

что поверхностно-активное вещество МСГ оказывает существенное влияние на пенообразование и устойчивость пены.

Ключевые слова: поверхностно-активное вещество, пена, устойчивость пены, пенообразование, моностеарат глицерина.

Summary. Foam liquid dispersion medium used for many purposes including in medical practice. Foam stabilizers are colloidal surfactants. Foam stability - a complex quantity depending on many factors, but it should be the following: the ambient temperature, the dispersion of the foam (mono or polydisperse), its multiplicity, bed height, pH, etc .. Most often the stability of the foam is judged by the destruction of a certain volume of foam. Established, scho MSG vplivae on pinoutvorennya doslidzhuvanih couples. Pinoutvorennya pid vplivom MSG zbilshuetsya in model zrazkah scho mistyat OS 20, polisorbat 80 natriya docusate, PEG 75, triamin. Experimental studies have established that there is no direct correlation between the indices height and foam stability. Found that surfactant MSH significantly affects the foaming and foam stability.

Keywords: surfactant, foam, foam stability, foaming, glycerol monostearate.

УДК 543.632.562.4:547.857.03/.04.057:615.212.015

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНАЛГЕТИЧНА ДІЯ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ 8-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-3-МЕТИЛ-1Н-ПУРИН- 2,6(3Н,7Н)-ДІОНУ

Прийменко А.О., Васильєв Д.А., Казунін М.С., Прийменко Б.О.,
Самура І.Б., Притула Р.Л.

Запорізький державний медичний університет
Українська військово-медична академія
ООО «Компанія», «Кордіс»

Резюме. На основі 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пури-2,6(3Н,7Н)-діону одержані амонійні солі. Визначено, що сполуки проявляють аналгетичну дію на щурах в умовах лабораторного експерименту. Описано вплив замісників в молекулі на її фармакологічні властивості. Встановлено, що синтезовані сполуки перевершують активність еталону порівняння (анальгін).

Ключові слова: синтез, фізико-хімічні властивості, пуриндіон-2,6, аналгетична активність, біологічна дія.

Вступ. Конденсована система пурину є однією з найбільш широко поширених структур у живій природі, її знайдено у різноманітних представників як тваринного так і рослинного світу. Тому хімія похідних пуриндіону-2,6 є однією із галузей фармацевтичної хімії, що найбільш інтенсивно розвивається [5-12].

Відомо, що похідні пуриндіону-2,6 виявляють досить високу діуретичну, гіпотензивну, нейролептичну, холеретичну, аналгетичну, коронаролітичну, стимулюючу дихання, антиоксидантну активність [1-4].

Виходячи з вищесказаного, введення нових фармакофорних угруповань у молекулу пуриндіону-2,6 може привести до появи нових біологічних ефектів, які дозволяють розширити арсенал біологічно активних сполук, які можуть знайти застосування в медичній та фармацевтичній практиці [13-15].

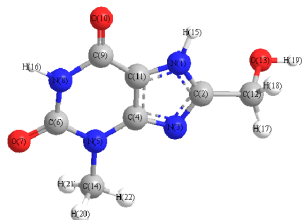
Мета. Пошук біологічно активних сполук серед похідних 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону (I), а також вивчення гострої токсичності, аналгетичної дії та встановлення закономірності між досліджуваними біологічними властивостями та особливостями хімічної будови синтезованих сполук.

Матеріали та методи дослідження. Фізико-хімічні властивості сполук дослідили за методами, що наведені у Державній Фармакопеї України. Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L Cube (CHNS) (стандарт-сульфаніламід). ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Bruker ALPHA.

З метою дослідження аналгетичної дії, нами використанні амонійні солі (II-VIII) похідні 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону (I), які добре розчиняються у воді. Сполуки (II-IV, VI) були синтезовані по методу [8], а по аналогії одержані сполуки (V, VII, VIII). Слід відмітити, що в роботі [8] описана нейтролептична дія сполук (II, IV, VI). В якості вихідної сполуки використовувався 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діон (I), який синтезовано по методу описаному в роботі [17]. Речовина I має два кислотних центри: N_1H та N_7H , тому для вирішення питання про спрямованість реакції з амінами проведено квантово-хімічний розрахунок за програмою Chemoffice-11 «метод Хюккеля» (таблиця 1).

