

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МИХАЛЬЧЕНКО ЄВГЕН КОСТЯНТИНОВИЧ

УДК 547.572'857.4.057.03/.04

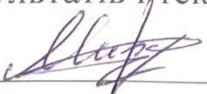
ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗИ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 7-ЗАМІЩЕНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-
ПРОПІЛКСАНТИНІВ

226 «Фармація, промислова фармація»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Є. К. Михальченко

Науковий керівник Александрова Катерина Вячеславівна, доктор хімічних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Михальченко Є. К. Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»). - Запорізький державний медичний університет МОЗ України.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота відноситься до актуальних та важливих проблем сучасної фармації. Робота присвячена пошуку нових біологічно активних речовин серед 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, розробці препаративних методик їх синтезу, вивченню фізико-хімічних властивостей новосинтезованих сполук, проведенню первинного фармакологічного скринінгу з метою визначення сполук з низькою токсичністю та високими показниками біологічної активності. При цьому для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження запропоновано L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат, який виявляє виражену актопротективну дію та відноситься до практично нетоксичних речовин. Для даної сполуки розроблено проект «Методів контролю якості» на порошок (субстанцію) для виробництва стерильних лікарських засобів.

Проведено узагальнення та критичний огляд літературних джерел щодо методів синтезу, хімічних перетворень біологічно активних похідних R¹, R³, R⁷, R⁸ - заміщених похідних ксантину, який показав перспективність пошуку біологічно активних сполук у цьому напрямку.

Ретельний аналіз літератури свідчить про широкий спектр біологічної дії ксантинів, а також про наявний арсенал синтетичних методів їх одержання, а також показав ряд питань, що потребують вирішення, серед яких поєднання ксантинового «скафолду» із різноманітними гетероциклічними фармакофорами (системи піразолу, триазолу, оксадіазолу, тіазолу тощо), як одностадійним введенням замісника, так і поступовою побудовою гетероциклу в бічному

ланцюзі, що може привести до одержання сполук, які матимуть широкій спектр біологічної дії.

В ході виконання наукового дослідження визначено перспективність синтезу та проведення досліджень серед невідомих похідних 3-бензил-8-пропілксантину, відбір базових молекул для їх подальшої функціоналізації.

На підставі квантово-хімічних розрахунків теоретичних параметрів процесів, методом теорії функціоналу густини, запропоновано ймовірні механізми перебігу хімічних реакцій – замикання імідазольного циклу при побудові вихідного 3-бензил-8-пропілксантину; гетероциклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з ателюванням піразольного циклу у заміснику положення 7; побудови оксадіазольного циклу у бічному ланцюзі шляхом гетероциклізації іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.

Тонка хімічна будова вихідного 3-бензил-8-пропілксантину була проаналізована за допомогою експериментів ядерного магнітного резонансу, як на ядрах протонів, так і на ядрах ізотопу Карбону-13, а симуляція двумірною ^1H ^{13}C кореляційного (HSQC) спектру підтвердила вірність встановлених відношень хімічних зсувів атомів, що стало підґрунтям для наступних спектральних досліджень в ряду 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину.

З метою регуляції параметру ліпофільності речовин а також розширення арсеналу біологічно-активних сполук, похідних 3-бензил-8-пропілксантину, синтезовано ряд неописаних в літературі водорозчинних солей 3-бензил-8-пропілксантину – зручних об'єктів для фармакологічних досліджень, а взаємодією вихідної сполуки з галогенопохідними алканів, алкенів, арил(гетерил)алканів та ароматичних кетонів отримані більш полярні 7-заміщені похідні 3-бензил-8-пропілксантину. Аналіз хімічних зсувів та констант спінової взаємодії різного порядку у ^1H ЯМР спектрі 7-алліл-3-бензил-8-пропілксантину показав, що замісник у положенні 7 утворює спінову $A_2\text{MRX}$ систему, яка проявляється унікальним набором розщеплених сигналів,

При одержанні потенційних біологічно-активних сполук з низькими показниками токсичності були адаптовані препаративні методики синтезу іліденохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.

Показана можливість використання цих іліденгідразидів в реакціях гетероциклізації для отримання неописаних раніше 7-([4'-ацетил-5'-R-4', 5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів, які в своїй структурі поєднують два фармакологічно перспективних гетероцикли.

Вперше були одержані 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантини. Наявність меркаптогрупи у тріазольному кільці надала можливість розширити комбінаторні бібліотеки похідних ксантину і тріазолу за рахунок здійснених реакцій алкілування.

На основі отриманих N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів 3-бензил-8-пропілксантину вперше синтезовані сполуки, які поєднують в одній молекулі ксантиновий та тіазольний або тіазолідиновий цикли.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Методами 1D- (^1H та ^{13}C АРТ) та 2D- (^{15}N та ^1H НМВС) підтверджена тонка хімічна структура (2'' - {2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3'' -етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти, а також двумірний гетероядерний ЯМР-експеримент дозволив внести корекцію по віднесенню сигналів ^{15}N до положень атомів Нітрогену в ксантиновому біциклі.

В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано 111 нових сполук для яких проведено дослідження різних видів біологічної активності, що дало змогу виявити найактивніші структури та встановити закономірності «будова-дія».

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук було проведено на базі Запорізького державного медичного університету, в атестованих та сертифікованих МОЗ України лабораторіях Навчального медико-лабораторного центру (завідувач – професор, доктор медичних наук А. В. Абрамов), а саме в лабораторії кафедри мікробіології і вірусології Запорізького державного

медичного університету (професор, доктор медичних наук О. М. Камишний) та лабораторії кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь доктор фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Здійснено фармакологічний скринінг синтезованих сполук на антиоксидантну (63), діуретичну (24), протимікробну (20), протигрибкову (20), та гіпоглікемічну дії (7) внаслідок чого встановлено, що 3-бензил-8-пропілксантин, його ксантиніди, 7-алкіл(аралкіл)заміщені, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатна кислота та її похідні, а також 7-заміщені 3-бензил-8-пропілксантини, що містили у бічному ланцюзі гетероциклічні замісники виявляють досліджувані активності і в ряді випадків перевищують еталони порівняння.

Вивчення біологічної дії проводилось методами *in vitro* (визначення антибактеріальної, фунгіцидної, антиоксидантної дій) та *in vivo* (діуретична, гіпоглікемічна, актопротекторна та кардіопротекторна). За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що всі досліджені 7-заміщені похідні 3-бензил-8-пропілксантину відносяться до IV або V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова. Для «сполук-хітів», що виявляють високі показники гіпоглікемічної та діуретичної активності, які можуть впливати на патології метаболічного синдрому, за допомогою методу молекулярного докінгу були визначені ймовірні молекулярні мішені біологічної дії, а саме дипептидилпептидаза 4 типу, 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1, пероксисомний активуючий проліферацію рецептор типу гамма та аденозиновий A₁-рецептор.

Проведено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від їх будови, в результаті чого встановлено:

– модифікацією гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти було отримано ряд іліденпохідних, які показали помірний або високий рівень фунгіцидної активності. Встановлено, що одночасна наявність в ароматичному заміснику атомів Флюору та Хлору значно підвищувало

фунгіцидну дію в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином. Також, до значного підвищення фунгіцидної активності привела комбінація 3-бензил-8-пропілксантину з 5-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазолом;

– до підвищення показників антиоксидантної активності та зниження гострої токсичності приводить наявність у 7 положенні 3-бензил-8-пропілксантину залишку ацетатної кислоти, а також його модифікації за рахунок реакції гідразинолізу.

– модифікація карбоксильної групи за рахунок реакцій етерифікації до *n*-пропокси групи призводить до збільшення діуретичної активності, а відповідний аліловий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти проявив не лише високу, але й пролонговану діуретичну дію;

– заміщення гідроксилу карбоксильної групи на амідну або *N*-фенілгідразинокарботіамідну групу підвищує показники гіпоглікемічної активності та знижує показники гострої токсичності.

Знайдені закономірності дозволили виявити ряд перспективних напрямків для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук.

За результатами *in vitro*-дослідження АОА відібрана найбільш активна сполука, актопротективні та кардіопротективні властивості якої було вивчено на модельній патології.

Для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження запропоновано *L*-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат, який виявляє виражену актопротективну дію та відноситься до практично нетоксичних речовин. Для стандартизації субстанції «сполуки-лідера» розроблено проект «Методики контролю якості» на порошок (субстанцію) для виробництва стерильних лікарських засобів.

Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед 7-заміщених похідних 3-*R*-8-*R'*ксантинів.

Результати дисертаційної роботи, впроваджено в навчальний та науково - дослідний процес вищих навчальних закладів України.

Ключові слова: 3-бензил-8-пропілксантин, органічний синтез, фізико-хімічні, біологічні властивості, молекулярний докінг.

ABSTRACT

Mykhalchenko Ye. K. Syntheses, properties and transformation of 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines. – Qualifying research paper, manuscript copyright.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 226 “Pharmacy, industrial pharmacy” (22 – Health Science). – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine. – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine Zaporizhzhia, 2020.

The thesis represents a topical and significant problem of modern pharmacy. The investigation is devoted to the search for new biologically active compounds among 7-substituted derivants of 3-benzyl-8-propylxanthine, to the elaboration of preparative methods of their synthesis, to the study of physical and chemical properties of newly synthesized compounds, to performing primary pharmacological screening aimed at the identification of low-toxic and highly biologically active compounds. With that, L-arginine 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl acetate, which demonstrates pronounced actoprotective activity and belongs to almost non-toxic substances, has been suggested for further in-depth pharmacological research. A project of quality control methods for powder (substance) for the production of sterile medications has been designed for this compound.

The scientific literature on the methods of synthesis and chemical transformations of biologically active derivants of R¹, R³, R⁷, R⁸-substituted xanthine derivants, has been critically analyzed and summarized. This has demonstrated the prospects of the search for biologically active compounds in this area.

A thorough analysis of scientific sources indicates a wide spectrum of biological activity of xanthines, as well as the existing array of synthetic methods for obtaining them. It also highlights a range of topical issues craving solution, such as the

combination of xanthine 'scaffold' with different heterocyclic pharmacophores (pyrazole, triazole, oxadiazole, thiazole systems, etc.) through both one-stage introduction of a substitute and gradual construction of heterocycle in a side chain which can result in obtaining compounds with a wide biological activity scope.

In the course of the research, the prospects of synthesis and study of yet unknown derivants of 3-benzyl-8-propylxanthine have been outlined, and a selection of base molecules for their further functionalization has been performed.

Grounding on quantum-chemical calculations of thermodynamic process parameters by density functional theory, probable mechanisms of chemical reaction behavior have been outlined: imidazole cyclization at the construction of parent 3-benzyl-8-propylxanthine; heterocyclization of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl acetate acid hydrazide with pirazol cyclization as a substitute; oxadiazole cyclization in a side chain by means of heterocyclization of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl acetate acid ylidenehydrazides.

Fine chemical structure of parent 3-benzyl-8-propylxanthine has been analyzed with the help of nuclear magnetic resonance experiments both on proton nuclei and on Carbon-13 isotope nuclei. Simulation of dimeric ^1H ^{13}C correlational spectrum (HSQC) confirmed the accurateness of the estimated ratio of chemical shift of atoms which formed the basis for further spectral studies of 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthine derivants.

In order to regulate the lipophilicity parameter of substances as well as to expand the scope of biologically active compounds derived from 3-benzyl-8-propylxanthine, some 3-benzyl-8-propylxanthine water-soluble salts, which are a convenient object for pharmacological research, has been synthesized. The interaction of the parent compound with halogenated derivants of alkanes, alkenes, aryl(heteryl)alkanes and aromatic ketones enabled to obtain more polar 7-substituted derivants of 3-benzyl-8-propylxanthine. The analysis of chemical shifts and various spin-spin interaction constants in the ^1H NMR spectrum of 7-allyl-3-benzyl-8-propylxanthine demonstrated that the substituent in the seventh position forms a spin A2MRX system, which is manifested by a unique set of split signals, since terminal vinylic protons are not

chemically equivalent in the result of interfering rotation around the double bond: one of them has *cis*-configuration to the remainder of the test molecule, and the other has *cis*-location to the third vinylic proton of the substituent.

Three methods for the synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl ethanoic acid have been proposed: a direct interaction with either chloroacetic acid or chloroacetamide or chloroacetic acid esters. It is shown that the most preparative technique, which allows to obtain the maximum outputs of the final products, is the interaction of 3-benzyl-8-propylxanthine with chloroacetic acid esters.

Three methods of synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid esters, previously not described in scientific literature, have been studied and it was found that the synthesis of butyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, allyl and benzyl 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid esters should be performed through alkylation of the parent acid with the corresponding halogen derivants.

In order to further expand the range of prospective biologically active compounds, 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazide was obtained. It was proposed as a basic structure, which allowed to obtain xanthine derivants containing heterocyclic substituents in the side carbon chain: benzyl-8-propyl-7-[2'-oxo-2'-(3'',5''-dimethylpyrazol-1''-yl)ethyl]xanthines, 3-benzyl-7-(4'-R-5'-mercapto-1',2',4'-triazolyl-3')-8-propylxanthines, 2-(3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)-N'-(4-phenylthiazole-2-yl)acetohydrazide, [2''-[2'-(3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)]-3''-R-4-oxothiazolidine-5''-yl]acetohydrazides.

For instance, to obtain previously not described 3-benzyl-8-propyl-7-[2'-oxo-2'-(3'',5''-dimethylpyrazole-1''-yl)ethyl]xanthine, two easy-to-perform methods of synthesis by the interaction of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl acetic acid hydrazide with acetylacetone were developed. Grounding on the quantum chemical calculations by DFT method, a probable mechanism of reactions behavior was suggested.

Preparative methods for the synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazide ylidene derivants were adapted to obtain potential biologically active compounds with low toxicity.

The author has shown the potential of using these ylidene hydrazides in heterocyclization reactions to obtain previously undescribed 7-([4'-acetyl-5'-R-4',5'-dihydro-1',3',4'-oxadiazol-2'-yl]methyl)-3-benzyl-8-propylxanthines, which structurally combine two pharmacologically prospective heterocycles.

It is for the first time that 3-benzyl-7-[(4'-R-5'-mercapto-1',2',4'-triazole-3'-yl)methyl]-8-propylxanthines were obtained. The presence of a mercapto group in the triazole ring made it possible to expand the combinatorial libraries of xanthine and triazole derivants owing to the alkylation reactions.

Basing on the obtained 3-benzyl-8-propylxanthine N-alkyl(phenyl)hydrazinocarbothioamides, compounds that combine xanthine and thiazole or dihydrothiazole cycles in one molecule, have been synthesized for the first time.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, IR, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy and mass spectrometry. The fine chemical structure of (2'-{[2'-(3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)-acetyl]-hydrazino)-3"-ethyl-4-oxothiazolidin-5"-yl)-acetic acid was confirmed by 1D- (^1H and ^{13}C APT) and 2D- (^{15}N and ^1H HMBC)}. Besides, a two-dimensional heteronuclear NMR experiment allowed to make a correction for the assignment of ^{15}N signals to the positions of nitrogen atoms in the xanthine bicycle.

In the course of the dissertation research, 111 new compounds were synthesized for which the study of different types of biological activity was performed, which allowed to reveal the most active structures and to establish the regularities of "structure-action".

The study of biological activity of synthesized compounds was carried out in the Zaporizhzhia State Medical University, in the laboratories of the Medical and Laboratory Training Center (headed by Doctor of Medical Sciences, Professor A.V. Abramov) certified by the Ministry of Public Health of Ukraine, namely in the laboratory of Microbiology and Virology Department of Zaporizhzhia State Medical University (headed by Doctor of Medical Sciences, Professor O.M. Kamyshnyi) and the laboratory of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Pharmaceutical Management and Economics of the Post-Graduate Education Faculty of

Zaporizhzhia State Medical University (Head of the Department – Doctor of Medical Sciences, Professor I.M. Bilay; Doctor of Pharmaceutical Sciences E.S. Pruglo also took part in the research).

Pharmacological screening of the synthesized compounds for antioxidant (63), diuretic (24), antimicrobial (20), antifungal (20), and hypoglycemic effects (7) was performed. As a result, it was found that 3-benzyl-8-propylxanthine, its xanthinides, 7-alkyl(aralkyl)substituted, 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid and its derivants, as well as 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines that contained heterocyclic substituents in the side chain, demonstrate the studied activities and in some cases exceed the reference standards.

The study of biological action was performed with *in vitro* (determination of antibacterial, fungicidal, and antioxidant action) and *in vivo* methods (diuretic, hypoglycemic, actoprotective, and cardioprotective action). According to the results of acute toxicity study, it was found that all studied 7-substituted derivants of 3-benzyl-8-propylxanthine belong to IV or V toxicity class according to the classification by K.K. Sidorov. Molecular docking method was employed to identify probable molecular targets of biological action for "hit compounds" that demonstrate high levels of hypoglycemic and diuretic activity capable of affecting the pathology of the metabolic syndrome. These targets include type 4 dipeptidylpeptidase, type 1 11β -hydroxysteroiddehydrogenase, peroxisome proliferation activating gamma-type receptor, and adenosine A_1 -receptor.

The dependence of biological action of the synthesized compounds on their structure has been analyzed, and the following conclusions have been made:

- a number of ylidene derivants, which showed a moderate or high level of fungicidal activity, were obtained by the modification of 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazide. It was found that the simultaneous presence of fluorine and chlorine atoms in the aromatic ring significantly increased the fungicidal action compared to the parent 3-benzyl-8-propylxanthine. Also, a combination of 3-benzyl-8-propylxanthine with 5-thio-4-phenyl-1,2,4-triazole resulted in a significant increase in fungicidal activity;

- an increase in the indicators of antioxidant activity and a decrease in acute toxicity is provoked by the presence of 3-benzyl-8-propylxanthine acetic acid residue in position 7, as well as its modification for account of hydrazinolysis reaction;
- substitution of the carboxyl group hydroxyl with the *H*-propoxy group leads to an increase in diuretic activity. Thus, the corresponding allyl ester of 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid showed not only high but also prolonged diuretic effect;
- substitution of the carboxyl group hydroxyl with amide or N-phenylhydrazinocarbothiamide group increases hypoglycemic activity and reduces acute toxicity.

Discovered regularities allowed to reveal a number of perspective directions for further search of new biologically active compounds.

According to the results of *in vitro* studies of AOA, the most active compound was selected, the actoprotective and cardioprotective properties of which were studied on a model pathology.

L-arginine 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetate, which has a pronounced actoprotective effect and belongs to practically non-toxic substances, has been proposed for further in-depth pharmacological research. In order to standardize the "leader-compound" substance, a project of quality control methods for powder (substance) for the production of sterile medications has been designed.

The results of the biological action study, as well as the established patterns of "structure-action" dependence, can be used for a targeted search for biologically active compounds among 7-substituted derivants of 3-R-8-R'xanthines.

The results of the dissertation have been introduced into the educational and research process of Ukrainian higher educational institutions.

Keywords: 3-benzyl-8-propylxanthine, organic synthesis, physical and chemical properties, biological properties, molecular docking.

Список публікацій здобувача

1. Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 26–30. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
2. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E. K. Mikhalchenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, D. M. Sinchenko. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 1 (23). С. 14–19. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
3. Синтез і фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти / Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, А. С. Коржова. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 141–146. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
4. Prospective biological active compounds among 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthines for treatment of metabolic syndrome pathologies / Ye. Mykhalchenko, K. Aleksandrova, O. Shkoda, Ye. Pruglo. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. N 5 (23). P. 52–58. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
5. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Вивчення протимікробних та протигрибкових властивостей 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. *Медичний форум*. 2017. № 10 (10). С. 9–12. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення

експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

6. 2-(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-2-хлор-5-фторобензиліден]-ацетогідразид, який виявляє протигрибкову дію: пат. 111652 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є.К., Левіч С. В., Камишний О.М., Поліщук Н. М. ; заявник та патентовласник автори та Запорізький держ. мед. ун-т. № u201602568; заявл. 16.03.16; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

7. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- тріазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію: пат. 117190 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В., Камишний О. М., Поліщук Н. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201602568; заявл. 31.10.16; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

8. Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну дію: пат. 128510 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Пругло Є. С., Сінченко Д. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201802221; заявл. 05.03.18; опубл. 25.09.18, Бюл. № 18. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

9. L-аргінінова сіль 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності: заявка на патент України на винахід: МПКб: C07D 249/00, A61K 31/41. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Беленічев І. Ф., Бухтіярова Н. В. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № a201901891; заявл. 25.02.19. *(Особистий*

внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).

10. Aleksandrova K. V., Mikhal`chenko E. K., Vasylyev D. A. Synthesis and physicochemical properties of hydrazides of 3,8-disubstituted xanthinyl-7-acetic acids and their derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики*. Львів, 2015. С. 124. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

11. Synthesis and physicochemical properties of triazole and thiazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, D. M. Sinchenko. *XXIV Укр. конф.я з органічної хімії*, 19-23 вер. Полтава, 2016. С. 109. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

12. Synthesis and physicochemical properties of pyrazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, M. O. Bilyaev. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології* : матеріали II всеукр. наук.-практ. конф., 21-23 листоп. 2016 р. Київ, 2016. С. 75. *(Особистий внесок здобувача*

13. Михальченко Є. К., Левіч С. В., Біляєв М. О. Мікробіологічні властивості похідних 3-аралкіл-8-алкілксатинів. *Хист.* Чернівці. 2016. Вип. 18. С. 586. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

14. Search of potential low toxic antibacterial drugs among novel alkyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetates / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal`chenko, S. V. Levich et al. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. Харків, 2017. Т. 2. С. 3. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

15. Безштанько А. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-аралкіл-8-пропілксатиніл-7-ацетамідів. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених

та студентів з міжнар. участю, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 140. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).

16. Mykhalchenko Ye. K. Research of antioxidant properties of ylidenhydrazides of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : Int. res. and practice conf., 20-21 October, 2017. Lublin, 2017. P. 135.

17. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Сінченко Д. М. Пошук біологічно активних сполук серед гідразиду та іліденгідразинових похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 140. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).

18. Targeted screening for antioxidant efficiency of 3-benzylxanthine derivatives / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, A. S. Shkoda et al. *Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Люблін, Республіка Польща. 10-11 трав. 2019 р. Люблін, 2019. С. 258–259. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Предиктивні технології в розробці нових лікарських засобів	30
1.2 Біологічні властивості заміщених ксантину.....	31
1.2.1 Вплив замісників у ксантиновому біциклі на біологічну активність.....	32
1.2.2 Фармакологічна дія синтетичних похідних ксантину	34
1.3 Синтез біологічно активних похідних ксантину.....	35
1.3.1 Синтез біологічно активних ксантинів з похідних піримідину.....	35
1.3.2 Синтез біологічно активних ксантинів з похідних імідазолу.....	41
1.3.3. Альтернативні шляхи синтезу біологічно активних ксантинів.....	45
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8 ПРОПІЛКСАНТИНУ.....	60
2.1 Синтез та фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину.....	60
2.2 Синтез 3-бензил-8-пропілксантинів та 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину	74
2.2.1. Синтез 3-бензил-8-пропілксантинів.....	74
2.2.2. Синтез 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину.....	75
2.3 Синтез 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її	81

солей.....	
2.3.1 Методи синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	81
2.3.2 Синтез солей 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	82
2.4 Синтез та фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти	84
2.4.1. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	84
2.4.2. Синтез та фізико-хімічні властивості амідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	90
2.4.3. Синтез та фізико-хімічні властивості гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	94
2.5 Експериментальна частина.....	95
ВИСНОВКИ.....	101
РОЗДІЛ 3 ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ГІДРАЗИДУ 3-БЕНЗИЛ-8-ПРОПІЛКСАНТИН-7-ІЛ АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ І ЙОГО ПОХІДНИХ.....	102
3.1 Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину.....	102
3.2 Синтез, фізико-хімічні властивості іліденопохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та гетероциклізація на їх основі	105
3.2.1 Синтез та фізико-хімічні властивості іліденопохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	105
3.2.2 Синтез та фізико-хімічні властивості 7-([4'-ацетил-5'-	

R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів.....	114
3.3 Синтез, фізико-хімічні властивості та перетворення тіосемікарбазидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.....	120
3.4 Синтез, фізико-хімічні властивості та перетворення 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів.....	125
3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, які містять у бічному ланцюзі тіазольне або дигідротіазольне ядро.....	131
3.6 Експериментальна частина.....	141
ВИСНОВКИ.....	145
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	146
4.1 Дослідження біологічної дії синтезованих сполук <i>in vitro</i>	146
4.1.1 Дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активностей.....	147
4.1.2 Дослідження антиоксидантної активності	150
4.1.2.1 Дослідження антиоксидантної активності по інгібуванню окислювальної модифікації білка (ОМБ)...	151
4.1.2.2. Дослідження антиоксидантної активності шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпопереокиснення.....	155
4.1.2.3 Дослідження антиоксидантної активності за інгібуванням NO [•] радикалу.....	158
4.2 Дослідження біологічної активності синтезованих сполук <i>in vivo</i>	161
4.2.1 Дослідження гострої токсичності.....	161

4.2.2 Дослідження гіпоглікемічної активності.....	163
4.2.3 Дослідження діуретичної активності	167
4.2.4 Дослідження актопротективної та кардіопротективної дії сполуки 2.45	169
4.2.4.1 Визначення гострої токсичності сполуки 2.45 за методом Кербера.....	179
4.3 Розробка проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат.....	181
ВИСНОВКИ.....	183
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	185
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	187
ДОДАТКИ.....	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АДФ	– аденозиндифосфат;
АМФ	– аденозинмонофосфат;
АОА	– антиоксидантна активність;
АТФ	– аденозинтрифосфат;
АФГ	– альдегідфенілгідрозони;
АФК	– активні форми кисню;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВРО	– вільнорадикальне окиснення;
ЕДАК	– 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбоїмід;
КФГ	– кетондинітрофенілгідрозони;
МАО	– моноаміноксидаза;
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація;
МВ-КФК	– серцева ізоформа креатинфосфокінази;
МДА	– малоновий діальдегід;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МФцК	– мінімальна фунгіцидна концентрація;
НАДН	– нікотинамід аденін динуклеотид
ОМБ	– окислювальна модифікація білка;
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів;
СОД	– супероксиддисмутаза;
ТБК	– тіобарбітурова кислота;
ТХО	– трихлороцтова кислота;
ТШХ	– тонкошарова хоматографія
ЦД	– цукровий діабет;
ФДЕ	– фосфодіестераза.
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування теми дослідження

Пошук нових малотоксичних біологічно активних речовин, які б мали високу фармакологічну активність при мінімальній побічній дії, є однією з головних задач сучасної фармацевтичної хімії. В процесі розробки лікарського засобу одним з головних завдань є вибір молекули яка виступатиме у ролі основи, що забезпечить шлях до досягнення молекулярної різноманітності для прояву різних видів фармакологічної дії. В цьому аспекті молекула ксантину є універсальною, яка відіграє важливу роль у життєдіяльності рослинних і тваринних організмів, оскільки є складовою таких біомолекул, як нуклеозиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти тощо. Структура ксантину надає максимальну можливість для одержання різноманіття його похідних через наявність позицій N¹, N³, N⁷ та C⁸ для заміщення.

Препарати на основі природних та синтетичних ксантинів (амінофілін, пентоксифілін, пропентофілін, доксофілін, етофілін, теокор, теофібрат, сплантин тощо) володіють широким спектром фармакологічної активності (протизапальної, антимікробної, діуретичної, антиоксидантної тощо) і входять до переліку найбільш ефективних лікарських засобів. Поряд з цим фармацевтична промисловість України в своєму арсеналі має обмежену кількість вітчизняних лікарських засобів (у тому числі серед них повністю відсутні похідні ксантину), і в основному займається випуском препаратів-дженериків.

Таким чином, враховуючи величезний потенціал ксантинової матриці та можливість її ефективної модифікації, актуальним є пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 3,7,8-заміщених ксантинів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри біологічної хімії «Синтез, фізико-хімічні властивості N-заміщених пуринів, ксантинів та їх гетероанельованих похідних» (№ 0110U000908). Автором

особисто проведений синтез та дослідження нових похідних 3-бензил-8-пропілксантину.

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є пошук біологічно активних речовин серед новосинтезованих похідних 3-бензил-8-пропілксантину та продуктів їх хімічної модифікації, дослідження їх фізико-хімічних і біологічних властивостей та встановлення закономірностей «будова-фармакологічна дія».

Для досягнення мети вирішувались наступні завдання:

- на підставі *in silico* розрахунків дискрипторів біодоступності обґрунтувати вибір базової молекули 3-бензил-8-пропілксантину для одержання відповідних ксантинідів та 7-алкіл(алкеніл-, аралкіл-, гетерилалкіл-) заміщених похідних;
- розробити препаративні методики синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, її водорозчинних солей, амідів та естерів;
- дослідити реакцію гідразинолізу естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та запропонувати методи синтезу гідразиду та іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти;
- розробити нові методики одержання похідних 3-бензил-8-пропілксантину, які містять у бічному ланцюзі гетероциклічний фрагмент за рахунок реакцій гетероциклізації гідразиду та іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти;
- на основі гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти запропонувати лабораторні методи одержання 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів та продуктів їх алкілування, а також 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразиду, 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(3-етил-4-оксотіазолідин-2-іліден)ацетогідразиду, 2-{2[2-(2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)ацетил)гідризиніліден]-3-етил-4-оксотіазолідин-5-іл} ацетатної кислоти;
- підтвердити будову синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, ІЧ, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-, двовимірної HNBC ^1H ^{15}N ЯМР-спектроскопії,

мас-, хромато-мас-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту;

– дослідити гостру токсичність, антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, актопротективну та кардіопротекторну активності синтезованих речовин; на підставі одержаних результатів встановити закономірності взаємозв'язку «будова-біологічна дія»; визначити «сполуку-лідер» для поглиблених досліджень і запропонувати для неї проєкт МКЯ.

Об'єкт дослідження – методи синтезу, дослідження реакційної здатності, фізико-хімічні та біологічні властивості у ряді 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів та продуктів їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження – синтез нових біологічно активних та малотоксичних похідних 3-бензил-8-пропілксантину, хімічні перетворення за їх участю; біологічний скринінг синтезованих сполук.

Методи дослідження

При виконанні дисертаційної роботи використані хімічні методи (реакції алкілування, нейтралізації, естерифікації, амідуювання, гідразинолізу, гідролізу, конденсації, циклізації, гетероциклізації), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ІЧ, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-, двовимірний ^1H ^{15}N ЯМР-спектроскопія, мас-, хромато-мас-спектрометрія, хроматографічні методи), біологічні методи (визначення в досліджах *in vitro* антибактеріальної, фунгіцидної та антиоксидантної активностей; *in vivo* гострої токсичності, діуретичної, гіпоглікемічної, актопротекторної та кардіопротекторної дій), методи математичної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів

В роботі досліджені та експериментально доведені підходи до вирішення наукової задачі, пов'язаної з пошуком біологічно активних сполук серед 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, для яких розроблені препаративні методики одержання, встановлено будову, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості. Комплексне застосування *in silico*-, *in vitro*- та *in vivo*-досліджень дозволило виявити серед масиву синтезованих сполук закономірності

взаємозв'язку «структура – дія». Обґрунтовано вибір у якості «сполуки-лідера» L-аргінінової солі 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності.

Вперше проведені квантово-механічні розрахунки реакцій – замикання імідазольного циклу при побудові вихідного 3-бензил-8-пропілксантину; гетероциклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з утворенням піразольного циклу у якості замісника; побудови оксадіазольного циклу у бічному ланцюзі шляхом гетероциклізації іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, які дозволили запропонувати ймовірні механізми протікання цих реакцій.

На підставі показників біодоступності обґрунтовано вибір в якості вихідної сполуки 3-бензил-8-пропілксантину.

Розроблені препаративні методики синтезу нових 3-бензил-8-пропілксантину, його солей та 7-алкіл(алкеніл-, аранкіл-, гетерилалкіл-) заміщених похідних.

Вперше розроблені препаративні методики синтезу не описаної в літературі 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її функціональних похідних (солей, естерів, амідів, гідразиду та іліденгідразидів).

Запропоновано в якості зручної базової молекули гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти для подальшого утворення п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклів у бічному ланцюзі ксантинового біциклу.

Вперше розроблені методики гетероциклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти за якими одержано 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантин, який поєднує у своїй структурі дві гетероциклічні системи.

Вперше одержані похідні 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів, що поєднують у своїй структурі ксантиновий та оксадіазольний цикли.

Вперше одержані похідні 3-бензил-7-(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазоліл-3')-8-пропілксантину та вивчена їх реакційна здатність.

Вперше показана можливість введення у якості замісника до молекули ксантину гетероциклічних систем тiazолу та тiazолідину.

Синтезовано 111 не описаних в літературі сполук, будова та індивідуальність яких підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Вперше отримані дані про антибактеріальну, фунгіцидну, антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, актопротекторну та кардіопротекторну активності синтезованих сполук. Встановлено певні закономірності взаємозв'язку «будова – дія». Для найбільш активних сполук запропонований ймовірний механізм дії на підставі розрахунків молекулярного докінгу.

Наукова новизна та пріоритет досліджень захищені 3 патентами України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблені препаративні методики синтезу для створення комбінаторної бібліотеки нових, у тому числі біологічно активних, 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів: ксантинідів, алкіл(алкеніл-, аралкіл-, гетерилалкіл-) похідних, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її функціональних похідних (солей, естерів, амідів, гідразиду та іліденгідразидів) – структурних аналогів відомих фармакологічно активних похідних. Запропоновано альтернативні препаративні методики отримання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів, пов'язаних метиленовим лінкером – ксантинового й азольного гетероциклів (піразольного, оксадіазольного, триазольного, тiazольного та тiazолідинового), за рахунок гетероциклізації різноманітних замісників у 7 положенні молекули ксантину.

Експериментальні *in vitro*-дослідження антиоксидантної активності дозволили відібрати найбільш активну сполуку для поглибленого вивчення на модельній патології (актопротекторна та кардіопротекторна дії) та визначити її в якості «сполуки-лідера».

Фрагменти роботи впроваджено в освітній процес кафедр органічної та біоорганічної хімії, фізколоїдної хімії, природничих дисциплін для іноземних

студентів та токсикологічної хімії, в науковий відділу спектроскопічних досліджень Інститута фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка, кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Розроблений проєкт МКЯ (методики контролю якості) для L-аргінінової солі 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти має практичне значення для стандартизації субстанції на її основі.

Особистий внесок здобувача

Аналіз та систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні дослідження виконані особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено спільно з науковим керівником.

У ході виконання дисертаційної роботи, спільно з кафедрами природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії (зав. каф., д.фарм.н., Панасенко О. І.), фізико-органічної хімії (зав. каф., д.фарм.н., Каплаушенко А. Г.), мікробіології, вірусології та імунології (зав. каф., д.мед.н., Камишний О. М.), клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації (зав. каф., д.мед.н., Білай І. М.), аналітичної хімії (зав. каф., д.фарм.н., Васюк С. О.) та навчальним медико-лабораторним центром (начальник центру д.мед.н. Абрамов А. В.) Запорізького державного медичного університету, НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків), реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу та результатів вивчення біологічної активності.

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016); II всеукраїнській

науково-практичній конференції «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 2016); I міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2017» (Запоріжжя, 2017, 2018); International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine” (Люблін, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання медичної теорії та практики» (Дніпро, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи» (Люблін, 2019).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, з них: 4 статті у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 журнал в країні, яка входить до Європейського Союзу (Естонія), 1 стаття у нефармацевтичному виданні України, 3 патенти України на корисну модель та 9 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 262 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 6 додатків (45 стор.). Обсяг основного тексту 158 сторінок, робота проілюстрована 41 таблицею (41 стор.), 75 рисунками. Бібліографія включає 293 назви джерел літератури, в тому числі 231 іноземною мовою.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТРАТЕГІЇ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
ПОХІДНИХ КСАНТИНУ.
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В останні роки похідні ксантину привертала увагу дослідників завдяки їх різноманітним фармакологічним ефектам та широкою розповсюдженістю у природі [1-17].

Як важливі похідні родини пуринів [18], ксантини розглядаються, як спільний інтермедіат метаболізму пуринових основ, оскільки і аденін, і гуанін утворюють їх під час катаболічних перетворень [19, 20]. Слід зазначити, що ксантин та його похідні виконують важливу роль проміжних сполук у синтезі ГМФ, ГДФ та ГТФ через «шлях спасіння» всередині клітин [21].

1.1 Предикивні технології в розробці нових лікарських засобів

Найбільш перспективним напрямком в створенні нових лікарських препаратів є спрямований пошук, який базується на фармакофорному моделюванні, побудові QSAR-моделі майбутньої БАР, розрахунку та вибору молекулярних дескрипторів. Такі властивості дескрипторів, як структурні особливості, фізико-хімічні, біохімічні, фармакологічні та токсикологічні параметри є підґрунтям, як для кращого розуміння біотрансформації сполуки в організмі, так і для розробки синтетичних підходів до методів її одержання.

Спроба встановлення залежностей між структурними, фізико - хімічними параметрами лікарських засобів та їх активністю була здійснена С. А. Ліпінським і сформульована як «Правило 5-ти» [22], згідно якого молекулярна маса майбутньої БАР не повинна перевищувати 500 а.о.м, кількість донорів водневого зв'язку у сполуці має бути не більше п'яти, акцепторів водневого зв'язку – не більше десяти, а коефіцієнт ліпофільності чи десятичний логарифм розподілення сполуки в системі *n*-октанол-вода – не більше п'яти. В подальшому Д. Ф.

Вебером, А. К. Гузем та І. Муге було показано, що молекулярна маса сполуки не є визначальним параметром біодоступності, а до фізико-хімічних дескрипторів були додані гнучкість молекули (кількість зв'язків, що обертаються), площа полярної поверхні молекули, гідрофобні області, ароматичні та гетероциклічні кільця, аніонні та катіонні центри [23-29].

Методи *in silico* досліджень базуються на застосуванні комп'ютерних програм для аналізу та узагальнення хімічної, біологічної та медичної інформації, а також для відбору сполук-кандидатів у ліки, оптимізації та пошуку фармакофорів, виявлення сполук-лідерів та визначення їх біологічних мішеней.

Використання *in silico* методів при одержанні нових БАР дозволяє не тільки зменшити час і ресурси, але й розробляти препаративні методи одержання сполук певної біологічної дії [30]. На теперішній час хіміки-синтетики в своєму арсеналі мають велику кількість програмного забезпечення таких як: BIOVIA Materials Studio, LAMMPS, GROMACS [31], ACD/PhysChem Suite [32], ChemAxon [33], DRAGON [34], E-DRAGON [35], PowerMV [36], GUSAR [37], CORAL [38], BuildQSAR [39] тощо.

Нещодавно було показано, що велика кількість БАР при клінічних дослідженнях виявляють небажану кількість побічних ефектів, які зумовлені токсичністю молекули діючої речовини, або продукуванням токсичних метаболітів [40]. Тому фармакокінетика терапевтичного препарату необхідна для забезпечення нетоксичної та ефективної дії БАР в середині організму.

1.2 Біологічні властивості заміщених ксантину

Структура молекули ксантину забезпечує максимальну можливість перетікання реакцій заміщення з утворенням п'яти типів монозаміщених похідних, восьми типів дизаміщених та трьох типів тризаміщених ксантину, має першорядне значення (за винятком положення дев'ять через низьку нуклеофільність атому Нітрогену) і використовується для розкриття повного

потенціалу ксантинового кільця при розробці методів синтезу БАР на основі ксантину [41-49].

Більшість природних похідних ксантину проявляють себе як фармакологічно активні сполуки. Так, кофеїн (1,3,7-триметилксантин) є відомим стимулятором центральної нервової системи (ЦНС) [20], принциповим способом дії якого є антагонізація аденозинових рецепторів та інгібування фосфодіестерази [50, 51]. Він потенціює біологічну дію адреналіну шляхом регулювання активності цАМФ-фосфодіестерази (цАМФ-ФДЕ), що призводить до більшої доступності цАМФ у сигнальному каскаді [52]. Основним метаболітом біотрансформації кофеїна є параксантин (1,7-диметилксантин) – сильний антагоніст рецепторів аденозину A_1 , A_2A та A_2B [48, 53].

Теофілін (1,3-диметилксантин) широко відомий як сечогінний, серцевий стимулятор, релаксant гладких м'язів, бронхорозширювач та стимулятор ЦНС [54, 55, 56, 57, 58].

Як сечогінний, судинорозширювальний засіб, стимулятор міокарда, протикашльовий, антиангіогенний та протипухлинний засіб використовується теобромін (3,7-диметилксантин) [59, 60, 61, 62].

1.2.1 Вплив замісників у ксантиновому біциклі на біологічну активність. Саме висока фармакологічна активність природних ксантинів стимулювала дослідників до одержання великої кількості синтетичних похідних певної біологічної дії [63].

Так, на прикладах природних похідних ксантину, таких як теофілін, теобромін та кофеїн було встановлено, що заміщення атому Нітрогену в положенні три відіграє важливу роль у генеруванні бронхолітичних властивостей сполук. Заміщення протону в положенні один ксантинового біциклу сприяє виникненню біологічних властивостей сполук, як антагонізму до різноманітних аденозинових рецепторів. Але сукупне заміщення в положенні 1 разом із заміщенням протону в положенні 3 навпаки підвищує афінитет (тобто агоністичні властивості) до аденозинових рецепторів [42, 43, 64, 65]. Неоднаковий вплив

демонструють замісники сьомого положення молекули ксантину. Монозаміщені похідні N⁷ збільшують бронходилатацію, але при цьому також знижують спорідненість до рецепторів аденозину A₁, A_{2A}, A_{2B}, A_R [44, 66].

Слід зазначити, що заміщення при атомі Карбону у восьмому положенні має значний вплив на підвищення фармакологічних властивостей сполук. Так, при порівнянні однакових замісників у положеннях 7 та 8 гетероциклу було встановлено, що N⁷-заміщені похідні виявляють нижчу ефективність як бронхолітики, ніж сполуки, які містять замісники при атомі у восьмому положенні [67].

Наявність замісника в положенні 9 ксантинового біциклу, зазвичай, призводить до зниження бронхолітичної активності похідних ксантину [68].

Похідні ксантину з різними замісниками у положенні вісім також відомі, як інгібітори ФДЕ, Топо II, дипептидилпептидази 4 та інгібітори ацетилхолінестерази (АХЕ) [48, 70, 71]. Наявність арилу в положенні C₈ демонструє величезну спорідненість до збільшення потенціалу інгібування ФДЕ, а також різних типів аденозинових рецепторів (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A_R тощо). Це видно з порівняльних досліджень теофіліну та 8-фенілтеофіліну, де завдяки арильному залишку активність збільшується в 100 і 30 разів до рецепторів A₁ та A₂ відповідно у порівнянні з теофіліном [72]. Збільшення активності сполук щодо рецепторів аденозину та ФДЕ також спостерігається при подовженні ланцюга замісника у першому та третьому положеннях ксантинового ядра [72]. Заміщення алкільними групами у положеннях ксантину N¹, N³ та N⁷ має вирішальне значення для активації деяких АВС-транспортерів [68].

Цікавими є дані [69], згідно яких сполуки, що не містять замісників у положенні C⁸, але є 1,3-дизаміщеними ксантинами, виявляють антиалергічні властивості.

Наявність замісників в положеннях один, три та вісім одночасно, за даними дослідників [73], є найбільш перспективним шляхом для отримання сполук з селективною ефективністю до великої кількості підтипів аденозинових рецепторів.

Антиангіогенні властивості, які притаманні метильованим природнім ксантинам, стали підґрунтям для фармакологів до пошуку протипухлинних препаратів серед новосинтезованих заміщених похідних ксантину [74]. Найбільш перспективними в цьому напрямку виявилися сполуки з алкільними замісниками в положеннях один та три. Наведено, що деякі 7-заміщені похідні демонструють інгібуючий вплив на трансформацію клітин, хоча більшість з них не впливає на клітинну життєздатність [74]. Більш ефективними для інгібування трансформації клітин виявились сполуки, які містять подовжений алкільний ланцюг в третьому положенні біциклу [74].

Вищезазначені приклади не вичерпують усі види біологічної дії, але свідчать про унікальність ксантину, як базової молекули, що може бути основою для одержання великої кількості БАР-кандидатів у ліки.

1.2.2 Фармакологічна дія синтетичних похідних ксантину. В якості прикладу можна навести групу синтетичних сполук, яка має маркування КМУР1-КМУР4 і є комбінацією похідних ксантину та піперазину. Ці 7-[2-[4-R-(2-хлорофеніл)піперазиніл]етил]-1,3-диметилксантини характеризуються своєю багатофункціональністю і виявляють протизапальну, антипроліфераційну, нейропротекторну, кардіопротекторну, антиостеокластогенну та антирезорбційну дії [75, 76]. Похідні КМУР також діють, як інгібітори ФДЕ3, ФДЕ4 та ФДЕ5 [76, 77, 78].

Загальновідомою є діуретична активність природних похідних ксантину, яка зменшується у ряді теофілін > кофеїн > параксантин > теобромін [79]. Найбільш вірогідною причиною їх діуретичного ефекту вважається здатність до селективної блокади рецепторів A_1 , що є ключовим регулятором ниркової функції [80].

В своїх роботах [81-86] М. І. Романенко зі співробітниками запропонували методи синтезу синтетичних похідних 3-метилксантину, які виявляють діуретичну дію, а в дослідженнях [87-90] підтверджено наявність такої ж дії у різноманітних 3-R-7,8-дизаміщених ксантину.

Для природних [91, 92] і багатьох синтетичних [93-95] похідних ксантину характерна антимікробна дія. Науковцями [64] вдало був показаний взаємозв'язок бронхолітичної (антиастматичної) дії похідних ксантину з їх антимікробними властивостями.

Протизапальна дія похідних ксантину пояснюється деякими фармакологами, як результат їх неселективного інгібування фосфодіестерази та/або їх неселективних властивостей як антагоністів рецепторів аденозину [77, 96].

Останнім часом, широке фармакологічне застосування також знайшли речовини антиоксидантної дії, що за хімічною будовою є похідними природних [97-98] та синтетичних ксантинів [99-104].

1.3 Синтез біологічно активних похідних ксантину

1.3.1 Синтез біологічно активних ксантинів з похідних піримідину. Біологічна активність природних ксантинів стимулювала дослідників до використання структури ксантинового біциклу в якості базової основи для синтезу нових БАР.

Класичним синтетичним методом побудови ксантинового біциклу з одночасним введенням замісників в положення один, три або вісім є метод Траубе [105, 106] (рис. 1.1).

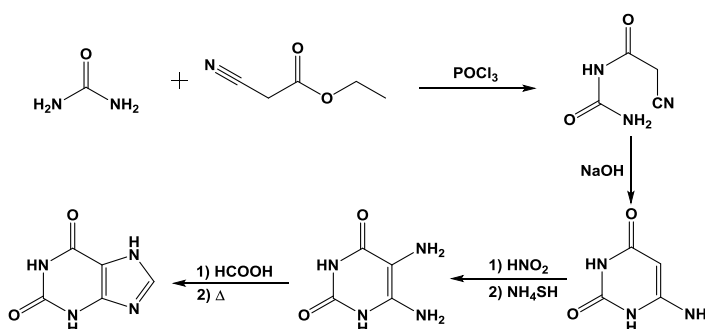


Рис. 1.1. Схема синтезу ксантину за методом Траубе

Оскільки видобуток із рослинних джерел природних похідних ксантину є в певній мірі неекономічним, метод Траубе свого часу був використаний для

хімічного синтезу кофеїну та теофіліну (рис. 1.2).

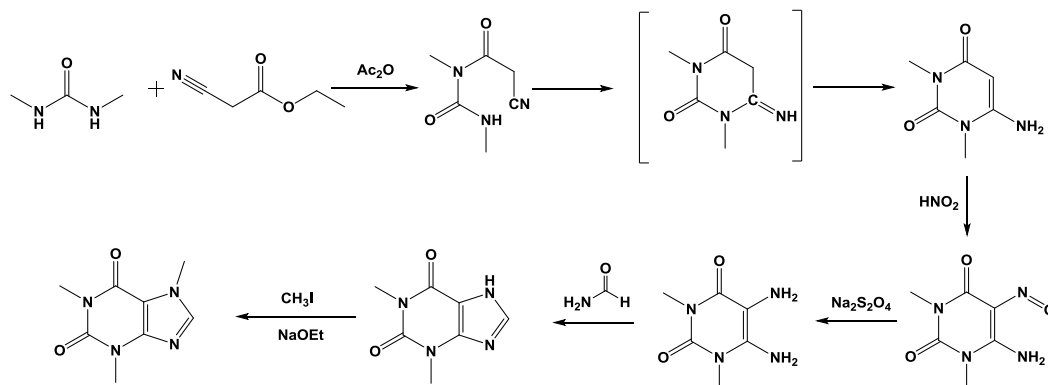
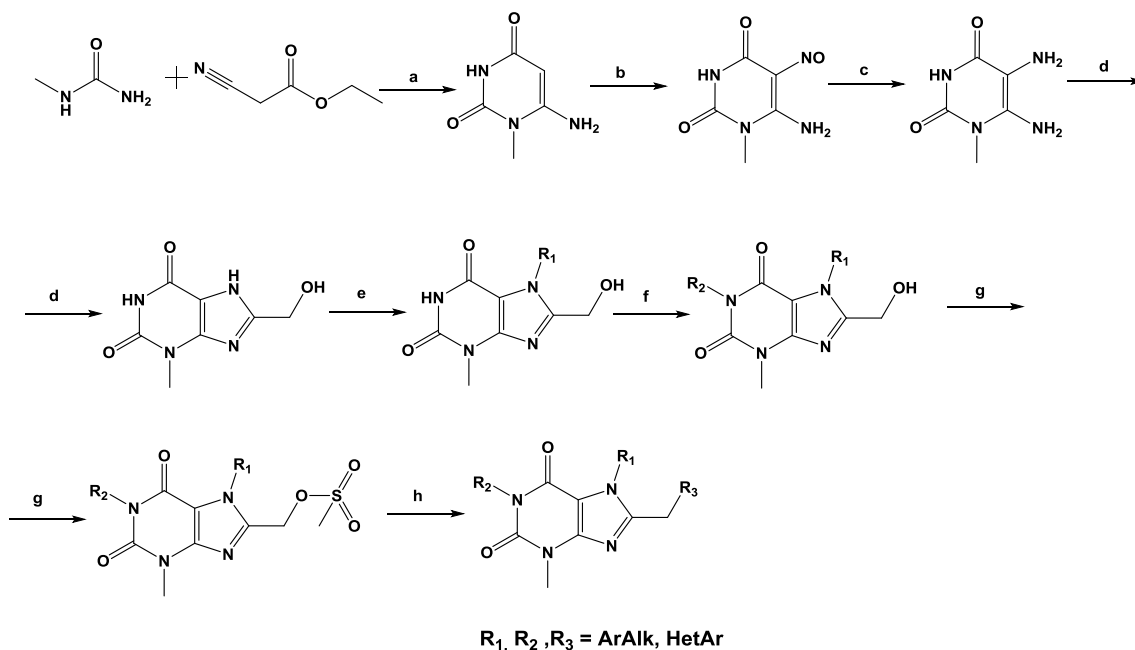


Рис. 1.2. Схема синтезу теофіліна та кофеїна за методом Траубе

В теперішній час модифікації синтезу Траубе широко використовуються для цілеспрямованого отримання різноманітних заміщених ксантину з певними біологічними властивостями [107-111].

В якості вихідних сполук використовуються N-моно- або дизаміщені сечовини, взаємодія яких з етилціаноацетатом приводить до утворення відповідних аміноурацилів. Зазначена взаємодія реалізується послідовним нагріванням вихідних карбамідів з естером ціаноацетатної кислоти, з наступною циклізацією 1-(2-ціаноацетил)-3-R-сечовини, що утворилася, у спиртовому розчині натрій гідроксиду [112], в середовищі оцтового ангідриду [113] або в абсолютному метанолі в присутності натрій метилату [114].

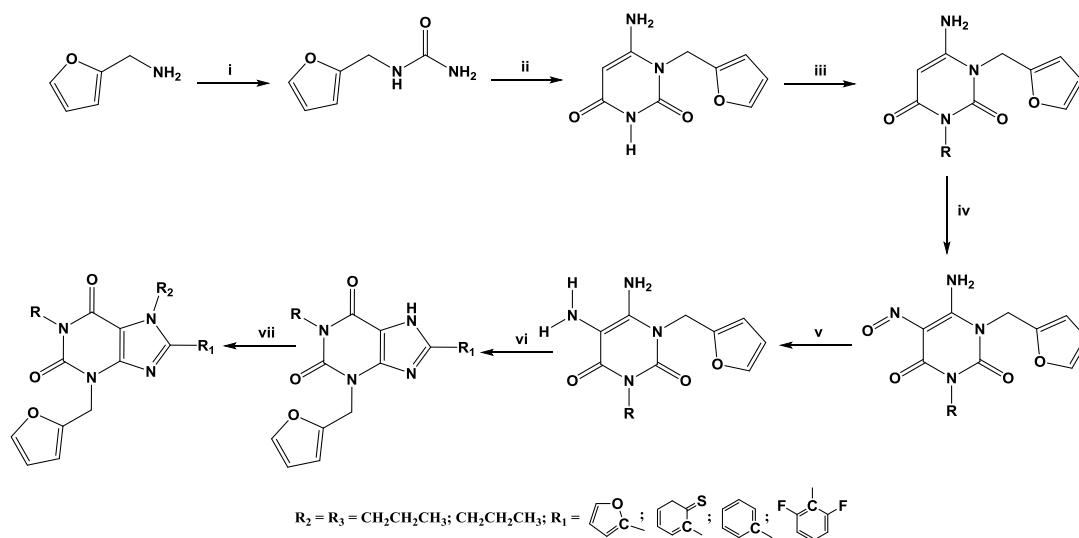
Так, на основі N-монозаміщених сечовини, китайськими вченими були одержані 1,3,7,8-тетразаміщені ксантину і визначена їх біологічна роль, як інгібіторів дипептидилпептидази IV [112] (рис. 1.3).



Умови та реагенти: (a) Na, EtOH, 70%; (b) NaNO₂, AcOH, H₂O; (c) Na₂S₂O₄, NH₄OH, 96%; (d) 1) C₂H₄O₃, H₂O, 2) NaOH, H₂O;
 (e) R₁X (X=Cl or Br), DIEA, DMSO, 53–82%; (f) R₂X (X=Cl or Br), K₂CO₃, DMF; (g) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; (h) R₃H, CH₂Cl₂ or 1) RNH, CH₂Cl₂, Et₃N; 2) CF₃COOH, CH₂Cl₂.

Рис. 1.3. Синтез 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину на основі N-монозаміщених сечовини

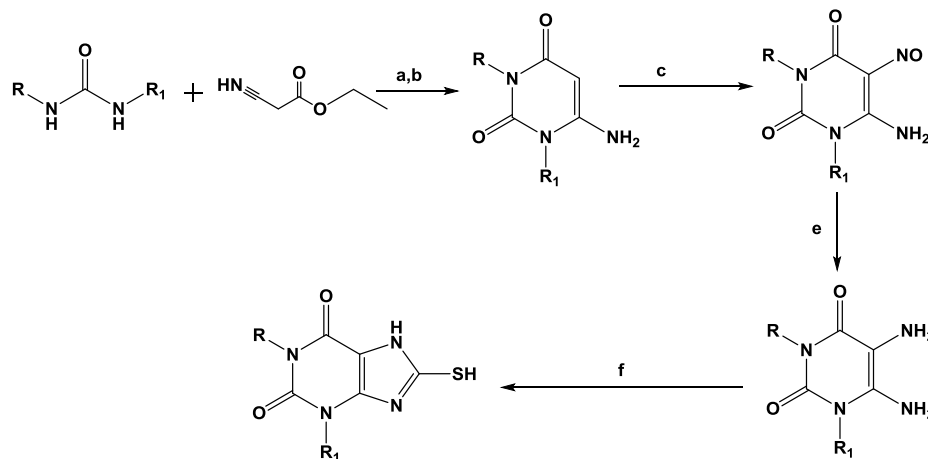
В роботах [115-116] наведений синтез 1,3,8-тризаміщених ксантину, які виявляють властивості антагоністів аденозинових рецепторів (рис. 1.4).



Умови та реагенти: (i) KOCN, H₂SO₄; (ii) NCCH₂CO₂H; (iii) (a) Method A: RX, NaOH, EtOH; (b) Method B: (NH₄)₂SO₄, HMDS, I₂, RX, to, Na₂S₂O₃, H₂O; (iv) NaNO₂, AcOH; (v) Na₂S₂O₄, NH₄OH; (vi) a) R₂CO₂H, DIC, MeOH; (b) 2.5 N NaOH, MeOH, 10 min⁻¹ h; (vii) CH₃I, NaH, DMF, 60 C.

Рис. 1.4. Синтез 1,3,8-тризаміщених ксантину з 1-фурфуриламіну

Для отримання 8-тіопохідних ксантину – потенційних протипухлинних агентів [117], єгипетськими вченими було показано використання N,N-дизаміщених сечовини (рис 1.5).



R, R₁ = Me, Et, n-Pr, i-Bu, n-Pen, c-PrMe, prop-2-ynyl, allyl, 2-MeOEt, 2-EtOEt, 2-(MeS)Et, 2-(EtS)Et

Умови та реагенти: (a) (CH₃CO)₂O; (b) NaOH 70%; (c) NaNO₂/CH₃COOH; (e) 12.5% вод. NH₃/Na₂S₂O₄; (f) CS₂/(DMF або EtOH)

Рис. 1.5. Загальна схема отримання 8-тіопохідних ксантину з N,N-дизаміщених сечовин

Як наведено на рис. 1.1-1.5, необхідними етапами процесу є нітрузування та подальше відновлення нітрозопохідного, що утворилось. За даними [107, 109-111] нітрузування здійснюють за допомогою натрій нітриту у водному або водно-спиртовому середовищі при кімнатній температурі чи нагріванні в присутності каталітичної кількості ацетатної кислоти, а також при використанні водного ДМФА з додаванням хлоридної кислоти [118] або суміші ацетатної та хлоридної кислот [119].

Для отримання 8-заміщених похідних ксантину – антагоністів різних типів аденозинових рецепторів (A₁, A_{2A}, A_{2B}, AR), авторами [120, 121] в якості синтонів були використані моноаміноурацили, відновлення яких відбувалося за допомогою натрій дитіоніту (рис. 1.6).

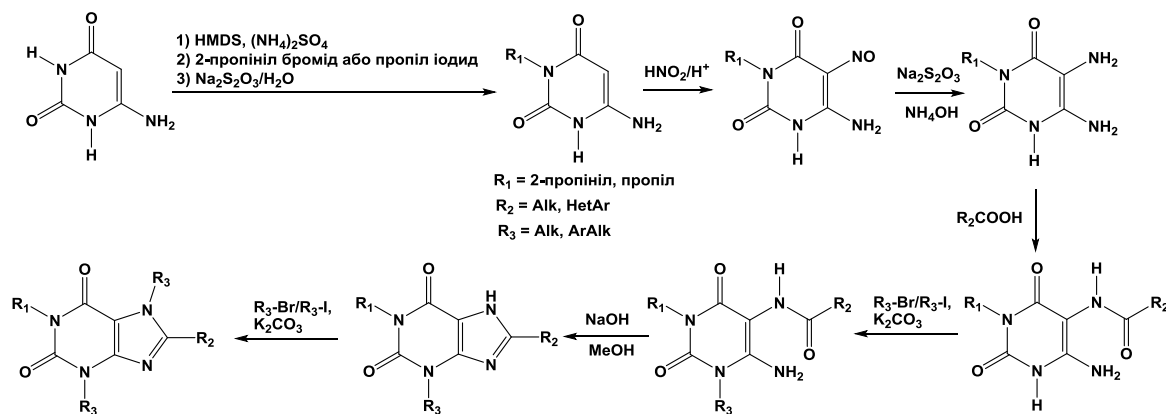


Рис 1.6. Схема синтезу похідних ксантину з моноаміноурацилу

Методи синтезу селективних лігандів A_{2A} аденозинових рецепторів, які можуть бути застосовані у перспективі при створенні препаратів для лікування хвороби Паркінсона, висвітлені у спільних публікаціях німецьких та японських вчених [122-124], в яких наводяться методи дослідження новосинтезованих похідних ксантину, а також умови їх синтезу з 5,6-діаміноурацилів (рис. 1.7).

