

НАПРЯМ 3. ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ

Романенко М. І.
доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри біологічної хімії

Долгіх О. П.
здобувач кафедри біохімії

Іванченко Д. Г.
кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри біологічної хімії
Запорізький державний медичний університет
м. Запоріжжя, Україна

СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-БЕНЗИЛ-8-БРОМО-7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

За визначенням ВООЗ, атеросклероз – це «різноманітні поєднання змін внутрішньої оболонки артерій, що проявляються у вигляді вогнищового відкладання ліпідів, складних сполук вуглеводів, елементів крові та циркулюючих у ній речовин, утворення сполучної тканини і відкладання кальцію». За розповсюдженістю хвороба посідає перше місце в серцево-судинній патології. Останнім часом вона набрала характеру епідемії, особливо серед міських мешканців високорозвинутих країн.

Атеросклероз призводить до оклюзії артеріальної стінки, викликає кілька важливих ускладнень, в тому числі захворювання коронарних і церебральних артерій [1, с. 233-241; 2, с. 46-52]. Куріння, гіпертонія, діабет і дисліпідемія є добре відомими факторами ризику розвитку атеросклерозу [3, с. 1991-1998; 4, с. 90-93]. Незважаючи на ефективне лікування відхилень ліпідів сироватки крові, атеросклероз залишається провідною причиною смертності [1, с. 233-241; 5, с. 3-16]. Патофізіологічні механізми атеросклерозу дуже складні і включають накопичення агрегатів ліпопротеїнів в субендотеліальному просторі, запальні реакції ендотеліальних клітин судин, адгезію і інфільтрацію моноцитів і трансформацію макрофагів в пінисті клітини та формування атеросклеротичних бляшок [6, с. 379-384; 7, с. 245-253]. Зниження концентрації холестерину в плазмі за допомогою різних засобів, у тому числі дієти, фармацевтичної терапії, затримує прогресування атеросклеротичних бляшок і сприяє їх регресії [8, с. 172-179].

Відомо, що різноманітні похідні ксантину [9, с. 32] та аденіну [10, с. 555-557] виявляють гіполіпідемічну дію.

Виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів гіполіпідемічної дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є синтез неописаних в літературі похідних 1-бензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота 200 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [11, с. 1-144] у дослідах на білих мишах.

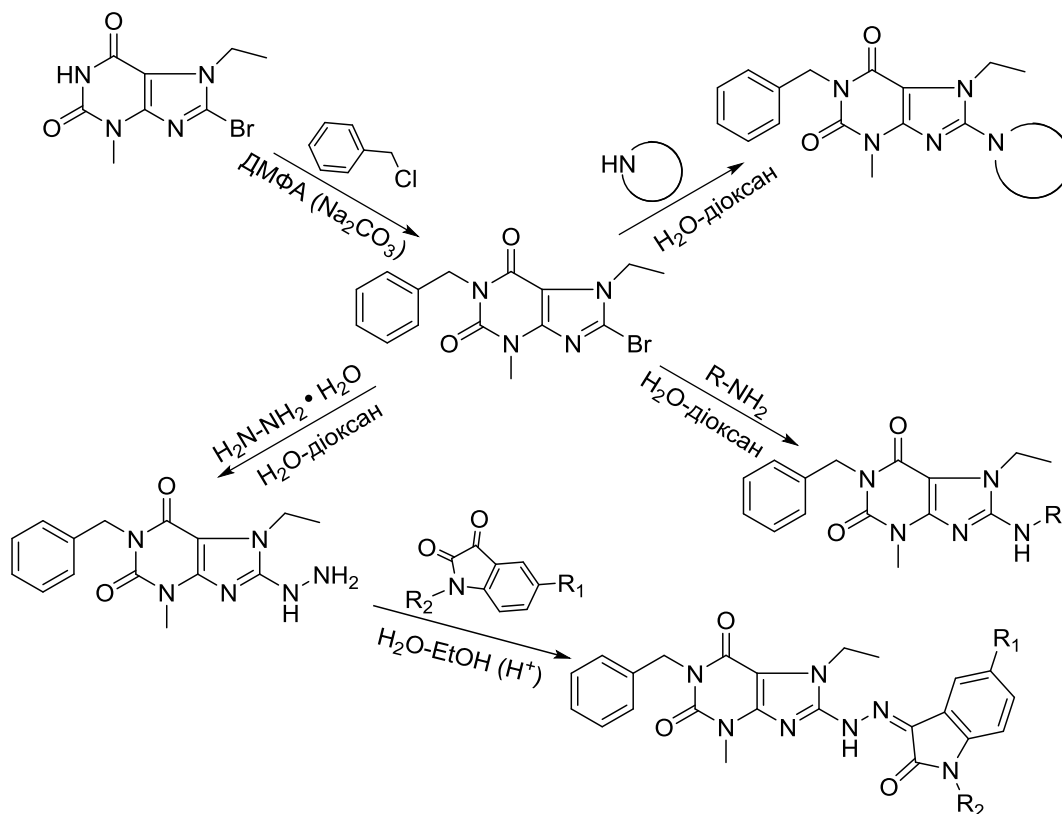
Гіпохолестеролемічну активність вивчали при експериментальній гіперліпідемії, яку створювали за короткотривалою моделлю Jowsufszai-Siddigi (пероральне зондове введення дорослим щурам-самцям лінії Вістар вагою 220-280 г холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та фактору порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів в кишечнику – 0,125% олійного розчину ергокальциферолу в добовій дозі 8 мл/кг) [12, с. 1-528; 13, с. 1033-1034]. Водну суспензію ксантинів в дозі 50 мг/кг додавали per os через одну год після введення гіперліпідогенної суміші протягом 5 днів. На шостий день після наркотизації етиловим етером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Формували також групи тварин: інтактні (введення дистильованої води 30 мл/кг), контрольні (введення суміші холестерол-ергокальциферол без додавання препаратів) та щури, яким вводили еталонні препарати (аторвастатин, фенофібрат). Кров центрифугували при 1500 об/хв, виділяли сироватку. В сироватці крові щурів визначали вміст загального холестеролу за методом Ілька. В якості еталону порівняння використовували аторвастатин в дозі 10 мг/кг та фенофібрат в дозі 60 мг/кг.

