

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КОРНІЄНКО Валентина Іванівна

УДК 615.212:615.276:547.857.4

**ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 7,8-ДИ-, 1,7,8-
ТРИЗАМЩЕНИХ КСАНТИНУ ТА АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ
3,7-ДИ- І 1,3,7-ТРИМЕТИЛІМІДАЗО[1,2-f]КСАНТИНІЛ-
8-ОЦТОВОЇ І ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТ**

14.03.05 – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології та токсикології Харківської державної зооветеринарної академії Міністерства аграрної політики України

Науковий керівник: – Заслужений діяч науки і техніки України,
Заслужений професор НФаУ,
доктор фармацевтичних наук, професор
Самура Борис Андрійович
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри фармакотерапії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Риженко Ірина Михайлівна,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фармакології

доктор медичних наук, професор
Заморський Ігор Іванович
Буковинський державний медичний університет,
завідувач кафедри фармакології

Захист відбудеться « ____ » _____ 2010 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 Національного фармацевтичного університету за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2010 р

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук,
професор

Л.М. Малоштан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. У першому десятиріччі XXI століття у всьому світі і в Україні залишається важливою проблема сучасної медицини – зростання кількості захворювань серцево-судинної системи, в тому числі гіпертонічна хвороба, серцева недостатність. Частота серцево-судинних захворювань, тривала втрата працездатності визначає велике соціальне і медичне значення створення лікарських препаратів, впливаючих на покращення діяльності серцево-судинної системи. Однією із патогенетичних ланок формування цих захворювань є збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) (Глезер Г.А., 1993, Bath P.M., 2004; Castrop H., 2008].

Сучасна фармакотерапія цих захворювань поряд з застосуванням периферичних вазодилаторів, симпатолітиків, антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ включає використання і діуретиків (Глезер Г.А., 1996; Дерев'янченко Л.І., 2008; Машковський М.Д., 2008; Ates N. 2004; J.Salcedo, M.J.Kern, 2009).

На сьогодні в практичній медицині використовують великий арсенал діуретичних засобів, серед яких найбільш ефективні – петльові діуретики, тіазиди та тіазидоподібні діуретики, інгібітори карбоангідрази, калійзберігаючі та похідні ксантинів. Проте, поряд з терапевтичним ефектом, діуретичні препарати можуть проявляти побічні ефекти: гіпокаліємію, гіперурикемію, метаболічний алкалоз, тромбоцитопенію, алергічні реакції та інші (Штриголь С.Ю., 2003; Вишковський Г.Л., 2004; Машковський М.Д., 2008; Дроговоз С.М., 2010). На відміну від інших діуретиків, похідні ксантину покращують фільтраційну функцію нирок і не викликають порушень електролітного балансу (Штриголь С.Ю., 2007).

Відомо, що ксантини впливають на аденозинові рецептори мембран клітин і приймають участь у фізіологічних молекулярних процесах організму людини (Fukuda M.et al., 2009; S.Ferre, et al., 2008). В теперішній час суттєвий інтерес представляють похідні 3-метилксантину, яким приділяється увага подальшого синтезу нових заміщених та конденсованих похідних 3-метилксантину (Прийменко Б.А. та ін., 2004; Романеко М.І. та ін., 2005; Кіреєв І.В., 2009) з метою пошуку більш ефективних менш безпечних біологічно активних речовин.

Для пошуку сечогінних речовин, які покращують функцію нирок, заслуговують уваги похідні 3-метилксантину, значна кількість яких використовується в науковій та клінічній медицині при проведенні раціональної фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Тому, дослідження фармакологічної активності вперше синтезованих органічних сполук похідних 3-метилксантину, має велике теоретичне і практичне значення.

В зв'язку з цим проблема створення вискоефективних препаратів, що виявляють регулюючий вплив на функцію нирок, є актуальною і потребує подальшого розв'язання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в межах науково-дослідних програм Харківської державної зооветеринарної академії, Запорізького державного медичного університету та Національного фармацевтичного університету (фармакологічне дослідження

біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці (номер державної реєстрації 0103 U 000478).

Мета дослідження. Вивчення залежності фармакологічної активності від хімічної структури вперше синтезованих похідних 3-метилксантину і відбір найбільш перспективних речовин для подальшого дослідження ефективних і малотоксичних речовин, які виявляють регулюючий вплив на функцію нервової системи і діяльність нирок.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі завдання:

1. Провести комп'ютерний прогноз ймовірних видів фармакологічної активності похідних 3-метилксантину.
2. Провести дослідження гострої токсичності.
3. На підставі результатів комп'ютерного прогнозу провести дослідження депримуєчої, психостимулювальної, антигіпоксичної активності.
4. Провести дослідження анальгетичної, протизапальної активності.
5. Провести дослідження діуретичної активності.
6. Провести аналіз залежності фармакологічної активності від хімічної структури досліджуваних похідних 3-метилксантину і відібрати найбільш активні сполуки для доклінічного вивчення.
7. Дослідити специфічну активність відібраної фармакологічної речовини.

Об'єкт дослідження – 60 вперше синтезованих 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину (спол.1-17), амонієвих солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол.18-29), амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 30-46) і амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 47-60).

Предмет дослідження – гостра токсичність, функціональний стан, депримуєча, збуджувальна, антигіпоксична, анальгетична, протизапальна і діуретична активності.

Методи дослідження: токсикологічні, фізіологічні (екскреторна, іонорегулювальна, фільтраційна функції нирок за умов водного та сольового навантаження), фармакологічні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведений комп'ютерний прогноз ймовірних видів фармакологічної активності за допомогою комплексу програм PASS і ОРАКУЛ. В дослідках на лабораторних тваринах вивчена залежність фармакологічної активності від хімічної структури похідних 3-метилксантину. Відібрані найбільш активні сполуки, які мають виражену діуретичну, анальгетичну, протизапальну активності. Встановлені деякі закономірності залежності фармакологічної активності від хімічної структури досліджуваних сполук. Проведено доклінічне вивчення нової речовини пімідоксану, який проявляє виражений діуретичний ефект.

Вперше доведено, що синтезовані похідні 3-метилксантину проявляють депримуєчу та збуджувальну дію, а також володіють анальгетичними, протизапальними і діуретичними властивостями. Для доклінічного дослідження ві-

дібрана піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (умовна назва пімідоксан), яка виявила виражену діуретичну активність.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень встановлені деякі закономірності залежності фармакологічної активності від хімічної структури в ряду похідних 3-метилксантину.

Результати вивчення специфічної діуретичної активності будуть використані при подальшому дослідженні безпечності і складання нормативно-технічної документації на новий фармакологічний засіб.

Матеріали досліджень впроваджені в науково-педагогічний процес ВНЗ III та IV рівня акредитації: кафедри фармакології і токсикології Харківської державної зооветеринарної академії, кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету та кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок автора. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації, сформульована мета та визначені методичні підходи дослідження, вибрано об'єкти та методи дослідження відповідно яким виконано всі експериментальні дослідження, проведена статистична обробка, науковий аналіз і узагальнення результатів експериментальних досліджень, сформульовані головні положення та висновки, здійснено написання та оформлення дисертації. При виконанні та друкованні результатів роботи не використовувались ідеї і результати досліджень співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи докладався на Всеукраїнському конгресі "Сьогодення та майбутнє фармації" (Харків, 2008), XXV, XXVI, XXVII науково-практичних конференціях з міжнародною участю "Ліки-людині, сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів" (Харків, 2008; 2009; 2010), "Молодь – медицині майбутнього" (Одеса, 2009).

Апробацію роботи проведено на спільному засіданні кафедр фармакології і токсикології, епізитології, акушерства, хірургії, внутрішніх хвороб, ветеринарної експертизи, мікробіології, хімії і біологічної хімії Харківської державної зооветеринарної академії (протокол засідання № 1 від 8 лютого 2010 р.).

Публікації. Результати дисертації викладено у 13 наукових публікаціях, з них 8 статей в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України для опублікування результатів дисертаційних досліджень з напрямку «Фармація», 5 тез доповідей та подано заявку для одержання патенту на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 184 сторінці машинопису, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, переліку використаних джерел, який містить 236 джерел, (103 вітчизняних, 133 зарубіжних). Робота ілюстрована 33 рисунками, 50 таблицями.

