

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ 8-АМІНОПОХІДНИХ 7-β-ГІДРОКСИ-γ-(О-МЕТИЛФЕНОКСИ)-ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

©О.С. Шкода, М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Б.Б. Самура, І.Б. Самура,
Б.А. Самура, М.В. Глущенко, І.М. Бєлай

Запорізький державний медичний університет

Резюме: Синтезовано ряд неописаних в літературі 8-амінозаміщеними 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропілксантину. Вивчена їх гостра токсичність, діуретична, анальгетична та протизапальна дія.

Ключові слова: синтез, фармакологічна дія, ксантини.

ВСТУП. В попередній роботі [1] нами було встановлено, що 8-заміщені ксантини виявляють значну протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність.

З метою пошуку більш активних сполук зазначеної дії, які в перспективі можуть стати лікарсь-

кими препаратами, нами синтезовані нові амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину та вивчена їх гостра токсичність, діуретична, протизапальна, анальгетична дії.

Синтез зазначених 8-амінопохідних здійснювали за схемою 1.

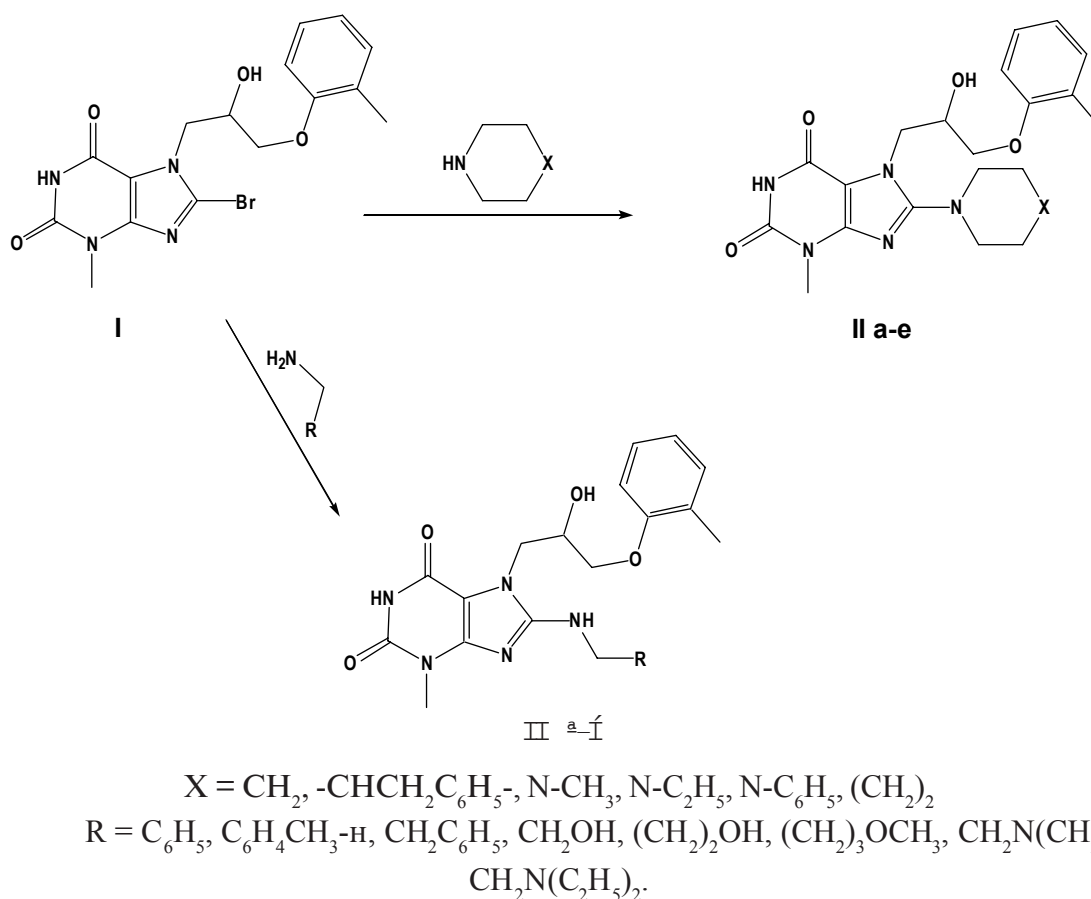


Схема 1. Синтез 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину.

Як показано на схемі, нагрівання 8-бромксантину (I) [1] з гетероциклічними амінами, фенілалкіламінами, аміноспиртами або діалкіламіноетиламінами в середовищі водного діоксану, водного диметилформаміду чи моноетилового ефіру етиленгліколю реалізується утворенням відповідних аміноксантинів (II-н), які являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні у воді, розчинні в етанолі, діоксані, диметилформаміді.

