

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

МАТЕРІАЛИ

**ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЗАПОРІЗЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ФОРУМ - 2023»**

23-24 листопада 2023 року

Запоріжжя – 2023

ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 1,7-ДИЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИН-8-ІЛАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Дмитро Іванченко¹, Наталія Крісанова², Наталія Рудько³

^{1,2,3}Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Запоріжжя)
ivanchenko230181@gmail.com¹, krisanovanv@gmail.com², natarudko17@gmail.com³

Вступ. При лікуванні порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних препаратів. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [1], які обмежують їх застосування в клінічній практиці.

Отже, проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів діуретичної дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літературі 1,7-диалкіл-3-метилксантин-8-ілаалканових кислот та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою онлайн сервісу SwissADME. Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [2] у дослідах на білих мишах. Діуретичну активність даних сполук вивчали за методом Є.Б. Берхіна [2]. В якості референс препарату використовували гідрохлортиазид

Результати та їх обговорення. Взаємодія натрієвої солі 8-бромо-3-метилксантину з галогеналканами реалізується утворенням 7-заміщених 8-бромо-3-метилксантину, нагрівання яких з галогензаміщеними вуглеводнями веде до утворення 1,7-диалкілпохідних 8-бромо-3-метилксантину. Нагрівання синтезованих бромоксантинів в сталевому автоклаві з натрій аміноалканоатами веде до утворення відповідних 1,7-диалкіл-3-метилксантин-8-іламіноалканових кислот. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. Результати віртуального скринінгу свідчать, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти» Ліпінські. Додатково були використані фільтри Вебера, Егана, які довели доцільність подальших досліджень *in vivo*. Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності. Дослідження діуретичної активності синтезованих 1,7-диалкіл-3-метилксантин-8-ілаалканових кислот показало, що за показником зазначеної дії деякі сполуки не поступаються, або активніші за еталони порівняння. Встановлені певні закономірності в ряді «будова – біологічна дія».

Висновки. Розроблені методики синтезу неописаних 1,7-диалкіл-3-метилксантин-8-іламіноалканових кислот. Структура отриманих речовин доведена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. Проведений віртуальний скринінг, який показав доцільність подальших експериментів *in vitro*, *in vivo*. Вивчення діуретичної активності дозволило встановити пріоритети подальших досліджень.

Література

1. Коваленко В. М. КОМПЕНДІУМ 2019 – лікарські препарати. К. : Морион, 2019, 2480 с.
2. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. К. : Авіцена, 2001. 528 с.