

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором І.С.Гриценком

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ - (3'-МЕТИЛФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

О.С.Шкода, М.І.Романенко, І.Б.Самура, Б.А.Самура, О.Ю.Сапронова

Запорізький державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Розроблені препаративні методики синтезу не описаних раніше 8-амінопохідних 7- β -гідрокси- γ -(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину. Для синтезованих сполук вивчено гостру токсичність, діуретичну, анагетичну та протизапальну активність.

Відомо [7-15], що похідні ксантину виявляють високу афінність та селективність до аденозинових рецепторів. У нирках активація A_1 -рецепторів викликає вазоконстрикцію аферентних артерій, внаслідок чого виникає зниження ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації. A_1 -Антагоністи в нирках діють як сильний калієзберігаючий діуретик і, таким чином, можуть бути призначені для ренопротекції, лікування гіпертензії, набряків, гострої та хронічної ниркової недостатності.

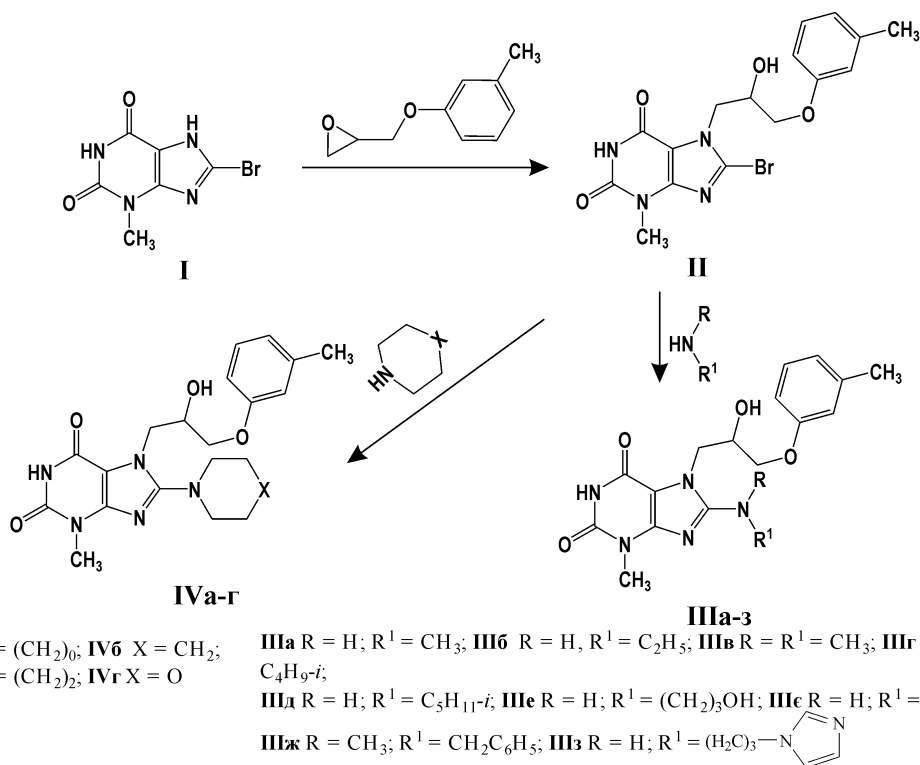
Продовжуючи синтетичні дослідження з пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину [4, 5, 6], ми розробили простий метод отримання не описаного раніше 7- β -гідрокси- γ -(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину (II) — поліфункціональної сполуки, яка дає можливість значної хімічної модифікації ксантинової молекули. Спирт II був одержаний з високим виходом при нетривалому кип'ятінні 8-бром-3-метилксантину (I) [1] з м-метилфеноксиметилоксираном у пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості N,N-диметилбензиламіну (схема).

Враховуючи наявність досить рухливого атома бром у положенні 8 молекули ксантину II, ми вивчили реакції останнього з первинними та вторинними амінами аліфатичного та гетероциклічного рядів, оскільки залишки фармакофорних амінів суттєво впливають як на силу, так і на спектр біологічної активності ксантинів.

Встановлено, що реакції з метил-, диметил- та етиламіном перебігають у сталевому автоклаві в

середовищі етанолу при температурі 150-160°C. Взаємодія бромксантину II з іншими амінами — ізобутиламіном, ізоаміламіном, 2-аміноетанолом-1, 3-амінопропанолом-1, N-метилбензиламіном, амінопропілімідазолом, піролідіном, піперидином, гексаметиленіміном та морфоліном реалізується при двогодинному кип'ятінні вищезазначених синтонів у середовищі вода-діоксан у співвідношенні 1:2. Отримані сполуки являють собою білі кристалічні нерозчинні у воді, етері речовини, але розчинні в діоксані, ДМФА, ДМСО.

