

**PHARMACEUTICAL SCIENCES****СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
ПОХІДНИХ БЕНЗИЛДЕНГІДРАЗИДІВ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-ФЕНОКСИ)  
ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-АМІНОЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ****Іванченко Д. Г.***кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
доцент кафедри біологічної хімії***Романенко М. І.***доктор фармацевтичних наук, професор,  
професор кафедри біологічної хімії  
Запорізький державний медичний університет  
м. Запоріжжя, Україна*

Важливою проблемою сучасної фармакології, нефрології та фармації є пошук нових фармакологічних засобів для фармакологічної корекції гомеостазу і життєво важливих функцій організму.

Зміна водно-електролітного складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідин може стати причиною різних патологічних станів. Порушення ниркової екскреції електролітів відіграє значну роль у розвитку гіпертензивних станів [1, с. 1-386; 2, с. 1-206].

Основний ефект сечогінних засобів – посилення ниркової екскреції іонів натрію, а слідом за ним і води – насамперед знайшов застосування для подолання ретенції натрію і води, для усунення набрякового синдрому [1, с. 1-532; 3, с. 1-256; 4, с. 1-103; 5, с. 1-496]. Роблячи вплив на електролітний і водний баланс, об'єм циркулюючої крові і судинний тонус, діуретики особливо часто використовуються як антигіпертензивні засоби.

Крім того, потужні діуретики, особливо петльові та осмотичні, завдяки посиленню ниркової екскреції ксенобіотиків знаходять застосування для лікування отруень водорозчинними речовинами. Петльові діуретики використовуються при гострій і хронічній нирковій недостатності. Поряд з добре відомою ефективністю ацетазоламід у при глаукомі та епілепсії, гідрохлортіазиду при нецукровому діабеті, все більшу увагу привертають до себе такі незвичні поки для фармакологів і лікарів області застосування екстраренальних ефектів сечогінних препаратів, як лікування синдрому

бронхіальної обструкції (петльові діуретики), муковісцидозу (амілорид), онкологічних захворювань (етакринова кислота) [6, с. 1-256; 7, с. 1-480].

Незважаючи на терапевтичну ефективність, діуретичні препарати (гідрохлортіазид, фуросемід, клопамід, етакринова кислота та ін.) можуть викликати такі побічні ефекти, як гіпокаліємію, запаморочення, головний біль, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію та ін. Є також специфічні види побічної дії, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксичне – при використанні петльових діуретиків, які обмежують їх практичне застосування [3, с. 1-1216; 4, с. 212-220; 5, с. 443-448].

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

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літературі похідних бензиліденгідразидів 7-(2-гідрокси-3-фенокси)пропіл-3-метилксантиніл-8-аміноетанової кислоти 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-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС).

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

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [8, 1-144] у дослідах на білих мишах. Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. [9, 3-11]. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид в дозі 25 мг/кг.

Результати та їх обговорення. В якості вихідної сполуки нами обраний 8-бromo-3-метилксантин [10, с. 660-663], реакцією якого з моно-, ди- та тризаміщеними феноксіметилоксирану в пропанолі-1 в присутності каталітичної кількості диметилбензиламіну (ДМБА) синтезовані відповідні похідні 8-бromo-7-(2-гідрокси-3-фенокси)пропіл-3-метилксантину (I) (схема 1). Використання в даних реакціях надлишку ДМБА веде до утворення похідних 2,3-дигідрооксазоліно[2,3-f]ксантину (II). Слід зазначити, що останні були синтезовані нагріванням бромоспиртів структури I з надлишком ДМБА в 1,4-діоксані. В подальших дослідженнях нами вивчена реакція бромоспиртів I та оксазоліноксантинів II із естерами  $\alpha$ -аміноалканових кислот, що дало змогу одержати ряд неописаних раніше естерів ксантиніл-8-аміноалканових кислот

(III). Взаємодією естерів III з гідрaziном гідратом синтезовано ряд гідразидів (IV), які легко утворюють бензиліденгідразиди V при короткочасовому нагріванні синтонів в середовищі водного діоксану в присутності каталітичної кількості хлоридної кислоти.

В ПМР-спектрах отриманих сполук форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків у положеннях 1, 3, 7, 8 повністю відповідає їх будові. Чистота отриманих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Попередньо 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.

Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності, що узгоджується з розрахованими даними.

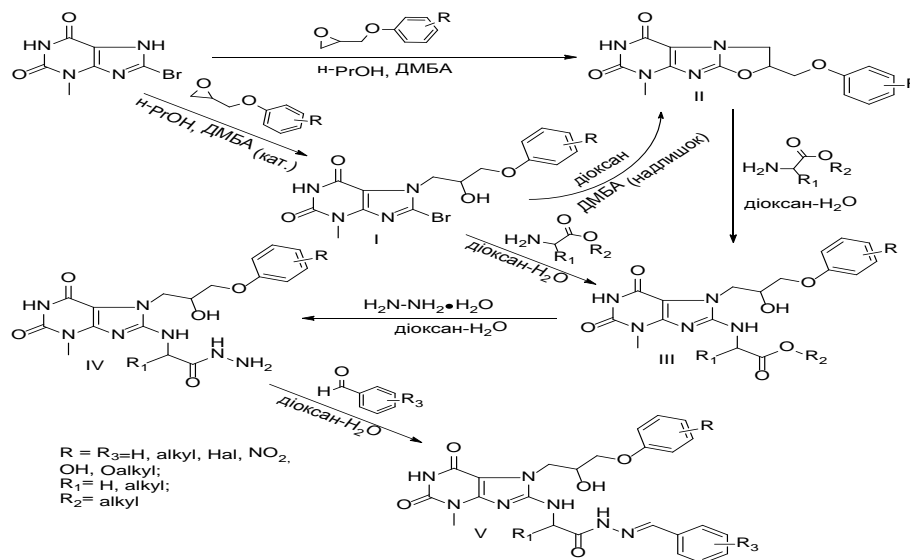


Рис. 1

Дослідження діуретичної активності синтезованих бензиліденгідразидів показало, що за зазначеним показником більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння.

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

### Література:

1. Глезер Г. А. Диуретики: [руководство для врачей]. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.

2. Шейман Д. А. Патологическая физиология почки / Пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М.-СПб.: Изд-во БИНОМ - Невский Диалект, 1999. – 206 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.
4. Ciasoa C. P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // *Dev. Pharmacol. Ther.* – 2005. – № 4. – P. 212-220.
5. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – № 7. – P. 443–448.
6. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 256 с.
7. Дроговоз С. М., Страшний В. В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. – Харків, 2002. – 480 с.
8. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1974. – 144 с.
9. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // *Хим.-фармац. журн.* –1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
10. Прийменко Б. А., Романенко Н. И., Гармаш С. Н. и др. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование // *Укр. хим. журн.* – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660–663.