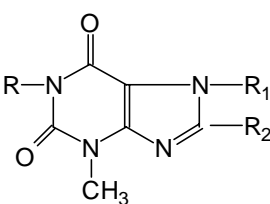
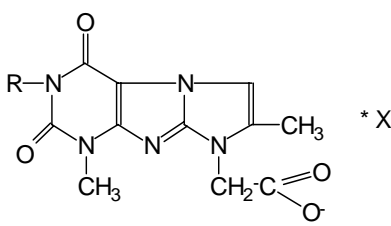
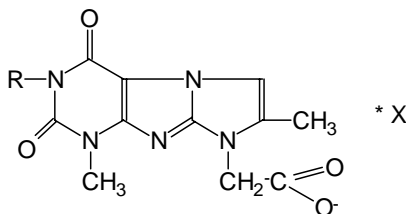
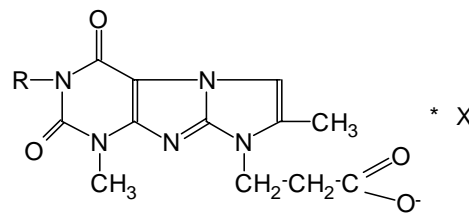
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Вступ. Обґрунтовується вибір теми та її актуальність, формулюються завдання досліджень, визначаються наукова новизна та практичне значення.

Огляд літератури Узагальнено сучасні дані про фармакологічну активність і клінічне застосування лікарських препаратів похідних 3-метилксантину. Проаналізовано клінічне застосування та фармакологічні властивості лікарських препаратів ксантинового ряду та основні напрямки створення нових синтезованих 3-метилксантину.

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження були проведені на 2840 нелінійних білих щурах масою 125-190 г та 540 білих мишах масою 18-24 г. До початку експериментів та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21°C), в окремих обмінних клітках з вільним доступом до питної води та їжі. За 4-5 днів до початку експерименту тварин переводили на постійний режим харчування (щурам давали тільки зерно пшениці), доступ до води не обмежували.

Об'єктом дослідження були 60 нових вперше синтезованих похідних 3-метилксантину:

Структура 1 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених-3-метилксантину	Структура 2 Амонієві солі 1,7-дізаміщених 3-метилксантиніл- 8-тіоцтової кислоти
	
Сполуки 1-17	Сполуки 18-29
Структура 3 Амонієві солі 3-заміщених 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти	Структура 4 Амонієві солі 3-заміщених 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти
	
Сполуки 30-46	Сполуки 47-60

Органічні сполуки були синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І.

Дані речовини представляють собою білі порошки, без запаху, гіркої смаку, розчинні у ДМСО, ДМФА, розчинні та трудно розчинні у воді.

Дію досліджуваних речовин порівнювали з лікарськими препаратами аміназином, кофеїн-бензоатом натрію, метамізолом натрію, ацетилсаліциловою кислотою, диклофенаком натрію, гіпотіазидом, мілдронатом, мексидолом.

Фармакологічний скринінг проведено згідно методичним рекомендаціям «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (О.В.Стефанов, 2001), «Елементи експериментальної фармакології» (Л.Н.Сернов, В.В.Гацура, 2000).

Вивчення загальної дії і гострої токсичності досліджуваних похідних 3-метилксантину проведено на нелінійних білих мишах обох статей масою 18-24 г по п'ять тварин у серії. Досліджувані похідні 3-метилксантину у вигляді тонкодисперсної водної суспензії стабілізованої твіном-80 об'ємом не більше 1 мл вводили одноразово внутрішньоочередно. ЛД₅₀ вираховували по методу Кьорбера (Л.Н.Сернов, В.В.Гацура, 2000).

Вивчення нейротропної активності проведено за тестом впливу похідних 3-метилксантину на тривалість тіопенталового сну у щурів. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочередно в дозі 0,01 від ЛД₅₀. Через 30 хвилин щурам внутрішньоочередно вводили тіопентал-натрій, в дозі 30 мг/кг. Про тривалість медикаментозного сну судили за часом, протягом якого тварини знаходилися в бічному положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перевертання (Л.Н.Сернов, В.В.Гацура, 2000).

Оцінку впливу похідних 3-метилксантину на поріг емоційного реагування проводили за методикою вимірювання при електробольовому подразненні та на моделі стрижня, що обертається (К.С.Раєвський, 1976).

Визначення витривалості проводили по тесту вимушеного плавання білих щурів з додатковим вантажем (10% от маси тіла) до повної неможливості утримання на поверхні води та реєстрацією часу плавання за допомогою секундоміра (Л.Н.Сернов, В.В.Гацура, 2000).

Дослідження антигіпоксичної активності похідних 3-метилксантину проведено на щурах при гіпоксії з гіперкапнією (в замкнутому просторі). Досліджувані речовини вводили внутрішньоочередно у дозі 0,01 від ЛД₅₀ за 30 хвилин до початку експерименту (Л.Н.Сернов, В.В.Гацура, 2000).

Анальгетичну активність досліджуваних речовин визначали на моделі "оцтових корчів" на білих щурах. Корчі викликали внутрішньоочередним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Зменшення кількості корчів у тварин, яким вводили досліджувані речовини, в порівнянні з контрольною групою, служило показником анальгетичної активності досліджуваних сполук (М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, 2001).

Антиексудативну дію досліджуваних речовин проводили на моделі гострого запального набряку на 340 білих нелінійних щурах, викликаного субплантарним введенням в задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну. (М.А.Мохорт, 2001).

Вплив на діяльність нирок досліджуваних речовин проводили білих щурах-самцях, вміст креатиніну визначали за методом Фоліна, кількість електролітів, що виділилися, реєстрували методом полум'яної фотометрії на полум'яному фотометрі ПАЖ-2 за методом Є.Б.Берхіна, 1977.

Дослідження впливу відібраної фармакологічної речовини (пімідоксану) на діурез в субхронічному експерименті було вивчено в дослідах на 30 нелінійних білих щурах-самцях. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково щодня, протягом 14 днів. На 15-й день визначали об'єм внутрішньосудинної рідини за синім Евансом (Т-1824). У плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії (Є.Б.Берхін, 1977).

Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові, сироватка крові. Оцінку екскреторної функції нирок проводили за показниками діурезу, концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води. Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та його концентрації в сечі.

З метою встановлення деяких сторін механізму діуретичної дії пімідоксану вивчено його вплив на рівень простагландинів ПГЕ₂. Концентрацію ПГЕ₂ в плазмі щурів із водним та сольовим навантаженням (0,45% розчину натрію хлориду) в кількості 3% від маси тіла. Дослідження проводили згідно інструкції радіоімунологічним методом по методиці і на реагентах фірми "Clinical Assayer" (США). Екстракцію ПГЕ₂ із плазми крові проводили по методу (В.В. Jaffe, 1973).

Визначення вмісту калікреїногену (прекалікреїну) і калікреїну визначали методом Т.С.Пасхіної і А.В.Кринської (1976).

Дослідження можливої пошкоджувальної дії відібраної речовини «Пімідоксан» на слизову оболонку шлунку та дванадцятипалої кишки вивчали на білих нелінійних щурах за методом Е. Marazzi-Uberti (1961).

Усі дослідження на тваринах проводили згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей (м. Страстбург, 1985) та національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Одержані результати обчислювали з використанням комп'ютерної обробки даних за програмою «Microsoft Excel 2003» та за допомогою методів варіаційної статистики. При порівнянні результатів між двома групами використовували параметричний критерій t Ст'юдента для виборок з нерівними дисперсіями. Зміни вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Першим етапом дослідження був проведений комп'ютерний прогноз ймовірних видів біологічної активності 60 вперше синтезованих 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину (спол.1-17), амонієвих солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол.18-29), амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 30-46) і амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8 пропіонової кислоти (спол. 47-60) проведеного за допомогою комплексу програм PASS та ОРАКУЛ. На підставі результатів комп'ютерного прогнозу вважали доцільним провести фармакологічний скринінг похідних 3-метилксантину за наступними видами фармакологічної

активності: депримууючої та психостимулюючої дії, анальгетичної, протизапальної, антигіпоксичної та діуретичної з метою відбору найбільш активних фармакологічних речовин для доклінічного вивчення специфічної активності та безпечності.

