

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ В-(3-R-КСАНТИНІЛ-8)-ПРОПЕНОВИХ КИСЛОТ

Александрова К. В.¹, Левіч С. В.¹, Михальченко Є. К.¹, Біляев М. О.¹, Остапенко А. О.²

¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²Запорізька медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя, Україна

Одним із головних завдань сучасної фармацевтичної науки – є розробка препаративних методів синтезу нових біологічно активних речовин різноманітної дії. Особлива увага при цьому приділяється сполукам на основі природних гетероциклічних систем, що вирізняються широким спектром фармакологічної активності та низькою токсичністю. В даному аспекті виділяються похідні ксантину – конденсованого гетероциклу, що лежить в основі ряду лікарських засобів, що успішно використовуються в медичній практиці або проходять клінічні випробування.

В минулих роботах нами був здійснений синтез похідних в-(ксантиніл-8)-пропанових кислот, що проявляють виражені антиоксидантні властивості та можуть бути використані в якості органопротекторів.

Метою даної роботи була розробка препаративної методики синтезу в-(3-R-ксантиніл-8)-пропанових кислот та їх функціональних похідних, вивчення антиоксидантних властивостей.

Вибір в якості об'єктів даних сполук був обумовлений тим, що наявність ненасичених зв'язків в боковому ланцюзі молекул повинна підвищити їх антиоксидантний потенціал, що також підтверджується прогнозуванням фармакологічної активності за допомогою ряду програм.

В якості вихідних речовин нами були обрані 5,6-діамінопіримідин-2,4-діони, конденсацією яких з фумаровою кислотою з наступною циклізацією імідазольного циклу були одержані відповідні в-(3-R-ксантиніл-8)-пропанові кислоти. Реакція перебігала при сплавленні вихідних 5,6-діаміноурацилів з двократним надлишком фумарової кислоти при температурі 200 °С. Замикання імідазольного циклу проводили кип'ятінням одержаних сплавів у розчині калію гідроксиду.

Надалі нами була здійснена хімічна модифікація синтезованих кислот за карбоксильною групою. Так, при їх взаємодії з органічними та неорганічними основами в водному середовищі був одержаний ряд солей. Кип'ятіння в-(3-R-ксантиніл-8)-пропанових кислот у середовищі аліфатичних спиртів у присутності концентрованої сульфатної кислоти приводить до утворення відповідних естерів ксантиніл-8-пропанових кислот. Одержані естери вступають у реакцію нуклеофільного заміщення з гідразин гідратом та амінами з утворенням гідразидів та амідів в-(3-R-ксантиніл-8)-пропанових кислот. Будова всіх одержаних сполук була доведена за допомогою сучасних методів фізико-хімічного аналізу (елементний аналіз, ІЧ-, ПМР-спектроскопія та мас-спектрометрія), а їх індивідуальність була підтверджена з використанням хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) одержаних речовин проводили з використанням наступних *in vitro* методів: метод оцінки АОА по інгібуванню супероксидрадикалу та NO-радикалу, метод оцінки АОА по інгібуванню окислювальної модифікації білка, що викликана реактивом Фентона, метод оцінки АОА по інгібуванню окислювальної деструкції ліпідів.

Отримані результати дозволили виявити сполуки, які виявляють виражені антиоксидантні властивості та встановити певні закономірності «будова-дія».