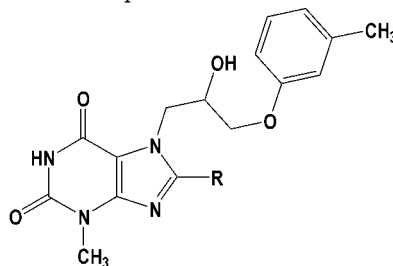
Будова синтезованих сполук однозначно підтверджується даними ПМР-спектроскопії. Так, у ПМР-спектрі спирту II фіксуються синглети відповідної інтенсивності при 11,19 м.ч. та 3,35 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням протона амідної та N_3 -метильної груп урацилової частини молекули. Введення β -гідроксипропільного залишку в положення 7 ксантинової молекули підтверджується наявністю дублету сигналу протона гідроксильної групи при 5,32 м.ч. Протони м-толільного залишку утворюють дві групи сигналів: у сильному полі при 2,24 м.ч. фіксується інтенсивний синглет, обумовлений поглинанням протонів метильної групи, зв'язаної з ароматичним ядром, а у слабкому полі в інтервалі 7,15-6,55 м.ч. резонують ароматичні протони, причому протон у м-положенні утворює триплет при 7,0 м.ч., а три о- та п-протони — мультиплет при 6,88 м.ч. відповідної інтенсивності. У ПМР-спектрах 8-амінопохідних IIIа-з, IVа-г (табл. 1) реєструються сигнали протонів введених залишків амінів відповідної форми та інтенсивності. Слід лише відмітити незначне сильнопольне зміщення сигналів протонів урацилової частини молекули та протонів N_7 -пропільного залишку. Протони вторинної спиртової групи навпаки резонують у більш слабкому полі (5,81-5,39 м.ч.), що можна пояснити



Схема

Таблиця 1

ПМР-спектри синтезованих сполук



Сполука	R	δ, м.ч.						
		NH (с., 1H)	OH (д., 1H)	CH _{аром.}	N ₇ CH ₂ -CH- CH ₂ OAr	NCH ₃	C-CH ₃ (с., 3H)	Інші протони
1	2	3	4	5	6	7	8	9
II	Br	11,19	5,32	7,15-6,55 (м., 5H)	4,5-3,83 (м., 5H)	3,35 (с., 3H)	2,24	
IIIa	HN-CH ₃	10,59	5,45	7,17-6,63 (м., 5H) + NH	4,3-3,81 (м., 5H)	2,88 (д., 3H) 3,31 (с., 3H)	2,28	
IIIб	HN-C ₂ H ₅	10,52	5,46	7,18-6,62 (м., 5H) + NH	4,26-3,8 (м., 5H)	3,31 (м., 3H) + 2H NHCH ₂	2,27	1,15 (т., 3H)
IIIв	N(CH ₃) ₂	10,76	5,81	7,18-6,64 (м., 4H)	4,38-3,8 (м., 5H)	2,95 (с., 6H); 3,32 (с., 3H)	2,28	
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	10,62	5,58	7,16-6,64 (м., 5H) + NH	4,24-3,69 (м., 5H)	3,28 (с., 3H)	2,24	3,11 (т., 2H); 1,87 (м., 1H); 0,87 (д., 6H)
IIIд	HN-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	10,63	5,53	7,17-6,64 (м., 5H) + NH	4,45-3,8 (м., 5H)	3,31 (м., 3H) + 2H NHCH ₂	2,25	1,61 (м., 1H); 1,4 (м., 2H); 0,89 (д., 6H)
IIIе	HN-CH ₂ CH ₂ OH	10,61	5,52; 4,72 (т., 1H)	7,18-6,65 (м., 5H) + NH	4,25-3,83 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,52 (кв., 2H); 3,38 (кв., 2H)

