

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

**Сучасні проблеми створення,
вивчення та апробації
лікарських засобів**

Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків
Видавництво НФаУ
2011

1. Витяжки у виробництві фітохімічних препаратів. Повідомлення 1. / Т.П. Попова, О.С. Амосов, Г.О. Жуков та ін. // Фармац. журн.- 2005. - №2. – С. 30-31.
2. Георгиевський В.П., Оболенцева Г.В. Концепція створення препаратів природного походження в ГНЦЛС // Фармаком.- 2006. - №3/4. – С.27 – 38.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР.- 11-е изд., доп.- Москва: Медицина, 1989. – С. 257.
4. Гашин О.Р., Вітенько Т.М.. Оцінка ефективності та інтенсивності кавітаційних пристроїв у технології водопідготовки. //Збірник праць 5–ї міжнародної конференції “Проблеми економії енергії”, Львів, 2008.– С.282-286.
5. Практикум з фармакогнозії: Навч. посіб. Для студентів вищ. навч. закл. / В.М. Ковальов, Е.В. Попова, В.С. Кисличенко та ін. За заг. Ред.. В.М. Ковальова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 512 с.
6. Фитохимический анализ растительного сырья (методические указания) /За ред. К.ф.н., проф.. К.Ф. Блиновой — Санкт-Петербург. 2007
7. Pandit, A. B., Joshi, J. B. Hydrolysis of fatty oils: Effect of cavitation. Chemical Engineering Science.– 1993– 48(19).–P.3440-3442.
8. Selway, J.W., Antiviral activity of flavones and flavans. In Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, pharmacological, and Structure-Activity relationship 2006, p. 521-536

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-((3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7- ТЕТРАГИДРО-1Н-ПУРИН-8-ИЛ)-МЕТИЛТИО)АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Прийменко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., Просяник А.В.,
Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В.

Запорожский государственный медицинский университет,
Украинский государственный химико-технологический университет,
г. Днепропетровск

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

На основе природных ксантинов (теофиллин, теобромин, кофеин) получены высокоэффективные сердечно-сосудистые, бронхолитические, противоопухолевые, и других видов активности лекарственные препараты, которые используются в медицинской практике [2].

В литературе имеются сведения [1-6] о синтезе производных ксантина, обладающих нейротропной, антиаритмической, гипотензивной, противовоспалительной, диуретической, анальгетической, актопротекторной активностью.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что синтез в ряду ксантина (пуриндиона-2,6) и его замещенных представляет интерес в плане поиска веществ, обладающих биологической активностью, которые могут найти применение в практической медицине.

Материалы и методы. Синтез функциональных производных 3-метилксантинил-8-алкановых кислот. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ИК-спектры записаны на приборе Bruker-ALPHA, ПМР-спектры записаны на приборе SF:500.1335 MHz, растворитель-ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311A фирмы VARIAN с непосредственным вводом образца в источник. Условия съемки : ускоряющее напряжение -3 кВ, ток эмиссии 300 мкА, ионизирующее напряжение -70 эВ. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП(М).

Результаты и их обсуждение. Нами установлено, что 3-метил-8-хлорметилксантин (1) при взаимодействии с анилидом тиогликолевой кислоты в диоксане в присутствии NaHCO_3 , приводит к получению анилида 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (2), кислотный гидролиз последнего реализуется образованием 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (3) (рис. 1, метод А). Кислота (3) получена алкилированием 3-метил-8-тиометилксантина (4) монохлоруксусной кислотой в среде водного этанола в присутствии NaOH (рис. 1 метод Б). В аналогичных условиях получена 3-метилксантинил-8-метилтиопропановая кислота (5, рис 1).

