



Братенко М.К., Барус М.М.

СИНТЕЗ 4-ПІРАЗОЛОВМІСНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОКСИЛАТІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ БАКТЕРИЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ

Кафедра медичної та фармацевтичної хімії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

3,4-Дигідропіримідиновий цикл належить до одного із найефективніших молекулярних скафолдів для раціонального дизайну нових біоактивних сполук. Таке твердження базується на реальному аналізі фармакологічних профілів їх різноманітних представників. Серед 3,4-дигідропіримідинів виявлені антагоністи кальцієвих каналів, нейропептиду U та інгібітори транспорту жирних кислот.

Нещодавно з'явилися повідомлення про розширення спектру біологічної дії вказаної гетероциклічної системи за рахунок функціоналізації у них положення 4 фармакоформним 1,3-діарилпіразольним фрагментом, що дало змогу отримати речовини із протимікробними, протитуберкульозними та протипухлинними властивостями. Слід зазначити, що такого типу сполуки через відсутність функціональних замісників у піразольному ядрі не спроможні до подальших модифікацій, оскільки етоксикарбонільні групи у дигідропіримідиновому циклі низькорекційноздатні до дії нуклеофільних реагентів. Це значно обмежує їх роль як базових об'єктів для молекулярного дизайну. В силу цього, для розширення спектру потенційних бактерицидних засобів видавалось доцільним здійснити синтез нових похідних дигідропіримідину, легованих піразольним циклом із високореакційною 3-етокси-карбонільною групою, схильною до спрямованої функціоналізації.

Кислотнокаталізована конденсація піразоловмісних альдегідів із еквімолярною кількістю етилацетоацетату та надлишком сечовини у киплячому етанолі дозволила отримати із виходами 79-91 % етил 4-[3-(ето-ксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилати. Взаємодія останніх із надлишком гідразин-гідрату також реалізується за участю лише естерної групи піразольного циклу і приводить до утворення гідразидів, конденсацією яких із 5-нітрофурфуролом, з метою дослідження потенційно біологічної активності одержані відповідні гідразони.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ЯМР ^1H , в яких поряд із типовими сигналами всіх замісників наявні синглети протонів у положенні 4 піримідинового циклу в діалазоні 5.46-5.76 м.ч.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження показує наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому найвища чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грамнегативних бактерій, найчутливішим виявляється клінічний капсулоутворюючий штам *Kl. pneumonia*. Особливо слід виділити 4-піразолілпіримідини, які містять відповідно у 3-му положенні піразольного циклу естерне та гідразидне угруповання і виявляють найвищу мінімальну інгібуючу дію (МБСК - 31.25 мкг/мл) проти *Kl. pneumonia*.

У цілому ентеробактерії *Kl. pneumonia*, *P. vulgaris* та *Kl. pneumonia* виявляють найбільшу чутливість до сполук, які містять фенільний замісник у положенні 1 піразольного ядра.

Експерименти щодо виявлення чутливості культур референтного музейного та клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* до синтезованих сполук демонструють високі значення (МФСК, МФЦК – 31.25 мкг/мл) фунгістатичної та фунгіцидної дії.

Отже, нами розроблений метод синтезу 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, який ґрунтується на циклоконденсації етил 4-формілпіразол-3-карбоксилатів з етилацетоацетатом та сечовиною і здійснено їх хімічну модифікацію. Виявлено, що синтезовані сполуки характеризуються протибактеріальною та протигрибковою активністю.

Велика А. Я.

ОСОБЛИВОСТІ ІОНОРЕГУЛОВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Кафедра медичної та фармацевтичної хімії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Реакція нирок на водне і сольове навантаження залежно від вмісту натрію в раціоні харчування свідчить про те, що в організмі шурів формуються стійкі пристосувальні реакції, спрямовані на регуляцію гомеостазу, в яких важлива роль належить нирковому функціональному резерву (НФР). Нирковий функціональний резерв є провідним фізіологічним механізмом, який визначає потужність адаптаційних реакцій нирок з регуляції водно-сольового гомеостазу, тоді як специфічність та точність регуляції забезпечується за рахунок каналцевої реабсорбції та секретії.

Вивчали функціональний стан нирок шурів за умов водного та сольового навантаження за умов фізіологічної норми. Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та його концентрації в сечі, реабсорбції, фільтраційного заряду. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Паточина.

Вода є учасником більшості метаболічних реакцій, зокрема гідролізу. При зневодненні організму і уведенні в судинне русло гіпертонічного розчину NaCl збільшується концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові, збуджуються осморорецептори, посилюється секретія антидіуретичного гормону, зростає