

## Stirilpiridīnija grupu saturošu 1,4-dihidropiridīna atvasinājumu sintēze un īpašību izpēte

*Klāvs Pajuste<sup>1,2</sup>, Kārlis Pajuste<sup>2</sup>, Mārtiņš Ruciņš<sup>2</sup>,  
Marina Gosteva<sup>2</sup>, Ilona Domračeva<sup>2</sup>, Irīna Šestakova<sup>2</sup>,  
Māra Plotniece<sup>3</sup>, Dace Bandere<sup>3</sup>, Aiva Plotniece<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultātes 5. gada students, Latvija

<sup>2</sup> Latvijas Organiskās sintēzes institūts

<sup>3</sup> Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

**Ievads.** 1,4-dihidropiridīna (1,4-DHP) atvasinājumi uzrāda dažādas farmakoloģiskās aktivitātes – kardiovaskulāro, neiroprotektīvo, antiradikālo (ARA) un citas. 1,4-DHP gredzens ir daudzu farmakoloģiski aktīvu savienojumu un komerciālu zāļu vielu pamats.

**Darba mērķis, materiāls un metodes.** Sintezēt jaunus 1,4-DHP atvasinājumus, variējot stirilpiridīnija aizvietotājus. Pētīt iegūto savienojumu struktūras izmaiņu ietekmi uz ķīmiskām, fizikālām un bioķīmiskām īpašībām (ARA, šķīdību, ietekmi uz kalcija kanāliem, fluorescenci, spēju veidot nanoagregātus un citas).

1,4-DHP atvasinājumi sintezēti pēc modificētas Hanča reakcijas. 1,4-DHP atvasinājumu 2,6-metilgrupas bromētas ar N-bromsukcinimīdu, iegūstot attiecīgos 2,6-bis(bromometil)-1,4-DHP atvasinājumus. Stirilpiridīna atvasinājumi tika iegūti no 4-pikolīna un attiecīgā aldehīda, vārot etiķskābes anhidrīdā. Mērķa savienojumi tika sintezēti stirilpiridīna atvasinājumu kvaternizācijas reakcijā ar 2,6-bis(bromometil)-1,4-DHP.

ARA aktivitāte tika noteikta, pārbaudot 1,4-DHP atvasinājumu spēju saistīt brīvos radikāļus, un tika izmantota 1,1-difenil-2-pikrilhidrazila metode. Paraugi atomspēku mikroskopijas (ASM) pētījumiem tika sagatavoti ar koncentrāciju 0,5 mg/ml, 1,4-DHP paraugu sonificējot ūdenī. Atsevišķi paraugi tika izvēlēti fluorescences pētījumiem, kā arī kalcija kanālu aktivitātes pētījumiem.

**Rezultāti.** Pētījumā tika sintezēti vairāk nekā 60 jauni 1,4-DHP atvasinājumi, variējot aizvietotājus 1,4-DHP cikla 2., 3., 4., 5. un 6. pozīcijā. Augstāko ARA aktivitāti uzrādīja savienojumi, kuri 1,4-DHP gredzena 3. un 5. vietā satur etoksikarbonilaizvietotājus, un 4. vietā esošais fenilaizvietotājs satur vienu hidroksilgrupu. Šos savienojumus stirilpiridīnija fragments ARA aktivitāti maz ietekmē. Savstarpēji salīdzinot stirilpiridīnija daļas ietekmi uz ARA aktivitāti, labākos rezultātus uzrādīja savienojumi, kuru stirilpiridīnija fenilgrupā ir nitroaizvietotājs. ASM pētījumi konstatēja, ka šāda tipa savienojumi veido nanoagregātus ar vidējo diametru 180 nm. Fluorescences pētījumi parādīja, ka savienojumi fluorescē pie dažādiem gaismas viļņu garumiem. Savienojumiem piemīt ietekme uz kalcija kanāliem, tie darbojas gan kā agonisti, gan antagonisti.

**Secinājumi.** Noskaidrots, ka jaunsintezētajiem savienojumiem piemīt antiradikāla (ARA) un kalcija kanālu aktivitāti ietekmējoša darbība, kā arī tie veido nanoagregātus, un tiem piemīt fluorescences īpašības. Jaunsintezēto savienojumu struktūras aktivitātes sakarības tiek skaidrotas.