

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-(7-R-3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1Н-ПУРИН-8-ІЛ) ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

Казунін М.С., Прийменко А.О., Пругло Є.С., Прийменко Б.О., Сирота П.С.

Запорізький державний медичний університет
Українська військово-медична академія

Резюме. *Стаття описує нові сполуки похідні пуриндіону-2,6. Визначено, що сполуки проявляють депримуючу дію на цурів в умовах лабораторного експерименту. Описаний вплив замісників в молекулі на її фармакологічні властивості. Виявлені сполуки, що наближуються за дією до аміназину також знайдені сполуки що перевищують ефекти кофеїн-бензоату натрію.*

Ключові слова: *депримуюча активність, пуриндіон - 2,6, біологічно активні сполуки.*

Вступ. Дослідження, присвячені цілеспрямованому синтезу біологічно активних сполук на основі природних ксантинів (теофілін, теобромін, кофеїн) призвели до створення високоефективних лікарських засобів, які широко використовуються в медичній практиці. Багато похідних ксантину (пуриндіону-2,6) знаходять застосування в профілактиці та лікуванні запальних захворювань, імунних розладів, септичного шоку, порушень кровообігу і шлунково-кишкових запалень, для лікування астми, раку та захворювань пов'язаних з небажаним ангіогенезом [4-7]. Синтез різних похідних заміщених пуриндіону - 2,6 (ксантину) є перспективним напрямком для пошуку нових речовин, які можуть знайти застосування в медичній та фармацевтичній практиці.

Мета. Пошук біологічно - активних речовин серед похідних пуриндіону - 2,6 а також вивчення депримуючої активності і встановлення закономірності між досліджуваними біологічними властивостями і особливостями хімічної будови синтезованих сполук.

Матеріали та методи дослідження. Для проведення біологічних досліджень були використані похідні 3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пури-8-ил)пропанової кислоти а також 3-(3-метил-7-R-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пури-8-ил)пропанової кислоти синтезовані в попередніх роботах [1-3].

Для отримання гідразонів використані естери вищенаведених кислот. Нагріванням естерів (1) в розчині ізопропілового спирту в присутності надлишку гідразину гідрату були отримані гідразиди (2). Подальше нагрівання гідразидів у водному розчині оцтової кислоти з карбонільними сполуками призводило до утворення гідразонів (3). З метою отримання заміщених карбонових кислот (4) проводили лужний гідроліз складних естерів (1) у дунормальному розчині NaOH з подальшим підкисленням мінеральними кислотами. Утворення амідів (7) реалізовувалося нагріванням складних естерів (1) у спиртовому середовищі в присутності надлишку ароматичного аміну. Шляхом кип'ятіння протягом трьох

годин естеру (1) з орто-фенілдіаміном в середовищі хлоридної кислоти (циклізація по Філіпсу) отримано заміщений бензімідазол (8), рис.

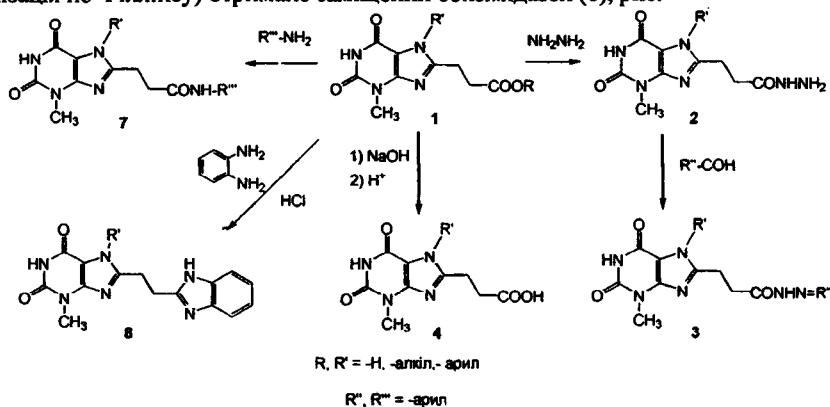


Рис. Схема утворення 7-заміщених-3-(3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)пропанових кислот та їх похідних.