Наступним етапом дослідження було вивчення гострої токсичності. Встановлено, що LD_{50} 7,8-дизаміщених 3-метилксантину (спол. 1-4) знаходиться в інтервалі від 170 до 3490 мг/кг. Найбільш токсичною ($LD_{50}=170$ мг/кг) виявилася сполука 4 – 3-метил-7-*n*-хлорбензил-8-N-піперазиноксантин. Заміщення в 7-му положенні – хлорбензильного радикалу (спол. 4) на *n*-метилбензильний (спол. 1) призводить до зменшення токсичності в 1,94 раза. При заміні у 8-му положенні піперазинового (спол. 4) радикалу на N,N'-метилпіперазиновий замісник сприяє зменшенню токсичності в 10,3 раза.

LD_{50} більшості амонієвих солей 7-фторбензилзаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 18-21) була в межах від 1600 до 2550 мг/кг. Заміщення фторбензильного (спол. 18) радикалу на ацетилметильний (спол. 22-28) фрагмент приводить до зменшення їх токсичності, LD_{50} була в інтервалі від 2650 до 5000 мг/кг.

Найбільш токсичною ($LD_{50}=67,5$ мг/кг) була піперидинова сіль 1-*n*-метилбензил-7-метил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 29), яка має у 1-му положенні *n*-метилбензильний радикал, а у 7-му – метильний замісники. Заміщення в 1-му положенні *n*-метилбензильного радикалу на атом гідрогену, а в 7-му метильного (спол. 29) замісника на фторбензильний (спол. 18) радикали, приводить до зменшення гострої токсичності в 5 раз.

Гостра токсичність заміщених 3,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8)-оцтової кислоти (спол. 30-40) знаходиться в діапазоні від 1625 до 5000 мг/кг.

Токсичність заміщених 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*] ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 41-46) знаходилась в межах від 720 до 4000 мг/кг. Найменш токсичною ($LD_{50}=4000$ мг/кг) була діетиламінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8 оцтової кислоти (спол. 43). Заміна амонійної солі (спол. 43) на 4'-метилпіперидинову (спол. 46), піперидинову (спол. 42) та морфолінову (спол. 44) солі призводить до збільшення токсичності, причому найбільша токсичність притаманна метилморфоліновим солям.

Серед амонієвих солей 3,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 47-60) LD_{50} знаходилась в діапазоні від 450 до 5000 мг/кг. Найбільш токсичною ($LD_{50}=450$ мг/кг) була метиламінова сіль 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 49). Введення в 1-е положення молекули 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти третього метильного радикалу призводить до утворення похідних 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 56-60), LD_{50} їх була в межах від 700 до 4390 мг/кг. Найменш токсичними були моноетаноламінова (спол. 60) і діетиламінова (спол. 58) солі.

У відповідності з класифікацією (К.К.Сидоров, 1973) серед досліджених 60-ти сполук в ряду похідних 3-метилксантину 1 сполука відносяться до помірно токсичних, 6 – є малотоксичними, 28 – являються практично нетоксичними і 25 – є відносно безпечними речовинами.

Аналіз впливу похідних 3-метилксантину на тривалість барбітурового сну показує, що серед 7,8-дизаміщених-3-метилксантину (спол. 1-4) виражена пролонгація тіопентал-натрієвого сну спостерігалась у сполуки 1, яка в дозі 3,3 мг/кг визивала збільшення тривалості тіопентал-натрієвого сну на 123,1%. Заміщення піперазинового (спол. 1) радикалу у 8-му положенні молекули 7,8-дизаміщених-3-метилксантину на N,N'-метилпіперазиновий (спол. 2, 3) замісники приводить до збудження ЦНС.

В ряду 1,7,8-тризаміщених-3-метилксантину (спол. 5-17) сполука 10 в дозі 15,9 мг/кг збільшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 37,6%. Введення у 8-е положення молекули 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-заміщених-3-метилксантину *n*-хлорбензилтіольного (спол. 15) замісника приводить до виявлення найбільш вираженого (61,2%; $p < 0,01$) збудження ЦНС. Заміщення у 8-му положенні молекули 1,7,8-тризаміщених-3-метилксантину *n*-хлорбензилтіольного (спол. 15) радикалу на N,N'-гідроксіетилпіперазиновий (спол. 5), N,N'-етилпіперазиновий (спол. 8) і *n*-хлорбензоїлметилтіольний (спол. 9) замісники приводять до менш вираженого проявлення антагонізму до депримууючої дії тіопентал-натрію.

Серед 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 18-29) найбільший синергізм до дії барбітуратів виявила амонійна моноетанолова сіль 7-фторбензил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 21), яка збільшувала тривалість дії барбітуратів на 23,1%. Заміна моноетанолової солі (спол. 21) на моноетаноламінову (спол. 22) і гексаметиленамінову (спол. 23) амонійні солі призвела до зменшення депримууючої дії цих речовин.

Виражений психостимулювальний ефект проявила морфолінова сіль 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 39), яка зменшила тривалість наркотичного сну на 47,5%. Заміна морфолінової солі (спол. 39) на етилендіамінову (спол. 30), метиламінову (спол. 33) та піперидинову (спол. 40) солі призводить до зменшення збудження ЦНС.

Сполука 44, в ряду 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 41-46) яка в дозі 7,2 мг/кг зменшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну у тварин на 51,6% ($p < 0,05$).

Найбільш виражену збуджувальну активність виявила моноетаноламінова сіль 3,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 55), яка сприяла зменшенню тривалості тіопентал-натрієвого сну на 57,1%.

Виражене підвищення порога агресивності на 37,3% викликала сполука 10. Заміщення у 8-му положенні молекули 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-бензоїлметилтіо-3-метилксантину бензоїлметилтіольного радикалу (спол. 10) на метиловий ефір тіооцтової кислоти (спол. 14) зменшує поріг агресивності.

Сполука 15 має у 8-му положенні *n*-хлорбензилтіольний радикал знижувала поріг агресивності на 52,2%. Збуджувальна активність на ЦНС амонієвих солей заміщених 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 47-60) знаходилась в інтервалі від 37,3% до 43,5% ($p < 0,05$).

Виражену депримууючу дію виявив 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-бензоїлметилтіо-3-метилксантин, який викликав підвищення порогу писків у щурів на 53,7%.

Для подальшого вивчення впливу похідних ксантину на ЦНС була використана методика обертового стрижня. Встановлено, що сполуки 1, 4, 10, 14 викликають зменшення від 15,8% до 47,3%, а сполуки 2, 3, 15, 30, 39, 42, 47, 48 і 54 збільшують час знаходження мишей на стрижні, що обертається в діапазоні від 8,9% до 49,3%.

Дослідження впливу похідних 3-метилксантину на фізичну витривалість показали, що сполуки 1, 4, 10 і 14 зменшують тривалість вимушеного плавання щурів в межах від 11,9% до 33,5%. Сполуки 2, 3, 14, 15, 67 і 76 збільшують тривалість плавання на 17,9-55%, але поступаються дії мілдронату.

Таким чином, сполука 10 володіє депримуючою активністю, яка поступається нейролептичній дії аміназину, а сполука 15 перевищує збуджувальний ефект кофеїну на 4,6% та підвищує фізичну витривалість у тесті плаванні.

При гіпоксії з гіперкапнію найбільшу антигіпоксичну активність виявила сполука 57, яка збільшувала тривалість життя в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 46%. На підставі отриманих результатів можна висловити гіпотезу, що сполука 57 здатна регулювати енергетичні потоки у дихальному ланцюзі мітохондрій і досягати значного зменшення витрат АТФ при одночасному збільшенні швидкості окислення сполуки 57, що сприяє покращенню функції клітин і збільшує тривалість життя щурів (С.В.Копцов, 2002).

Вивчення анальгетичної активності похідних 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину показує, що виражену анальгетичну активність виявила 7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпіперазино-3-метилксантину (спол. 2), яка у дозі 17,5 мг/кг викликала зменшення кількості оцтових корчів на 46%. Заміна у 7-у положенні молекули 3-метилксантину *n*-хлорбензильного (спол. 2) замісника на *n*-метилбензильний (спол. 1), бензильний (спол. 3), а у 8-му – *N,N'*-метилпіперазинового на піперазиновий (спол. 1, 4) радикали призводить до зменшення анальгетичної активності.

