проявляють діуретичну активність, а деякі з них перевищують за силою дії еталон порівняння.

2. Були встановлені певні закономірності взаємозв'язку «будова – біологічна дія».


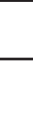
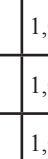



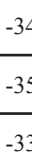




3. Одержані дані можуть бути використані для подальшого пошуку сполук з діуретичною активністю серед похідних ксантину.

Таблиця 1

Діуретична активність похідних 3-арил(аралкіл)ксантинів (n = 7)



Сполука			Діурез через...			
			2 год		4 год	
Шифр	R	R ¹ /X	(M±m), мл	У % до контролю	(M±m), мл	У % до контролю
1	-4'-C ₆ H ₄ CH ₃	-H	1,28±0,15**	2,40	1,920,17**	18,52

2	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	1,11±0,13	-11,20	1,68±0,12**	3,70
3	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅	0,18±0,03*	-85,60	0,31±0,04*	-80,86
4	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₁₀ H ₇	0,32±0,05	-74,40	0,45±0,05	-72,22
5	-4'-C ₆ H ₄ CH ₃	-CH ₂ (CO) C ₆ H ₅	0,66±0,10	-47,20	0,90±0,11	-44,44
6	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CO) C ₆ H ₅	0,71±0,16	-43,20	0,92±0,17	-43,21
7	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CO) C ₆ H ₄ -CH ₃ -n	0,85±0,06*	-32,00	1,06±0,05*	-34,57
8	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CO) C ₆ H ₄ -OCH ₃ -n	0,67±0,10*	-46,40	1,04±0,13*	-35,80
9	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CHOH) C ₆ H ₅	0,82±0,06	-34,40	1,07±0,03	-33,9
10	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CHOH) C ₆ H ₄ -CH ₃ -n	0,65±0,09*	-48,00	0,98±0,21*	-39,5
11	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (CHOH) C ₆ H ₄ -OCH ₃ -n	0,76±0,08	-39,20	0,96±0,08	-40,7
12	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (C=NOH) C ₆ H ₅	0,51±0,09	-59,20	0,73±0,06	-54,9
13	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (C=NOH) C ₆ H ₄ -CH ₃ -n	0,54±0,09	-56,80	0,78±0,11	-51,8
14	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ (C=NOH) C ₆ H ₄ -OCH ₃ -n	0,61±0,10	-48,00	0,92±0,12	-43,8
15	-4'-C ₆ H ₄ CH ₃	-CH ₂ COOC ₃ H ₇ -H	1,9±0,54	52,00	3,05±0,61	88,27
16	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ COOC ₃ H ₇ -H	2,11±0,36	68,80	3,07±0,40	89,50
17	-CH ₂ C ₆ H ₅	NH ₃	1,89±0,07**	51,20	2,71±0,06**	67,28
18	-CH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂ CH ₂ -CH ₂ OH	2,38±0,26**	90,40	3,61±0,27**	122,84
19	-CH ₂ C ₆ H ₅	NH(C ₂ H ₅) ₂	3,04±0,35	143,20	3,95±0,34	143,83
20	-CH ₂ C ₆ H ₅		0,21±0,06*	-83,20	0,45±0,09*	-72,22
21	-CH ₂ C ₆ H ₅		0,25±0,05*	-80,00	0,69±0,13*	-57,41
22	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,68±0,30*	34,40	2,71±0,28*	67,28
23	-4'-C ₆ H ₄ CH ₃	—	1,253±0,09**	0,24	3,17±0,18**	95,68
24	-CH ₂ C ₆ H ₅	—	1,31±0,05**	4,80	3,44±0,11*	112,34
25	-4'-C ₆ H ₄ CH ₃		1,35±0,13**	8,00	2,46±0,31**	51,85
26	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,47±0,15*	17,60	2,62±0,42*	61,73
27	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,56±0,06**	24,80	3,67±0,17**	126,54
28	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,26±0,19*	0,80	1,99±0,19*	22,84
29	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,59±0,12*	27,20	1,98±0,14*	22,22
30	-CH ₂ C ₆ H ₅		1,63±0,12**	30,40	2,21±0,11	36,42
31	-CH ₂ C ₆ H ₅		2,11±0,10**	68,80	2,75±0,14**	69,75
32	-4'-CH ₂ C ₆ H ₅		1,99±0,06*	59,20	2,85±0,32*	75,93
33	-CH ₂ C ₆ H ₅		2,55±0,10**	104,00	3,4±0,19**	109,88

Контроль	1,25 ± 0,1**	-	1,62 ± 0,1**	-
Гідрохлоргіазид	1,99 ± 0,21*	59,18	2,79 ± 0,18*	72,73
Фуросемід	3,17 ± 0,31*	154,06	4,39 ± 0,04**	171,32

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю;
2. ** – $p < 0,01$ по відношенню до контролю.

Література:

1. Krishnamoorthy A. Fluid removal in acute heart failure: diuretics versus devices / A. Krishnamoorthy, G.M.Felker // Curr.Opin. Crit. Care. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 478-483.
2. Харкевич Д.А. Фармакологія. – Изд. 9-е, перераб., доп. И испр. – М: «Издательская группа ГЕОТАР МЕДИА», 2005. – С. 406
3. Caffeine-induced diuresis and natriuresis is independent of renal tubular NHE3 / R. A. Fenton, S. B. Poulsen, S. M. Chavez, M.Soleimani, M.Busslinger, J. A. D.Rieg, T.Rieg // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2015. – Vol. 308, № 12. – P. F1409-F1420.
4. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7-(2-гідрокси-3-N-метоксифеноксипропіл-8-заміщених теофіліну / К. А. Дученко, В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, О. В. Ладогубець, М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 4(69). – С. 21-24.
5. Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей. – М. : Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
6. Шкода О. С. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин / О. С. Шкода, С. В. Левіч, К. В. Александрова // Фармац. часопис. – 2013. – № 1(25). – С. 23-28.
7. Левіч С. В. Синтез та фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-бензил-8-метилксантину / С. В. Левіч, О. С. Шкода, К. В. Александрова // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток). – С. 175-178.
8. Synthesis, transformations, and physicochemical properties of 3-(4'-methylphenyl)-8-methylxanthine derivatives / E. V. Aleksandrova, S. V. Levich, N. I. Romanenko [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. – 2014. – Vol. 49, № 6. – P. 1105-1109.
9. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.