



Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, І.М. Білай, Є.С. Пругло, М.І. Романенко

Вивчення діуретичної активності естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: естери ксантиніл-7-ацетатних кислот, естери ксантиніл-8-тіоацетатних кислот, діуретична активність.

Ключевые слова: эфиры ксантинил-7-ацетатных кислот, эфиры ксантинил-8-тиоацетатных кислот, диуретическая активность.

Key words: esters of xanthinyl-7-acetic acids, esters of xanthinyl-8-thioacetic acids, diuretic activity.

Показано доцільність використання діуретичних засобів для лікування артеріальної гіпертензії, вивчено діуретичну активність естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот, а також встановлено певні закономірності в ряді «будова-дія».

Показана целесообразность использования диуретических средств для лечения артериальной гипертензии, изучена диуретическая активность эфиров ксантинил-7-ацетатных и ксантинил-8-тиоацетатных кислот, а также установлены некоторые закономерности в ряду «строение-действие».

The expedience of using diuretic drugs for treatment arterial hypertense and some diuretic activity of esters of xanthinyl-7-acetic and xanthinyl-8-thioacetic acids were showed in this article. studied. Some rules in «structure-action» relationships were set.

Заданими ВООЗ, патології серцево-судинної системи за поширеністю посідають перше місце в світі. Наймасштабніше рандомізоване дослідження, присвячене лікуванню пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) підтвердило, що діуретики як найдешевші та найефективніші засоби мають стати обов'язковим компонентом лікування артеріальної гіпертензії [1]. До того ж, ці дослідження показали, що діуретики запобігають розвитку інсультів. У дослідженні ALLHAT додаткове підтвердження знайшли відомі факти щодо ефективності та доброї переносимості діуретичних засобів у осіб похилого та старечого віку [2–4].

Крім того, діуретичні препарати мають важливе значення для лікування гіпертонічної хвороби, хронічної серцевої недостатності, при набряках, що спричинені затримкою натрію в організмі, глаукомі тощо. Нині арсенал діуретичних засобів включає широкий спектр препаратів: салуретики, калійзберігаючі діуретики, осмотичні діуретики (тріампур, гіпотіазид, модуретик [5]). На жаль, при їх застосуванні існують певні обмеження та протипоказання, а також часто розвиваються побічні ефекти: гіпохлоремічний алкалоз, гіпонатріємія, гіпокаліємія, що супроводжується слабкістю, запамороченням, головним болем, нудотою, метаболічним ацидозом, гіперкальціємією, гіперглікемією, гіперліпідемією, азотемією, алергічними реакціями тощо. Проте такі порушення виникають у досить малого відсотка людей, а користь перевищує можливий ризик.

Стимулюючи роботу серця, деякі похідні диметилксантину покращують гемодинаміку, в тому числі в нирках, й у такий спосіб збільшують клубочкову фільтрацію. Діуретичний ефект ксантинів зумовлений зменшенням реабсорбції Na^+ і Cl^- в проксимальних відділах нефрону. Зменшуючи гідрофільність тканин, ксантини збільшують об'єм плазми крові. Останнє призводить до розтягнення порожнистих вен, правого передсердя та рефлекторного гальмування секреції антидіуретичного гормону, що за-

безпечує швидке виведення рідини з організму. Отже, ксантинові діуретики належать до групи салуретиків та осмотичних діуретиків [6].

Ксантинова молекула є вигідним синтоном для подальшої хімічної модифікації шляхом введення різноманітних фармакоформних угруповань, оскільки вона міститься як у відомих природних (кофеїн, теобромін, теофілін), так і синтетичних лікарських засобах (трентал, дипрофілін, теокор, теофібрат тощо).

Усе зазначене зумовлює доцільність вивчення діуретичної активності раніше синтезованих естерів ксантиніл-7-ацетатної кислоти та ксантиніл-8-тіоацетатної кислоти [7,8].

Мета роботи

Дослідження діуретичної дії серед естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

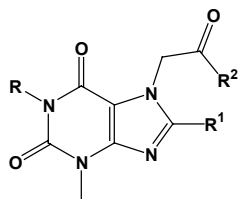
Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube. ІЧ-спектри знято на приладі Bruker-ALPHA, ПМР-спектри – на приладі Bruker SF-400 (розчинник DMCO-d_6 або $\text{DMCO-d}_6 + \text{CDCl}_3$, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим ($\pm 0,3$).

Для досягнення поставленої мети проведено синтез естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот.

Сполуки I, II, III, IV, V, VI, X, XI, XII, XIII, XIV синтезовано за методом 1 [7], сполуки VIII, IX – за методами 2 і 3 [8].