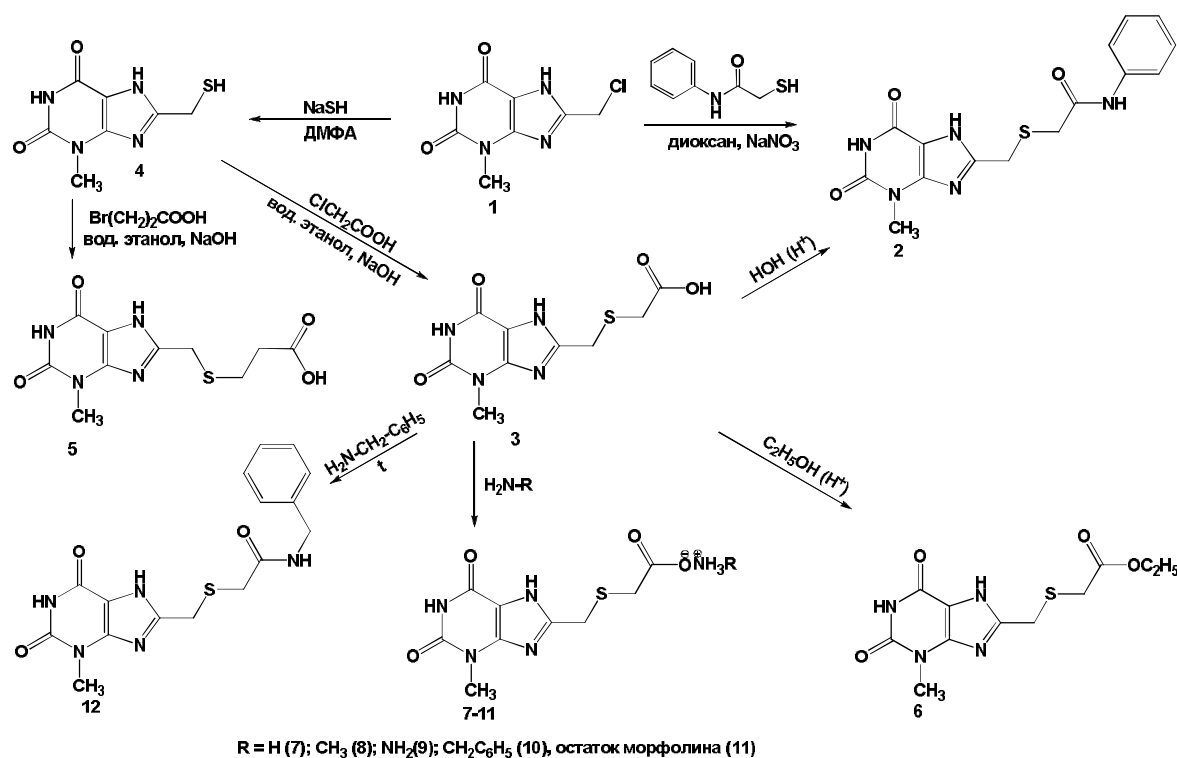


Рис. 1. Схема синтеза функциональных производных кислоты (3)

Строение кислот (3) и (5) подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии.

Более детально строение соединений (3) и (5) доказано с помощью масс-спектрометрии.

В масс-спектре соединения (3) зафиксирован пик молекулярного иона M^+ с m/z 270, который соответствует брутто-составу $C_{11}H_{14}N_4O_4S$. Наличие заместителя при C₈ фиксируется ионом с m/z 252- $[M-HON]^+$, с m/z 211- $[M-CH_2COOH]^+$, с m/z 179- $[M-SCH_2COOH]^+$. Наличие урацилового фрагмента подтверждается регистрацией ионов с m/z 168, 136, 108, 95, 81, 68. Общая схема фрагментации кислоты (3) представлена на рисунке 2. Таким образом, анализ масс-спектра однозначно подтверждает строение 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (3).

