

Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем

УДК 615.254.1:615.276:547.853.4

ДІУРЕТИЧНА ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

Г.В.Різак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов,
П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

Серед похідних тієно[2,3-d]піримідинів знайдено речовини з високим рівнем діуретичної та антиексудативної активності. Всі досліджувані сполуки, які проявили високий рівень діуретичної активності, також виявили протизапальний ефект, що підтверджує відомий зв'язок між сечогінною та протизапальною діями і в цьому ряду сполук.

Пошук біологічно активних речовин серед конденсованих похідних тіофену є одним із перспективних напрямків створення сучасних ефективних лікарських засобів. По-перше, це зумовлено доступністю відповідних вихідних речовин, зокрема, похідних 2- і 3-амінотіофену, що є зручними сполуками для їх подальшої хімічної модифікації. По-друге, багато конденсованих похідних тіофенів мають широкий спектр біологічних властивостей. У цьому плані найбільш перспективними є тієнопіримідинони та відповідні їм імінотієнопіримідини. Зокрема, серед цих сполук виявлені речовини з антимікробною, антиалергійною, нейротропною, седативною та іншим видами активності [6-10]. З огляду на це актуальним є синтез нових похідних цієї гетероциклічної системи та пошук серед них перспективних БАР. Для дослідження фармакологічних властивостей було обрано ряд нових речовин, синтезованих за схемою [3, 5]. При цьому досліджувались як кінцеві продукти (11-20), так і вихідні (1-5) та проміжні (6-10) сполуки з метою пошуку взаємозв'язку "хімічна структура — біологічна дія".

Дослідження біологічних властивостей синтезованих похідних тієно[2,3-d]піримідинів проводили за визнаною схемою: з використанням теоретичного прогнозу та експериментальних даних у системі "хімічна структура — біологічна дія".

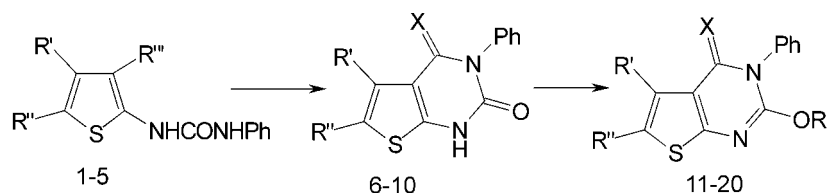
Для прогнозу спектра біологічної активності за структурною формулою синтезованих сполук була використана комп'ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполук, а також забезпечує прогнозування всього спектра активності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти.

Аналіз одержаного PASS-паketу ймовірної біологічної дії сполук, які містять фрагмент тієно[2,3-d]піримідинів, дозволив спланувати цілеспрямований пошук речовин з діуретичною та антиексудативною дією серед синтезованих сполук.

Сечогінна активність досліджувалась за методом Е.Б.Берхіна [1] на щурах масою 200-250 г. Речовини вводились у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 внутрішньошлунково при сумарному водному навантаженні 3% на 100 г маси тварини (табл. 1). В якості препарату порівняння виступив гіпотіазид, який вводили у дозі 40 мг/кг також з водним навантаженням. Кількість сечі реєстрували через 4 год після початку досліджу.

Аналізуючи отримані дані, можна відмітити, що вихідні нециклічні похідні (1-5) не виявили діуретичну активність, більше того, для сполук (1) та (5) відмічено, навпаки, антидіуретичний ефект (різниця відносно контролю: -41,78 та -17,41% відповідно). При цьому взаємозв'язок "хімічна структура — біологічна дія" не прослідковується; ймовірно, за виявлення антидіуретичного ефекту відповідає вся молекула, а не окремі фармакофори (структурні фрагменти).

