



О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, І.М. Білай, А.О. Остапенко

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропілксантинів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: амінозаміщені феноксипропілксантину, ПМР-спектроскопія, гіполіпідемічна дія.

Ключевые слова: аминзамещенные феноксипропилксантины, ПМР-спектроскопия, гиполлипидемическое действие.

Key words: aminosubstituted of phenoxypropylxanthine, NMR-spectroscopy, hypolipidemic action.

Синтезовано ряд 8-амінозаміщених-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропілксантинів, структура яких підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Вивчено гостру токсичність і гіполіпідемічну дію отриманих речовин.

Синтезирован ряд 8-аминозамещенных-7- β -гидрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропилксантинов, структура которых подтверждена данными ПМР-спектроскопии. Изучена острая токсичность и гиполлипидемическое действие полученных веществ.

A number of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy- γ -(4'-chlorophenoxy)propylxanthines was synthesized. Their structure have been confirmed by data of NMR-spectroscopy. It was studied acute toxicity properties and hypolipidemic activity of achieved compounds.

Атеросклероз і його ускладнення займають провідне місце серед захворювань сучасності, причому ключову роль у розвитку патології відіграє порушення обміну холестерину, що пов'язане з генетичними і набутими порушеннями метаболізму ліпопротеїнів. Відомо, що різноманітні похідні ксантину [1–3] та аденіну [4] виявляють гіполіпідемічну дію, що зумовило актуальність питання про розробку умов синтезу нових 8-амінозаміщених ксантину, які містять у положенні 7 *n*-хлорофеноксипропільний залишок, адже відомо, що хлорофенільний залишок входить до складу клофібрату, фенофібрату й теофібрату – гіполіпідемічних препаратів [5].

Мета роботи

Пошук нових гіполіпідемічних сполук серед похідних ксантину, які могли б знайти застосування в медичній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри знято на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl₄, внутрішній стандарт – ТМС).

Синтез 8-бромо-3-метил-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропілксантину (III)

Суміш 49 г (0,2 моль) 8-бромо-3-метилксантину (II), 40,5 г (0,22 моль) *n*-хлорофеноксиметилоксирану, 250 мл бутанолу-1 і 2 мл *N,N*-диметилбензиламіну кип'ять 2 години, охолоджують, осад відфільтровують, промивають ізопропиловим спиртом (150 мл), водою, 5% розчином NH₄OH (200 мл) і знову водою, перекристалізують із водного діоксану.

Аналогічно отримують 8-бромо-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропілтеофілін (IV), але замість бутанолу-1 використовують ізобутиловий спирт (300 мл).

Синтез 8-аміно-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропілксантинів (V–XVIII)

Розчин 0,01 моль бромоксантину III або IV, 0,03 моль відповідного первинного чи вторинного аміну у суміші 15 мл води й 40 мл діоксану нагрівають 2 години, охолоджують, розводять водою до 100 мл, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану. Аналітичні дані сполук III–XVIII наведені в таблицях 1, 2.

Гостру токсичність (ЛД₅₀) вивчали за методом Кербера [8]. Як свідчать отримані результати, ЛД₅₀ синтезованих сполук знаходиться в межах 717–417 мг/кг, тобто вони належать до IV класу токсичності, причому сполуки, які містять в положенні 8 залишок аміну з розгалуженим вуглецевим ланцюгом (VI, VIII, X) виявились більш токсичними, ніж речовини з *n*-алкільним залишком.

Вивчення гіполіпідемічної активності синтезованих сполук проводили за методом [9]. Досліджувані речовини вводили перорально в дозі 1/10 ЛД₅₀. Як свідчать отримані результати, майже всі сполуки (за винятком VI, VII, IX, XVII) знижують загальний холестерин на 30–38%. Рівень триацилгліцеринів суттєво знижували тільки похідні піперазиноксантину (XVI, XVIII), на 11% і 18% відповідно. Сполуки, що містять *n*-гексильний (IX), окси(XIII)-, алкоксипропільний (XI, XII) або *n*-метоксифенілпіперазиновий залишок в положенні 8 знижують рівень β -ліпопротеїнів на 9–20%.

