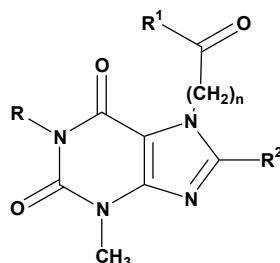


СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Александрова К.В., Юрченко Д.М., Романенко М.І., Самура Б.А., Таран А.В., Білоконь Л.Є.
Запорізький державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Як свідчать дані літератури, похідні ксантину, які містять у бічному ланцюзі карбоксигрупу або її функціональні похідні (солі, естери, амід), виявляють виразну гіпотензивну, антихолінергічну, жовчогінну, кардіотонічну, антигістамінну, діуретичну та інші дії. В сучасній фармацевтичній практиці відчувається нестача оригінальних, малотоксичних та ефективних препаратів зазначеної дії. Отже, пошук біоактивних сполук серед похідних ксантин-7-алканових кислот є актуальним та перспективним напрямом.

Метою даного дослідження є розробка нових методів синтезу естерів та амідів ксантин-7-алканових кислот – потенційних лікарських засобів діуретичної дії, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності. Загальна формула нових похідних ксантин-7-алканових кислот:



R = H, CH₃; n = 1, 2

R¹ = OH, Oalk; NH₂; NH-alk; NH-NH₂; NHC(=O)R³

R² = H, Br, NH₂, NHalk, NHalkhetaryl; cycloalkylamino;
NHNH₂; NHC(=O)R³

Вихідні естери були отримані взаємодією натрієвих або калієвих солей 3-метилксантину, теофіліну або їх 8-бромопохідних з галогенестерами оцтової кислоти в диметилформаміді. Вивчення реакцій естерів з первинними та вторинними амінами показало, що, в залежності від будови естерів, кількості аміну та розчинника, можуть утворюватися аміноаміди-, амід ксантин-7-алканових кислот або 8-аміноксантин-7-алканові кислоти. Останні також отримані взаємодією ксантин-7-алканових кислот з амінами або лужним гідролізом відповідних аміноамідів. Будова синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Проводилось вивчення біологічних властивостей синтезованих речовин. Гостра токсичність (ЛД₅₀) була вивчена за методом Кербера, діуретична дія – за методом Берхіна Є. Б. Експериментальним шляхом визначено, що отримані сполуки відносяться до IV класу токсичності та виявляють виразну діуретичну дію, а деякі з них навіть перевершують еталони порівняння. В якості еталонів порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід у загально прийнятій концентрації.

Аналіз результатів первинного фармакологічного скринінгу дав можливість встановити певні закономірності залежності біологічної дії від будови молекули та визначити найбільш перспективні напрями пошуку ефективних діуретиків в даному ряду.

Дослідження у вказаній галузі продовжуються.