

ЯМР-спектроскопії. По результатам PASS исследований, синтезированные соединения имеют потенциальную спазмолитическую, анальгезирующую и мембраностабилизирующую активности.

Ключевые слова: синтез, 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо [1,2- α] пиримидин-3-карбоновая кислота, алкиламиды, физико-химические свойства.

A.I. Abu Shark, P.O. Bezuglyi, G.O. Burian

Synthesis and research of peculiarities in range of derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Chemical compounds, which are the derivatives of pyrido[1,2- α]pyrimidine, are of considerable interest for the pharmaceutical and medical practice due to the enough wide spectrum of activity, in particular antibacterial, diuretic and antiviral. The **aim** of this study was to develop the methods of the synthesis of 7-methyl-substituted alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid, with following studying of their biological activity.

Results. The synthesis of alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid has been implemented. The physico-chemical properties of alkylamides of 2-hydroxy-4-oxo-7-methyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid have been researched and their structures have been stated by NMR spectroscopy. According to the results of PASS researches the synthesized compounds have the potential antispasmodic, analgesic and membrane stabilizing activity.

Key words: synthesis, 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-3-carboxylic acid, alkylamides, physico-chemical properties.

Відомості про авторів:

Абу Шарк Амжад Ібрагім – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

Безуглий Петро Овксентійович – д. фарм. н., професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

Бур'ян Ганна Олександрівна – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 679204.

УДК 547.815.099-047.37

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

*I.M. Білай, К.В. Александрова, Д.М. Данільченко,
С.В. Левіч, Є.О. Михайлюк, О.В. Гетало, *А.О. Остапенко*

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-МЕТИЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Вступ. На сьогоднішній день дуже гостро стоїть питання пошуку нових лікарських засобів для боротьби з цукровим діабетом. Це обумовлено хронічним перебігом цього захворювання й потребою вживати цукрознижуючі препарати

протягом усього життя. В наш час на фармацевтичному ринку представлені різні гіпоглікемічні засоби і ледь не на першому плані стоїть питання безпечності їх застосування пацієнтом.

Мета. Провести дослідження гострої токсичності похідних 3-бензил-8-метилксантину.

Результати. Оброблені за допомогою сучасних статистичних методів аналізу. Встановлено, що найменш токсичним виявився 3-бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-метилксантин.

Ключові слова: ксантини, гостра токсичність, гіперглікемія.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – глобальна проблема та причина величезних людських і соціально-економічних втрат. Це обумовлено його широким розповсюдженням, тяжкістю ускладнень, інвалідизацією, високою смертністю, складністю патогенезу [1]. Прогнозування приросту цього захворювання щорічно складає приблизно 5-7% [5, 6]. З позиції безпеки для оптимального застосування нових лікарських засобів необхідно вже на стадії доклінічних досліджень вивчити їх токсикологічну характеристику, що дозволить в значній мірі зменшити кількість та інтенсивність проявів побічних реакцій в умовах їх клінічного застосування [2]. При дослідженні майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць займає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. Одним з таких параметрів є гостра токсичність.

Мета. Вивчення гострої токсичності похідних 3-бензил-8-метилксантину у щурів.

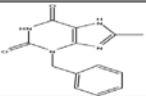
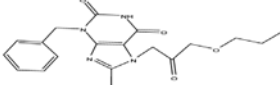
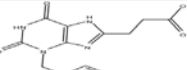
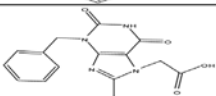
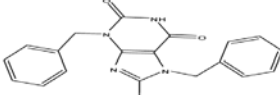
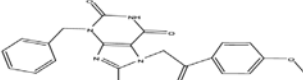
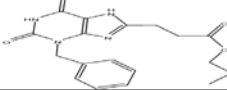
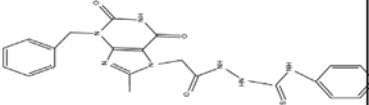
Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були похідні, синтезовані в ЗДМУ під керівництвом професора К.В. Александрової, і є перспективним для створення лікарських засобів. В наших дослідженнях вони вивчаються як гіпоглікемічні засоби. При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В.Б. Прозоровському. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам з додержанням правил асептики та антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години [3]. В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 15 сполук похідних 3-бензил-8-метилксантину (табл. 1). Аналіз досліджень (табл. 1) проводили за класифікацією К.К. Сидорова [4].

Результати та їх обговорення. Фармакологічна реакція живого організму на дію синтетичних та природних речовин залежить від хімічної структури, а також обумовлена їхньою взаємодією з різними ферментними системами мікросомального та немікросомального характеру. У зв'язку з цим нами були проведені дослідження гострої токсичності нових синтетичних похідних 3-бензил-8-метилксантину. Аналіз отриманих даних показує, що гостра токсичність нових одержаних сполук знаходиться в інтервалі 566 – 2110 мг/кг (табл. 1). За класифікацією Сидорова усі синтезовані похідні 3-бензил-8-метилксантину виявилися малотоксичними речовинами та відносяться до IV-V класу токсичності (малотоксичні та практично нетоксичні речовини) при

внутрішньоочеревному введенні. Серед досліджуваних речовин найбільш токсичною виявилася сполука 1, а найменш токсичною є сполука 9. Їх LD₅₀ знаходиться в межах 566 та 2110 мг/кг відповідно.