При переході до циклічних тієно[2,3-d]піримідинів (6-10) спостерігалось підвищення рівня



Схема

Таблиця 1

Діуретична активність похідних тієно[2,3-d]піримідину

Сполука, №	Структура		Доза, мг/кг	Об'єм введеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини, мл/100 г	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю, %
	R' + R'' (R', R'')	R''' (X, -R)						
1	(-CH ₂) ₄	COOEt	34,4	6,40	3,87±0,41	1,81±0,17	58,22	-41,78
2	(-CH ₂) ₃	COOEt	33,04	6,15	6,50±1,94	3,15±0,89	101,29	1,29
3	-CH ₃	COOEt	31,84	7,05	7,33±1,72	3,10±0,21	99,66	-0,34
4	(-CH ₂) ₄	CN	29,74	7,25	7,73±0,34	3,20±0,09	102,93	2,93
5	(-CH ₂) ₃	CN	28,33	6,55	5,67±1,27	2,57±0,39	82,59	-17,41
Контроль				6,50	6,73±0,09	3,11±0,39	100,00	0,00
6	(-CH ₂) ₄	O	29,84	7,30	6,77±0,26	2,80±0,27	117,09	17,09
7	(-CH ₂) ₃	O	28,43	6,90	5,13±0,98	2,23±0,43	93,38	-6,62
8	-CH ₃	O	27,23	7,20	6,37±0,33	2,66±0,21	111,25	11,25
9	(-CH ₂) ₄	NH	29,74	6,80	6,83±0,83	3,01±0,26	125,93	25,93
10	(-CH ₂) ₃	NH	28,34	6,80	6,53±0,49	2,89±0,19	120,85	20,85
Контроль				6,90	5,50±0,14	2,40±0,20	100,00	0,00
11	Me	Me	28,64	6,20	5,30±0,29	2,57±0,14	128,90	28,90
12	(-CH ₂) ₄	Me	31,24	6,20	5,47±1,38	2,64±0,64	132,69	32,69
13	(-CH ₂) ₄	Bu	31,24	7,20	5,27±0,84	2,42±0,18	121,53	21,53
14	(-CH ₂) ₄	Ac	34,03	6,60	4,20±0,57	1,91±0,18	95,82	-4,18
15	(-CH ₂) ₄	Bz	40,25	6,35	5,47±0,21	2,58±0,04	129,86	29,86
Контроль				7,40	4,90±0,65	2,00±0,32	100,00	0,00
16	(-CH ₂) ₃	Me	29,84	7,40	5,50±0,99	2,26±0,53	137,52	37,52
17	(-CH ₂) ₃	Bu	29,84	6,85	5,87±0,68	2,58±0,37	157,21	57,21
18	(-CH ₂) ₃	Ac	32,64	6,85	4,97±1,27	2,16±0,47	131,47	31,47
19	(-CH ₂) ₃	Bz	38,85	6,85	4,47±0,66	1,97±0,36	120,22	20,22
20	-CH ₃	Ac	31,44	7,00	6,17±0,83	2,65±0,38	161,48	61,48
Контроль				7,40	4,03±0,69	1,64±0,31	100,00	0,00
Гіпотіазид								54,00

діуретичної активності (за винятком сполуки 7) на рівні 11,25-25,93%. При цьому імінопохідні (9) та (10) виявили більш високий рівень дії порівняно з оксоаналогами.

Алкилування сприяє прояву сечогінної активності. Всі алкіл похідні (11-13, 16, 17) виявили діуретичну активність на рівні більше 28%. Найбільш активним виявилось бутил похідне (17) (57%). Не все так однозначно при екстраполяції даних щодо ацильованих похідних (14, 15, 18-20). Аналіз показує розбіжність результатів: від відсутності до активності на рівні, який дещо вищий за референс-препарат.

Отже, циклічні похідні є більш перспективною групою для пошуку діуретиків. У цілому діуретичну активність на рівні референс-препарату виявили сполуки (17) та (20) (+57,21% та +61,48% відповідно), при цьому остання сполука перевищила специфічну активність гіпотіазиду на 7,48%.