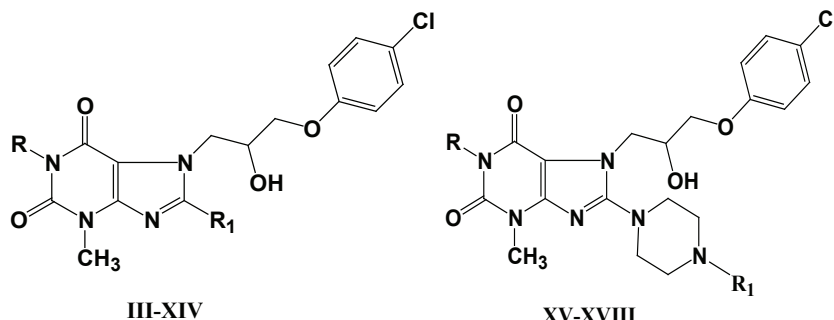
Отримані результати свідчать про перспективність пошуку ефективних гіполіпідемічних засобів у ряді 7,8-дизаміщених ксантину.

Результати та їх обговорення

У якості вихідних сполук використано 8-бромотеофілін (I) [6] і 8-бромо-3-метилксантин (II) [7], які при кип'ятінні з *n*-хлорофеноксипропіл-оксираном у

Таблиця 1

ПМР-спектри похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів



III-XIV

XV-XVIII

Сполука	R	R ₁	δ, м. ч., TMC					
			CH _{аром}	N,H (с, 1H)	NCH ₃ (с, 3H)	OH	N ₇ CH ₂ CHCH ₂ (м, 5H)	інші
III	H	Br	7,11 (кв, 4H)	10,69	3,27	5,51 (д, 1H)	4,24–3,85	-
IV	CH ₃	Br	7,1 (кв, 4H)	-	3,38; 3,18	5,48 (д, 1H)	4,48–3,86	-
V	H	NHC ₄ H ₉ -H	7,12 (кв, 4H)	10,54; 6,7 (т, 1H)	3,24 (м, 5H) + CH ₂ N	5,5 (д, 1H)	4,23–3,85	1,52 (м, 2H); 1,34 (м, 2H); 0,89 (т, 3H)
VI	H	NHC ₄ H ₉ -i	7,11 (кв, 4H)	10,6; 6,83 (т, 1H)	3,28	5,6 (д, 1H)	4,19–3,85	3,15 (т, 2H); 1,88 (м, 1H); 0,88 (д, 6H)
VII	H	NHC ₅ H ₁₁ -H	7,15 (кв, 4H)	10,5; 6,59 (т, 1H)	3,31 (м, 5H) + CH ₂ N	5,49 (д, 1H)	4,25–3,87	1,54 (м, 2H); 1,31 (м, 4H); 0,91 (т, 3H)
VIII	H	NHC ₅ H ₁₁ -i	7,14 (кв, 4H)	10,52; 6,67 (т, 1H)	3,31 (м, 5H) + CH ₂ N	5,50 (д, 1H)	4,25–3,85	1,64 (м, 1H); 1,41 (м, 2H); 0,88 (д, 6H)
IX	H	NHC ₆ H ₁₃ -H	7,14 (кв, 4H)	10,58; 6,75 (т, 1H)	3,34 (м, 5H) + CH ₂ N	5,54 (пош. с, 1H)	4,24–3,85	1,54 (м, 2H); 1,28 (м, 6H); 0,87 (т, 3H)
X	H	NHCH ₂ CH(C ₂ H ₅)- C ₄ H ₉ -H	7,13 (кв, 4H)	10,57; 6,77 (т, 1H)	3,32	5,63 (пош. с, 1H)	4,24–3,87	3,24 (м, 2H); 1,55 (м, 1H); 1,27 (м, 8H); 0,87 (м, 6H)
XI	H	NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	7,12 (кв, 4H)	10,53; 6,73 (т, 1H)	3,25	5,52 (д, 1H)	4,23–3,81	3,38 (м, 4H); 3,32 (с, 3H); 1,78 (м, 2H)
XII	H	NH(CH ₂) ₃ OC ₃ H ₇ -i	7,14 (кв, 4H)	10,61; 6,72 (т, 1H)	3,26 (м, 7H) + CH ₂ N + OCH ₂	5,51 (пош. с, 1H)	4,33–3,85 (м, 5H)	3,49 (м, 1H); 1,75 (м, 6H); 1,07 (д, 6H)
XIII	H	NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	7, (кв, 4H)	10,62; 6,78 (т, 1H)	3,28 (м, 5H) + CH ₂ N	5,62 (м, 1H); 4,75 (м, 1H)	4,25–3,75 (м, 6H) + CHO	1,08 (д, 3H)
XIV	H	NHCH ₂ -фурил-2	7,59 (д, 1H); 7,11 (кв, 4H); 6,91 (т, 1H); 6,33 (д, 1H)	10,62; 7,35 (т, 1H)	3,26	5,52 (пош. с, 1H)	4,22–3,83	4,52 (д, 2H); 1,73 (м, 2H); 1,07 (д, 3H)
XV	H	C ₂ H ₅	7,11 (кв, 4H)	10,92	3,35 (м, 5H) + NCH ₂	5,42 (д, 1H)	4,44–3,85	3,14 (м, 2H); 2,55–2,34 (м, 6H); 1,01 (т, 3H)
XVI	H	CH ₂ C ₆ H ₅	7,4-6,9 (м, 9H)	10,82	3,31	5,41 (д, 1H)	4,44–3,85	3,54 (с, 2H); 3,36 (м, 2H); 3,18 (м, 2H); 2,49 (м, 4H)
XVII	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	7,32- 6,83 (м, 8H)	-	3,41; 3,27	5,48 (д, 1H)	4,5–3,84	3,72 (с, 3H); 3,5 (м, 2H); 3,12 (м, 4H); 2,5 (м, 2H)
XVIII	H	CH(C ₆ H ₅) ₂	7,48- 6,89 (м, 14H)	10,88	3,31	5,44 (пош. с, 1H)	4,43–3,85 (м, 6H) + CHN	3,38 (м, 2H); 3,16 (м, 2H); 2,4 (м, 4H)