Будова синтезованих речовин підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. У ІЧ-спектрах отриманих сполук спостерігаються смуги валентних коливань головних функціональних груп (C=O, OH, NH). В ПМР-спектрах сполук II а-н реєструються всі сигнали протонів відповідної інтенсивності, які повністю відповідають наведеним структурам.

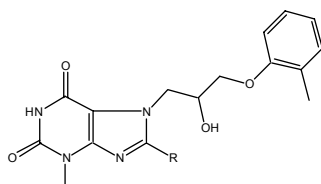
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на приладі Specord IR-75 (суспензія у вазеліновому маслі). ПМР-спектри записані на приладі SF-400 (розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають вирахуваням.

3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-8-бромксантин (I) отриманий за методом [1].

Синтез 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропілксантину (II-н).

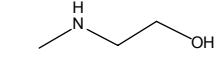
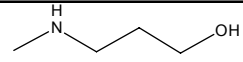
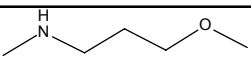
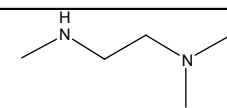
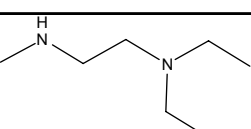
Розчин 4,1 г (0,01 моль) бромксантину I, 0,03 моль відповідного первинного чи вторинного аміну у суміші 25 мл води та 25 мл діоксану кип'ятять 2 години, охолоджують, розводять водою до 200 мл, через добу осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану. Дані про сполуки II-н наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Похідні 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину



№ сполуки	R	Брутто-формула	Т пл., °С	Вихід, %
II а		C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄	215-6	96,8
II б		C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₄	177-8	72,0
II в		C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₄	197-9	91,1
II г		C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₄	191-3	86,0
II д		C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄	223-4	78,0
II е		C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	180-2	89,0
II є		C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	234-5	87,4
II ж		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	251-2	86,8
II з		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	164-6	75,7

Продовження табл. 1

ІІ і		$C_{18}H_{23}N_5O_5$	208-9	91,8
ІІ к		$C_{19}H_{25}N_5O_5$	218-9	93,5
ІІ л			134-5	83,5
ІІ м		$C_{20}H_{27}N_5O_5$	178-9	76,9
ІІ н		$C_{22}H_{32}N_6O_4$	141-2	85,6

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Гостра токсичність синтезованих була вивчена за методом Кербера [2] у дослідах на білих мишах вагою 18-24 г. Як видно з даних, наведених в таблиці 2, LD_{50} синтезованих сполук знаходиться в межах 210,0-652,0 мг/кг. При порівнянні токсичності досліджуваних сполук встановлені деякі закономірності. Більшою токсичністю відрізняються сполуки, що містять ароматичні радикали – ІІб, ІІд, ІІе, за виключенням ІІз та ІІж. Зміна бензильного радикала (ІІе) на фенетильний (ІІз) приводить до падіння LD_{50} майже в півтора раза 310,0 мг/кг проти 458,0 мг/кг. Введення метильного радикала в пара-положення 8-бензиламінопохідного також зменшує токсичність в 1,75 раза. Аналогічно зміна диетиламіноетильного радикала (ІІн) на диметиламіноетильний (ІІм) в 1,25 раза понижуює гостру токсичність. Найменшу токсичність виявляють гідроксиалкіламінопохідні ІІі та ІІк (652,0 мг/кг та 620,0 мг/кг відповідно). Однак етерифікація гідроксильної групи речовини ІІк збільшує майже вдвічі LD_{50} (сполука ІІл). В цілому можна вважати, що вивчені сполуки відносяться до категорії помірно- та малотоксичних речовин.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили на білих щурах за методом Є.Б. Берхіна [3]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/50 LD_{50} . В якості еталону порівняння використовували гіпотіазид в дозі 25 мг/кг. Як видно з даних наведених в таблиці 2, всі сполуки збільшують діурез білих щурів, причому найбільшу активність виявляє диметиламіноетильне похідне ІІм, яке збільшує діурез на 57,5 % (гіпотіазид 69,1 %). Найменшу активність виявляють метіоксипропіл-

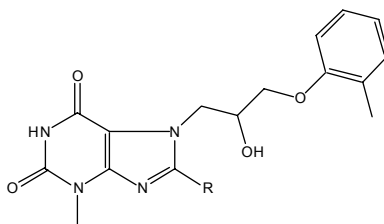
амінопохідне (ІІл) 8,2 %, гідроксиетиламінопохідне (ІІі) 11,3 % та гексаметиламінопохідне (ІІе) 14,4 %.

Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі “оцтових судом”, які викликають внутрішньоочеревинним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, викликаного сублантарним введенням в задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [4].

Результати проведених дослідів наведені в таблиці 2. Як видно з наведених даних, всі сполуки зменшують кількість судом на 11,4-37,1 %, що можна трактувати як показник їх анальгетичної дії. Протизапальна дія синтезованих сполук характеризується зменшенням асептичного набряку на 3,7-32,4 %, за винятком сполуки ІІ н, що, навпаки, підсилює запальний процес. Потрібно зазначити, що зміна диетиламіноетиламінного радикала на диметиламіноетиламінний радикал приводить до збільшення протизапальної активності на 32,6 % (анальгетична активність майже не змінюється). Метоксипропіламінопохідне ІІ л в 1,5 раза активніше ніж гідроксипропіламінопохідне ІІ к (30,9 % проти 20,6 %). Найбільшу протизапальну дію виявляє п-метилбензиламіноксантин ІІ ж (32,4 %), але за цим показником поступається еталону порівняння – диклофенаку (42,9 %).

ВИСНОВОК. Підбиваючи підсумок досліджень, які ми провели, можна зазначити, що пошук діуретиків, анальгетиків та протизапальних засобів серед похідних ксантину є досить перспективним та актуальним.

Таблиця 2. Біологічні властивості синтезованих сполук



№ сполуки	R	ЛД ₅₀ (M±m), мг/кг	Діурез за 4 год, в % до контролю	Анальгетична дія, %	Протизапальна дія, %
II а		344,0±17,2	154,8	14,5	23,5
II б		210,0±14,6	121,2	16,8	3,7
II в		366,0±18,8	134,2	29,2	17,4
II г		328,0±13,1	148,9	11,4	26,8
II д		295,0±14,7	124,3	33,2	5,2
II е		380,0±16,3	114,4	19,5	14,7
II є		310,0±19,7	149,6	21,6	28,6
II ж		540,0±27,6	153,4	23,6	32,4
II з		458,0±14,7	150,6	26,5	15,2
II і		652,0±34,9	111,3	25,3	23,5
II к		620,0±31,5	144,9	20,7	20,6
II л		340,0±23,8	108,2	37,1	30,9
II м		530,0±27,9	157,5	29,1	31,1
II н		427,0±21,4	143,8	27,8	-1,5
Гіпотіазид (25 мг/кг)			169,1	-	-
Диклофенак натрію (8мг/кг)			-	46,4	42,9
Метамізолу натрієва сіль(25 мг/кг)			-	43,3	39,7

Література

1. Прийменко Б.О., Самура Б.А., Романенко М.І., Федулова І.В., Гнатов М.І. Синтез та біологічна активність 3-метил-7-(β -окси- γ -феноксипропіл)-ксантину // Фармац. журн. – 1985. – №5. – С. 40-43.
2. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
3. Гацура В.В. Методы первичного фарма-

кологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 144с.

4. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекомендации / Ф.П. Тринус, В.М. Клебанов, Н.А. Мохарт. – К.: Здоров'я, 1974. – 27с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 8-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 7- β -ГИДРОКСИ- γ -(О-МЕТИЛФЕНОКСИ)-ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

О.С. Шкода, Н.И. Романенко, Д.Г. Иванченко, Б.Б. Самура, И.Б. Самура, Б.А. Самура, М.В. Глущенко, И.М. Белай

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: синтезировано ряд неописанных в литературе 8-аминозамещенными 3-метил-7- β -гидрокси- γ -(0-метилфенокси)-пропилксантину. Изучения их острая токсичность, диуретическое, анальгетическое и противовоспалительное действие.

Ключевые слова: синтез, фармакологическое действие, ксантины.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTION OF 8-AMINOSUBSTITUTES OF 7- β -HYDROXY- γ -(O-METHYLPHENOXY)-PROPYL-3-METHYL XANTHINE

O.S. Shkoda, M.I. Romanenko, D.H. Ivanchenko, B.B. Samura, I.B. Samura, B.A. Samura, M.V. Hluschenko, I.M. Belay

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the way was developed to obtain early notspecified derivatives of 8-aminosubstitutes of 7- β -hydroxy- γ -(o-methylphenoxy)-propylxanthine. Their acute toxic, diuretic, analgetic and antiinflammatory activity has been researched.

Key words: synthesis, pharmacological action, xanthines.