

On the model of nonenzymatic initiation of free radical oxidation of lipoprotein of chicken yolk the antioxidant effect of the synthesized compounds was studied.

The study of antioxidant action showed that 8-amino-7-benzyl-3-methylxanthines demonstrate significant antioxidant activity (AOA) in concentrations of 10^{-3} , 10^{-5} and 10^{-7} mol / l, and in terms of AOA synthesized compounds not only yield ascorbic acid and tocopherol, but in many cases far exceeds the benchmark products.

The correlation of AOA dependency on the nature and position of xanthine's molecule substituents was conducted.

СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-ХЛОРОБЕНЗИЛ-3-МЕТИЛ-8-БЕНЗІЛІДЕНГІДРАЗІНОКСАНТИНОВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНІСТІ

Євсєєва Л.В.

Науковий керівник: проф. Романенко Н.І.
Запорізький державний медичний університет

В медичній практиці активно використовуються лікарські препарати, що посилюють діурез. Так, діуретики відносяться до препаратів першої лінії в лікуванні одного з найпоширеніших у світі захворювань - гіпертонічної хвороби. Їх призначають при різних патологічних станах, що супроводжуються набряком мозку та легень, а також при розвитку набряків у вагітних, при нирковій недостатності, для медикаментозної корекції ендогенної і екзогенної інтоксикації і т.д.

Враховуючи те, що препарати цієї групи мають тривале застосування, доцільно використання діуретиків не тільки з високою активністю, але й одночасно з низькою токсичністю.

Аналіз літературних даних свідчить про те, що похідні ксантину проявляють досить значне діуретичну дію, маючи при цьому мінімальні побічні реакції. Ксантини здатні пригнічувати фермент фосфодіестеразу, що призводить до збільшення вмісту цАМФ. Це проявляється спазмолітичним ефектом, тобто розширенням судин нирок, серця, головного мозку, а також гладких м'язів бронхів. Розширення судин клубочків нирок викликає посилення кровообігу і збільшення утворення первинної сечі, а також збільшення швидкості проходження первинної сечі по нефрону, а значить зменшується час контакту первинної сечі з епітелієм каналців, це призводить до зменшення реабсорбції і, отже, до збільшення виділеної сечі.

З огляду на доведену малотоксичних і високу біодоступність препаратів ксантинового ряду, актуальним є пошук і створення нових лікарських засобів з діуретичною активністю на основі похідних ксантину. Тому нами було проведено синтез нових сполук, які мають діуретичну дію серед похідних 7- хлорбензил-3-метилксантинів.

На основі вихідних сполук шляхом взаємодії з п-хлорбензилхлорідом нами були отримані нові 7-бензілзамещенние ксантини. Дана реакція протягом 1-1,5 годин з високими виходами в середовищі диметилформаміду, в присутності бікарбонату натрію призводить до утворення 7-п-хлорбензилксантина.

Також вивчено взаємодію 7-п-хлорбензилксантина з гідразингідратом. Було знайдено, що оптимальні умови для високих виходів продукту даного синтезу - десятикратний надлишок гідразингідрату, середовище водного діоксану, нетривалий нагрівання. Отримане 8-гідразінопохідне представляє інтерес не тільки як об'єкт подальших біологічних випробувань, але і як вихідної сполуки для отримання нових гідразонів, що містять досить сильну фармакоформную бензіліденгідразіногрупу.

8-гідразин-7-бензілксантини в середовищі водного діоксану при короткочасному нагріванні з ароматичними альдегідами і кетонами в присутності каталітичних кількостей соляної кислоти практично кількісно утворюють гідразони.

Структура всіх отриманих сполук була підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-і ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Індивідуальність контролювалася методами тонкошарової хроматографії.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук - похідних 7- бензил -8-бензіліденгідразіноксантинів проводили на білих щурах за методом Е. Б. Берхін. Дослідження проводилися на щурах лінії Вістар масою 145-180 г, обох статей. Всі експериментальні процедури і оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях».

