

СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК У РЯДІ 7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛ-2-ОКСО-8-(ПІПЕРІДИН-1-ІЛ)-6-ТІОПУРИНУ

Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Назаренко М. В., Александрова К. В., Дячков М. В.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

В даний час вважається, що вільні радикали індукованого оксидативного стресу є одним з основних механізмів, що лежить в основі виникнення та розвитку серцево-судинних, неврологічних та інших захворювань людини. У сучасному світі ризик виникнення та розвиток захворювань, в основі яких лежить оксидативний стрес, посилюється нездоровим способом життя, впливом хімічних речовин, забрудненням навколишнього середовища і т.п. Споживання екзогенних антиоксидантів з рослинного, тваринного і мінерального джерел виявилось корисним для здоров'я людини і ефективним для зниження захворювань індукованих вільними радикалами. Антиоксиданти також пов'язані із зменшенням генерації вільних радикалів і покращенням антиоксидантного статусу у хворих, що може бути корисним для нормалізації функцій організму і лікування захворювань викликаних шкідливою дією вільних радикалів. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів у лікуванні захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом. Виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є розробка синтезу неописаних раніше в літературі похідних 7-етил-3-метил-2-оксо-8-(піперидин-1-іл)-6-тіопурину, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

В якості вихідної сполуки був обраний 8-бромо-7-етил-3-метилксантин, який при нагріванні з надлишком піперидину в середовищі 2-етоксиетанолу утворює 7-етил-8-(піперидин-1-іл)-3-метилксантин. Взаємодія 8-піперидиноксантину з еквімолярною кількістю P_2S_5 в середовищі піридину реалізується синтезом 7-етил-3-метил-2-оксо-8-(піперидин-1-іл)-6-тіопурину. Нагрівання останнього з еквімолярною кількістю галогеналканів у середовищі водного етанолу веде до утворення відповідних неописаних раніше в літературі 6-тіопохідних. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Чистота синтезованих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Попередньо були проведені розрахунки молекулярних дескрипторів синтезованих сполук. Було встановлено, що для всіх одержаних сполук індекс Ліпінські дорівнює 0. Також нами був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності. Отже, отримані дані свідчать про перспективність подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера у дослідах на білих мишах. За цим показником синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності, що узгоджується з розрахованими даними. Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окислення. У якості еталонів порівняння використовували аскорбінову кислоту та тіотриазолін. Дослідження антиоксидантної активності одержаних речовин показало, що за показником АОА більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталони порівняння.

Встановлено певні закономірності в ряді «хімічна структура – біологічна дія».