Для фармакологічної оцінки були відібрані такі сполуки:

1. Гідразиди загальної формули 3: R' = H, R''' = циклопентил (3а), R' = п-хлорофеніл, R''' = циклопентил (3б), R' = H, R''' = 2(4-нітрофеніл)фурил (3в), R' = H, R''' = 2-гідрокси-3-метокси-5-алкіл (3г), R' = H, R''' = 5-йодо-2-гідрокси-3метоксифеніл (3д), R' = H, R''' = 5-нітро-2-гідрокси-3метоксифеніл (3е), R' = п-хлорофеніл, R''' = 4-нітрофеніл (3ж), R' = п-хлорофеніл, R''' = 4-диметиламінофеніл (3і), R' = H, R''' = 4-диметиламінофеніл (3к),

2. Аміди загальної формули 7: R' = H, R''' = 4-фторофеніл (7а), R' = H, R''' = 2-трифторметилфеніл (7б), R' = H, R''' = 2,6-диметилфеніл (7в), R' = H, R''' = 2-метилфеніл (7г), R' = H, R''' = оксиетил (7д), R' = H, R''' = карбоксиметил (7е), R' = бензил, R''' = 2,6-диметилфеніл (7ж), R' = H, R''' = карбоксамідо (7і).

3. Естери загальної формули 1: R' = тетразолетил, R = пропіл (1а), R' = 4-нітробензил, R = пропіл (1б).

4. Сполуку формули 8 R' = H (8а), натрієву сіль кислоти загальної формули 4 R' = H (4а), кислоту 4 R' = бензил (4б).

Результати дослідження та їх обговорення. Для встановлення впливу досліджуваних сполук на центральну нервову систему та виявлення депримумуючої активності був використаний метод взаємодії їх з барбітуратами. Водну суспензію похідних пуриндіону 2,6 вводили дорослим щурам самцям лінії Вістар масою 220-280г. за 1 годину до введення тіопенталу-натрію в дозі 30 мг/кг. Сполуки вводилися у вигляді водної суспензії жорстким зондом інтрагастрально. Визначали час сну лабораторних тварин. Використовувалися по 7 тварин для дослідження 1 сполуки, заздалегідь зважені та помічені спиртовим розчином фуксину і брильянтового зеленого. Для контрольної групи тварин

вводилась дистильована вода. В якості еталонних препаратів використовувалися аміназин та кофеїн-бензоат натрію.

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражену депримуєчу дію даних сполук. Так, сполуки 3в, 7б, 7в, 4а та 4б наближуються по активності до дії аміназину. Виходячи з будови цих сполук можна стверджувати, що введення ариламідного фрагменту в структуру пуриндіону-2,6 приводить до збільшення депримуєчої дії. Водночас сполука 8а наближувалася по дії до кофеїн-бензоату натрію а сполуки 3к та 7г перевищували його дію в умовах експерименту. Дані результатів випробувань депримуєчої дії наведені в таблиці:

Таблиця

Результати випробувань депримуєчої дії отриманих сполук

Сполука	Середня тривалість сну шурів, $M \pm m$	Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta\%$
Контроль	72,00±4,099	100
Аміназин	176,78±20,919	45,51
Кофеїн - бензоат натрію	21,90±30,516	-69,58
3а	34,85±3,093	-51,60
1а	32,88±2,779	-54,33
1б	133,08±20,213	84,83
3б	111,82±8,724	55,30
8а	26,13±17,794	-63,72
7д	61,72±7,616	-14,28
3в	160,73±20,284	123,23
7а	80,51±16,584	11,82
7б	150,36±15,187	108,83
7в	152,69±15,187	112,06
7г	20,27±26,046	-71,85
7е	120,54±20,463	67,40
3г	53,20±15,047	-26,11
3д	67,18±6,899	-6,70
3е	45,41±7,538	-36,94
7ж	26,40±9,624	-59,47
4а	163,26±20,056	150,66
3ж	58,39±9,636	-10,35
7і	37,37±6,169	-42,63
4б	154,57±19,699	140,97
3к	18,96±27,275	-70,44

Висновки

1. Проведений фармакологічний скринінг сполук 7-замішених-3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)пропанових кислот та їх похідних.

2. Виявлені сполуки, що проявляють депримууючу дію

3. Доведено, що ведення арильного або гетарильного фрагменту в молекулу пуриндіону-2,6 призводить до збільшення депримууючого ефекту в умовах експерименту.

Література

1. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)-метилтио)алкановых кислот / Прийменко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., та ін. // «Ліки – людині. Матеріали XXVIII всеукр. науково-практ. конф. з міжнародною участю». Харків 2011 г., -С. 336-341.

2. Синтез, строение и физико-химические свойства 1-метил-7,8-дигидро-1Н-пирроло[1,2-f]пурин-2,4,6(3Н)-триона и некоторых его производных / М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко // «Акт. питання фармацевтичної і медичної науки та практики». Запоріжжя 2011 г., Вип. №11 (1) -С. 89-92.