Таблиця

Структура досліджуваних сполук похідних 3-бензил-8-метилксантинів

Сполука	Формула	LD ₅₀ ± S _{LD50} , мг/кг
1		566±45
2		1210±260
3		1680±290
4		1660±160
5		668±113
6		1131±136
7		898±71
8		2090±200

Введення у 7 положенні ксантинового біциклу метильної групи (сполука 13) призводить до невеликого зменшення токсичності. До зменшення токсичності, проте менш виражено призводить поява бензильного (сполука 5) і нафтилметильного замісника (сполука 10). В сполуці 11 перехід за 7 положенням до феніл-2-оксо-2-етильного замісника призводив до невеликого зменшення токсичності з 694 до 977 мг/кг.

Після введення в положення 4 бензольного кільця фенацильного фрагменту метоксигрупи (сполука 6) було встановлено виражене зменшення токсичності. Розглядаючи токсичність 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти та її похідних (сполуки 2, 4, 8, 12) встановлено, що кислота 4 є малотоксичною, що дещо нівелюється заміною карбоксильного гідроксилу на н-пропоксигрупу (сполука 2). Введення замість гідроксилу карбоксильної групи бензиліденгідразидного залишку (сполука 12) призводить до незначного збільшення токсичності. Треба відзначити, що сполука 8 є практично нетоксичною речовиною, що можна пояснити позитивним впливом тіосемикарбазидної групи. Циклізація сполуки 8 до 3-бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-метилксантину (сполука 9) майже не викликає жодних змін (зменшення токсичності з 2090 до 2110).

Висновки. В результаті дослідження виявлено, що всі 15 похідних 3-бензил-8-метилксантинів відносяться до малотоксичних та практично нетоксичних речовин. Найбільш токсичною виявилася сполука 1, а найменш токсичною була сполука 9. Встановлений вплив певних замісників на прояв та силу токсичної дії. Так, введення замість гідроксилу карбоксильної групи бензиліденгідразидного залишку призводило до підвищення токсичності. А заміна карбоксильного гідроксилу на пропоксигрупу чи фенілгідразинокарбоамідну групи, або введення в 7 положення нафтилметильного замісника знижувало токсичність.

Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 471 с.
2. Лукьянчук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор литературы) / В.Д. Лукьянчук // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №2. – С. 12–14.
3. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, вып. 3 – 4. – С. 2090–2120.
4. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых пром. веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.
5. Huang S., Zhong R., Liang M. // China J. Mod. Med. – 2004. – Vol. 14, No17. – P. 34-36.
6. Kekalainen P., Sarlund H., Pyorala K. // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22, №1. – P. 86-92.

***И.М. Белай, Е.В. Александрова, Д.М. Данильченко, С.В. Левич,
Е.О. Михайлюк, А.С. Шкода, Д.Н. Юрченко***

Исследование острой токсичности производных 3-бензил-8-метилксантина

Запорожский государственный медицинский университет,

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования»

Вступление. На сегодняшний день очень остро стоит вопрос поиска новых лекарственных средств для борьбы с сахарным диабетом. Это обусловлено хроническим течением данного заболевания и потребностью применять

сахароснижующие препараты в течении всей жизни. В наше время на фармацевтическом рынке представлены разнообразные гипогликемические средства и чуть ли не на первом месте стоит вопрос безопасности их применения пациентом.

Цель. Провести исследование острой токсичности производных 3-бензил-8-метилксантина.

Результаты. Обработаны с помощью современных статистических методов анализа. Установлено, что наименее токсичным оказался 3-бензил-7-[(4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-8-метилксантин.

Ключевые слова: ксантины, острая токсичность, гипергликемия.

*I.M. Bilay, K.V. Aleksandrova, D.M. Danilchenko, S.V. Levich,
E.O. Michayluk, O.V. Getalo, A.O. Ostapenko*

Study of acute toxicity of the 3-benzyl-8-methylxanthine derivatives

Zaporozhye State Medical University,

**State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education
Ministry of Health of Ukraine"**

Introduction. Search of new drugs for treatment of sugar diabetes is very essential issue today. This is due to the chronic course of the disease and the need to use antidiabetic drugs lifelong. Pharmaceutical market presents a huge variety of hypoglycemic drugs, and maybe the first question is safety of its use by patients.

Aim. Investigated acute toxicity of the 3-benzyl-8-methylxanthine derivatives.

Results. The study results were processed by using the methods of modern statistical analysis. It was established that 3-benzyl-7-[(4-phenil-5-mercapto-1,2,4-triazole-3-il) methyl]-8-methylxanthin was the most active compound.

Key words: xanthines, acute toxicity, hyperglycemia.

Відомості про авторів:

Білай Іван Михайлович - д. мед. н. Запорізького державного медичного університету. Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Александрова Катерина Вячеславівна – д. хім. н., доцент, завідувач кафедри біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету. Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Данільченко Д.М. – ст. лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету. Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Левіч С.В. – к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Михайлюк Є.О. - асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Гетало Ольга Володимирівна – к. фарм. н. Запорізького державного медичного університету. Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.

Остапенко А.О. - к. фарм. н. Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, тел.: (061) 224-64-69.