Речовини (9, 11, 12, 15, 16 та 18) виявили слабку діуретичну активність на рівні 25,9-37,5%.

Оскільки відомо, що діуретична активність є синергічною по відношенню до протизапальної для речовин, які виявили високий (17, 20) та помірний (9, 11, 12, 15, 16 і 18) рівень діуретичної активності, було досліджено протизапальну дію. Визначення проводили на білих мишах масою 18-22 г на моделі карагенінового набряку стопи у мишей [2]. Для відтворення гострого асептичного запалення використовували в якості флогену 1% розчин карагеніну, який вводили субплантарно в кількості 0,05 мл через 1 год після перорального введення досліджуваної речовини. Через 3 год тварин виводили з досліду та на рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі та ненабряклі задні стопи. Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем і виражали у відсотках, які

Таблиця 2

Антиексудативна активність похідних тієно[2,3-d]піримідину

Сполука, №	Структура		Доза, мг/кг	Середнє значення збільшення набряку, г	Антиексудативна активність, %
	R' + R'' (R', R'')	R''' (X, -R)			
9	(-CH ₂) ₄	NH	29,74	0,592±0,003	18,06
11	Me	Me	28,64	0,566±0,002	21,66
12	(-CH ₂) ₄	Me	31,24	0,494±0,007	31,67
15	(-CH ₂) ₄	Bz	40,25	0,551±0,003	23,73
16	(-CH ₂) ₃	Me	29,84	0,467±0,011	35,38
17	(-CH ₂) ₃	Bu	29,84	0,380±0,004	47,44
18	(-CH ₂) ₃	Ac	32,64	0,531±0,010	26,56
20	-CH ₃	Ac	31,44	0,358±0,002	50,45
Контроль			—	0,723±0,010	—
Диклофенак натрію			3,8	0,199±0,001	72,48

показують, наскільки досліджувана речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100%. Препаратом порівняння було обрано диклофенак натрію (вольтарен) у дозі 3,8 мг/кг (доза розрахована у перерахунку з терапевтичної дози для людини за допомогою коефіцієнту перерахунку доз за Ю.В.Риболовлевим [4]). (табл. 2).

Результати дослідження показали, що виражене зменшення набряку спостерігалось у мишей, які отримували речовини (17, 20). Речовини (12, 16, 18) чинили помірний антиексудативний ефект, а речовини (9, 11, 15) не виявили вираженої протизапальної дії у порівнянні з контрольною групою тварин та референс-препаратом.

Провівши порівняльну характеристику з референс-препаратом (диклофенаком натрію), можна зробити висновок, що найбільш виражену протизапальну активність виявляє сполука (20), яка за протизапальною активністю є конкурентоспроможною у відношенні вольтарену (51,45 та 72,48% відповідно).

ВИСНОВКИ

1. Серед похідних тієно[2,3-d]піримідинів знайдено речовини з високим рівнем протизапальної та сечогінної активності, що свідчить про перспективність подальшого пошуку біологічно активних речовин з даними видами дії.

2. Всі досліджувані сполуки, які виявили високий рівень діуретичної активності, в тій чи іншій мірі виявили протизапальний ефект, що підтверджує відомий зв'язок з діуретичною активністю.

3. При переході від вихідних сполук (1-5) до циклічних тієно[2,3-d]піримідинів (6-10) спостерігалось підвищення рівня діуретичної активності. Алкілювання та ацилювання тієно[2,3-d]піримідинів сприяє прояву сечогінної та протизапальної активності. Алкілзаміщені похідні у всіх випадках виявили значний рівень діуретичної та антиексудативної дії, в той час як для ацильних похідних відмічалася більш широка розбіжність значень: від відсутності до середнього рівня. Бутильний радикал значно посилює як сечогінну, так і протизапальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Вип. 11. — С. 3-11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Под ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Різак Г.В., Молнар А.М., Добош А.А., Сливка М.В., Хрипак С.М. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. — 2001. — Вип. 6. — С. 168-170.
4. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
5. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. — 2000. — Вип. 5. — С. 93-96.
6. Maria Modica, Giuseppe Romeo, Luisa Materia, Filippo Russo // Bioorg. & Med. Chem. — 2004. — Vol. 12. — P. 3891-3901.
7. Mi-Yeon Jang, Steven De Jonghe, Kristien Van Belle et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20. — P. 844-847.
8. Russo F., Santagati A., Santagati M. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 24, №1. — P. 91-95.

