

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Matemaattis-luonnontiet.		Farmasian laitos	
Tekijä — Författare Timo Salminen			
Työn nimi — Arbetets titel Eräiden positiivisesti inotrooppisten heterosyklisten yhdisteiden synteeseistä			
Oppiaine — Läroämne Farmaseuttinen kemia			
Työn laji — Arbetets art	Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal	
Lisensiaatintutkimus	24.8.1992	78 + 32 liitettä	
Tiivistelmä — Referat <p>Sydämen vajaatoiminta on yleinen tauti ja merkittävä lääketieteellinen ongelma, ja se voi syntyä erilaisten sydänsairauksien kuten sepelvaltimotaudin, hoitamattoman läppävian, sydänveritulpan tai muun äkillisen sairauden seurauksena. Suomessa sydämen vajaatoimintaa sairastavia arvellaan olevan <math>248000 \pm 21000</math> (4,7-5,6 prosenttia väestöstä) seerumin digitalispitoisuustutkimusten mukaan ja Kelan korvaustilastojen mukaan vuonna 1991 sai 146639 suomalaista lääkkeensä erityiskorvattavina kyseiseen tautiin. Vajaatoimintaa sairastavien määrä on laskemassa ja se johtuu muun muassa parantuneesta verenpainetaudin hoidosta. Sydämen vajaatoiminta on vanhojen, yli 65-vuotiaitten sairaus. Vajaatoimintaa on hoidettu jo yli kaksi sataa vuotta digitaliksella, ensin lehtirohdosjauheella ja siitä valmistetuilla hauteilla, myöhemmin lehdestä eristetyillä puh-tailla digitalisglykosideilla, joista on tehty tabletteja. Digitaliksen kapean terapeuttisen leveyden ja siitä aiheutuvan toksisuuden sekä yleisten sivuvaikutusten takia on varsinkin 1980-luvulla ruvettu etsimään digitaliksen korvaavaa positiivisesti inotrooppista yhdis-tettä, joka voimistaisi sydämen supistumista. Ensimmäisiä tällaisia yhdisteitä olivat am-rinoni ja milrinoni, jotka estävät fosfodiesteri-entsyymiä hajottamasta syklistä adeno-siinimonofosfaattia ja siten lisäävät sydänlihassolun kalsiumionipitoisuutta parantaen sydämen supistumista sekä sulmatsoli, joka vaikuttaa lähinnä herkistämällä supistuvat proteiinit kalsiumioneille. Yhdysvalloissa amrinoni on hyväksytty lyhytkestoisesti va-jaatoiminnan hoitoon. Kuitenkin kaikki edellä mainitut yhdisteet ovat osoittautuneet vakavia sivuvaikutuksia aiheuttaviksi ja niistä ollaan luopumassa. Tässä työssä synteti-soitiin 2-fenyyl-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oksatsin-3(4H)-oni -johdoksia, joiden positiiv-inen inotrooppinen vaikutus tutkittiin farmakologisin aktiivisuuskokein. Alustavissa kokeissa ei havaittu merkittävää positiivisesti inotrooppista vaikutusta. Myöhemmin käytettiin tietokoneavusteista molekyyli-mallinnusta syntetisoitujen yhdisteiden avaruus-rakenteiden tutkimiseen sekä verrattiin saatuja molekyyli-malleja tunnettuihin vanhoihin ja uusiin positiivisesti inotrooppisiin yhdisteisiin. Uusien lupaavien positiivisesti ino-trooppisten yhdisteiden tulisi olla lähinnä kalsiumherkistäjiä, joilla olisi myös vasodila-toivia ominaisuuksia.</p>			
Avainsanat — Nyckelord Sydämen vajaatoiminta, positiivinen inotrooppinen vaikutus			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe Farmasian laitos, farmaseuttisen kemian osasto			
Muita tietoja — Övriga uppgifter Avainsanoja: fosfodiesteri-estäjä, kalsiumherkistäjä, amrinoni, milrinoni, sulmatsoli			