Знеболювальну дію виявила сполука 9 – 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-*n*-хлорбензилметилтіо-3-метилксантину, яка зменшує кількість оцтових корчів на 39,9% ($p < 0,05$). Заміна у 8-у положенні молекули 3-метилксантину *n*-хлорбензилметилтіольного (спол. 9) радикалу на амід тіооцтової кислоти (спол. 13), бензоїлметилтіольний (спол. 10) і *n*-хлорбензилтіольний (спол. 17) замісники, зменшує антиноціцептивну активність досліджених сполук.

Виражену анальгетичну дію (42,6%) справляла гексаметиленамінова сіль 7-ацетилметилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 23). Заміна гексаметиленамінової солі у молекулі 7-ацетилметилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 23) на піролідінову (спол. 24), діетиламінову (спол. 25) і етаноламінову (спол. 26) солі призводила до зниження анальгетичної активності.

Анальгетичну активність (39,7%) виявила моноетаноламінова сіль 1-метилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 38). Заміна амонійної моноетаноламінової солі на 4'-метилпіперидинову (спол. 34) і піперидинову (спол. 40) солі призводить до зменшення знеболюючого ефекту. Виражену знеболюючу дію (46,5%) виявила сполука 44.

Найбільш виражену анальгетичну дію виявила сполука 50, яка зменшувала кількість оцтових корчів на 47,9%. Анальгетичну активність дослі-

джених амонійних солей цього ряду можна розташувати у наступному порядку: *N*-бензил-*N*-β-гідроксіетиламінова (спол. 50) > 4'-метилпіперидинова (спол. 56) > моноетаноламінова (спол. 60) > морфолінова (спол. 59) > піперидинова (спол. 57) > диетиламінова (спол. 58) амонійні солі.

Найбільш виражену протизапальну активність виявив – 7-*n*-хлорбензил-8-*N,N'*-метилпіперазино-3-метилксантин (спол. 2), який зменшував розвиток експериментального набряку лапки у щурів на 45,2%. Заміна у 7-му положенні молекули 3-метилксантину *n*-хлоробензильного (спол. 2) на *n*-метилбензильний (спол. 1) бензильний (спол. 3), а у 8-му – *N,N'*-метилпіперазино-вого (спол. 2) на піперазиновий (спол. 1, 4) радикалів призводить до зменшення протизапальної активності.

Серед 1,7,8-тризаміщених-3-метилксантину (спол. 5-17) виражену антиексудативну дію виявила сполука 9 – 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-*n*-хлорбензилметилтіо-3-метилксантин, яка зменшує на 44,2% ексудативну дію.

Протизапальну активність виявила піперидинова сіль 7-фторбензилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 18), яка викликала зменшення розвитку набряку лапки у щурів на 31,7%.

Виражену протизапальну активність виявили більшість амонійних солей 7-ацетилметилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 22-28). Сполука викликала пригнічення карагенінового набряку лапки у щурів на 44,1%. Заміна амонійної гексаметиленамінової солі молекули 7-ацетилметилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 23) на моноетаноламінову (спол. 22), піперидинову (спол. 27) солі призводила до зменшення активності. Виражену антиноціцептивну дію (46,5%) виявила сполука 44.

Серед амонійних солей 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*] ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 47-60) протизапальну активність виявили сполуки 50 і 51, які у дозі 26 мг/кг і 32,5 мг/кг викликали пригнічення розвитку флогогенного набряку лапки у щурів на 44,6% і 41,1%, відповідно. Заміна у молекулі заміщених імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти амонійної *N*-бензил-*N*-β-гідроксіетиламінової (спол. 50) солі на *N,N*-ді(β-гідроксіетил)амінову (спол. 51), метиламінову (спол. 49), етилендіамінову (спол. 48), діетиламінову (спол. 52), метилпіперадинову (спол. 47) і моноетаноламінову (спол. 60) солі призводить до зменшення протизапальної активності в 2,5 раз.

Виражену діуретичну активність проявив 3-метил-7-*n*-хлорбензил-8-*N,N'*-метилпіперазиноксантин (спол. 2), який збільшує водний діурез на 85%. Заміна у 7-у положенні *n*-хлорбензильного радикалу (спол. 2) на *n*-метилбензильний (спол. 1) призводить до зменшення діуретичної активності у 2,74 раза. Діуретичну активність виявила сполука 9 – 1-*n*-метилбензил-8-*n*-хлорбензоїл-метилтіотеобромін, яка викликала збільшення діурезу на 63,4%. Заміна у 8-у положенні хлорбензоїлметилтіолового радикалу (спол. 9) на *N'*-метилпіперазиновий (спол. 5) замісник призводить до зменшення діуретичної активності. Введення у 8-е положення метилового ефіру тіооцтової кислоти (спол. 14) призводить до втрати діуретичних властивостей (див. рис. 1).

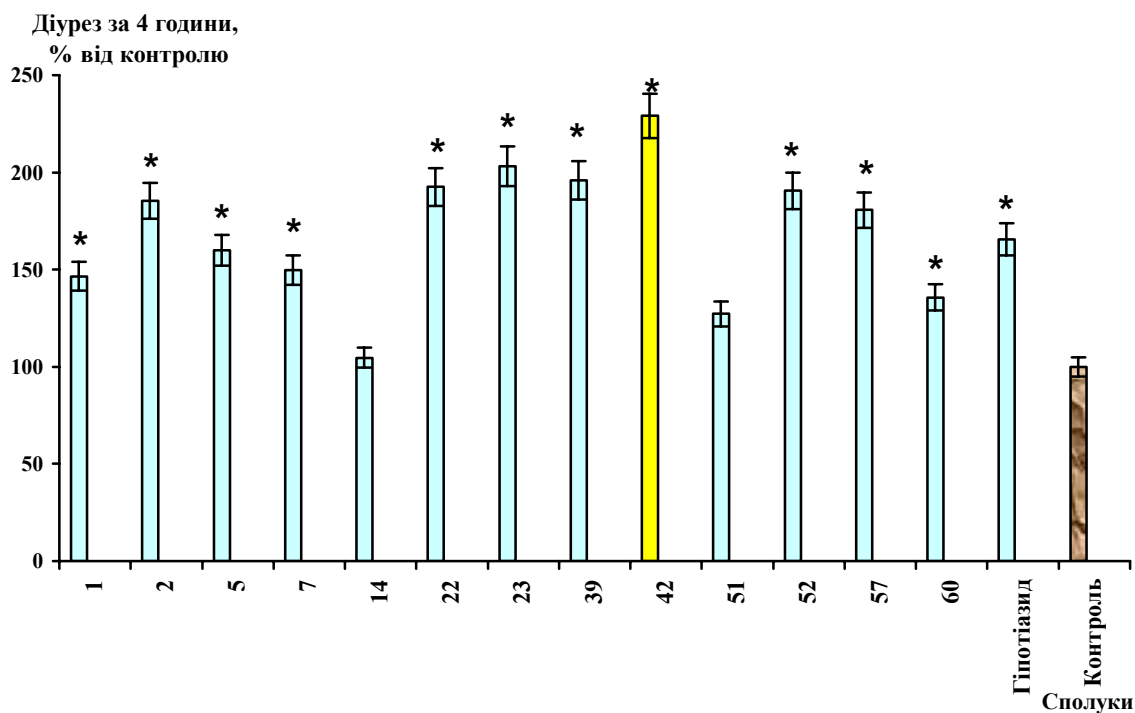


Рис. 1. Діуретична активність похідних 3-метилксантину

Серед амонійних солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол. 18-29) показав, що більшість речовин збільшують діурез в межах від 17% до 103,1%. Виражену діуретичну активність виявили гексаметиленамінова (спол. 23) і моноетаноламінова (спол. 22) солі 7-ацетилметил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти які в дозі 28,1 та 50 мг/кг збільшують водний діурез на 103,1 і 92,5% ($p < 0,01$), відповідно.

Більшість амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 30-41) збільшують кількість сечі в інтервалі від 43,8 до 95,9%. Виражену діуретичну активність виявила сполука 39 – морфолінова сіль 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, яка в дозі 40,5 мг/кг збільшує водний діурез на 95,9%.