На $[C_2]$ карбонільної групи спостерігається дефіцит електронної густини (+0,391482), а на Оксигені (-0,893324), на $[C_6]$ (+0,329391), а на Оксигені (-0,865106), на N_9 зосереджений негативний заряд (-0,511762), що дозволяє проводити реакції A_E по N_9 з утворенням четвертинних солей (таблиця 1). На N_1 урацилового фрагменту пуриндіону-2,6 дефіцит електронної густини (+0,284869), що пов'язано з електроноакцепторним впливом двох амідних карбонільних груп, у зв'язку з чим виникає N_1H -кислотний центр в діоксопіримідиновій частині молекули. У імідазольному ядрі на N_7 фіксується заряд (+0,419759), що підтверджує більш високу N_7H -кислотність в порівнянні з N_1H , також проведено квантово-хімічні розрахунки на моделі 3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону з використанням програми Gaussian 03W і NBO 4.М, а також на моделі 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону (I) в напівемпіричному наближенні AM1 та PM3 з використанням програми WinMOPAC-2.0 і встановлено, що більш реакційно спроможним повинен бути N_1 -аніон (урацилів фрагмент молекули), що утворюється при відщепленні протону N_1H кислотного центру, внаслідок ефективної делокалізації

Квантово-хімічний розрахунок 8-(гідроксиметил)-3-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діону (I)



Атом	Тип	Заряд атому	Атом	Тип	Заряд атому
N(1)	N Pyrrole	0.419759	C(12)	C Alkane	0.109911
C(2)	C Alkene	0.178817	O(13)	O Alcohol	-0.365453
N(3)	N Imine	-0.511762	C(14)	C Alkane	-0.05656
C(4)	C Alkene	0.162368	H(15)	H Amine	0.0749658
N(5)	N Amide	0.388891	H(16)	H Amide	0.0974852
C(6)	C Carbonyl	0.391482	H(17)	H	0.0124721
O(7)	O Carbonyl	-0.893324	H(18)	H	0.0187622
N(8)	N Amide	0.284869	H(19)	H Alcohol	0.19607
C(9)	C Carbonyl	0.329391	H(20)	H	0.0375589
O(10)	O Carbonyl	-0.865106	H(21)	H	0.0375511
C(11)	C Alkene	-0.0832371	H(22)	H	0.0350886

негативного заряду за рахунок сполучення з двома сусідніми C=O групами, але насправді більш вигідним на 22,54 – кКал/моль виявився N₇-аніон і отже відрив протону походить від N₇H-кислотного центру. Все це підтверджує той факт, що одержання амонійних солей II-VIII проходить по N₇H-кислотному центру імідазольного циклу.

Амонійні солі 8-(гідроксиметил)-3-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діону (II-VIII).

Суміш 0,01 моль (I), 0,012 моль відповідного аміну в 50 мл води нагрівають при кип'ятінні 30 хвилин. Упарюють у вакуумі до невеликого об'єму. Охолоджують. Осад одфільтровують. Промивають ацетоном. Дані елементного аналізу наведені в таблиці 2. Сполуки II-VIII одержані по нижченаведеній схемі (рис. 1).

В ІЧ-спектрах (II-VIII) спостерігаються смуги валентних коливань NH-груп (3360-3180 см⁻¹, широка смуга). Частота коливань амідних карбонільних угруповувань спостерігається в області при 1715-1695 см⁻¹. Також проявляються смуги валентних коливань груп –C=C- в області 1620-1610 см⁻¹, –C=N (1670-1650 см⁻¹), широка смуга поглинання –ОН групи 3349-3346 см⁻¹, смуги коливань C-H при 2955 та 2868 см⁻¹, смуги деформаційних коливань CH₂-груп при 1468-1466 см⁻¹, та CH₃-груп при 1468-1378 см⁻¹, NH₃⁺-R-широка інтенсивна смуга при 2902 см⁻¹ та менш інтенсивна при 2590 см⁻¹. Смуга

помірної інтенсивності деформаційних коливань NH при 1582 cm^{-1} перекривається смугами валентних коливань (1620, 1600, 1510 cm^{-1}).