Пропіловий і пентіловий естери 8-N-заміщених ксантиніл-7-ацетатної кислоти (XVII, VIII)

Суміш 3,1 г (0,01 моль) відповідного естеру 8-бромксантиніл-7-ацетатної кислоти, 4,0 мл бензиламіну або піперидину та 50 мл пропанолу-2 кип'ятять 4 год. Охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, фільтрат розбавляють водою, осад фільтрують і перекристалізують з суміші вода-етиловий спирт. Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.



Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин

Таблиця 1

№ з/п	R	R ₁	R ₂	Тпл.	Вихід, %	Емпірична формула
III	H	Br	OC ₂ H ₅	250-52	45,3	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₄ O ₄
VII	H		OC ₅ H _{11-n}	158-59	51,0	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₄
XV	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	153-54	66,3	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄
XVI	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	164-66	70,2	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄
XVII	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	149-51	33,0	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄
XVIII	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	150-52	61,6	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄
XIX	CH ₃	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -M	OC ₂ H ₅	158-60	73,0	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₅

Естери 8-N-заміщених 3-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (XV, XVI, XVIII, XIX)

До 0,01 моль відповідного 8-N-заміщеного 3-метилксантину додають 0,012 моль відповідного естеру, 0,84 г (0,01 моль) нагрій гідрокарбонату та 30 мл ДМФА. Кип'ятять 2 (XV, XVI, XIX) або 3 (XVIII) год. У гарячому вигляді фільтрують, розбавляють водою. Випадає осад, який відфільтровують, фільтрат промивають водою. Очищують перекристалізацією з водного етанолу (XVI, XIX) або водного пропанолу-2 (XV, XVIII). Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Є.Б. Берхіна [9] на безпородних щурах масою 160–210 г. Щурів отримано з розплідника «Інституту фармакології і токсикології» АМН України. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При дослідженні водного діурезу їх тримали на постійному раціоні харчування при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин тримали протягом 2 год без їжі та води. Далі щурам вводили інтрагастрально за допомогою зонда досліджувані сполуки у вигляді водної суспензії одночасно з водним

Таблиця 2

Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	R ₂	Діурез через			
				2 год		4 год	
				(M±m), мл	У % до контролю	(M±m), мл	У % до контролю
I	H	H	OC ₃ H _{7-n}	2,53±0,248 ^а	69,80	4,67±0,353 ^а	95,40
II	H	H	OC ₃ H _{7-i}	1,93±0,273 ^а	29,53	4,11±0,315 ^а	71,97
III	H	Br	OC ₂ H ₅	1,66±0,107	11,41	2,44±0,090 ^а	2,09
IV	H	Br	OC ₃ H _{7-n}	2,59±0,398 ^а	73,83	4,10±0,252 ^а	71,55
V	H	Br	OC ₃ H _{7-i}	1,90±0,319 ^а	27,52	3,21±0,397 ^а	34,31
VI	H	Br	OC ₅ H _{11-n}	1,94±0,145 ^а	30,20	6,07±0,360	153,97
VII	H		OC ₅ H _{11-n}	1,76±0,113	18,10	3,04±0,241 ^а	27,20
VIII	H	SH	OC ₅ H _{11-n}	1,61±0,135	8,05	3,01±0,204 ^а	25,94
IX	H	SC ₂ H ₅	OC ₅ H _{11-n}	1,91±0,134 ^а	28,19	3,37±0,218 ^а	41,00
X	CH ₃	H	OCH ₃	1,80±0,143	20,81	3,96±0,226 ^а	65,69
XI	CH ₃	H	OC ₃ H _{7-n}	1,51±0,203 ^а	1,34	2,40±0,375	0,42
XII	CH ₃	H	OC ₃ H _{7-i}	3,26±0,476 ^а	118,79	6,26±0,440	161,92
XIII	CH ₃	Br	OCH ₃	2,09±0,103 ^а	40,20	4,01±0,576 ^а	67,78
XIV	CH ₃	Br	OC ₃ H _{7-i}	3,14±0,292 ^а	110,74	5,86±0,455 ^а	145,19
XV	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	2,04±0,243 ^а	36,91	4,69±0,311 ^а	96,23
XVI	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	1,21±0,199 ^а	-18,79	2,17±0,198 ^а	-9,21
XVII	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	2,30±0,582	54,36	4,87±0,497 ^а	103,77
XVIII	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	1,87±0,314	25,50	4,21±0,471 ^а	76,15
XIX	CH ₃	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -M	OC ₂ H ₅	1,60±0,127	7,38	3,46±0,194 ^а	44,77
Контроль				1,49±0,053		2,39±0,063	
Гідрохлортіазид				2,20±0,172 ^а	47,65	3,91±0,213 ^а	63,59
Фуросемід				3,59±0,116	140,94	6,24±0,148 ^а	161,088

Примітка: * та & – достовірність результатів при p<0,05 та p<0,01 відповідно порівняно з контролем.