9. Sasikumar K., Li Qiang, Duane A. Burnett, William J. Greenlee // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2009. — Vol. 19. — P. 3199-3203.
10. Steven W. Kortum, Rhonda M. Lachance, Barbara A. Schweitzer // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2009. — Vol. 19. — P. 5919-5923.

УДК 615.254.1:615.276:547.853.4

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И АНТИЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ
Г.В.Ризак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов, П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук

Среди производных тиено[2,3-d]пиримидинов найдены вещества с высоким уровнем диуретической активности. Все исследованные соединения, которые проявили высокий уровень диуретической активности, также проявили противовоспалительный эффект, что подтверждает известную взаимосвязь между мочегонной и противовоспалительной активностью и в этом ряду соединений.

UDC 615.254.1:615.276:547.853.4

DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES

G.V.Rizak, N.F.Timchuk, A.A.Shcherbak, D.V.Levashov, P.S.Arzumanov, L.A.Shemchuk

Among derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine compounds the substances with a high level of diuretic and anti-inflammatory activities have been found. The compounds investigated that have a significant diuretic activity also reveal the anti-inflammatory effect, and it proves the known relationship between anti-inflammatory and diuretic activities in this series of compounds.

Довідник "ВФ"



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!



13-14 жовтня 2011 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків, Україна) відбудеться **Міжнародна науково-практична конференція "Нанотехнології у фармації та медицині"** (реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ від 10 січня 2011 р. №12).

До участі в конференції запрошуються: фахівці системи охорони здоров'я, вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів, наукові працівники, співробітники хіміко-фармацевтичних підприємств, науково-дослідних установ, лабораторій, у тому числі з Росії, Беларусі, Польщі, США.

Напрямки роботи міжнародної науково-практичної конференції:

1. Нанотехнології у фармації.
2. Нанотехнології у медицині.
3. Синтез нанооб'єктів і створення на їх основі лікарських наносубстанцій.
4. Актуальні проблеми сучасної нанотехнології лікарських препаратів. Нанобіотехнологія.
5. Сучасні методи аналізу нанооб'єктів, наносубстанцій, нанопрепаратів.
6. Проблеми доклінічних та клінічних досліджень нанооб'єктів, наносубстанцій, нанопрепаратів.
7. Розвиток фармацевтичної освіти в Україні та за кордоном. Впровадження освітніх модулів з нанотехнологій у навчальний процес.
8. Еколого-гігієнічні дослідження в галузі нанофармації та наномедицини (екологічна безпека та безпека споживання нанопродуктів).

Робочі мови конференції: **українська, російська, англійська.**

Матеріали конференції будуть видані на електронному носії (CD-диск).

Запрошуємо всіх бажаючих взяти участь у роботі міжнародної науково-практичної конференції "Нанотехнології у фармації та медицині".

Отримати більш детальну інформацію Ви можете на сайті www.pharm.kharkiv.edu

КОНТАКТИ:

61168, Україна, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П.Сала.

Відповідальні секретарі:

д. фарм. н., проф. Тихонова Світлана Олександрівна тел./факс +38(0572) 65-72-00, моб. тел. +38050-5705446,
e-mail: nano-konf.kharkov@mail.ru

д. фарм. н., проф. Зайченко Ганна Володимирівна тел./факс +38(057) 706-30-69, моб. тел. +38067-7505796,
e-mail: zajchenk.anna@mail.ru