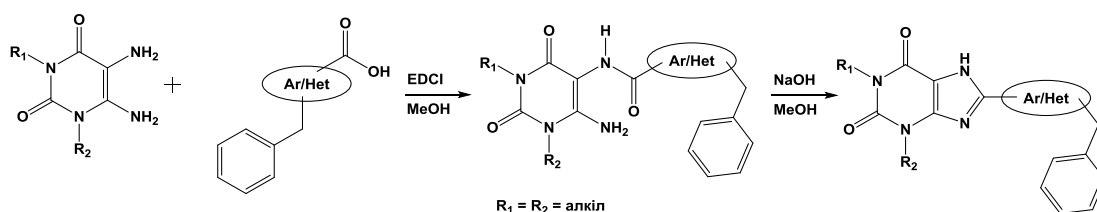


Рис 1.7. Схема синтезу похідних ксантину з 5,6-діаміноурацилів

Метод одержання 1-алкіл-8-(пиперазін-1-сульфоніл)фенілксантинів, антагоністів A_{2A} - та A_{2B} -рецепторів, як нових радіолігандів з субнанолярною спорідненістю та специфічністю був запропонований Т. Борманом та співробітниками [125] (рис. 1.8).

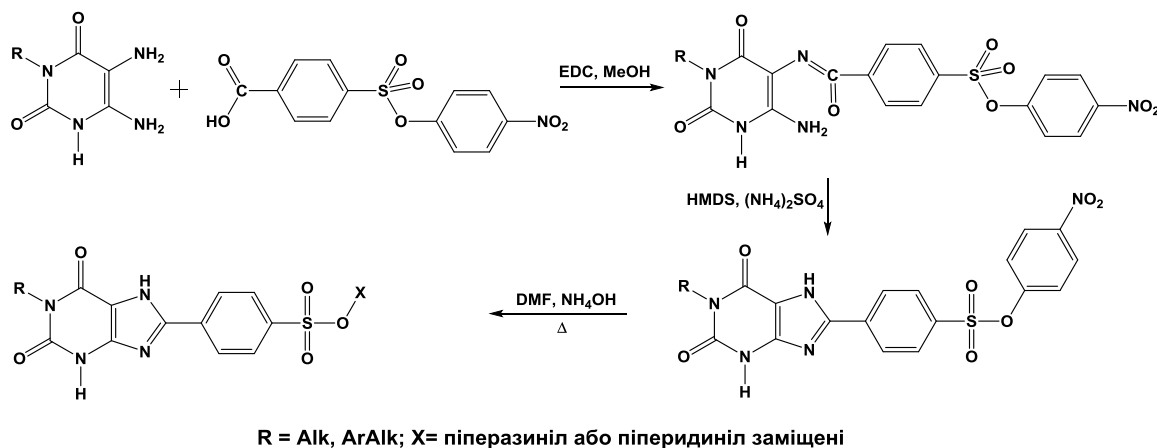


Рис. 1.8. Схема синтезу 1-алкіл(аралкіл)-8-(X-1-сульфоніл)фенілксантинів

Єгипетськими дослідниками були використані заміщені 6-аміно-1,3-диметил-5-(метиліден)аміноурацили для синтезу ксантинів, які виявили високу афінність до нуклеїнових кислот, що є показником перспективного пошуку сполук противірусної дії [126] (рис. 1.9).

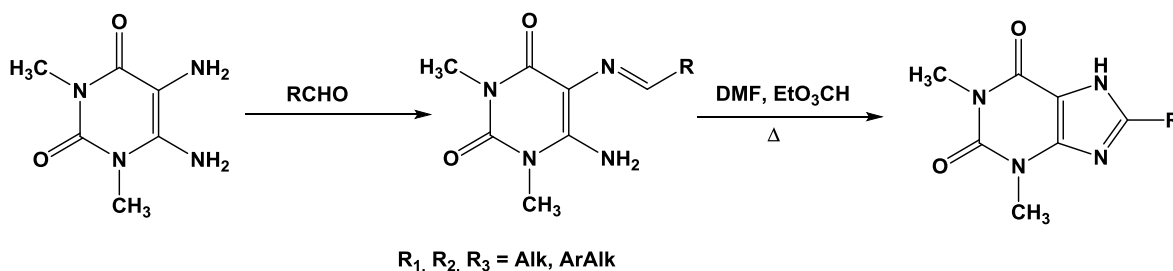


Рис. 1.9. Схема перетворення 6-аміно-1,3-диметил-5-(метиліден)аміноурацилу на похідні ксантину

Авторами патенту [127] наводяться методики синтезу нових 8-етинілксантинів, як перспективних сполук в отриманні лікарських засобів для лікування різноманітних нейродегенеративних захворювань: дистонії, мігрені, хвороби Паркінсона, деменції тощо (рис. 1.10).

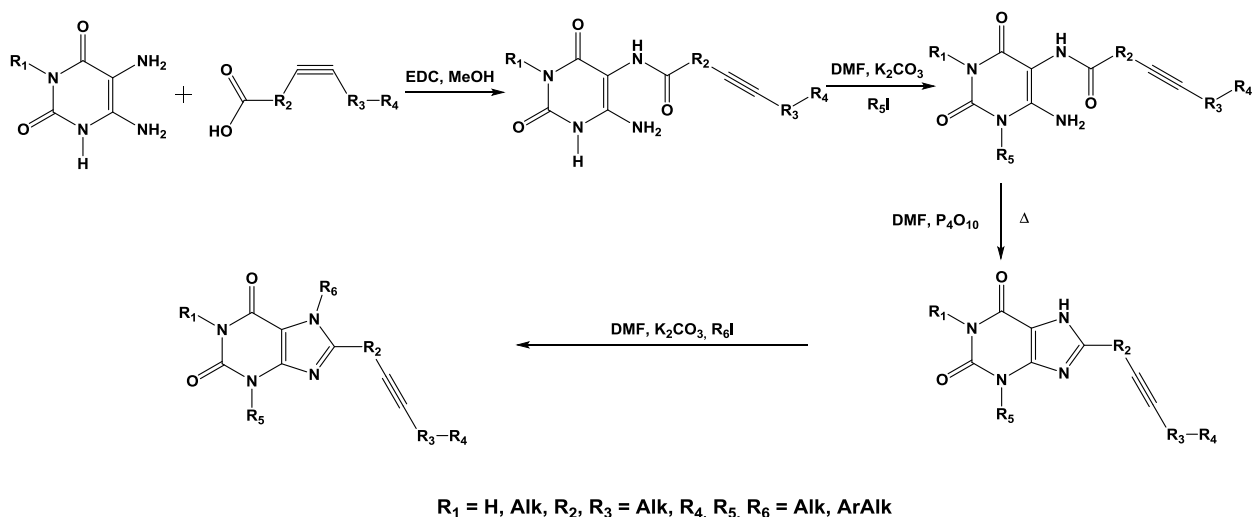


Рис. 1.10. Схема синтезу нових 8-етинілксантинів

В роботі [128] на підставі проведеного дериватографічного дослідження були запропоновані оптимальні умови взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою, що було використано для розробки препаративних методик синтезу 3-R-8-R'-ксантинів, похідні яких проявляють антимікробну [129, 130], антиоксидантну [104, 131, 132] та діуретичну дії [95].

1.3.2 Синтез біологічно активних ксантинів з похідних імідазолу. Методики альтернативного способу одержання похідних ксантину за рахунок первинного утворення імідазольного циклу з подальшою надбудовою урацильного фрагменту циклу були запропоновані у роботах [133-138].

При цьому, авторами [133] показані два можливих початкових етапи протікання реакцій. За одним напрямом, відбувалась взаємодія етилового естеру 5-аміно-3-бензилімідазол-4-іл карбонової кислоти з етилхлороформіатом у дихлоретані з наступною циклізацією інтермедіату. За іншим – реакцією етилкарбоксилату (етилового естеру 5-аміно-3-бензилімідазол-4-іл карбонової кислоти) з ізоціанатом в середовищі ксилолу. Внаслідок цього були отримані відповідні заміщені сечовини, які під дією натрій етоксиду в середовищі етилового спирту перетворюються на 1-R-7-бензилксантини (рис. 1.11). Біологічні властивості синтезованих сполук авторами не вивчалися.

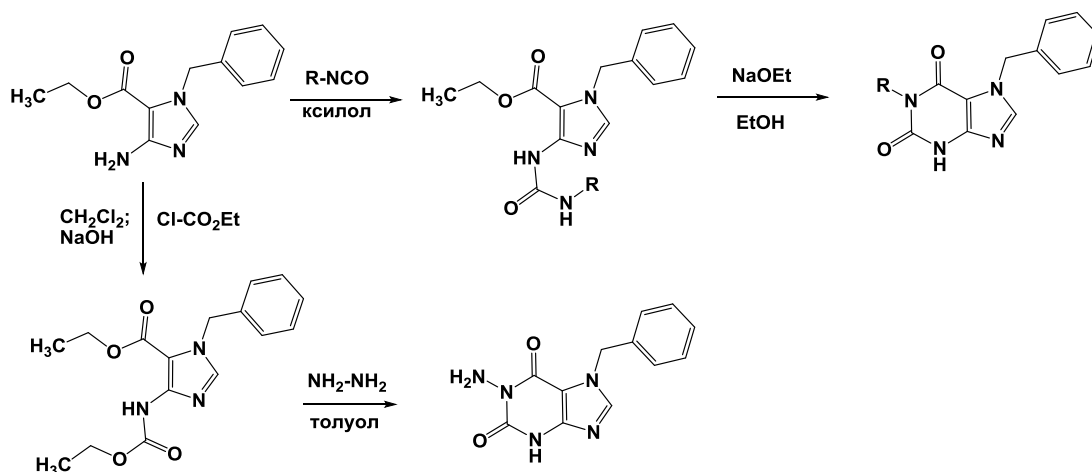
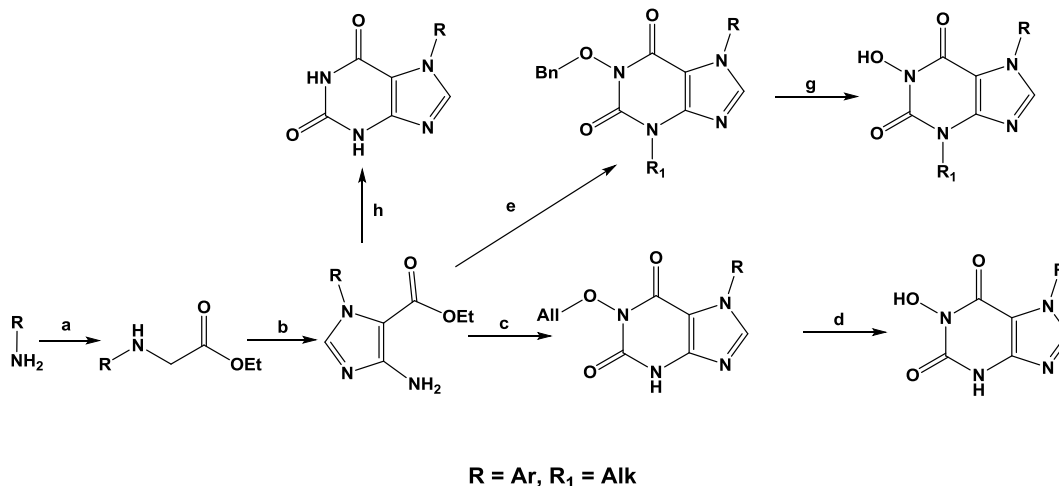


Рис. 1.11. Схема синтезу похідних 7-бензилксантину із 5-аміноімідазол-4-іл карбонової кислоти

Групою англійських дослідників [134] за аналогічними методиками були одержані нові 1,3,7-тризаміщені ксантину, які мають високий біохімічний потенціал при дослідженні ферментів з групи деаденілаз, а також є потужними селективними інгібіторами полі(А)-специфічних рибонуклеаз (PARN) (рис. 1.12).

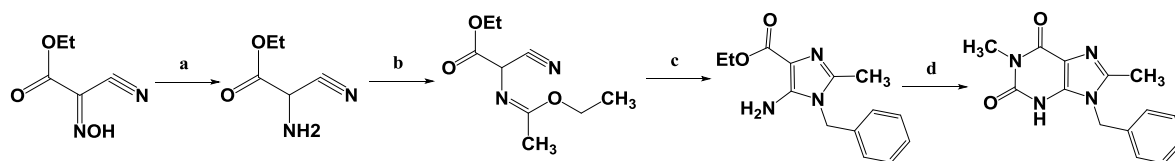


Умови та реагенти: (а) етил 2-бромоацетат, $CHCl_3$, 2 год; (b) (етоксиметил)ціанамід, THF, D, 16 год, KOBut, EtOH, 2 год; (c) CDI, PhMe, 2 год, O-алілгідроксиламін, NaOH, EtOH, 2 год; (d) $Pd(OAc)_2$, PPh_3 , HCOOH, EtOH-H₂O (8:2), 80 C, 2 год; (e) CDI, PhMe, 2 год, O-бензилгідроксиламін, NaOH, EtOH, 2 год; (f) R_2X (X = Br or I), K_2CO_3 , DMF, 80 C, 2–12 год, (g) H_2 , 10% Pd(C), CH_2Cl_2 -MeOH (1:9); (h) сечовина, 2-метоксіетанол, 190 C, 24 год, NaOH, 3 год

Рис. 1.12. Схема синтезу 1,3,7-тризаміщених ксантинів

Заслужують уваги публікації науковців [135, 136], в яких були вивчені антигіпертензивні властивості 1,9-дизаміщених 8-метилксантину (як інгібіторів

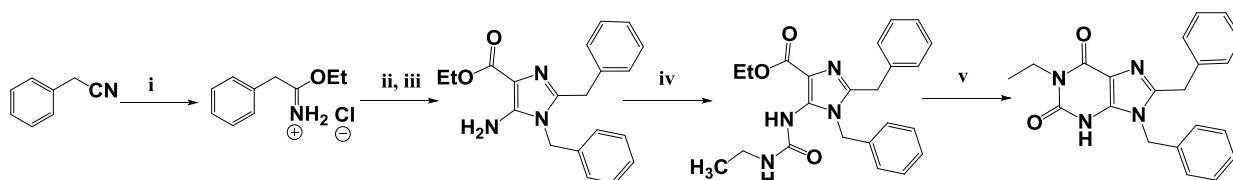
цГМФ субстратних фосфодіестераз ФДЕ1 – ФДЕ5) та запропоновані методики їх синтезу з етил 2-ціано-2-(гідроксііміно)ацетату (рис. 1.13).



Умови та реагенти: (a) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaHCO_3 , H_2O ; (b) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_2$; (c) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; (d) 1. CH_3NCO , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, C_6H_6 , 2. NaOCH_3 , CH_3OH

Рис. 1.13. Схема одержання 1,9-дизаміщених 8-метилксантину

Американськими вченими [137] був описаний синтез 8,9-добензил-1-метилксантину із етил 5-аміноімідазол-4-іл карбонату, який був отриманий взаємодією льодяного фенілацетонітрилу з хлороводнем в етанолі при температурі $4\text{ }^\circ\text{C}$ та наступним кип'ятінням етоксibenзилетаніміну гідрохлориду, що утворився в реакції 2-аміноціаноацетата у хлороформі з бензиламіном (рис. 1.14).



Умови та реагенти: (i) EtOH , HCl ; (ii) етил 2-аміноціаноацетат; (iii) BnNH_2 ; (iv) EtNCO , $130\text{ }^\circ\text{C}$; (v) NaOMe ;

Рис. 1.14. Схема синтезу 1,9-дизаміщених 8-бензилксантину.

Канадськими вченими [138] запатентовані 7-метил-8-бензилзаміщені похідні ксантину, що мають позитивний алостеричний ефект на ГАМК В рецептори, показано, що комбінація вищезазначених сполук з агоністами ГАМК В рецепторів може бути використана для лікування гастроєзофагального рефлюксу та синдрому подразненого кишечника. Сполуки були одержані взаємодією естеру 5-аміноімідазол-4-іл карбонової кислоти з різноманітними альдегідами у суміші льодяної ацетатної кислоти та метанолу чи

дихлоретану в присутності відновлюючого агента (натрій ціаноборогідриду або натрій тріацетоксиборогідриду) та наступною циклізацією одержаного 5-амінозаміщеного в спиртовому розчині калій гідроксиду (рис. 1.15).

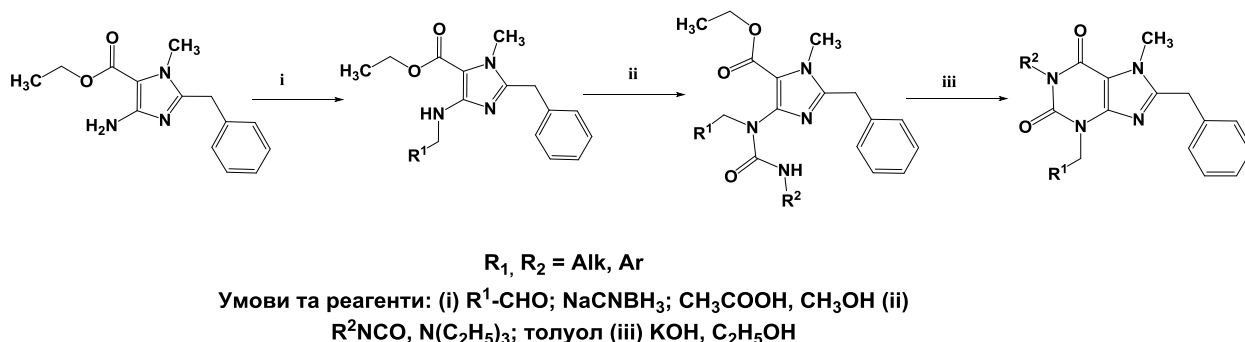


Рис. 1.15. Схема синтезу 8-бензил-7-метилзаміщених похідних ксантину

Сінгапурськими дослідниками [139] був запропонований метод твердофазного синтезу для одержання 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину з можливістю варіації замісників у цих положеннях, як перспективних БАР (рис. 1.16).

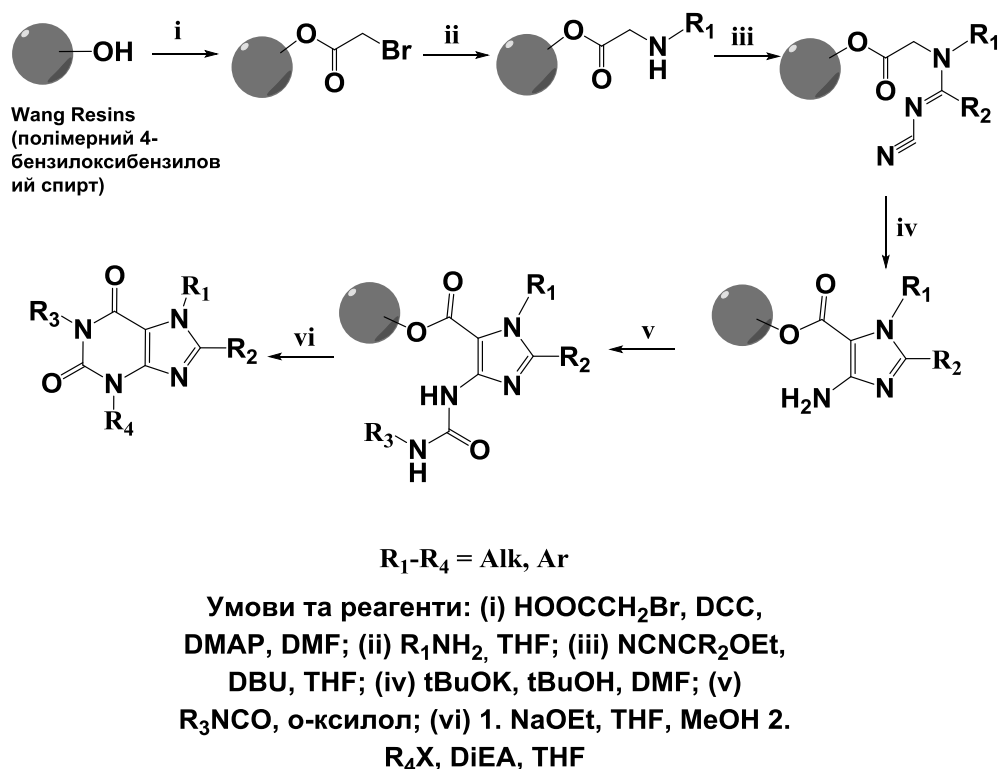


Рис. 1.16. Схема твердофазного синтезу 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину

Авторами [140] показана можливість введення фармакофорних замісників в положення 1 та 3, що приводить до появи сполук з певною біологічною дією.

1.3.3. Альтернативні шляхи синтезу біологічно активних ксантинів. Абсолютно нестандартними, відмінними від синтезу Траубе, є методики отримання 1- та 3-[1-(2-гідрокси-3-феноксипропіл)]ксантинів з 2-аміно-2-оксазолінів, які були запропоновані С. Массипом із співавторами [141].

Ці автори розробили нові оригінальні шляхи синтезу ксантинових похідних, починаючи з 5-заміщеного-2-амінооксазолу, у вигляді синтону. А далі функціоналізацію першого та третього положень ксантинового біциклу проводили за рахунок введення β -адренергічного 2-гідрокси-3-феноксипропілового фармакофору (рис. 1.17). Було відмічено, що наявність даного замісника в третьому положенні підвищує спорідненість сполуки до рецепторів аденозину A_1 , A_{2A} та A_3 , тоді як його введення в перше положення призвело до значного зниження спорідненості до аденозинових рецепторів.

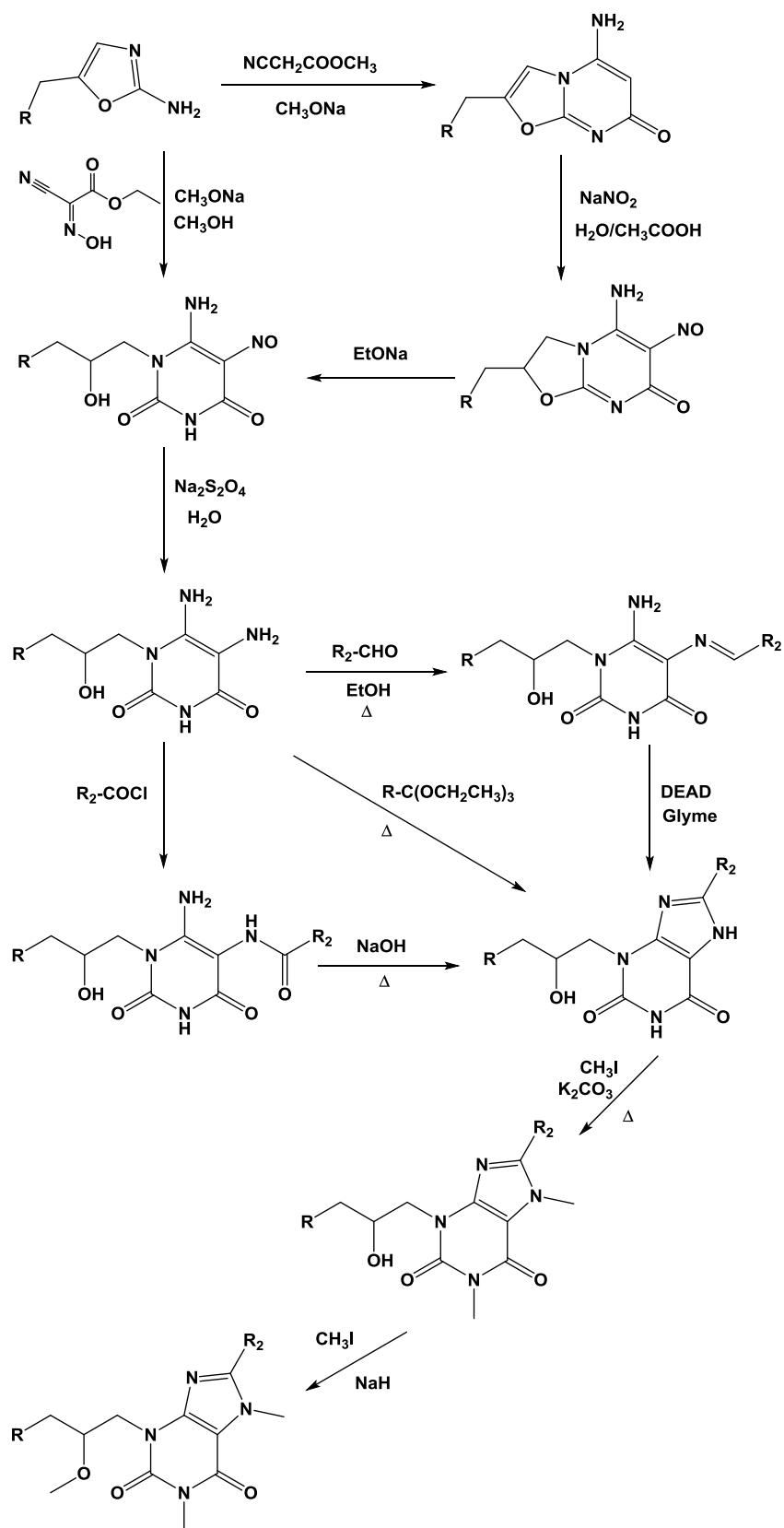
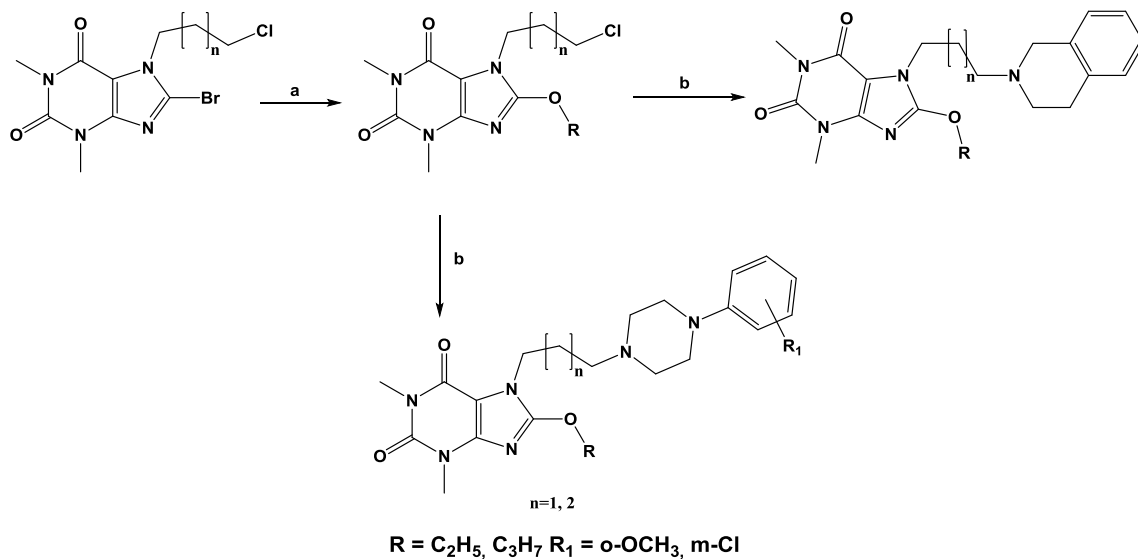


Рис. 1.17. Схема синтезу 1- та 3-[1-(2-гідрокси-3-феноксипропіл)]ксантинів з 2-амінооксазолів

В останні роки для розширення комбінаторних бібліотек біологічно активних похідних ксантину широко застосовуються методики прямого введення замісників-фармакофорів в положення 1-, 3-, 7- та 8- біциклу.

Польськими вченими [142] на основі попередніх досліджень лігандів серотонінових рецепторів 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} та 5-HT₇ синтезована серія нових 7-арилпіперазиніалкільних та 7-тетрагідроізохінолініалкільних аналогів 8-алкокси-1,3-диметилксантину (рис. 1.18).



Умови та реагенти: (a) RONA, ROH; (b) арилпіперазин або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, n-PrOH, K₂CO₃

Рис. 1.18. Схема синтезу 7-арилпіперазиніалкільних та 7-тетрагідроізохінолініалкільних аналогів 8-алкокси-1,3-диметилксантину

Пізніше, на підставі всебічного фармакологічного дослідження [143] найбільш перспективним класом сполук, які були рекомендовані в якості майбутніх антидепресантів, стали 7-[(арил)піперазиніл]бутилпохідні 8-алкоксиксантинів, структури яких наведені на рис. 1.19.

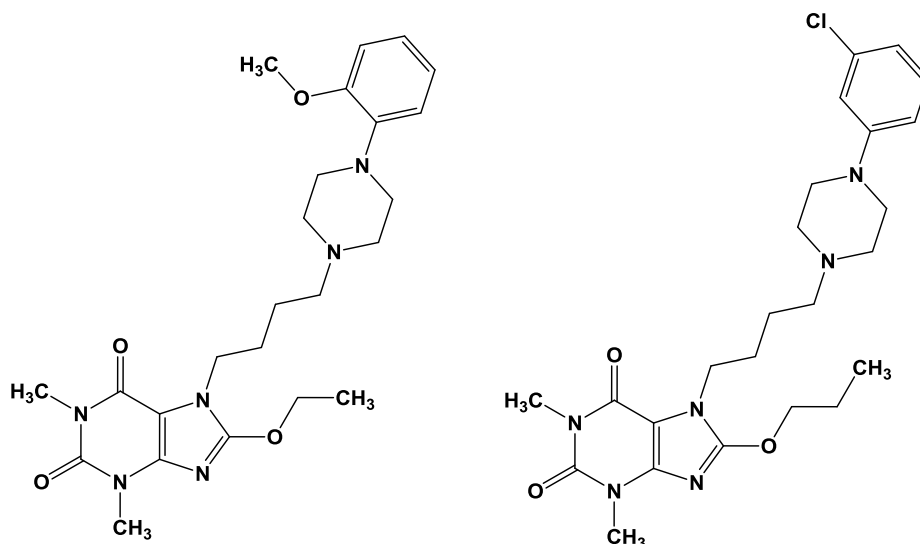
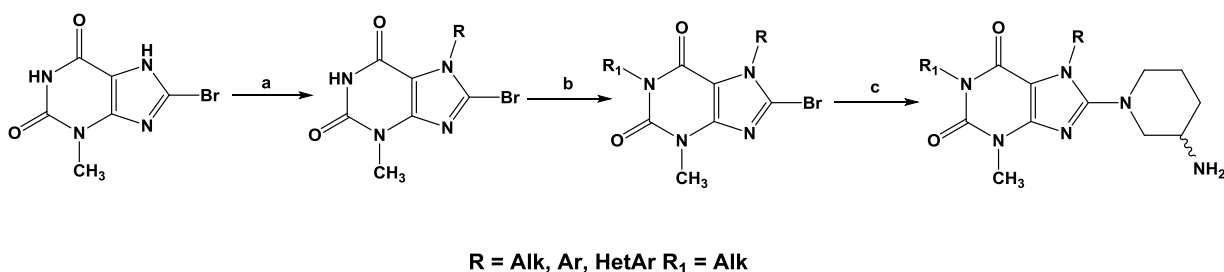


Рис. 1.19. Схема синтезу 7-[(арил)піперазиніл]бутилпохідні 8-алкоксиксантинів

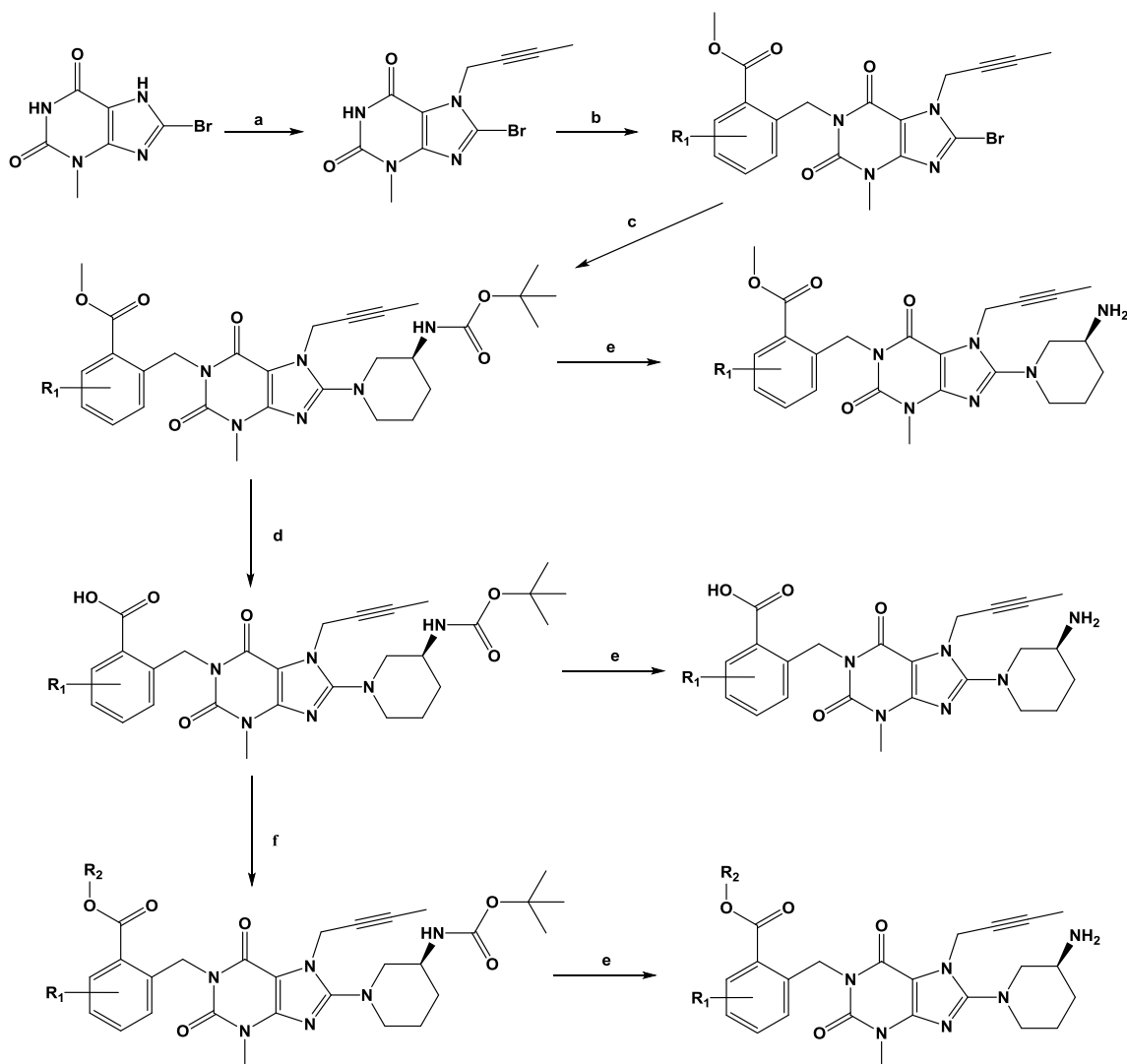
У наукових публікаціях [144, 145] було проведено вивчення сполук – інгібіторів дипептидилпептидази-4, як прекурсорів у створенні засобів для лікування діабету 2 типу серед новосинтезованих 8-(3-амінопіперидиніл-1)-7- R -3-метил-1- R_1 -ксантинів, які були отримані з 3-метил-8-бромоксантинів (рис. 1.20).



Умови та реагенти: (a) $\text{Me}_2\text{CCH}_2\text{Br}$ або MeCCCH_2Br , iPr_2NEt , DMF (b) $R_1\text{-Hal}$, K_2CO_3 , DMF;
(c) (I) рацемат, (R)- або (S)-3-Вос-амінопіперидин, K_2CO_3 , DMF, 75 °С,
(II) TFA, DCM або HCl, iPrOH .

Рис. 1.20. Схема синтезу 8-(3-амінопіперидиніл-1)-7- R -3-метил-1- R_1 -ксантинів

Китайськими науковцями [146] були запропоновані в якості потенційних антидіабетичних засобів, інгібіторів дипептидилпептидази-4(DPP4) 1-бензилзаміщені 3- R -8-бромоксантинів (рис. 1.21).



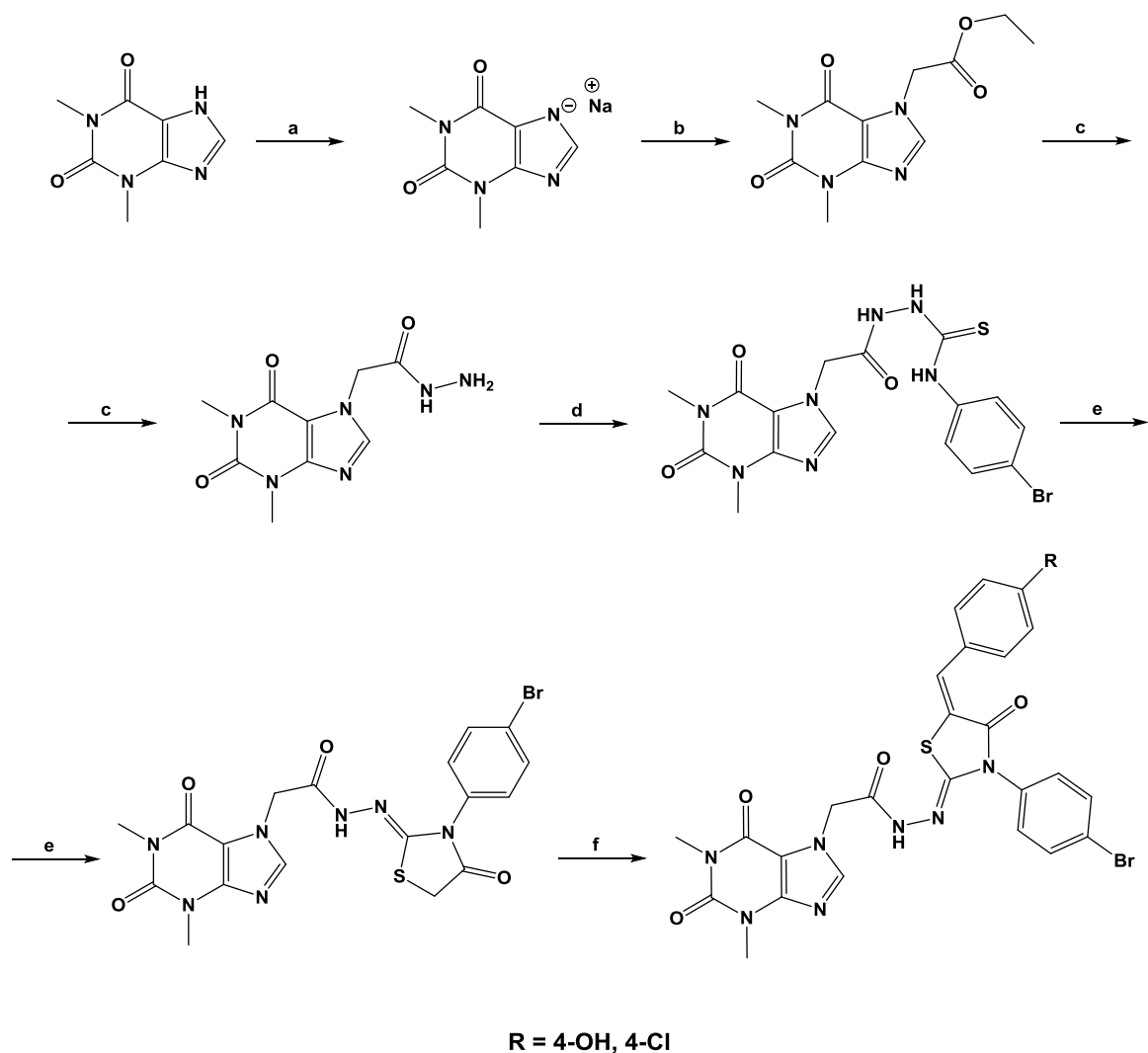
Умови та реагенти: (а) 1-бромобут-2-ін, DIPEA, DMF, 12 год; (б) K_2CO_3 , DMF, 50 С, 10 год; (с) (R)-3-N-Вос-амінопіперидин, K_2CO_3 , DMF, 65 С, 10 год; (д) LiOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 24 год; (е) HCl, EtOAc, 0 С; (ф) алкілгаліди, K_2CO_3 , DMF, 6 год

Рис. 1.21. Схема синтезу 1-бензилзаміщених 3-R-8-бромоксантинів

Авторами [146] були визначені позитивні аспекти біологічної дії синтезованих сполук, які були підтверджені методами молекулярного докінгу та проведеними *in vitro*-дослідженнями, за даними якого активність цих речовин у 22 рази перевищувала активність антидіабетичного препарату порівняння – алогліптину, але більшість з цих сполук мали достатньо низькі показники біодоступності.

Відомо, що N-алкілювання третього положення ксантинової молекули необхідно проводити лише при наявності замісників в положеннях 1 та 7 для

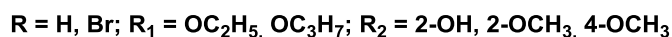
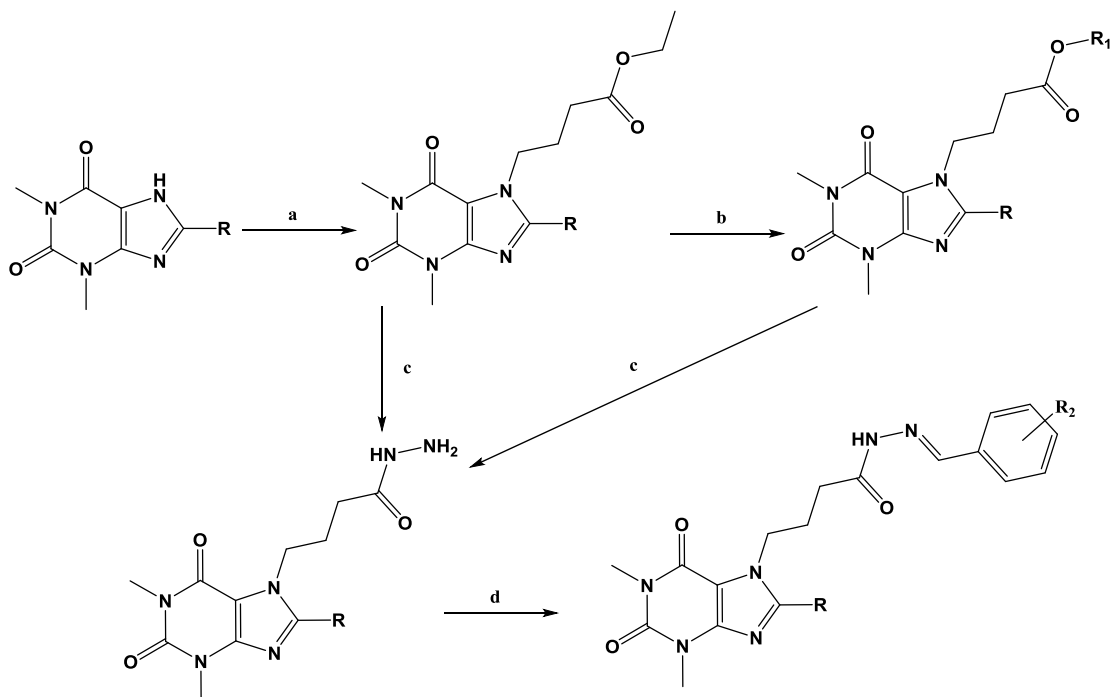
запобігання утворення суміші продуктів [147]. Тому при одержанні N⁷-заміщених ксантину – потенційних антидіабетичних засобів, у спільній праці науковців [148], в якості базової сполуки був використаний теофілін (рис. 1.22).



Умови та реагенти: (a) Na/CH₃OH; (b) ClCH₂COOEt (c) N₂H₄; (d) S=C=N-C₆H₄Br (e) ClCH₂COCl (f) R-C₆H₄-CHO

Рис. 1.22. Схема синтезу 7-R-1,3-диметилксантинів

Протизапальні властивості, підтвержені молекулярним докінгом, *in vivo* та *in vitro* дослідженнями, проявляють бензиліденгідразиди 1,3-диметил-ксантин-7-іл бутанової кислоти, які були синтезовані польськими вченими [149] (рис. 1.23).



Умови та реагенти: (а) етил 4-бромобутират, K_2CO_3 , ТЕВА, ацетон, 15 год; (б) алкоксид натрію, EtOH або PrOH, 6 год; (с) N_2H_4 , EtOH, 20 год; (д) бензальдегіди, MeOH, HCl, 72 год.

Рис. 1.23. Схема синтезу N'-ариліденгідразидів 8-R-теофілін-7-іл бутанової КИСЛОТИ

Особливу увагу привертає публікація китайських науковців [67], яка присвячена синтезу та вивченню *in vitro* фунгіцидної активності по відношенню до *Alternaria solani* Sorauer, *Fusarium graminearum*, *Phytophthora infestans*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora capsici*, а також інсектицидних властивостей неописаних в літературі 1,3,7- або 1,3,9 - тризаміщених ксантину, які містять залишки гетероциклів (рис. 1.24, 1.25). Нажаль автори не наводять пояснення чому в однакових умовах у першому випадку алкілування йде по 7-му положенню, а у другому – в положення 9. В якості доказу будови авторами цієї статті були використані фізико-хімічні методи, які не надають можливості беззаперечно ідентифікувати 9-R-заміщені ксантини, що на нашу думку є дещо суперечливим.

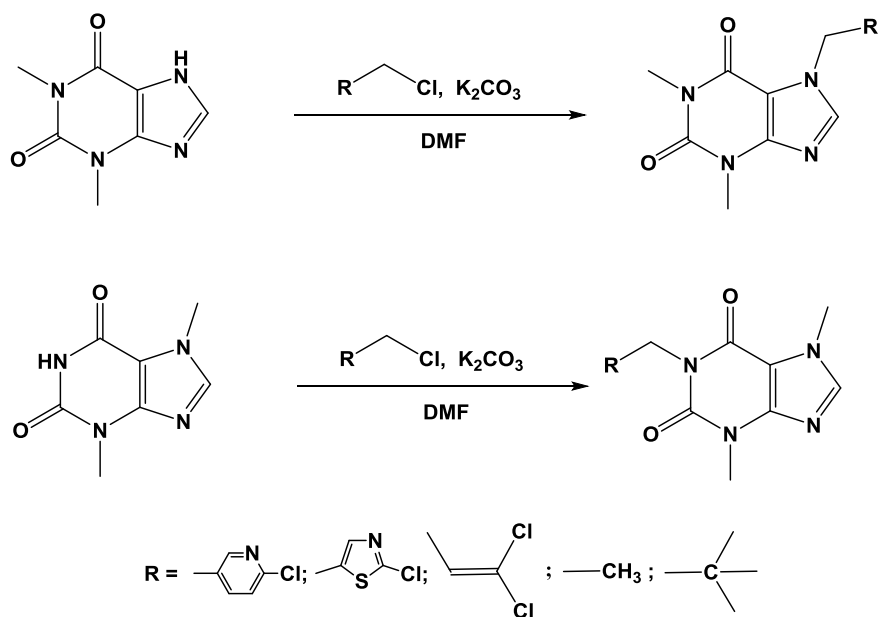


Рис. 1.24. Схема синтезу 1,3,7 -тризаміщених ксантинів

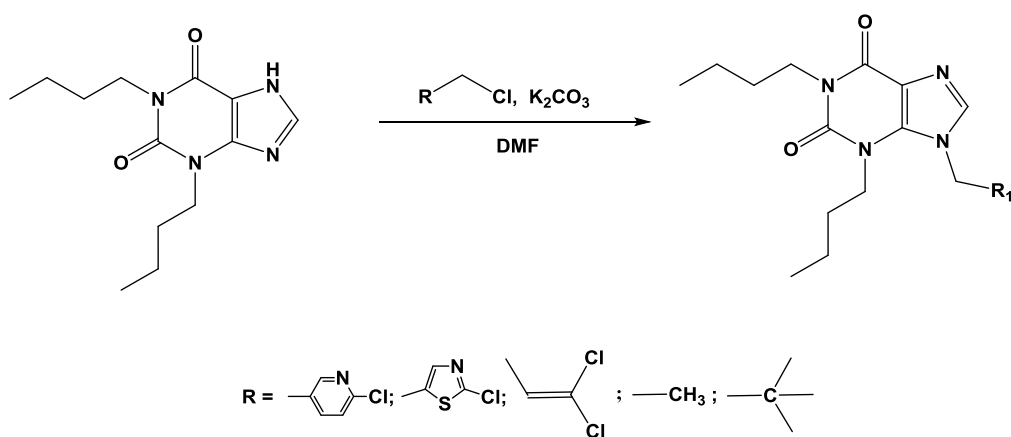
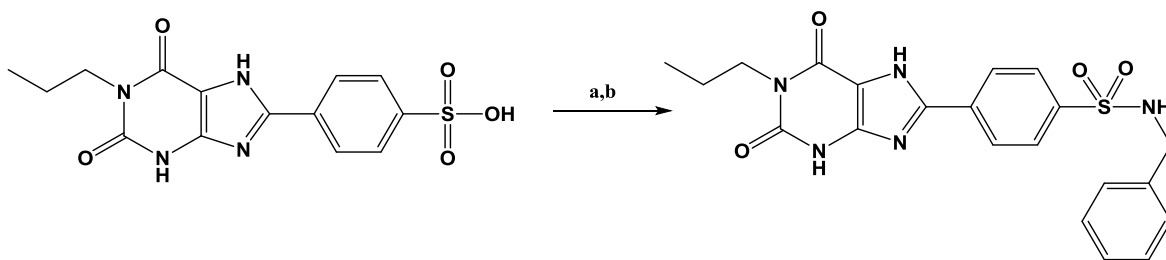


Рис. 1.25. Схема синтезу 1,3,9 -тризаміщених ксантинів

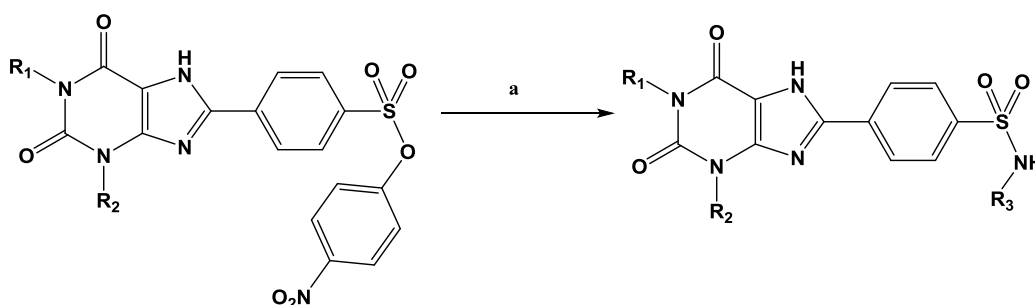
Заслуговують уваги дослідження [150, 151], в яких фунгіцидні властивості ксантинів пояснюються їх здатністю інгібувати хітіназу.

Функціоналізація сульфонамідного залишку в положенні 8 ксантинового біциклу була використана німецькими науковцями [152] для одержання сполук з селективною спорідненістю до певного типу аденозинових рецепторів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , або A_3) (рис. 1.26, 1.27).



Умови та реагенти: (а) хлорсульфонова кислота (b) бензиламін, піридин/DMF

Рис. 1.26. Схема синтезу 8-[4-(бензиламідосульфоніл)феніл]-1-пропілксантинів



$R_1 = -CH_3, -C_3H_7$; $R_2 = -H, -CH_3$; $R_3 = -CH_2CH_2Ph, -CH_2CH_2OH, -Ph$

Умови та реагенти: (а) аміни, ДМСО

Рис. 1.27. Схема синтезу заміщених похідних ксантиніл-8-бензолсульфонамідів

Особливу увагу ці сполуки викликають як антагоністи аденозинових A_3 рецепторів, які пригнічують руйнування тучних клітин, що приводить до активації репаративних процесів і в подальшому може бути використано для пошуку лікарських засобів – кардіопротекторів при ішемічній хворобі міокарду [153].

Авторами [154] було встановлено, що ксантинілсульфонаміди інгібують протеїн-тірозинфосфатазу, внаслідок чого нормалізується рівень глюкози при цукровому діабеті другого типу.

В роботах [155-157] показано, що похідні ксантину: верфілін (7-(2-[2-гідроксіетил]аміно)етилтеофіліну), баміфілін (8-бензил-7-[2-[етил(2-

гідрокси)аміно]етил]теофіліну) та доксофілін (7-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-теофіліну) проявляють високу бронхолітичну активність.

Німецькими вченими [158, 159] був здійснений синтез потенційних бронходилататорів, які є похідними 8-фенілксантинів (рис. 1.28).

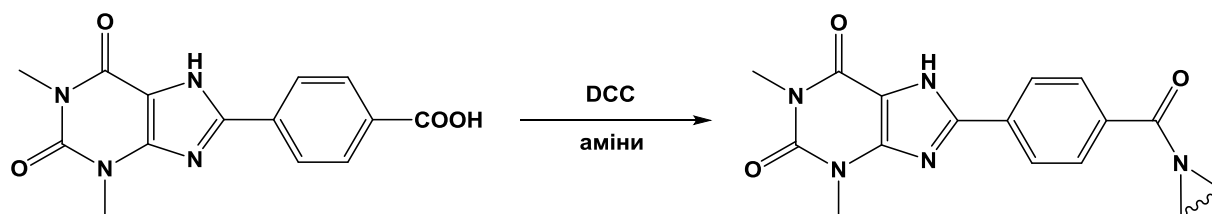


Рис. 1.28. Схема синтезу 8-[4-(карбомоїлзаміщених)феніл]-1,3-диметилксантину

Протизапальні властивості похідних ксантину пов'язують з їх здатністю інгібування фосфодіестерази або їх неселективних властивостей як антагоніста рецепторів аденозину. Інгібування ФДЕ або роль антагоністу аденозину похідних ксантину приводить до підвищення концентрації цАМФ, активації протеїнкінази А, пригнічення фактора некрозу пухлини (TNF α) та синтезу лейкотрієну. При інгібуванні синтезу лейкотрієнів запалення зменшується [77, 160]. Повідомляється, що 8-фенілксантини та 7-заміщені похідні пентоксифіліну [161, 162] можуть бути перспективними протизапальними лікарськими засобами.

Фармакотерапія пухлинної патології, поряд з променевою терапією та хірургією, є найважливішою складовою у боротьбі з онкологічними захворюваннями. За останні роки вона збагатилась численними новими лікарськими засобами, що збільшують її ефективність та безпечність. А також з'являються наукові дослідження, метою яких є створення нових антибластомних препаратів.

Оскільки, природні і синтетичні ксантини є відомими антагоністами аденозинових рецепторів, то вони можуть виявляти антиангіогенні властивості при багатьох видах пухлин. Так, авторами [163] був одержаний ряд похідних

8-гідрaziнокофеїнів (рис. 1.29), а також вивчена протиракова активність синтезованих сполук, показана їх здатність до селективного інгібування Т-клітин при лімфобластній анемії.

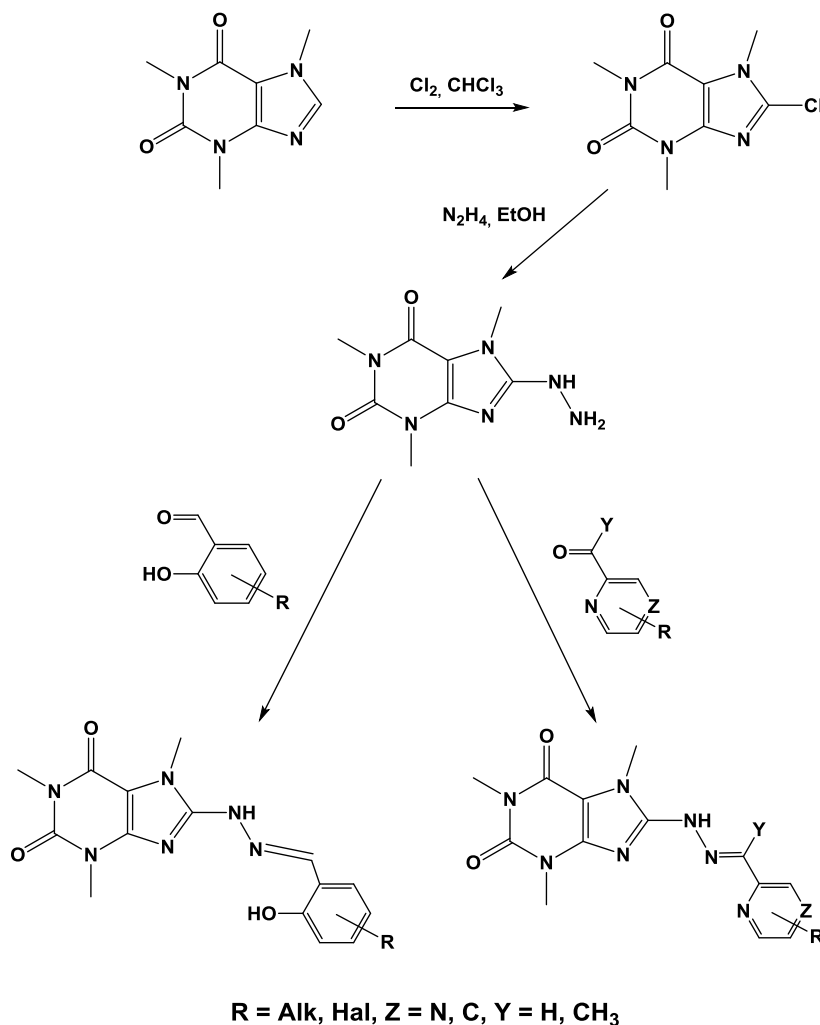


Рис. 1.29. Схема синтезу 8-гідрaziнокофеїнів

Польські вчені [164] запропонували методики синтезу 8-тіозаміщених 3,7-диметилксантину (рис. 1.30).

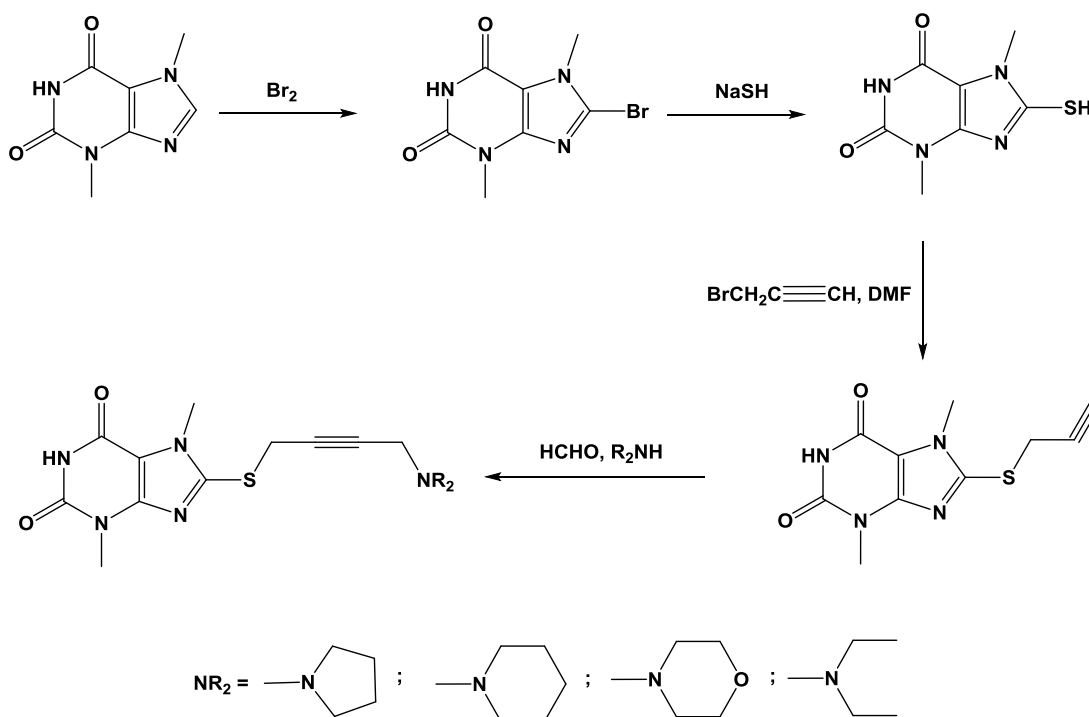


Рис. 1.30. Схема синтезу 8-тіозаміщених 3,7-диметилксантину

Усі ці сполуки були випробувані на протиракову активність, щодо людської гліобластоми, аденокарциноми та клітинної меланоми.

В зв'язку з тим, що раковим клітинам притаманне виникнення резистенції до протипухлинних препаратів, авторами [165, 166] показана можливість використання деяких синтетичних ксантинів, які є алкільними похідними пентоксифіліна, як компонентів антибластомної фармакотерапії.