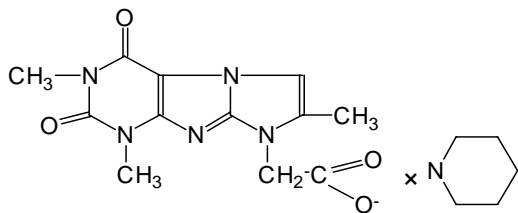
Найбільшу діуретичну активність серед амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти проявила сполука 42, яка в дозі 35 мг/кг збільшила виділення сечі на 128,2%, та перевищила дію препарату порівняння гіпотіазиду на 62,6%.

Амонійні солі 3,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 47-55) збільшують кількість виділюваної сечі в інтервалі від 27,2% до 97,3% ($p < 0,05$). Виражену діуретичну активність мають N,N-дигідроксietиламінова (спол. 51) і диетиламінова солі (спол. 52), 3,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, які у дозі 26 і 50 мг/кг збільшують водний діурез на 97,3 і 90,5% ($p < 0,01$), відповідно.

Похідні 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 56-60) збільшують водний діурез в межах від 35,7 до 80,6% ($p < 0,05$). Виражений сечогінний ефект виявила піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8 пропіонової кислоти (спол. 57), яка у дозі 26,5 мг/кг збіль-

шувала екскрецію сечі на 80,6% ($p < 0,01$).

Аналіз результатів фармакологічного скринінгу для подальшого дослідження виявив сполуку 42 – піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]-ксантиніл-8-оцтової кислоти (умовна назва пімідоксан), яка перевищує дію гіпотіазиду в 1,95 раза. Структурна формула пімідоксану:



ЛД₅₀ пімідоксану при внутрішньоочереному введенні = 3600 мг/кг.

Встановлено, що пімідоксан в дозах 9, 18, 27, 36, 45 і 54 мг/кг збільшує виділення сечі за 4 години в межах від 46,5% до 145,7% (див. табл. 1).

Таблиця 1

Дія пімідоксану і гіпотіазиду на водний діурез у щурів (n=7)

Препарати	Доза мг/кг	Діурез			
		2 години		4 години	
		(M±m) в мл	% до контролю	(M±m) в мл	% до контролю
Контроль	–	1,38±0,12	100	2,84±0,12	100
Пімідоксан	9,0	1,86±0,11*	134,8	4,16±0,08*	146,5
Пімідоксан	18,0	2,59±0,14**	187,7	5,49±0,13**	193,3
Пімідоксан	27,0	2,96±0,17**	214,5	6,26±0,28**	220,4
Пімідоксан	36,0	3,25±0,21**	235,5	6,98±0,37**	245,7
Пімідоксан	45,0	3,05±0,21**	221,0	6,46±0,37**	227,5
Пімідоксан	54,0	2,44±0,26**	176,8	5,28±0,31**	185,9
Гіпотіазид	25,0	2,23±0,17*	161,6	4,87±0,16**	171,5

Примітки: * і ** - достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно, в порівнянні з контролем.

На підставі проведених досліджень вирахована ЕД₅₀, для пімідоксану, яка дорівнює 39 мг/кг. Гіпотіазид в дозі 25 мг/кг збільшує водяний діурез за 4 години на 71,5%. Пімідоксан, в дозі 39 мг/кг, суттєво не впливає на процеси спраги у щурів, а спонтанний діурез збільшився на 152,2% (рис.2) у порівнянні з контролем. Під впливом пімідоксану збільшилась екскреція креатиніну на 18,5%, що засвідчує про покращення фільтраційної функції нирок (Глезер Г.А., 1993). Пімідоксан збільшує виведення натрію на 42,3% і калію на 5,1% в порівнянні з контролем.

Під впливом гіпотіазиду, процеси спраги у щурів збільшились на 9,3%, спонтанний діурез підвищився на 70%, а екскреція креатиніну збільшилась на 7,4% у порівнянні з контролем.

Таким чином, пімідоксан збільшує спонтанний діурез за рахунок покращення фільтраційної функції нирок і підвищення екскреції натрію (Глезер Г.А., 1993). За сечогінним ефектом пімідоксан перевищує дію гіпотіазиду на

82,2%. Перевагою пімідоксану перед гіпотіазидом є його менша калійуретична активність.

Спонтанний діурез, мл

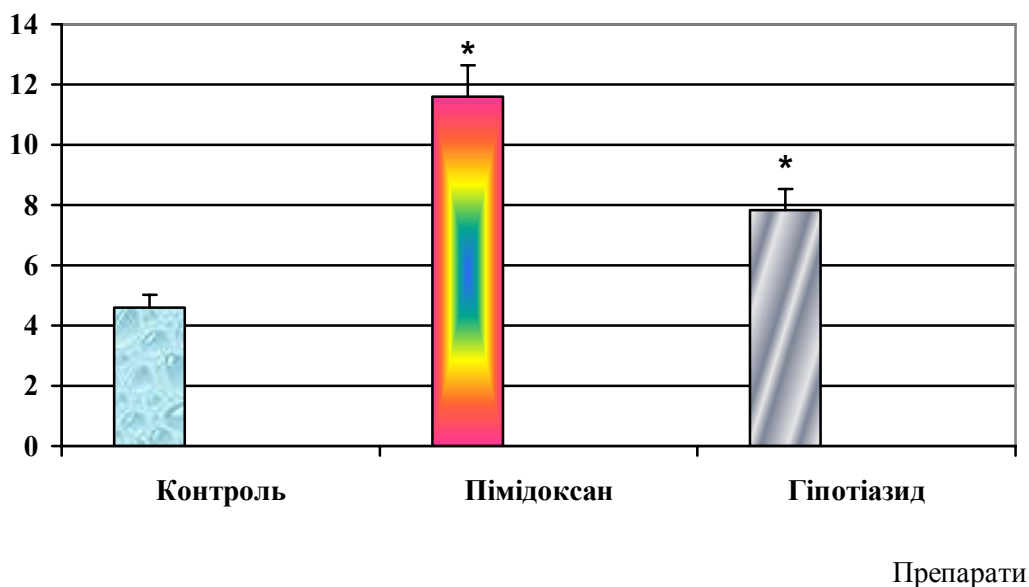


Рис. 2. Вплив пімідоксану і гіпотіазиду на спонтанний діурез у щурів

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з контролем.

При водному навантаженні пімідоксан в дозі 39 мг/кг викликає у щурів збільшення водного діурезу на 155,6%, що на 88,9% більше сечогінного ефекту гіпотіазиду. Натрійуретичний ефект пімідоксану також перевищує дію гіпотіазиду на 14,6%. Позитивним ефектом пімідоксану є те, що він на 18,1% менше виводить із організму щурів іонів калію у порівнянні з гіпотіазидом. При сольовому навантаженні пімідоксан за 4 години збільшував екскрецію сечі на 196,1%, а екскрецію іонів натрію підвищив на 60,6% і майже не впливав на рівень іонів калію.

В субхронічному експерименті пімідоксан стимулює екскреторну функцію нирок в межах від 106% до 144,4% ($p < 0,01$), а також підвищує екскрецію ендogenous креатиніну в діапазоні від 7,3% до 24% виявляє салуретичний ефект збільшує екскрецію з сечею натрію в межах від 19,3% до 32,9% і калію – в інтервалі від 7,2% до 11%. Збільшення екскреції креатиніну при курсовому застосуванні пімідоксану виявилось в усіх серіях дослідів, що свідчить про покращення фільтраційної функції нирок.

В плазмі крові пімідоксан чинив виражене збільшення ендogenous креатиніну протягом всього субхронічного експерименту в межах від 28,9% до 30,8% ($p < 0,05$), виявляв зменшення іонів натрію в інтервалі від 10,6% до 11,6% та вмісту калію від 1,2% до 2,6% ($p > 0,05$).

Під дією пімідоксану виявлено збільшення ШКФ в межах від 94% до 106,9% ($p < 0,05$), що свідчить про покращення ренальної діяльності нирок.