Результати та їх обговорення. В якості вихідної сполуки був обраний 8-бромо-7-етил-3-метилксантин [14, с. 660-663], взаємодія якого з бензилхлоридом в середовищі диметилформаміду (ДМФА) в присутності Na_2CO_3 веде до утворення 1-бензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину. Нагріванням 1-бензил-8-бромопохідного з первинними чи вторинними амінами в середовищі водного діоксану синтезовані відповідні 8-амінопохідні. Також нами вивчена реакція 1-бензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину з гідразином гідратом, яка веде до утворення 1-бензил-8-гідразино-7-етил-3-метилксантину, взаємодія якого з 1,5-заміщеними ізатину в середовищі водного етанолу реалізується утворенням відповідних похідних індолон-2-іліден-3-гідразиноксантину.

Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Чистота синтезованих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Попередньо 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.

Схема 1



Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності, що узгоджується з розрахованими даними. Серед отриманих сполук за показниками гіпохолестеролемічної активності виявлені сполуки, які не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталони порівняння.

Встановлено певні закономірності в ряді «хімічна структура – біологічна дія». Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

Список літератури:

1. Lusic A. J. Atherosclerosis / A. J. Lusic // Nature. – 2000. – vol. 407 (6801). – P. 233-241.
2. Trends from 1987 to 2004 in Sudden Death Due to Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / H. Ni, S. Coady, W. Rosamond, A. R. Folsom, L. Chambless, S. D. Russell, P. D. Sorlie // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157(1), № 6. – P. 46-52.

3. Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis / D. Baldassarre, S. Castelnovo, B. Frigerio [et all.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 1991-1998.
4. Dzubur A. Tobacco smoking and obesity as risk factors of polyvascular atherosclerosis / A. Dzubur, A. Dzubur, M. Mekic // *Med. Arh.* – 2009. – Vol. 63, №2. – P. 90-93.
5. 1990-2010 Global cardiovascular disease atlas / A. E. Moran, G. A. Roth, J. Narula, G. A. Mensah // *Glob. Heart*. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 3-16.
6. Tall A. R. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis / A. R. Tall // *J Clin Invest*. – 1990. – Vol. 86, №2. – P. 379-384.
7. Antohe F. Endothelial cells and macrophages, partners in atherosclerotic plaque progression / F. Antohe // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2006. – Vol. 112, № 4-5. – P. 245-253.
8. Blankenhorn D. H. Atherosclerosis – reversal with therapy / D. H. Blankenhorn, Hodis H. N. // *West. J. Med.* – 1993. – Vol. 159, № 2. – P. 172-179.
9. Безпечність 7-2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-фенілпіперазин-1-іл)-ксантину при гіперліпідемії / І. М. Білай, А. О. Остапенко, М. І. Романенко, С. І. Білай // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 5. – С. 32.
10. 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.
11. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1974. – 144 с.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
13. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S. Y. K., Siddigi M. // *Experientia*. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.
14. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Прийменко Б. А., Романенко Н. И., Гармаш С. Н. и др. // *Укр. хим. журн.* – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660-663.