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	10,63	5,5; 4,51 (т., 1H)	7,18-6,65 (м., 5H) + NH	4,24-3,85 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,47 (кв., 2H); 3,38 (кв., 2H); 1,69 (м., 2H)
IIIж		10,86	5,52	7,45-6,55 (м., 9H)	4,68-3,76 (м., 7H)	2,85 (с., 3H); 3,31 (с., 3H)	2,24	
IIIз		10,65	5,51	7,18-6,64 (м., 6H) + NH; 7,61 (с., 1H) — C ₂ H-імід.	4,26-3,85 (м., 7H) + N ₁ CH ₂	3,32 (с., 3H)	2,24	3,27 (м., 2H); 1,97 (м., 2H)
IVа		10,71	5,39	7,18-6,62 (м., 4H)	4,43-3,75 (м., 5H)	3,29 (с., 3H)	2,28	3,55 (м., 4H); 1,88 (м., 4H)
IVб		10,89	5,47	7,18-6,62 (м., 4H)	4,29-3,76 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,26 (м., 2H); 3,08 (м., 2H); 1,54 (м., 6H)
IVв		10,69	5,42	7,18-6,6 (м., 4H)	4,34-3,8 (м., 5H)	3,3 (с., 3H)	2,26	3,55 (м., 4H); 1,75 (м., 4H); 1,56 (м., 4H)
IVг		10,93	5,45	7,18-6,64 (м., 4H)	4,48-3,85 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,26	3,68 (м., 4H); 3,36 (м., 2H); 3,1 (м., 2H)

ти утворенням водневих зв'язків між спиртовою групою та неподіленою парою електронів атома азоту у положенні 8.

Експериментальна хімічна частина

ПМР-спектри записані на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

8-Бromo-7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантин (II) (табл. 2).

Суміш 49 г (0,2 Моль) 8-бromo-3-метилксантину (I) [1], 40 г (0,25 Моль) м-толілоксиметилоксирану, 2 мл N,N-диметилбензиламіну в 360 мл пропанолу-1 кип'яють при інтенсивному перемішуванні протягом 2 год, охолоджують до 10°C, осад відфільтровують, промивають ацетоном, водою, 1% розчином амоніаку та знову водою і перекристалізують із водного диметилформаміду.

8-Амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантину (IIIа-в) (табл. 2).

Суміш 0,01 моль 8-бromoпохідного II, 0,05 Моль відповідного аміну, 50 мл етанолу нагрівають у сталевому автоклаві протягом 5 год при 150-160°C, охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану.

8-Амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантину (IIIг-ж, IVа-г) (табл. 2).

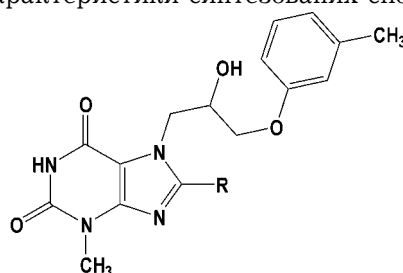
Суміш 4,1 г (0,01 Моль) 8-бромксантину (II), 0,03 Моль відповідного аміну, 20 мл води та 40 мл діоксану кип'яють протягом 2 год, охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану.

Експериментальна фармакологічна частина

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [2] у дослідах на білих мишах вагою 18-24 г. Як видно з наведених у табл. 3 даних, ЛД₅₀ одержаних речовин знаходиться в межах 185,0-856,4 мг/кг, тобто вони відносяться до помірно та малотоксичних. Потрібно зазначити, що при збільшенні довжини та об'єму алкільного радикалу пропорційно збільшується гостра токсичність. Так, N-метильне похідне (IIIа) відрізняється показником ЛД₅₀ 845,0 мг/кг, а N-ізобутильне (IIIг) вже показує ЛД₅₀ 470,4 мг/кг. Сполуки, що містять залишок гетероциклічного аміну, характеризуються більшою токсичністю, причому N-гексаметиленімінопохідне (IVв) є найбільш токсичною сполукою (185,0 мг/кг). Введення атома кисню приводить до зменшення ЛД₅₀, так 8-N-піперидиноксантин IVб має токсичність 465,0 мг/кг, а N-морфоліноксантин IVг — значно менший показник — 560,2 мг/кг. При введенні гідроксильної групи в аліфатичний залишок спостерігається падіння токсичних властивостей, а саме 8-N-(β-гідроксietил)аміноксантин IIIє в 1,5 рази менш токсичний, ніж 8-N-етиламіноксантин IIIб (856,4 мг/кг та 590,0 мг/кг відповідно). Сполука IIIє також є найменш токсичною серед досліджуваних сполук.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили на білих щурах за методом Берхіна Є.Б. [1]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 3-5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хв до водного навантаження. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид у дозі 25 мг/кг. Як видно з