Властивості похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула
III	H	Br	230-2	58	C ₁₅ H ₁₄ BrClN ₄ O ₄
IV	CH ₃	Br	190-2	36	C ₁₆ H ₁₆ BrClN ₄ O ₄
V	H	NHC ₄ H ₉ -н	275-6	40	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄
VI	H	NHC ₄ H ₉ -і	292-4	70	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄
VII	H	NHC ₅ H ₁₁ -н	271-2	78	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄
VIII	H	NHC ₅ H ₁₁ -і	290-1	51	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄
IX	H	NHC ₆ H ₁₃ -н	275-6	35	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₄
X	H	NHCH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉ -н	230-1	58	C ₂₃ H ₃₂ ClN ₅ O ₄
XI	H	NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	253-4	87	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₅
XII	H	NH(CH ₂) ₃ OC ₃ H ₇ -і	236-7	45	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₅ O ₅
XIII	H	NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	262-3	75	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₅
XIV	H	NHCH ₂ -фурил-2	258-9	47	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₅
XV	H	C ₂ H ₅	166-7	79	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₆ O ₄
XVI	H	CH ₂ C ₆ H ₅	210-2	83	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₆ O ₄
XVII	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	158-0	49	C ₂₇ H ₃₁ ClN ₆ O ₄
XVIII	H	CH(C ₆ H ₅) ₂	230-2	87	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₆ O ₄

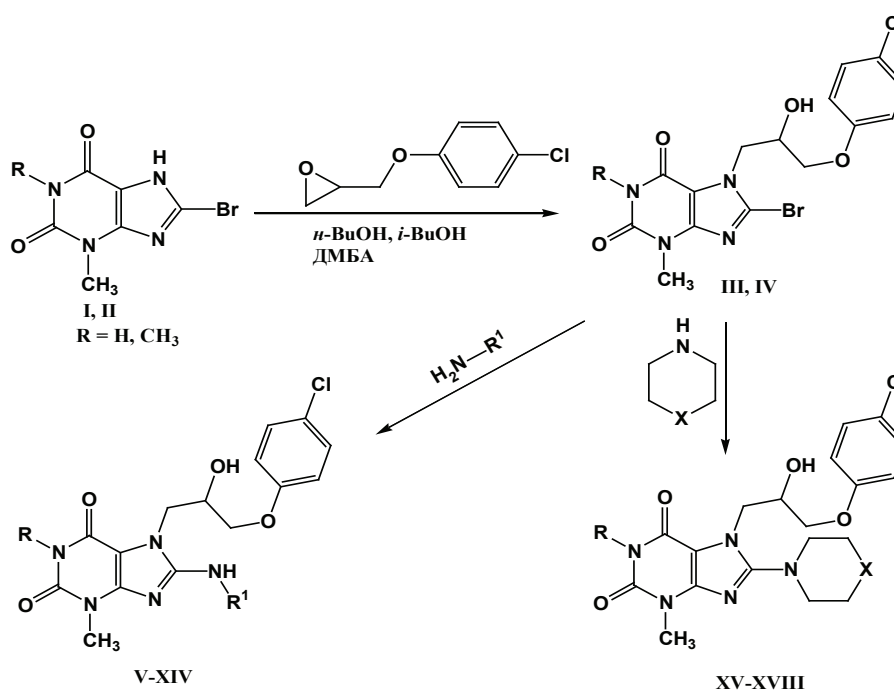
середовищі *n*-бутилового або ізобутилового спиртів у присутності *N,N*-диметилбензиламіну (ДМБА) утворюють відповідні 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантини (III, IV) (схема 1).