Зменшення реабсорбції води з $94,3 \pm 0,17\%$ у вихідному стані до $93,27 \pm 0,20\%$ на 14 добу при курсовому застосуванні пімідоксану свідчить про канальний механізм змін об'єму сечовиділення. Крім того, спостерігали збільшення фільтраційного заряду натрію в межах від $28,95 \pm 2,03$ мкМ/хв у вихідному стані інтактних щурів до $59,95 \pm 1,16$ мкМ/хв під впливом пімідоксану у дослідних щурів. Зменшення реабсорбції натрію в канальцях нефронів виявлено у дослідних щурів з $93,65 \pm 0,16\%$ у вихідному стані до $90,85 \pm 0,35\%$ на 14 добу при курсовому застосуванні пімідоксану. Після припинення субхронічного введення пімідоксану спостерігали зниження діурезу, що свідчить про зменшення фільтраційної функції нирок і екскреції електролітів, а через 2 доби діурез, екскреція креатиніну іонів натрію і калію нормалізувалась до вихідних величин.

Таким чином, пімідоксан в субхронічному експерименті покращує фільтраційну функцію нирок, виявляє виражений діуретичний і натрійуретичний ефекти, зменшує реабсорбцію води, підвищує фільтраційний заряд і реабсорбцію натрію в канальцях нирок.

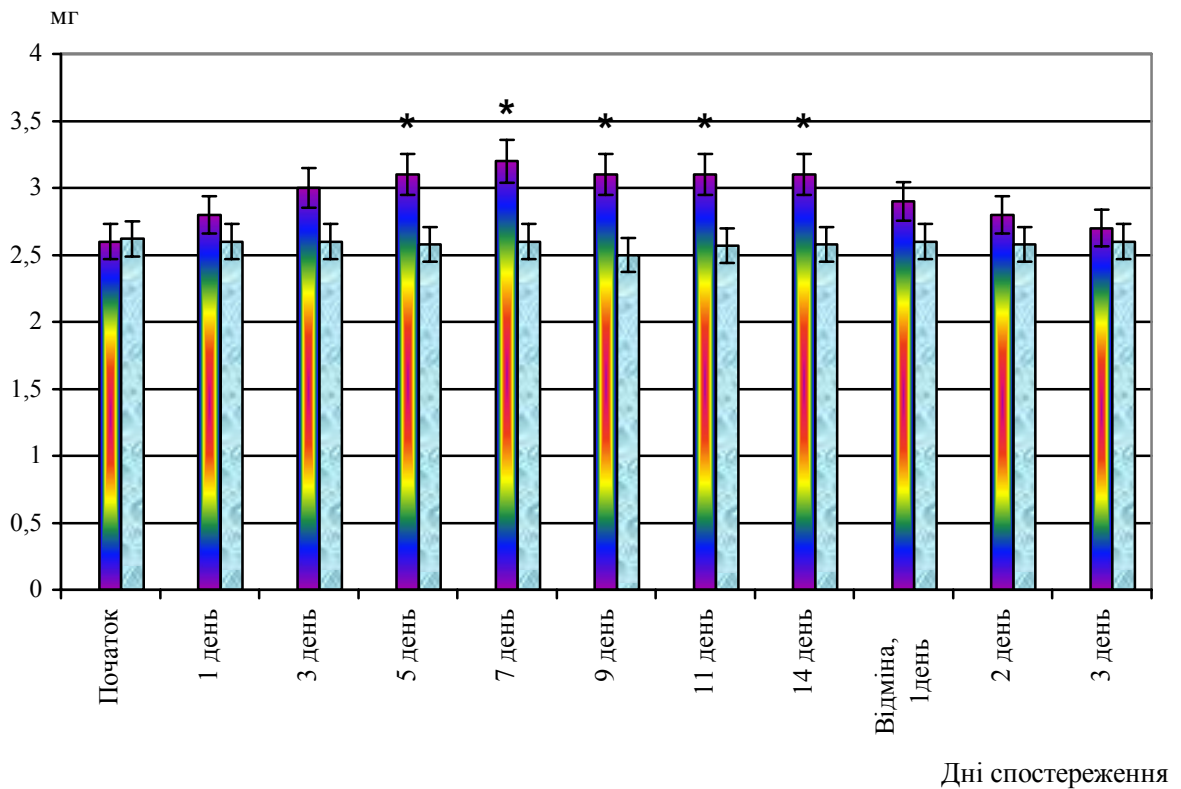


Рис. 3. Вплив пімідоксану на екскрецію креатиніну у субхронічному досліді

Пімідоксан при субхронічному введенні протягом 14 днів майже не впливає на об'єм внутрішньосудинної рідини, дещо зменшує концентрацію іонів натрію у плазмі крові (на 6,4%) і майже не впливає на рівень калію. Під впли-

вом гіпотіазиду спостерігали зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини на 4,3% і зниження іонів натрію і калію у плазмі крові на 4%.

Дослідження впливу пімідоксану на вміст простагландинів в плазмі крові у щурів з водним і сольовим навантаженнями показало, що вміст ПГЕ₂ в плазмі інтактних щурів склав 5,24±0,09 нмоль/л, у щурів з сольовим навантаженням кількість простагландинів ПГЕ₂ збільшилась на 12,6%, а з водним навантаженням – на 5,2% (див. табл.2)

Під дією пімідоксану в інтактних щурів кількість простагландинів у плазмі збільшилась на 16%, у щурів які отримували сольове навантаження вміст простагландинів підвищився на 27,5%, а у щурів з водяним навантаженням – на 23,5% (p < 0,05).

Під впливом гіпотіазиду в інтактних щурів кількість простагландинів у плазмі збільшилась на 11,3%, у щурів які отримували сольове навантаження вміст простагландинів підвищився на 15,9%, а у щурів з водяним навантаженням – на 13,4%.

Таким чином, пімідоксан викликає в плазмі крові підвищення кількості простагландинів ПГЕ₂, що на наш погляд, викликає стимулювання підвищення функції нирок (Наточин Ю.В.,1982).

Таблиця 2

Вплив пімідоксану на вміст простагландинів ПГЕ₂ у плазмі крові (n=7)

Препарати	Доза, мг/кг	Вміст ПГЕ ₂ в плазмі, нмоль/л		
		Інтактні	Сольове навантаження	Водяне навантаження
Контроль	-	5,24±0,09	5,9±0,12	5,51±0,13
%	-	100	100	100
Пімідоксан	39,0	6,08±0,11*	7,59±0,08*	6,56±0,09*
% до контролю	–	116,0	127,5	123,5
Гіпотіазид	25,0	5,83±0,11*	6,84±0,08*	6,02±0,09*
% до контролю	–	111,3	115,9	113,4
Примітка: * – достовірність результатів при p<0,05 в порівнянні з контролем.				

Таким чином, пімідоксан викликає в плазмі крові підвищення кількості простагландинів ПГЕ₂, що на наш погляд, викликає стимулювання підвищення функції нирок (Наточин Ю.В.,1982).

Дослідження впливу пімідоксану і гіпотіазиду на процеси активності кінногенезу з водним та сольовим навантаженням показало, що під впливом пімідоксану при водяному навантаженні кількість калікреїногену збільшилась на 10,1% і 16,9%, а калікреїну 7,6% і 10,3% в порівнянні з контрольною групою з водяним навантаженням і інтактною групою, відповідно. При сольовому нава-

нтаженні під впливом пімідоксану кількість калікреїногену збільшилась на 11,3% і калікреїну на 7% в порівнянні з інтактною групою. При сольовому навантаженні під впливом пімідоксану кількість калікреїногену збільшилась на 13,6% і 19,1%, та калікреїну на 9,1% і 14,0, в порівнянні з контрольною групою з сольовим навантаженням та інтактною групою.

Внутрішньошлункове одноразове введення кожного дня пімідоксану щурам у дозі 39 і 100 мг/кг протягом 15 днів не викликало пошкодження слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки. Пімідоксан в дозах 39 і 100 мг/кг захищає слизову оболонку шлунку і дванадцятипалої кишки від утворення виразок під дією етанолу.

Таким чином, вивчення деяких механізмів діуретичної дії показало, що пімідоксан володіє вираженим натрійуретичним і діуретичним ефектом, який вочевидь реалізується за рахунок зменшення реабсорбції іонів натрію у каналцях нирок, покращення фільтраційної функції в судинних клубочках нирок, активації калікреїн-кінінової системи і синтезу простагландинів ПГЕ₂.