Характеристики синтезованих сполук



Сполука	R	T _{пл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
II	Br	206-8	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₄ O ₄	75,8
IIIa	HN-CH ₃	257-9	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄	69,6
IIIб	HN-C ₂ H ₅	238-9	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄	53,6
IIIв	N(CH ₃) ₂	169-70	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄	77,7
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	212-4	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₄	82,2
IIIд	HN-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	236-7	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₄	81,8
IIIе	HN-CH ₂ CH ₂ OH	203-5	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₅	82,2
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	230-2	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅	81,8
IIIж		175-6	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	71,2
IIIз		140-2	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₄	59,5
IVa		213-5	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₄	85,1
IVб		228-30	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄	82,2
IVв		189-90	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	88,9
IVг		235-7	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₅	53,0

наведених у табл. 3 даних, більшість сполук підсилює діурез білих щурів. Три сполуки: 8-N-етиламіноксантин IIIб, 8-N-ізоаміламіноксантин IIIд та 8-N-ізобутиламіноксантин IIIг навпаки проявляють антидіуретичну активність. У порівнянні з еталонним препаратом гідрохлортіазидом (169,1%) три синтезовані речовини — IIIб, IIIж та IVб виявляють майже однакову активність (164,6%, 167,1% та 168,7%), а дві — більшу (сполуки IIIа — 174,8% та IVа — 188,8%). В цілому можна вважати, що найбільшу діуретичну активність проявляють сполуки, які містять короткий аліфатичний радикал або малий цикл.

Аналгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі оцтових корчів, які викликають внутрішньоочеревинним введенням 0,75% розчи-

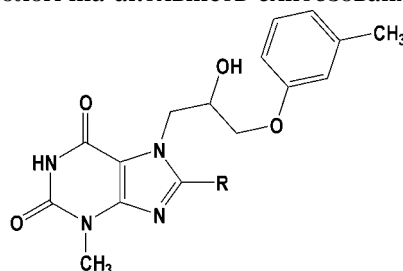
ну оцтової кислоти. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, викликаного субплантарним введенням у задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [3].

Як видно з наведених даних (табл. 3), майже всі синтезовані сполуки проявляють аналгетичну (за винятком IIIб та IVб) та протизапальну (за винятком IIIд та IIIе) активність, але за цими показниками суттєво поступаються еталонам порівняння анальгін та диклофенак натрію.

Найбільшу аналгетичну активність показують і-бутиламінопохідне IIIг та N-морфоліноксантин (IVг) — 28,9% та 28,4% відповідно. Найбільша протизапальна дія виражена у сполуки IIIз (36,1%). Серед циклічних сполук спостерігається лінійна залежність між розміром циклу та протизапальною активністю. Так, зі зменшенням розміру цик-

Таблиця 3

Фармакологічна активність синтезованих сполук



Сполука	R	ЛД ₅₀ (M±m), мг/кг	Доза, мг/кг	Діурез за 4 год в % до контролю	Аналгетична дія в %	Протизапальна дія в %
IIIa	HN-CH ₃	845,0±27,2	42,3	174,8	15,9	18,8
IIIб	HN-C ₂ H ₅	590,0±18,6	29,5	164,6	—	28,3
IIIв	N(CH ₃) ₂	732,0±22,5	36,6	134,4	19,8	10,5
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	470,4±21,6	23,5	79,6	28,9	17,2
IIIд	HN-C ₅ H ₁₁ -i	475,0±22,5	23,8	74,5	21,5	—
IIIе	HN-CH ₂ CH ₂ OH	856,4±36,7	42,8	70,1	25,9	—
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	810,9±30,5	40,5	149,7	24,7	27,5
IIIж		325,0±14,8	16,3	167,1	12,1	22,9
IIIз		642,1±27,4	32,1	148,0	20,4	36,1
IVa		284,9±13,4	14,2	188,8	17,4	29,8
IVб		465,0±14,6	23,3	168,7	—	26,3
IVв		185,0±9,8	9,3	118,2	25,7	16,0
IVг		560,2±18,5	28,0	133,6	28,4	35,9
Гіпотіазид			25	169,1	—	—
Диклофенак			8	—	46,4	42,9
Анальгін			25	—	43,3	39,7

лу збільшується вплив речовини на перебіг асептичного набряку, що підтверджується даними табл. 3 (гексаметиленімінопохідне IVв (16,0%), піперидинопохідне IVб (26,3) та піролідинопохідне IVa (29,8)). Наявність атома кисню в морфоліновому фрагменті (IVг, 35,9%) майже в 1,5 рази збільшила протизапальну активність по відношенню до піперидинопохідного IVб (26,3%).