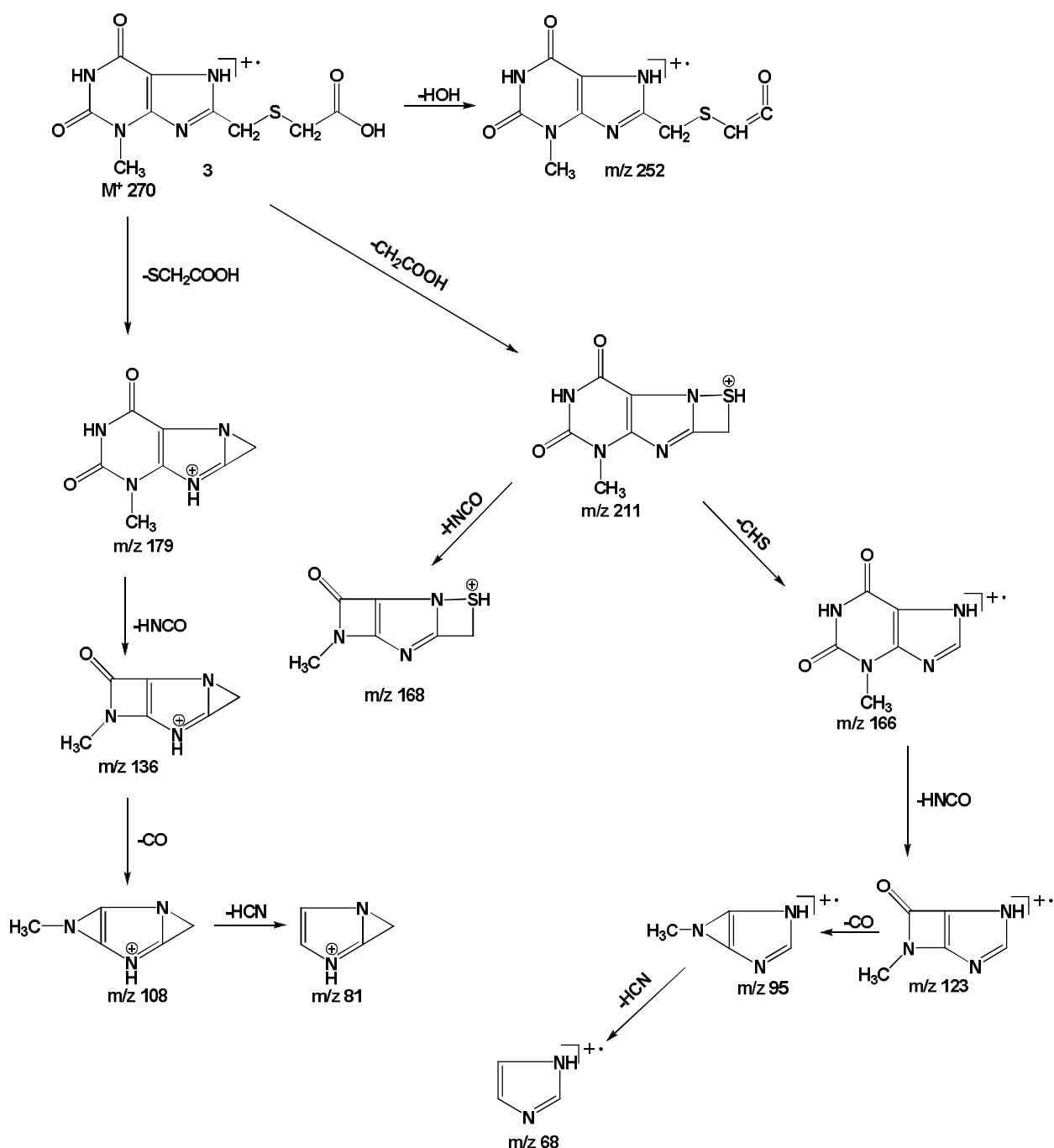


Рис.2 Схема масс-распада соединения 3 под действием электронного удара

В масс-спектре соединения (5) регистрируется пик M^+ с m/z 284. Максимальным пиком в масс-спектре является пик с m/z 179, возникший в результате β -распада относительно гетарильного ядра. Кроме того, фиксируется ион с m/z 211, образование которого обусловлено отрывом частицы $-[M-SCH_2COOH]^+$.

Наличие заместителя в положении 8-имидазольного цикла обусловлено наличием ионов с m/z 211, 179, 166. Строение урациловой части молекулы подтверждается ионами с m/z 168, 140, 136, 135, 123, 107, 95, 18. Деградация соединения 5 представлена на рис. 3.

Кислота 3 с аминами жирного, ароматического и жирно-ароматического ряда легко образует водорастворимые соли (7-11), которые являются удобными объектами для изучения биологической активности.