Корейські дослідники [167-169] розробили цікавий метод одержання 8-арилзаміщених ксантинів, що виявляють протиракові властивості. Для цього було використано мідно-опосередковані реакції заміщення N⁷-положення ксантинового біциклу арилбороновими кислотами з подальшим прямим C⁸-арилуванням за допомогою Pd(OAc)₂, CuI, and Cs₂CO₃ (рис. 1.31).

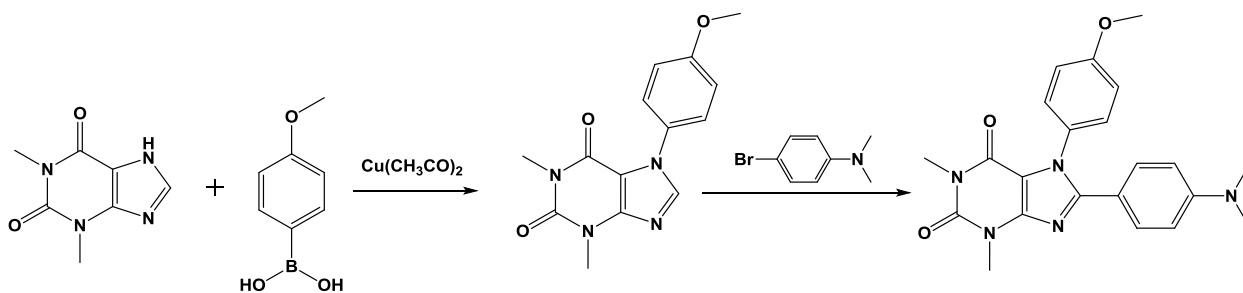


Рис. 1.31. Схема синтезу 8-арилзаміщених ксантинів

В теперешній час велику актуальність набувають публікації, які присвячені металорганічним сполукам протипухлинної дії, де в якості лігандів (одного з комплексу лігандів) виступають похідні ксантину [170-173] (рис. 1.32, 1.33).

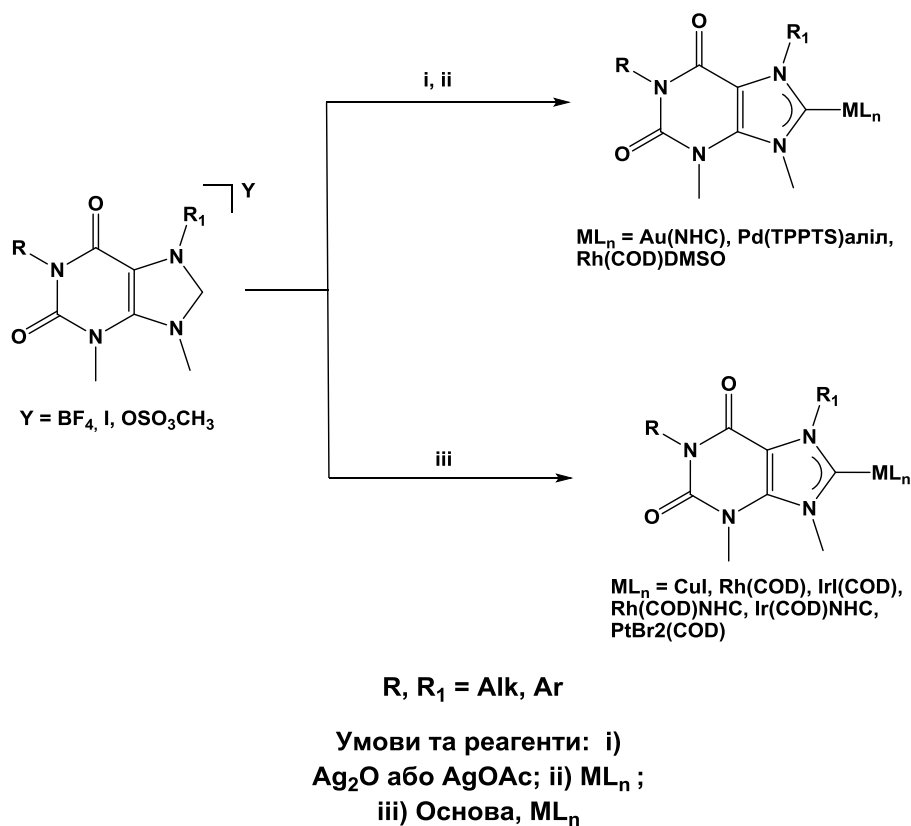


Рис. 1.32. Схема синтезу металорганічних ксантинових комплексів

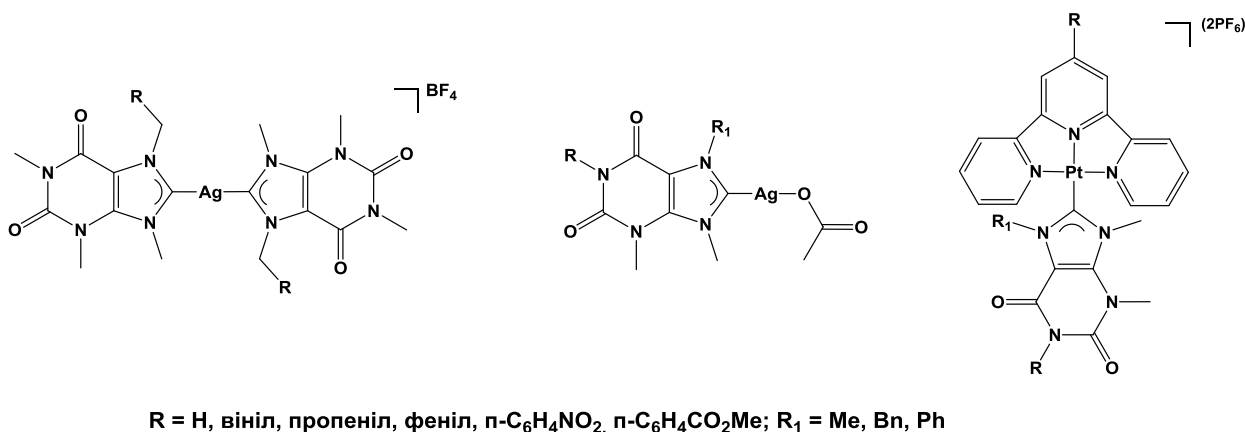


Рис. 1.33. Приклади ксантин - карбенових комплексів, які виявляють протипухлинну активність

Авторами [171] були досліджені цитотоксичні властивості цих сполук по відношенню до меланоми, колоректальної карциноми, аденокарциноми, панкреокарциноми та гліобластоми.

Американські дослідники [174] виявили антимикробну активність у змішаних гетероциклічних карбенових комплексах з Аргентум (I) ацетатом. Складовою багатьох з них були 1,3,7,9-тетраметилксантини (рис. 1.34).

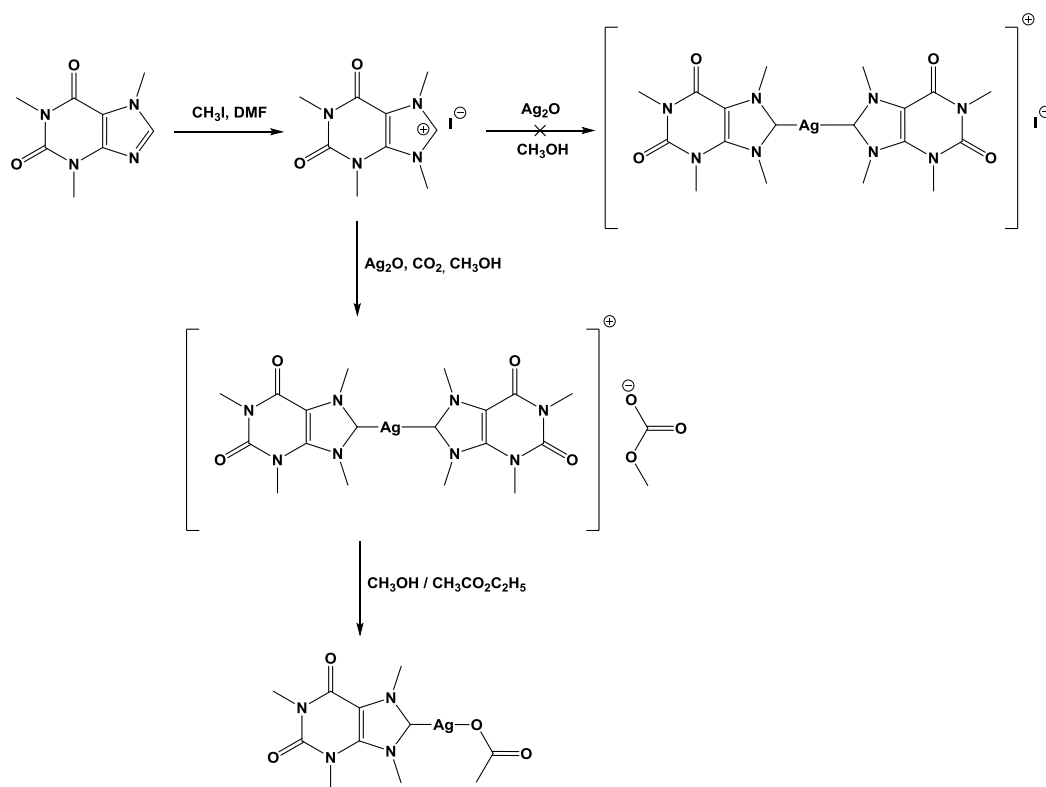


Рис. 1.35. Схема синтезу ксантинових карбенових комплексів з Аргентум (I) ацетатом

Пізніше, в роботах [175-177] були синтезовані сполуки аналогічної будови за винятком замісника у положенні 1 ксантинового біцикла, які теж проявили високу антимикробну дію по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, та *Escherichia coli*.

Багато публікацій [79-90, 178-181] присвячено діуретичній дії різноманітних моно-, ди-, три- та тетразаміщених ксантину, але механізм цієї активності все ще не зрозумілий. Його пов'язують з інгібуванням фосфодіестераз, блокуванням аденозинових A_1 -рецепторів, а також конкурентним інгібуванням ксантиноксидази тощо. Так, групою японських вчених [182] рекомендовані 7-

(бут-2-ін-1-іл)-1,3-R,R'-дизаміщені ксантинів, в якості засобів для лікування та запобігання порушень, зв'язаних з порушеннями функцій подоцитів та нефротичним синдромом, що включають введення ефективної кількості певного інгібітора дипептидилпептидази-4.

В останнє десятиліття велика кількість наукових публікацій [102, 183 -190] присвячена вивченню антиоксидантних властивостей різноманітних похідних ксантину, як захисних агентів від оксидативного стресу, який відіграє важливу роль в етіології найбільш поширених та небезпечних захворювань (серцево-судинних, онкологічних, інфекційних, аутоімунних та ін.). Це надає можливості цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розробки та впровадження максимально ефективних фармакологічних препаратів з антиоксидантним механізмом дії.

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить про широкий спектр біологічної дії ксантинів, а також про наявний арсенал синтетичних методів їх одержання, що дозволяє поєднувати ксантиновий скефолд із різноманітними фармакофорами, у тому числі й гетероциклічними як одностадійним введенням замісника, так і поступовою побудовою гетероциклу в бічному ланцюзі. Все це може бути використано при створенні нових лікарських засобів певної фармакологічної дії та визначило актуальність, предмет і задачі нашої роботи.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8 ПРОПІЛКСАНТИНУ

Як було зазначено в огляді літератури, ксантинова молекула залишається одним з найзручніших об'єктів досліджень хіміків-синтетиків, фармакологів, біологів, тощо, про що свідчать численні наукові публікації. Даний гетероцикл дозволяє на етапі побудови вводити різноманітні, у тому числі фармакофорні замісники в 1, 3, 7 та 8 положення біциклу.

Найчастіше природні ксантини містять метильний радикал в положенні N³, що пов'язує з особливостями рослинного метаболізму [63]. У дослідженнях, проведених науковцями кафедри біологічної хімії ЗДМУ [14 – 17] було показано, що заміна метильної групи на бензильну поширює спектр біологічної дії, полегшує катаболізм ксенобіотику і, як наслідок, знижує його токсичність.

В якості досліджуваних сполук нами були обрані не описані раніше 3-бензил-8-пропілксантин та його 7-заміщені похідні, оскільки ведення пропільного замісника в положення C⁸ ксантинового біциклу дозволить, на наш погляд, позитивно впливати на показники ліпофільності молекул, покращуючи їх трансмембранний транспорт.

2.1. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину

Вибір 3-бензил-8-пропілксантину в якості базової структури був зроблений на підставі попередніх *in silico* розрахунків молекулярних дескрипторів, предикторів біодоступності, біологічної дії та токсичності у порівнянні з раніше описаними – 3-бензил-8-метил(гідроксиметил)ксантинами, серед похідних яких були знайдені сполуки, що проявили високу біологічну дію [93, 99-104, 130].

На ранніх етапах розробки лікарських засобів досить ефективно застосовується правило «п'яти Ліпінські» (Rule of Five, RO5), яке вважається загальнозживаним ініціальним етапом відбору структур для подальших

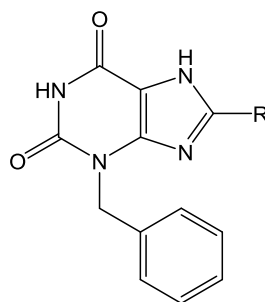
синтетичних досліджень з метою отримання БАР. Еволюційним продовженням підходу К. Ліпінські стало застосування розширених фільтрів – «Біодоступність» Мугге, Вебера, Гхоша та «Лідероподібність» [23 - 30].

В якості дескрипторів були розраховані молекулярна маса (M.w.), ліпофільність (LogP), кількість потенційних донорів (Donor Count) та акцепторів (Acceptor Count) водневого зв'язку, кількість зв'язків, що вільно обертаються (Rotatable Bond Count), полярна поверхня молекули (PSA), кількість атомів молекули (Atom Count), молярна рефракція молекули (Refractivity), загальна кількість циклів (Ring Count) та кількість конденсованих ароматичних циклів (Fused Aromatic Ring Counts). Розрахунки проводились за допомогою програм ACD/i-lab [191], Pallas 3.7.2.1 Demo [192] та Chemicalize.org [193] (табл. 2.1).

Також із застосуванням програми GUSAR [194] для цих 3-бензил-8-R-ксантинів були розраховані ймовірні токсикопредикативи з внутрішньочеревинним (Rat IP LD 50), внутрішньовенним (Rat IV LD 50), оральним (Rat Oral LD 50) та ендодермальним (Rat SC LD 50) шляхами введення ксенобіотиків (табл. 2.2).

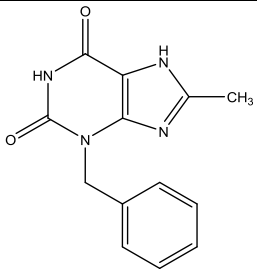
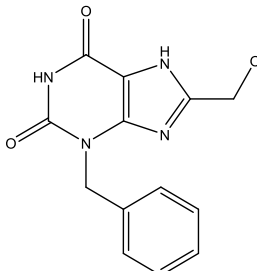
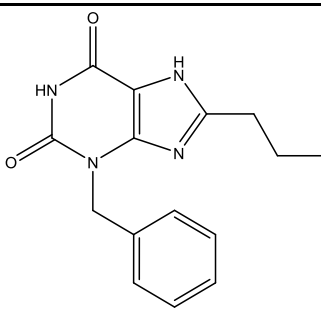
Аналіз даних наведених у таблиці 2.1 показує, що 3-бензил-8-пропілксантин за більшістю параметрів відповідає фільтрам лідероподібності, та має беззаперечні переваги за рахунок більшої ліпофільності (LogP), що в майбутньому може дозволити вводити в його молекулу широкий арсенал полярних фармакофорних замісників. За даними таблиці 2.2 3-бензил-8-пропілксантин дещо поступається розрханковими цифровими значеннями токсичності, проте без зміни класу токсичності.

Фізико-хімічні дескриптори біодоступності 8-заміщених 3-бензилксантину



R	LogP	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість обертаємих зв'язків	Полярна поверхня	Кількість конденсованих ароматичних кілець	Кількість атомів	Молярна рефракція	Кількість циклів	Lipinski-like filters
Me М.м. 256,26	0,85	2	6	2	78,09	2	31	69,09	3	Lipinski`s Rule of «Five» - так Bioavailability - так Ghose filter - так Lead-like - так Mugge filter - так Weber filter - так
CH₂OH М.м. 272,26	0,04	3	7	3	98,32	2	32	70,79	3	Lipinski`s Rule of «Five» - так Bioavailability - так Ghose filter - так Lead-like - так Mugge filter - так Weber filter - так
n-Pr М.м. 284,31	2,00	2	6	4	78,09	2	37	78,32	3	Lipinski`s Rule of «Five» - так Bioavailability - так Ghose filter - так Lead-like - так Mugge filter - так Weber filter - так

Ймовірна токсичність 8-заміщених 3-бензилксантину за програмою GUSAR

Сполука	Rat IP LD 50		Rat IV LD 50		Rat Oral LD 50		Rat SC LD 50	
	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас
 (М.м. = 256,26)	246,0	4	331,9	5	214,9	3	724,8	4
 (М.м. = 272,26)	367,2	4	708,3	н/т	1096,0	4	864,2	4
 (М.м. = 284,31)	348,8	4	178,8	4	334,4	4	639,9	4

На підставі результатів проведених *in silico*-розрахунків була обрана вихідна сполука 3-бензил-8-пропілксантин, синтез якого був здійснений конденсацією 5,6-діамінопіримідин-2,4-діону з бутановою кислотою, та подальшою циклізацією одержаного бутиламідів в водному розчині луку (рис. 2.1).

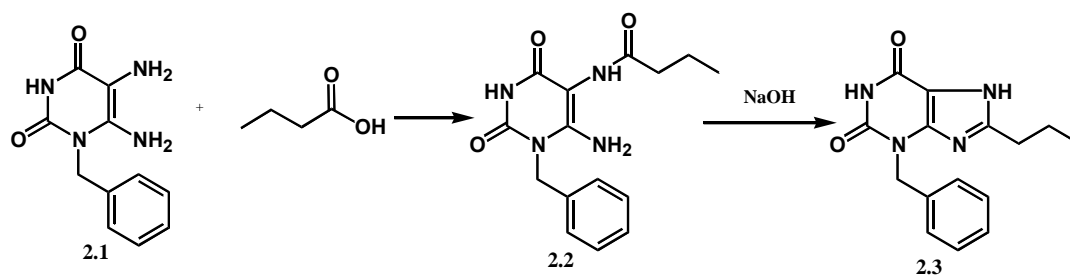


Рис. 2.1. Схема синтезу 3-бензил-8-пропілксантину (2.3)

Сплавлення 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1*H*,3*H*)піримідиндіону з мінімальним надлишком бутанової кислоти відбувалося протягом 1 год при 150 °С з подальшою обробкою отриманого ациламінопохідного **2.2** водним розчином натрій гідроксиду та нагрівання впродовж 2,5 год був отриманий з виходом 65% 3-бензил-8-пропілксантин (**2.3**). При цьому, збільшення кількості бутанової кислоти (двократний надлишок), при незмінному часі нагріву, з наступною нейтралізацією та циклізацією в середовищі водного натрій гідроксиду, супроводжувалося збільшенням виходу цільового 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**) на 14 %, що становило 79 % кінцевого продукту. Проте при використанні чотирьох кратного надлишку бутанової кислоти та пролонгування нагріву до 3 год без виділення проміжного продукту **2.2** призвело до різкого зниження виходу (52 %) кінцевого продукту.

Відомо, що існує два класичні підходи до описування механізму протікання хімічної реакції – зарядовий контроль (взаємодія жорстких кислот та основ) та орбітальний контроль (взаємодія м'яких кислот та основ) у відповідності до правила Вудворда-Хофмана та принципа Пірсона [195]

Оскільки молекула 5,6-діаміно-1-бензилурацилу має три нуклеофільні центри – імідний атом Нітрогену в положенні 3, а також дві аміногрупи в 5 та 6 положеннях, електрофільна атака можлива за усіма трьома напрямками (рис. 2.2).

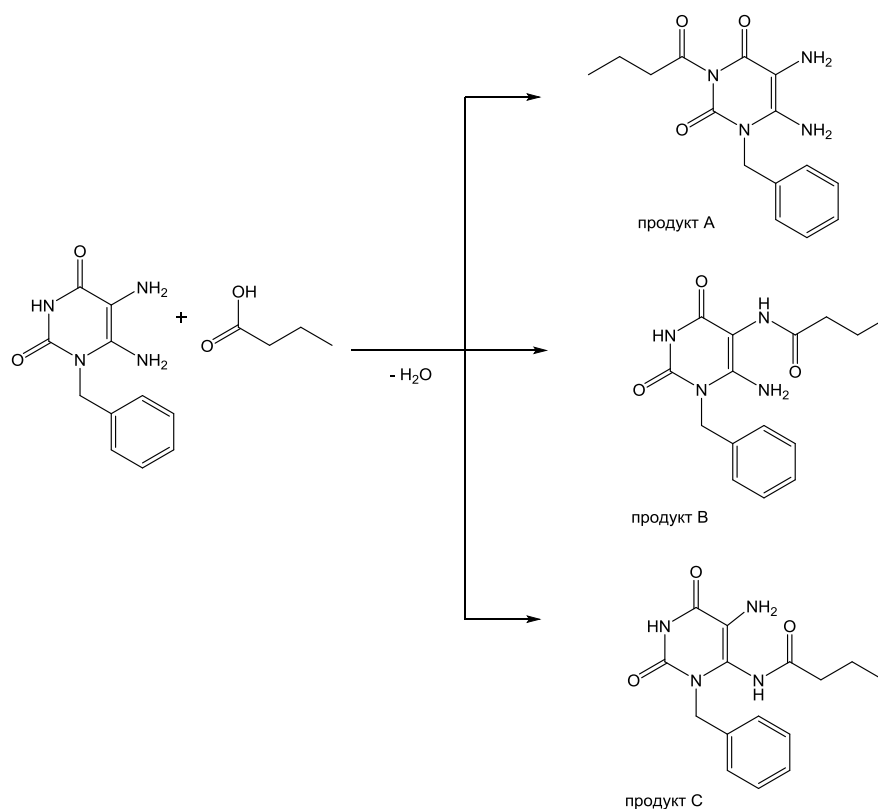


Рис. 2.2. Можливі продукти взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з бутановою кислотою

Для вивчення регіоспецифічності перебігу реакції нами були виконані *in silico*-розрахунки зміни загальної енергії (Total energy) реагентів та ймовірних ізомерних продуктів у програмному комплексі General Atomic and Molecular electronic Structure System (version – June 30, 2019 Patch 1 for Microsoft Windows 64 academic licence).

Налаштування програми: Метод – DFT (B3LYP), Базис 6-311G, Предиктор – Total energy.[196, 197].

Загальновідомо [198], що чим менше значення зміни вільної енергії (Гіббса), тим більш вірогідним є протікання реакції з утворенням молекули даної структури, за умови термодинамічного контролю хімічного процесу. Таким чином, згідно рівняння Гесса: $E_{\text{хім.реак.}} = \sum E_{\text{пр.}} - \sum E_{\text{реаг.}}$, нами були розраховані значення предиктору Total energy, які супроводжують утворення ізомерних структур А, В та С (табл. 2.3).

**Квантово-механічні розрахунки термодинамічних параметрів взаємодії
5,6-діаміно-1-бензилурацилу з бутановою кислотою**

Total energy*, кДж/моль					
сполука 2.1	Бутанова кислота	продукт А	продукт В	продукт С	H ₂ O
2089480	807892	2696579	2696208	26963398	200659

Примітка. * - Метод DFT, теорія B3LYP, Базис 6-311G

При порівнянні зміни загальної енергії (Total energy), що відповідає процесам утворення ізомерів А, В та С можна зробити висновок, про те що кожен з них є термодинамічно вигідним і при цьому найменше значення зміни загальної енергії (-506,0401 кДж/моль) має ізомер В.

З метою встановлення ймовірного механізму протікання взаємодії між 5,6-діаміно-1-бензилурацилу **2.1** та бутановою кислотою нами були здійснені квантово-хімічні розрахунки зарядів атомів у молекулах вихідних сполук (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Квантово-хімічні розрахунки зарядів атомів вихідних сполук за методом теорії функціоналу густини (DFT)

Предиктор*	N ¹	N ⁵	N ⁶	C(OOH)
Mulliken charges	-0,760182	-0,911973	-0.869680	+0,560186
Lowdin charges	-0,225213	-0,328761	-0.279436	+0,227264

Примітка. * – теорія B3LYP, базис 6-311G

На підставі даних таблиці 2.4 нами була запропонована схема ймовірного механізму взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з бутановою кислотою з

утворенням ізомеру В (рис 2.3).

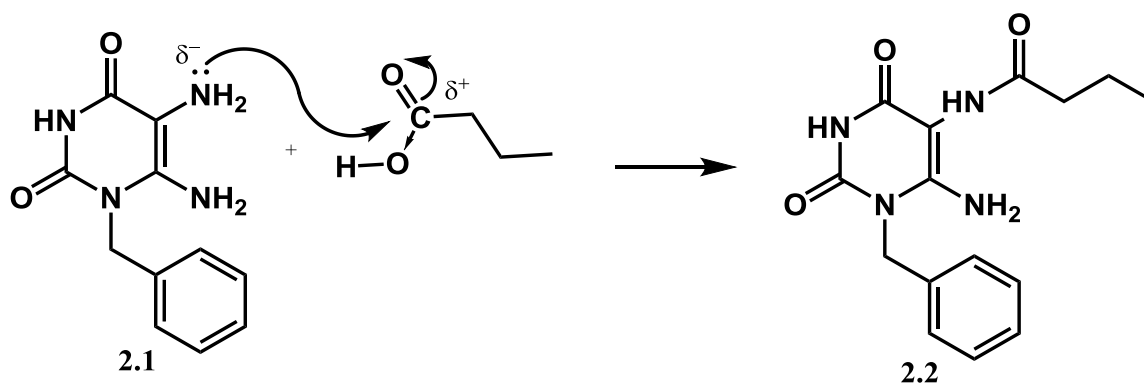


Рис. 2.3. Ймовірний механізм взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з бутановою кислотою

На користь наведеної структури сполуки **2.3** (рис 2.1) свідчать дані методів інструментального аналізу. Так в ІЧ спектрі 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**) присутні сигнали N¹H-групи при 3200 N⁷H-групи при 3100 см⁻¹ CНаром 3030 см⁻¹. Валентні коливання карбонільних груп реєструються у вигляді подвоєної інтенсивної смуги в області 1701-1695 см⁻¹, а характеристичні смуги поглинання C=N та C=C зв'язків фіксуються в інтервалах 1610-1600 та 1504-1469 см⁻¹ відповідно.

В ¹H ЯМР-спектрі 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** відсутні характерні сигнали аміногруп вихідного піримідиндіону, проте в наявності є однопротонний поширений синглет NH-групи при 13,13 м.ч., що доводить утворення імідазольного циклу. Присутність імідного протону урацильного фрагменту доводиться однопротонним синглетом при 11,05 (рис 2.4).



Рис. 2.4. Слабопольний фрагмент ^1H ЯМР-спектру 3-бензил-8-пропілксантину (2.3)

Наявність бензильного замісника в положенні 3 ксантинового біциклу підтверджується мультиплетом ароматичних протонів у діапазоні 7,29-7,21 м.ч., а також інтенсивним двопротонним синглетом метиленової групи зі значенням 5,06 м.ч. (рис 2.5).

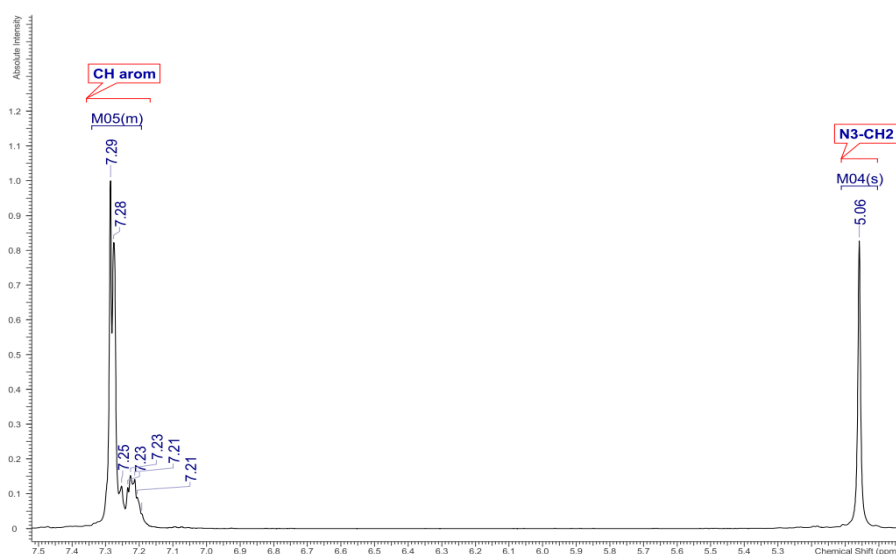


Рис. 2.5. Середньопольний фрагмент ^1H ЯМР-спектру 3-бензил-8-пропілксантину (2.3)

Природу пропільного замісника в положенні 8 підтверджують інтенсивні сигнали протонів метильної та метиленових груп, значення хімічних зсувів, характер розщеплення та константи спіні - спінової взаємодії відповідають будові 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** і становлять: 2,63-2,59 м.ч. (т, 2Н, $J=7,46$ Hz); 1,71-1,61 м.ч. (скт, 2Н, $J=7,38$ Hz); та 0,87-0,83 м.ч. (т, 3Н, $J=7,34$ Hz) (рис 2.6).

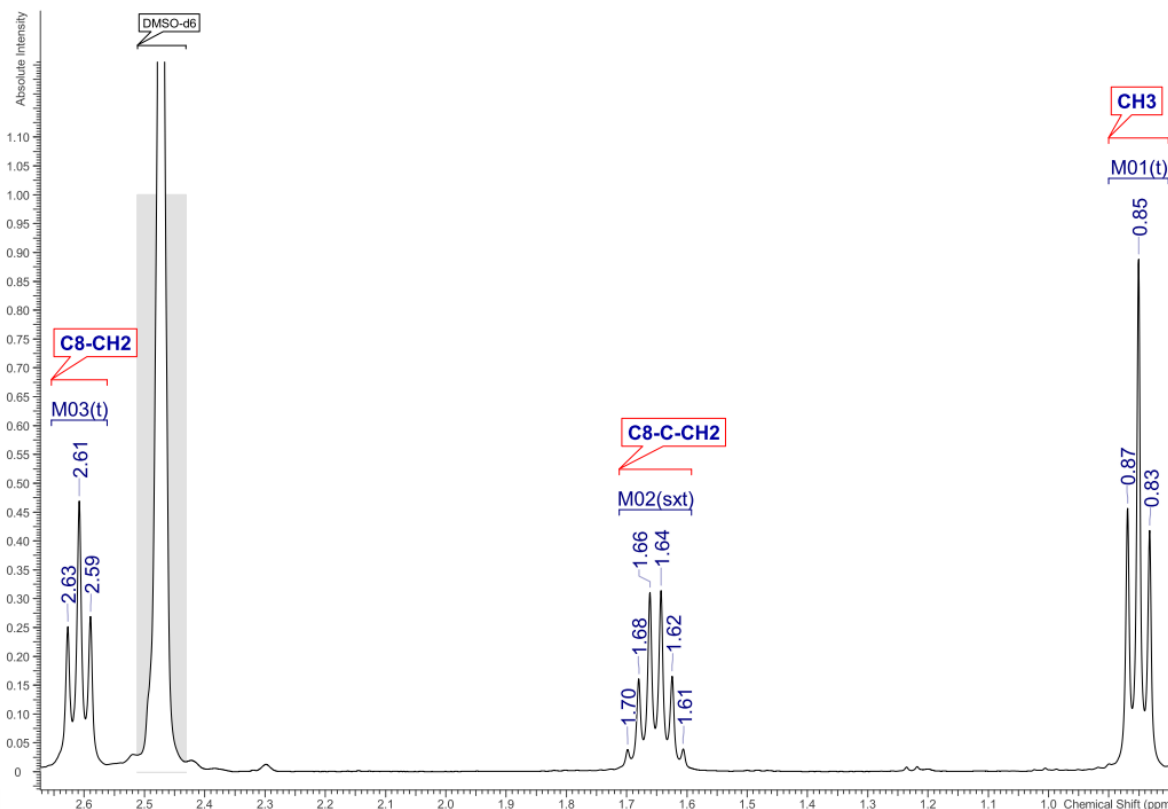


Рис. 2.6. Сильнопольний фрагмент ^1H ЯМР-спектру 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**)

В ^{13}C ЯМР-спектрі сполуки **2.3** резонують атоми карбону аліфатичних груп з хімічними зсувами 13,94 м.ч., 21,42 м.ч., 30,64 м.ч., та 45,45 м.ч., що цілком відповідає будові пропільного замісника в положенні 8 ксантину та метиленовій групі в положенні 3 (рис 2.7).

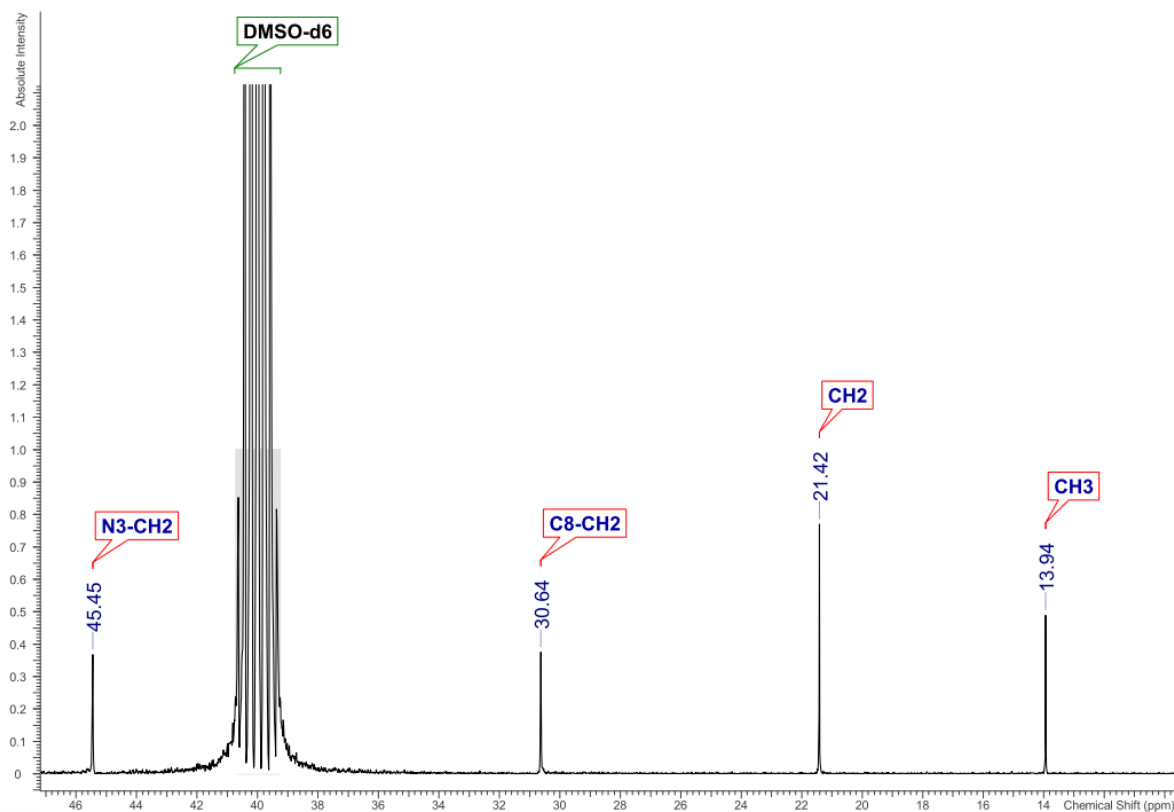


Рис. 2.7. Сильнопольный фрагмент ^{13}C ЯМР-спектра 3-бензил-8-пропилксантину (2.3)

Будова фенільного фрагменту підтверджується відповідними резонансними сигналами: 127,72 м.ч. (C^4 аром), 127,92 м.ч. (C^2 , C^6 аром), 128,84 м.ч. (C^3 , C^5 аром) та 137,68 м.ч. (C^1 аром). Про наявність карбонільних груп урацильного фрагменту свідчать два малоінтенсивні слабкопольні сигнали з хімічними зсувами 151,37 м.ч. та 154,79 м.ч. (рис 2.8).

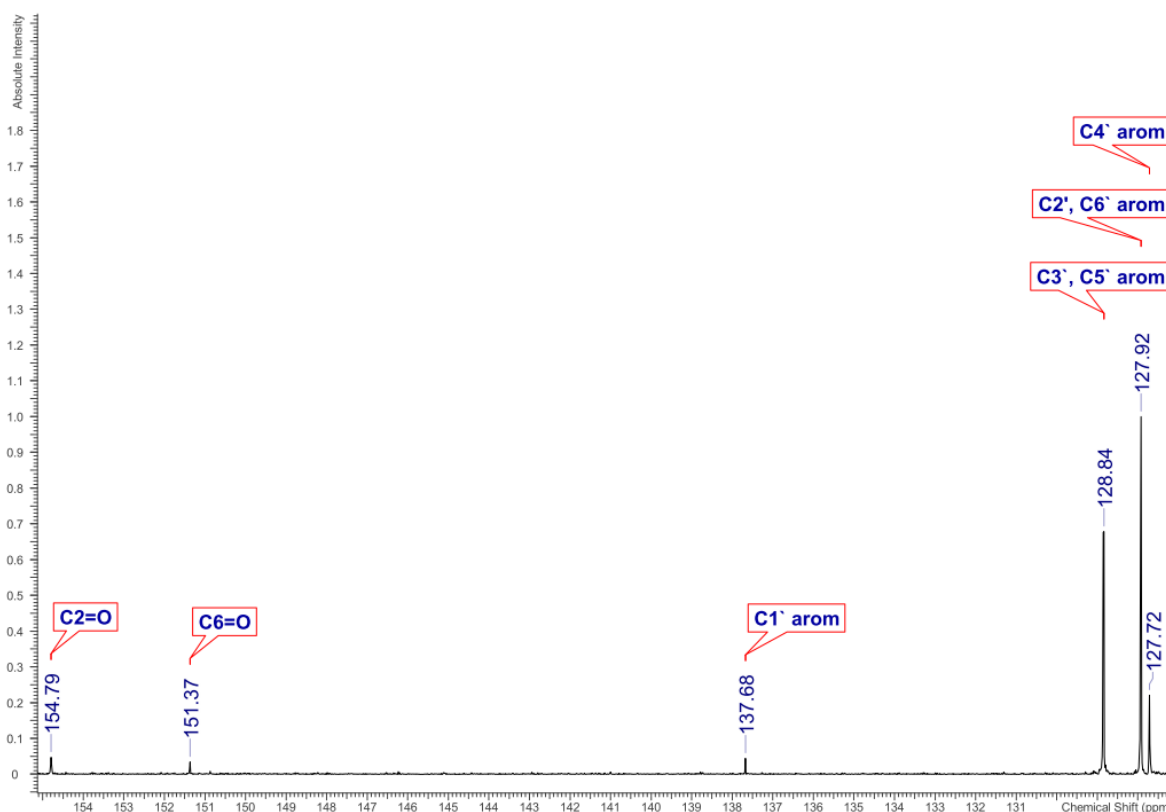


Рис. 2.8. Слабопольний фрагмент ^{13}C ЯМР-спектру 3-бензил-8-пропілксантину (2.3)

Гетероядерна кореляційна спектроскопія є важливим для хіміків-органіків різновидом двовимірної ЯМР - спектроскопії, яка дає можливість виявити наявність хімічного зв'язку між ядрами різних типів. Методи гетероядерної кореляційної спектроскопії дозволяють не лише визначити кількість протонів, що зв'язані з кожним атомом Карбону, а і з'ясувати який саме протон у молекулі зв'язаний з певним атомом вуглецю [199]. З цією метою нами в програмі ACD/Spectrum processor [200] проведена симуляція двовимірного гетероядерного ^1H - ^{13}C -HSQC спектру. Як показано на рис. 2.9 сигнали протонів аліфатичних груп лінійно корелюють із сигналами атомів Карбону з якими вони пов'язані.

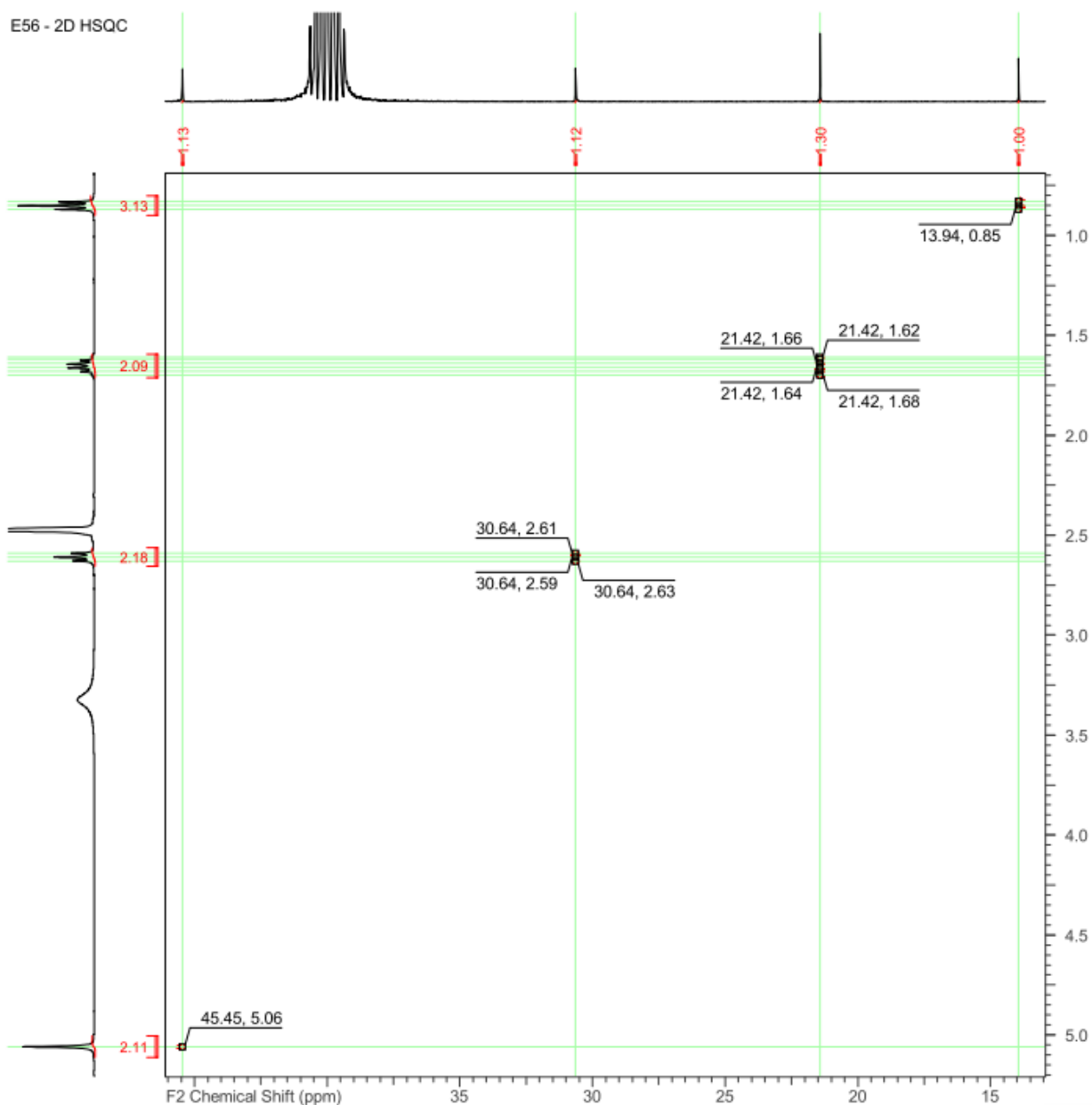


Рис. 2.9. ^1H - ^{13}C -HSQC спектр аліфатичних фрагментів 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**)

Крім того спостерігається помітна гетероядерна кореляція між атомами Гідрогену та Карбону, що цілком відповідає будові фенільного радикалу (рис 2.10).

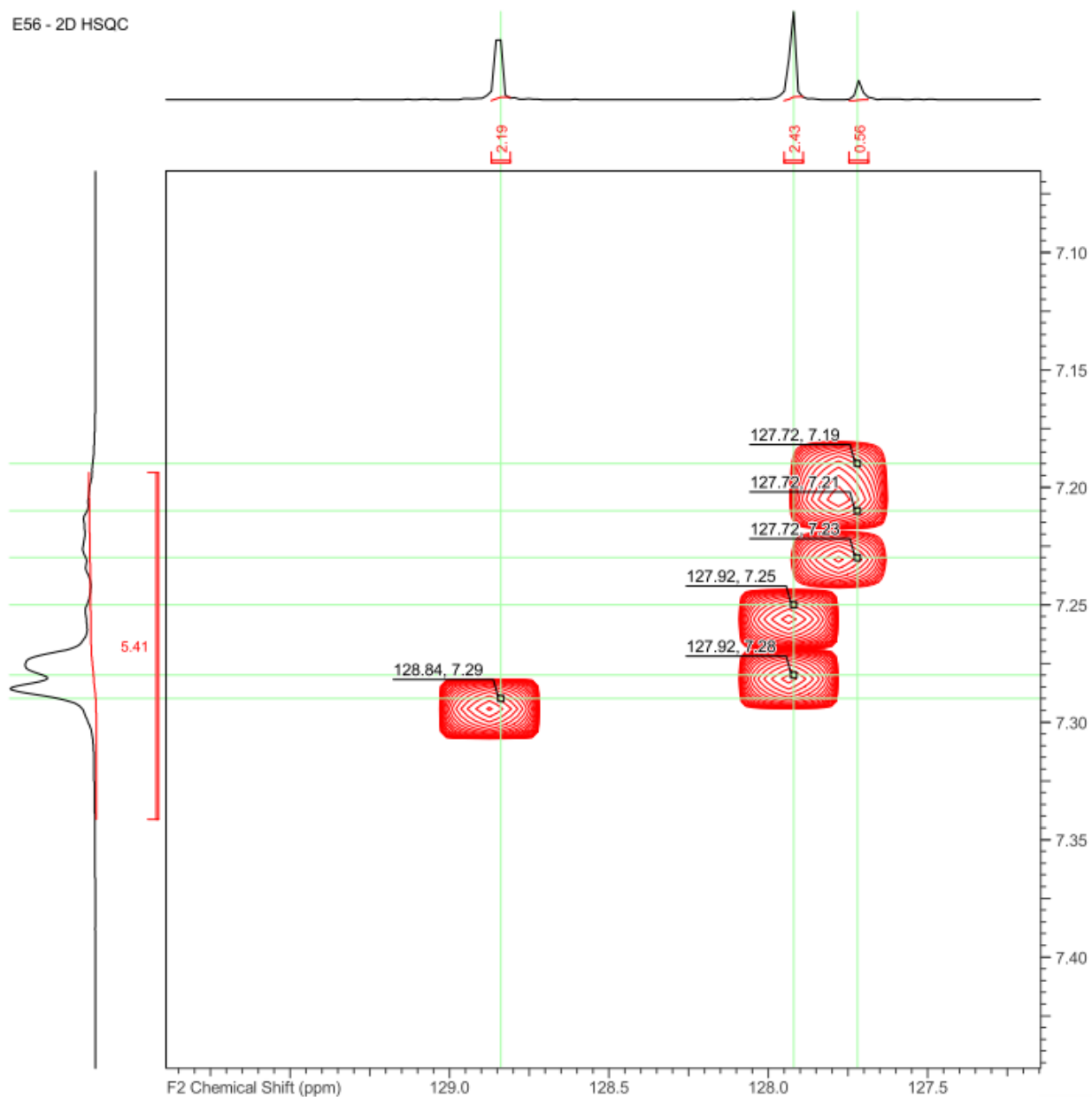


Рис. 2.10. ^1H - ^{13}C -HSQC спектр фенільного радикалу 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**)

Таким чином, сукупність інструментальних методів аналізу беззаперечно доводять будову 3-бензил-8-пропілксантину (**2.3**), який був обраний нами у якості базової структури.

2.2. Синтез 3-бензил-8-пропілксантинідів та 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину

2.2.1. Синтез 3-бензил-8-пропілксантинідів. За даними [201-203], водорозчинні похідні 3-R-8-R'-ксантинів представляють собою перспективний клас потенційно біологічно активних речовин з широким спектром фармакологічної активності. Нами був отриманий ряд неописаних в літературі солей 3-бензил-8-пропілксантину 2.4-2.17 (рис 2.11).

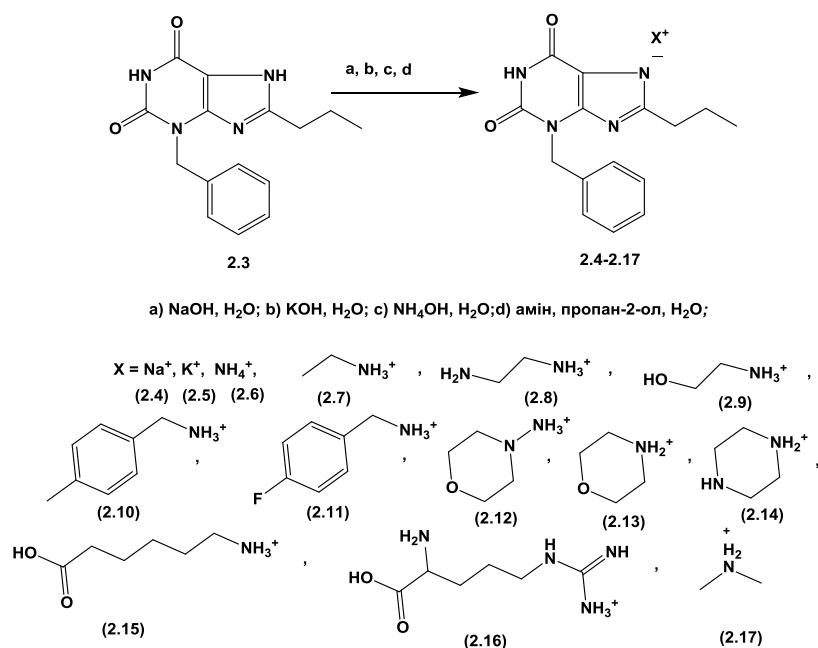


Рис. 2.11. Схема синтезу водорозчинних солей (2.4-2.17)

Синтез здійснювали нетривалим кип'ятінням вихідного 3-бензил-8-пропілксантину (2.3) з натрій гідроксидом, калій гідроксидом або амоній гідроксидом у воді. Взаємодія з первинними чи вторинним алкіламінами, β-аміноетанолом, арилалкіламінами, вторинними циклічними алкіламінами та амінокислотами відбувалась у середовищі водного пропан-2-олу при нагріванні.

Отримані сполуки представляють собою безбарвні або блідо-жовті кристалічні речовини, розчинні у воді та ДМФА, нерозчинні в ацетоні та діетиловому етері. Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, а їх індивідуальність контролювались методом ТШХ (додаток А, табл. А.1).

2.2.2. Синтез 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину. Оскільки, 3-бензил-8-пропілксантин (2.3) має у своїй структурі два реакційних центри – NH-групи в положеннях 1 та 7, він є зручним об'єктом для подальшої хімічної модифікації.

Раніше [204] було показано, що 3-арил(аралкіл)заміщені ксантину алкілюються насамперед за положенням 7 ксантинового біциклу при взаємодії з еквімолярною кількістю відповідних реагентів за умов присутності натрій гідрогенкарбонату в середовищі ДМФА.

Нами були синтезовані неописані в літературі 7-заміщені похідні 3-бензил-8-пропілксантину **2.18-2.26** взаємодією вихідної сполуки **2.3** з галогенопохідними алканів, алкенів, арил(гетерил)алканів та ароматичних кетонів (рис 2.12).

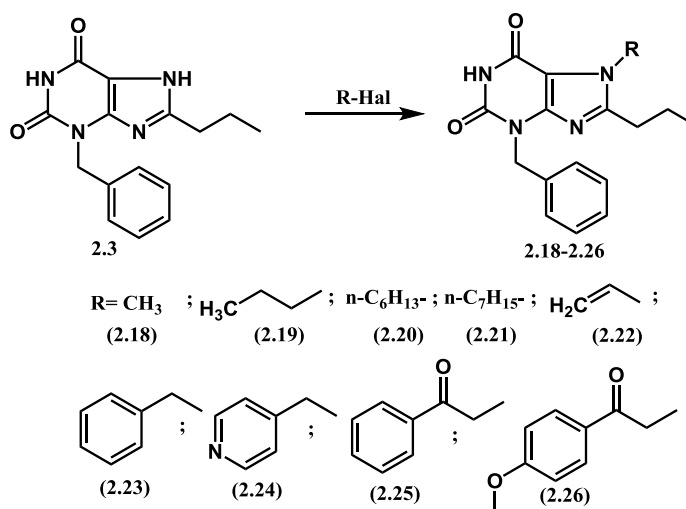


Рис. 2.12. Схема синтезу 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину (**2.18-2.26**)

Одержані 7-R-3-бензил-8-пропілксантини (**2.18-2.26**) є аморфні порошкоподібні сполуки блідо - жовтого або жовтого кольору не розчинні у воді, розчинні у пропан-2-олі, діоксані, бензолі та ДМФА.

Структури отриманих 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантину були підтвержені даними елементного аналізу (додаток А, табл. А.2) методами ІЧ - спектроскопії (табл. 2.5) та ^1H ЯМР-спектроскопії (табл. 2.6), а їх індивідуальність контролювалася за допомогою ТШХ.

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів (2.18 - 2.26)

Сполука	ν, cm^{-1}					
	NH	CH _{аром}	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
2.18	3240	3020	1630; 1575	1564	1476	2920
2.19	3200	3010	1620; 1565	1574	1456	2960
2.20	3260	3030	1610; 1581	1567	1460	2903
2.21	3270	3036	1620; 1592	1549	1492	2915
2.22	3320	3017	1610; 1566	1508	1437; 1396	2845
2.23	3330	3016	1630; 1577	1504	1447	2830
2.24	3200	3035	1610; 1584	1498	1444	2910
2.25	3280	3037	1635; 1578; 1532	1502	1458	2897
2.26	3240	3028	1642; 1563; 1527	1515	1462	2893

Таблиця 2.6

 ^1H ЯМР-спектри 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів (2.18 - 2.26)

Сполука	δ -шкала, м.ч.
2.18	11,08 (1H, с, N^1H), 7,34-7,22 (5H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5,08 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4,16-4,12 (3H, с, $\text{N}^7\text{-CH}_3$), 2,66-2,62 (2H, $J=7,46 \text{ Hz}$ т, $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1,73-1,61 (2H, м, $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0,88-0,84 (3H, $J=7,33 \text{ Hz}$ т, $\text{C}^8\text{-C-C-CH}_3$)
2.19	11,09 (1H, с, N^1H), 7,34-7,22 (5H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5,08 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4,16-4,12 (2H, т, $J=7,33 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-CH}_2$), 2,65-2,62 (2H, т, $J=7,46 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1,75-1,63 (4H, м, $\text{N}^7\text{-C-CH}_2$; $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0,96-0,92 (3H, $J=7,33 \text{ Hz}$ т, $\text{N}^7\text{-C-C-CH}_3$), 0,87-0,83 (3H, т, $J=7,33 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-C-C-CH}_3$)
2.20	11,09 (1H, с, N^1H), 7,36-7,21 (5H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5,09 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4,17-4,13 (2H, т, $J=7,34 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-CH}_2$), 2,67-2,63 (2H, т, $J=7,36 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1,85-1,63 (10H, м, $\text{N}^7\text{-C-(CH}_2)_4$; $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0,98-0,94 (3H, $J=7,43 \text{ Hz}$ т, $\text{N}^7\text{-C-(C)}_4\text{-CH}_3$), 0,88-0,85 (3H, т, $J=7,34 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-C-C-CH}_3$)
2.21	11,08 (1H, с, N^1H), 7,32-7,14 (5H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5,10 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4,15-4,12 (2H, т, $J=7,33 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-CH}_2$), 2,66-2,64 (2H, т, $J=7,38 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1,85-1,58 (12H, м, $\text{N}^7\text{-C-(CH}_2)_5$; $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0,97-0,93 (3H, т, $J=7,41 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-C-(C)}_5\text{-CH}_3$), 0,88-0,85 (3H, т, $J=7,37 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-C-C-CH}_3$)
2.22	11,10 (1H, с, N^1H), 7,37-7,22 (5H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 5,91 (1H, ддд, $J_4=21,87 \text{ Hz}$ $J_3=10,36 \text{ Hz}$ $J_2=5,10 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-C-C=CH}_2$), 5,32 (1H, д, $J=17,10 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-C-C=CH}_2$), 5,22 (1H, $J=9,86 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-C-CH}$), 5,09 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 4,65 (2H, д, $J=3,95 \text{ Hz}$ $\text{N}^7\text{-CH}_2$), 2,71-2,66 (2H, т, $J=7,23 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-CH}_2$), 1,68-1,63 (2H, м, $J=7,07 \text{ Hz}$ $\text{C}^8\text{-C-CH}_2$), 0,92-0,90 (3H, $J=7,23 \text{ Hz}$ т, $\text{C}^8\text{-C-C-CH}_3$)

Сполука	δ -шкала, м.ч.
2.23	11,17 (1H, с, N ¹ H), 7,39-7,14 (10H, м, CH _{аром}), 5,48 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 2,67-2,58 (2H, т, $J=7,46$ Hz C ⁸ -CH ₂), 1,58-1,49 (2H, м, $J=7,38$ Hz C ⁸ -C-CH ₂), 0,88-0,83 (3H, т, $J=7,34$ Hz C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.24	11,15 (1H, с, N ¹ H), 7,42-7,17 (10H, м, CH _{аром}), 5,38 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,09 (2H, с, N ³ -CH ₂), 2,68-2,61 (2H, т, $J=7,45$ Hz C ⁸ -CH ₂), 1,62-1,51 (2H, м, $J=7,36$ Hz C ⁸ -C-CH ₂), 0,92-0,87 (3H, т, $J=7,35$ Hz C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.25	11,13 (1H, с, N ¹ H), 8,08-8,06 (2H, д, $J=7,58$ Hz CH _{аром}), 7,78-7,72 (1H, т, $J=7,58$ Hz CH _{аром}), 7,63-7,59 (2H, т, $J=7,58$ Hz CH _{аром}), 7,39-3,37 (2H, д, $J=7,34$ Hz CH _{аром}), 7,35-7,32 (2H, т, $J=7,58$ Hz CH _{аром}), 7,29-7,25 (1H, т, $J=6,62$ Hz CH _{аром}), 5,94 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,12 (2H, с, N ³ -CH ₂), 2,68-2,65 (2H, т, $J=7,46$ Hz C ⁸ -CH ₂), 1,69-1,60 (2H, м, $J=7,24$ Hz C ⁸ -C-CH ₂), 0,92-0,89 (3H, т, $J=7,34$ Hz C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.26	11,08 (1H, с, N ¹ H), 8,03-7,96 (2H, д, $J=7,59$ Hz CH _{аром}), 7,36-7,21 (5H, м, CH _{аром}), 7,12-7,05 (2H, д, $J=7,58$ Hz CH _{аром}), 5,82 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,09 (2H, с, N ³ -CH ₂), 3,84 (2H, с, O-CH ₃), 2,62-2,58 (2H, т, $J=7,44$ Hz C ⁸ -CH ₂), 1,68-1,58 (2H, м, $J=7,29$ Hz C ⁸ -C-CH ₂), 0,91-0,86 (3H, т, $J=7,35$ Hz C ⁸ -C-C-CH ₃)

Так в ^1H ЯМР - спектрах сполук **2.18-2.26** відсутній характерний сигнал імідазольної аміногрупи ксантинової молекули в слабкопольній області при 13,12 м.ч., натомість з'являються відповідні резонансні сигнали протонів замісників положення 7 ксантинового біциклу. Наприклад, у сполуки **2.22**, ^1H -ЯМР спектр алільного залишку в положенні 8 характеризується набором сигналів що відповідають спіновій системі $A_2\text{MRX}$, побудованій з двох загальних класів протонів – а саме з трьох «вінільних» протонів безпосередньо пов'язаних з sp^2 -гібридизованими атомами карбону та другого класу - двох «алільних» метиленових протонів приєднаних до sp^3 -гібридизованих карбонів. У відповідності до своєї ядерної будови, алільна група в ^1H -ЯМР спектрі має проявлятися у вигляді чотирьох виражених розділених сигналів, що відповідають трьом різним (внаслідок неможливого обертання навколо π -зв'язку) протонам та одному сигналу двох хімічно еквівалентних протонів метиленової групи (рис 2.13).