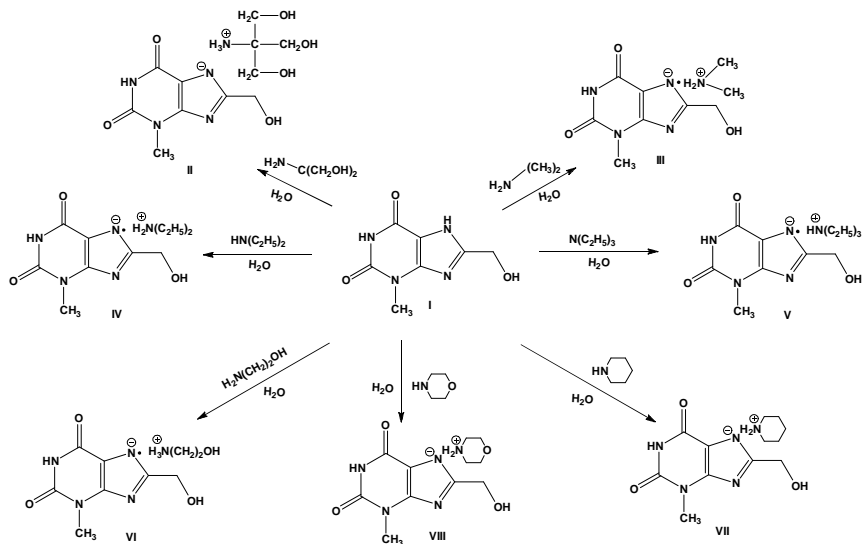


Рис. 1. Схема синтезу амонійних солей 8-(гідроксиметил)-3-метил-1H-пурин-2,6(3H, 7H)-діону (II-VIII)

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики амонійних солей 8-(гідроксиметил)-3-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)діону (II-VIII)

Сполука	R	Брутто-формула	$T_{\text{топл.}}^{\circ}$	Вихід, %
II	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$	300-302	73
III	$\text{H}_2\text{N}^+-\text{(CH}_3)_2$	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$	280-282	65
IV	$\text{H}_2\text{N}^+-\text{(C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	303-305	70
V	$\text{HN}^+-\text{(C}_2\text{H}_5)_3$	$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	291-292	75
VI	$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$	310-312	61
VII		$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	200-201	79
VIII		$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$	290-292	73

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	Н	С	Н	Н
II	41,63	6,02	22,02	41,61	6,04	22,03
III	44,79	5,21	29,09	44,81	5,23	29,07
IV	49,04	7,10	25,99	49,06	7,11	26,01
V	52,49	7,78	23,54	52,51	7,80	23,55
VI	42,00	5,86	27,20	42,02	5,88	27,22
VII	51,21	6,79	24,89	51,23	6,81	24,90
VIII	46,62	6,03	24,70	46,64	6,05	24,72

Результати дослідження та їх обговорення. Гостру токсичність (LD_{50}) отриманих сполук (II-VIII) вивчали за методом Кербера [16] на інтактних білих мишах обох статей масою 18-25 г.

LD_{50} цих речовин знаходяться в інтервалі від 282,0 до 840 мг/кг і відносяться до помірно або малотоксичних сполук.

Нами встановлено, що у ряді сполук II-VIII токсичність змінюється в наступній послідовності (VII- LD_{50} -282,0±23,1; VI- LD_{50} -592,0±21,5; II- LD_{50} -662,0±41,8; V- LD_{50} -680,0±10,5; VIII- LD_{50} -780,0±25,5; IV- LD_{50} -782,0±22,7; III- LD_{50} -840,0±25,5). Токсичність сполук II-VIII залежить від будови замісників, що знаходяться в 7 положенні досліджених речовин. Слід зазначити, що в сполуці VII токсичність (LD_{50} -282,0±23,1) збільшується і це пов'язано з наявністю піперидину в положенні 7 імідазольного фрагменту в пуриновій системі.