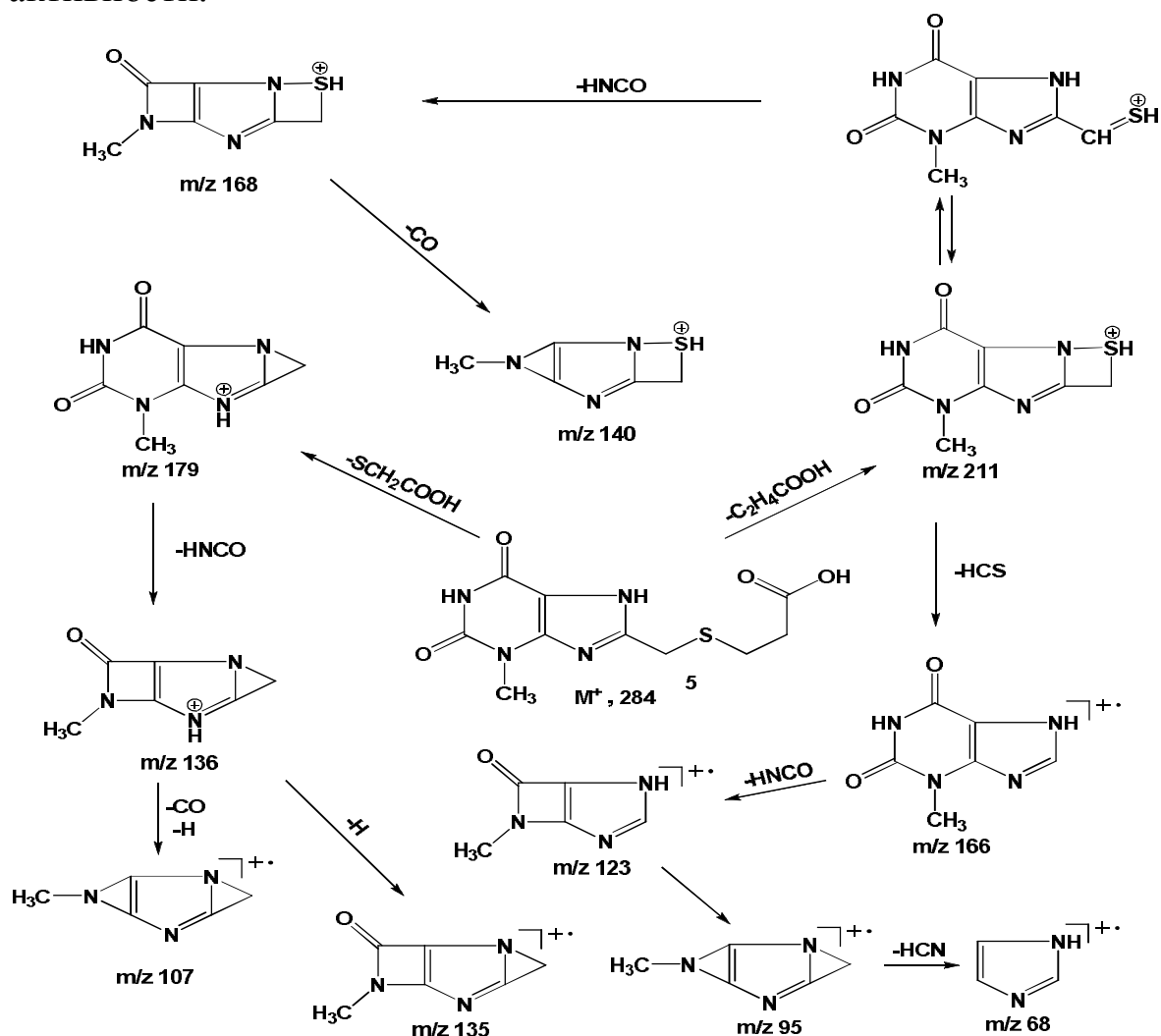


Рис.3 Схема фрагментации соединения 5

Изучение диуретической активности синтезированных соединений (7-12) проводили на белых крысах линии Вистар массой 125-180 г по методу Е.Б. Берхина [4]. Среди исследуемых соединений наиболее выраженным диуретическим эффектом обладает бензиламид 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (12), который превышает активность эуфиллина на 113%. LD 50 исследуемых соединений (2-12) колеблется в интервале 392,3-725,0.

Полученные соединения 2-12 исследовались на нейротропную активность. Эталомом сравнения использовали аминазин в дозе 0,05 мг/кг и кофеин-бензоат натрия в дозе 10 мг/кг. Было установлено, что соединение 3 снижает сон белых крыс на 12%, а соединение 7 увеличивает потенцирование сна на 23%, а соединение 12 на 30%. Таким образом, замена гидроксильной группы на остаток аммиака или

бензиламина приводит к увеличению нейролептического эффекта.

Вывод

Таким образом, результаты диуретической и нейротропной активности синтезированных соединений производных 3-метилксантинил-8-метилтиоалкановых кислот, позволяет сделать заключение о перспективности данного ряда соединений для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга и создания на их основе эффективных лекарственных средств.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек.// Хим.-фарм. журн.-1977, -т. 11, №5.-с. 3-11.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства./Машковский М.Д.// -15-е изд. –М.: “Издательство Новая волна”, 2005. -1200с.
3. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В., та ін. Синтез та вивчення антиоксидантної дії похідних 3-метил-7-п-хлорбензил-8-гідразиноксантину // Запорозький мед. журнал.-2006.-№ 2(35).-с.144-148.
4. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.Б., та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // Запорозький мед. журнал.-2006.-№ 3(36).-с.142-146.
5. Самура И.Б. Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина/ И.Б. Самура, Б.А. Прийменко// Запорозький мед. журн. -2002.-№4. –С. 69-72.
6. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино[3,4-f]-ксантина/ Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура и др.// Запорозький мед. журн. -2004.-№5. –С. 141-143.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СОЛЕЙ 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ПОХІДНИХ 4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Пругло Є.С., Білай І.М., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О.,
Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Для оптимального з позиції безпеки застосування нових