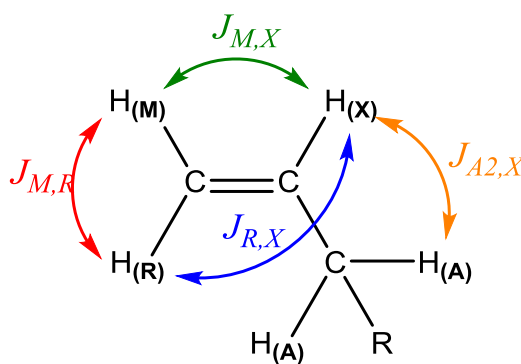


Рис. 2.13. Структура та магнітна взаємодія протонів в алільному залишку сполуки 2.22

Термінальні алкенільні, або термінальні вінільні протони не є хімічно еквівалентними внаслідок перешкодженого обертання навколо подвійного зв'язку, та один з них (R) має *cis*-конфігурацію до залишку досліджуваної молекули, а інший (M) має *cis*-розташування до третього (X) вінільного протону.

Результатом такої магнітно резонансної нуклеарної взаємодії є унікальний набір розщеплених сигналів, а саме: 5,91 м.ч (1H, ddd, $J_{R,X} = 21,87 \text{ Hz}$, $J_{M,X} = 10,36 \text{ Hz}$, $J_{A,X} = 5,10 \text{ Hz}$ протону X), 5,32 м.ч. (1H, d, $J_{R,X} = 17,10 \text{ Hz}$, натомість надмала константа $J_{M,R} \sim 2 \text{ Hz}$ в 1D ^1H -ЯМР-спектрах зазвичай не реєструється, протону R), 5,22 м.ч. (1H, d, $J_{A2X} = 7,23 \text{ Hz}$, протону M) та 4,65 м.ч. (2H, d, $J_{X,A2} = 3,95 \text{ Hz}$, протонів A2) (рис 2.14) [205-207]. Всі інші сигнали протонів цілком відповідають хімічній будові сполуки **2.22** та наведені в таблиці 2.6.

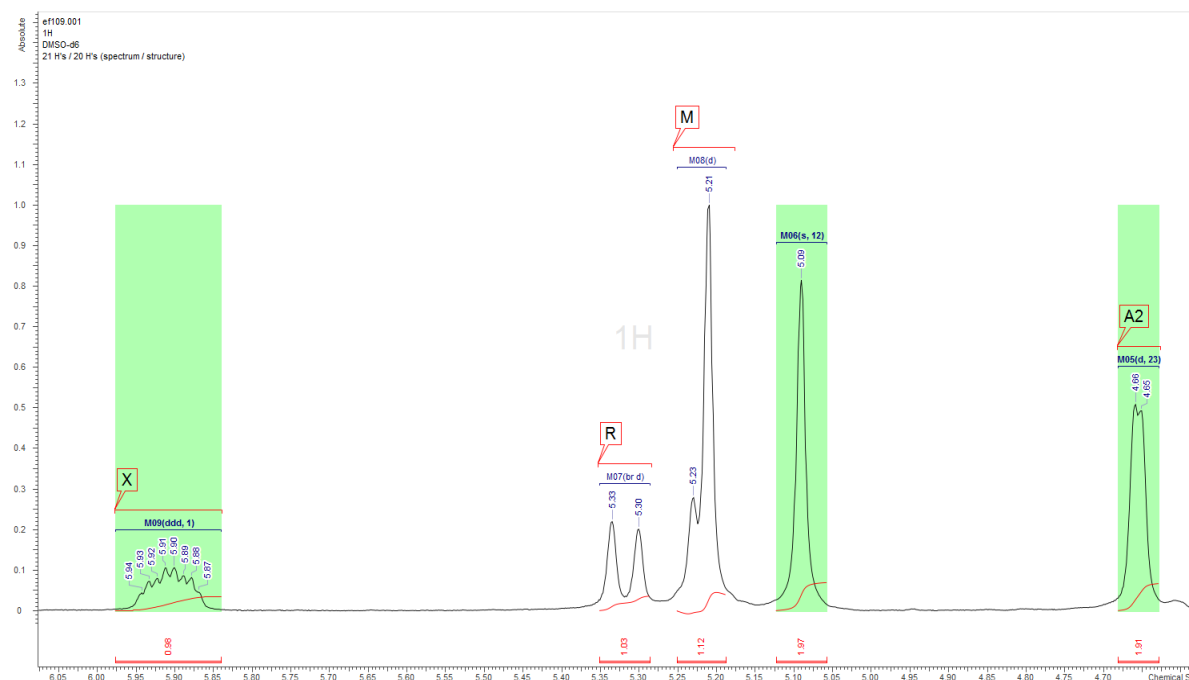


Рис. 2.14. Фрагмент ^1H ЯМР-спектру, що характеризує будову алільного замісника в положенні 7 ксантинового біциклу сполуки **2.22**

2.3 Синтез 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її солей

2.3.1 Методи синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. У зв'язку з тим, що карбоксильна група є однією з найбільш хімічно варіабельних функцій, було досліджено три методики отримання 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл етанової кислоти (**2.27**) прямою взаємодією 3-бензил-8-пропілксантину з хлорацетатною кислотою в середовищі ДМФА при наявності NaHCO_3 (метод А); алілуванням хлорацетамідом (метод Б) чи естерами хлорацетатної кислоти (метод В) з подальшим лужним гідролізом аміно- чи *n*-пропіл 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетату (**2.28**, **2.30**, рис 2.15).

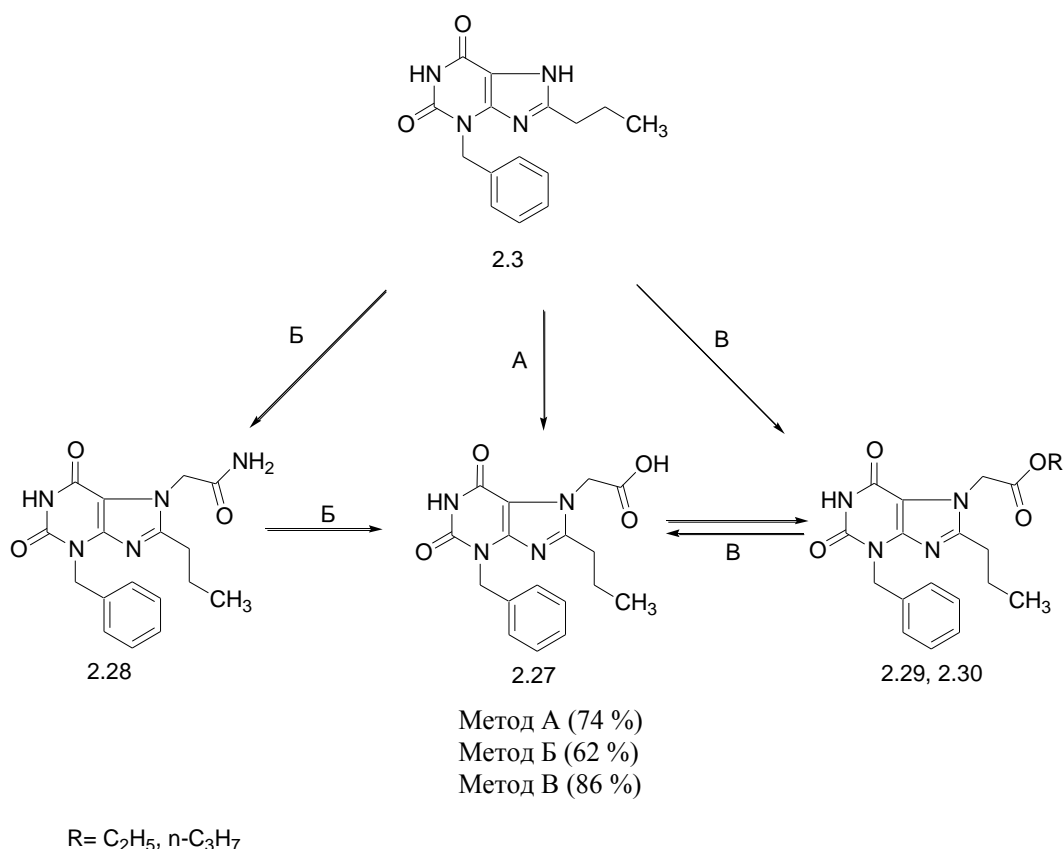


Рис. 2.15. Схема синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.27**)

Порівнюючи тривалість синтезу, кількість проміжних стадій, застосовані реагенти та виходи сполуки **2.27** можна зробити висновки, що експрес-методикою одержання 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **2.27** може бути метод

А, але найбільш препаративним є двохстадійний метод В. Менші значення виходів сполуки 2.27 у методах А та Б можуть бути пояснені тим, що під час алкілювання 3-бензил-8-пропілксантину 2.3 хлороацетатною кислотою чи хлороацетоамідом в присутності натрій гідрокарбонату відбуваються конкуруючі кислотно - основні взаємодії.

Зразки сполуки 2.27, що були одержані різними методами не давали депресії температур плавлення, а їх фізико-хімічні константи ідентичні.

Так, у спектрі протонного магнітного резонансу присутні сигнали, що відповідають хімічній будові кислоти 2.27, а саме мало інтенсивний поширений однопротонний синглет карбоксильної групи, що реєструється при 12.61 м.ч., сигнал урацилового протону 11,12 (1H, с, N¹H). Природу бензильного замісника підтверджує мультиплет ароматичних протонів у області 7,32-7,11 (5H, C_{аром}) та середньопольний двох протонні синглет метиленової групи з хімічним зсувом 5,02 м.ч. (N³-CH₂). Метиленові протони ацетатної кислоти резонують при 4,97 (2H, с, N⁷CH₂), а наявність пропільного радикалу в положенні 8 ксантинового біциклу показують сигнали відповідної форми та інтенсивності – 2,59 (2H, J=7,39 Hz т, C⁸CH₂), 1,62 (2H, J=7,36 Hz м, C⁸C-CH₂) та 0,88 (3H, J=7,32 Hz т, CH₃).

Поряд з цим у спектрі амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2.28) відсутній сигнал протону карбоксильної групи. Натомість реєструються два однопротонні синглети при 7,64 м.ч. та 7.31 м.ч., які вказують на наявність у структурі молекули амідної функціональної групи, решта сигналів резонують з відповідним хімічним зсувом, інтенсивністю та характером розчеплення викликаного спін-спіновою взаємодією.

2.3.2 Синтез солей 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Наявність карбоксильної групи в структурі потенційної БАР надає можливість управляти функцією водорозчинності та отримувати зручні лікарські форми для фармакологічних досліджень у модельних патологіях на тваринах, а також в подальшому застосовувати ймовірний парентеральний лікарський

препарат у пацієнтів для яких не є можливим застосування класичних пероральних лікарських форм (таблетки, капсули, тощо).

З цією метою нами були отримані не описані раніше водорозчинні солі 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.31-2.47**, рис 2.16).

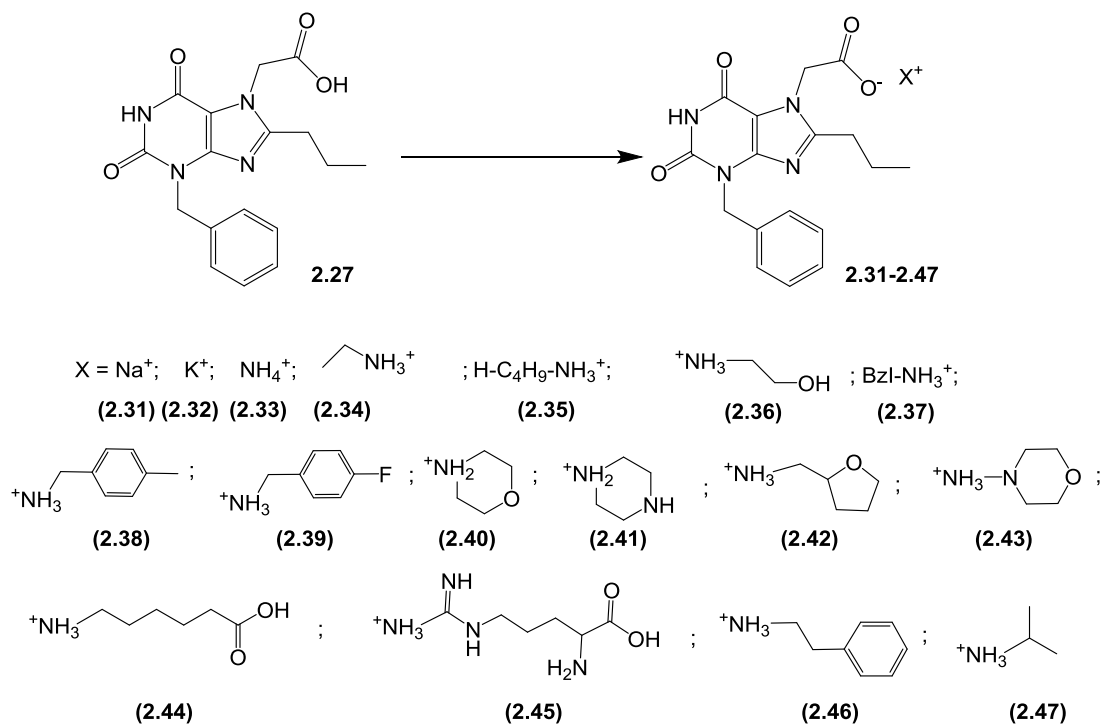


Рис. 2.16. Схема синтезу солей 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.31-2.47**)

Синтезовані речовини представляють собою безбарвні або блідо - жовті кристалічні сполуки, розчинні у воді та не розчинні в ацетоні чи діетиловому етері. Будова сполук підтверджена даними елементного аналізу (дод. А, табл. А.3).

2.4 Синтез та фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

Серед різномаяття функціональних похідних органічних кислот особливе місце посідають естери та амідн. Так відомий ноотропний засіб пірацетам представляє собою 2-оксо-1-піролідинацетамід, селективний антагоніст β -адренорецепторів атенолол – є похідним бензолацетаміду, а заміщені ацетамідні та естерні фрагменти присутні також у структурах апрофену, спазмолітину, ациклідину та β -лактамних антибіотиків пеніцилінів та цефалоспоринів [208, 209].

Естери та амідн, які є похідними 3-алкіл(аралкіл, арил)-8-R'-ксантин-7-іл ацетатних кислот виявляють високу антиоксидантну дію [100-104]. Тому розробка препаративних методик синтезу не описаних в літературі функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти є актуальною та перспективною.

2.4.1. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Етиловий та *n*-пропіловий естери 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (2.29, 2.30) були отримані трьома методами:

- шляхом прямого алкілування вихідного 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** етиловим(*n*-пропіловим) естером хлороацетатної кислоти у середовищі ДМФА в присутності натрій гідрогенкарбонату (метод А, рис. 2.17);
- алкілуванням 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **2.27** відповідними галогенопохідними у середовищі ДМФА у присутності натрій гідрогенкарбонату (метод Б, рис. 2.17);
- загальновідомим способом естерифікації (метод В) (рис 2.15, 2.17);

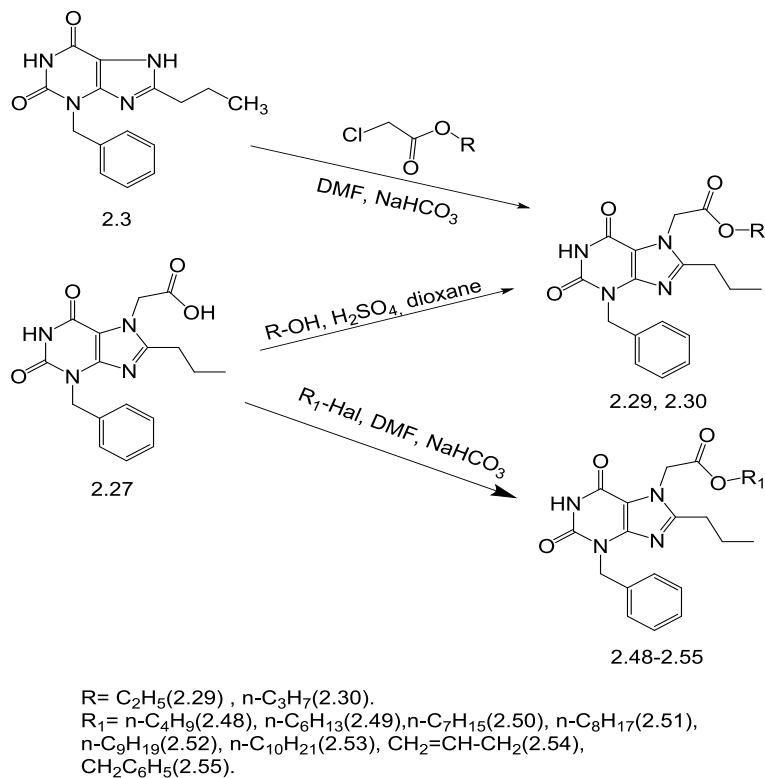


Рис. 2.17. Схема синтезу естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (2.29, 2.30, 2.48-2.55)

Порівняння трьох методик синтезу показало, що найбільш препаративним (за тривалістю протікання взаємодії, виходом кінцевого продукту) є метод А.

Зразки сполук, які були одержані різними методами не давали депресії температур плавлення, а дані їх ІЧ- та 1H ЯМР- спектрів ідентичні.

Слід зазначити, що для одержання бутилового, гексилового, гептилового, октилового, нонилового, децилового, алілового та бензилового естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти нами був використаний метод Б, перевага якого в даному випадку була зумовлена як тривалістю протікання реакції (2,5-3,5 год), так і доступністю алкілюючих реагентів (рис 2.17).

Синтезовані 3-бензил-8-пропілксантин-7-ацетати (2.29, 2.30, 2.48-2.55) представляють собою безбарвні або блідо-жовті аморфні речовини, розчинні в етанолі, пропан-1-олі, діоксані, ДМФА, ДМСО та нерозчинні у воді. Будова отриманих естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-ацетатної кислоти була підтверджена даними елементного аналізу (додаток А, табл. А.4), методами

ІЧ-спектроскопії (табл. 2.7) та ^1H ЯМР-спектроскопії (табл. 2.8), а їх індивідуальність контролювалася за допомогою ТШХ.

В ІЧ-спектрах естерів **2.29, 2.30, 2.48-2.55** реєструються смуги валентних коливань естерового залишку при $1042\text{-}1010\text{ см}^{-1}$, а також полоси поглинання груп NH в інтервалі $3210\text{-}3150\text{ см}^{-1}$, $\text{CH}_{\text{аром}}$ при $3020\text{-}3050\text{ см}^{-1}$, чіткі смуги поглинання, в діапазоні $1751\text{-}1678\text{ см}^{-1}$, що відповідають групам CO, інші групи проявляються у відповідних межах у вигляді характеристичних смуг відбивання, що узгоджується з їх будовою (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2.29, 2.30, 2.48-2.55)

Сполука	$\nu, \text{ см}^{-1}$					
	NH	$\text{CH}_{\text{аром}}$	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
2.29	3180	3020	1720; 1680	1640	1550	2840; 1234; 1013
2.30	3168	3040	1747; 1680	1680	1536	2940; 1206; 1042
2.48	3170	3040	1751; 1681	1596	1537	2951; 1151; 1037
2.49	3170	3030	1743; 1679	1620	1536	2958; 1149; 1030
2.50	3150	3020	1740; 1678	1593	1530	2910; 1160; 1010
2.51	3150	3030	1746; 1681	1640	1537	2880; 1209; 1040
2.52	3160	3030	1745; 1682	1610	1537	2940; 1217; 1030
2.53	3210	3050	1748; 1680	1620	1537	2920; 1208; 1020
2.54	3180	3030	1746; 1683	1630	1534; 1498	2910; 1215; 1042
2.55	3170	3040	1740; 1680	1649	1512	2958; 1170; 1030

В ^1H ЯМР-спектрах естерів (2.29, 2.30, 2.48-2.55) відсутні сигнали гідроксилу карбоксильної групи. Натомість з'являються відповідні сигнали протонів естерних залишків, які резонують в більш сильному полі (табл. 2.8).

Так, в ^1H ЯМР-спектрі *n*-пропіл 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетата реєструється однопротонний синглет урацького (N ^1H) фрагменту при 11,02 м.ч., що підтверджує структуру ксантинового біциклу. На природу замісника в положенні 3 вказують мультиплетні сигнали ароматичних протонів, в області 7,36-7,11 м.ч. інтенсивністю в 5 протонних одиниць та синглет метиленової групи при 5,02 м.ч. Інтенсивний синглет двох протонів метиленової групи, асоційованої з атомом Нітрогену в положенні 7 ксантинової молекули, фіксується зі зсувом 5,14 м.ч. Сигнали протонів метиленових груп естерного залишку та пропільного замісника у положенні 8 резонують у вигляді двох триплетів при 4,01; 2,54 м.ч. інтенсивністю у дві протонні одиниці, одного мультиплету в діапазоні 1,67-1,53 м.ч., інтенсивністю чотири протонні одиниці. В наявності також триплетні піки двох метильних груп – замісника в положенні 8 при 0,89 м.ч. та естерного замісника при 0,67 м.ч. (3H) відповідно.

Таблиця 2.8

 ^1H ЯМР-спектри естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2.29, 2.30, 2.48-2.55)

Сполука	δ -шкала, м.ч.
2.29	11,07 (1H, с, N ¹ H), 7,34-7,15 (5H, м, CH _{аром}), 5,12 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,03 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,11 (2H, J=6,94 Hz кв, O-CH ₂), 2,53 (2H, J=7,38 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,62 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,13 (3H, J=7,44 Hz т, O-C-CH ₃), 0,92 (3H, J=7,34 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.30	11,02 (1H, с, N ¹ H), 7,36-7,11 (5H, м, CH _{аром}), 5,14 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,02 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,01 (2H, J=7,04 Hz т, O-CH ₂), 2,54 (2H, J=7,36 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,67 (2H, J=7,44 Hz м, O-C-CH ₂), 1,53 (2H, J=7,35 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,89 (3H, J=7,32 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃), 0,67 (3H, J=7,45 Hz т, O-C-C-CH ₃)
2.48	11,08 (1H, с, N ¹ H), 7,32-7,14 (5H, м, CH _{аром}), 5,10 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,05 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,06 (2H, J=7,21 Hz т, O-CH ₂), 2,49 (2H, J=7,48 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,68 (2H, м, O-C-CH ₂), 1,54 (2H, м, J=7,30 Hz C ⁸ -C-CH ₂), 1,12 (2H, м, O-C-C-CH ₂), 0,86 (3H, J=7,36 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃), 0,69 (3H, т, O-C-C-CH ₃)
2.49	11,03 (1H, с, N ¹ H), 7,35-7,11 (5H, м, CH _{аром}), 5,12 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,02 (2H, J=6,58 Hz т, O-CH ₂), 2,63 (2H, J=7,43 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,68 (2H, м, J=7,38 Hz C ⁸ -C-CH ₂), 1,57 (2H, J=7,38 Hz т, O-C-CH ₂), 1,22 (6H, м, (CH ₂) ₃), 0,90 (3H, J=7,36 Hz т, O-(CH ₂) ₅ -CH ₃), 0,82 (3H, J=7,42 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.50	11,08 (1H, с, N ¹ H), 7,32-7,16 (5H, м, CH _{аром}), 5,15 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,07 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,04 (2H, J=6,76 Hz т, O-CH ₂), 2,64 (2H, т, J=7,48 Hz C ⁸ -CH ₂), 1,62 (2H, J=7,44 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,57 (2H, J=7,36 Hz т, O-C-CH ₂), 1,27 (8H, м, (CH ₂) ₄), 0,93 (3H, J=7,32 Hz т, O-(CH ₂) ₆ -CH ₃), 0,79 (3H, J=7,42 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)

Продовж. табл. 2.8

Сполука	δ-шкала, м.ч.
2.51	11,10 (1H, с, N ¹ H), 7,36-7,11 (5H, м, CH _{аром}), 5,12 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,03 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,01 (2H, J=7,11 Hz т, O-CH ₂), 2,59 (2H, J=7,39 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,64 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,52 (2H, J=7,44 Hz т, O-C-CH ₂), 1,24 (10H, м, (CH ₂) ₅), 0,89 (3H, J=7,42 Hz т, O-(CH ₂) ₇ -CH ₃), 0,82 (3H, J=7,32 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.52	11,07 (1H, с, N ¹ H), 7,33-7,12 (5H, м, CH _{аром}), 5,11 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,05 (2H, J=6,55 Hz т, O-CH ₂), 2,63 (2H, J=7,44 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,62 (2H, J=7,36 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,55 (2H, J=7,34 Hz т, O-C-CH ₂), 1,19 (12H, м, (CH ₂) ₆), 0,90 (3H, J=7,31 Hz т, O-(CH ₂) ₈ -CH ₃), 0,81 (3H, J=7,33 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.53	11,04 (1H, с, N ¹ H), 7,32-7,16 (5H, м, CH _{аром}), 5,11 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,08 (2H, J=7,26 Hz т, O-CH ₂), 2,62 (2H, J=7,38 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,67 (2H, J=7,37 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,53 (2H, J=7,44 Hz т, O-C-CH ₂), 1,24 (14H, м, (CH ₂) ₇), 0,92 (3H, J=7,46 Hz т, O-(CH ₂) ₉ -CH ₃), 0,84 (3H, J=7,30 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.54	11,06 (1H, с, N ¹ H), 7,35-7,17 (5H, м, CH _{аром}), 5,92-5,82 (1H, м, O-C-CH), 5,34-5,23 (2H, J=7,51 Hz д, O-C-C-CH ₂) 5,17 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,61 (2H, J=7,27 Hz д, O-CH ₂), 2,63 (2H, J=7,49 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,61 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,88 (3H, J=7,31 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.55	11,09 (1H, с, N ¹ H), 7,60-7,22 (10H, м, CH _{аром}), 5,12 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,06 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,08 (2H, с, O-CH ₂), 2,61 (2H, J=7,48 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,55 (2H, J=7,36 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,89 (3H, J=7,30 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)

2.4.2. Синтез та фізико-хімічні властивості амідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

Наступним етапом дослідження був синтез амідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти взаємодією етилового (**2.29**) або пропілового (**2.30**) естерів з первинними алкіл(аралкіл)амінами, моноетаноламіном, піролідином, морфоліном, 4-аміноморфоліном та фурфуріламіном. Слід відзначити, що реакцію проводили без використання розчинника в середовищі самого аміну, а реакційну суміш не кип'ятили, а нагрівали до 80 °С (рис 2.18).

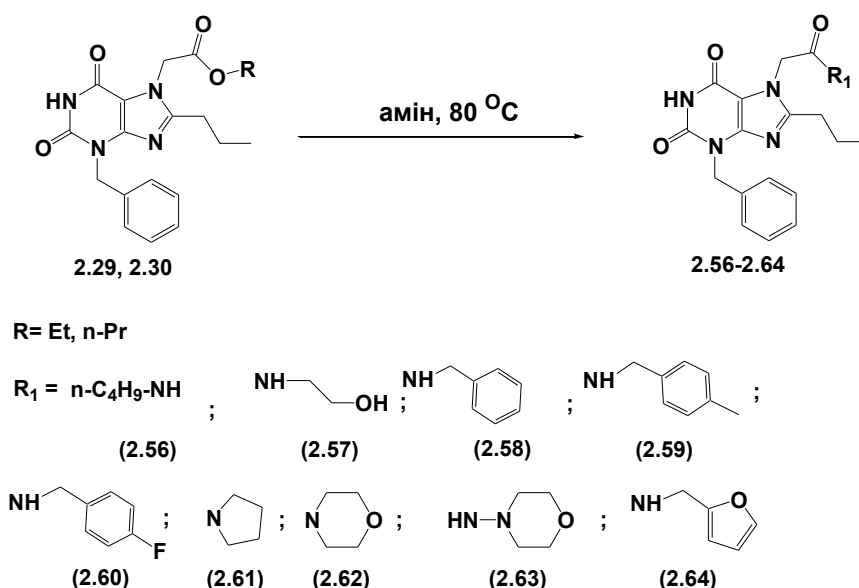


Рис. 2.18. Схема синтезу амідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.56-2.64**)

Отримані сполуки представляють собою блідо-жовті та жовті аморфні речовини не розчинні у воді та розчинні у пропан-2-олі, діоксані та ДМФА.

Будова синтезованих сполук **2.56-2.64** була доведена даними елементного аналізу (додаток А, табл. А.5) та за допомогою спектральних методів (табл. 2.9 та 2.10).

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2.56-2.64)

Сполука	ν, cm^{-1}					
	NH	CH _{аром}	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
2.56	3210; 3140	3030	1720; 1679	1649	1535	2940
2.57	3205; 3150	3040	1720; 1670	1636	1522	1410; 1260
2.58	3190; 3130	3050	1740; 1680	1649	1537	2890
2.59	3180; 3130	3020	1740; 1679	1640	1512	2950
2.60	3190; 3150	3010	1730; 1680	1620	1555	2930; 809
2.61	3200;	3020	1735; 1682	1630	1518	2940
2.62	3190	3040	1733; 1680	1646	1550	2950; 1160
2.63	3180; 3140	3030	1730; 1677	1627	1545	2910; 1090
2.64	3190; 3140	3040	1730; 1678	1645	1542	2960; 1120

В спектрах ¹H ЯМР 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетамідів (2.56-2.65) амідні протони ацетамідних залишків в положенні 7 утворюють триплети в області 7,92-7,61 м.ч., а протони метиленових груп резонують у вигляді квартету при 3,35 м.ч. (сполука 2.56) або дублетів в області 4,51-4,37 м.ч. (сполуки 2.58-2.60). Також в наявності сигнали урацилової частини молекули та амідного залишку відповідної форми та інтенсивності (табл 2.10).

¹H ЯМР-спектри амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2.56-2.64)

Сполука	δ-шкала, м.ч.
2.56	11,12 (1H, с, N ¹ H), 7,61 (1H, т, CONH), 7,31-7,12 (5H, м, CH _{аром}), 5,11 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,03 (2H, с, N ³ -CH ₂), 3,35 (2H, J=7,22 Hz кв, N-CH ₂), 2,57 (2H, J=7,36 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,59 (2H, J=7,34 Hz м, N-C-CH ₂), 1,51 (2H, J=7,38 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 1,30 (2H, J=7,41 Hz м, N-C-C-CH ₂), 0,93 (3H, J=7,32 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃), 0,74 (3H, J=7,42 Hz т, N-C-C-CH ₃)
2.57	11,07 (1H, с, N ¹ H), 8,23 (1H, т, CONH), 7,34-7,17 (5H, м, CH _{аром}), 5,07 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 4,91 (2H, с, N ³ -CH ₂), 3,38 (2H, J=7,42 Hz т, N-C-CH ₂), 3,12 (2H, J=7,43 Hz кв, N-CH ₂), 2,66 (2H, J=7,41 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,63 (2H, J=7,39 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,89 (3H, J=7,37 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.58	11,11 (1H, с, N ¹ H), 7,79 (1H, т, CONH), 7,57-7,18 (10H, м, CH _{аром}), 5,18 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,01 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,51 (2H, J=7,27 Hz д, N-CH ₂), 2,53 (2H, J=7,37 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,52 (2H, J=7,38 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,88 (3H, J=7,33 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.59	11,09 (1H, с, N ¹ H), 7,89 (1H, т, CONH), 7,54-7,44 (2H, д, CH _{аром}), 7,36-7,21 (5H, м, CH _{аром}), 7,02-6,95 (2H, д, CH _{аром}), 5,29 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,05 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,37 (2H, J=7,23 Hz д, N-CH ₂), 2,55 (2H, J=7,42 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 2,35 (3H, с, C _{аром} -CH ₂), 1,59 (2H, J=7,36 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,94 (3H, J=7,32 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.60	11,04 (1H, с, N ¹ H), 7,92 (1H, т, CONH), 7,62-7,49 (2H, м, CH _{аром}), 7,34-7,18 (7H, м, CH _{аром}), 5,32 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,03 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,42 (2H, J=7,26 Hz д, N-CH ₂), 2,58 (2H, J=7,37 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,57 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,92 (3H, J=7,32 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)

Сполука	δ-шкала, м.ч.
2.61	10,91(1H, с, N ¹ H), 7,33-7,17 (5H, м, CH _{аром}), 5,08 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,03 (2H, с, N ³ -CH ₂), 3,50 (2H, J=7,44 Hz т, N-CH ₂), 3,25 (2H, J=7,44 Hz т, N-CH ₂), 2,61 (2H, J=7,42 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,91 (2H, J=7,46 Hz м, N-C-CH ₂), 1,76 (2H, J=7,46 Hz м, N-C-CH ₂), 1,64 (2H, J=7,35 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,88 (3H, J=7,38 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.62	11,15 (1H, с, N ¹ H), 7,34-7,15 (5H, м, CH _{аром}), 5,13 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,04 (2H, с, N ³ -CH ₂), 2,64 (2H, J=7,43 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,64 (4H, J=7,43 Hz т, N-CH ₂), 1,53 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,90 (4H, J=7,23 Hz т, O-CH ₂), 0,81 (3H, J=7,36 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.63	11,11 (1H, с, N ¹ H), 7,71 (1H, с, CONH), 7,33-7,18 (5H, м, CH _{аром}), 5,12 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,05 (2H, с, N ³ -CH ₂), 2,63 (2H, J=7,39 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,63 (4H, J=7,47 Hz т, N-CH ₂), 1,53 (2H, J=7,35 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,97 (4H, J=7,46 Hz т, O-CH ₂), 0,88 (3H, J=7,33 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)
2.64	10,85 (1H, с, N ¹ H), 7,71 (1H, т, CONH), 7,33-7,16 (5H, м, CH _{аром}), 5,05 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 4,92 (2H, с, N ³ -CH ₂), 3,84-3,55 (5H, м, CH _{аром}), 3,12 (2H, J=7,06 Hz т, N-CH ₂), 2,56 (2H, J=7,37 Hz т, C ⁸ -CH ₂), 1,64 (2H, J=7,34 Hz м, C ⁸ -C-CH ₂), 0,89 (3H, J=7,36 Hz т, C ⁸ -C-C-CH ₃)

2.4.3. Синтез та фізико-хімічні властивості гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

Відомо, що гідразиди карбонових кислот виявляють різноманітну біологічну дію [130, 163], крім того є зручними синтонами для подальшої хімічної модифікації ацетгідразидного залишку, в тому числі для синтезу різноманітних іліденгідразидів аліфатичного, ароматичного та гетероциклічного ряду, а також для подальшої побудови гетероциклічного замісника у бічному ланцюзі ксантинової молекули, що є беззаперечно цікавим для теоретичної органічної хімії та фармакологічного пошуку.

З цією метою був розроблений препаративний метод синтезу гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**) двохгодинним кип'ятінням пропілового естеру **2.29** з надлишком гідразин гідрату у середовищі пропан-2-олу (рис 2.19).

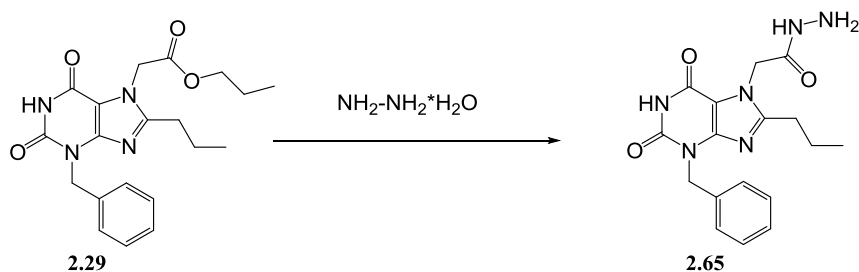


Рис. 2.19. Схема синтезу гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**)

Отримана речовина представляє собою сіро-жовтий порошок, не розчинний у воді, розчинний у пропан-2-олі, бензолі та ДМФА.

З метою підтвердження структури гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **2.65** була досліджена її поведінка в магнітному полі. Так на ^1H ЯМР-спектрі був зафіксований слабопольний поширений однопротонний синглет при 11,16 м.ч., який підтверджує урацильну природу молекули. На користь гідразидного залишку свідчать – поширений синглет з інтенсивністю 1H з

хімічним зсувом 9,34 м.ч. магнітного резонансу NH-групи, а також наявність поширеного двопротонного сигналу при 4,50-4,32 м.ч NH₂-групи. Сигнали ароматичних протонів, метиленових та метильної групи реєструються без аномалій з відповідними інтенсивностями, хімічними зсувами та характером розщеплення – 7,27-7,10 м.ч. (5H, м. C_{Наром}); 5,08 м.ч. (2H, с, N³CH₂); 4,98 м.ч. (2H, с, N⁷CH₂); 2,59 м.ч. (2H, $J=7,41$ Hz т, C⁸CH₂); 1,62 м.ч. (2H, $J=7,42$ Hz м, C⁸C-CH₂); 0,89 м.ч. (3H, $J=7,38$ Hz т, C⁸C-C-CH₃).

2.5 Експериментальна частина

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендації IUPAC (1993 рік).

Вивчення деяких фізико - хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha (фірми «Bruker» – Німеччина) в області 4000-400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини) на базі Навчального медико -біологічного центру Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Васюк С. О.

¹H ЯМР-спектри записували на приладі (Varian Mercury VX-200) (фірми «(Varian)» – США) в лабораторії (ДНУ НТК Інститут монокристалів НАН України, м. Харків (розчинник – (ДМСО), внутрішній стандарт –ТМС).

Будову речовин доведено за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube на базі Навчального медико - лабораторного центру під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Панасенко О. І.

Хроматографічні дослідження проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ. Системи для хроматографування: «бензол-пропан-2-ол» у співвідношеннях 10:1

та 1:10, та проявляли в УФ-світлі при довжині хвилі 200-300 нм.

Дані фізико-хімічних властивостей та елементного аналізу синтезованих сполук (2.3-2.65) наведені у додатку А в табл. А.1 - А.5.

5,6-Діамінопіримідин-2,4-діон (2.1) синтезований за методом [114; 210].

3-Бензил-8-пропілксантин (2.3). Метод А. 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону розчиняють сплавляють з 10 мл (0,11 моль) бутанової кислоти протягом 1 год при 150 °С. Сплав подрібнюють і до нього додають 200 мл 1 М розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при 100 °С. Вихід 65 %.

Метод Б. Суміш 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону і 20 мл (0,22 моль) бутанової кислоти нагрівають при 150 °С протягом 1 год. Суміш охолоджують, додають 100 мл води та нейтралізують NaOH до рН = 7. До розчину, що утворився, додають 100 мл 2Н розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при 100 °С. Вихід 79 %.

Метод В. 23,2 г (0,1 моль) 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону розчиняють у 60 мл бутанової кислоти та кип'ятять протягом 3 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80°С. Потім додають 200 мл 1 М розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при 100 °С. Вихід 52 %.

Натрій 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (2.4). Суміш 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-пропілксантину 2.3 0,15 г (0,0036 моль) натрій гідроксиду в 10 мл води кип'ятять до повного розчинення. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, його відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером та сушать при 80 - 85 °С.

Калій 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (**2.5**). Суміш 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** 0,2 г (0,0036 моль) калій гідроксиду в 10 мл води кип'ятять до повного розчинення. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, його відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером та сушать при 80 - 85 °С.

Амоній 3-бензил-8-пропілксантинід-7 (**2.6**). До суспензії 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** в 10 мл води додають 0,5 мл 25 % водного розчину амоніаку та кип'ятять суміш до повного розчинення. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, який відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером та сушать при 80 - 85 °С.

Амонійні солі 3-бензил-8-пропілксантинів (**2.7-2.17**). Суміш 0,85 г (0,003 моль) 3-бензил-8-пропілксантину **2.3**, 0,0036 моль етиламіну (сполука **2.7**), діаміноетану (сполука **2.8**), моноетаноламіну (сполука **2.9**), *n*-метилбензиламіну (сполука **2.10**), *n*-фторбензиламіну (сполука **2.11**), *N*-аміноморфоліну (сполука **2.12**), морфоліну (сполука **2.13**), піперазіну (сполука **2.14**), 6-амінокапронової кислоти (сполука **2.15**), аргініну (сполука **2.16**) або диметиламіну (сполука **2.17**), 5 мл води, 10 мл пропан-2-олу нагрівають до утворення розчину і фільтрують. Фільтрат охолоджують до 4 °С. Через добу осад відфільтровують, промивають ацетоном та сушать.

7-Заміщені 3-бензил-8-пропілксантини (**2.18-2.26**). До 2,84 г (0,01 моль) 3-бензил-8-метилксантину **2.3** додають 15 мл ДМФА та 0,92 г (0,011 моль) натрій гідрокарбонату та нагрівають до повного розчинення. Додають до розчину 0,011 моль метилйодиду (сполука **2.18**), бутилброміду (сполука **2.19**), гексилброміду (сполука **2.20**), гептилброміду (сполука **2.21**), алілброміду (сполука **2.22**), бензилброміду (сполука **2.23**), 4-бромметилпіперидину (сполука **2.24**), 2-бromoацетофенону (сполука **2.25**), 2-бromo-4'-метоксиацетофенону (сполука **2.26**) та кип'ятять протягом 2-3 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат

охолоджують, виливають в 50 - 60 *мл* води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С та перекристалізують із пропан-2-олу.

3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатна кислота (**2.27**). Метод А. До 2,84 г (0,01 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** додавали 15 *мл* ДМФА та 1,84 г (0,022 *моль*) NaHCO_3 і суміш нагрівали протягом 15 хв. Після цього додавали 1,04 г (0,011 *моль*) хлорацетатної кислоти і суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Потім розчин фільтрували. Фільтрат охолоджували, розбавляли 50 *мл* води. Осаджену тверду речовину, яка з'явилась після додавання 0,1 М сірчаної кислоти (до рН 2), відфільтровували, промивали водою, сушили при 80 - 85 °С і перекристалізували з етанолу. Вихід 78% (*m/z* M^+ 343).

Метод Б. 3,41 г (0,01 *моль*) амід **2.28** розчиняють у 90 *мл* 0,5 н. водного розчину NaOH та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують та нейтралізують 0,1 н. розчином H_2SO_4 до рН 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С та переосаджують із водного розчину NaHCO_3 . Вихід 73%.

Метод В. 0,01 *моль* естеру **2.29** чи **2.30** розчиняють у 90 *мл* 0,5 н. водного розчину NaOH та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують та нейтралізують 0,1 н. розчином H_2SO_4 до рН 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С та переосаджують із водного розчину NaHCO_3 . Вихід 88%.

Амід 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (**2.28**) отримували методом прямого алкілування 3-бензил-8-пропілксантину. До 2,84 г (0,01 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантину додавали 15 *мл* ДМФА та 1,84 г (0,022 *моль*) NaHCO_3 і суміш нагрівали протягом 15 хв. Потім додавали 1,03 г (0,011 *моль*) хлорацетоаміду та кип'ятили суміш зі зворотнім холодильником на протязі 2 годин. Після кип'ятіння розчин фільтрували. Фільтрат охолоджували, розбавляли 50 *мл* води. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували, промивали водою, сушили при 80-85 °С і, перекристалізували з пропан-1-олу.

Етиловий та пропіловий естер 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (**2.29,2.30**). Метод А. До 2,84 г (0,01 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантину

додавали 15 *мл* ДМФА та 0,92 г (0,011 *моль*) NaHCO_3 суміш нагрівали протягом 15 хв. Після цього додавали 0,011 *моль* етилового (сполука **2.29**) або пропілового (сполука **2.30**) естеру хлорацетатної кислоти і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім розчин фільтрували. Фільтрат охолоджували, розбавляли 50 *мл* води. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували, промивали водою, сушили при 80 -85 °С і, перекристалізували з пропан-1-олу.

Метод Б. До 3,42 г (0,01 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти додавали 25 *мл* ДМФА та 0,92 г (0,011 *моль*) NaHCO_3 суміш нагрівали протягом 15 хв. Потім додавали 1,5 *мл* брометану (сполука **2.29**), або 1-хлорпропану (сполука **2.30**) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год, фільтрували, охолоджували і розбавляли 100 *мл* води. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували, промивали водою, сушили при 80 -85 °С і, перекристалізували з пропан-2-олу.

Натрій 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат (**2.31**) До суспензії 1,03 г (0,003 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти у 10 *мл* води додають 0,15 г NaOH , кип'ятять до утворення істинного розчину, фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджували і додавали ацетон. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували і промивали ацетоном, діетиловим етером та сушили при 80-85 °С.

Калій 3-бензил-8-пропілксантин-7-ілацетат (**2.32**) До суспензії 1,03 г (0,003 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти у 10 *мл* води додають 0,17 г KOH , кип'ятять до утворення істинного розчину, фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджували і додавали ацетон. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували і промивали ацетоном, діетиловим етером та сушили при 80-85 °С.

Амоній 3-бензил-8-пропілксантин-7-ілацетат (**2.33**) До суспензії 1,03 г (0,003 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти у 10 *мл* води додають 0,45 *мл* 25 % розчину $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, кип'ятять до утворення істинного розчину, фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджували і додавали

ацетон. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували і промивали ацетоном, діетиловим етером та сушили при 80-85 °С.

Солі амінів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.34-2.47**). До 0,51 г (0,0015 *моль*) кислоти додавали 10 *мл* води та 0,0015 *моль* відповідного аміну. Суміш нагрівали до повного розчинення кислоти. Розчин фільтрували, фільтрат охолоджували і додавали ацетон. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували і промивали ацетоном, діетиловим етером та сушили при 80-85 °С.

Естери 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатних кислот (**2.48-2.55**). До 3,42 г (0,01 *моль*) 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти додавали 25 *мл* ДМФА та 0,92 г (0,011 *моль*) NaHCO_3 суміш нагрівали до припинення утворення піни. Після додавали 1,6 *мл* 1-хлорбутану (сполука **2.48**), 1-хлоргексану (сполука **2.49**), 1-хлоргепану (сполука **2.50**), 1-хлороктану (сполука **2.51**), 1-хлорнонану (сполука **2.52**), 1-хлордекану (сполука **2.53**), бромалілу (сполука **2.54**) або бензилхлориду (сполука **2.55**) та кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год, фільтрували, охолоджували і розбавляли 100 *мл* води. Осаджену тверду речовину, що з'явилась, відфільтровували, промивали водою, сушили при 80-85 °С і, перекристалізували з пропан-1-олу.

Аміди 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.56-2.64**) 1,35 г (0,005 *моль*) естеру **2.29** або 1,42 г (0,005 *моль*) естеру **2.30** розчиняли у 10 *мл* *n*-бутиламіну (сполука **2.56**), моноетаноламіну (сполука **2.57**), бензиламіну (сполука **2.58**), параметилбензиламіну (сполука **2.59**), парафторбензиламіну (сполука **2.60**), піролідину (сполука **2.61**), морфоліну (сполука **2.62**), 4-аміноморфоліну (сполука **2.63**) або фурфуріламіну (сполука **2.64**) та гріли при 80°C протягом 3 год, фільтрували у гарячому вигляді. Після охолодження утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С та перекристалізують із пропан-1-олу.

Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**) Суспензію 3,84 г (0,01 *моль*) сполуки **2.29** 30 *мл* пропан-2-олу нагрівають 15 хв, утворюється істинний розчин до якого додають 5 *мл* гідразиногогідрату та кип'ятять протягом 45

хв. Після охолодження розчин переливають у 100 мл води, осад що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80-85 °С. Вихід 87% (m/z M^+ 357).

За результатами досліджень, отриманих в розділі 2 опубліковано роботи [211-216].

ВИСНОВКИ

1. На підставі *in silico* розрахунків біодоступності, в якості вихідної структури був відібраний 3-бензил-8-пропілксантин та розроблена нескладна препаративна методика його синтезу.

2. Синтезовано ряд неописаних в літературі водорозчинних солей 3-бензил-8-пропілксантину – зручних об'єктів для фармакологічних досліджень.

3. Запропоновано три методики синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл етанової кислоти прямою взаємодією з хлорацетатною кислотою в (метод А); або хлорацетамідом (метод Б) чи естерами хлорацетатної кислоти (метод В). Показано, що метод В є найбільш препаративною методикою. Синтезовані її водорозчинні солі та амід.

4. Синтезовані неописані в літературі естери 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Досліджено три методи їх одержання і виявлено, що синтез бутилового, гексилового, гептилового, октилового, нонилового, децилового, алілового та бензилового естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти слід проводити алкілюванням вихідної кислоти відповідними галогенопохідними.

5. Для подальшого розширення спектру пошуку біологічних сполук в якості базової молекули був отриманий гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.

6. Будову та індивідуальність 65 не описаних в літературі сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ^1H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

РОЗДІЛ 3

ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ГІДРАЗИДУ
3-БЕНЗИЛ-8-ПРОПІЛКСАНТИН-7-ІЛ АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ І ЙОГО
ПОХІДНИХ

Наукові публікації останніх років свідчать, що похідні ксантину, які містять гетероциклічні замісники у бічному карбоновому ланцюзі в положеннях 1,7 та 8 виявляють різноманітну біологічну дію [67, 115, 116, 142 -146, 148]. Тому, одним з напрямків нашої роботи була розробка методів синтезу похідних 3-бензил-7-*R*-8-пропілксантину, які містять в бічному ланцюзі залишки піразолу, оксодіазолу, триазолу, тіазолу та тіазолідину.

В якості універсальної вихідної сполуки нами був запропонований отриманий раніше гідрозид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (2.65).

3.1 Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину

Похідні піразолу привертають увагу дослідників, оскільки в останні роки на їх основі були синтезовані біологічно-активні сполуки [217-220]. Ядро піразолу входить до складу таких лікарських засобів, як «Целекоксиб» – має протизапальну дію та є селективним інгібітором циклооксигенази-2; «Римонабант» функціонує як аналог ендогенних канабіноїдів і використовується для лікування ожиріння; «Фомепізол» – інгібітор алкогольдегідрогенази та «Силденафіл», який застосовується при лікуванні еректильної дисфункції та є інгібітором фосфодіестерази [221]. Тому, долучення цього гетероциклу у якості фармакофору до структури базової молекули може бути корисним.

Оскільки синтез 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів шляхом введення готового піразольного фрагменту в бічний ланцюг ксантинового біциклу має ряд обмежень (наявність відповідних реактивів, ускладнені умови проведення

реакції), нами були запропоновані два методи надбудови піразольного кільця за рахунок реакції гетероциклізації замісника в положенні 7 ксантинової молекули.

В якості вихідної сполуки був використаний гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**), кип'ятінням якого з ацетилацетоном у кислому (метод А) або лужному (метод Б) середовищі був отриманий 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантин **3.1** (рис 3.1).

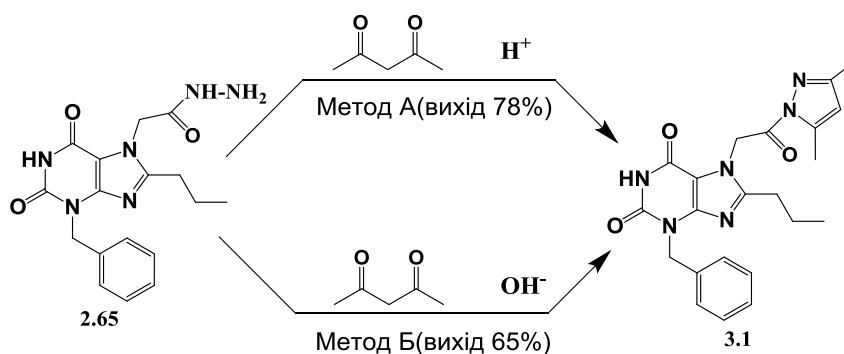


Рис. 3.1. Схема синтезу 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину **3.1**

Менший вихід 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину **3.1** отриманого методом Б (рис. 3.1), вірогідно, пояснюється проходженням конкурентного процесу – лужного гідролізу самого гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**).

Крім того, для вивчення ймовірного механізму перебігу реакцій, були виконані *in silico*-розрахунки зміни загальної енергії (Total energy) ймовірних проміжних продуктів у програмному комплексі [196], налаштування програми: метод – DFT (B3LYP), базис 6-311G, предиктор – Total energy.[196, 197].

Загальновідомо [198], що, чим менше значення зміни вільної енергії (Гіббса), тим більш вірогідним є протікання реакції з утворенням молекули даної структури, за умови термодинамічного контролю хімічного процесу. Таким чином, згідно рівняння Гесса: $E_{\text{хім.реак.}} = \sum E_{\text{пр.}} - \sum E_{\text{реак.}}$, нами були

розраховані значення предиктору Total energy, які супроводжують утворення інтермедіатних структур А та В, як видно з даних отриманих в результаті розрахунків інтермедіат А має більш вигідне значення Total energy, ніж інтермедіат В, що може пояснювати більший вихід кінцевого продукту в кислому середовищі (рис. 3.2).

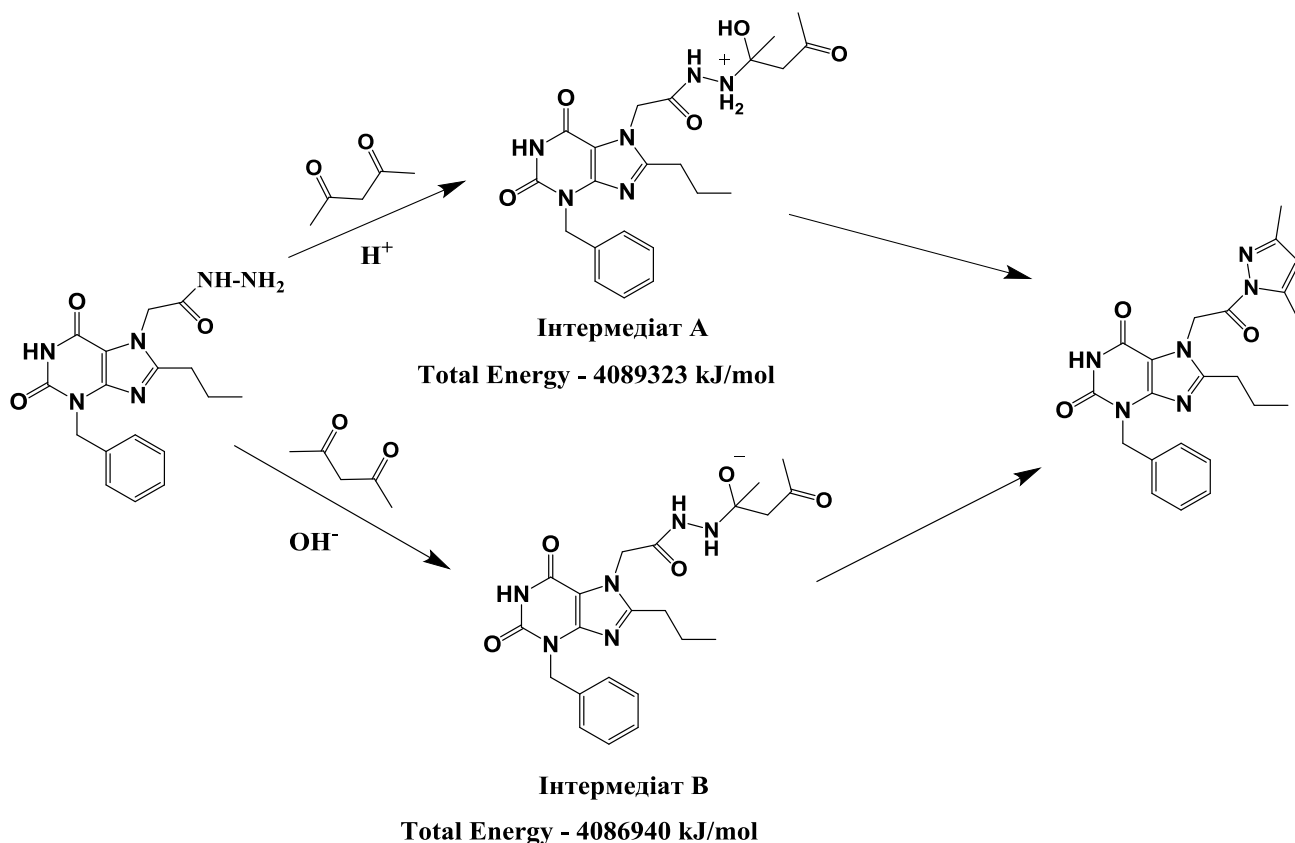


Рис. 3.2. Ймовірний механізм перебігання реакції одержання 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину **3.1**

Зразки продукту **3.1** отримані різними методами не давали депресії температур плавлення, а їх фізико - хімічні константи ідентичні.

Так в ^1H ЯМР-спектрі сполуки **3.1** відсутні сигнали NH-NH_2 групи вихідного гідрозиду **2.65**, натомість з'являються сигнали, що характеризують піразольний замісник, а саме: однопротонний синглет ароматичної C^4H -групи піразолу із хімічним зсувом 5,80 м.ч., сигнали метильних груп в положеннях 3 та 5 піразольного циклу при 2.41 м.ч. та 2.21 м.ч. відповідно. У спектрі в наявності резонансний синглетний сигнал імідного протону N^1H урацильного фрагменту ксантинового біциклу із зсувом 11,14 м.ч., та сигнали ароматичних протонів, які

фіксуються у вигляді мультиплету при 7,34-7,22 м.ч. (5H). Метиленовій групі C³ положення відповідає двопротонний синглет при 5,27 м.ч., а метиленова група ацильного залишку в положенні 7 резонує при 5,05 м.ч. (2H, с). Будова пропільного замісника в положенні C⁸ біциклу підтверджується наявністю відповідних сигналів, а саме – триплету C⁸-CH₂ метиленових протонів при 2,73-2,50 м.ч. (2H, J= 7,46 Hz) та мультиплету метиленової групи C⁸-C-CH₂ з хімічним зсувом 1,67-1,57 м.ч. (2H, J= 7,44 Hz). Метильні протони пропільного радикалу фіксуються в інтервалі 0,90-0,87 м.ч. у вигляді триплету з інтенсивністю 3 протони та константою спіну - спінової взаємодії 7,42 Hz.

3.2 Синтез, фізико-хімічні властивості іліденопохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та гетероциклізація на їх основі

3.2.1 Синтез та фізико-хімічні властивості іліденопохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Іліденопохідні гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти заслуговують на увагу не лише з позиції розширення хімічної бібліотеки похідних ксантину, але і як сполуки які за даними літературних джерел [93, 100, 149, 163, 187, 188] виявляють різноманітну біологічну дію.

Поєднання двох гетероциклічних систем в одній молекулі можливо як за умов наявності гетероциклічного фрагменту у вихідній карбонільній сполуці (отримання іліденогідразидів), так і при застосуванні готових іліденопохідних в якості синтонів.

З цією метою була вивчена реакція гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними альдегідами та кетонами, в наслідок якої були отримані відповідні іліденопохідні **3.2-3.27**. Взаємодія еквімолярних кількостей реагентів відбувалась при кип'ятінні протягом 30-40 хвилин у водно-діоксановому середовищі в присутності каталізатора – ацетатної кислоти (рис 3.3).

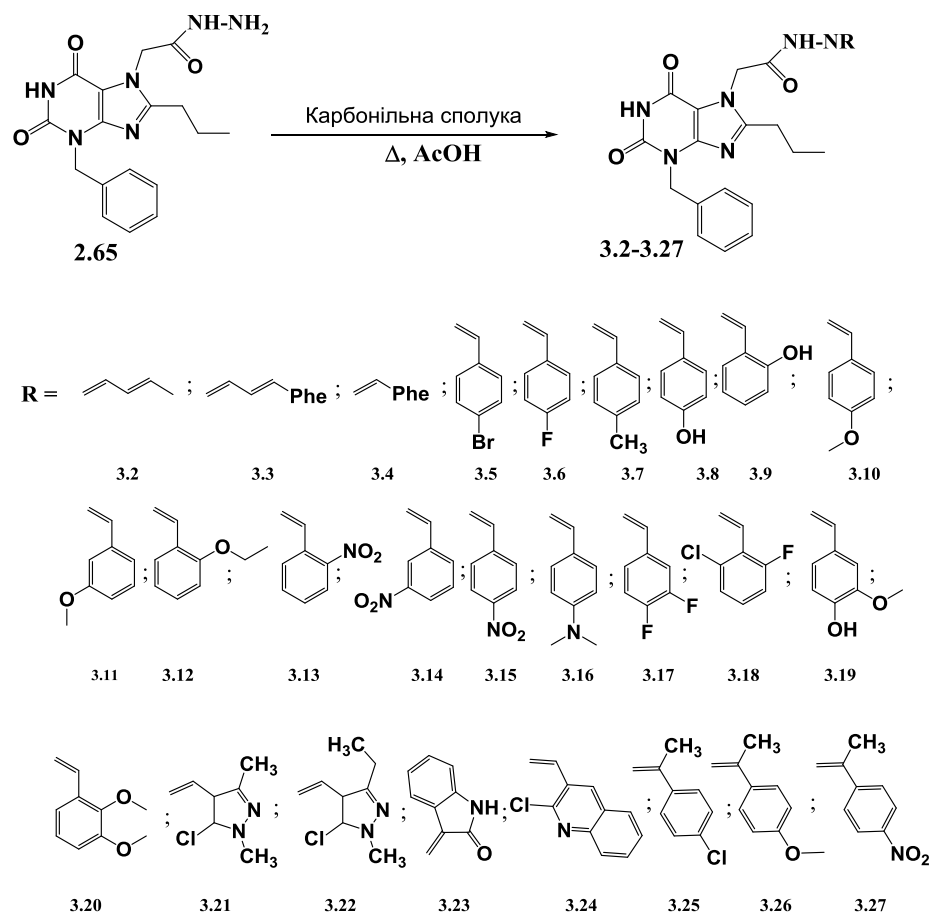


Рис. 3.3. Схема синтезу іліденохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **3.2-3.27**

Іліденгідразиди **3.2-3.27** представляють собою блідо-жовті, жовті або помаранчеві аморфні речовини, не розчинні у воді, етанолі, діетиловому етері, ацетоні, розчинні у ДМФА.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (додаток Б табл. Б.1), а також ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектроскопією.