Відомо, що больовий імпульс викликає м'язове скорочення. Недостатнє розслаблення м'язового каркасу призводить до формування локального гіпертонусу. У спазмолітичних м'язових волокнах змінюється перфузія і виникає гіпоксія, що супроводжується викидом медіаторів запалення і активацією больових рецепторів. Лікування патологічних станів, які супроводжуються гострим болем з подальшою хронізацією, являються не стероїдні протизапальні препарати. Таким чином доцільно досліджувати аналгетичну активність похідних пуриндіону-2,6. Аналгетична дія сполук II-VIII вивчена на білих щурах вагою від 160-210 г з використанням моделі «оцтових корчей», які викликають внутрішньочеревним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1/20 LD_{50} залежно від маси тіла тварини [16]. Підрахунок числа корчей проводили через 20 хвилин після введення впродовж 30 хвилин. Сполуки II-VIII, що вивчалися, вводили інтрагастрально спеціальним зондом за 30 хвилин, до введення оцтової кислоти. Зменшення кількості корчей у тварин під дією заміщених пуриндіону-2,6, в порівнянні з контрольною групою, було показником аналгетичної активності

досліджуваних речовин. Аналгетичну дію виражали у відсотках зниження числа оцтових корчей в досліджуваних групах у порівнянні з контрольними (таблиця 3).

Таблиця 3

Аналгетична активність амонійних солей 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)діону (II-VIII)

Сполука	Кількість підслідних тварин	Дози, мг/кг	Кількість корчей (м±т)	% к контролю
II	7	33,1	41,7±1,70	80,5
III	7	42,0	30,3±1,24	58,4
IV	7	39,1	45,2±1,70	57,3
V	7	34,0	39,3±1,33	75,9
VI	7	36,5	42,7±1,42	82,5
VII	7	14,1	55,1±1,42	106,4
VIII	7	39,0	46,7±1,33	91,6
Анальгін	7	25,0	30,3±1,14	56,7
Контроль	7	-	54,6±2,42	100,0

Виходячи з експериментальних даних, можна зробити висновок, що активність II-VIII залежить від того аміну, що утворює амонійну сіль, а також від LD₅₀ досліджуваних речовин. Досліджені сполуки активніші в порівнянні з контролем: VII на 49,7%, VIII на 34,9%, IV на 30,6%, VI на 25,8%, II на 23,8%, V на 19,2%, III на 2,0% відповідно.

Усе вищесказане свідчить про те, що необхідно продовжити пошук сполук у ряді похідних 3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону, що проявляють аналгетичну активність.

Висновки

1. Здійснено синтез амонійних солей 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону.
2. Приведений фармакологічний скринінг амонійних солей 8-(гідроксиметил)-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діону.
3. Виявлено сполуки, що проявляють аналгетичну дію.
4. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. // 15-е изд.-М.: «Издательство новая волна», 2005.-1200с.
2. А.с. 869285 СССР, МКл.³ СО7Д 437/06, А61К31/52. Гидрохлорид 7-(г-N-морфомино-в-оксипропил)-8-N-пиперазино-3-метилксантина,

проявляющий гипотензивную и диуретическую активность / Н.И.Романенко, Б.А.Прийменко, Б.А.Самура, С.Н.Гармаш(СССР).-2929441/23.04; 23.05.80.

3. А.с. 856203 СССР, МКЛ.³СО7/Д473/06, А61К31/52. Гидрохлорид 7-в-оксизтил-8-N-пиперазино-3-метилксантина, проявляющий гипотензивную, стимулирующую дыхание и диуретическую активность / Б.А. Самура, Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш (СССР).-№2929219/23.04;30.04.80.

4. А.с. 1059863 СССР, СО7Д473/06, А61К31/52. Гидрохлорид 3-метил-7-(в-окси-г-N-диэтиламинопропил)-8-бромксантина, проявляющий диуретическую и аналептическую активность / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко (СССР).-№3406692/23.04.