Підбиваючи підсумок проведених досліджень, можна з упевненістю сказати, що пошук діуретиків, аналгетиків та протизапальних засобів серед

похідних ксантину є досить перспективним напрямком сучасної фармації.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені доступні лабораторні методики синтезу 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(3'-метилфеноксипропіл)ксантинів.

2. Вивчені біологічні властивості синтезованих сполук, у результаті чого встановлено, що отримані сполуки є помірно- чи малотоксичними та виявляють виражену діуретичну, аналгетичну та протизапальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 144 с.
3. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекоменд. / Ф.П.Тринус, В.М.Клебанов, Н.А.Мохарт. — К.: Здоров'я, 1974. — 27 с.
4. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51, №6. — С. 659-663.
5. Романенко М.И., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2005. — №3. — С. 172-175.
6. Романенко М.И., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2006. — №3. — С. 147-151.
7. Benowitz N. Clinical pharmacology of caffeine // Ann. Rev. Med. — 1990. — Vol. 41. — P. 277.
8. Luo Yan, Muller C.E. // J. Med. Chem. — 2004. — Vol. 47 (10). — P.1031-1043.
9. Nieri P., Martinoti E., Calderone V., Breshi M.K. // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 134. — P. 745-752.
10. Pat. 99/54331 WO, Int. Cl. C 07 D 473/06, A 61 K 31/52. Novel assymmetrically substituted xanthine-derivatives, method for producing them and their use as medicaments with an adenosine-antagonistic effect / S.Blech, A.Carter, W.Gaida et al. — Заявл.: 16.04.1998. Оpubл.: 28.10.1999.
11. Pat. 6 608 069 B1 US Int. Cl.⁷ A 61 K 31/522, C 07 D 473/06, C 07 D 473/22, A 61 P 17/06, A 61 P 11/06. Phenyl xanthine Derivatives / S.M.Daluge, M.T.Martin, M.H.Osterhout. — Заявл.: 09.02.2001. Оpubл.: 19.08.2003.
12. Pat. 5 714 494 US Int. Cl.⁴ A 61 K 31/52, C 07 D 473/06. Xanthines in the 7th position with a benzyl acetic acid moiety / R.Connell, S.Goldmann, U.Muller et al. — Заявл.: 25.09.1995. Оpubл.: 03.02.1998.
13. Pat US. Appl. 2002/0103211 A1 Int. Cl.⁷ A 61 K 31/522, A 61 K 31/675. Tricyclic fused xantine compounds and their uses / B.Gong, P.Klein, M.Coon. — Заявл.: 29.11.2000. Оpubл.: 01.08.2002.
14. Pat. 6 214 992 (B1) US Int. Cl.⁷ C 07 D 473/04, A 61 K 31/52. Use of theophylline derivatives for the treatment and prophylaxis of state of shock, novel xanthine compounds and processes for their preparation / U.Gebert, E.Wolf, E.Defossa et al. — Заявл.: 04.06.1997. Оpubл.: 10.04.2001.
15. Sugino H., Shimada H., Tsuchimoto K. // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 87. — P. 134-142.

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-АМИНО-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(3'-МЕТИЛФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

А.С.Шкода, Н.И.Романенко, И.Б.Самура, Б.А.Самура, А.Ю.Сапронова

Разработаны препаративные методы синтеза не описанных ранее 8-аминозамещенных 7-β-гидрокси-γ-(3'-метилфенокси)пропил-3-метилксантина. Для синтезированных соединений изучена острая токсичность, диуретическая, анальгетическая и противовоспалительная активность.

UDC 547.857.4:547.293

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-AMINOSUBSTITUTED OF 7-β-HYDROXY-γ-(3'-METHYLPHENOXYPROPYL)-3-METHYLXANTHINE

A.S.Shkoda, N.I.Romanenko, I.B.Samura, B.A.Samura, A.Yu.Sapronova

The preparative methods of synthesis of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(3'-methylphenoxypropyl)-3-methylxanthine previously unknown have been developed. The acute toxicity, diuretic, analgesic and anti-inflammatory activity have been studied for the compounds synthesized.