В ІЧ-спектрах іліденохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **3.2-3.27** (табл 3.1) чітко фіксуються смуги валентних коливань ОН-групи (сполуки **3.8; 3.9; 3.19; 3.26**) в області 3620-3600 см⁻¹ NH-груп в інтервалі 3317-3110 см⁻¹, метиленових та метильних груп в інтервалі 2989-2887 см⁻¹. Коливання груп C=O, C=N, C=C фіксуються у межах 1729-1677 см⁻¹, 1670-1630 см⁻¹ та 1597-1570 см⁻¹ відповідно.

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (3.2-3.27)

Сполука	ν, cm^{-1}					
	NH	CH _{аром}	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
3.2	3320; 3170	3032	1708; 1693	1670	1580	2930
3.3	3290; 3120	3040	1710; 1680	1640	1592	2920
3.4	3300; 3120	3010	1722; 1681	1630	1597	2940
3.5	3260; 3150	2987	1720; 1691	1654	1589	2910; 717
3.6	3280; 3120	3040	1720; 1681	1650	1570	2970; 731
3.7	3250; 3160	3061	1710; 1680	1630	1570	2980; 730
3.8	3317; 3139	3036	1729; 1683	1667	1590	3620; 789
3.9	3290; 3150	3030	1717; 1698	1669	1584	3610; 768
3.10	3310; 3160	3026	1703; 1688	1667	1592	2975
3.11	3290; 3130	3047	1719; 1700	1642	1576	2967
3.12	3250; 3120	3010	1700; 1690	1667	1584	2887
3.13	3300; 3140	3020	1725; 1689	1640	1590	2910
3.14	3260; 3120	3038	1714; 1691	1650	1580	2985; 1266
3.15	3280; 3160	3030	1700; 1679	1660	1592	2960; 1251
3.16	3260; 3130	2997	1703; 1689	1642	1583	2910
3.17	3340; 3120	3030	1700; 1680	1650	1590	2940
3.18	3270; 3167	3101	1712; 1677	1650	1590	2987; 1028

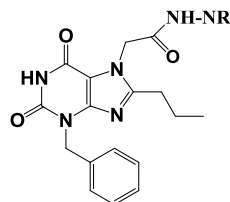
Продовж. табл. 3.1

Сполука	ν, cm^{-1}					
	NH	CH _{аром}	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
3.19	3290; 3150	3020	1700; 1678	1640	1574	3600; 754
3.20	3310; 3150	3035	1723; 1680	1655	1595	2989; 715
3.21	3260; 3110	3020	1710; 1696	1633	1580	2971; 788
3.22	3270; 3140	3010	1720; 1690	1670	1590	2950
3.23	3260; 3139	3033	1700; 1680	1660	1560	2940
3.24	3260; 3109	3080	1713; 1679	1658	1597	2987
3.25	3270; 3150	3030	1715; 1679	1666	1574	2910
3.26	3300; 3180	3050	1720; 1680	1660	1590	2980
3.27	3250; 3140	3020	1710; 1692	1649	1587	3610

В ^1H ЯМР спектрах іліденгідрозидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **3.2-3.27** (табл 3.2) відсутній сигнал протонів NH_2 -групи гідразидного залишку, а синглет протону NH-груп іліденгідрозидного залишку реєструється у слабопольній області при 12,08-11,08 м.ч. Сигнали характерні для протонів метиліденових груп резонують у вигляді синглету в інтервалі 8,61- 7,85 м.ч., сигнали протонів бензильного і пропільного залишку та урацильного фрагменту молекули реєструються з відповідною інтенсивністю та характерним хімічним зсувом.

Так, в ^1H ЯМР спектрі 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-*N'*-[(1*E*,2*E*)-2-хлор-5-фторбензиліден]ацетогідразиду **3.18** зафіксовано три однопротонних синглети NH-груп: замісника у 7 положенні ксантинового біциклу (11,96 м.ч.) та урацильного фрагменту (11,12 м.ч.) та $\text{N}=\text{CH}$ групи (8,27 м.ч.). Ароматичні протони 2-хлор-5-фторбензиліденового фрагменту та замісника у третьому положенні резонують у вигляді двох мультиплетних сигналів з хімічним зсувом 7,50-7,37 м.ч. (м, 3H) та 7,36-7,19 м.ч. (м, 5H) відповідно. Метиленові протони

реєструються у вигляді синглетів для замісників у положеннях 7 (5,41 м.ч. с, 2H) та 3 (5,08 м.ч. с, 2H) біциклу а також триплету (2,69-2,56 м.ч. т, 2H) та мультиплету (1,72-1,59 м.ч. м, 2H) для пропільного радикалу у 8-му положенні. Наявність CH_3 -групи підтверджує трьохпротонний триплет при 0,89 м.ч. (т, 3H).

¹H ЯМР-спектри іліденгідрозидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (3.2-3.27)

R (згідно рис. 3.3)

3.2-3.27

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	CONH (с, 1H)	N ¹ H (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.2	11,71	11,17	7,89	7,35-7,18 (м, 5H)	5,46 (с, 2H); 5,11 (с, 2H); 2,71-2,58 (т, 2H J= 7,46 Hz); 1,76-1,61(м, 2H J= 7,44 Hz)	1,86 (д, 3H J= 7,32 Hz) 0,92 (т, 3H J= 7,42 Hz)	-
3.3	11,67	11,19	7,86	7,62-7,49 (м, 3H); 7,46-7,14 (м, 5H); 7,04-6,96 (д, 2H)	5,48 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 2,69-2,59 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,74-1,60(м, 2H J= 7,35 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,33 Hz)	7,09 (д, 1H) – CH; 6,85 (д, 1H) – CH
3.4	11,74	11,11	8,03	7,82-7,61 (м, 3H); 7,47-7,17 (м, 7H)	5,46 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,68-2,59 (т, 2H J= 7,44 Hz); 1,74-1,58(м, 2H J= 7,38 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,41 Hz)	-
3.5	11,82	11,08	7,98	7,71-7,61 (м, 4H); 7,27-7,19 (м, 5H)	5,48 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,67-2,58 (т, 2H J= 7,44 Hz); 1,74-1,58(м, 2H J= 7,41 Hz)	0,92 (т, 3H J= 7,42 Hz)	-
3.6	11,76	11,09	8,01	7,80-7,67 (м, 2H); 7,37-7,18 (м, 7H)	5,47 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,67-2,56 (т, 2H J= 7,32 Hz); 1,71-1,58(м, 2H J= 7,37 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,35 Hz)	-

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	CONH (с, 1H)	N ¹ H (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.7	11,81	11,12	7,99	7,80-7,67 (м, 2H); 7,37-7,18 (м, 7H)	5,49 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,66-2,56 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,36 Hz)	2,43 (с, 3H); 0,91 (т, 3H J= 7,32 Hz)	–
3.8	11,79	11,15	7,98	7,84-7,62 (м, 2H); 7,39-7,18 (м, 7H)	5,49 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,66-2,56 (т, 2H J= 7,31 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,33 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,36 Hz)	9,91 (1H, с) – OH
3.9	11,82	11,15	7,97	7,82-7,62 (м, 2H); 7,38-7,17 (м, 7H)	5,47 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,67-2,57 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,71-1,58(м, 2H J= 7,38 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,39 Hz)	9,89 (1H, с) – OH
3.10	11,81	11,16	7,95	7,78-7,74 (д, 2H); 7,63-7,53 (м, 2H); 7,36-7,18 (м, 5H)	5,43 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,68-2,55 (т, 2H J= 7,33 Hz); 1,68-1,55(м, 2H J= 7,37 Hz)	0,92 (т, 3H J= 7,40 Hz)	3,74 (с, 3H) – OCH ₃
3.11	11,66	11,08	8,35	7,44-7,24 (м, 6H); 7,11-6,92 (м, 3H)	5,44 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,67-2,55 (т, 2H J= 7,35 Hz); 1,69-1,56(м, 2H J= 7,34 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,38 Hz)	3,84 (с, 3H) – OCH ₃
3.12	11,68	11,09	8,37	7,40-7,21 (м, 6H); 7,09-6,88 (м, 3H)	5,45 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,68-2,55 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,68-1,55(м, 2H J= 7,38 Hz)	0,92 (т, 3H J= 7,33 Hz)	4,07 (кв, 2H) – OCH ₂ 1,32 (т, 3H) – OCCH ₃
3.13	11,98	11,12	8,51	8,38-8,02 (м, 4H); 7,32-7,17 (м, 5H)	5,53 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,67-2,55 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,71-1,56(м, 2H J= 7,33 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,36 Hz)	-
3.14	12,05	11,11	8,39	8,31-8,19 (д, 2H); 7,98-7,86 (д, 2H); 7,34-7,18 (м, 5H)	5,53 (с, 2H); 5,03 (с, 2H); 2,68-2,61 (т, 2H J= 7,41 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,39 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,37 Hz)	-
3.15	12,03	11,12	8,43	8,38-8,19 (д, 2H); 8,02-7,88 (д, 2H); 7,36-7,19 (м, 5H)	5,54 (с, 2H); 5,02 (с, 2H); 2,67-2,59 (т, 2H J= 7,39 Hz); 1,73-1,59(м, 2H J= 7,36 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,38 Hz)	-
3.16	11,43	11,09	7,85	7,54-7,41 (д, 2H); 7,38-7,19 (м, 5H); 6,76-6,63 (д, 2H)	5,42 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,69-2,56 (т, 2H J= 7,43 Hz); 1,74-1,58(м, 2H J= 7,39 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,37 Hz)	2,99-2,87 (с, 6H) – N-CH ₃
3.17	11,88	11,11	7,99	7,59-7,44 (м, 3H); 7,37-7,18 (м, 5H)	5,49 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,68-2,58 (т, 2H J= 7,38 Hz); 1,71-1,61(м, 2H J= 7,35 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,34 Hz)	–
3.18	11,96	11,12	8,27	7,50-7,37 (м, 3H); 7,36-7,19 (м, 5H)	5,41 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,69-2,56 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,33 Hz)	0,89 (т, 3H J= 7,36 Hz)	–

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	CONH (с, 1H)	N ¹ H (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.19	11,56	11,01	7,89	7,38-7,17 (м, 5H); 6,82-6,75 (м, 3H)	5,44 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,69-2,54 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,72-1,60(м, 2H J= 7,36 Hz)	0,92 (т, 3H J= 7,36 Hz)	3,74 (с, 3H) – OCH ₃
3.20	11,69	11,09	8,30	7,38-7,19 (м, 5H); 7,12-7,03 (м, 3H)	5,47 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,66-2,58 (т, 2H J= 7,42 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,35 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,38 Hz)	3,82 (с, 3H) – OCH ₃ 3,72 (с, 3H) – OCH ₃
3.21	11,67	11,14	7,88	7,42-7,10 (м, 5H)	5,41 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,68-2,59 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,71-1,59(м, 2H J= 7,34 Hz)	3,71 (с, 3H); 0,91 (т, 3H J= 7,32 Hz)	2,58 (с, 3H) – N-CH ₃
3.22	11,69	11,11	7,86	7,45-7,16 (м, 5H)	5,43 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 2,67-2,57 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,72-1,61(м, 2H J= 7,31 Hz)	3,76; (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,33 Hz)	2,77 (кв, 2H) – N-CH ₂ ; 1,15 (3H, т) – N-C-CH ₃
3.23	11,32	11,14	–	7,61-7,50 (1H, д); 7,48-7,19 (6H, м); 7,17-6,92 (1H, т); 6,91-6,83 (1H, д)	5,37 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 2,66-2,57 (т, 2H J= 7,34 Hz); 1,73-1,63(м, 2H J= 7,37 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,39 Hz)	12,72 (с, 1H) – NH
3.24	12,08	11,15	8,61	8,45 (с, 1H); 8,14-8,06 (д, 1H); 8,01-7,74 (м, 2H); 7,71-7,54 (д, 1H); 7,39-7,16 (м, 5H)	5,49 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,65-2,54 (т, 2H J= 7,36 Hz); 1,71-1,61(м, 2H J= 7,33 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,32 Hz)	–
3.25	11,87	11,02	–	7,97-7,83 (д, 2H); 7,49-7,41 (д, 2H); 7,37-7,19 (м, 5H)	5,52 (с, 2H); 5,08 (с, 2H); 2,67-2,57 (т, 2H J= 7,44 Hz); 1,72-1,61(м, 2H J= 7,42 Hz)	2,25 (с, 3H); 0,91 (т, 3H J= 7,41 Hz)	–

Продовж. табл. 3.2

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	CONH (с, 1H)	N ¹ H (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.26	11,08	10.86	–	7,81-7,68 (д, 2H); 7,40-7,19 (м, 5H); 6.97-6.91 (д, 2H)	5,51 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 2,67-2,56 (т, 2H) J= 7,43 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,38 Hz)	2.23 (с,3H); 0,91 (т, 3H J= 7,39 Hz)	–
3.27	11,12	10,75	–	7,52-7,46 (д, 2H); 7,41-7,14 (м, 5H); 6,59-6,52 (д, 2H)	5,49 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,68-2,57 (т, 2H) J= 7,36 Hz); 1,72-1,60(м, 2H J= 7,37 Hz)	2.26 (с,3H); 0,91 (т, 3H J= 7,31 Hz)	–

3.2.2 Синтез та фізико-хімічні властивості 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів. З метою отримання оксадіазольного ядра у бічному ланцюзі вихідного ксантину, була вивчена реакція гетероциклізації іліденгідрозидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (3.4; 3.6; 3.8; 3.9; 3.10; 3.14; 3.15; 3.17; 3.18).

На користь введення у структуру саме такого фармакофору свідчать висока антибактеріальна [222], протитуберкульозна [223], фунгіцидна [224], протималарійна [225], гіпоглікемічна [226], протизапальна [227], знеболююча [228, 229] похідних 1,3,4-оксадіазолу.

Встановлено, що кип'ятіння вихідних іліденгідрозидів (3.4; 3.6; 3.8; 3.9; 3.10; 3.14; 3.15; 3.17; 3.18) у середовищі ангідриду ацетатної кислоти протягом 3-4 годин приводить до замикання 1,3,4-оксадіазольного кільця з утворенням сполук (3.28-3.36) (рис. 3.4).

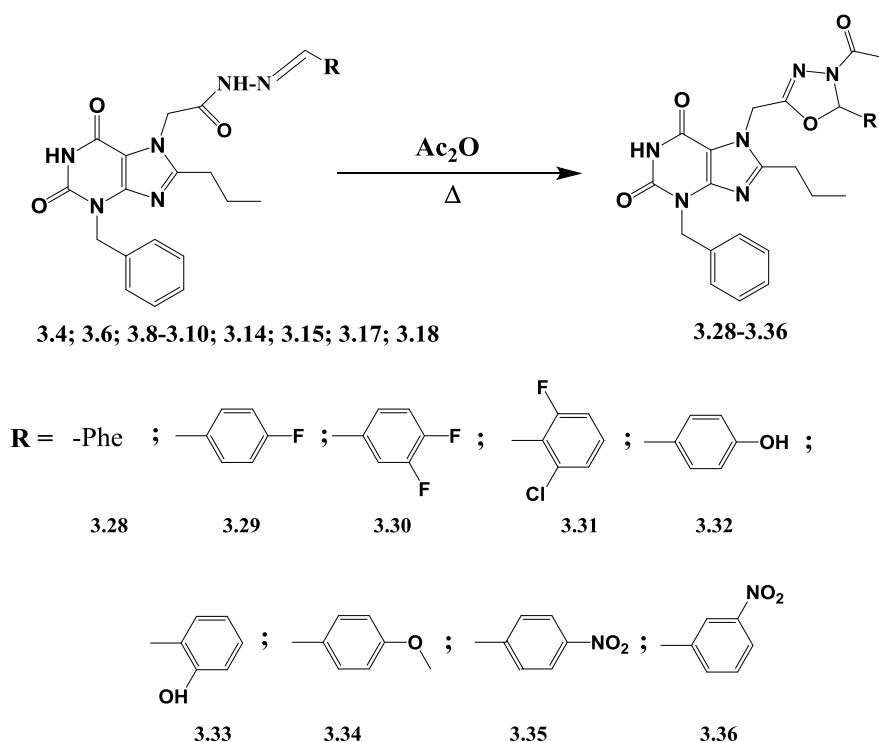


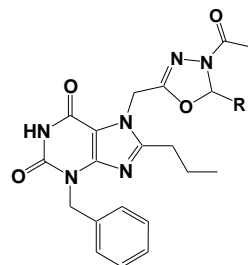
Рис. 3.4. Схема синтезу 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів 3.28-3.36.

Синтезовані речовини представляють собою сірі, блідо-жовті або жовті порошкоподібні сполуки не розчинні у воді, розчинні у пропан-1-олі, бензолі, ацетоні та ДМФА.

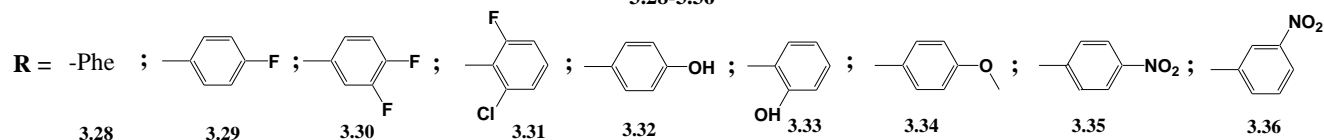
Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (додаток Б, табл.Б.2), а також сучасними фізико-хімічними методами дослідження ^1H ЯМР-спектроскопією (табл 3.3), ^{13}C ЯМР-спектроскопією (табл 3.4).

Так, в ^1H ЯМР спектрі 7-([4'-ацетил-5'-феніл-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантину **3.28** зафіксовано однопротонний синглет NH-групи урацильного фрагменту при 11,12 м.ч. Ароматичні протони у вигляді мультиплету з хімічним зсувом 7,44-7,21 м.ч. (м, 10H). Протон СН-групи оксадіазольного ядра резонує у вигляді синглету при 7,01 м.ч (с, 1H). Метиленові протони реєструються у вигляді синглетів для замісників у положеннях 3 (5,09 м.ч. с, 2H) та 7 (5,05 м.ч. с, 2H) біоциклу, а також триплету (2,67-2,64 м.ч. т, 2H) та мультиплету (1,73-1,64 м.ч. м, 2H) для пропільного радикалу у 8-му положенні. Наявність CH_3 -груп, ацетильного залишку у 4' положенні оксадіазолу та пропільного замісника у 8 положенні ксантину підтверджується трьохпротонним синглетом із зсувом 2,43 м.ч. (с, 3H) та триплетом при 0,89 м.ч. (т, 3H), відповідно.

¹H ЯМР-спектри 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів (3.28-3.36)



3.28-3.36

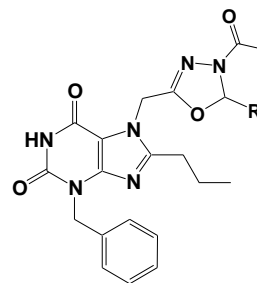


Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.28	11,15	7,44-7,21 (м, 10H)	5,09 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 2,67-2,64 (т, 2H J= 7,31 Hz); 1,73-1,64(м, 2H J= 7,52 Hz)	2,43 (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,45 Hz)	7,01 (с, 1H) – CH
3.29	11,16	8,06-8,04(д, 2H J= 8,85 Hz); 7,41-7,38 (д, 2H J= 9,16 Hz); 7,34-7,21 (м, 5H);	5,09 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,67-2,63 (т, 2H J= 7,32 Hz); 1,73-1,63(м, 2H J= 7,57 Hz)	2,37 (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,48 Hz)	7,03 (с, 1H) – CH

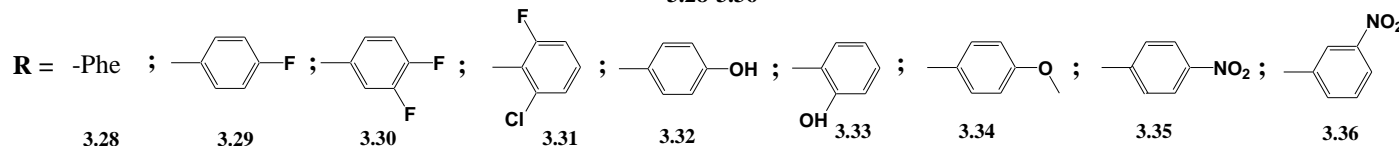
Сполука	δ -шкала, м.ч.				
	N^1H (с, 1H)	$CH_{аром}$	CH_2	CH_3	Інші
3.30	11,17	7,79-7,24 (м, 8H);	5,09 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,68-2,64 (т, 2H J= 7,42 Hz); 1,71-1,64(м, 2H J= 7,47 Hz)	2,41 (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,48 Hz)	7,04 (с, 1H) – CH
3.31	11,09	7,85-7,24 (м, 8H);	5,09 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 2,66-2,62 (т, 2H J= 7,58 Hz); 1,73-1,63(м, 2H J= 7,34 Hz)	2,40 (с, 3H); 0,88 (т, 3H J= 7,34 Hz)	7,12 (с, 1H) – CH
3.32	11,16	7,52-7,50(д, 2H J= 8,56 Hz); 7,38-7,23 (м, 5H); 7,20-7,18 (д, 2H J= 8,32 Hz);	5,10 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,68-2,65 (т, 2H J= 7,46 Hz); 1,72-1,62(м, 2H J= 7,58 Hz)	2,28 (с, 3H); 0,96 (т, 3H J= 7,34 Hz)	7,05 (с, 1H) – CH
3.33	11,15	7,61-7,21 (м, 9H)	5,10 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 2,66-2,64 (т, 2H J= 7,58 Hz); 1,71-1,61 (м, 2H J= 7,53 Hz)	2,37 (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,46 Hz)	7,05 (с, 1H) – CH
3.34	11,14	7,51-7,23 (м, 9H)	5,10 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 2,65-2,63 (т, 2H J= 7,55 Hz); 1,62-1,53 (м, 2H J= 7,54 Hz)	3,58 (с, 3H); 2,36 (с, 3H); 0,86 (т, 3H J= 7,48 Hz)	7,13 (с, 1H) – CH
3.35	11,09	7,65-7,27 (м, 9H);	5,09 (с, 2H); 5,05 (с, 2H); 2,68-2,63 (т, 2H J= 7,54 Hz); 1,74-1,63(м, 2H J= 7,36 Hz)	2,40 (с, 3H); 0,88 (т, 3H J= 7,33 Hz)	7,09 (с, 1H) – CH
3.36	11,17	7,69-7,26 (м, 9H);	5,08 (с, 2H); 5,04 (с, 2H); 2,67-2,62 (т, 2H J= 7,55 Hz); 1,71-1,64(м, 2H J= 7,48 Hz)	2,41 (с, 3H); 0,92 (т, 3H J= 7,38 Hz)	7,06 (с, 1H) – CH

Таблиця 3.4

¹³C ЯМР-спектри 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів (3.28-3.36)



3.28-3.36



Сполука	δ-шкала, м.ч.
3.28	13,91; 20,77; 21,51 ; 26,33; 45,21; 46,54; 91,89 ; 127,03; 127,82; 128,10; 128,17; 128,83; 128,86; 130,40; 137,07; 142,96; 144,84; 148,98; 155,41 ; 162,84; 169,43
3.29	13,93; 20,85; 21,37 ; 27,62; 45,38; 46,53; 91,16 ; 127,83; 128,24; 128,90; 129,43; 132,27; 137,25; 149,01; 151,04; 155,33 ; 162,51; 169,31
3.30	13,91; 20,83; 21,57 ; 27,91; 45,40; 46,53; 90,46 ; 127,84; 128,14; 128,38; 128,85; 128,95; 133,89; 137,49; 148,92; 151,04; 155,41; 157,58 ; 163,11; 169,32

Продовж. табл. 3.4

Сполука	δ-шкала, м.ч.
3.31	13,90; 20,76; 21,45 ; 28,75; 45,44; 46,13; 107,04 ; 127,71; 127,93; 128,15; 128,83; 130,69; 132,27; 137,64; 149,89; 151,36; 154,72; 155,21 ; 160,96; 169,42
3.32	13,93; 20,76; 21,41 ; 27,62; 45,39; 46,53; 91,31 ; 123,18; 127,85; 128,13; 128,30; 128,86; 129,08; 130,52; 137,26; 148,87; 150,05 ; 157,00; 169,40
3.33	13,93; 20,78; 21,24 ; 27,89; 45,39; 46,37; 89,47 ; 124,08; 124,26; 126,87; 127,85; 128,08; 129,18; 133,08; 143,22; 152,39 ; 159,23; 169,45
3.34	13,91; 20,75; 21,60 ; 27,97; 45,61; 47,48; 86,28 ; 120,37; 126,06; 127,73; 128,17; 128,83; 128,93; 133,02; 135,67; 135,67; 148,79; 149,22; 153,36; 155,51 ; 160,01; 167,42
3.35	13,91; 20,84; 21,51 ; 27,92; 45,17; 46,58; 90,46 ; 124,36; 124,74; 127,82; 128,13; 128,38; 131,10; 137,45; 142,63; 143,64; 148,96; 155,85 ; 163,29; 169,50
3.36	13,89; 20,83; 21,56 ; 27,71; 45,18; 47,04; 90,51 ; 122,23; 125,33; 127,82; 128,11; 128,86; 128,96; 129,02; 131,09; 137,86; 138,27; 148,95; 155,30 ; 163,30; 169,41

Для підтвердження будови карбонового скелету 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів **3.28-3.36** нами також були проаналізовані ^{13}C ЯМР-спектри. Із даних табл. 3.4 видно, що атоми Карбону оксадіазольного фрагменту резонують у всіх сполук із характерними хімічними зсувами 21,60-21,24 м.ч. (CH_3 -ацетильного залишка у положенні 4'оксадіазолу), 107,04-86,28 м.ч. (C^5H - оксадіазолу), 155,85-150,05 м.ч. ($\text{C}^{2'}$ оксадіазолу) та 169,45-167,42 м.ч. ($\text{C}=\text{O}$ ацетильного залишка у положенні 4'оксадіазолу), решта сигналів у спектрах також відповідає запропонованій будові. На підставі наведених даних структуру отриманих сполук можна вважати повністю підтвердженою.

3.3 Синтез, фізико-хімічні властивості гідразинокарботіоамідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

Одним зі шляхів комбінації в одній молекулі фрагментів різних гетероциклічних систем є проведення реакцій гетероциклізації гідразинокарботіоамідів у лужному середовищі, які приводять до надбудови 1,2,4-триазольного циклу у бічному ланцюзі, тобто сприяє поєднанню в одній молекулі ксантинового і триазольного гетероциклів, що може значно вплинути на характер біологічної дії сполуки [86, 89, 230-237].

З цією метою, були одержані тіосемікарбазиди 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **3.37-3.40** нагріванням гідразиду **2.65** з амоній тіоціанатом, алкілтіоціанатами або фенілізотіоціанатом у середовищі водного діоксану (рис 3.5).

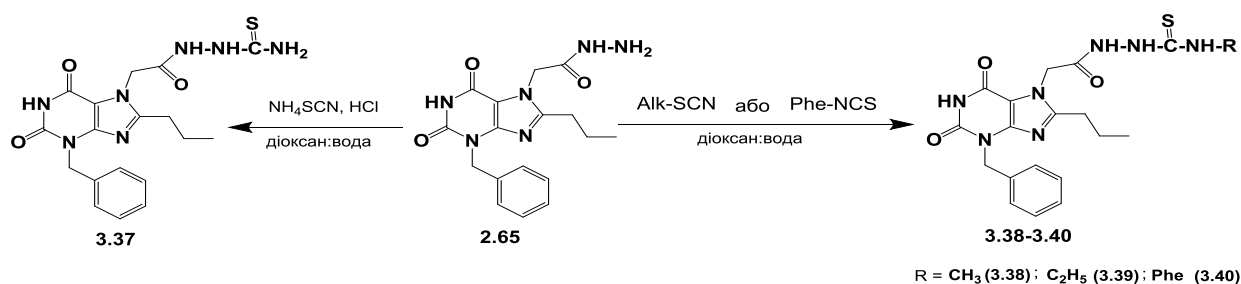


Рис. 3.5. Схема синтезу гідразинокарботіоаміду **3.37** та N-алкіл(феніл)-гідразинокарботіоамідів **3.38-3.40**

Одержані сполуки представляють собою блідо-жовті аморфні речовини не розчинні у воді, розчинні у спиртах, бензолі, ацетоні та ДМФА.

Будова одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу (додаток Б, табл.Б.3), ІЧ-спектроскопії (табл. 3.5) та ^1H ЯМР-спектроскопії (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

**Максимуми поглинання гідразинокарботіоаміду (3.37) та
N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл
ацетатної кислоти (3.38-3.40)**

Сполука	ν, cm^{-1}						
	NH	$\text{CH}_{\text{аром}}$	C=O	C=N	C=C	C-S	Інші сигнали
3.37	3280; 3177; 3140	2987	1720; 1709; 1682	1668	1591	747	2910
3.38	3270; 3160; 3120	3020	1720; 1710; 1686	1654	1598	725	2920
3.39	3240 3170 3120	3005	1720; 1690; 1680	1660	1590	734	2850
3.40	3300; 3140 3110	3030	1710; 1696; 1680	1652	1582	725	2943

Так, в ^1H ЯМР спектрі гідразинокарботіоаміду **3.37** реєструються однопротонні сигнали NH-групи урацильного фрагменту при 11,18 м.ч., CO-NH-групи із зсувом 10,30 м.ч. Протон CS-NH-групи резонує у вигляді дублету в області 9,40 м.ч. (д, 1H), а протони NH_2 -групи проявились, як окремі синглети при 8,00 та 7,40 м.ч. Ароматичні протони резонують у вигляді мультиплету в межах 7,34-7,28 м.ч. (м, 5H). Метиленові протони реєструються у вигляді синглетів для замісників у положеннях 3 (5,06 м.ч. с, 2H) та 7 (4,98 м.ч. с, 2H) біоциклу, а також триплету (2,66-2,54 м.ч. т, 2H) та мультиплету (1,69-1,58 м.ч. м, 2H) для пропільного радикалу у 8-му положенні. Наявність CH_3 -групи пропільного

замісника у 8 положенні ксантину підтверджується трьохпротонним триплетом при 0,89 м.ч. (т, 3H).

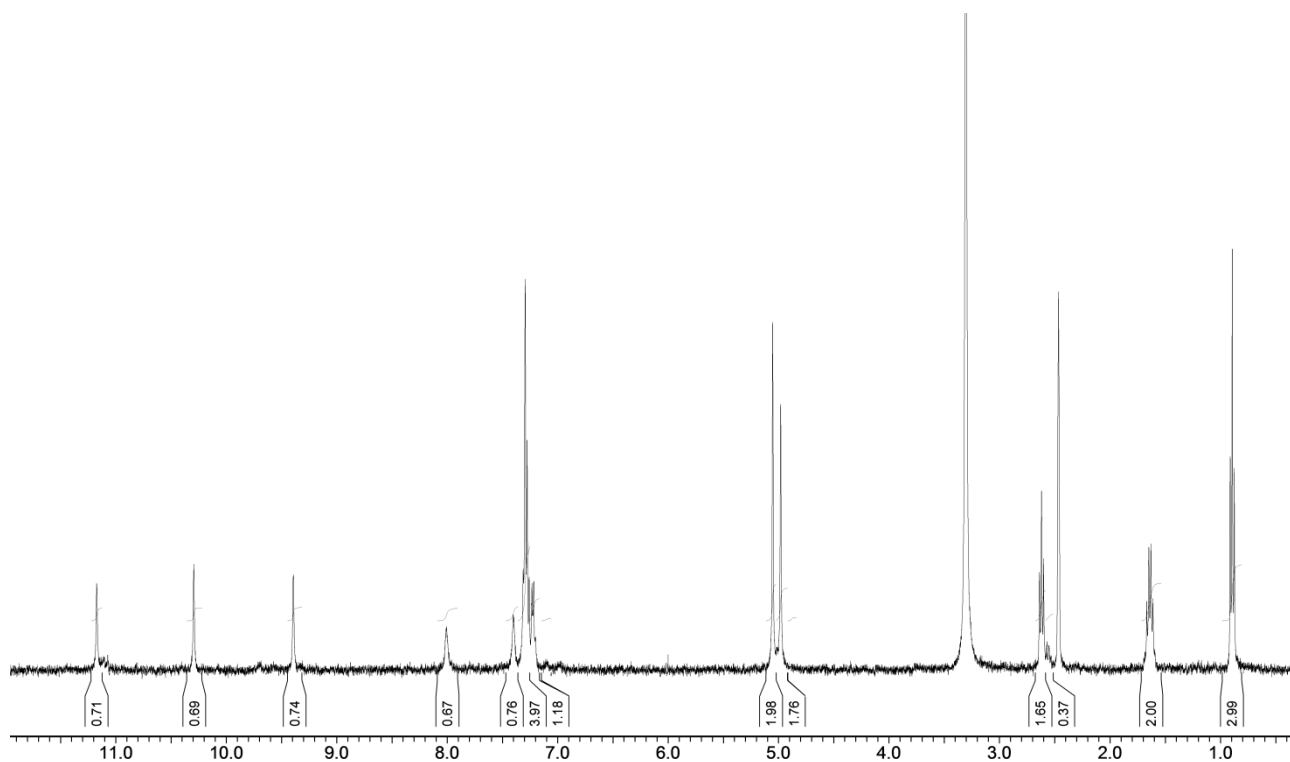
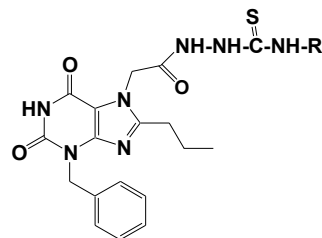


Рис 3.6 – ^1H ЯМР-спектр гідразинокарботіоаміду 3-бензил-8-пропілксантин-7-їл ацетатної кислоти **3.37**

¹H ЯМР-спектри гідразинокарботіоаміду (3.37) та N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (3.38-3.40)



3.37-3.40

R = H (3.37); CH₃ (3.38); C₂H₅ (3.39); Phe (3.40)

Сполука	CONH (с, 1H)	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.37	10,30	11,18	7,34-7,28 (м, 5H)	5,06 (с, 2H); 4,98 (с, 2H); 2,66-2,54 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,69-1,58(м, 2H J= 7,35 Hz)	0,89 (т, 3H J= 7,34 Hz)	9,40 (д, 1H) NH; 8,00 (с, 1H) NH; 7,40 (с, 1H) NH
3.38	10,29	11,26	7,36-7,19 (м, 5H);	5,08 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 2,68-2,59 (т, 2H J= 7,39 Hz); 1,68-1,57(м, 2H J= 7,37 Hz)	3,44 (кв, 3H); 0,90 (т, 3H J= 7,34 Hz)	9,34 (д, 1H) NH; 7,82 (т, 1H) NH
3.39	10,28	11,25	7,34-7,19 (м, 5H);	5,06 (с, 2H); 4,96 (с, 2H); 3,44 (кв, 2H J= 7,08 Hz); 2,68-2,61 (т, 2H J= 7,41 Hz); 1,69-1,58(м, 2H J= 7,37 Hz)	1,06 (т, 3H); 0,89 (т, 3H J= 7,35 Hz)	9,33 (д, 1H) NH; 7,81 (т, 1H) NH
3.40	10,49	11,24	7,59-7,42 (м, 5H); 7,36-7,21 (м, 5H)	5,28 (с, 2H); 5,06 (с, 2H); 2,69-2,58 (т, 2H J= 7,38 Hz); 1,72-1,59(м, 2H J= 7,34 Hz)	0,90 (т, 3H J= 7,32 Hz)	9,74 (д, 1H) NH; 9,43 (с, 1H) NH

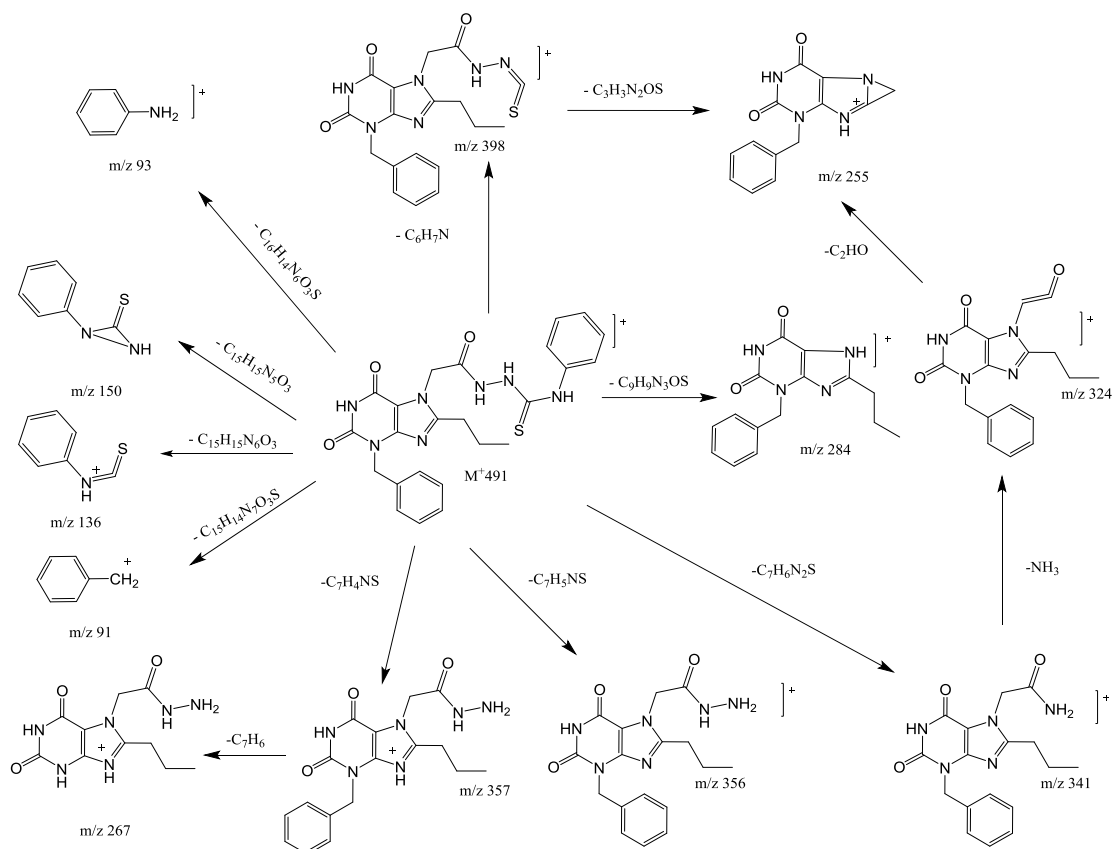


Рис. 3.7. Характер фрагментації M^+ під дією іонізованого пучка електронів N-фенілгідрозинокарботіоаміду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **3.40**

В мас-спектрі сполуки **3.40** реєструється пік молекулярного іону, який відповідає бруто-формулі $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ m/z 491, також фіксуються іони з m/z 398 $[M - C_6H_7N]^+$ та m/z 93 $[M - C_{16}H_{14}N_6O_3S]^+$. Це свідчить про нестійкість молекули N-фенілгідрозинокарботіоаміду, яка під дією електронного удару розщеплюється. Реєстрація іонів з m/z 357 $[M - C_7H_4NS]^+$, m/z 341 $[M - C_7H_6N_2S]^+$, m/z 326 $[M - C_7H_9N_3S]^+$, m/z 267 $[M - C_{14}H_{10}NS]^+$, m/z 284 $[M - C_9H_9N_3OS]^+$ та m/z 255 $[M - C_9H_{10}N_3OS]^+$ підтверджує наявність замісника в положенні 7 сполуки **3.40**. Утворення іонів з m/z 239 $[M - C_{14}H_{10}NS]^+$ та m/z 91 $[M - C_{15}H_{14}N_7O_3S]^+$ дозволяє зробити висновок про присутність бензильного замісника в положенні 3. Про наявність тіосемікарбазидного залишку свідчать іони з m/z 150 $[M - C_{15}H_{15}N_5O_3]^+$, з m/z 136 $[M - C_{15}H_{15}N_6O_3]^+$ та m/z 93 $[M - C_{16}H_{14}N_6O_3S]^+$.

3.4 Синтез, фізико-хімічні властивості та перетворення 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів

3-Бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантини **3.41**, **3.42** були синтезовані лужною циклізацією N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів **3.39** та **3.40** (рис 3.8).

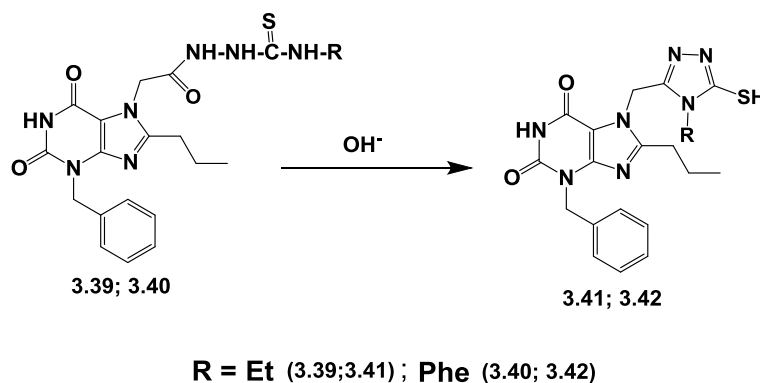


Рис. 3.8. Схема синтезу 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів **3.41**, **3.42**

Сполуки **3.41**, **3.42** представляють собою блідо-жовті, аморфні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у нижчих спиртах, бензолі, ацетоні та ДМФА, а також розчинні у розчинах лугів.

Будова 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів підтверджена даними елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.4) та даними ІЧ-, та ^1H ЯМР-спектрів (табл. 3.7, 3.8) та мас-спектрів (рис. 3.10).

Так у ^1H ЯМР-спектрах сполук **3.41** та **3.42** відсутні сигнали протонів NH-груп гідразинокарботіоамідного залишку (табл. 3.8), натомість фіксуються однопротонні слабопольні синглети тіольної групи в області 13,88 м.ч. (сполука **3.42**) та 13,55 м.ч. (сполука **3.41**).

Згідно з рис. 3.9 у ^1H ЯМР-спектрі 3-бензил-7-[(4'-етил-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантину **3.41** імідний протон в положенні 1 ксантинового біциклу резонує з характерним хімічним зсувом 11,10 м.ч. у вигляді

синглету. Наявність ароматичних протонів замісника у 3 положенні підтверджується мультиплетом в області 7,37-7,18 м.ч. Сигнали протонів метиленових груп у положеннях 7 та 3 корелюють з відповідними синглетами при 5,63 м.ч та 5,08 м.ч. Сигнал у вигляді квартету з хімічним зсувом 4,09-3,98 м.ч. відноситься до метиленової групи етильного замісника тріазолу. Характер замісника у положенні 8 ксантинового біциклу підтверджується триплетом та мультиплетом двох груп CH_2 пропільного фрагменту при 2,74-2,63 м.ч. та 1,69-1,57 м.ч. У відповідних межах 1,26-1,12 м.ч. та 0,93-0,83 м.ч. резонують протони метильних груп N^1 -етильного замісника тріазольного циклу та C^8 -пропільного замісника ксантинового циклу.

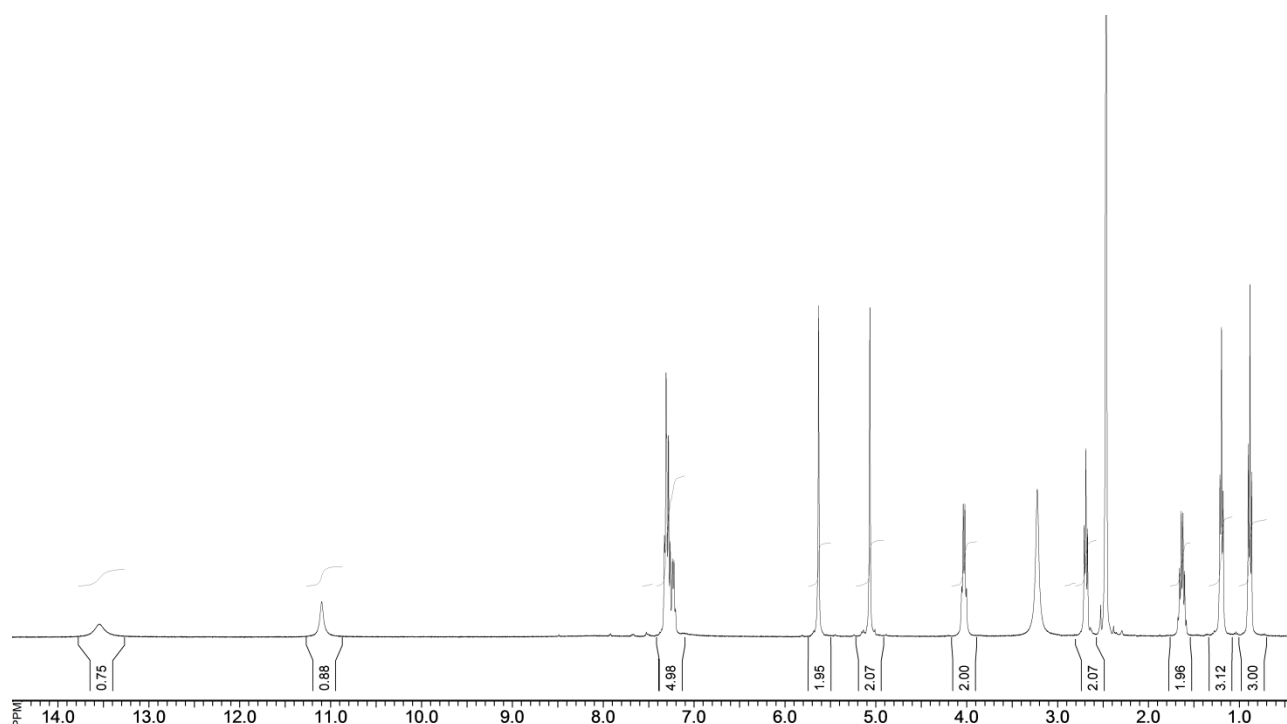


Рисунок 3.9. ^1H ЯМР-спектр 3-бензил-7-[(4'-етил-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантину **3.41**

Остаточним підтвердженням будови сполуки **3.42** були дані мас-спектрометрії (рис 3.10).

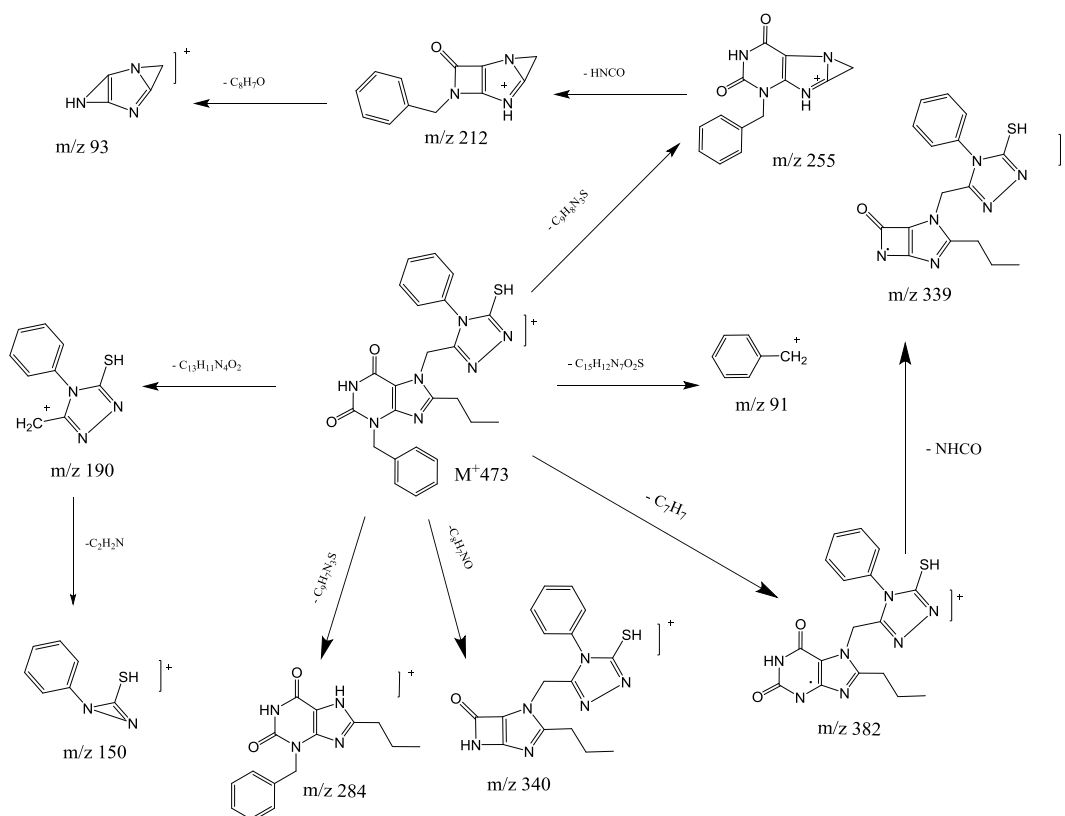


Рис. 3.10. Характер фрагментації M^+ під дією іонізованого пучку електронів 3-бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантину **3.42**

В мас-спектрі **3.42** реєструється пік молекулярного іону M^+ - m/z 473, що відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про непарну кількість атомів Нітрогену в його молекулі. Наявність замісника в 7-му положенні сполуки **3.42** підтверджується реєстрацією осколкових іонів з m/z 284 [$M - C_9H_7N_3S$] $^+$ та m/z 255 [$M - C_9H_8N_3S$] $^+$. Розпад гіпоксантинової частини молекули характеризується іонами з m/z 340 [$M - C_8H_7NO$] $^+$, m/z 339 [$M - C_8H_8NO$] $^+$, m/z 212 [$M - C_{10}H_9N_4OS$] $^+$ та m/z 93 [$M - C_{18}H_{16}N_4O_2S$] $^+$. Утворення іонів з m/z 354 [$M - C_7H_7$] $^+$ та m/z 91 [$M - C_{15}H_{12}N_7O_2S$] $^+$ дозволяє зробити висновок про присутність замісника в положенні 3. Присутність 1,2,4-триазолового циклу підтверджується реєстрацією іонів з m/z 190 [$M - C_{13}H_{11}N_4O_2$] $^+$ та m/z 150 [$M - C_{13}H_{11}N_4O_2$] $^+$.

Наявність меркаптогрупи у триазольному кільці надає можливості значного розширення комбінаторної бібліотеки похідних ксантину за рахунок введення різноманітних замісників, у тому числі, загальновідомих фармакофорів. Так, була

здійснена реакція алкілювання 3-бензил-7-[(5'-меркапто-4'-феніл-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантину **3.42** монохлоро-ацетатною кислотою та хлороацетамідом. Вибір саме цих реагентів був зумовлений тим, що отримані продукти алкілювання **3.43**, **3.44** у своїй структурі містять угруповання, які дають змогу їх подальшої функціоналізації (рис. 3.11).

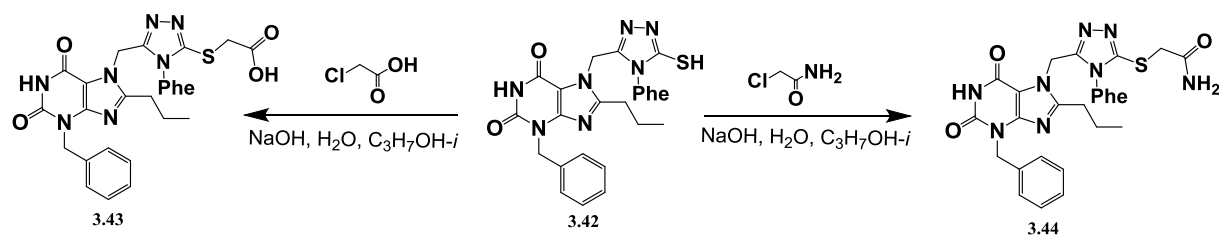


Рис. 3.11. Схема синтезу S-заміщених 3-бензил-7-[(4'-феніл-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів **3.43**, **3.44**

Сполуки **3.43**, **3.44** представляють собою блідо-жовті, аморфні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у нижчих спиртах, бензолі, ацетоні та ДМФА.

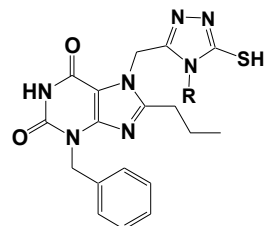
Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.4), ІЧ-спектроскопії (табл. 3.7), ¹Н ЯМР-спектроскопії (табл. 3.8).

Максимуми поглинання 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів 3.41, 3.42 та S-заміщених 3-бензил-7-[(5'-меркапто-4'-феніл-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів 3.43, 3.44

Сполука	ν, cm^{-1}						
	NH	CH _{аром}	C=O	C=N	C=C	C-S	Інші сигнали
3.41	3280;	2987	1710; 1680	1668	1591	737	2910
3.42	3270;	3020	1720; 1690	1654	1598	745	2920
3.43	3240	3005	1720; 1690; 1680	1660	1590	724	2850
3.44	3300;	3030	1720; 1700; 1680	1652	1582	738	2943

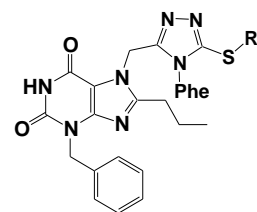
Таблиця 3.8

¹H ЯМР-спектри 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів 3.41, 3.42 та S-заміщених 3-бензил-7-[(5'-меркапто-4'-феніл-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів 3.43, 3.44





3.41; 3.42

R = Et (3.41); Phe (3.42)



3.43; 3.44

R¹ =  (3.43);  (3.44)

Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.41	11,10	7.33-7.18 (м, 5H)	5,62 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 4,05 (кв, 2H J= 7,01 Hz); 2,71-2,65 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,69-1,58(м, 2H J= 7,36 Hz)	1,19 (т, 3H J= 7,12 Hz); 0,88 (т, 3H J= 7,34 Hz)	13,55 (с, 1H) – SH
3.42	11,09	7,57-7,37 (м, 5H); 7,33-7,18 (м, 5H);	5,37 (с, 2H); 5,02 (с, 2H); 2,68-2,59 (т, 2H J= 7,39 Hz); 1,68-1,57(м, 2H J= 7,36 Hz)	0,91 (т, 3H J= 7,35 Hz)	13,88 (с, 1H) – SH
3.43	11,00	7,52-7,37 (м, 5H); 7,34-7,19 (м, 5H)	5,51 (с, 2H); 5,01 (с, 2H); 3,94 (с, 2H); 2,67-2,57 (т, 2H J= 7,37 Hz); 1,68-1,56(м, 2H J= 7,38 Hz)	0,89 (т, 3H J= 7,32 Hz)	-
3.44	10,99	7,53-7,37 (м, 5H); 7,33-7,21 (м, 5H)	5,51 (с, 2H); 5,02 (с, 2H); 3,83 (с, 2H); 2,64-2,56 (т, 2H J= 7,40 Hz); 1,68-1,57(м, 2H J= 7,38 Hz)	0,88 (т, 3H J= 7,36 Hz)	-

Натомість в ^1H ЯМР-спектрах S-заміщених 3-бензил-7-[(5'-меркапто-4'-феніл-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів **3.43**, **3.44** (рис. 3.11) відсутні сигнали протонів SH-групи, але реєструються інтенсивні синглети при 3,94-3,92 м.ч. характерні для метиленових груп замісника при атомі Сульфуру. Решта сигналів резонують з відповідною інтенсивністю, хімічним зсувом та природою розщеплення (рис 3.12).

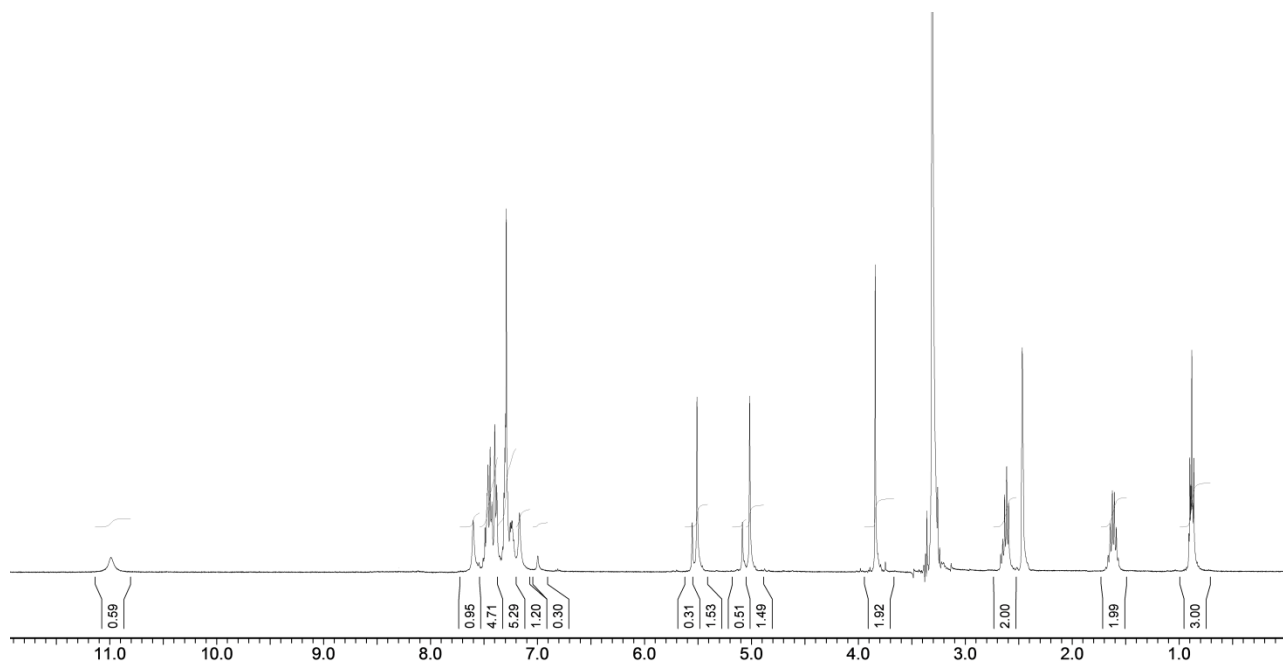


Рис. 3.12. ^1H ЯМР-спектр {5-[(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)метил]-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл} тіоацетаміду **3.44**

3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, які містять у бічному ланцюзі тіазольне або дигідротіазольне ядро

Найбільш відомою біологічно-активною природною сполукою, яка містить в своєму складі тіазольне кільце є водорозчинний вітамін В₁ (тіамін) – 2-[3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-4-метилтіазол-5-іл]етанол, коферментна форма якого є складовою частиною таких фундаментальних поліферментних систем, як α -кетоглутарат- та піруватдегідрогеназна, що є невід'ємними складовими енергообміну клітини [238]. Крім того, ядро тіазолу входить до складу таких відомих сульфаніламідних препаратів, як «Фталазол» – 2-[[[4-[(2-

тіазоліламіно)сульфоніл]феніл]аміно]карбоніл]бензойна кислота та «Норсульфазол» – Натрій (Аргентум) 4-аміно-N-тіазолілбензолсульфонамід [239]. Антибіотики пеніцилінового ряду містять конденсований дигідротіазольний цикл, який має в бічному ланцюзі вільну карбоксильну групу [240].