навантаженням у кількості 3 мл на 100 г ваги тіла тварини в дозі 30–50 мг/кг. У якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид і фуросемід у дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно. Сечу збирали через кожні 2 години протягом 4 годин. Статистичну обробку [10] даних проводили з використанням стандартного пакету аналізу Microsoft Office Excel 2003, а також програми статистичної обробки результатів «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc. AXXR712D833214FAN5). Дані наведено у вигляді вибіркового середнього значення \pm стандартна помилка середнього значення. Достовірність різниць між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Результати досліджень наведено в таблиці 2.

Результати та їх обговорення

Структури всіх синтезованих сполук підтверджено ІЧ-, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність – тонкошаровою хроматографією. Дослідження діуретичної активності дозволили встановити, що найактивнішими виявились такі сполуки: ізопропіловий естер теофілініл-7-ацетатної кислоти (сполука XII), аміловий естер 8-бром-3-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (сполука VI), ізопропіловий естер 8-бром-теофілініл-7-ацетатної кислоти (сполука XIV) і пропіловий естер 8-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (сполука XVII), що за показниками діуретичної активності перевищують ефект гідрохлортіазиду, а сполука 12 наближається за цим показником до показника фуросеміду.

Слід зазначити, що більшість синтезованих речовин проявляють діуретичну активність і перевищують еталон порівняння на 10–97%.

Появі діуретичної дії сприяє подовження бічного ланцюга молекули 3-метилксантину в 7 положенні (сполука VI). Розгалуження естерового радикалу 8-бромо-3-метилксантину сприяє зниженню активності порівняно з контролем (сполука V), а наявність етильного радикалу призводить до появи антидіуретичної дії. Заміна в положенні «8» атома бромової молекули на

залишок N-піперидину або сульфгідрильну групу призводить до різкого падіння сечовиділення (сполуки VII, VIII). Подовження вуглецевого ланцюга, що пов'язаний з атомом сульфуру, суттєво на діуретичний ефект не впливає (сполука IX).

При дослідженні діуретичного ефекту молекули теофіліну встановлено наступні тенденції: метиловий естер теофілініл-7-ацетатної кислоти (сполука X) проявляє майже однаковий ефект з еталонним препаратом. Аналогічний результат отримано при введенні в положення «8» атома бромової молекули. Введення нерозгалуженого пропільного залишку (сполука XI) сприяє появі антидіуретичної дії. Водночас ізопропільний радикал теофілініл-7-ацетатної кислоти та 8-бром-теофілініл-7-ацетатної кислоти (сполуки XII, XIV) призводить до підвищення сечовиділення, перевищує ефект гідрохлортіазиду на 98 і 81% відповідно та наближається до фуросеміду. Заміна атома галогену на залишок бензиламіну (сполука XV) призводить до підвищення сечовиділення, при цьому введення в положення «7» естерового залишку етильного радикалу зумовлює появу антидіуретичної дії (сполука XVI), нерозгалужений пропільний радикал, навпаки, підвищує діуретичний ефект на 41% порівняно з гідрохлортіазидом.

Висновки

Здійснено дослідження серед 19 сполук, що дозволили встановити певні закономірності в ряді «будова-дія» та підтвердили перспективність пошуку сполук з діуретичною активністю серед естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот.

Появі діуретичної дії сприяє наявність у положенні «8» ксантинової молекули атома бромової молекули або залишку бензиламіну, а також подовження вуглецевого радикалу в положенні «7».

Ізопропіловий естер теофілініл-7-ацетатної кислоти (сполука XII) виявляє найбільший діуретичний ефект, збільшує діурез на 61,92%, за дією перевершує ефект гідрохлортіазиду на 98% та наближається до ефекту фуросеміду.

Список літератури

- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial – ALLHAT) // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
- Brown M.J. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine-GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 366–372.
- Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages / Chalmers J. // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 225–228.
- Kaplan N.M. The meaning of ALLHAT / Kaplan N.M. // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 233–234.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
- Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей / Глезер Г.А. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
- Александрова К.В. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 13, №1. – С. 7–10.
- Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, М.І. Романенко [та ін.] // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 104–108.
- Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3–11.
- Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 432 с.

Відомості про авторів:

Юрченко Д.М., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.
 Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.
 Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.
 Пругло С.С., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.
 Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.06.2012 р.