3. Синтез, физико-химические свойства 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты и некоторых ее производных / М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко. // Запорож. мед. журн. 2010 г., №3 (12) -С. 103-107.

4. Синтез и противомикробная активность производных 3-(метилксантинил-8)пропановой кислоты / Казунин М.С., Васильев Д.А., Прийменко А.О., Ачкасова Е. Н., Прийменко Б.А. // «Акт. питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» Луганськ 2012 г., Том. 15, (5). -С. 120-121.

5. Изучение антиоксидантной активности бензилиденгидразидов s-(4-хиназолил)-меркаптоуксусной кислоты на модели "нитрозирующего стресса" in vitro / Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Карпенко А.В., Коваленко С.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004 г., -N 3. -С.69-72

6. Fawzia A. Ashou, Samia M. Rida, Soad A. M. El-Hawash, Mona M. El Smary, Mona H. Badr Synthesis, anticancer, anti-HIV-1, and antimicrobial activity of some tricyclic triazino and triazolo[4,3-e]purine derivatives // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21. – P. 1107–1119.

7. Hayallah A. M. Design and synthesis of new 1,8-disubstituted purine-2,6-diones and 3,6-disubstituted thiazolo[2,3-f]-purine-2,4-diones as potential antinociceptive and antiinflammatory agents // Pharmacia. –2007. – Vol. 54. – P. 3-13.

8. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. М.: Медицина, 1974. -143с.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3-(7-R-3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСИ-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1Н-ПУРИН-8-ИЛ)- ПРОПАНОЙ КИСЛОТЫ

Казунин М.С., Прийменко А.О., Пругло Є.С., Прийменко Б.О., Сирота П.С.

Резюме. Стаття описує нові сполуки, що є похідними пуриндіону-2,6. Установлено, що речовини проявляють депримууюче дію на мишей в умовах експерименту.

лабораторного експеримента. Описано вплив замісників в молекулі на її фармакологічні властивості. Обнаружені сполучення, наближені до дії до аміназину, а також знайдені речовини, які перевищують ефекти кофеїну-бензоату натрію.

Ключові слова: депримируюча активність, пуридинон - 2,6, біологічно активні сполучення.

BIOLOGICAL PROPERTIES DERIVANT 3-(7-R-3-METHYL-2,6-DYOKSY 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PURIN-8-YL)-PROPAN ACID

M.Kazunyn, A.Pryumenko, E.Pruhlo, B.Pryumenko, P.Sirota

Summary. *The article describes new compounds of purindione-2,6 derivatives. Found that substances shows tranquilizer effects on rats in the laboratory experiment. Described the effect of substituents in the molecule on pharmacological properties. Discovered compounds that approximate aminazin action and found a substances that exceed the effects of caffeine sodium benzoate.*

Keywords: *determining activity puryndyon - 2.6, biologically active compounds.*

УДК 615.014.2:616-092.9 : 002.6

МАТЕМАТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ – ІНФОРМАЦІЙНА ОСНОВА ПРИ СТВОРЕННЯ ІНОВАЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ

Давтян Л.Л., Ващук В.А., Рева Д.В., Солов'йов О.С.

Національна медична академія післядипломної освіти
Державна служба України з лікарських засобів

Резюме. *Статистична теорія дає можливість конструювати критерії якості експерименту. Переважне число змістовних результатів в теорії планування експерименту отримане у зв'язку із завданнями математичної статистики і, більше того, у зв'язку з параметричними її завданнями.*

Ключові слова: *Математико-статистичні методи аналізу, незалежні фактори, в'язкість.*

Вступ. Математико-статистичні методи аналізу широко впроваджуються як в практику, так і в науку. Цьому сприяє стрімкий розвиток інженерної кібернетики, що надає теоретичну уяву про технологічні процеси. З точки зору сучасної кібернетики складні технологічні процеси є плохо організовані системи, для яких характерні складні та взаємопов'язані ефекти. Класичні методи фізико-математичного аналізу є ефективними тільки на стадії вивчення окремих елементів складного процесу і не можуть надати кількісний опис процесу в цілому [1]. Якість експериментальних досліджень технологічного процесу може бути досягнута з використанням математичних методів планування експерименту. Завдяки математичним моделям значно скорочується кількість експерименту та строки його виконання, підвищується якість отриманих результатів. Крім того, математичне моделювання