5. Синтез 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-гуанидинотеофиллина сульфата, проявляющего гипертензивную, нейролептическую и диуретическую активность / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, А.О. Прийменко [и др.] // Запорож.мед.журн.-2004.-№1. - С.26-27.

6. Синтез 7,8-дизамещенных производных теофиллина, проявляющих гипотензивную, аналептическую и диуретическую активность / Б.А. Прийменко, Ю.В. Строкин, Д.В. Свентух [и др.] // Запорож.мед.журн.-2004.-№1.- С.23-25.

7. Синтез, физико-химические и биологические свойства и масс-спектрометрическое изучение некоторых производных 8-меркапто-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пуридинона-2,6 / А.О. Прийменко, К.И. Кандибей, Н.И. Гнатов [и др.] // Запорож.мед.журн.-2004.-№4.- С.90-98.

8. Синтез, физико-химические и биологические свойства некоторых N7-замещенных 8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионо / А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Е.В. Александрова // Научные Ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.-2013.-№4.-Т.147.-Вып.21.- С.203-208.

9. Синтез та біологічна активність деяких похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду / Д.А. Васильев, А.О. Прийменко, Б.А. Прийменко, П.С. Сирота // Військова медицина України.-2013.-Т.13.- С.82-87.

10. Реакции 7-замещенных 8-бромо-3-метилксантина с некоторыми электрофильными и нуклеофильными реагентами / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Б.А. Прийменко [и др.] // Укр.хим.журн.-1987-Т.53,№9.- С.983-986.

11. Синтез и физико-химические свойства 7,8-дизамещенных 3-метилксантина и 2,6,7,8-тетразамещенных пурина / Б.А. Прийменко, Н.И. Гнатов, Н.А. Ключев [и др.] // Изв.вузов. Химия и химич.технология.-1986.Т.29, вып.2.- С.35-38.

12. Синтез 3-метил-7-(2-оксо-2-фенил-этил)ксантин-8карбальдегида / Б.А. Прийменко, Д.В. Свентух, А.О. Прийменко [и др.] // Вопросы химии и хим.технологии.-2005.-№5.-С.40-42.

13. Синтез та біологічна активність 3-метил-7-(в-окси-г-феноксиприпіл)-ксантину / Б.О. Прийменко, Б.А. Самура, М.І. Романенко [та ін.] // Фармац.журн.-1986.-№5.-С.41-44.

14. Синтез, некоторые реакции и биологические свойства производных имидазо-[1,2-f]-тиопуринона-7 / Б.А. Прийменко, С.Н. Гармаш, Н.А. Ключев [и др.] // Химия природ. соединений.-1983.-№1.-С.32-38.

15. Синтез и биологические свойства производных [3-метил-8-бромксантинил-7]уксусной кислоты / Н.И. Романенко, И.В.Федулова, Б.А. Прийменко [и др.] // Хим.-фармац.журн.-1986.-№11.-С.1319-1321.

16. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. -М.: Медицина, 1974.-с.144.

17. Масс-спектрометрическое изучение некоторых 7-моно- и 7,8-дизамещенных и конденсированных производных 3-метилксантина / Б.А. Прийменко, Д.В. Свентух, А.О. Прийменко и др. / Журн. орг. та фарм.хімії.-2006.-Т.4, Вып.1(13).-С.70-79.

Резюме. На основе 8-(гидроксиметил)-3-метил-1H-пурин-2,6-диона получены аммонийные соли. Определено, что соединения проявляют анальгетическое действие на крысах в условиях лабораторного эксперимента. Описано влияние заместителей в молекуле на ее фармакологические свойства. Установлено, что синтезированные соединения превосходят активность эталона сравнения (анальгин).

Ключевые слова: синтез, физико-химические свойства, пуриндион-2,6, анальгетическая активность, биологическое действие.

Resume. Ammonium salts of 8-(hydroxymethyl)-3-methyl-1H-purine-2,6-dione were synthesized. Estimated that obtained compounds shows analgesic activity during experiment on white rats. Pharmacophore effects of the substituents were investigated. The synthesized compounds shows high pharmacological activity.

Key words: synthesis, physic-chemical properties, purine-2,6-dione, analgesic activity.