Тому, було б доцільним дослідити реакції гетероциклізації отриманих раніше N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів **3.39** та **3.40**, які б дозволили отримати неописані раніше сполуки, що поєднують в одній молекулі ксантиновий та тіазольний або дигідротіазольний цикли.

Було встановлено, що кип'ятіння тіосемікарбазиду **3.37** з бромацетофеноном протягом 3 год у середовищі пропан-2-олу в присутності натрій ацетату приводить до утворення 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразиду **3.45** (рис 3.13).

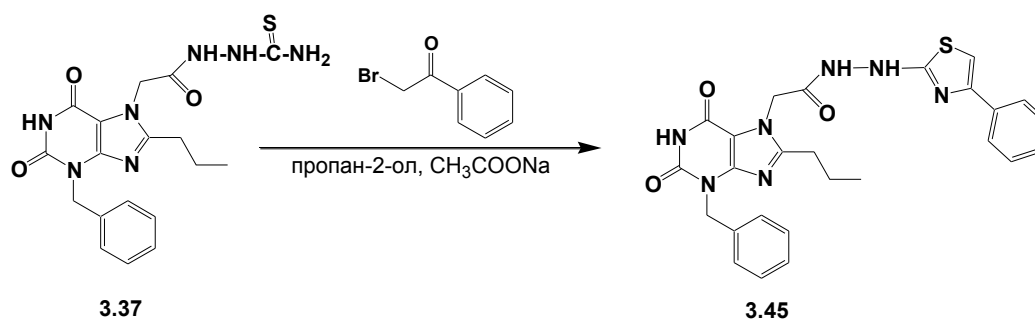


Рис. 3.13. Схема синтезу 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразиду **3.45**

Сполука **3.45** є блідо-жовтою аморфною речовиною, нерозчинною у воді, розчинною у нижчих спиртах, ацетоні, бензолі та ДМФА.

Взаємодія гідразинокарботіоамідів **3.39** та **3.40** з монохлороацетатною кислотою або малеїновим альдегідом проходила у середовищі ацетатної кислоти при нагріванні протягом 2,5 год (сполуки **3.46**, **3.47**) та 4 год (сполука **3.48**) (рис 3.14).

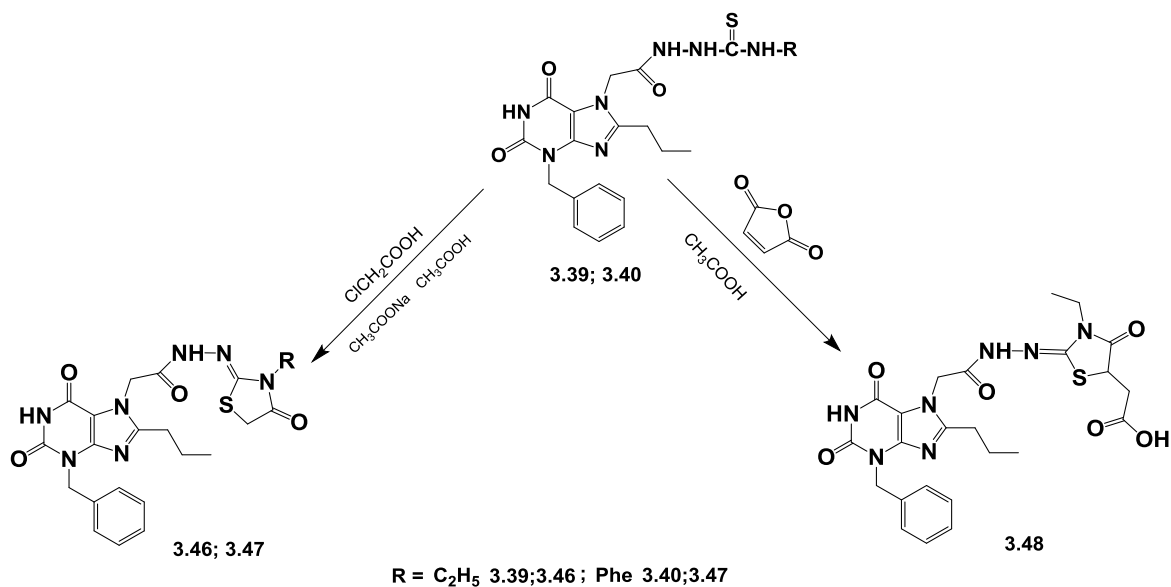


Рис. 3.14. Схема синтезу (2''-[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)]-3''-R-4-оксотіазолідин-5''-іл)ацетогідразидів **3.46**, **3.47** та (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти **3.48**.

Отримані сполуки представляють собою безбарвні (**3.48**) або блідо-жовті, (**3.46-3.47**) аморфні речовини, не розчинні у воді, розчинні у нижчих спиртах, ацетоні, бензолі та ДМФА, сполука **3.48** розчинна у розчинах лугів.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.5), ІЧ-спектроскопії (табл. 3.9), ¹Н ЯМР- спектроскопії (табл. 3.10) та мас-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.5).

Таблиця 3.9

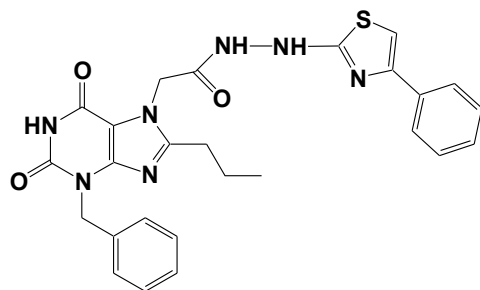
Максимуми поглинання 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразиду 3.45, (2''-[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)]-3''-R-4-оксотіазолідин-5''-іл)ацетогідразидів 3.46, 3.47 та (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти 3.48

Сполука	ν , cm^{-1}						
	NH	$\text{CH}_{\text{аром}}$	C=O	C=N	C=C	C-S	Інші сигнали
3.45	3250; 3170; 3140	3000	1720; 1710; 1680	1672	1595	747	2910
3.46	3260; 3140; 3120	3020	1720; 1710; 1690; 1670	1664	1603	738	2920
3.47	3250 3140 3120	3040	1720; 1690; 1680; 1670	1668	1596	736	2850
3.48	3290; 3160 3130	3030	1710; 1700; 1680	1659	1588	745	2943

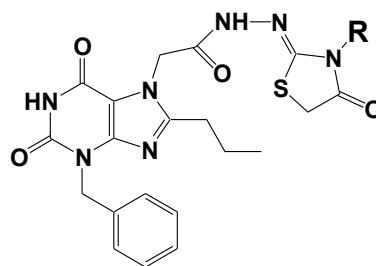
Як видно з даних таблиці 3.9, в ІЧ-спектрах сполук **3.45-3.48** реєструються валентні коливання характерні для груп NH у діапазоні 3290-3120 cm^{-1} . Коливання CH груп ароматичного ядра реєструються в межах 3040-3000 cm^{-1} . Характеристичні смуги C=O, C=N, C=C, C-S зв'язків фіксуються у межах 1720-1670 cm^{-1} , 1672-1659 cm^{-1} , 1603-1588 cm^{-1} , 747-736 cm^{-1} відповідно.

Таблиця 3.10

¹H ЯМР-спектри 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідрозиду 3.45, (2''-[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)]-3''-R-4-оксотіазолідин-5''-іл)ацетогідрозидів 3.46, 3.47 та (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти 3.48

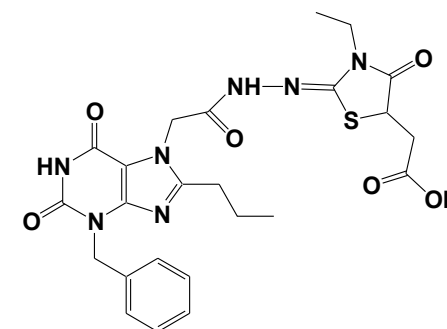


3.45



3.46; 3.47

R = C₂H₅ (3.46); Phe (3.47)



3.48

Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.45	11,06	7,51-7,23 (м, 10H);	5,14 (с, 2H); 5,03 (с, 2H); 2,72-2,64 (т, 2H); 1,72-1,62 (м, 2H)	0,89 (т, 3H)	10,67 10,36 (д, 1H –NH гідрозид) 4,62-4,59(д, 1H – CH) 4,57-4,54(д, 1H – CH)
3.46	11,08	7,35-7,19 (м, 5H)	5,67 (с, 2H); 5,25 (с, 2H); 5,07 (с, 2H); 3,32 (кв, 2H); 2,73-2,68 (т, 2H); 1,71-1,59(м, 2H)	1,16 (т, 3H) 0,89 (т, 3H)	10,63 (с, 1H –NH гідрозид)

Продовж. табл. 3.10

Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂	CH ₃	Інші
3.47	11,12	7,57-7,28 (м, 10H);	5,82 (с, 2H); 5,32 (с, 2H); 5,04 (с, 2H); 2,69-2,61 (т, 2H); 1,69-1,59(м, 2H)	0,93 (т, 3H)	10,61 (с, 1H –NH гідразид)
3.48	11,14	7,37-7,25 (м, 5H)	5,29 (с, 1H); 5,09 (с, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,73-3,71 (д, 1H); 3,67-3,66 (д, 1H); 3,09-2,89 (д,кв, 2H); 2,67-2,53 (т, 2H); 1,72-1,68(м, 2H)	1,19-1,17 (т, 1H); 1,12- 1,10(т, 2H); 0,95-0,93 (т, 3H)	12,81 (с, 1H) – OH 10,67 (с, 1H –NH гідразид) 4,56-4,52 (т.д, 1H – CHгіаз);

Так, у ^1H ЯМР-спектрі сполуки **3.48** (рис. 3.15) протон карбоксильної групи бічного ланцюга тіазолідинонільного фрагменту резонує поширеним синглетом з хімічним зсувом 12,81 м.ч. Урацильний імідний протон (N^1H) проявляється інтенсивним однопротонним синглетом із зсувом 11,14 м.ч., також в цій області 10,67 м.ч. реєструється протон гідрозидного фрагменту. Наявність ароматичних протонів в положенні 3 підтверджується сигналами, що резонують у вигляді характерного мультиплету, який фіксується у діапазоні 7,37-7,25 м.ч. (5H). Протони метиленової групи замісника в положенні 7 резонують неklasично, а двома окремими синглетами із зсувами 5,29 та 5,09 м.ч., що може свідчити про наявність двох ізомерних форм. Гемінальна константа їх спин-спінової взаємодії $J = 119,4$ Hz свідчить про взаємодію з протоном гідрозидної NH -групи, що узгоджується з асиметрією електронної будови амідного зв'язку. Метиленові протони замісника в положенні 3 біциклу утворюють синглет з інтенсивністю 2 в області 5,10 м.ч. Протон CH -групи тіазолідинону проявився у вигляді триплету-дублетів в межах 4,56-4,52 м.ч. Протони метиленової групи залишку ацетатної кислоти, пов'язані з ним через два зв'язки, резонують двома окремими дублетами при 3,73-3,71 та 3,67-3,66 м.ч із інтенсивністю 0,74:1,22, що також може свідчити про співвідношення можливих ізомерів. Крім того, метиленова група етильного замісника зазнає взаємодії з гідрозидним протоном та проявляється дублетом кватетів у області 3,09-2,89 м.ч. Метиленова група у положенні 8 ксантинового біциклу резонує, у вигляді двох триплетів інтенсивність яких відповідає співвідношенню гіпотетичних ізомерів про які було згадано вище. Група $\text{C}^8\text{-CH}_2$ реєструється двопротонним секстетом у межах 1,72-1,68 м.ч. CH_3 -група етильного замісника резонує, у вигляді двох триплетів 1,19-1,17 та 1,12-1,10 м.ч. співвідношення площин під піками яких узгоджується із раніше запропонованою нами гіпотезою про наявність ізомерів. Метильна група пропільного замісника класично фіксується у вигляді трьохпротонного триплету при 0,95-0,93 м.ч.

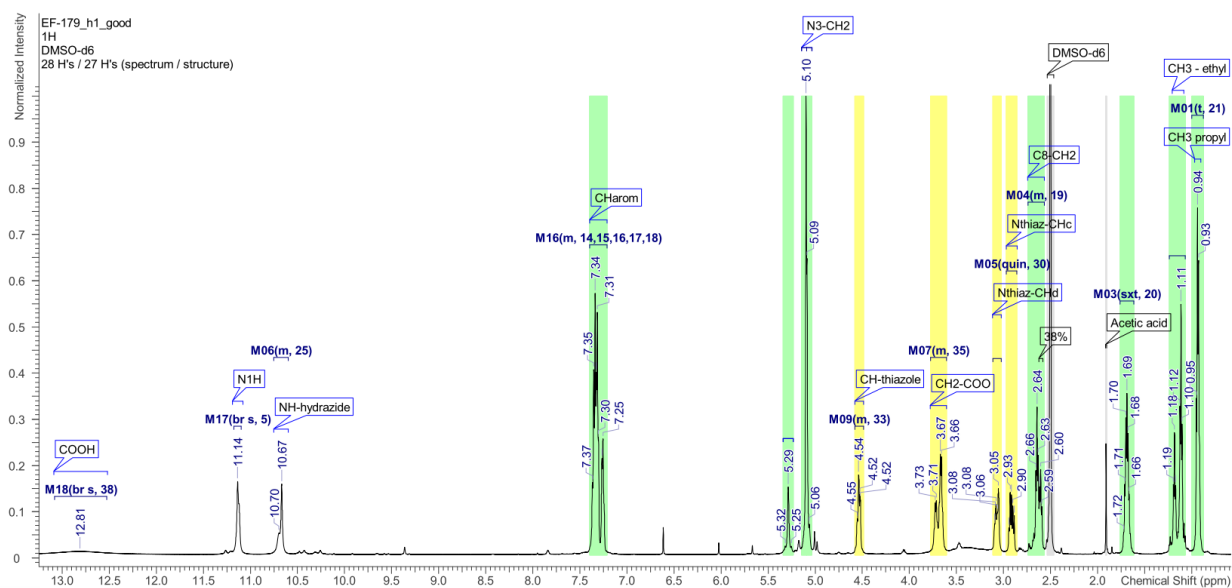


Рис. 3.15. ^1H ЯМР-спектр (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти **3.48**

Для підтвердження будови карбонового скелету (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти **3.48** нами також був проаналізований ^{13}C АРТ ЯМР-спектр (Attached proton test), що дозволяє розмежувати первинні, третинні та вторинні, четвертинні атоми Карбону. З даних спектру (рис. 3.16) видно, що первинні та третинні атоми Карбону в молекулі резонують сигналами – 12,33 м.ч. (CH_3 -пропільний), 14,01 м.ч (CH_3 -етильний), 44,32 м.ч. (CH -тіазолідиноновий) та три сигнали атомів Карбону ароматичних CH -груп замісника в положенні 3 ксантинового біциклу із зсувами – 127,77 м.ч, 128,07 м.ч. та 128,80 м.ч., що цілком корелює з запропонованою будовою. Сигнали вторинних та четвертинних атомів Карбону у сполучі **3.48**, які наведені на рис 3.16 також фіксуються у відповідних межах і повністю підтверджують її структуру.

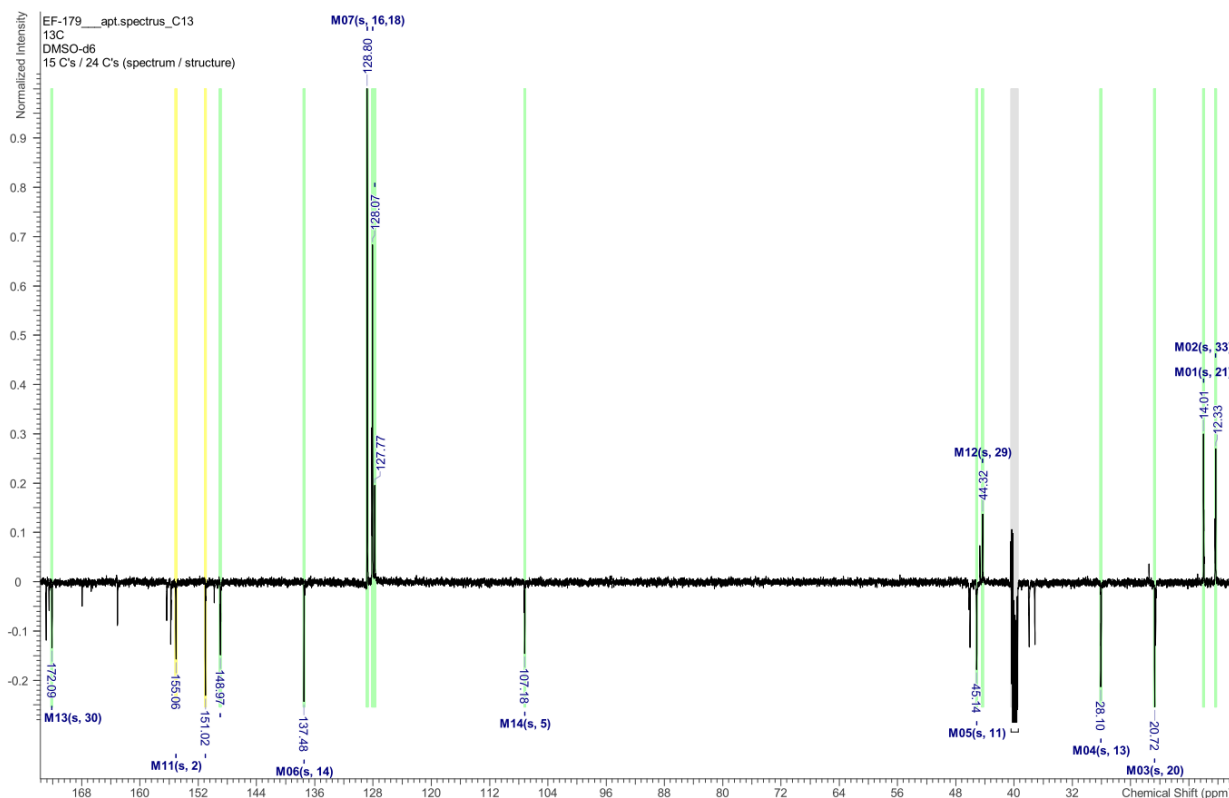


Рис. 3.16. ^{13}C ЯМР-спектр (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти **3.48**

Для остаточного доведення тонкої хімічної структури досліджуваної сполуки **3.48** нами був проведений аналіз 2D НМВС ^1H ^{15}N ЯМР-спектру (Heteronuclear Multiple Bond Correlation, рис. 3.17), який показав кореляцію між атомами Гідрогену та Нітрогену, а саме – кроспик 1.06; 117,88 м.ч., який свідчить про взаємодію через три зв'язки між протонами метильної групи етиленового фрагменту та атомом Нітрогену тіазилідинового ядра. Кроспіки 5,07; 128,19 м.ч. та 11,10; 128.19 м.ч. вказують на кореляції між атомом Нітрогену положення 3 та протонами метиленової групи бензильного замісника, а також протоном імідної групи урацильного фрагменту, відповідно. Також була зафіксована кореляція взаємодії між Нітрогеном положення 7 ксантинового біциклу та протонами: метиленової групи (N^7CH_2) – 5,03; 156,20 м.ч., метиленової групи C^8CH_2 – 2,62; 157,08 м.ч. та метильної групи пропільного фрагменту – 1,06; 158,28 м.ч. Спостерігаються слабка кореляція між атомом Нітрогену в положенні 7 та протоном гідразидного фрагменту через 4 зв'язки – 10,58; 157,16 м.ч. Остаточним

підтвердженням структури, що була запропонована нами є гетероядерна мультитив'язкова взаємодія між протонами метиленової групи C^8CH_2 з піридиновим азотом у дев'ятому положенні ксантину – 2,62; 233,55 м.ч. Інші слабкі кореляції, що реєструються у спектрі також не суперечать структурі та узгоджуються з можливою конформаційною динамікою досліджуваної молекули.

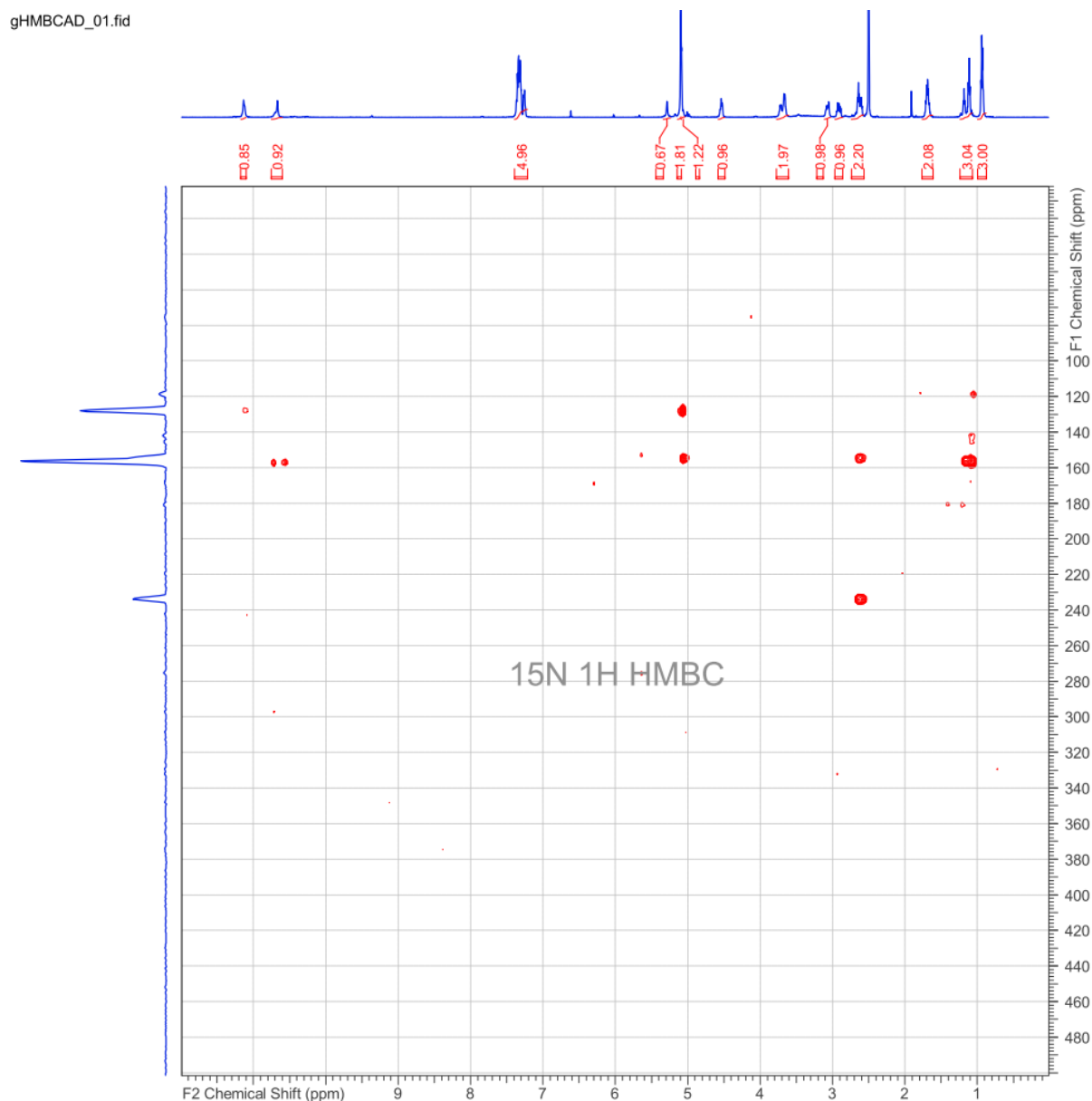


Рис. 3.17. Двовимірний кореляційний ^{15}N - 1H НМВС ЯМР-спектр (2''- $\{[2'$ -
(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-
іл)-ацетатної кислоти **3.48**

Двовимірний гетероядерний кореляційний багатозв'язковий ЯМР-спектр на наш погляд має суттєвий теоретичний внесок у органічну хімію, оскільки до цього була відома лише одна наукова публікація, присвячена ^{15}N ЯМР-спектроскопії для ксантинів 1995 року [241], в якій віднесення сигналів атомів Нітрогену ксантинового біциклу до хімічних зсувів є дещо суперечливим та декларативним.

Утворення продукту **3.48** може бути пояснено тим, що карбонільна група ангідриду є жорсткою кислотою, що взаємодіє з жорсткою основою, а саме атомом Нітрогену гідрозидного залишку. Таким чином, цей процес підпорядковується зарядовому контролю. В свою чергу, атом Сульфуру виявляє властивості м'якої основи, яка взаємодіє з Карбоном подвійного зв'язку (м'яка кислота) у відповідності до підпорядкування орбітальному контролю, а процес загалом може бути описаний у термінах принципу Р. Пірсона [195].

Підсумовуючи матеріал, викладений в даному розділі, запропоновано в якості базової структури гідрозид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який дозволяє отримувати похідні ксантину, що містять гетероциклічні замісники у бічному карбоновому ланцюзі.

3.6 Експериментальна частина

Дані з фізико-хімічних властивостей та елементного аналізу синтезованих сполук (3.2-3.48) наведені у додатку Б в табл. Б.1-Б.5.

3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантин (**3.1**). Метод А. До 3,56 г (0,01 моль) гідрозиду **2.65** додають 70 мл пропан-2-олу та 5 мл льодяної ацетатної кислоти, нагрівають до повного розчинення, після чого додають 1,5 (0,015 моль) ацетилацетону та кип'ятять протягом 6 годин, після охолодження розчин переливали у 200 мл води. Утворюється осад, який відфільтровують, сушать при 80 °С та перекристалізують із пропан-1-олу. Вихід 78 %. $T_{\text{пл.}} = 208-210$ °С. Знайдено, %: С 62,87; Н 5,71; N 20,04. Вираховано, %: С 62,84; Н 5,75; N 19,99. $R_f = 0,72$ («пропан-2-ол-бензол» 10:1).

Метод Б. До 3,56 г (0,01 *моль*) гідразиду **2.65** додають 70 *мл* пропан-2-олу та 0,3 г КОН, нагрівають до повного розчинення, після чого додають 1,5 (0,015 *моль*) ацетилацетону та кип'яють протягом 6 годин, після охолодження розчин переливали у 200 *мл* води. Утворюється осад, який відфільтровують, сушать при 80 °С та перекристалізують із пропан-1-олу. Вихід 65 %. $T_{пл.} = 208-210$ °С. Знайдено, %: С 62,87; Н 5,71; N 20,04. Вирахувано, %: С 62,84; Н 5,75; N 19,99. $R_f = 0,72$ («пропан-2-ол-бензол» 10:1).

Іліденгідразиди 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.2-3.27**)
До нагрітого до 50 °С розчину 3,56 г (0,01 *моль*) гідразиду 2.65 в 70 *мл* водного діоксану (1:1) додають 1 *мл* льодяної ацетатної кислоти та 0,011 *моль* відповідного альдегіду або кетону. Суміш кип'яють протягом 15 - 25 хв. Після охолодження в осад випадають відповідні іліденгідразиди. Їх відфільтровують, промивають водою та сушать при 80 - 85 °С.

7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантини (**3.28-3.36**). 0,005 *моль* відповідного іліденгідразиду (**3.4; 3.6; 3.8; 3.9; 3.10; 3.14; 3.15; 3.17; 3.18**) розчиняють у 0,2 *моль* ацетатного ангідриду та кип'яють протягом 6 годин, після охолодження розчин переливали у 150 *мл* води. Утворюється осад, який відфільтровують, сушать при 80 °С та перекристалізують із етанолу.

Гідразинокарботіоамід 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.37**). 3,56 г (0,01 *моль*) гідразиду 2.65 розчиняють в 50 *мл* суміші діоксан - вода (2:1) при нагріванні. До розчину додають 1,6 г амоній тіоціанату і 1 *мл* НСІ та кип'яють протягом 40 хв. Після охолодження утворюється білий осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 80 - 85 °С та перекристалізують із етанолу.

N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоаміди 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.38-3.40**). 3,56 г (0,01 *моль*) гідразиду 2.65 розчиняють в 50 *мл* суміші діоксан-вода (2:1) при нагріванні. До розчину додають 3 *мл* відповідного алкіл(феніл)ізотіоціанату та кип'яють протягом 30 хв. Після охолодження

утворюється білий осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 80 - 85 °С та перекристалізують із етанолу.

Мас-спектр N-фенілгідразинокарботіоаміда 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (3.40) (m/z , %): $[M]^+$ 491 (28,8); 398 (1,8); 357 (7,5); 356 (37,2); 341 (2,8); 324 (3,0); 284 (12,8); 267 (3,5); 255 (1,1); 150 (2,2); 136 (9,1); 93 (6,5); 91 (99,9).

3-бензил-7-[(4-етил(феніл)-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантини (**3.41** та **3.42**). 2,22 г (0,005 моль) сполуки **3.39** або 2,46 г (0,005 моль) **3.40** розчиняють в 30 мл 0,25 н. КОН та кип'ячать протягом 2 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують та нейтралізують сульфатною кислотою до рН = 4. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 80 °С та перекристалізують із етанолу.

Мас-спектр 3-бензил-7-[(5'-меркапто-4'-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантину (3.42) (m/z , %): $[M]^+$ 473 (54,5); 382 (2,7); 340 (1,4); 339 (7,6); 284 (34,2); 255 (2,6); 212 (4,1); 190 (9,3); 150 (2,1); 93 (2,0); 91 (99,9).

{5-[(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)метил]-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл}тіо-ацетатна кислота (**3.43**). До нагрітої суміші 4,92 г (0,01 моль) сполуки 3.42 з 45 мл 0,5 н. водного розчину NaOH додають суміш 1,04 г (0,011 моль) монохлорацетатної кислоти в 45 мл пропан-2-олу та кип'ячать протягом 2 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, виливають у воду та сульфатною кислотою доводять рН до 4. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, сушать при 80 °С та переосаджують із водного розчину натрій гідрокарбонату.

Амід {5-[(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)метил]-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл}тіо-ацетатна кислоти (**3.44**). До нагрітої суміші 4,92 г (0,01 моль) сполуки **3.42** з 45 мл 0,25 н. водного розчину NaOH додають суміш 1,04 г (0,011 моль) аміду монохлорацетатної кислоти в 45 мл пропан-2-олу та кип'ячать протягом 2 год. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують та виливаються у

воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 80 °С та перекристалізують із етанолу.

2-(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразид (**3.45**). 2,08 г (0,005 моль) сполуки **3.37** та 1,5 г розчиняють при нагріванні у 20 мл пропан-2-олу та після утворення істинного розчину додавали 1,1 г α -бромацетофенону кип'ятять суміш протягом 5 годин. Після охолодження виливають у воду, осад, що утворився відфільтровують, сушать при 80 °С та переосаджують з етанолу.

{(3-Бензил-8-пропілксантин-7-ілацето)[3'-етил(феніл)-4'-оксотіазолі-дін-2-іліден]}гідразиди (**3.46,3.47**). 2,22 г (0,005 моль) сполуки **3.39** або 2,46 г (0,005 моль) сполуки **3.40** та 0,3 г CH_3COONa розчиняють при нагріванні у 30 мл ацетатної кислоти. Після утворення істинного розчину додають 0,52 г (0,0055 моль) монохлорацетатної кислоти та кип'ятять протягом 5 годин, розчин фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують та переливають у воду, доводять до нейтрального рН розчином NaOH . Осад, що утворився відфільтровують, сушать при 80 °С та переосаджують з етанолу.

(2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислота (**3.48**). 2,22 г (0,005 моль) сполуки **3.39** розчиняють при нагріванні у 20 мл ацетатної кислоти. Після утворення істинного розчину додають 0,54 г (0,0055 моль) малеїнового ангідриду та кип'ятять протягом 5 годин, розчин фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують та переливають у воду, осад, що утворився відфільтровують, сушать при 80 °С та переосаджують з етанолу.

Результати досліджень розділу 3 висвітлені в роботах [242-246].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено дві прості у виконанні методики синтезу 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантину взаємодією гідразида 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з ацетилацетоном та за допомогою методу DFT запропонований ймовірний механізм перебігання реакцій.
2. Розроблені препаративні методи синтезу іліденопохідних гідразида 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти – потенційних біологічно-активних сполук.
3. Показана можливість використання іліденгідразидів в реакціях гетероциклізації для отримання неописаних раніше 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів.
4. Вперше одержані 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантини, що поєднують в одній молекулі ксантиновий та триазольний гетероцикли, а також їх S-заміщені похідні.
5. На основі отриманих N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів вперше синтезовані сполуки, які поєднують в одній молекулі ксантиновий та тіазольний або дигідротіазольний цикли.
6. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.
7. Методами 1D- (^1H та ^{13}C АРТ) та 2D- (^{15}N та ^1H НМВС) підтверджена тонка хімічна структура (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти, а також двумірний гетероядерний ЯМР-експеримент дозволив внести корекцію по віднесенню сигналів ^{15}N до положень атомів Нітрогену в ксантиновому біциклі.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ - ЛІДЕРА

Біологічна активність синтезованих сполук була досліджена на базі Запорізького державного медичного університету, в атестованих та сертифікованих МОЗ України лабораторіях Навчального медико -лабораторного центру (завідувач - професор, доктор медичних наук А. В. Абрамов), а саме в лабораторії кафедри мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (професор, доктор медичних наук О. М. Камишний) та лабораторії кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь доктор фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу [247] з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$ та $p < 0,01$.

4.1 Дослідження біологічної дії синтезованих сполук *in vitro*

На сьогоднішній день *in vitro* дослідження біологічної активності новосинтезованих сполук є найбільш вживаним методом, який дозволяє не лише оцінити біологічну дію великої кількості речовин в різноманітних дозах за короткий час, але й відповідає біоетичним нормам та вимогам Європейської спілки захисту тварин, що використовуються в наукових дослідженнях [248].

4.1.1 Дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активності.

Надмірне або неправильне використання антимікробних препаратів призводить до формування у живих організмів стійкості до них, що закріплюється на генетичному рівні. Це, також, сприяє виникненню резистентності до антимікробних препаратів та антисептиків і призводить до швидкого знецінення цих лікарських засобів [249].

Актуальним напрямом вирішення проблеми інфекційних захворювань та подолання наслідків резистентності на сучасному етапі поряд з іншими заходами є створення нових, безпечних і високоефективних протимікробних препаратів та постійне впровадження їх у клінічну практику. Перспективними шляхами створення протимікробних засобів є пошук нових антимікробних речовин через подальший скринінг відомих сполук, а також синтез і хімічна модифікація молекул з метою отримання нових похідних із вираженими біологічними властивостями [250].

За оглядом наукових публікацій [150, 151, 174-177] високу антибактеріальну та фунгіцидну активності виявляють 1,3,7,9-тетразаміщені ксантини, які містять залишки гетероциклів [67].

Тому, наявність великої кількості публікацій стосовно всебічного вивчення антимікробних властивостей новосинтезованих сполук є підставою для отримання високоактивних молекул.

Чутливість мікроорганізмів до похідних ксантину, що досліджувалися, визначалися згідно з методичними рекомендаціями «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» [251].

Дослідження протимікробної активності похідних ксантину проводили на колекції індикаторних тест-штамів мікроорганізмів, що були отримані із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький ОЛЦДСЕСУ» («Запорізький обласний лабораторний Центр Державної Санітарно-Епідеміологічної служби України»). Для первинного скринінгу не описаних в літературі сполук використовували еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних

бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань: *Escherichia coli* (ATCC 25922) – кишкова паличка, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) – золотистий стафілокок та *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) – синьогнійна паличка. Для вивчення протигрибкової активності використовували дріжжеподібні гриби роду кандіда – *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Під час дослідження готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтону в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожную пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (10^6 м.к./мл). Протимікробна та протигрибкова активності оцінювались за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), мінімальною бактерицидною концентрацією (МБЦК) та мінімальною фунгіцидною концентрацією (МФЦК) – найменшої кількості сполуки, яка затримувала або припиняла ріст бактерій або грибів після вирощування.

В якості розчинника для сполук (**2.3**; **2.27**; **2.29**; **2.55**; **3.4-3.7**; **3.11**; **3.14-3.19**; **3.23**; **3.29**; **3.32**; **3.40**; **3.46**) в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл.

Контроль протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів проводили згідно наказу № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [252]. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [94].

В результаті проведених досліджень, які наведені в дод. В, табл. В.1, було встановлено, що вихідний 3-бензил-8-пропілксантин **2.3** по відношенню до мікроорганізмів, що вивчались, виявляє помірну протимікробну активність.

Введення залишку оцтової кислоти в положення 7 ксантинового біциклу (сполука **2.27**) не призвело до збільшення протимікробної дії. Функціоналізація карбоксильної групи мала такі наслідки: амід 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (сполука **2.28**) виявив помірну антимікробну дію, яка майже дорівнювала активності вихідної сполуки **2.3**, а пропіловий естер (сполука **2.30**) показав збільшення значення МФЦК в порівнянні до вихідної сполуки.

Здатність гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**) до взаємодії з карбонільними сполуками надало можливість введення до структури фармакофорних залишків, які обумовлюють протимікробну дію.

Так, введення атому Брому до ароматичного кільця бензиліденового фрагменту (сполука **3.5**) значно не впливало на антимікробну активність, трохи збільшуючи МІК по відношенню до *Candida albicans* (МІК становила 50 мкг/мл). Присутність же атому Флюору (сполука **3.6**) покращувало показник мінімальної інгібуючої концентрації по відношенню до *Escherichia coli* (МІК становила 50 мкг/мл) у порівнянні з вихідною сполукою. При цьому введення наступного атому Флюору (сполука **3.17**) мало протилежний ефект та не суттєво зменшувало активність по відношенню до *Escherichia coli*. Наявність в ароматичному кільці атомів Флюору та Хлору одночасно (сполука **3.18**) значно підвищувало фунгіцидну дію в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином **2.3**.

Наявність в бензольному кільці бензиліденгідразидів нітрогенвмісних замісників теж по різному впливало на протимікробні властивості. Так, введення в *para*- положення бензольного кільця диметиламіногрупи (сполука **3.16**), що є донором електронів, не впливало на вираженість антибактеріальної дії. В той час як електроноакцепторні замісники (нітрогрупи) дещо покращували бактеріостатичні та бактерицидні властивості по відношенню *Escherichia coli* (сполуки **3.14** та **3.15**).

Структура гетероцикла, поєданого в одній молекулі з ксантиновим каркасом, впливає на силу бактеріостатичної дії сполуки.

Введення до структури ксантинового біциклу залишку ізатину (сполука **3.23**) не впливало на прояв антимікробних властивостей. В той час, як комбінація 3-бензил-8-пропілксантину з 5-тіо-4-феніл-1,2,4-триазолом (сполука **3.46**) привела до значного підвищення фунгіцидної активності (МІК становила 12,5 мкг/мл, а МБцК – 25 мкг/мл).

Наявність оксадіазольного фрагменту (сполуки **3.29** та **3.32**) не впливала на вираженість протимікробної дії в порівнянні з вихідною сполукою **2.3**.

4.1.2 Дослідження антиоксидантної активності. У дослідженнях останніх років встановлено, що в патогенезі більшості захворювань (хвороби серцево-судинної, нервової системи, печінки, легенів та ін.), що визначають основну частку смертності та інвалідизації населення, важливу роль відіграє оксидативний стрес, який включає вільнорадикальне (ВРО) та перекисне окислення, що призводять до пошкодження мембран і загибелі клітин [253, 254].

Накопичення в клітині активних форм кисню (АФК) чинить згубний вплив на її складові, такі як нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди. Таким чином, це може спричинити такі захворювання, як атеросклероз, цукровий діабет, ішемічний інсульт та передчасне старіння. Пошук антиоксидантних сполук, які можуть порушувати патологічні біохімічні процеси на різних стадіях оксидативного стресу і, отже, надання профілактичного та терапевтичного ефекту, є важливою сферою для сучасних фармацевтичних наук.

Біля 5 % кисню, що поглинається мітохондріями еукаріотичної клітини в нормальному стані в ланцюзі переносу електронів, перетворюється на побічні вільні радикали – супероксид-аніонрадикал та його похідні – перекис водню, гідроксид радикал та інші, які часто об'єднують у групу «активні форми кисню (АФК)» [255, 256].

Однак, це до певного моменту не є проблемою, тому що існує ефективна система антиоксидантного клітинного захисту, яка включає ендогенні антиоксиданти (білірубін; тіоли, наприклад, глутатіон, ліпоева кислота, N-ацетил цистеїн; NAD(P)H; убихінон; сечова кислота), ферменти (мідь/цинк та марганць залежні супероксиддисмутази, залежна від заліза каталаза, селенозалежна пероксидаза), дієтичні антиоксиданти (вітамін С, вітамін Е, бета-каротин та інші каротиноїди та оксикаротиноїди наприклад, лікопен та лютеїн, поліфеноли, наприклад, флавоноїди, флаволи, флавоноли та проантоціанідини) та білки, що зв'язують метал (альбумін, церулоплазмін, металотіонеїн, феритин, міоглобін та трансферин) [257].

Незважаючи на велику кількість експериментальних досліджень, більшість препаратів у клінічній практиці не дали очікуваного результату. Тому

фармакологічні засоби метаболічної корекції станів, зумовлених оксидативним стресом, необхідно інтенсивно розробляти. Останнім часом все більшу увагу привертають синтетичні препарати з властивостями антиоксидантів. Синтез нових речовин має відбуватись за алгоритмом, що, насамперед, враховував би *in silico* розрахунки предикторів біодоступності та токсичності майбутньої сполуки, що є підставою для синтезу та вивчення антиоксидантної дії *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження антиоксидантних властивостей похідних 3-бензил-8-пропілксантину проводилось за допомогою таких методів *in vitro*: пригнічення окислювальної модифікації білків, ініціювання перекисного окислення ліпідів та інгібування NO•радикалу.

4.1.2.1 Дослідження антиоксидантної активності по інгібуванню окислювальної модифікації білка (ОМБ). Для виявлення глибини патологічного процесу та ступеню розвитку оксидативного стресу в клітинах визначають окислені амінокислотні залишки білків, які утворюються при ініціації вільнорадикального окислення реактивом Фентона *in vitro*, за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ).

Ініціація окислювальної модифікації білка здійснюється в гомогенаті серця нелінійних білих щурів за допомогою Реактива Фентона [258]. До 250 мг гомогенату тканини додавали 7 мл 0,5 М фосфатного буфера (температура розведення 5 °С) і центрифугували при 11 000 g протягом 30 хвилин (при 10 °С). До 0,1 мл підготовленого супернатанту додавали 0,1 мл досліджуваних сполук (у концентраціях 10^{-3} , 10^{-5} або 10^{-7} моль/л, що відповідає концентрації найбільш поширених внутрішньоклітинних метаболітів [259]), 0,1 мл 2,8 % розчину ферум (II) сульфату, 0,1 мл 4 % розчину перекису водню та інкубували при 37 °С протягом 2 годин. Потім додавали 0,1 мл 20 % трихлороцтової кислоти і центрифугували протягом 30 хвилин при 3000 об/хв (15 °С). До розчину, який залишився після центрифугування, додавали 1 мл 2,2 % розчину 2,4-динітрофенілгідразину (приготовленого в 7 % розчині соляної кислоти), інкубували протягом 1 години при 37 °С і центрифугували протягом 10 хвилин

при 3000 об/хв. Осад промивали 3 мл етилацетату. Після висихання додавали 3 мл 8 М розчину сечовини і 1 мл 2 М розчину соляної кислоти. Після цього виміряли оптичну щільність отриманого розчину спектрофотометрично при 274 та 363 нм (контрольний розчин – 0,5 М фосфатний буфер). В якості еталону порівняння використовують емоксипін [260]. Визначають відповідно альдегідфенілгідрозони (АФГ) та кетонфенілгідрозони (КФГ), які характеризують у випадку спонтанної ОМБ ступінь окисної деструкції білкової молекули, а при індукованій ОМБ свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

Результати були перераховані для загального білка і отримано значення в одиницях на грам білка [261]. Результати наведені дод. В, табл. В.3 та В.4. Антиоксидантну активність (АОА) обчислювали наступним рівнянням:

$$АОА = \frac{E_d - E_k}{E_k} \cdot 100\%,$$

де E_d – екстинція дослідної проби;

E_k – екстинція контрольної проби.

Згідно з даних, наведених в табл. В.2 та В.3 (додаток В), більшість з 48 сполук, які досліджувалися, за силою АОА по інгібуванню окислювальної модифікації білку наближаються або перевищують еталон порівняння – емоксипін. За результатами експерименту також було встановлено, що антиоксидантні властивості сполук більшою мірою залежать від структури та природи замісників в положенні 7, а для усіх солей – від характеру катіону.

Вихідна сполука 3-бензил-8-пропілксантин (**2.3**) також показала виражену антиоксидантну активність, яка перевищувала АОА референс-препарату – емоксипіну на 47,27 %.

3-Бензил-8-пропілксантиніди-7 (**2.4**; **2.8**; **2.14-2.16**) при концентрації 10^{-3} моль/л були більш активнішими, ніж референсний препарат (додаток В, табл. В.2 та В.3). При концентраціях 10^{-5} моль/л та 10^{-7} моль/л ці сполуки виявляли АОА вищу, ніж активність емоксипіну. Найбільш активними сполуками серед цієї

групи були натрій 3-бензил-8-пропілксантин-7-ід (сполука 2.4) та піперазин 3-бензил-8-пропілксантин-7-ід (сполука 2.14).

Введення в положення 7 залишку ацетатної кислоти (сполука **2.27**) приводило до незначного посилення антиоксидантної дії в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином.

Група солей 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.31; 2.32; 2.34-2.43; 2.45-2.47**) була менш активною в порівнянні з групою ксантинідів-7, за виключенням сполуки **2.45** (L-аргініну 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетат), яка у всіх концентраціях перевищувала еталон порівняння (при визначенні АФГ в концентрації 10^{-3} моль/л на 54,34 %, в концентрації 10^{-5} моль/л на 53,45 %, – 10^{-7} моль/л на 64,70 % відповідно. При визначенні КФГ перевищення становило: в концентрації 10^{-3} моль/л на 34,33 %, в концентрації 10^{-5} моль/л на 32,56 %, – 10^{-7} моль/л на 61,01 %). АОА решти солей при визначенні АФГ коливалась у межах 5,11 % – 56,38 % при концентрації 10^{-3} моль/л, 5,58 % – 60,06 % при концентрації 10^{-5} моль/л, і 25,69 % – 65,86 % при концентрації 10^{-7} моль/л (результати емоксипіну були 34,50 %, 23,00 % та 18,00 % при відповідних концентраціях). При визначенні КФГ, АОА сполук (**2.4-2.9; 2.12-2.16; 2.31; 2.32; 2.34-2.43; 2.46; 2.47**) становив у межах 31,73 % – 78,24 %, 35,82 % – 72,25 % та 48,38 % – 75,65 % у відповідних концентраціях (результати емоксипіну: 35,40 %, 21,80 %, 12,50 %). Група бензиламонієвих солей (**2.37-2.39**) була однією з найбільш активних. Їх активність зростала зі зниженням концентрації і була максимальною у концентрації 10^{-7} моль/л (50,86 % – 65,86 % при визначенні АФГ, 69,77 % – 75,65 % при визначенні КФГ). Так, 1-гідроксietиламіну 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетат (**2.43**) показав, що навіть при мінімальній концентрації його активність перевищувала активність препарату порівняння. Найвищу активність серед усіх сполук показала сполука **2.45**, що свідчить про позитивний вплив на антиоксидантні властивості L-аргініну в якості катіону.

Естери 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.29; 2.48; 2.50; 2.52-2.55**) показали стабільно високий рівень антиоксидантної активності і значно перевищували результати АОА емоксипіну, як за впливом на рівень АФГ так і

КФГ. Найсуттєвіше інгібування АФГ показав пропеновий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.54**) в концентраціях 10^{-3} та 10^{-7} моль/л на 54,12 % та 66,07 % відповідно, що було вище за емоксипін, а також інгібування КФГ – в концентрації 10^{-7} моль/л, що становило на 61,45 % більше за еталон.

Введення у карбоксильну групу в положенні 7 ксантинового біциклу амідного залишку (сполука **2.28**) незначним чином знижувало антиоксидантну активність, як в порівнянні з кислотою (**2.27**) (-7,31 % в концентрації 10^{-3} моль/л) так і порівняно з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином (**2.3**) (-2,24 % в концентрації 10^{-3} моль/л). Амідні 4-фторбензиламіну та морфоліну (**2.60** та **2.62**) значною мірою поступалися рівнем антиоксидантної дії як кислоті (**2.27**), так і амідну (**2.28**), а морфолід **2.62** не перевищив результат емоксипіну.

Гідразид **2.65** проявив помірну АОА, але його результати виявились неконкурентоспроможними відносно референс-препарату (-14,47 %; +23,22 %; +29,72 % при визначенні АФГ у відповідних концентраціях та -10,11 %; -9,00 %; +4,26 % при визначенні КФГ).

Надбудова піразольного циклу у складі замісника в 7 положенні (сполука **3.1**) призвела до значного зниження антиоксидантних властивостей в порівнянні як з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином **2.3**, так і з еталонним препаратом.

Іліденопохідні гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.26**; **3.27**) показали значно нижчий рівень активності, ніж вихідна сполука **2.3**, оскільки перевищили показники емоксипіну лише в концентраціях 10^{-5} та 10^{-7} моль/л.

Заміна гідразидної групи у бічному ланцюзі ксантинної молекули на N-етилгідразинокрботіоамідну (**3.39**) привела до значного посилення АОА в усіх концентраціях, як по відношенню до АФГ (+64,09 %; +21,68 %; +27,81 % порівняно з гідразидом **2.65**), так і до КФГ (+43,82 %; +35,90 %; +43,25 % у відповідних концентраціях).

Поєднання в одній молекулі ксантинового та тріазольного фрагментів (**3.41-3.44**) зменшило АОА порівняно з N-етилгідразинокрботіоамідом **3.39** в усіх концентраціях. Виключенням стала сполука **3.42**, яка в концентрації 10^{-3} моль/л

показала прооксидантні властивості (-23,30 % для АФГ та -19,63 % для КФГ), а в концентрації

10^{-7} моль/л – потужну антиоксидантну активність (98,18 % для АФГ та 97,52 % для КФГ).

Наявність тiazолідинового фрагменту в положенні 7 (**3.46**) призвела до появи прооксидантної дії в концентрації 10^{-3} моль/л (-5,24% для АФГ та -6,19% для КФГ), помірної антиоксидантної дії в концентраціях 10^{-5} та 10^{-7} моль/л (54,04 %; 59,97 % для АФГ та 30,85 %; 29,29 % для КФГ, відповідно).

4.1.2.2. Дослідження антиоксидантної активності шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпопереокиснення Суспензія яєчних ліпопротеїнів була використана як субстрат. Їого готували гомогенізацією яєчного жовтка на фосфатному буфері (рН = 7,4). Досліджувані сполуки у концентраціях: 10^{-3} , 10^{-5} або 10^{-7} моль/л додавали до суспензії. Реакцію окислення вільних радикалів ініціювали додаванням 0,025 М розчину $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ з наступною інкубацією отриманої суміші при 37 °С протягом 60 хвилин. Реакцію зупиняли додаванням 50 % розчину трихлороцтової кислоти з динатрієвим ЕДТА. Після центрифугування (30 хвилин, 3000 об/хв) супернатант додавали до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК). Потім суміш нагрівали на водяній бані протягом 60 хвилин. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК екстрагували додаванням бутан-1-ола. Модель перекисного окислення ліпідів показує інтенсивність процесів окислення вільних радикалів. Концентрація малонового діальдегіду була оцінена спектроскопічним вимірюванням поглинання зразка при 532 нм. В якості еталонного препарату був використаний Дибунол [262]. АОА розраховують за формулою 4.1. Результати наведені в дод. В в табл. В.4.

При визначенні АОА на даній моделі було перевірено 63 сполуки. Як показало дослідження, більшість синтезованих речовин на моделі неферментативного ініціювання ліпопереокиснення, що викликано солями

феруму (II), проявляють антиоксиданту активність, що наближається до еталону порівняння дибунулу або перевершує його.

Показники АОА вихідного 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** значною мірою перевищили результати референс-препарату (в концентрації 10^{-3} моль/л на 56,37 %, в концентрації 10^{-5} моль/л на 25,59 %, – 10^{-7} моль/л на 27,69 % відповідно). У групі ксантинідів (**2.4-2.9; 2.12-2.16**) показник антиоксидантної активності коливався у межах 39,79 % – 73,47 % при концентрації 10^{-3} моль/л, 46,68 % – 67,64 % при концентрації 10^{-5} моль/л, і 37,40 % – 70,29 % при концентрації 10^{-7} моль/л (результати дибунулу були 13,39 %, 27,17 % та 21,65 % при відповідних концентраціях). Найбільш активною сполукою була піперазинова сіль **2.14**, АОА якої на 60,08 % перевищує активність дибунулу (при концентрації 10^{-3} моль / л), 26,67 % (при концентрації 10^{-5} моль / л), і 33,52 % (при концентрації 10^{-7} моль / л) Використання катіонів амонію в більшості випадків позитивно впливає на зниження вмісту МДА. Ця лінія змін корелює з відомим ліотропним рядом Хофмейстера [263; 264]. Введення до структури молекули залишку ацетатної кислоти (сполука **2.27**) незначною мірою знижувало антиоксидантну дію, порівняно з вихідною молекулою **2.3** (-7,69 % при 10^{-3} моль / л; +14,32 % при 10^{-5} моль / л та -0,27 % при 10^{-7} моль / л).

Модифікація карбоксильної групи за рахунок реакції естерифікації (сполуки **2.30; 2.48; 2.50; 2.52-2.55**) у більшості випадків погіршила антиоксидантні властивості речовин, виключенням став пропіловий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **2.30**, який у концентрації 10^{-3} моль/л показав дуже суттєвий приріст АОА (+24,14 % відносно кислоти **2.27** та +72,82 % відносно еталону).

Дослідження активності 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатів (**2.31;3.32;3.34-2.47**) показало різноманітний рівень антиоксидантної дії, проте всі ці сполуки перевищили еталон порівняння, найактивнішими виявились солі **2.45** в усіх концентраціях (+59,55 % при 10^{-3} моль/л; +49,75 % при 10^{-5} моль/л; +44,40 % при 10^{-7} моль/л), **2.46** в концентрації 10^{-3} моль/л (+60,88 %) та **2.38** в концентрації 10^{-5} моль/л (+63,28 %).

Заміна карбоксильної групи на амідну (сполука **2.28**) незначним чином збільшувала антиоксидантну активність, в порівнянні з кислотою **2.27** лише в концентрації 10^{-3} моль/л; (+1,59 %), проте так і не перевищила показник вихідного 3-бензил-8-пропілксантину **2.3** у тій же концентрації (-6,10 %). Амідні 4-фторбензиламіну та морфоліну (**2.60** та **2.62**) показали суттєве падіння АОА порівняно з амідом **2.28**, а сполука **2.60** в концентрації 10^{-3} моль/л проявила прооксидантну дію (-26,12 % порівняно з еталоном).

Гідразид **2.65** перевищив результати дибунола, проте його показники виявились нижчими ніж у вихідної сполуки **2.3** у концентраціях 10^{-3} та 10^{-5} моль/л (-25,73 % та -2,13 % відповідно) та несуттєво вищими при концентрації 10^{-7} моль/л (+9,02 %).

Іліденопохідні гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.4**; **3.8-3.12**; **3.16**; **3.19-3.24**; **3.26**; **3.27**) показали достатньо високий рівень антиоксидантної дії, перевищивши як референс - препарат, так і гідразид **2.65**. Найактивнішими серед гідразонів виявились сполуки **3.9** (+52,92 % при 10^{-3} моль/л; +34,63 % при 10^{-5} моль/л; + 25,30 % при 10^{-7} моль/л порівняно з еталоном) та **3.24** (+54,25 % при 10^{-3} моль/л; + 35,16 % при 10^{-5} моль/л; + 24,50 % при 10^{-7} моль/л порівняно з еталоном), проте вони не можуть скласти конкуренції найактивнішим солям 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.38**; **2.45**; **2.46**);).

Комбінація ксантину з піразолом не вплинула на рівень антиоксидантних властивостей і сполука **3.1** в концентрації 10^{-3} моль/л не перевищила активність еталонного препарату (-9,15 %).

Введення у 7 положення молекули ксантину замісника, що має гідразинокарботіоамідну або N-етил(феніл)гідразинокарботіоамідну функцію (**3.37**; **3.39**; **3.40**) привело до появи помірно високого рівня АОА активності, що перевищило показники дибунола (42,18-59,42 % при 10^{-3} моль/л; 48,81-61,01 % при 10^{-5} моль/л та 34,22-44,30 % при 10^{-7} моль/л показники еталону у відповідних концентраціях – 13,39 %; 27,17 %; 21,65 %), але цей рівень не був вищий за найактивніші гідразони **3.9** та **3.24**.

Використання в якості замісника ксантинової молекули похідних триазольного або тiazолідинового циклу (**3.41-3.44; 3.46**) не показало суттєвого прояву антиоксидантних властивостей та лише одна сполука **3.43** з цього ряду несуттєво перевищила еталон порівняння в усіх концентраціях (+18,71 % при 10^{-3} моль/л; +11,29 % при 10^{-5} моль/л та +22,12 % при 10^{-7} моль/л).

4.1.2.3 Дослідження антиоксидантної активності за інгібуванням NO^\bullet -радикалу. NO^\bullet -радикал є прооксидантом другого порядку і за його накопиченням можна оцінювати рівень оксидативного стресу. Тому доцільним при вивченні антиоксидантної активності є дослідження впливу синтезованих сполук на рівень цього прооксиданту.

Фотоіндукція натрій нітропрусиду супроводжується накопиченням NO^\bullet -радикалу, що оцінюють за швидкістю окиснення аскорбату, вимірюючи оптичну щільність проби при 265 нм. Екстемпорально готують 0,08 % розчин аскорбінової кислоти та 0,6 % розчину натрій нітропрусиду.

До 0,01 мл розчину натрій нітропрусиду додають 0,01 мл розчину аскорбінової кислоти, 0,1 мл розчину речовин, що досліджуються в концентраціях 10^{-3} – 10^{-7} моль/л та 3 мл дистильованої води. Після перемішування реакцію запускають імерсією від джерела світла потужністю 300 Вт з $\lambda = 425$ нм протягом 30 хв (в кюветі 10 мм). АОА оцінюють за збереженням концентрації аскорбінової кислоти, яку визначають при довжині хвилі 265 нм. [261]

АОА розраховують за формулою 4.2:

$$\text{АОА} = \frac{E_d - E_k}{E_k} \cdot 100\%,$$

де E_d – екстинція дослідної проби;

E_k – екстинція контрольної проби.

Як показали результати досліджень, наведених в табл. В.5 (додаток В), АОА 36 синтезованих сполук залежить більшою мірою від концентрації речовин. Так, найвищий показник активності, що значно перевищує ефект еталонного препарату, проявляється в найбільшій концентрації. Зменшення концентрації до

10^{-5} моль/л призводить до падіння активності. В концентрації 10^{-7} моль/л антиоксидантні властивості сполук тільки послаблюються, а інколи проявляється прооксидантна дія.

Слід зазначити, що в концентрації 10^{-3} моль/л всі сполуки показали виражену антиоксидантну активність та суттєво перевищили показники референт - препарату, виключенням стала сполука **3.1** в якій поєднано ксантинову та піразольну гетероциклічні системи. АОА сполуки **3.1** перевищують результат еталону лише в концентрації 10^{-7} моль/л (17,15 %), а в концентрації 10^{-5} моль/л сполука **3.1** проявила прооксидантну дію (-0,88 %), в концентрації 10^{-3} моль/л (21,75 %); результати референт - препарату у відповідних концентраціях (11,59 %, 18,18 % та 23,86 %).

Естери 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.30**; **2.48**; **2.52-2.55**) показали приріст АОА при зменшенні концентрації. Так, ноніловий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.50**), як і більшість сполук цього ряду показав найкращі результати в найбільшій концентрації (+139,18 % при 10^{-3} моль/л; +138,14 % при 10^{-5} моль/л та +126,61 % при 10^{-7} моль/л порівняно з еталоном).

