

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-ГІДРАЗИНОКСАНТИНУ

Шарапова Т.А., Романенко М.І., Прийменко Б.О., Самура Б.А., Самура І.Б.
Запорізький державний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет

Дані літератури свідчать, що 8-гідразиноксантини виявляють суттєву протимікробну, антиоксидантну, антигіпоксичну, діуретичну дію. Позитивною якістю похідних ксантину є їх низька токсичність, отже подальші дослідження з пошуку біологічно активних сполук серед 8-гідразиноксантинів є досить перспективними.

З цією метою нами були синтезовані не описані раніше 7-заміщені похідні 8-гідразиноксантинів та вивчені їх реакції з деякими електрофільними реагентами. Вихідні 8-гідразиноксантини отримані реакцією 8-бромо-3-метилксантину (теофіліну) з алкіл-, аралкіл-, алкенілгалогенідами в диметилформаміді з наступною взаємодією з надлишком гідрзингідрату в середовищі водного діоксану.

Встановлено, що 7-заміщені 8-гідразиноксантини при взаємодії з мурашиною кислотою або оцтовим ангідридом утворюють відповідні *N*-форміл- та *N*-ацетилгідразиноксантини. Реакцією 8-гідразиноксантинів з ароматичними та гетероциклічними альдегідами та кетонами отримано значний ряд 8-арилметиліденогідразиноксантинів, відновленням яких борогідридом натрію синтезовані 8-*N*-бензилгідразиноксантини. На основі 8-гідразиноксантинів вивчені їх реакції з ціанатом калію, роданидом калію та фенілізотіоціанатом, що дозволило розробити спосіб отримання ксантиніл-8-семикарбазидів та тіосемикарбазидів. Реакцією гідразиноксантинів з дикарбонільними сполуками синтезовані 7-заміщені 8-(піразоліл-1')ксантини – потенціальні протизапальні засоби.

Індивідуальність синтезованих сполук контролювалася методом ТШХ, а їх структура – за допомогою ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Встановлені деякі особливості деградації отриманих 7,8-дизаміщених ксантину під дією іонізуючого пучку електронів.

Вивчена гостра токсичність синтезованих речовин і встановлено, що вони є малотоксичними. ЛД₅₀ більшості сполук знаходиться в межах 350-900 мг/кг.

Слід зазначити, що введення у 8 положення дизаміщених ксантину піразольного залишку приводить до значного зниження гострої токсичності – ЛД₅₀ 8-(піразоліл-1')ксантинів коливається в межах 550-900 мг/кг.

Дані вивчення діуретичної, протизапальної, знеболюючої та антиаритмічної дії свідчать про значну перспективу даних досліджень, оскільки деякі сполуки за показниками вищевказаних ефектів активніші за еталони порівняння (гіпотіазид, фуросемід, анальгін, диклофенак, новокаїнамід).

Виявлені окремі закономірності між хімічною структурою та фармакологічною дією дозволили спрогнозувати найбільш перспективні похідні 8-гідразиноксантинів для подальшого вивчення. З'ясовано, що пошук сполук з виразним діуретичним ефектом має бути раціональним серед 7,8-дизаміщених 3-метилксантину, які містять у 7 положенні аралкільний радикал, а в 8 положенні амінні або іліденгідразинні залишки. Посилення нейролептичної дії помічено в ряду (піразоліл-1)ксантинів, що містять в 7 положенні аліфатичні залишки, причому із збільшенням довжини ланцюга ефект збільшується.

Введення ядра піразолу у 8 положення молекули ксантину, як і передбачалося, приводить до появи помітної протизапальної та знеболюючої активності, не характерної для природних ксантинів, практично у всіх похідних ряду.