

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СИНТЕЗ І АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю, присвяченої
80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора О. М. Гайдукевича

12-13 квітня 2018 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2018

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ ТА КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Сінченко Д.М.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна
aspirant2511@gmail.com

На початку 2018 року Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала перші дані епіднагляду щодо стійкості до протимікробних препаратів, які свідчать про високий рівень резистентності до антибіотиків в країнах як з високим, так і з низьким рівнем доходів. Згідно з даними нової Глобальної системи з нагляду за стійкістю до протимікробних препаратів (GLASS) ВООЗ, близько 500 000 чоловік з підозрою на бактеріальну інфекцію у 22 країнах зіткнулися зі стійкістю до антибіотиків.

Отже синтез нових високоактивних, малотоксичних біологічно активних сполук є актуальною проблемою сьогодення.

Відомо, що похідні ксантину, які містять в положенні 7 залишки алканових кислот та їх похідні виявляють антиоксидантну, гіпотензивну, діуретичну, антихолінергічну, жовчогінну, антигістамінну дії. Гідразиди теофілініл-7-алканових кислот є інгібіторами МАО, а аміді виявляють нейротропну, анагетичну та протимікробну дії. Тому пошук біоактивних сполук серед похідних ксантиніл-7-алканових, ксантиніл-8-тіоалканових кислот є актуальним та перспективним напрямом сучасної фармації.

При нагріванні 3-метилксантину, теофіліну та їх 8-бромозаміщених з естерами хлороцтової кислоти в диметилформаміді в присутності NaHCO_3 були синтезовані відповідні алкілові естери ксантиніл-7-ацетатних кислот. Тривалим кип'ятінням їх з надлишком аміну в діоксані або ДМФА синтезовані аміді 8-R-ксантиніл-7-ацетатної кислоти. Для синтезу різноманітних бензиліденгідразидів, потенційних антиоксидантних та протимікробних сполук, взаємодією естерів з надлишком гідразину гідрату був синтезований ряд гідразидів ксантиніл-7-ацетатної кислоти. Взаємодія тіоксантину із α -хлорпропіоновою кислотою у водно-спиртовому розчині лугу призвела до утворення відповідної кислоти та естеру, який при нагріванні з надлишком гідразину гідрату утворює гідразид тіопропанової кислоти.

Будова отриманих речовин підтверджена на основі даних елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, а їх індивідуальність контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Згідно даних попередньо проведеного віртуального скринінгу *in silico* за допомогою програми PASS online синтезовані сполуки було обрані не випадково, бо саме вони з вірогідністю близько 60 % можуть проявляти протимікробну, антиоксидантну та діуретичну дії.

Для первинного скринінгового дослідження мікробіологічної активності речовин застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфофізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань.

Визначення протимікробної дії досліджуваних речовин проводили за методом 2-кратних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) та мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФЦК). У якості контролю протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – триметоприм. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

У ході проведеного первинного скринінгового дослідження протимікробної активності ксантиніл-7-ацетатних, ксантиніл-8-тіоацетатних кислот та їх функціональних похідних виявилось, що всі вони проявляють помірну активність відносно референтних штамів грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів (25-200 мкг/мл) і грибів роду *Candida* (50-100 мкг/мл, а деякі перевищують еталон порівняння. Синтезовані речовини проявляють помірну протимікробну активність проти кишкової палички (МІК), стафілококу та синьогнійної палички (бактеріостатична та бактерицидна активності), а відносно грибів роду *Candida* виявились активніше еталонного препарату, але чіткої залежності від структури не виявлено.