Синтезовані сполуки вводили інтрагастрально у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном -80, за допомогою тонкого зонда в дозі 1/20 або 1/100 ЛД₅₀ з 5% водним

навантаженням. Як еталон порівняння використовували водні суспензії гіпотіазиду та фуросеміду в дозах 25 мг / кг і 20 мг / кг маси тіла тварини відповідно.

Для вивчення сечогінної дії були відібрані, в основному ті гідразони, які містять як в бензильну, так і в бензіліденовом залишку атоми хлору, оскільки хлорофенільний радикал є структурним фрагментом більшості діуретиків, в тому числі гідрохлортіазиду і фуросеміду.

Найактивнішим виявився 7-п-хлоробензил-3-метил-8-п-хлоробензіліденгідразіноксантин, який проявив дуже високу діуретичну активність - 239,8%, що майже в півтора рази перевищує дію гідрохлортіазиду, і є на 38,4% більше активним, ніж фуросемід.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження свідчать про значні перспективи створення нових лікарських препаратів діуретичної дії в ряду ксантина.

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-R-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛИМИНО)-1,3-ТИАЗОЛ-3(2H)-ИЛ)ЭТАНОЛА

Еремина А.А., Еремина З.Г., Сыч И.А., Гриневич Л.А.

Научный руководитель: проф. Перехода Л.А.

Национальный фармацевтический университет

Кафедра медицинской химии

На сегодня важным этапом создания нового лекарственного средства является прогнозирование его токсичности путем осуществления компьютерного скрининга. К числу компьютерных программ, с помощью которых можно прогнозировать острую токсичность соединений, относится программа GUSAR-online (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), которая к тому же позволяет давать количественную оценку зависимости «структура-активность» и «структура-свойство».

Цель нашей работы - исследование *in silico* острой токсичности тринадцати новых синтезированных производных 2-(4-R-фенил-2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2H)-ил)этанола с помощью программы GUSAR-online с целью отсеивания потенциально токсичных веществ как неперспективных объектов экспериментального фармакологического скрининга.

Компьютерный прогноз острой токсичности производных 2-(4-R-фенил-2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2H)-ил)этанола осуществлен по структурной формуле соединений в интернет-версии программы GUSAR-online.

Согласно полученным результатам GUSAR-online прогноза, для тестируемых производных 2-(4-R-фенил-2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2H)-ил)этанола средняя летальная доза LD₅₀ составляет при введении: внутривенно - от 518,4 до 952,7 мг/кг, внутривенно - от 90,7 до 398,0 мг/кг, перорально - от 1114,0 до 3000,0 мг/кг и подкожно - от 784,7 до 2503,0 мг/кг. Все соединения относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам, что соответствует 4 и 5 классу токсичности по классификации К.К.Сидорова и по классификации ОЭСД.

Анализ результатов GUSAR-online прогноза позволил выделить наиболее и наименее токсичные производные 2-(4-R-фенил-2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2H)-ил)этанола. Согласно данным *in silico* прогноза, наиболее токсично соединение с *n*-изопропильным радикалом в фенильном фрагменте молекулы. Наименее токсичны соединения с этокси- и феноксид- заместителем в *n*-фенильном фрагменте молекулы.

Таким образом, полученные предварительные данные об острой токсичности при разных путях введения новых производных 2-(4-R-фенил-2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2H)-ил)этанола могут служить ориентиром при планировании дальнейших экспериментальных исследований фармакологически перспективных соединений в системах *in vitro* и *in vivo*.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АМИНЕКСИЛА

Жамали Карим, Гладышева С.А.

Научный руководитель: проф. Гладышев В.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Кафедра технологии лекарств

Имеются заболевания, распространенность и медико-социальное значение которых к настоящему времени мало изучены. К таковым относятся заболевания волос и кожи волосистой части головы, в частности, алопеция. Наиболее современным эффективным способом терапии данной