Таким чином, отримані результати свідчать про перспективність подальших поглиблених досліджень похідних 3-метилксантину для створення на їх основі нових вітчизняних ефективних та безпечних ліків.

ВИСНОВКИ

У дисертації проведено дослідження вперше синтезованих похідних 3-метилксантину та експериментально обґрунтовано доцільність використання піперидинової солі 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти – структурного аналога 3-метилксантину у якості діуретика.

1. Гостра токсичність (ЛД₅₀) 60-ти нових похідних 3-метилксантину знаходилась в діапазоні від 67,5 до 5000 мг/кг.

2. Встановлена залежність «структура-активність» у ряду 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину, яка зумовлена природою, положенням замісників та структурою радикалів. Заміщення бензоїлметилтіольного радикалу у 8-му положенні молекули 1-п-метилбензил-7-метил-8-бензоїлметилтіо-3-метилксантину на метиловий ефір тіооцтової кислоти, N,N'-метилпіперазинний, п-метилбензилтіольний замісники призводить до зменшення тривалості синергічної дії цих речовин з барбітуратами. Виражений антагонізм до дії барбітуратів виявила сполука 15, яка зменшувала тривалість сну на 60,3%, знижувала у щурів поріг агресивності та больовий поріг на 52,5% і 48,1%, відповідно, при електричній стимуляції.

3. Сполука 10 – 1-п-метилбензил-7-метил-8-бензоїлметилтіо-3-метилксантин виявила найбільш виражену депримуєчу дію, синергізм до дії барбітуратів, збільшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 37,6% підвищувала поріг чутливості емоційних реакцій на 37,3%. викликала підвищення чутливості больового порогу на 53,7% при електричній стимуляції.

4. Антигіпоксичну активність виявила піперидинова сіль 3,7-діметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти – сполука 57, яка збільшувала тривалість життя в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 46%.

5. Анальгетичну активність сполука 50 – виявила N-бензил-N-гідроксіетиламінова сіль 3,7-діметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, яка зменшувала чутливість вісцеральних ноціцепторів і кількість оцтових корчів на 47,9%, та перевищує дію диклофенаку на 2,8%. Заміна у 8-у положенні молекули 3-метилксантину п-хлорбензилметилтіольного радикалу на амід тіооцтової кислоти, бензоілметилтіольний, п-хлорбензилтіольний, ацетилметилтіольний, п-метилбензилтіольний, фторбензилтіольний, метиловий ефір тіооцтової кислоти замісники, призводить до зменшення анальгетичної активності досліджуваних сполук.

6. Сполука 44 – морфолінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти проявила протизапальну активність, викликала пригнічення розвитку флогогенного набряку лапки у щурів на 45,6%. Зміна структури шляхом заміни амонійної морфолінової солі у молекулі заміщених імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти на етиламінову, метиламінову, 4'-метилпіперидинову, етилендіамінову, N,N-дигідроксіетиламінову і діетаноламінову солі призводить до зменшення антиексудативної активності.

7. Сполука 42 – піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (умовна назва пімідоксан), у дозі 36 мг/кг збільшила виділення сечі на 145,8% і перевищує дію гіпотіазиду в 2,04 рази. Діуретичну активність амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти можна розташувати за зменшенням активності у наступній послідовності: N,N-дигідроксиетиламіно > піролідинова > 4'-метилпіперидинова > діетаноламінова > етиламінова > піперидинова і етилендіамінова, які збільшують діурез у межах від 145,8 до 72,4%.

8 Вивчення специфічної діуретичної активності показало, що пімідоксан володіє малою токсичністю, спричиняє виражений натрійуретичний і діуретичний ефект за рахунок покращення фільтраційної функції в клубочках нирок, активації калікреїн-кінінової системи і синтезу простагландинів E2. Для пімідоксану притаманна мала токсичність і відсутність ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку і дванадцятипалої кишки.

9. Отримані результати свідчать про перспективність подальших поглиблених досліджень пімідоксану для створення нового вітчизняного ефективного та безпечного діуретика.

Список праць, опублікованих за темою дисертації

1. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров, В.А. Николаев, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева, Д.Г. Иванченко // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 128-130. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

2. Дослідження гострої токсичності і діуретичної активності амонійних солей 1,7-ди- та 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти / В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, Н.І. Романенко, М.В. Глущенко // Вісник фарма-

ції. – 2009. – № 1. – С. 67-70. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

3. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей β -(3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]-ксантинил-8)-пропионовой кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, М.В. Глущенко // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 89-91. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

4. Исследование анальгетической и антиэкссудативной активности аммонийных солей замещенных имидазо(1,2-f)ксантинил-8-пропионовой кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, М.В. Глущенко // Проблеми сучасної екології та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – 2009. – Вип. 3 (90). – С. 180-188. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

5. Корнієнко В.І. Дослідження анальгетичної і протизапальної активності амонійних солей 1,7-дизаміщених ксантиніл-8-тіооцтової кислоти / В.І. Корнієнко, Б.А. Самура // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 112-115. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

6. Корниенко В.И. Исследование антиноцицептивной и антифлогистической активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 121-124. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

7. Корнієнко В.І. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину / В.І. Корнієнко, Б.А. Самура / Український біофармацевтичний журнал. – 2009. - № 2. – С. 7-11. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

8. Корниенко В.И. Изучение анальгетической и противовоспалительной активности в ряду 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, И.В.Киреев // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. Том 4, № 2 – 135-139.

9. Корниенко В.И. Противовоспалительная активность дизамещенных гидразиноксантинов / В.И. Корниенко // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств. Материалы XXV Юбилейной научно-практической конференции с международным участием (19 марта 2008 г.). – Харьков: Изд-во НФаУ, 2008. – С. 94.

10. Компьютерное прогнозирование фармакологической активности 7-замещенных 8-пиперазиноксантинов / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е.Литаров, В.Е. Кашута, Н.И. Романенко, Д.Г. Иванченко, Л.В. Евсеева // Сьогодні та майбутнє фармації.-Всеукраїнський конгрес, 16-19 квітня 2008 року. Харків, 2008. – С. 401. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

11. Корниенко В.И. Исследование антиэкссудативной активности замещенных 3-метилксантинов / В.И. Корниенко // Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів. Матеріали XXVI науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2009. – С. 51-52.

12. Євсєєва Л.В. Синтез і вивчення діуретичної активності серед похідних 8-гідразіно-3-метил-7-п-фторобензилксантинів / Л.В. Євсєєва, К.О. Мартиненко, В.І. Корнієнко // Молодь – медицині майбутнього. Тези доповідей. – Одеса, 2009. – С. 88. (Дисертантом самостійно здійснено дослідження, статистичну обробку отриманих даних).

13. Корниенко В.И. Исследование антиэкссудативной активности замещенных 3-метилксантинов / В.И. Корниенко // Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів. Матеріали XXVII науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2010. – С. 69.

АНОТАЦІЯ

Корнієнко В.І. Фармакологічна активність 7,8-ди-, 1,7,8-тризаміщених ксантину та амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантинів-8-оцтової і пропіонової кислот. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – Фармакологія. Харківська зооветеринарна академія. Міністерство аграрної політики України. Харків, 2010.

На підставі результатів комп'ютерного прогнозу проведено дослідження фармакологічної активності вперше синтезованих 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину (спол.1-17), амонієвих солей 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (спол.18-29), амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. 30-46) і амонієвих солей 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8 пропіонової кислоти (спол. 47-60).

Збуджувальну на ЦНС активність проявила моноетаноламінова сіль 3,7-діметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти (спол. 15). Депримуючу дію виявила сполука 10 – 1-п-метилбензил-7-метил-8-бензоїлметилтіо-3-метилксантин, яка підвищувала поріг агресивності на 37,3%. Антигіпоксичну активність виявлено у сполуки 57, яка на 46% збільшувала тривалість знаходження щурів в закритому просторі. Анальгетичну активність проявила сполука 50 –N-бензил-N-гідроксіетиламінова сіль 3,7-діметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, яка зменшувала кількість оцтових корчів на 47,9%. Сполука 44 – морфолінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти проявила протизапальну активність, викликала пригнічення розвитку карагенінового набряку лапки у щурів на 45,6%. Сполука 42 – піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f] ксантиніл-8-оцтової кислоти (умовна назва

пімідоксан) збільшила виділення сечі на 128,2% і перевищує дію гіпотіазиду в 1,95 рази. Пімідоксан володіє вираженим натрійуретичним і діуретичним ефектом за рахунок зменшення реабсорбції іонів натрію у каналцях нирок, покращення фільтраційної функції нирок, активації калікреїн-кінінової системи і синтезу простагландинів ПГЕ₂, малою токсичністю, не викликає ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщені 3-метилксантину, амонієві солі 1,7-дизаміщених 3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти, амонієві солі 3,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової та пропіонової кислот, депримуєча, збуджувальна, антигіпоксична, анальгетична, протизапальна та діуретична активності.