В результаті первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності *in vitro* наступними методами: за ступенем гальмування окислювальної модифікації білку, яка індукована реактивом Фентона, за ступенем гальмування утворення пероксинітриту та шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпопереокиснення з наступною спектрофотометричною детекцією ТБК-реактивів при 532 нм були обрані найбільш активні сполуки, що перевищували ($p < 0,05$) активність референс-препаратів (емоксипін, тіотріазолін, дибунол). Цією групою сполук виявились гідразиди ксантиніл-7-ацетатної кислоти. Дослідами *in vivo* в умовах церебральної ішемії була встановлена нейропротективна активність досліджуваних сполук, спрямована на обмеження деструктивної дії оксидативного стресу, зменшення неврологічного дефіциту за шкалою Р. Мс. Grow та покращення енергетичного метаболізму нервової тканини.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. на безпородних щурах масою 160-210 г. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів в кожній групі. При дослідженні водного діурезу їх тримали на постійному раціоні харчування при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин тримали протягом 2 год без їжі та води. Далі щурам вводили інтрагастрально за допомогою зонда сполуки, що досліджуються у вигляді водної суспензії в дозі 30-50 мг/кг. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід в дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно. Сечу збирали через кожні 2 години протягом 4 годин. Проведені дослідження діуретичної активності дозволили встановити, що 50 % синтезованих речовини проявляють діуретичну активність на рівні еталонів порівняння, а деякі перевищують їх, а найактивнішими виявились група естерів ксантиніл-7-ацетатної кислоти.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ ТА КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ.....	106
Сінченко Д.М.	
СИНТЕЗ СА-Р ПОКРЫТИЙ НА СПЛАВАХ ТИТАНА ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ	108
СНЕЖКО Л.А., БАНАХ О., ЖОРНО Т., ГАУ Р.-А., КАЛИНИЧЕНКО О.А., ГОЛОВЕНКО В.А ¹ , ГУРЕВИНА Н.Л ¹ , РОЕНКО Е.В.	
БІОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ДИТІОКАРБАМАТІВ 9,10-АНТРАХІНОНУ	110
СТАСЕВИЧ М.В., ЗВАРИЧ В.І., КОПАК Н.А., ЛУНІН В.В., НОВІКОВ В.П.	
IN SILICO СКРИНІНГ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТЕСТУВАННЯ ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ В РЯДУ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ	112
СТАСЕВИЧ М.В., ЗВАРИЧ В.І., ЗАГОРОДНЯ С.Д., ПОВНИЦЯ О.Ю., ЧАЙКА М.А., НОВІКОВ В.П.	
ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ВПЛИВУ ЦИТРАТУ ХРОМУ	115
СУШКО О., ІСКРА Р., ПОНКАЛО Л.І.	
НЕОЧИКУВАНИЙ СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ЕТИЛЕН-N,N'-БІС(СПІРОІНДОЛ-3,3'-ПРОЛО[3,4-С]ПРОЛ- 2А',5А'-ДИГІДРО-2,2',6'(1Н,1'Н,5'Н)-ТРИОНУ)	116
СЮМКА Є.І., СИТНІК К.М., ШЕМЧУК Л.А., ЧЕРНИХ В.П.	
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1'-(ГЕКСАМЕТИЛЕН-N-МАЛЕЇНІМІДО) СПІРОІНДОЛ-3,3'-ПРОЛО[3,4-С]ПРОЛ-2А',5А'-ДИГІДРО- 2,2',6'(1Н,1'Н,4'Н)ТРИОНУ ТА ЇХ БІС-АНАЛОГІВ ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ	117
СЮМКА Є.І., ГЛІБОВА К.В., ШЕМЧУК Л.А., ЧЕРНИХ В.П.	
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ MYRTUS COMMUNIS L...	119
ТОЛКАЧОВА Н.В., КОМАРОВСЬКА-ПОРОХНЯВЕЦЬ О.З., БАРАНОВИЧ Д.Б., КУЛЬЧИЦЬКА М.Ю., НОВІКОВ В.П.	
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ПРОСТОРОВОЇ БУДОВИ 4-МЕТИЛ- 2,2-ДІКСО-1Н-2А⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ.....	121
УКРАЇНЕЦЬ І.В., ХАМЗА Г.М., БУР'ЯН Г.О., МАЛЬЧЕНКО О.В.	
ОДЕРЖАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ФІТОКОМПЛЕКСУ ГЕРАНІ БОЛОТНОЇ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ	123
ХАВРОНА М.Ю., БЕНЗЕЛЬ І.Л.	