Встановлено, що при 2-х годинному кип'ятінні отриманих 8-бромоксантинів з надлишком первинного або вторинного аміну в середовищі водного діоксану утво-

рюються відповідні 8-аміноксантини, які являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні у воді й розчинні в діоксані, диметилформаміді, ДМСО, піперазінопохідні XV і XVI розчиняються у водних розчинах кислот (HCl, HBr, H₂SO₄), що робить їх перспективними для отримання солей піперазину.

Схема 1

Синтез 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів



Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу й ПМР-спектроскопії.

Спектри ПМР отриманих сполук однозначно підтверджують наявність усіх замісників у положеннях 1,3,7 та 8 молекули (табл. 1). Ароматичні протони *n*-хлорофеноксильного залишку утворюють характерний квартет в області 7,15–7,1 м. ч. інтенсивністю в чотири протонні одиниці, в спектрах 8-амінозаміщених (XIV, XVI–XVIII), що містять ароматичні протони з'являються додаткові сигнали в цих межах. Сигнали пропільного залишку в положенні 7 молекули утворюють складний мультиплет у 5 протонних одиниць в інтервалі 4,5–3,81 м. ч., для деяких сполук (XII, XIII, XVII) у вказаному інтервалі резонують також метиленові й метинові протони замісників у положенні 8. Гідроксильні протони β-гідроксипропільного залишку, як правило, утворюють дублет або поширений синглет у досить вузькому

інтервалі 5,63–5,41 м. ч. Амідні протони у положенні 1 фіксуються у вигляді синглету при 10,92–10,52 м. ч. Протони NH-групи, зв'язаної з атомом вуглецю в положенні 8 утворюють триплет у більш сильному полі в інтервалі 6,83–6,59 м. ч. Для всіх синтезованих сполук місцеположення, форма й інтенсивність сигналів протонів повністю відповідає їх будові.

Висновки

Розроблені препаративні методи синтезу 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів і їх 8-амінозаміщених.

Проведено вивчення спектральних характеристик синтезованих сполук.

Вивчено гостру токсичність і гіполіпідемічну дію отриманих речовин, що засвідчує перспективність подальших досліджень серед похідних ксантину.

Література

1. Романенко Н.И. Синтез и гиполипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, В.С. Якушев [и др.] // Запорож. мед. журн. – 2004. – №3. – С. 127–129.
2. Studies in methylxanthine series. Note IV. Certain pharmacological properties of 2,2,2-trichloro-1-(8-theophyllinohydrazino)ethanol / G. Danila, M. Nechifor // Farmacia (RSR). – 1986. – №2. – P. 87–93.
3. Pat. 88945 ROM, MKU C07D 473/03. N-2-(3-clorophenoxy)-isobutyryl-N-7-(theophyllinylacetyl)hydrazine / G. Danila, Z. Cojocar, M. Nechifor et al. (ROM). – №88945; Заявка 09.02.84; Опубл. 31.03.86 // Chem. Abstr. – 1987. – Vol. 106. – №7. – 49893 g.
4. Synthesis and hypolipemic activity of new 9-substituted adenines / R. Roveri, V. Cavrini, R Gatti et al // Eur. J. Org. Chem. – 1983. – №18(6). – P. 555–557.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
6. Хмелевский В.И. Получение 8-хлор-8-бромтеофиллинов / В.И. Хмелевский, В.В. Павлова, О.И. Дурницына // Мед. пром-сть СССР. – 1966. – Т. 20, №1. – С. 30–40.
7. Прийменко Б.А. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш [и др.] // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, №6. – С. 660–663.
8. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / Гацура В.В. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.

Відомості про авторів:

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Остапенко А.О., здобувач каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ, зав. експрес лабораторії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня».

Адреса для листування:

Черчесова Олександра Юріївна, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики.

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: Aleksandra_ch@ukr.net