АННОТАЦІЯ

Корниенко В.И. Фармакологическая активность 7,8-ди-, 1,7,8-тризамещенных ксантина и амониевых солей 3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинов-8-уксусной и пропионовой кислот.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук за специальностью 14.03.05 – Фармакология. Харьковская зооветеринарная академия. Министерство аграрной политики Украины. Харьков, 2010.

Изучена фармакологическая активность впервые синтезированных 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина (соед.1-17), амониевых солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тіооцтової кислоти (соед.18-29), амониевых солей 3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты (соед. 30-46) и амониевых солей 3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f] ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 47-60). На основании данных компьютерного прогноза проведено фармакологичний скрининг.

Острая токсичность аммониевых солей 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]-ксантинил-8-уксусной кислоты была в диапазоне от 720 мг/кг до 4000 мг/кг. Наиболее токсичной (ЛД₅₀=720 мг/кг) была морфолиновая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты. Замещение в 3-м положении молекулы морфолиновой соли 1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты атома водорода (соед.10) на метильный радикал (соед.15) привело к увеличению острой токсичности в 5,6 раза.

Возбуждающая ЦНС активность наблюдалась у моноэтаноламиновой соли 3,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 15). Депримирующую активность проявило соединение 10 – 1-*n*-метилбензил-7-метил-8-бензоилметилтио-3-метилксантин, которое увеличивало порог агрессивности на 37,3%. Антигіпоксическая активность установлена у соединения 57, которое на 46% увеличивало продолжительность пребывания крыс в закрытом пространстве.

Анальгетическую активность проявило соединение 50 – N-бензил-N-гидроксиетиламина соль 3,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты, которое уменьшило количество укусных корчей на 47,9%. Наибольший анальгетический эффект (45,3%) и противовоспалительный эффект

(44,2%) проявило соединение 2 – 7-п-хлоробензил-8-N,N'-метилпиперазино-3-метилксантин, которое сопоставимо с действием диклофенака. Соединение 44 – морфолиновая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]-ксантинил-8-оцтовой кислоты проявило противовоспалительную активность, угнетая развитие каррагенинового отека у крыс на 45,6%. Большинство аммонийных солей (соединения №1-11) увеличивают количество выделяемой мочи в интервале от 43,8 до 95,9% ($p < 0,05$). Анальгетический и противовоспалительный эффекты проявила гексаметиленаминовая соль 7– ацетилметилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (соед. 6), которые сопоставимы с действием диклофенака. Выраженный анальгетический и противовоспалительный эффекты проявила гексаметиленаминовая соль 7– ацетилметилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (соед. 6), которые сопоставимы с действием диклофенака. Введение в 8-е положение молекулы 3-метилксантина п-хлоробензилтиольного (соед. 15), амида тиоуксусной кислоты (соед. 13), бензоилметилтиольного (соед. 10), метилового эфира тиоуксусной кислоты (соед. 14) фторбензилтиольного (соед. 11) ацетилметилтиольного (соед. 12) заместителей приводит к утрате противовоспалительной активности.

Выраженную диуретическую активность оказывают морфолиновая (соед.10) и метиламиновая (соед.4) 1,7-диметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты, которые в дозе 40,5 и 25,8 мг/кг увеличивают водный диурез на 95,9 и 78,2% ($p < 0,01$) соответственно. Диуретическую активность других аммонийных солей можно расположить по убывающей активности в следующей последовательности: N,N-ди(β-гидроксиэтил)амино (соед.2), пирролидиновая (соед.8), 4'-метилпиперидиновая (соед.5), диэтаноламиновая (соед.6), этиламиновая (соед.7), пиперидиновая (соед.№11) и этилендиаминовая (соед.1), которые увеличивают диурез в пределах от 43,8 до 72,4% ($p < 0,05$). Другие γ-пропоксиэтиламиновая (соед.3) и моноэтаноламиновая (соед.9) соли не оказывают достоверного влияния на экскреторную деятельность почек при водной нагрузке.

Соединение 42 – пиперидиновая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты (условное название пимидоксан) увеличивало выделение мочи на 128,2% и превышало диуретический эффект гипотиазида в 1,95 раза. Пимидоксан оказал выраженное натрийуретическое и диуретическое действие за счет уменьшения реабсорбции ионов натрия у канальцах нефронов почек, улучшения фильтрационной функции почек, активации калликреин-кининовой системы и синтеза простагландинов E₂. Пимидоксан не обладает ulcerогенным действием и характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: 7,8-ди- и 1,7,8–тризамещенные 3-метилксантина, амониевая соль 1,7–дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты, амониевые соли 3,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной и пропионовой кислот, депримирующая, возбуждающая ЦНС активности, антигипоксический, анальгетический, противовоспалительный и диуретический эффекты.

ABSTRACT

Kornienko V.I. The pharmacological activity of 7,8-di-, 1,7,8-trisubstituted xanthine amonievyyh salts and 3,7-di- and 1,3,7-trimetilimidazo[1,2-f]xanthine-8-acetic and propionic acids.

The work for the degree of candidate of Pharmaceutical Sciences for the specialty 14.03.05 - Pharmacology. National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2010.

Studied pharmacological activity of newly synthesized 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted 3-methylxanthine (subst. 1-17), amonievyyh salts of 1,7-disubstituted 3-метилксантиніл-8-тіоцтової acid (subst. 18-29), amonievyyh salts of 3,7-di- and 1,3,7-trimetilimidazo [1,2-f]xanthine-8-ususnoy acid (subst. 30-46) and amonievyyh salts of 3,7-di- and 1,3,7-trimetilimidazo[1,2-f]xanthine-8-propionic acid (subst. 47-60). Based on the data held on computer predictions farmakologichny screening. Excitatory CNS activity was observed in monoetanolaminovoy salt of 3,7-dimetilimidazo [1,2-f]xanthine-8-пропионової acid (subst. 15). Deprimiryuschuyu activity showed a connection 10 - 1-n-metilbenzil-7-methyl-8-benzoilmetiltio-3-methylxanthine, which increased the threshold of aggressiveness on 37,3%. Antihypoxic activity is set at the connection 57, which is 46% increased length of stay of rats in a confined space. The analgesic activity of the compound showed 50 - N-benzyl-N-gidroksietilaminova salt of 3,7-dimetilimidazo [1,2-f] xanthine-8-propionic acid, which reduced the amount of acetic writhing on 47,9%. Compound 44 - morfolinovaya salt of 1,3,7-trimetilimidazo [1,2-f]xanitil-8-otstovoy acid showed anti-inflammatory activity, inhibiting the development of karrageninovogo edema in rats at 45,6%. Compound 42 - piperidine salt of 1,3,7-trimetilimidazo [1,2-f] xanthine-8-acetic acid (the code name pimidoksan) increased urine output at 128.2% and exceeded the diuretic effect Hypothiazid in 1,95 times. Pimidoksan has expressed natriyureticheskoe and diuretic effect by decreasing the reabsorption of sodium ions in the tubules in the nephrons of the kidneys, improve the filtration of kidney function, activation kalikrein-kinin system and the synthesis of prostaglandin E2. Pimidoksan lacks ulcerogenic effect and is characterized by low toxicity and good tolerability.

Keywords: 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted 3-methylxanthine, amonievaya salt of 1,7-disubstituted 3-methylxanthine-8-tiouksusnoy acid amonievye salt of 3,7-di- and 1,3, 7 trimetilimidazo [1,2-f] xanthine-8-acetic and propionic acids, deprimiryuschaya initiating CNS activity, antihyanalgesic, antiinflammatory and diuretic effects.