Вихідний 3-бензил-8-пропілксантин **2.3** проявив високі показники антиоксидантної дії у порівнянні з N-АЦЦ в усіх концентраціях (+94,18 % при 10^{-3} моль/л; +77,66 % при 10^{-5} моль/л та +100,88 % при 10^{-7} моль/л). Введення у 7 положення ксантину ацетильного залишку привело до майже суттєвого збільшення активності порівняно зі сполукою **2.3** (+89,12 % при 10^{-3} моль/л; +72,77 % при 10^{-5} моль/л та +40,67 % при 10^{-7} моль/л). Заміна карбоксильного гідроксилу на амідну групу (сполука **2.28**) незначним чином покращила результати АОА в порівнянні з кислотою **2.27** (+1,77 % при 10^{-3} моль/л; +24,94 % при 10^{-5} моль/л та +36,96 % при 10^{-7} моль/л). Амідні 4-фторбензиламіну та морфоліну (**2.60** та **2.62**) показали дуже різні результати активності порівняно з амідом **2.28**. Так сполука **2.60** проявила значне підвищення антиоксидантної дії в концентрації 10^{-3} моль/л (+217,7 % порівняно з N-АЦЦ), а в концентрації 10^{-7} моль/л прооксидантні властивості (-17,43% порівняно з N-АЦЦ). Натомість

сполука **2.62** показала різке зниження антиоксидантної активності в усіх концентраціях.

L-аргінінова сіль 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти **2.45** продемонструвала найкращий з показників серед усіх досліджених сполук (+228,75 % в концентрації 10^{-3} моль/л; +136,20 % в концентрації 10^{-5} моль/л; +63,21 % в концентрації 10^{-7} моль/л; порівняно з N-АЦЦ).

АОА гідразиду **2.65** незначно перевищила результати еталону лише в концентрації 10^{-3} моль/л (+10,36 %), проте показники гідразиду **2.65** виявились набагато нижчими, ніж у вихідної сполуки **2.3** в тій же концентрації (-83,82 %). Отримані іліденопохідні гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.4**; **3.8-3.12**; **3.16**; **3.19-3.24**;) показали достатньо високий рівень антиоксидантної активності, перевищивши як референс - препарат, так і гідразид **2.65**. Найактивнішими серед гідразонів виявились сполуки **3.9** (+164,09 % при 10^{-3} моль/л; +137,79 % при 10^{-5} моль/л та +105,92 % при 10^{-7} моль/л порівняно з N-АЦЦ) та **3.20** (+156,75 % при 10^{-3} моль/л; +118,34 % при 10^{-5} моль/л та +100,35 % при 10^{-7} моль/л порівняно з N-АЦЦ), проте вони не можуть скласти конкуренції як кислоті **2.27** так і її солі **2.45** в концентрації 10^{-3} моль/л.

Введення до складу замісника у 7 положенні молекули ксантину гідразинокарботіоамідної та N-етил(феніл)гідразинокарботіоамідної функції (**3.37**; **3.39**; **3.40**) привело до появи помірно високого рівня антиоксидантної активності, що перевищила показники N-АЦЦ. В усіх концентраціях дуже гарно проявила себе сполука **3.39**, яка показала результати на порядок вищі за еталон (+210,45 % при 10^{-3} моль/л; +208,96 % при 10^{-5} моль/л та +212,28 % при 10^{-7} моль/л).

Поєднання в одній молекулі ксантинового та тріазольного фрагментів (**3.41-3.44**) приводило до прояву антиоксидантної активності в концентрації 10^{-3} моль/л, (+107,00 % - +201,96 % порівняно з еталоном), а в концентрації 10^{-7} моль/л всі сполуки показали досить низьку антиоксидантну дію (-3,9 % - +14,76 % порівняно з N-АЦЦ).

Використання в якості замісника ксантинової молекули похідного тiazолідинового циклу **3.46** приводило до збільшення АОА порівняно з референс-препаратом в концентрації 10^{-3} моль/л (+190,38 %), в інших концентраціях речовина не може конкурувати з N-АЦЦ (+24,7 % при 10^{-5} моль/л та + 3,71 % при 10^{-7} моль/л).

4.2 Дослідження біологічної активності синтезованих сполук *in vivo*

4.2.1 Визначення гострої токсичності. Дослідження токсичності новосинтезованих сполук є обов'язковим етапом первинного фармакологічного скринінгу.

Вивчення гострої токсичності сполук **2.3, 2.6, 2.13, 2.14, 2.16, 2.19, 2.23, 2.27, 2.29, 2.30, 2.40, 2.41, 2.45, 2.48, 2.49, 2.55, 2.65, 3.1, 3.6, 3.10, 3.15, 3.17, 3.18, 3.19, 3.23, 3.39, 3.40, 3.41, 3.42**, проводили з використанням табличного експрес-методу Прозоровського В. Б. [265]. Експеримент проводили на білих безпородних щурах вагою 130-170 г, використовуючи по дві тварини для дослідження 1 дози сполуки (всього чотири дози для кожної речовини). Тварин попередньо зважували, маркували за допомогою розчину фуксину та брильянтового зеленого і оцінювали *habitus animalis*. Досліджувані похідні ксантину вводили внутрішньочеревинно в дозах, що розміщені за логарифмічною шкалою [265], а LD₅₀ та їх середньоквадратичне відхилення визначали з використанням таблиці [265]. Результати проведених дослідів наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Гостра токсичність синтезованих сполук

№ сполуки	LD ₅₀ , мг/кг	№ сполуки	LD ₅₀ , мг/кг	№ сполуки	LD ₅₀ , мг/кг
1	2	3	4	5	6
2.3	363 ± 117	2.40	432 ± 85	3.15	1332 ± 224
2.6	531 ± 90	2.41	421 ± 72	3.17	969 ± 153

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
2.13	363 ± 117	2.45	525 ± 51	3.18	1047 ± 102
2.14	382 ± 82	2.48	2660 ± 450	3.19	1100 ± 214
2.16	458 ± 146	2.49	1420 ± 110	3.23	977 ± 92
2.19	790 ± 137	2.55	2890 ± 920	3.39	1520 ± 350
2.23	898 ± 71	2.65	1320 ± 130	3.40	1420 ± 110
2.27	1570 ± 270	3.1	969 ± 153	3.41	1047 ± 102
2.29	1680 ± 290	3.6	1060 ± 179	3.42	1210 ± 260
2.30	1980 ± 350	3.10	1320 ± 130		

Як видно з даних табл. 4.1, була вивчена гостра токсичність 29 сполук, з яких 13 відносяться до IV класу, а 16 – до V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова [266], оскільки їх LD₅₀ знаходились в межах 363 - 2890 мг/кг.

Найтоксичнішими виявилися вихідний 3-бензил-8-пропілксантин **2.3** та його ксантиніди (**2.6**; **2.13**; **2.14**; **2.16**), однак, слід зазначити, що наявність катіона дещо знижує показники токсичності.

Отримані 7-алкіл похідні 3-бензил-8-пропілксантину були менш токсичними, ніж вихідна сполука **2.3**, проте вони також відносяться до IV класу токсичності.

Введення до положення 7 ксантинової молекули залишку ацетатної кислоти (сполука **2.27**) знижувало токсичну дію речовини, але отримання солей (**2.40**; **2.41**; **2.45**) призводило до зменшення цифрових значень LD₅₀.

Заміна карбоксильної групи сполуки **2.27** на естерну (сполуки **2.29**; **2.30**; **2.48**; **2.49**; **2.55**) привела до незначного послаблення токсичного ефекту, майже у всіх випадках і серед цього класу сполук були виявлені малотоксичні сполуки, такі як бензиловий (**2.55**) та бутиловий (**2.48**) естери 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.

Наявність в структурі молекули (**2.65**) гідразидної групи дещо погіршила показники токсичності у порівнянні з вихідною 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатною кислотою **2.27**, але клас токсичності не змінився.

Іліденопохідні гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.6; 3.10; 3.17-3.19; 3.23**) показали дещо вищий рівень токсичності у порівнянні з вихідною молекулою **2.65**, та лише дві сполуки **3.17** та **3.23** за показниками можна віднести до IV класу токсичності.

Як N-заміщені похідні гідразинокарботіоамідів (**3.39** та **3.40**), так і сполуки, що мали в бічному ланцюзі гетероциклічні замісники (**3.1; 3.41; 3.42**), проявили досить низький рівень токсичності.

4.2.2 Дослідження гіпоглікемічної активності. На сьогоднішній день поширеність метаболічного синдрому (МС) є актуальною проблемою серед дорослого населення розвинених країн [267]. Загалом, МС асоціюється із збільшенням повсякденного споживання калорій, малорухливим способом життя, який ґрунтується на покращенні доступу до якісної їжі та прогресу технології, в якій людина займається на інтелектуальних рівнях управління [268].

На жаль, за даними ВООЗ [269], у постіндустріальних країнах частота МС становить 10–20 % серед осіб 30-ти років і старшого населення, у США – 34 % (44 % для тих, хто старше 50 років). Крім того, опитування Американської асоціації діабету показує, що на сьогодні «синдром X» (МС) демонструє швидке зростання серед підлітків та осіб молодого віку [270].

Метаболічний синдром включає в себе так званий «смертельний» квартет – артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія та аліментарне ожиріння [271]. Неприємна особливість поєднання цих захворювань полягає в тому, що кожне з них підсилює прогресування інших, тобто утворюється порочне коло.

Тому, пошук лікарських засобів, які б впливали на окремі ланки МС – поліпшення метаболізму вуглеводів та ліпідів, зниження артеріального тиску, може бути корисним у лікуванні цієї «хвороби цивілізації».

Оскільки, цукровий діабет 2 типу входить до переліку патологій метаболічного синдрому є досить актуальним пошук засобів, які б давали змогу полегшити протікання захворювання. В цьому аспекті значний інтерес привертають похідні такої природної гетероциклічної системи, як ксантин.

Для вивчення гіпоглікемічної активності за результатами PASS розрахунків було відібрано 7 сполук.

Дослідження було узгоджено з внутрішньою комісією Запорізького державного медичного університету з біоетики (ЗДМУ Акт № 1 від 01.01.2019 р.).

Експерименти з тваринами проводили у Науково-медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету, сертифікованому ДКЗ МОЗ України (довідка № 039/14). Під час експерименту тварин утримували у віварії при температурі 20 – 22 ° С та вологості 50 % у добре провітрюваному приміщенні в умовах природного циклу темно / світла із вільним доступом до їжі та води.

Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до вимог GLP, рекомендацій «Директиви Європейського Союзу 2010/63 / ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» [248].

Гіпоглікемічну активність (*in vivo*) досліджували пероральним тестом на толерантність до глюкози [272], який моделювали навантаженням тварин у дозі 2 г/кг маси тіла. У дослідженні використовували нелінійних білих щурів вагою 128 – 163 г, поділених на 10 груп по 7 щурів у кожній: 1 - неушкоджені; 2 – контроль глікемії без лікування; 3–9 - із застосуванням досліджуваних похідних ксантину; 10 – із терапією глібенкламідом (5 мг / кг). Зразок крові беруть із стегнової вени через 30 хвилин. Рівень глюкози вимірювали глюкозооксидазним методом.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що досліджувані похідні ксантину різним чином впливали на рівень глюкози в крові щурів. Дані табл. В.6 (додаток В) ілюструють, що при введенні до структури замісника у ксантиновому біциклі ароматичного ядра підвищуються показники гіпоглікемічної активності (3.47 та 3.40), але наявність гетероциклічного замісника призводить до появи гіперглікемічної дії (3.45 та 3.48). Найбільш активним виявився

N-фенілгідразинокарботіоамід 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.40**), який перевищив показник глібенкламіду.

Загальновідомим механізмом гіпоглікемічної дії є підвищення секреції інсуліну. Відомо, що інгібування ферменту дипептидилпептидази 4 (DPP 4) [273] приводить до накопичення інкретинів – глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [274] та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (GIP) [275], які стимулюють вивільнення інсуліну та інгібують секрецію глюкагону. На відміну від найбільш часто використовуваних препаратів, таких як інсулін та сульфонілсечовина, терапія, направлена на GLP-1, пов'язана як з втратою ваги, так і супроводжується меншим ризиком патологічної гіпоглікемії, важливих факторів для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Оскільки, відомо, що кортизол є потужним контрінсулярним гормоном [276], накопичення цього глюкокортикоїду призводить до посилення глюконеогенезу, пригнічення транспорту глюкози до клітин, десенсибілізації інсулінових рецепторів, стимуляції анаболічних шляхів та підвищення артеріального тиску. У біосинтезі цього кортикостероїдного гормону вирішальну роль відіграє фермент - 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD 11B1), пригнічення синтезу якого може поліпшити стрес, викликаний цим гормоном.

Пероксисомний активуючий проліферацію рецептор типу гамма (γ -PPAR) [277] є фактором транскрипції, що належить до надродини нуклеарних рецепторів, він бере участь в абсорбції та депонуванні жирних кислот, гомеостазі глюкози та має протизапальну дію. Синтетичні агоністи γ -PPAR можуть широко застосовуватися при лікуванні дисліпідемії, гіперглікемії та їх комбінації.

Тому, нами з метою виявлення ймовірного механізму дії були проведені докінгові дослідження найактивнішої сполуки (**3.40**) з переліченими молекулярними білковими мішенями. Для ферменту DPP-4 [278] була обчислена взаємодія з N-фенілтіосемікарбазидом 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл оцтової кислоти **3.40**. Класичним інгібуванням цього ферменту є ковалентна взаємодія з серином 630 (основний нуклеофіл, що бере участь у гідролазній реакції). Молекулярне стикування демонструє можливу взаємодію з утворенням водневого

зв'язку з треоніном 304 та гідрофобною взаємодією з фенілаланіном 208, що запобігає приєднанню відповідного субстрату до активного сайту нуклеофілу (рис 4.1).

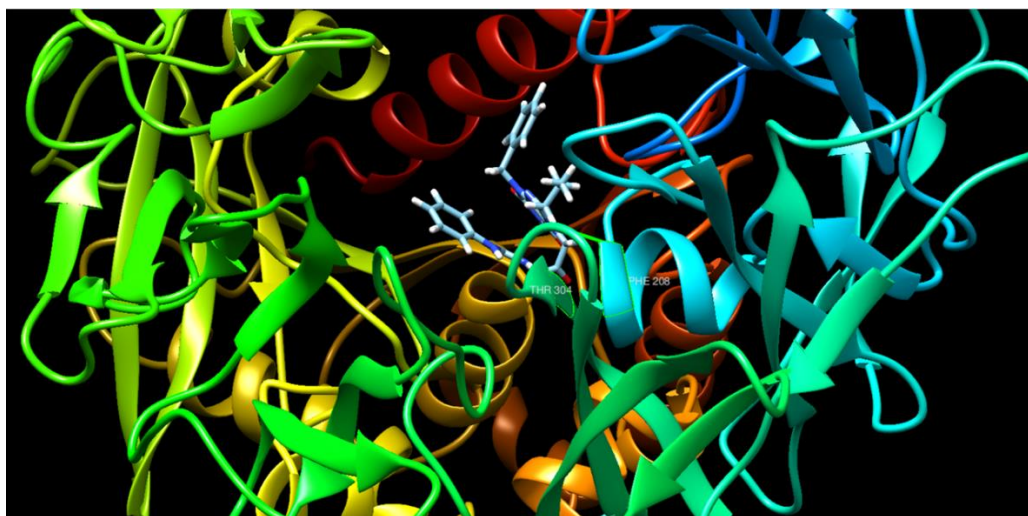


Рис. 4.1. Ензим – DPP-4, ліганд-інгібітор – N-фенілтіосемікарбазидом 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл оцтової кислоти **3.40**.

Проведений молекулярний докінг також виявив утворення трьох гідрофобних зв'язків між сполукою **3.40** та гліцином 47, ізолейцинами 46 та 218, що корелює з даними інгібування ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD 11B1) [279] (рис 4.2).

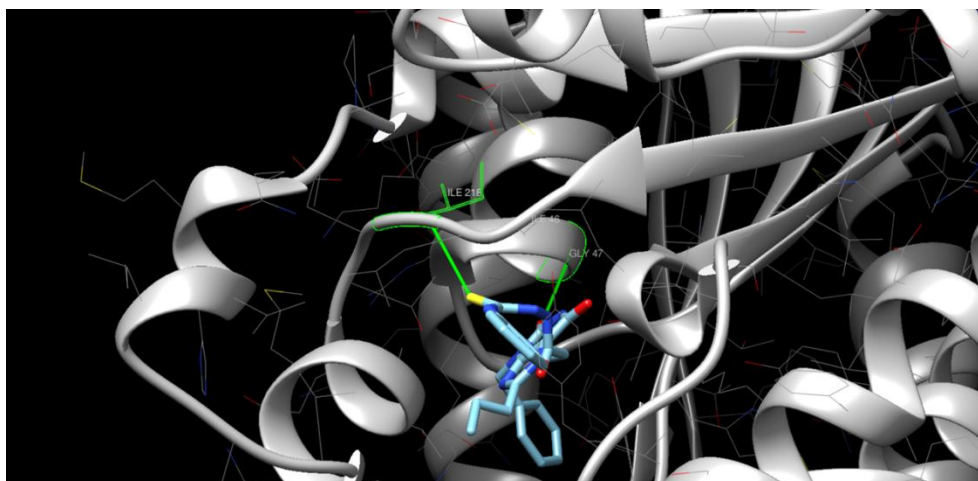


Рис. 4.2. Ензим – 11- β -HSD type1, ліганд-інгібітор – N-фенілтіосемікарбазидом 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл оцтової кислоти **3.40**.

Надалі [280] була продемонстрована можлива агоністична дія сполуки **3.40** на пероксисомний активуючий проліферацію рецептор типу гамма (γ -PPAR) за рахунок утворення водневих зв'язків з (рис 4.3).

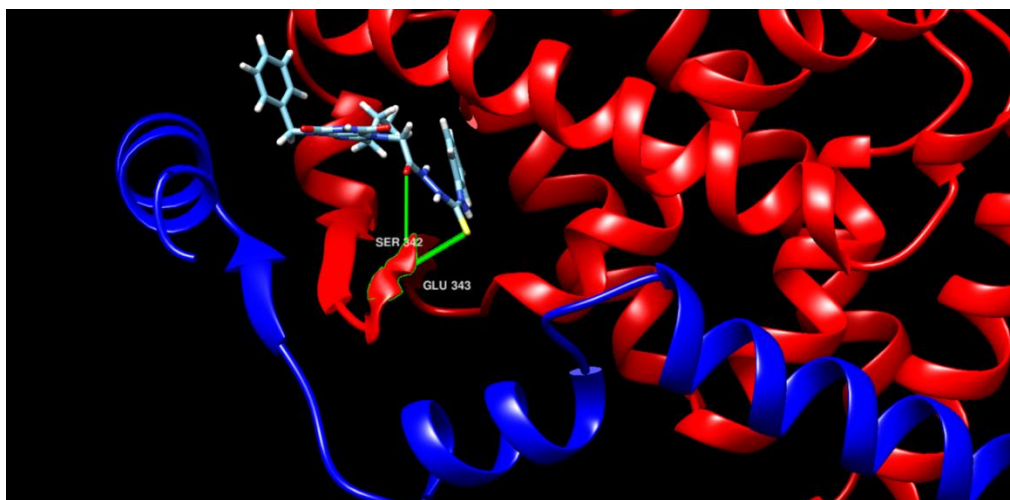


Рис. 4.3. Ядерний рецептор – γ PPAR, ліганд-інгібітор – N-фенілтіосемікарбазидом 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл оцтової кислоти **3.40**.

4.2.3 Дослідження діуретичної активності. За даними численних досліджень [281], сечогінні препарати відіграють важливу роль для лікування артеріальної гіпертензії, яка є невід'ємною складовою частиною згаданого вище метаболічного синдрому.

Результати PASS розрахунків дозволили відібрати 24 сполуки для *in vivo* дослідження діуретичної активності.

Дослідження діуретичної активності проводили на нелінійних щурах масою 135-288 г за методом Берхіна [282]. Для спостереження за діуретичною активністю використовували 7 щурів у кожній групі. При дослідженні водного діурезу щурів тримали на постійній дієті з вільним доступом до води. Перед водним навантаженням тварин тримали дві години без їжі та води. Згодом, тваринам вводили в шлунок за допомогою зонда досліджувані речовини у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали через кожні дві години протягом 4 годин. В якості еталонного препарату був використаний гідрохлоротіазид в дозі 25 мг/кг.

Тварин були отримані з розплідника Державного інституту фармакології та токсикології Національної медичної академії України.

Експерименти з тваринами проводили у Науково-медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету, сертифікованому ДКЗ МОЗ України (довідка № 039/14). Під час експерименту тварин утримували у віварії при температурі 20 – 22 ° С та вологості 50 % у добре провітрюваному приміщенні в умовах природного циклу темно / світла із вільним доступом до їжі та води.

Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до вимог GLP, рекомендацій «Директиви Європейського Союзу 2010/63 / ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» [248].

Як свідчать дані, наведені в таблиці В.7 (додаток В), діуретична дія всіх досліджених сполук певною мірою залежить від природи замісника у положенні 7 ксантинового біциклу. Так, наявність в 7-му положенні аралкільного замісника (сполука **2.25**) суттєво не впливала на діуретичний ефект сполуки, тобто результати не перевищували активність еталонного препарату. Натомість введення в аралкільний замісник метокси-групи (сполука **2.26**) значно підвищило показники діуретичної дії (133,1 % через 4 год. порівняно з контролем).

Найактивнішими сполуками виявилися аліловий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.54**) та гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**2.65**), які за показниками діуретичної дії перевищили еталон порівняння – гідрохлортіазид вдвічі.

Лінійка естерів (**2.30; 2.48-2.50**) показала стабільно високі результати сечогінної дії, за виключенням гексилового естеру **2.49**, який за своєю активністю дещо поступався еталонному препарату – гідрохлортіазиду. Таким чином можна зробити висновок, що наявність естерного угруповування в бічному ланцюзі має позитивний вплив на показники діуретичної активності похідних 3-бензил-8-пропілксантину.

Модифікація гідразиду **2.65** з утворенням іліденопохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти (**3.2-3.7; 3.12-3.16; 3.21-3.26**)

призвела до зниження діуретичної активності, а в деяких випадках до прояву антидіуретичної дії. Так сполука **3.16** *n*-диметил-амінобензіліденгідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти проявила антидіуретичну активність як через 2 так і через 4 години. Найактивнішим серед іліденпохідних став *n*-метилбензіліденгідразид **3.7** який за показниками діуретичної активності перевищив контроль після 4 год. – на 132,57 %.

Для багатьох природних та синтетичних ксантинів характерна сечогінна дія, що відповідно до літератури реалізується завдяки блокуванню рецепторів аденозину A_1 [63]. Тому, з метою обґрунтування ймовірного механізму дії, був проведений молекулярний докінг для гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл оцтовою кислоти з цією молекулярною мішенню, результати якого свідчать про наявність взаємодій між досліджуваною сполукою та фенілаланіном 1276, що блокує взаємодію A_1 -рецептора [283] з цільовим медіатором – аденозином (рис. 4.4).

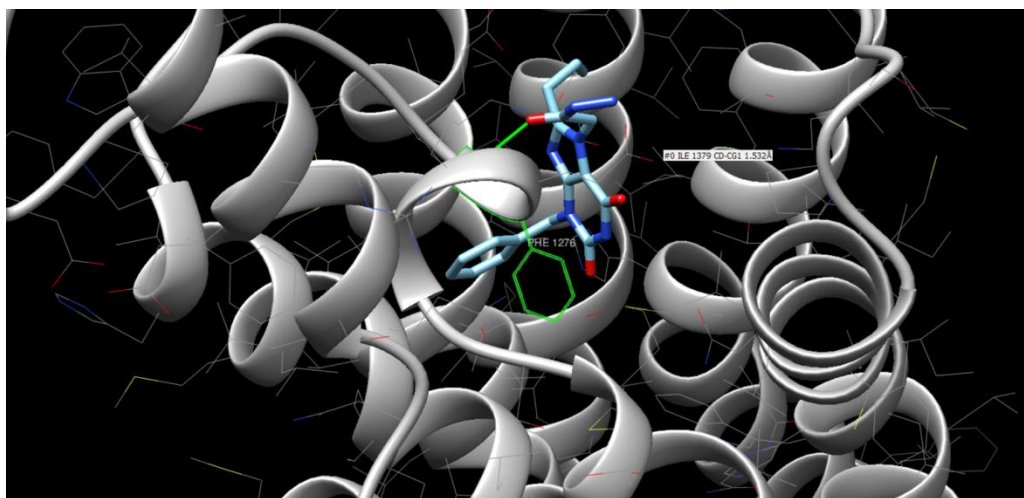


Рис. 4.4. Мембранний рецептор – A_1 , ліганд - гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти.

4.2.4 Дослідження актопротективної та кардіопротективної дії сполуки-лідера L-аргініну 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетату (2.45). Проблеми підвищення ефективності тренувально-змагального процесу спортсменів різної спеціалізації і кваліфікації в даний час набули особливої актуальності. Тренувальна та змагальна діяльність дає можливість здоровій

людині розвинути функціональні можливості організму в екстремальних умовах і, перш за все, при значних фізичних та психоемоційних навантаженнях. Під час багаторічного процесу спортивного вдосконалення відбувається специфічна адаптація організму, яка зводиться до морфо- функціональної і біохімічної перебудови практично у всіх біологічних системах організму людини відповідно до підвищеної функціональної активності і забезпечує адекватне виконання роботи організмом спортсменів в умовах різко зростаючої рухової активності. При цьому, для сучасного спорту характерно постійне зростання обсягу і інтенсивності тренувальних навантажень, коли людина часто проводить тренування на рівні, що значно перевищує її фізіологічні можливості і, відповідно, структура і функція органів і тканин зазнає істотних змін. Іноді функціональне навантаження зростає настільки, що організм спортсмена не в змозі забезпечити підвищений метаболічний запит і, як наслідок, слабшає енергетика м'язових скорочень і, відповідно, фізична працездатність знижується і відбувається пошкодження органу мішені – серця.

Значне підвищення фізичних навантажень може привести до дисбалансу між енергопостачанням міокарду і його метаболічними потребами, тобто до робочої гіпоксії. При ішемії змінюється біохімізм енергоутворення в кардіоміоцитах, порушуються обмінні процеси, знижується ефективність функціонування клітин, що, в свою чергу, призводить до зниження ефективності роботи серця в цілому. Прогресування ішемії при різкому збільшенні фізичних навантажень часто призводить до незворотнього пошкодження і загибелі клітин та утворення ділянок некрозу – розвитку інфаркту міокарда й смерті. До теперішнього часу в арсеналі сучасного лікаря немає засобів, що забезпечують кардіопротекцію на тлі підвищених фізичних навантажень і при цьому підвищують витривалість. Вимагають розробки підходи до раціональної метаболічної корекції робочої гіпоксії міокарда, що виникає в ході різкої зміни виду фізичних тренувань, підвищення фізичних навантажень. Тому корекції порушень метаболізму організму і міокарду, зокрема, пов'язаних з розширенням кордонів фізичних навантажень, а також розробка і створювання препаратів з

актопротективною кардіопротективною дією є найважливішим аспектом медицини.

В основі патологічних процесів, що розвиваються в міокарді при ішемії, в т. ч. викликаній надмірними фізичними навантаженнями, лежать метаболічні порушення. Ці зміни характеризуються прогресуючим зниженням рівня макроергічних фосфатів, накопиченням потенційно токсичних продуктів метаболізму, таких, як лактат, іони H^+ , вільні кисневі радикали, а також накопиченням іонів (натрію і кальцію), що призводить до морфологічного пошкодження і, врешті-решт, до загибелі клітини. В даний час є спроби використовувати метаболітотропні кардіопротектори – препарати, які здатні переривати або зменшувати каскад несприятливих метаболічних реакцій, викликаних ішемією і тих що надають захисну дію на міокард. В якості кардіопротектора з актопротективним ефектом застосовуються мілдронат, карнітин, триметазидин. Однак, ці препарати не завжди ефективні, мають ряд побічних ефектів, що обмежує їх застосування в спортивній медицині як засобів, що захищають орган-мішень серце при надмірних фізичних навантаженнях. У цьому плані інтерес представляють похідні ксантину. У 80-х рр. минулого сторіччя роботами Сейфулла Р.Д., Португалова С.Н., Дунаєва В.В., Тишкіна В.С., Гармаша С.Н., Кочергіної К.В., Беленічева І.Ф., Білая І.М. встановлена виражена актопротективна активність похідних ксантину.

Фармакологічні дослідження були виконані на достатній кількості експериментальних тварин, і всі маніпуляції були проведені згідно з положенням про використання тварин в біомедичних дослідах та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджені з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей» [248, 261, 284].

Досліди виконані на 80 щурах лінії Вістар масою 160-170 г., отриманих з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінку і

загальний стан), двічі на день тварин спостерігали в клітках (захворюваність і смертність). Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, які не відповідають критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Дослідних тварин утримували на однакових раціонах, в звичайних умовах віварію.

Модель гострої гіпоксії у щурів. Оцінку кардіопротективної і актопротективної дії сполуки **2.45** оцінювали в умовах гострої робочої гіпоксії у щурів при фізичному навантаженні на тредбані в анаеробному режимі. Тварин змушували бігти на тредбані до повного виснаження («відмови») при швидкості руху стрічки 50 м/хв і нахилі кута – 30°. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) в момент «відмови» від фізичного навантаження. Актопротективну активність оцінювали за часом бігу до «відмови». Кардіопротективну дію оцінювали вимірюванням як сегмента ST у ЕКГ, так і біохімічних маркерів ішемічного пошкодження міокарда. Сполуку **2.45** вводили внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг за 30 хв до експерименту, мілдронат – за такою ж схемою в дозі – 100 мг/кг. У цій серії експерименту було чотири групи тварин:

- 1) інтактні – без фізичного навантаження (10 щурів);
- 2) контрольні – з фізичним навантаженням без введення препаратів (10 щурів);
- 3) тварини з фізичним навантаженням, які одержували сполуку **2.45** (10 щурів);
- 4) тварини з фізичним навантаженням, які одержували мілдронат (10 щурів).

У роботі використовувався мілдронат – 10 % р-р для ін'єкцій в ампулах по 5 мл виробництва Grindex (Латвія).

Модель гострої гіпоксії на тлі коронароспазму у щурів. Також гостру робочу гіпоксію моделювали на тлі попереднього (за 30 хв) введення коронароспастичного агента - пітуїтрина, який вводили внутрішньочеревинно в

дозі 1 Од/кг (по 10 тварин в кожній групі) [285; 286]. У роботі використовувався пітуїтрин для ін'єкцій виробництва АВ «Endokrininiai» (Литва).

Кардіопротективну активність оцінювали по зниженню біохімічних маркерів ішемічного пошкодження міокарда.

Сполуку **2.45** вводили внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг за 30 хв до експерименту, мілдронат – за такою ж схемою в дозі – 100 мг/кг. У цій серії експерименту було чотири групи тварин:

- 1) інтактні – з фізичним навантаженням без введення пітуїтрину (10 щурів);
- 2) контрольні – з фізичним навантаженням на тлі введення пітуїтрину без введення препаратів (10 щурів);
- 3) тварини з фізичним навантаженням на тлі введення пітуїтрину, які одержували сполуку **2.45** (10 щурів);
- 4) тварини з фізичним навантаженням на тлі введення пітуїтрину, які одержували мілдронат (10 щурів).

У роботі використовувався мілдронат – 10 % р-р для ін'єкцій в ампулах по 5 мл виробництва Grindex (Латвія).

Через 6 годин після формування робочої гіпоксії тварини виводилися з експерименту під тіопентал натрієвим наркозом (40 мг/кг), у них бралася кров з черевної аорти і вилучалося серце для біохімічних досліджень. Серце промивали охолодженим 0,15 М КСІ (4 °С) 1:10. Відмите серце очищали від жиру, сполучної тканини, видаляли судини, з внутрішніх порожнин видаляли згустки крові і ще раз відмивали 0,15 М КСІ (4 °С) 1:10. Потім подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану і гомогенізували в 10-кратному обсязі середовища при (2 °С), що містить (в ммоль): сахарози – 250, трис-НСІ-буфера – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4) . При температурі (4 °С) методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли цитозольну і мітохондріальну фракції. Для очищення мітохондріальної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводилося центрифугування протягом 7 хвилин при 1000 g, а потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хвилин при 17000 g. Супернатант зливали і зберігали при -80°С. Безбілковий

екстракт отримували додаванням точної навіски гомогената тканини серця в хлорну кислоту (0,6) з наступною нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. Як біохімічний маркер ішемічного ушкодження міокарда в сироватці крові визначали кардіоспецифічний ізоензим креатинфосфокінази (МВ-КФК). Активність МВ-КФК визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i. Для оцінки інтенсивності вільно - радикального окислення (СРО) в міокарді визначали маркери окисної модифікації білка – альдегідфенілгідрозони і кетонфенілгідрозони, а також нітротирозин. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю СОД, ГПР. Стан вуглеводно - енергетичного обміну (продукція і транспорт енергії) визначали за рівнем найбільш значущих інтермедіатів – АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату. Визначення активності СОД проводили за методикою, описаною Чеварі зі співавторами із застосуванням феназинметансульфата і нітросинього тетразолія. Показники окисної модифікації білка в тканинах головного мозку визначалися за методом В. Halliwell по взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідрозином (2,4-ДНФГ) і утворенням АФГ і КФГ, що мають спектр поглинання при 274 нм 363 нм відповідно. Нітротирозин визначали в гомогенаті серця твердофазним імуносорбентним методом за набором фірми ELISA і виражали в нм/г тканини. Кількість малата визначали за методом Хохорста по зменшенню НАДН при 340 нм. Вміст пірувату визначали за методом Цоха-Ломпрехта по зменшенню НАДН при 340 нм. Вміст лактату визначали за методом Хохорста щодо підвищення НАДН при 340 нм. Аденілові нуклеотиди визначали методом тонкошарової хроматографії. Концентрацію білка оцінювали за методом Бредфорда. Результати дослідження розраховували із застосуванням стандартного статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., №АХХR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell 2003». Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Дані представлені у вигляді середнього значення. Достовірність відмінностей між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі. У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових

змінних використовували критерій U Mann-Whitney. Для порівняння незалежних змінних в більш ніж двох вибірках застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) при нормальному розподілі або критерій Kruskal-Wallis для розподілу, відмінного від нормального. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності $p < 0,05$ (95 %).

Моделювання гострої робочої гіпоксії призводило до ішемічного пошкодження міокарда – дефіциту енергії АТФ, підвищення лактату, зниження пірувату і малата, підвищенню МВ-КФК, підвищення маркерів окисної модифікації білка АФГ, КФГ і нітротирозину на тлі зниження активності антиоксидантного ферменту – СОД (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Актопротективна і кардіопротективна дія сполуки 2.45 і референс-препарату в умовах різкого анаеробного фізичного навантаження (гостра робоча гіпоксія)

Досліджувані показники	Інтактна група (n=10)	Контрольна група (біг до виснаження) (n=10)	Біг до виснаження + 2.45, 50 мг/кг (n=10)	Біг до виснаження + мілдронат, 100 мг/кг (n=10)
Тривалість бігу, хв.	–	4,8±1,1	8,6±2,1	6,2±2,3
МВ-КФК, МЕ/л	21,6±2,7	45,6±3,2	24,2±2,1 * ¹	37,2±2,2*
АФГ, у.о./г білка	11,2±0,71	22,2±1,9	15,1±1,6*	17,8±1,5*
КФГ, у.од білка	8,51±0,77	15,2±1,6	10,2±0,94* ¹	14,4±1,3
СОД, у.о./г белка	191,2±10,3	120,2±11,0	177,2±15,1*	133,1±12,5
Нітротирозин, нм/г білка	21,1±2,11	38,2±2,3	25,1±1,2* ¹	32,2±2,1*
АТФ, мкМ/г тканини	2,92±0,05	2,07±0,07	2,77±0,08*	2,55±0,07*

Продовж. табл. 4.2

Досліджувані показники	Інтактна група (n=10)	Контрольна група (біг до виснаження) (n=10)	Біг до виснаження + 2.45 , 50 мг/кг (n=10)	Біг до виснаження + мілдронат, 100 мг/кг (n=10)
Лактат, мкм/г	2,52±0,20	4,47±0,21	2,57±0,12* ¹	4,78±0,21
Піруват, мкм/г	0,17±0,02	0,14±0,01	0,17±0,01*	0,16±0,01*
Малат, мкм/г	0,71±0,02	0,57±0,01	0,69±0,01* ¹	0,55±0,02

Примітка: * $P < 0,05$ по відношенню до контрольної групи, 1 - $P < 0,05$ по відношенню до групи мілдроната

Як видно з даних, представлених в таблиці 4.2, попереднє введення сполуки **2.45** підвищує, практично в 2 рази, толерантність до фізичних навантажень, надаючи при цьому значну кардіопротективну дію, яка виражається в зниженні гіперферментемії МВ-КФК. Введення сполуки **2.45** надавало протиішемічну дію і сприяло більш «економному» витрачання енергетичних ресурсів міокарда при робочій гіпоксії, викликаній різким анаеробним навантаженням. Так, при введенні сполуки **2.45** вміст АТФ в міокарді достовірно збільшувався на 33,8 %. Сполука **2.45** надавала сприятливу дію на енергетичний метаболізм міокарда – зменшувала вміст лактату на 42,5 % і збільшувала вміст малата в міокарді на 21,0 %. Енерготропна дія **2.45** полягає в активації компенсаторних мітохондріально - цитозольних шунтів енергії і зменшення малопродукованого анаеробного гліколізу. По всій видимості подібний ефект похідних ксантину пов'язаний з їх позитивним впливом на метаболізм аденілових нуклеотидів, а, в великому ступені, в зниженні АФК-залежного пригніченні енергопродукуючої активності мітохондрій. Цей висновок підтверджується антиоксидантними ефектами **2.45**, як в дослідях *in vitro*, так і нижче отриманими результатами. Так, призначення сполуки **2.45** надавало антиоксидантну дію, знижуючи утворення маркерів окисної модифікації білка в міокарді – АФГ на 32,0 %, КФГ - на 32,0 % і

нітротирозину на 34,0 %. Введення сполуки **2.45** призводило до збільшення активності СОД в міокарді на 47,5 %.

Профілактичне введення мілдроната надавало менш виражений терапевтичний ефект.

Моделювання гострої робочої гіпоксії на фоні введення коронароспастичного агента – пітуїтрина – призводило до більш вираженого, ніж в першому випадку, ішемічного пошкодження міокарда – дефіциту енергії АТФ, підвищення рівня лактату, зниження пірувату і малата, збільшення гіперферментемії МВ-КФК, підвищення маркерів окисної модифікації білка АФГ, КФГ і нітротирозину на тлі пригнічення активності СОД, а також зниження толерантності до фізичного навантаження (тривалість бігу до повного виснаження зменшувалася в 6,8 раз) (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Актопротективні і кардіопротективні властивості сполуки 2.45 і референс-препарату при фізичному навантаженні (гостра робоча гіпоксія) на фоні введення пітуїтрина

Досліджувані показники	Інтактна група (n=10)	Контрольна група (біг до виснаження) (n=10)	Біг до виснаження+ 2.45 50 мг/кг (n=10)	Біг до виснаження + мілдронат, 100 мг/кг (n=10)
Тривалість бігу, хв.	-	0,7±0,3	5,2±0,3* ¹	1,2±0,1*
МВ-КФК, МЕ/л	21,6±2,7	65,6±3,7	31,1±1,7* ¹	53,1±2,8*
АФГ, у.о./г білка	11,2±0,71	30,2±2,8	25,3±2,2* ¹	28,2±2,5
КФГ, у.од білка	8,51±0,77	18,7±1,6	14,2±1,1* ¹	17,7±1,6
СОД, у.о./г білка	191,2±10,3	107,2±12,4	168,1±12,7* ¹	112,3±15,0
нітротирозин, нм/г білка	21,1±2,11	48,1±2,8	31,2±2,4* ¹	42,1±2,1*
АТФ, мкМ/г тканини	2,91±0,05	1,92±0,01	2,55±0,01*	2,27±0,02*
Лактат, мкМ/г	2,52±0,20	5,37±0,17	2,77±0,11* ¹	6,94±0,15*
Піруват, мкМ/г	0,17±0,02	0,13±0,01	0,16±0,01*	0,15±0,01
Малат, мкМ/г	0,71±0,02	0,48±0,01	0,60±0,01* ¹	0,48±0,02

Примітка: * P < 0,05 по відношенню до контрольної групи; 1 - P < 0,05 по відношенню до групи мілдроната

Як видно з даних, представлених в таблиці 4.3, попереднє введення сполуки **2.45** підвищує толерантність до фізичних навантажень в 6,4 рази, надаючи при цьому значну кардіопротективну дію, яка виражається в зниженні гіперферментемії на 52,0 %. Введення сполуки **2.45** надавало протиішемічну дію і сприяло більш «економному» витрачання енергетичних ресурсів міокарда в умовах гострої робочої гіпоксії на тлі спазму коронарних судин. Так, вміст АТФ в міокарді збільшувався на 32,8 %, вміст лактату знизився на 48,4 %, при цьому збільшився вміст малата на 25,0 % і пірувату на 23,0 %. Сполука **2.45** надавала антиоксидантну дію, знижуючи утворення маркерів окисної модифікації білка в міокарді тварин з гострою робочою гіпоксією на тлі введення коронароспастичного агента – АФГ на 16,2 %, КФГ на 24,0 % і нітротирозину на 35,1 %. Сполука **2.45** приводила до підвищення активності СОД в міокарді в умовах гострої робочої гіпоксії на 57,0 %. Профілактичне введення мілдроната не надавало кардіопротективну дію на цій моделі робочої гіпоксії.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що профілактичне одноразове введення сполуки **2.45** в дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно підвищувало толерантність до фізичних навантажень, покращувало енергетичний метаболізм міокарда, зменшувало ішемічні зміни серця), а також гальмувало реакції оксидативного стресу. Введення сполуки **2.45** на тлі коронароспазму, викликаного пітуїтрином, підвищувало толерантність до фізичних навантажень, покращувало енергетичний метаболізм міокарда, зменшувало ішемічні зміни серця, а також гальмувало реакції оксидативного стресу. Таким чином, профілактичне введення сполуки **2.45** інтактним тваринам і тваринам з коронароспазмом підвищує толерантність до фізичних навантажень, покращує енергетичний метаболізм міокарда і обмежує його ішемічні пошкодження. Профілактичне введення мілдронату не робило терапевтичного ефекту. Отримані результати свідчать про наявність виражених актопротективних, кардіопротективних, протиішемічних і антиоксидантних властивостей сполуки **2.45**.

4.2.4.1 Визначення гострої токсичності сполуки **2.45** за методом Кербера. Гостру токсичність сполуки **2.45** додатково вивчали за методом Кербера в модифікації О. О. Лойта та М. Ф. Савченкова, використовуючи класифікацію К. К. Сидорова [266]. Для встановлення середньосмертельної дози (LD_{50}) сполуку вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду у вигляді суспензії з Твіном-80 однократно 5 групам лабораторних тварин, по 6 голів в кожній. В дослідженні використовували білих беспородних щурів масою 100-120 г обох статей, отриманих з розплідника Інститута фармакології та токсикології АМН України.

Вводили декілька доз речовини, включаючи дозу, що не викликали загибелі жодної тварини, та дозу, що викликає загибель всіх тварин у групі. Після введення сполуки за тваринами, що вижили вели спостереження протягом двох тижнів.

Розрахунок LD_{50} проводили за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(Z \cdot d)}{n},$$

де Z – середня арифметична величина, що отримана діленням на 2

кількості тварин що загинули від двох суміжних доз;

d – інтервал між двома дозами, що знаходяться поряд;

n – кількість тварин для кожної дози.

Померлих тварин, та живих після двох тижнів спостереження досліджували патологоанатомічно.

Результати дослідження наведені в таблиці 4.4 свідчать про те, що однократне внутрішньошлункове введення сполуки **2.45** викликало 100 % загибель тварин протягом доби в дозі 1900 мг/кг. Від дози 1600 мг/кг за 24 години загинуло 2 з 6 тварин. При використанні **2.45** в дозі 1400 мг/кг загинули 3 щурі в період між 1 и 3 добою, а 3 залишались живими. Введення **2.45** в дозі 1200 мг/кг викликало смерть 1 піддослідної тварини на 5 добу спостереження. Доза 900 мг/кг не викликало загибелі жодної тварини.

**Результати дослід по визначенню гострої токсичності сполуки 2.45 при
однократному внутрішньошлунковому введенні білим безпородним щурам
через 2 тижні спостереження**

Доза, мг/кг (№ групи)	900 (1)	1200 (2)	1400 (3)	1600 (4)	1900 (5)
Вижило	6	5	3	2	0
Загинуло	0	1	3	4	6

Розраховане значення LD_{50} становило:

$$LD_{50} = 1900 - \frac{3300}{6} = 1350 \pm 117,7 \text{ мг/кг}$$

Спостереження за тваринами, які отримували проміжні дози сполуки **2.45**, дозволило нам визначити їх LD_{50} . Клінічна картина гострого отруєння тварин при шляху введення сполуки **2.45** характеризувалася наступними проявами: збудження, підвищена рухливість, тривожність, агресивність, часте сечовиділення та дефекація. В подальшому спостерігалися тонічні судоми, після чого тварина завмирала, наступав стан ідеоторної загальмованості, міоклонус задніх лапок, потім піддослідна завалювалась на бік, та реєструвалось дихання за Чейн-Стоксом. Загибель тварини відбувалась через відмову дихального центру. У щурів, що вижили після отримання сполуки **2.45** у субтоксичній дозі, через 60 хв реєструвалось пригнічення дихання, позитивний хронотропний ефект, часте сечовиділення, гіпертонус задніх кінцівок. За добу ці симптоми зникали, проте тварини протягом 14 діб залишалися загальмованими та малорухомими. Введення **2.45** в дозах 900-1200 мг/кг не викликало проявів вищезазначених симптомів, але протягом 7 днів відмічалось підвищення рухливості та зниження апетиту.

Встановлено, що динаміка зміни маси тіла щурів, які отримували сполуку-лідер в дозі LD_{50} , знаходилась в межах фізіологічної норми. При патоанатомічному розтині тварин, що загинули в усіх групах спостерігалось виражена повнокровність судин очеревини, при цьому найбільш виражені зміни були у тварин, які отримали токсичні дози речовини. Печінка повнокровна, світло-коричневого кольору, м'якої консистенції, краї печінки заокруглені. На розрізі тканина із блиском. Портальні тракти помірно набряклі, повнокров'я центральних міждолькових вен. Тонка кишка заповнена вмістом, низхідна ободочна – здута. Сечовий міхур повний. Нирки без видимих зовнішніх змін. У всіх тварин, що загинули головний мозок без особливостей. Розширені та повнокровні судини мозочка та стовбура. Тімус помірно дряблий, блідо-рожевий. В серці у щурів, які загинули, шлуночки щільні в стадії скорочення, кровоносні судини повнокровні. В серці виявлено помірне розширення та повнокров'я судин артеріального та венозного русла.

4.3 Розробка проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат

Розробку проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат проводили на кафедрі біологічної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри, доктор хімічних наук, професор Александрова К. В.) (додаток Д.).

Пункти, що підлягали стандартизації, були наступні: опис потенційної субстанції, розчинність, прозорість та кольоровість розчину, ідентифікація, величина рН, кристалічність, методика кількісного визначення основної речовини та супутніх домішок, вміст води в потенційній субстанції, упаковка, маркування, умови зберігання та термін придатності.

Відносно до «Методів контролю якості порошку (потенційної субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що міститимуть L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат ідентифікацію субстанції проводять методом ІЧ-спектрофотометрії (ДФУ 2.2.24), кількісне визначення та супутні домішки визначають методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29).

За результатами досліджень, отриманих в розділі 4 опубліковано роботи [211, 212, 242, 243, 287-293].

ВИСНОВКИ

1. За допомогою комп'ютерного прогнозування програми PASS Online відібрані новосинтезовані сполуки для визначення окремих видів біологічної активності.

2. Здійснено фармакологічний скринінг синтезованих сполук на антиоксидантну (63), діуретичну (24), протимікробну (20), протигрибкову (20) та гіпоглікемічну дії (7) внаслідок чого встановлено, що 3-бензил-8-пропілксантин, його ксантиніди, 7-алкіл(аралкіл)заміщені, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатна кислота та її похідні, а також 7-заміщені 3-бензил-8-пропілксантини, що містили у бічному ланцюзі гетероциклічні замісники виявляють досліджувані активності і в ряді випадків перевищують еталони порівняння.

3. Дослідження гострої токсичності 29 синтезованих сполук показало, що їх LD_{50} знаходяться в межах 363–2890 мг/кг, тобто вони відносяться до IV та V класів токсичності за класифікацією Сидорова К. К.

4. Проведено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від їх будови, в результаті чого встановлено:

- модифікацією гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти було отримано ряд іліденпохідних, які показали помірний або високий рівень фунгіцидної активності. Встановлено, що наявність в ароматичному кільці атомів Флюору та Хлору одночасно значно підвищувало фунгіцидну дію в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином. Також до значного підвищення фунгіцидної активності привела комбінація 3-бензил-8-пропілксантину з 5-тіо-4-феніл-1,2,4-триазолом;
- до підвищення показників антиоксидантної активності та зниження гострої токсичності приводить наявність у 7 положенні 3-бензил-8-пропілксантину залишку ацетатної кислоти, а також його модифікації за рахунок реакції солеутворення.

- заміщення гідроксилу карбоксильної групи на *n*-пропокси групу приводить до збільшення діуретичної активності. Так, відповідний аліловий естер 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти проявив не лише високу, але й пролонговану діуретичну дію;
- заміщення гідроксилу карбоксильної групи на амідну або N-фенілгідразинокарботіоамідну групу підвищує показники гіпоглікемічної активності та знижує показники гострої токсичності.

Знайдені закономірності дозволили виявити ряд перспективних напрямків для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук.

5. За результатами *in vitro*-дослідження АОА відібрана найбільш активна сполука, актопротективні та кардіопротективні властивості якої було вивчено на модельній патології.

6. Для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження запропоновано L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат **2.45**, який виявляє виражену актопротективну дію та відноситься до практично нетоксичних речовин (V клас за класифікацією Сидорова К. К.). Для стандартизації субстанції «сполуки-лідера» розроблено проект МКЯ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі обґрунтовані та експериментально підтверджені підходи до вирішення наукової задачі, пов'язаної з пошуком біологічно активних речовин серед 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів, для яких розроблені препаративні методики одержання, встановлено будову, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості. Комплексне застосування *in silico*-, *in vitro* та *in vivo*-досліджень дозволило виявити серед масиву новосинтезованих сполук певні закономірності взаємозв'язку «структура – дія». Обґрунтовано вибір в якості «сполуки-лідера» L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат (**2.45**) – малотоксична сполука, що має високі показники актопротективної дії.

1. Вперше на підставі *in silico*-розрахунків дескрипторів біодоступності та токсичності в якості вихідної структури був відібраний 3-бензил-8-пропілксантин для подальшого одержання його 7-заміщених похідних.

2. Розроблені препаративні методики синтезу водорозчинних солей 3-бензил-8-пропілксантину, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл етанової кислоти, а також її солей, амідів та естерів.

3. Досліджена реакція гідразінолізу пропілового естеру 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та запропоновані методи синтезу не описаних в літературі іліденопохідних гідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Показана можливість використання іліденгідразидів в реакціях гетероциклізації для отримання неописаних раніше 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів.

4. Запропоновано в якості базової структури гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який дозволяє отримувати похідні ксантину, що містять гетероциклічні замісники у бічному карбоновому ланцюзі: 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантини, 3-бензил-7-(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-триазоліл-3')-8-пропілксантини, 2-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-(4-фенілтіазол-2-іл)ацетогідразид, (2''-[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)]-3''-R-4-оксотіазолідин-5''-іл)ацетогідразиди.

5. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії. Методами 1D- (^1H та ^{13}C АРТ) та 2D- (^{15}N та ^1H НМВС) підтверджена тонка хімічна структура (2''-[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти, а також двумірний гетероядерний ЯМР-експеримент дозволив внести корекцію по віднесенню сигналів ^{15}N до положень атомів Нітрогену в ксантиновому біциклі.

6. Вперше отримані дані про антиоксидантну (63), діуретичну (24), протимікробну (20), протигрибкову (20), та гіпоглікемічну дії (7) активності новосинтезованих сполук. Встановлено закономірності взаємозв'язку «будова – дія». Для найбільш активних сполук запропонований ймовірний механізм дії на підставі розрахунків молекулярного докінгу.

7. Для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження запропоновано L-аргініну 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат, який виявляє високу актопротективну дію та відноситься до практично нетоксичних речовин. Для стандартизації субстанції «сполуки-лідера» розроблено проект МКЯ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Structure-based discovery of A2A adenosine receptor ligands / J. Carlsson, L. Yoo, Z-G. Gao et al. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53 (9). P. 3748–3755.
2. Limits of ligand selectivity from docking to models: In silico screening for A1 adenosine receptor antagonists / P. Kolb, K. Phan, Z. G. Gao et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (11). P. e49910. DOI : [10.1371/journal.Pone.0049910](https://doi.org/10.1371/journal.Pone.0049910).
3. An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015) / R. Ojha, J. Singh, A. Ojha et al. *Exp. Opin. Ther. Patents*. 2017. Vol. 27. P. 311–345.
4. GS-6201, a Selective Blocker of the A2B Adenosine Receptor, Attenuates Cardiac Remodeling after Acute Myocardial Infarction in the Mouse / S. Toldo, H. Zhong, E. Mezzaroma et al. *J. Pharmacol. Experim. Ther.* 2012. Vol. 343. P. 587–595.
5. Synergetic Analgesia of Propentofylline and Electroacupuncture by Interrupting Spinal Glial Function in Rats / L. L. Liang, J. L. Yang, N. Lu et al. *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. P. 1780–1786.
6. Влияние 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-метилпиперидин-1-ил)-ксантина на показатели липидного обмена / И. М. Белай, А. А. Остапенко, Н. И. Романенко и др. *Запорож. мед. журн.* 2011. Т. 13, № 3. С. 120–123.
7. Immunosuppressive effects of 8-substituted xanthine derivatives : Pat. US 7253176 B1, Int Cl. A61K 31/519. M. J. A. Waer, P. A. M. M. Herdewijn, W. E. Pfeleiderer. № 09/564200 ; заявл. 04.05.2000 ; опубл. 07.08.07.
8. 8-Alkylthio-6-thio-substituted Theophylline Analogues as Selective Progesterone Receptor Antagonists / I. O. Aninye, K. C. Berg, A. R. Mollo et al. *Steroids*. 2012. Vol. 77, issue 6. P. 596–601.
9. Halogenated xanthine derivatives and precursors thereof for anti-cancer and antimetastasis activity and preparing method thereof: Pat. US 2011/0118464 A1, Int. Cl C07D 473/08, C07D 241/04. Ing-Jun Chen. № 12/621006 ; заявл. 18.11.09 ; опубл. 19.05.11.

10. Structural and Conformational Studies on Carboxamides of 5,6-Diaminouracils-Precursors of Biologically Active Xanthine Derivatives / D. Marx G. Schnakenburg, S. Grimme, C. E. Müller *Molecules*. 2019. Vol. 24, issue 11. P. E2168.
11. Franco R., Oñatibia-Astibia A., Martínez-Pinilla E. Health benefits of methylxanthines in cacao and chocolate. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 4159–4173.
12. Dungo R., Deeks E. D. Istradefylline: First global approval. *Drugs*. 2013. Vol. 73. P. 875–882.
13. Fast, efficient, and versatile synthesis of 6-amino-5-carboxamidouracils as precursors for 8-substituted xanthenes / D. Marx, L. M. Wingen, G. Schnakenburg et al. *Front. Chem.* 2019. Vol. 7. P. 1–15.
14. New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats / I. F. Belenichev, K. V. Aleksandrova, S. F. Nosach et al. *Elixir Pharmacy*. 2014. Vol. 76. P. 28286–28292.
15. Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative-prospective neuroprotector / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, I. F. Belenichev, A. S. Shkoda. *Int. J. Pharmacy*. 2015. N 5.1. P. 1–4.
16. Research of antioxidant properties of theophyllinyl-7-acetic acid derivatives / K. Aleksandrova, I. Belenichev, A. Shkoda et al. *Oxid. Antioxid. Med. Sci.* 2014. № 3 (3). P. 187–194. DOI : 10.5455/oams.191214.or.078.
17. Cerebroprotective activity of 3-benzylxanthine derivative - compound Ale-15, in conditions of bilateral common carotid arteries ligation (ischemic stroke) / S. V. Levich, K. V. Aleksandrova, I. F. Belenichev, A. S. Shkoda. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2013. Vol 2, issue 6. P. 705–710.
18. Робине Р. К. Пурины и родственные циклические системы. *Гетероциклические соединения* / под ред. Р. Эльдерфильда. М. : Мир, 1969. Т. 8, гл. 3. С. 162–164.
19. Xanthine derivatives: a molecular modeling perspective / R. Suravajhala, R. Poddar, S. Nallapeta, S. Ullah. *Agric. Bioinforma.* New Delhi : Springer India, 2014. P. 283–291.

20. Structure-bioactivityrelationships of methylxanthines: trying to make sense of all the promises and the drawbacks / J. P. Monteiro, M. G. Alves, P. F. Oliveira, B. M. Silva. *Molecules*. 2016. Vol. 21. P. 1–32.
21. Franco R., Onatibia-Astibia A., Martínez-Pinilla E. Health benefits of methylxanthines in cacao and chocolate. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 4159–4173.
22. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. Vol. 46 (1-3). P. 3–26.
23. Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* 1999. Vol. 1, N 1. P. 55–68.
24. Keller T. H., Pichota A., Yin Z. A practical view of 'druggability'. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2006. Vol. 10, N 4. P. 357–361.
25. Lajiness M. S., Vieth M., Erickson J. Molecular properties that influence oral drug-like behavior. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004. Vol. 7, N 4. P. 470–477.
26. Oprea T. I. Property distribution of drug-related chemical databases. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2000. Vol. 14, N 3. P. 251–264.
27. Oprea T. I., Gottfries J. Toward minimalistic modeling of oral drug absorption. *J. Mol. Graph. Model.* 1999. Vol. 17, N 5-6. P. 261–274.
28. Zhang M. Q., Wilkinson B. Drug discovery beyond the 'rule-of-five'. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. Vol. 18, N 6. P.478–488.
29. Muegge I. Selection criteria for drug-like compounds. *Med. Res. Rev.* 2003. Vol. 23 (3). P. 302–321.
30. Rognan D. The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidates. *Pharmacol. Therapeutics*. 2017. Vol. 175. P. 47–66.
31. Sharma S., Kumar P., Chandra R. Overview of BIOVIA Materials Studio, LAMMPS, and GROMACS. *Micro and Nano Technologies*. 2019. P. 39–100.
32. Cronin M. T. D., Madden J. C. In Silico Toxicology: Principles and Applications. Cambridge, : RSC Pub., 2010. 669 p.

33. Englert P., Kovacs P. Efficient heuristics for maximum common substructure search. *J. Chem. Inf. Model.* 2015. Vol. 55, issue 5. P. 941–955.
34. Towards global QSAR model building for acute toxicity: Munro database case study / S. Chavan, I. A. Nicholls, B. C. G. Karlsson et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, issue 10. P. 18162–18174.
35. Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of log P methods on more than 96,000 compounds / R. Mannhold, G. I. Poda, C. Ostermann, I. V. Tetko. *Pharm. Sci.* 2009. Vol. 98, issue 3. P. 861–893.
36. Liu K., Feng J., Young S. S. PowerMV: a software environment for molecular viewing, descriptor generation, data analysis and hit evaluation. *J. Chem. Inf. Model.* 2005. Vol. 45, issue 2. P. 515–522.
37. A new approach to QSAR modelling of acute toxicity / A. A. Lagunin A. V. Zakharov, D. A. Filimonov et al. *SAR QSAR Environ. Res.* 2007. Vol. 18, N 3-4. P. 285–298.
38. QSAR model as a random event: A case of rat toxicity / A. P. Toropova, A. A. Toropov, E. Benfenati et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23, issue 6. P. 1223–1230.
39. Biological activity, quantitative structure-activity relationship analysis, and molecular docking of xanthone derivatives as anticancer drugs / I. Miladiyah, J. Jumina, S. M. Haryana, M. Mustofa. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2018. Vol. 12. P. 149–158.
40. Lessons learned from the fate of Astra Zeneca's drug pipeline: A five dimensional framework / D. Cook, D. Brown, R. Alexander et al. *Nature Rev. Drug Discovery.* 2014. Vol. 13. P. 419–431.
41. Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy / M. B. Allwood, B. Cannan, D. M. F. van Aalten, I. M. Eggleston. *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. P. 12294–12302.
42. 1,8-Disubstituted xanthine derivatives: synthesis of potent A2B-selective adenosine receptor antagonists / A. M. Hayallah, J. Sandoval-Ramírez, U. Reith et al. *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45 (7). P. 1500–1510.

43. Effects of alkyl substitutions of xanthine skeleton on bronchodilation / R. Sakai, K. Konno, Y. Yamamoto et al. *J. Med.Chem.* 1992. Vol. 35. P. 4039–4044.
44. Facile and rapid one-step synthesis of 8-substituted xanthine derivatives via tandem ring closure at room temperature / P. Bandyopadhyay, S. K. Agrawal, M. Sathe et al. *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. P. 3822–3827.
45. Solid-Phase synthesis of 1,3,7,8-tetrasubstituted xanthine derivatives on traceless solid support / D. Lee, S. Lee, K.H. Liu et al. *ACS Comb. Sci.* 2016. Vol. 18. P. 70–74.
46. Gulevskaya A. V., Pozharskii A. F. Synthesis of N-substituted xanthines (review). *Chem. Heterocycl. Comp.* 1991. Vol. 27. P. 1–23.
47. Bronchodilator activity of xanthine derivatives substituted with functional groups at the 1- or 7-position / K. Miyamoto, Y. Yamamoto, M. Kurita et al. *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. P. 1380–1386.
48. Synthesis of paraxanthine and isoparaxanthine analogs (1,7- and 1,9-substituted xanthine derivatives) / C. E. Muller, D. Deters, A. Dominik, M. Pawlowski. *Synthesis*. 1998. P. 1428–1436.
49. Synthesis of 8-(cyclopentyloxy)phenyl substituted xanthine derivatives as adenosine A_{2A} ligands / R. Bansal, G. Kumar, D. Gandhi et al. *Arzneimittelforschung*. 2010. Vol. 60. P. 131–136.
50. Fissone G., Borgkvist A., Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61. P. 857–872.
51. Pennella S., Mattioli A. V. Caffeine, energy drinks and atrial fibrillation: a Mini-Review. *BAOJ Nutr.* 2015. N 1. P. 1–4.
52. Graham T. E., Rush J. W. E., van Soeren M. H. Caffeine and exercise: metabolism and performance. *Can. J. Appl. Physiol.* 1994. Vol. 19. P. 111–138.
53. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans / M. Orru, X. Guitart, M. Karcz-Kubicha et al. *Neuropharmacol.* 2013. Vol. 67. P. 476–484.
54. Benfey B. G. Theophylline and phenylephrine effects on cardiac relaxation. *Br. J. Pharmacol.* 1977. Vol. 59. P. 75–81.

55. A comparison of the central nervous system effects of caffeine and theophylline in elderly subjects / G. Yu, V. Maskray, S. Jackson, C. Swift et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991. Vol. 32. P. 341–345.
56. Rabe K. F., Magnussen H., Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 637–642.
57. Low-dose theophylline increases urine output in diuretic-dependent critically ill children / M. Bell, E. Jackson, Z. Mi et al. *Intensive Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 1099–1105.
58. Boison D. Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 200. P. 251–266.
59. Slattery M. L., West D. W. Smoking, alcohol, coffee, tea, caffeine, and theobromine: risk of prostate cancer in Utah (United States). *Cancer Causes Control.* 1993. Vol. 4. P. 559–563.
60. Adenosine receptor antagonism causes inhibition of angiogenic activity of human ovarian cancer cells / E. Barcz, E. Sommer, P. Janik et al. *Oncol. Rep.* 2000. Vol. 7. P. 1285–1291.
61. Kakuyama A., Sadzuka Y. Effect of methylxanthine derivatives on doxorubicin transport and antitumor activity. *Curr. Drug Metabol.* 2001. N 2. P. 379–395.
62. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough / O. S. Usmani, M. G. Belvisi, H. J. Patel et al. *FASEB J.* 2005. Vol. 19. P. 231–233.
63. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh, A. K. Shreshtha, M. S. Thakur, S. Patra. *Heliyon.* 2018. Vol. 4, issue 10. P. e00829. DOI : 10.1016/j.heliyon.2018.e00829.
64. Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A. M. Hayallah, W. A. Elgaher, O. I. Salem et al. *Arch. Pharm. Res.* 2011. Vol. 34. P. 3–21.
65. Design and synthesis of novel xanthine derivatives as potent and selective A₂B adenosine receptor antagonists for the treatment of chronic inflammatory airway

diseases / S. Basu, D. A. Barawkar, V. Ramdas et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 134. P. 218–229.

66. Development of new fluorescent xanthenes as kinase inhibitors / D. Kim, H. Jun, H. Lee et al. *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. P. 1212–1215.

67. Synthesis and biological activities of novel methyl xanthine derivatives / Y. Chen, B. Wang, Y. Guo et al. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2014. Vol. 30. P. 98–102.

68. Structural basis for specificity and potency of xanthine derivatives as activators of the CFTR chloride channel / V. Chappe, Y. Mettey, J. M. Vierfond et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 123. P. 683–693.

69. International research journal of pharmacy synthesis of new 1,3,7,8-tetrasubstituted xanthenes analogue / L. K. Abdulrahman, M. M. Al-Mousilly, T. S. Al-Halaibeh, K. M. Al-Azzawii. *Int. Res. J. Pharm.* 2012. Vol. 3. P. 83–85.

70. Synthesis, biological evaluation and Structure Activity Relationships (SARs) study of 8-(substituted)aryloxy caffeine / A. A. Kadi, K. E. H. El-Tahir, Y. Jahng, A. F. M. M. Rahman. *Arab. J. Chem.* 2015. URL : <https://core.ac.uk/download/pdf/82221599.pdf>.

71. 8-Substituted xanthenes as antagonists at A1- and A2-adenosine receptors / K. A. Jacobson, R. de la Cruz, R. Schulick et al. *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37. P. 3653–3661.

72. Adenosine A1 and A2 receptors: structure - function relationships / P. J. M. van Galen, G. L. Stiles, G. Michaels, K. A. Jacobson. *Med. Res. Rev.* 1992. Vol. 12. P. 423–471.

73. Laddha S. S., Wadodkar S. G., Meghal S. K. CAMP-dependent phosphodiesterase inhibition and SAR studies on novel 6,8-disubstituted 2-phenyl-3-(substituted benzothiazole-2-yl)-4[3H]-quinazolinone. *Med. Chem. Res.* 2009. Vol. 18. P. 268–276.

74. Inhibitory effects of caffeine analogues on neoplastic transformation structure - activity relationship / E. A. Rogozin, K. W. Lee, N. J. Kang et al. *Carcinogenesis.* 2008. Vol. 29. P. 1228–1234.

75. KMUP-3 attenuates ventricular remodelling after myocardial infarction through eNOS enhancement and restoration of MMP-9/TIMP-1 balance / C.-P. Liu, J.-L. Yeh, B.-N. Wu et al. *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 162. P. 126–135.

76. KMUP-1 suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss: roles of MAPKs, Akt, NF- κ B and Calcium/Calcineurin/NFATc1 Pathways / S.-F. Liou, J.-H. Hsu, I.-L. Lin et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e69468.

77. The xanthine derivative KMUP-1 attenuates serotonin-induced vasoconstriction and K⁺-Channel inhibitory activity via the PKC pathway in pulmonary arteries / Z.-K. Dai, Y.-W. Liu, J.-H. Hsu et al. *Int. J. Biol. Sci.* 2015. Vol. 11. P. 633–642.

78. Aortic smooth muscle relaxants KMUP-3 and KMUP-4, two nitrophenylpiperazine derivatives of xanthine, display cGMP-enhancing activity / B.-N. Wu, I.-C. Chen, R.-J. Lin et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 46. P. 600–608.

79. Osswald H., Schnermann J. Methylxanthines and the Kidney. Berlin ; Heidelberg : Springer, 2011. P. 391–412.

80. Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine / T. Rieg, H. Steigele, J. Schnermann et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 313. P. 403–409.

81. 3-Метил-7-(β -гідрокси- γ -ізопропокси)пропіл-8-N- β -фенілетиламіноксантин, який виявляє діуретичну дію: пат. 25470 Україна: МПК С07D 473/00. М. І. Романенко та ін. № u 2007 03558 ; заявл. 02.04.07 ; опубл. 10.08.07, Бюл. № 12.

82. 1-[7-(2-Гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазинію хлорид, який виявляє гіпотензивну, стимулюючу дихання, діуретичну та антиагрегантну активність : пат. 115953 Україна: МПК С07D 473/06, А61К 31/522. М. І. Романенко та ін. № a201701097 ; заявл. 06.02.17 ; опубл. 10.01.18, Бюл. № 1

83. Діетил(7-н-бутил-3-метилксантиніл-8-)аміно-етиламонію оксалат, який виявляє діуретичну, протизапальну та аналгетичну дію: пат. 94708 Україна: МПК С07D 473/00. Д. Г. Іванченко. № u201406705 ; заявл. 16.06.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22.

84. Морфолінію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтіоацетат, який виявляє діуретичну дію : пат. 108340 Україна: МПК С07D 473/00. Д. Г. Іванченко. № u201600762 ; заявл. 01.02.16 ; опубл. 11.07.16, Бюл. № 13.

85. 7-н-Бутил-8-N,N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинат, який виявляє діуретичну та аналгетичну дію : пат. 108342 Україна: МПК С07D 473/00. Д. Г. Іванченко та ін. № u201600764 ; заявл. 01.02.16 ; опубл. 11.07.16, Бюл. № 13.

86. Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Тихоновська М. А. Синтез та вивчення діуретичної активності похідних 5-(7-алкіл-3-метилксантин-8-ілтіометил)-3-тіо-1,2,4-тріазолу. *Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 09-10 лют. 2018 р. Дніпро, 2018. С. 114–117.

87. Водорозчинні солі 3-бензил(феніл)-8-гідроксиметилксантинів, які виявляють антиоксидантну дію: пат. 82191 Україна: МПК (2013.01) С07D 473/00. М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова, І. Ф. Беленічев, С. Г. Носач ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201301306 ; заявл. 04.02.13 ; публ. 25.07.13, Бюл. № 14.

88. Вивчення діуретичної активності естерів ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, І. М. Білай та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2012. № 3 (10). С. 29–31.

89. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та аналгетичну дії : пат. 61715 Україна: МПК С07D 473/00. Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, М. І. Романенко, Б. А. Самура; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201100457 ; заявл. 17.01.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.

90. N1-[8-(фуріл-2)-метиламінотеофілініл-7-етаноїл]-N4-фенілтіосемикарбазид, який виявляє діуретичну та протизапальну дії : пат. 78750 Україна: МПК С07D 473/00. Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, М. І. Романенко;

заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201212319 ; заявл. 29.10.12 ; опубл. 25.03.13, Бюл. № 6.

91. Algharrawi, Khalid HR, et al. "Direct conversion of theophylline to 3-methylxanthine by metabolically engineered E. coli. "Microbial cell factories" 14.1 (2015): 203.

92. Hosseinzadeh H., Fazly Bazzaz B. S., Sadati M. M., In vitro evaluation of methylxanthines and some antibiotics: interaction against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Iran. Biomed. J.* 2006. Vol. 10 P. 163–167.

93. 2-(3-Бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-ацетогід-разид, який виявляє антимікробну дію: пат. 83840 Україна: МПК C07D 473/00. С. В. Левіч, О. С. Шкода, О. М. Камишний, К. В. Александрова, Н. М. Поліщук ; заявник та патентовласник Запоріз. держ. мед. ун-т та автори. № u201306595 ; заявл. 27.05.13 ; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18.

94. Вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових похідних ксантиніл-7-ацетатних та ксантиніл-8-гіоацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, О. М. Камишний та ін. *Запорозж. мед. журн.* 2013. № 2 (77). С. 109–112.

95. Натрій 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантинід-7, який виявляє діуретичну дію : пат. 84022 Україна: МПК C07D 473/00. Дячков М. В., Беленічев І. Ф., Александрова К. В., Шкода О. С. ; заявник та патентовласник Запоріз. держ. мед. ун-т та автори. № u201303949 ; заявл. 10.10.13 ; опубл. 10.10.13, Бюл. № 19.

96. HM74 receptor agonists: xanthine derivatives, corresponding pharmaceutical compositions, treatment methods and processes: pat. US 8394808 B2, Int. Cl. A 61 K 31/522, C07D 473/06. I. L. Pinto, Sh. Sh. Rahman, N. H. Nicholson. № 2009/OO10021 ; заявл. 14.01.10 ; опубл. 12.03.12. 41 p.

97. Vignoli J. A., Bassoli D. G., Benassi M. T. Antioxidant activity, polyphenols, caffeine and melanoidins in soluble coffee: the influence of processing conditions and raw material. *Food Chem.* 2011. Vol. 124. P. 863–868.

98. Antioxidant and antiradical activity of coffee / A. Yashin, Y. Yashin, J. Y. Wang, B. Nemzer. *Antioxidants.* 2013. Vol. 2. P. 230–245.

99. Исследование биологических свойств нового производного теофиллина – соединения С-3 / Д. Н. Юрченко, Е. В. Александрова, А. С. Шкода, И. Ф. Беленичев, Н. И. Романенко. *Вестник новых мед. технологий*. 2013. Т. 20, № 1. – С. 115-117.

100. (8-N-бензиламинотеофілініл-7)ацетатної кислоти (1-фенілетиліден)гідразид, що виявляє антиоксидантну дію : пат. 71209 Україна: МПК С07D 473/00. Д. М. Юрченко, І. Ф. Беленічев, К. В. Александрова, М. І. Романенко, Н. В. Бухтіярова ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201114381 ; заявл. 05.12.11 ; опубл. 10.07.12, Бюл. № 13.

101. Новые производные 3-бензилксантина как возможные модуляторы уровня оксида азота / М. В. Дьячков, А. С. Шкода, Е. В. Александрова и др. *Вестник новых мед. технологий*. 2013. Т. 20, № 2. С. 366–388.

102. Пошук антиоксидантів серед похідних ксантину / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, О. О. Пахомова. *Ukr. Biochem. J.* 2014. Vol. 86, № 5 (Suppl. 2). P. 76.

103. (3-Бензилксантиніл-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу in vitro / К. В. Александрова, І. Ф. Беленічев, Н. В. Бухтіярова та ін. *Запорж. мед. журн.* 2011. № 5. С. 137–139.

104. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію : пат. 54957 Україна: МПК С07D 473/00. К. В. Александрова, І. Ф. Беленічев, О. С. Шкода, Н. В. Бухтіярова, С. В. Левіч ; заявник та патентовласник Запоріз. держ. мед. ун-т та автори. № u201007741 ; заявл. 21.06.10 ; опубл. 25.11.10, Бюл. № 22.

105. Ramachandra S. Hosmane. Chapter 2: Ring-Expanded ('Fat') Purines and their Nucleoside/Nucleotide Analogues as Broad-Spectrum Therapeutics / Editor(s): Gordon W. Gribble, John A. Joule. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. 2009. Elsevier, Volume 21, P. 35-68, ISSN 0959-6380, ISBN 9780080965154,

106. Zerong Vang. Traube Purine Synthesis. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. 1st ed. John Wiley & Sons, 2010. P. 2789–2792.

107. Derives de xanthine substitués : pat. CA 2716788 A1, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 473/06. R. D. Tung, J. F. Liu, S. L. Harbeson. № 2009/108375 ; заявл. 27.02.09 ; опубл. 03.09.09. 105 p.

108. Deuterium substituted xanthine derivatives : pat. US 8263601 B2, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 473/10. R. D. Tung, J. F. Liu, S. L. Harbeson. № 12/874783 ; заявл. 02.09.10 ; опубл. 11.09.12. 62 p.

109. Substituted xanthine derivatives : pat. US 2011/0077255 A1, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 473/16. R. D. Tung, J. F. Liu, S. L. Harbeson. № 12/874783 ; заявл. 02.09.10 ; опубл. 31.03.11. 63 p.

110. Substituted xanthine derivatives : pat. WO 2009/108375 A1, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 473/06. R. D. Tung, J. F. Liu, S. L. Harbeson. № US2009/001294 ; заявл. 27.02.09 ; опубл. 03.09.09. 107 p.

111. Substituted xanthine derivatives : pat. WO 2011/028835 A1, Int. Cl. A 01 N 43/90, A 61 K 31/522. R. D. Tung, J. F. Liu, S. L. Harbeson. № US2010/014574 ; заявл. 01.09.10 ; опубл. 10.03.11. 133 p.

112. Synthesis and Biological Evaluation of Xanthine Derivatives on Dipeptidyl Peptidase 4 / K. Lin, Z. Cai, F. Wang et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2013. Vol. 61, issue 4. P. 477–482.

113. Design, Synthesis and Inhibitory Activities of 8-(Substituted styrol-formamido)phenyl-xanthine Derivatives on Monoamine Oxidase B / S. Hu, S. Nian, K. Qin et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 60, issue 3. P. 385–390.

114. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Москва : Мир, 1999. 704 с.

115. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 1- and 8-substituted-3-furfuryl xanthines as adenosine receptor antagonists / M. C. Balo, M. I. Nieto, O. Caamano et al. *Bioorg. Med. Chem. Let.* 2009. Vol. 17, issue 18. P. 6755–6760.

116. Synthesis of novel 1-alkyl-8-substituted-3-(3-methoxypropyl)xanthines as putative A_{2B} receptor antagonists / M. I. Nieto, M. C. Balo, J. Brea et al. *Bioor. Med. Chem. Let.* Vol 17, issue 9. 2009. P. 3426–3432.

117. EGFR inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel xanthine derivatives carrying chalcone moiety as hybrid molecules / Hesham A. Abou-Zied, Bahaa G.M. Youssif, Mamdouh F.A. Mohamed et al. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 89. P. 102997.
118. Muller C. E. General synthesis and properties of 1-monosubstituted xanthines. *Synthesis*. 1993. N 3. P. 125–128.
119. Structure-activity relationships at human and rat A2B adenosine receptors of xanthine derivatives substituted at the 1-, 3-, 7-, and 8-Positions / S.-A. Kim, M. A. Marshall, N. Melman et. al. *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 2131–2138.
120. Synthesis and structure-activity relationships of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine derivatives, A2A-selective adenosine receptor antagonists / C. E. Müller, U. Geis, J. Hipp et al. *J. Med. Chem.* 1997 Vol. 40 (26). P. 4396–4405.
121. Müller, C. E., Sandoval-Ramírez J. A New Versatile Synthesis of Xanthines with Variable Substituents in the 1-, 3-, 7- and 8-Positions. *Synthesis*. 1995. Vol. 10. P. 1295–1299.
122. Synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of 1,3,7,8-tetrasubstituted xanthines as potent and selective A2A AR ligands with in vivo efficacy against animal model of Parkinson's disease / S. Rohilla, R. Bansala, S. Kachler, K.-N. Klotz. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 87. P. 601–612.
123. Baraldi P. G., Tabrizi M. A., Gessi S., Borea P. A. Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility. *Chem. Rev.* 2008. P. 238–263.
124. Baraldi P. G., Tabrizi M. A., Preti D., Bovero A., Romagnoli R., Fruttarolo F., et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new 8-heterocyclic xanthine derivatives as highly potent and selective human A_{2B} adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 2004. P. 1434–1447. 10.1021/jm0309654
125. 1-Alkyl-8-(piperazine-1-sulfonyl)phenylxanthines: development and characterization of adenosine A2B receptor antagonists and a new radioligand with subnanomolar affinity and subtype specificity / T. Borrmann, S. Hinz, D. C. Bertarelli et al. *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 3994–4006. DOI : 10.1021/jm900413e.

126. Synthesis, DNA binding and antiviral activity of new uracil, xanthine, and pteridine derivatives / O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S. El-Kalyoubi, I. Ismail. *Arch. Pharm.* 2007. Vol. 340. P. 26–31. DOI : 10.1002/ardp.2006 00149.

127. New 8-Ethynylxanthine Compounds Useful for Treating e.g. Parkinson's Disease, Catalepsy, Dystonia, Dyskinetic Syndrome, Restless Legs Syndrome, Migraine, Pain, Dementia, Neurodegenerative Disorders, Alcohol Withdrawal, and Stroke : pat. JP 5612016 B2 2014.10.22 (2008). C. E. Müller, J. Hockemeyer, N. Tzvetkov, J. Burbiel (Monheim), WO002008077557A1.

128. Дериватографічне дослідження умов взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2013. № 2 (12). С. 15–17.

129. Поиск веществ с антимикробной и противогрибковой активностями среди новых производных 3-бензилксантина / С. В. Левич, Е. В. Александрова, А. С. Шкода, А. М. Камышный. *Вестник новых мед. технологий.* 2013. Т. 20, № 4. С. 25–28.

130. Шкода О. С., Левіч С. В., Александрова К. В. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин. *Фармац. часопис.* 2013. № 1 (25). С. 23–28.

131. Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit.* 2003 Sep;9(9) BR325-30. PMID: 12960921.

132. Victor R. Preedy, Vinood B. Patel. Aging: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. 2th ed. : Academic Press. 2020. 398 p.

133. Bridson P. K., Wang X. 1-Substituted xanthines. *Synthesis.* 1995. P. 855–858.

134. Discovery, synthesis and biochemical profiling of purine-2,6-dione derivatives as inhibitors of the human poly(A)-selective ribonuclease Caf1 / G. P. Jadhav, I. Kaur, M. Maryati et al. *Bioor. Med. Chem. Let.* 2015. Vol. 25 (19). P. 4219–4224. DOI :10.1016/j.bmcl.2015.07.095.

135. Potent tetracyclic guanine inhibitors of PDE1 and PDE5 cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterases with oral antihypertensive activity / H.-S. Ahn, A. Bercovici, G. Boykow et al. *J. Med. Chem.* 1997. Vol. 40. P. 2196–2210.

136. Optimization of purine based PDE1/PDE5 inhibitors to a potent and selective PDE5 inhibitor for the treatment of male ED / C. D. Boyle, R. Xu, T. Asberom et al. *Bioorg. Med. Chem. Let.* 2005. Vol. 15. P. 2365–2369.

137. Preparation of 8-substituted xanthine CVT-124 precursor by late stage pyrimidine ring closure / R. J. Herr, P. F. Vogt, H. Meckler, M. P. Trova. *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67. P. 188–193.

138. Composes de xanthine ayant un effet modulateur allostérique positif du récepteur GABA B : pat. CA 2682301 A1, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 487/04, A 61 P 1/04. L. Cheng, S. Holmqvist, F. Raubacher, P. Schell. № 2008/130314 ; заявл. 17.04.08 ; опублик. 30.10.08. 157 p.

139. He R., Ching S. M., Lam Y. Traceless solid-phase synthesis of substituted xanthenes. *J. Comb. Chem.* Vol. 8 (6). 2006. P. 923–928.

140. Synthesis of series of 1- and 3-differently substituted xanthenes from imidazoles / A. R. Hergueta, M. J. Figueira, C. Lopez et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2002. Vol. 50 (10). P. 1379–1382.

141. Synthesis and preliminary evaluation of new 1- and 3-[1-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)]xanthenes from 2-amino-2-oxazolines as potential A1 and A2A adenosine receptor antagonists / S. Massip, J. Guillon, D. Bertarelli et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14 (8). P. 2697–2719.

142. 7-Arylpiperazinylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione and some of their purine-2,6,8-trione analogs as 5-HT1A, 5-HT2A, and 5-HT7 serotonin receptor ligands / G. Chłoń-Rzepa, P. Żmudzki, Zajdel et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15 (15). P. 5239–5250.

143. 7-(3-Chlorophenyl)piperazinylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione as a serotonin receptor ligands with potential antidepressant activity / M. Zygmunt, J. Sapa, G. Chłoń-Rzepa et al. *Pharmacol. Rep.* 2014. Vol. 66 (3). P. 505–510.

144. 8-(3-(R)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-

quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a Highly Potent, Selective, Long-Acting, and Orally Bioavailable DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / M. Eckhardt, E. Langkopf, M. Mark et al. *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50 (26). P. 6450–6453.

145. Rapid generation of novel benzoic acid-based xanthine derivatives as highly potent, selective and long acting DPP-4 inhibitors: Scaffold-hopping and prodrug study / Q. Li, L. Meng, S. Zhou et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 180. P. 509–523.

146. Synthesis and potent inhibitory activities of carboxybenzyl-substituted 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-(2-chloro/cyanobenzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-diones as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors / D.-W. Mo, S. Dong, H. Sun et al. *Bioor. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25 (9). P. 1872–1875.

147. Hu M. W., Singh P., Ullman E. F. Use of (pivaloyloxy)methyl as a protecting group in the synthesis of Antigenic theophylline (1,3-dimethylxanthine)derivatives. *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 8 (45). P. 1711–1713.

148. Development, optimization and biological evaluation of chitosan scaffold formulations of new xanthine derivatives for treatment of type-2 diabetes mellitus / F. G. Lupascu, M. Dash, S. K. Samal et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 77. P. 122–134.

149. Novel butanehydrazide derivatives of purine-2,6-dione as dual PDE4/7 inhibitors with potential anti-inflammatory activity: Design, synthesis and biological evaluation / G. Chłoń-Rzepa, A. Jankowska, M. Ślusarczyk et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 146. P. 381–394.

150. Rationally Designed, Submicromolar Inhibitor of Family 18 Chitinases / A. W. Scheuttelkopf, O. A. Andersen, F. V. Rao et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 2. P. 428–432.

151. Methylxanthine Drugs Are Chitinase Inhibitors: Investigation of Inhibition and Binding Modes / F. V. Rao, O. A. Andersen, K. A. Vora et al. *Chem. Biol.* 2005. Vol. 12. P. 973–980.

152. A New Synthesis of Sulfonamides by Aminolysis of p-Nitrophenylsulfonates Yielding Potent and Selective Adenosine A₂B Receptor Antagonists / L. Yan, D. C. G. Bertarelli, A. M. Hayallah et al. *J. Med. Chem.* 2006.

Vol. 49 (14). P. 4384–4391.

153. Protection from myocardial stunning by ischaemia and hypoxia with the adenosine A₃ receptor agonist, IB-MECA / H. L. Maddock, N. M. Gardner, N. Khandoudi et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 477 (3). P. 235–245.

154. Sulfonamide substituted xanthine derivatives : pat. US Appl. 2004/01922708 A1, Int. Cl.⁷C 07 D 473/02, A 61 K 31/522. P. W. Dunter, L. H. Foley, N. J. S. Huby et al. ; заявл. 11.02.04 ; опубли. 30.09.04. 59 p.

155. Biodegradable cross-linked prodrug of the bronchial dilator Vephylline. 2. Kinetics and quantum chemical studies on the realese mechanism / G. Heun, N. Lambow, A. Zlatkov et al. *J. Control Release.* 1999. Vol. 58 (2). P. 189–194.

156. Dini F. L., Cogo R. Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator derived and major cardiovascular side effects. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001. Vol. 16. P. 258–268.

157. Page C. P. Doxofylline: a «novofylline». *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. P. 231–234.

158. Mak G., Hanania N. A. New bronchodilators. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012. Vol. 12. P. 238–245.

159. New 8-substituted xanthiene derivatives as potent bronchodilators / B. Berk, H. Akgün, K. Erol et al. *Il Farmaco.* 2005. Vol. 60. P. 974–980.

160. Novel methylxanthine derivativemediated anti-in flammatory effects in inflammatory bowel disease / I. Lee, A. Kamba, D. Low, E. Mizoguchi. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 1127–1138.

161. Phenyl xanthine derivatives : pat. 6608069 B1 USA, Int. Cl⁷ A61K 31/522; C07D 473/06; C07D 473/22; A61P 17/06; A61P 11/06. S. M. Daluge, M. T. Martin, M. H. Osterhout. № 09/762,559 ; заявл. 11.08.99 ; опубли. 19.08.03. 35 p.

162. Method of using pentoxyfylline for treating inflammation : pat. 4975432USA, Int. Cl⁵. A 01 N 43/90, A 61 K 31/52. K. U. Weithmann, D. Seiffge. № 07/390,076 ; заявл.07.08.89 ; опубли. 04.12.90. 6 p.

163. Caffeine-hydrazones as anticancer agents with pronounced selectivity toward T-lymphoblastic leukaemia cells / R. Kapláneek, M. Jakubek, J. Rak et al.

Bioorg. Chem. 2015. Vol. 60. P. 19–29.

164. Kowalska A., Pluta K., Latocha M. Synthesis and anticancer activity of multisubstituted purines and xanthenes with one or two propynylthio and aminobutynylthio groups. *Med. Chem. Res.* 2018. Vol. 27. P. 1384–1395.

165. Reversal of P-glycoprotein mediated vincristine resistance of L1210/VCR cells by analogues of pentoxifylline. A QSAR study / I. Kupsáková, A. Rybár, P. Docolomanský et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 21, issue 2-3. P. 283–293.

166. Prolongation of pentoxifylline aliphatic side chain positively affects the reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in L1210/VCR line cells / P. Docolomanský, I. Fialová, M. Barancík et al. *Gen. Physiol. Biophys.* 2005. Vol. 24, issue 4. P. 461–466.

167. Development Sahil Sharma, Jagjeet Singh, Ritu Ojha, Harbinder Singh, Manpreet Kaur, P.M.S. Bedi, Kunal Nepali, Design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for purines as kinase inhibitors, *European J. of Med. Chem.* 2016. Volume 112, P. 298-346, ISSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.018>.

168. Fluorescent phosphoinositide 3-kinase inhibitors suitable for monitoring of intracellular distribution / D. Kim, H. Jun, H. Lee. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19 (8). P. 2508–2516.

169. HS-133, a novel fluorescent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor as a potential imaging and anticancer agent for targeted therapy / J. H. Lee, K. H. Jung, H. Lee et al. *Oncotarget.* 2014. Vol. 5 (20). P. 10180–10197.

170. Caffeine-Based Gold(I) *N*-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties / B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta et al. *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53. P. 2296–2303.

171. Synthesis and anticancer activity of silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine / H. A. Mohamed, B. R M. Lake, T. Laing et al. *Dalton Transactions.* 2015. Vol. 44. P. 7563–7569.

172. A Versatile Methodology for the Regioselective C⁸-Metalation of Purine

Bases / D. Brackemeyer, A. Hervé, C. Schulte to Brinke et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 7841–7844.

173. Xanthine based N-heterocyclic carbene (NHC) complexes / H. Valdés, D. Canseco-González, J. M. Germán-Acacio, D. Morales-Morales. *J. Organometallic Chem.* 2018. Vol. 867. P. 51–54.

174. Synthesis from Caffeine of a MixedN-Heterocyclic Carbene-Silver Acetate Complex Active against Resistant Respiratory Pathogens / A. Kascatan-Nebioglu, A. Melaiye, K. Hindi et al. *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49 (23). P. 6811–6818.

175. Nanoparticle encapsulated silvercarbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: A perspective / W. J. Youngs, A. R. Knapp, P. O. Wagers, C. A. Tessier. *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41 (2). P. 327–336.

176. A theobromine derived silver N-heterocyclic carbene: synthesis, characterization, and antimicrobial efficacy studies on cystic fibrosis relevant pathogens / M. J. Panzner, K. M. Hindi, B. D. Wright et al. *Dalton Trans.* 2009. Vol. (35). P. 7308.

177. Synthesis and antimicrobial studies of silver N-heterocyclic carbene complexes bearing a methyl benzoate substituent / A. R. Knapp, M. J. Panzner, D. A. Medvetz et al. *Inorganica Chimica Acta.* 2010. Vol. 364 (1). P. 125–131.

178. Holbert J. M., Grote I. W., Smith H. Some new soluble salts of 8-bromotheophylline. *J. Am. Pharm. Ass.* 1955. Vol. XLIV, issue 6. P. 355–357.

179. Експериментальне дослідження діуретичних властивостей нових 7-N-метилбензил-8-заміщених теофіліну / О. П. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвійчук, Д. Г. Іванченко. *Фармац. часопис.* 2016. № 2. С. 64–69.

180. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7-(2-гідрокси-3-N-метоксифеноксипропіл-8-заміщених теофіліну / К. А. Дученко В. І. Корнієнко, Б. А. Самура та ін. *Експерим. і клінічна медицина.* 2015. № 4 (69). С. 21–24.

181. Самура І. Б., Романенко М. І., Іванченко Д. Г. Залежність гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури в ряду 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантинів. *Ліки- людині.*

Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., 14-15 бер. 2019 р. Х., 2019. Т. 1. С. 196–200.

182. Xanthine derivative as dpp-4 inhibitor used in treatment of podocyte-related disorders and/or nephrotic syndrome : pat. JP2019089797A. T. Klein, M. Von Eynatten, H. Berthold et al. заявл. 24.01.19 ; опубл. 13.06.19. 55 p.

183. Іванченко Д. Г. Пошук сполук з антиоксидантною дією серед 1,8-дизаміщених теоброміну. *Укр. біофармац. журн.* 2015. № 5 (40). С. 22–25.

184. Bhat V. B., Madyastha K. M. Antioxidant and Radical Scavenging Properties of 8-Oxo Derivatives of Xanthine Drugs Pentoxifylline and Lisofylline. *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* 2001. Vol. 288, issue 5. P. 1212–1217.

185. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of some new benzylidene-thiazolidine-xanthine derivatives / F. Lupaşcu, O. M. Dragostin, M. Apotrosoaei et al. *Rev. Med. Chir.* 2013. Vol. 117. P. 244–249.

186. Synthesis and antioxidant activity of some 1-aryl/aralkyl piperazine derivatives with xanthine moiety at N4 / L. Andonova, D. Zheleva-Dimitrova, M. Georgieva, A. Zlatkov. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2014. Vol. 28 (6). P. 1165–1171.

187. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of some hydrazones with xanthine structure / C. Sandra, A.-T. Panzariu, I. Vasincu et al. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi.* 2015. Vol. 119. P. 910–916.

188. Studies on xanthine derivatives (II). Synthesis and antioxidant effects of some hydrazones with xanthine structure / S. Constantin, F. Buron, S. Routier et al. *Farmacia.* 2016. Vol. 64. P. 565–571.

189. El-Kalyoubi S. A. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines / S. A. El-Kalyoubi, E. A. Fayed, A. S. Abdel-Razek // *Chem Cent J.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 1-13.

190. Vieira A. J. de Sousa Costa, Santos P. A Tentative Classification of Antioxidants: Which Role They Play when Protecting Biological Targets from Oxidative Stress Induced Damage?. *J. Med. Chem. Drug Des.* 2017. P. 1–3.

191. URL : http://www.acdlabs.com/products/pc_admet/tox/tox/
192. URL : http://www.compudrug.com/?q=demo_download
193. URL : <http://www.chemicalize.org>
194. URL : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>
195. Pearson R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1963. Vol. 85 (22). P. 3533–3539.
196. General Atomic and Molecular Electronic Structure System. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz et al. *J. Comput. Chem.* 1993. Vol. 14. P. 1347–1363.
197. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. *Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty year* Elsevier, 2005. P. 1167–1189.
198. Карапетьянц М. Х. Химическая термодинаміка. М. : Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. 584 с.
199. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу / Ю. М. Воловенко, І. В. Комаров, О. В. Туров, В. П. Хиля. К. : РВЦ "Київський ун-т", 2016. 400 с.
200. URL : <https://www.acdlabs.com/products/adh/spectrusprocessor/>
201. Прийменко А. О., Васильев Д. В., Александрова Е. В. Синтез, физико-химические и биологические свойства некоторых N7-замещенных 8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона. *Науч. ведомости. Сер. Медицина.* 2013. № 4. С. 203–207.
202. Исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных производных 3-метилксантина / А. В. Таран, В. И. Корниенко, Б. А. Самура и др. *Укр. біофармац. журн.* 2010. № 3. С. 14–17.
203. 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 и др. *Запорж. мед. журн.* 2008. № 5. С. 128–130.
204. Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова, С. В.

Левіч. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2012. № 3 (10). С. 49–52.

205. Raymond J. A., Mehdi M. *Modelling ¹H NMR Spectra of Organic Compounds: Theory, Applications and NMR Prediction Software*. 2008. 392 p.

206. A new oligo(hexafluoropropylene oxide)-b-oligo(ethylene oxide) diblock surfactant obtained by radical reactions / J. Lapčák, O. C. Gimello, V. Ladmiral et al. *Polymer Chem.* 2014. Vol. 6 (1). С. 79–96.

207. Lia Z., Chau Y. A facile synthesis of branched poly(ethylene glycol) and its heterobifunctional derivatives. *Polymer Chem.* 2011. Vol. 4. P. 873–878. URL : <https://doi.org/10.1039/C0PY00339E>.

208. Lieberman M., Marks A., Smith C. *Marks' Essential Medical Biochemistry*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 540 p.

209. Joule J. A., Mills K. *Heterocycles in Nature. Heterocyclic Chemistry at a Glance*. 5th ed. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd. 2010. 718 p.

210. New pyrrolo[2,1-f]purine-2,4-dione and imidazo[2,1-f]purine-2,4-dione derivatives as potent and selective human A₃ adenosine receptor antagonists / P. G. Baraldi, D. Preti, M. A. Tabrizi et. al. *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 4697–4701.

211. Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну дію : пат. 128510 Україна : МПК C07D 473/00. К. В. Александрова, Є. К. Михальченко, Є. С. Пругло, Д. М. Сінченко; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201802221 ; заявл. 05.03.2018 ; опубл. 25.09.2018, Бюл. № 18.

212. Заявка на патент України на винахід МПК6: C07D 249/00, A61K 31/41. L-аргінінова сіль 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності / К. В. Александрова, Є. К. Михальченко, І. Ф. Беленічев, Н. В. Бухтіярова ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № a201901891 ; заявл. 25.02.2019.

213. Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 26–30.

214. E. K. Mikhalchenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, D. M. Sinchenko. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 1 (23). С. 14–19.

215. Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, А. С. Коржова. Синтез і фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 141–146.

216. Безштанько А. В. , Михальченко Є. К., Левіч С. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-аралкіл-8-пропілксантиніл-7-ацетамідів. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 140.

217. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory screening of novel quinoline incorporated pyrazole derivatives using the Pfitzinger reaction II / Z. K. Abd El-Samii, N. A. Osman, J. Lashine et al. *Bioorganic Chem.* 2015. Vol. 58. P. 104–116.

218. Synthesis and in vitro antimicrobial screening of new pyrano [4, 3-b] pyrane derivatives of 1H-pyrazole / C. B. Sangani, D. C. Mungra, M. P. Patel, R. G. Patel. *Chinese Chem. Lett.* 2012. Vol. 23 (1). P. 57–60.

219. Novel pyrazole-5-carboxamide and pyrazole-pyrimidine derivatives: Synthesis and anticancer activity / J. B. Shi, W. J. Tang, X. B. Q et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 90. P. 889–896.

220. Synthesis of benzofuran based 1, 3, 5-substituted pyrazole derivatives: As a new class of potent antioxidants and antimicrobials-A novel accost to amend biocompatibility / J. Rangaswamy, H. V. Kumar, S. T. Harini, N. Naik. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22 (14). P. 4773–4777.

221. Ansari A., Abad A., Mohd A. Biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* 2017. Vol. 41 (1). P. 16–41.

222. Gaonkar S. L., Rai K. M. L., Prabhuswamy B. Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl]-5-substituted 1,3,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 41, N 7. P. 841–846.

223. Design, synthesis, and in vitro antituberculosis activity of benzo[6,7]cyclohepta[1,2- b]pyridine-1,3,4-oxadiazole derivatives / Y. Sajja, S. Vanguru, H. R. Vulupala et al. *Chem. Biology Drug Design.* 2017. Vol. 90, N 4. P. 496–500.

224. Synthesis, fungicidal activity, and 3DQSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles / X. J. Zou, L. H. Lai, G. Y. Jin et al. *J. Agricultural Food Chem.* 2002. Vol. 50, N 13. P. 3757–3760.

225. 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities / S. S. Thakkar, P. Thakor, H. Doshi et al. *Bioor. Med. Chem.* 2017. Vol. 25, N 15. P. 4064–4075.

226. Girges M. M. Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with anticipated hypoglycemic activity. *Arzneimittel-Forschung.* 1994. Vol. 44, N 4. P. 490–495.

227. Synthesis, Characterization and Screening for Analgesic and Anti-inflammatory activities of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives / D. Dewangan, K. T. Nakhate, D. K. Tripathi et al. *Anti-inflammatory Anti-allergy Agents in Med. Chem.* 2015. Vol. 14, N 2. P. 138–145.

228. Chawla G., Naaz B., Siddiqui A. A. Exploring 1,3,4-Oxadiazole Scaffold for Anti-inflammatory and Analgesic Activities: A Review of Literature From 2005-2016. *Mini-Reviews in Med. Chem.* 2018. Vol. 18, N 3. P. 216–233.

229. Husain A., Ajmal M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. *Acta Pharmaceutica.* 2009. Vol. 59, N 2. P. 223–233.

230. Александрова К. В., Юрченко Д. М., Романенко М. І. Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину. *Укр. хім. журн.* 2013. Т. 79, № 2. С. 120–125.

231. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R1-3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів. *Фармац. журн.* 2007. № 3. С. 88–91.

232. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles / Kumari Shalini, Nitin Kumar, Sushma Drabu et al. *Beilstein J. Org. Chem.* 2011. Vol. 7. P. 668–677.

233. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety / D. J. Prasad, M. Ashok, P. Karegoudar et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, issue 2. P. 551–557.

234. 4-метоксибензиліден-2-(3-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-ілтіо)ацето-гідразид, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність : пат. 83485 Україна: МПК С07D 249/00, А61К 31/41. Ю. Г. Самелюк та ін. № u201304373 ; заявл. 08.04.13 ; опубл. 10.09.13, Бюл. № 17.

235. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність : пат. 105273 Україна: С07D 249/00, А61К 31/00. Є. Г. Книш та ін. № u 2015 09065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

236. Похідні 1,2,4-триазолів, що проявляють депримуєчу активність : пат. 69719 Україна: С07D 249/12, А61К 31/00. Є. С. Пругло та ін. № u 2011 12701 заявл. 31.10.11 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

237. Морфолінію 2-((4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який може застосовуватися як антиоксидант пат. 115214 Україна : МПК МПК (2006) С07D 249/08 (2006.01) С07D 295/00 А61К 31/00 А61Р 39/06 (2006.01). Є. Г. Книш та ін. № a201700665 ; заявл. 19.06.15 ; опубл. 25.09.17. Бюл. № 18.

238. Handbook of Vitamins / ed. by J. Zempleni, R. B. Rucker, D. B. McCormick, J. W. Suttie. 4th ed. 2007. 593 p.

239. Компендіум онлайн. URL : <http://compendium.com.ua/dp>.

240. Miller E. L. THE PENICILLINS: A REVIEW AND UPDATE. *J. of Midwifery & Women's Health.* 2002. Vol. 47 (6). P. 426–434.

241. Complete assignments of the ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR spectra of caffeine / J. Sitkowski, L. Stefaniak, L. Nicol et al. *Spectrochimica Acta*. Pt A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 1995. Vol. 51. P. 839–841.

242. 2-(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-2-хлор-5-фторобензиліден]-ацетогідрозид, який виявляє протигрибкову дію : пат. 111652 Україна: МПК С07D 473/00. К. В. Александрова, Є. К. Михальченко, С. В. Левіч, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук ; заявник та патентовласник автори та Запорізький держ. мед. ун-т. № u201602568 ; заявл. 16.03.16 ; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22.

243. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- триазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію : пат. 117190 Україна: МПК С07D 473/00. К. В. Александрова, Є. К. Михальченко, С. В. Левіч, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201602568 ; заявл. 31.10.16 ; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12.

244. Aleksandrova K. V., Mikhal`chenko E. K., Vasylyev D. A. Synthesis and physicochemical properties of hydrazides of 3,8-disubstituted xanthinyl-7-acetic acids and their derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики*. Львів 2015. С. 124.

245. Synthesis and physicochemical properties of triazole and thiazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, D. M. Sinchenko. XXIV *Укр. конф.я з органічної хімії*, 19-23 вер. Полтава, 2016. С. 109.

246. Synthesis and physicochemical properties of pyrazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, M. O. Bilyaev. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології* : матеріали II всеукр. наук.-практ. конф., 21-23 листоп. 2016 р. Київ, 2016. С. 75.

247. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособие. 2-е изд. СПб. : ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2006. 432 с.

248. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. (2016). Official Journal of the European Union. URL : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%2032010L0063).

249. Michael C. A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014. Vol. 16 (2). P. 145. DOI :10.3389/fpubh.2014.00145.e.

250. Demain A. L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J. Antibiot*. 2009. Vol. 62 (1). P. 5–16. DOI : 10.1038/ja.2008.16.

251. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін. К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. 38 с.

252. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" : наказ від 05.04.2007 р. № 167. *Зб. нормат.-директивних документів з охорони здоров'я*. 2007. № 4. С. 76–109.

253. И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект. *Український медичний часопис*. 2014. № 1. - С. 22-28.

254. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев и др. *Adv. Curr. Nat. Sci*. 2012. Vol. 9. P. 12–16.

255. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. Vol. 90. P. 7915–7922.

256. Bandyopudya U., Das D., Banerjee R. K. ROS: oxidative damage and pathogenesis. *Curr. Sci*. 1999. Vol. 77. P. 658–666.

257. Krishnamurthy P., Wadhvani A. Antioxidant enzymes and human health. *Antioxidant Enzyme* / M. A. El-Missiry (ed.). InTech. 2012. URL : <http://dx.doi.org/10.5772/48109>.

258. Halliwell B., Gutteridge J. M. Free radicals in biology and medicine. 4th ed. Oxford : Clarendon Press, 2007. 704 p.

259. Absolute metabolite concentrations and implied enzyme active site occupancy in *Escherichia coli* / B. Bennett, E. Kimball, M. Gao et al. *Nat. Chem. Biol.* 2009. Vol. 5. P. 593–599. DOI :10.1038/nchembio.186.

260. Gorbunova M., Anikina L. Polysulfones of new structural types as perspective antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 655–61. DOI : 10.1016/j.ejmech.2013.03.00763.

261. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : метод. рекомендації / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, О.О. Нагорна та ін. К., 2016. 80 с.

262. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation : pat. 5726063 USA, G01N 33/52. D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. № 08/702197 ; Pub. date.10.03.98.

263. Yang Z. Hofmeister effects: an explanation for the impact of ionic liquids on biocatalysis. *J. Biotechnol.* 2009. DOI :10.1016/j.jbiotec.2009.04.011.

264. General Principles and Strategies for Salting-Out Informed by the Hofmeister Series / A. M. Hyde, O. S. L. Zultanski, J. H. Waldman et al. *Org. Proc. Res. Develop.* 2017. DOI : 10.1021/acs.oprd.7b00197.

265. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токсикол. вестн.* 1998. № 1. С. 28–32.

266. Измеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии : справочник. М. : Медицина, 1977. 240 с.

267. Effect of age on the phenotype of metabolic syndrome in developing country / M. Gharipour, M. Sadeghi, M. Hosseini et al. *Adv. Biomed. Res.* 2015. Vol. 4. P. 103.

268. Grundy S. M. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *J. Invest. Med.* 2016. Vol. 64 (6). P. 1082–1086. DOI : <http://doi.org/10.1136/jim-2016-000155>.

269. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018. Vol. 20 (2). DOI : <http://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
270. National Diabetes Statistics Report. 2017. URL : <http://dev.diabetes.org/sites/default/files/2019-06/cdc-statistics-report-2017.pdf>
271. The “New Deadly Quartet” for Cardiovascular Disease in the 21st Century: Obesity, Metabolic Syndrome, Inflammation and Climate Change: How Does Statin Therapy Fit into this Equation? / M. Clearfield, M. Pearce, Y. Nibbe et al. *Curr. Atherosclerosis Rep.* 2013. Vol. 16 (1). DOI : <http://doi.org/10.1007/s11883-013-0380-2>.
272. Devi K., Khanam S., Rabbani S. Protective role of glibenclamide against nicotinamide-streptozotocin induced nuclear damage in diabetic Wistar rats. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2010. Vol. 1 (1). P. 18–23. DOI : <http://doi.org/10.4103/0976-500x.64531>.
273. Direct association of adenosine deaminase with a T cell activation antigen, CD26 / J. Kameoka, T. Tanaka, Y. Nojima et al. *Science.* 1993. Vol. 261 (5120). P. 466–469. DOI : <http://doi.org/10.1126/science.8101391>
274. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: A review / C. S. Marathe, C. K. Rayner, K. L. Jones, M. Horowitz. *Peptides.* 2013. Vol. 44. P. 75–86. DOI : <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.01.014>.
275. Meier J. J., Nauck M. A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes/Metabolism Res. Rev.* 2005. Vol. 21 (2). P. 91–117. DOI : <http://doi.org/10.1002/dmrr.538>.
276. Hoehn K., Marieb E. N. *Human Anatomy & Physiology.* San Francisco : Benjamin Cummings, 2010.
277. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors / L. Michalik, J. Auwerx, J. P. Berger et al. *Pharmacol. Rev.* 2006. Vol. 58 (4). P. 726–741. DOI : <http://doi.org/10.1124/pr.58.4.5>.
278. Klei H. E. Crystal structure of dipeptidyl-peptidase 4 (CD26, adenosine deaminase complexing protein 2) (DPPIV-WT) complex with bms-767778 AKA 2-(3-(aminomethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-6h-pyrrolo[3,4-

b]pyridin-6-yl)-n,n-dimethylacetamide. (2013). DOI : <http://doi.org/10.2210/pdb4jh0/pdb>.

279. Loenze P., Schimanski-Breves S., Engel C. K. Crystal Structure of 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 (11b-HSD1) in Complex with Urea Inhibitor. 2012. DOI : <http://doi.org/10.2210/pdb3qqp/pdb>.

280. Ligand binding domain of human ppar-gamma in complex with the agonist pioglitazone / J. J. Mueller, M. Schupp, T. Unger et al. 2011. DOI : <http://doi.org/10.2210/pdb2xkw/pdb>

281. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in HighRisk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002. Vol. 288 (23). P. 2981–2997. DOI : <http://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.

282. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. *Хим.-фармац. журн.* 1977. Т. 11, № 5. С. 3–11.

283. Crystal structure of stabilized A1 receptor in complex with PSB36 at 3.3Å resolution / R. K. Y. Cheng, E. Segala, N. Robertson et. al. *Structure*. 2017. Vol. 25. P.1275–1285.e4. DOI : <http://doi.org/10.2210/pdb5n2s/pdb>.

284. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації. К. : Авіацена, 2002. 527с.

285. Kolesnyk M., Dzyak G. V. Relationship between biochemical markers of cardiac remodelling and post exercise elevation of left ventricular filling pressure in arterial hypertension. *ESC. Congress*, 30.07-03.09.2014. Barcelona, 2014. P. 86.

286. Кравченко А. М., Пасько В. С. Проблеми та сучасні можливості діагностики інфаркту міокарда. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 2 (49). С. 67–78.

287. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Вивчення протимікробних та протигрибкових властивостей 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. *Медичний форум*. 2017. № 10 (10). С. 9–12.

288. Prospective biological active compounds among 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthines for treatment of metabolic syndrome pathologies / Ye. Mykhalchenko, K. Aleksandrova, O. Shkoda, Ye. Pruglo. *EUREKA: HealthSciences*. 2019. Vol. 5. P. 52–58.

289. Михальченко Є. К., Левіч С. В., Біляєв М. О. Мікробіологічні властивості похідних 3-аралкіл-8-алкілксатинів. *Хист.* Чернівці. 2016. Вип. 18. С. 586.

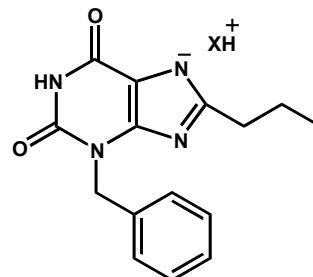
290. Search of potential low toxic antibacterial drugs among novel alkyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetates / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, S. V. Levich et al. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. Харків, 2017. Т. 2. С. 3.

291. Mykhalchenko Ye. K. Research of antioxidant properties of ylidenhydrazides of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid.. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : Int. res. and practice conf., 20-21 October, 2017. Lublin, 2017. P. 135.

292. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Сінченко Д. М. Пошук біологічно активних сполук серед гідразиду та іліденгідразинових похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 140.

293. Targeted screening for antioxidant efficiency of 3-benzylxanthine derivatives / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, A. S. Shkoda et al. *Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Люблін, Республіка Польща. 10-11 трав. 2019 р. Люблін, 2019. С. 258–259.

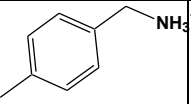
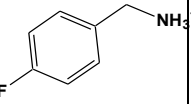
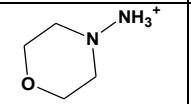
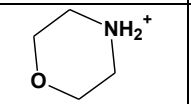
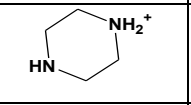
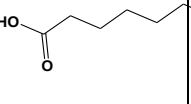
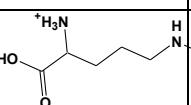
Фізико-хімічні характеристики солей 3-бензил-8-метилксантину (2.4-2.17)



2.4-2.17


Сполука	X	T _{плавл}	R _f *	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
				C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.4	Na	251-254	0,38-0,82	58,44	4,92	18,23	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ NaO ₂	58,82	4,94	18,29	94
2.5	K	218-220	0,36	55,95	4,69	17,41	C ₁₅ H ₁₅ KN ₄ O ₂	55,88	4,69	12,13	96
2.6	NH ₃	287-289	0,4	59,88	6,33	23,17	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂	59,79	6,36	23,24	98
2.7	NH ₂ CH ₂ -CH ₃	248-250	0,54	61,98	7,05	21,30	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂	61,99	7,04	21,26	95
2.8	NH ₂ CH ₂ -CH ₂ NH ₂	240-242	0,67	59,16	7,00	24,39	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₂	59,28	7,02	24,40	94

Продовж табл. А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.9	NH_2CH_2 $-\text{CH}_2\text{OH}$	175-180	0,77	57,47	6,31	21,06	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$	59,12	6,71	20,28	97
2.10		297-300	0,81	68,29	6,73	17,32	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$	68,13	6,71	17,27	96
2.11		285-288	0,63	64,51	5,92	17,08	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$	61,53	5,91	17,10	94
2.12		265-268	0,54	58,90	6,78	21,70	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$	59,05	6,78	21,75	93
2.13		287-290	0,41	61,55	6,77	18,77	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$	61,44	6,78	18,85	92
2.14			0,59	61,45	7,07	22,64	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$	61,60	7,07	22,69	94
2.15		233-236	0,73	60,87	7,04	16,82	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$	60,71	7,04	16,86	97
2.16		267-270	0,55	55,12	6,61	24,38	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$	55,01	6,60	24,44	95

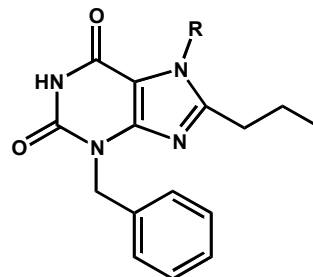
Продовж. дод. А

Продовж табл. А.1

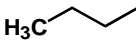
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.17		235-237	0,78	62,08	7,04	21,21	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂	55,01	6,60	24,44	93

Таблиця А.2

Фізико-хімічні характеристики 7-заміщених 8-метилксантинів (2.18-2.26)

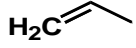
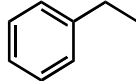
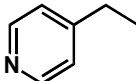
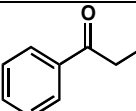
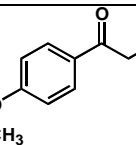


2.18-2.26

Сполука	R	T _{плавл}	R _f [*]	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.18	-CH ₃	210-213	0,48	299	64,51	5,92	17,08	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	64,53	5,91	17,10	82
2.19		168-170	0,58	—	58,90	6,78	21,70	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	59,05	6,78	21,75	84
2.20	n-C ₆ H ₁₃ -	287-290	0,52	—	61,55	6,77	18,77	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂	61,44	6,78	18,85	82

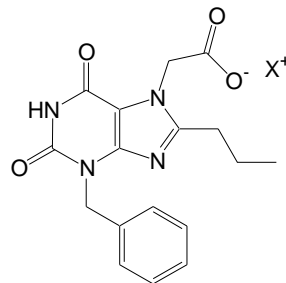
Продовж. дод. А

Продовж табл. А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.21	n-C ₇ H ₁₅ -	284-286	0,53	–	61,45	7,07	22,64	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂	61,60	7,07	22,69	85
2.22		233-236	0,50	311	60,87	7,04	16,82	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	60,71	7,04	16,86	86
2.23		131-133	0,51	374	55,12	6,61	24,38	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	55,01	6,59	24,44	84
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.24		275-278	0,46	–	67,06	5,61	18,52	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	67,18	5,64	18,65	82
2.25		233-236	0,56	–	68,61	5,52	13,89	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	68,64	5,51	13,92	85
2.26		189-191	0,48	–	66,60	5,61	12,65	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	66,65	5,59	12,96	83

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Фізико-хімічні властивості амонійних солей 8-метилксантиніл-7-ацетатних кислот (2.31-2.47)



2.31-2.47

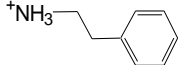
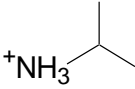
Сполука	X	T _{плавл}	R _f *	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.31	Na	266-268	0,39	–	55,94	4,68	15,33	C ₁₇ H ₁₇ N ₄ NaO ₄	56,04	4,70	15,38	94
2.32	K	342-344	0,41	–	53,55	4,53	14,65	C ₁₇ H ₁₇ KN ₄ O ₄	53,67	4,50	14,73	92
2.33	NH ₃	224-226	0,59	–	56,63	5,85	19,43	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄	56,82	5,89	19,49	97
2.34	NH ₃ ⁺	219-221	0,67	–	58,63	6,47	18,04	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄	58,90	6,50	18,08	93
2.35	H-C ₄ H ₉ -NH ₃ ⁺	208-210	0,73	–	60,81	7,01	16,82	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₄	60,71	7,04	16,86	96

Продовж табл. А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.36		208-210	0,64	–	55,38	5,93	17,89	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅	56,57	6,25	17,36	92
2.37		200-202	0,38	–	63,96	6,03	15,49	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	64,13	6,05	15,58	93
2.38		198-200	0,49	–	64,74	6,32	15,10	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	64,78	6,31	15,11	97
2.39		178-180	0,53	–	61,53	5,58	14,93	C ₂₄ H ₂₆ FN ₅ O ₄	61,66	5,61	14,98	94
2.40		202-204	0,64	–	58,52	6,33	16,27	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₅	58,73	6,34	16,31	96
2.41		262-266	0,69	–	58,89	6,60	19,60	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄	58,86	6,59	19,61	92
2.42		153-155	0,7	–	59,42	6,59	15,77	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₅	59,58	6,59	15,79	94
2.43		166-168	0,81	–	56,88	6,33	18,84	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₅	56,75	6,35	18,91	97
2.44		167-170	0,72	–	58,43	6,58	14,80	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₆	58,34	6,60	14,79	93
2.45		249-251	0,63	517	53,46	6,28	21,71	C ₂₃ H ₃₂ N ₈ O ₆	53,48	6,24	21,69	96

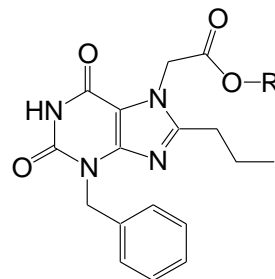
Продовж. Дод. А

Продовж табл. А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.46		167-169	0,61	–	64,76	6,35	15,13	$C_{25}H_{29}N_5O_4$	64,78	6,31	15,11	97
2.47		224-227	0,55	–	59,82	6,82	17,46	$C_{20}H_{27}N_5O_4$	59,84	6,78	17,44	96

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «бутан-1-ол-ацетатна кислота-вода» (4:2:1).

Фізико-хімічні характеристики сполук (2.29, 2.30, 2.48-2.55)



2.29 2.30; 2.48-2.55

Сполука	R	T _{плавл}	R _f *	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.29	C ₂ H ₅	297-299	0,46	–	59,94	5,59	20,57	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	59,81	5,61	20,52	85
2.30	n-C ₃ H ₇	132-135	0,50	385	62,09	6,26	14,45	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄	62,49	6,29	14,57	82
2.48	n-C ₄ H ₉	262-266	0,48	–	58,89	6,60	19,60	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄	58,86	6,59	19,61	83
2.49	n-C ₆ H ₁₃	153-155	0,52	–	59,42	6,59	15,77	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₅	59,58	6,59	15,79	86

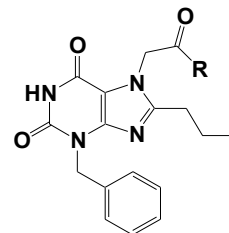
Продовж табл. А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.50	n-C ₇ H ₁₅	166-168	0,56	–	56,88	6,33	18,84	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₅	56,75	6,35	18,91	83
2.51	n-C ₈ H ₁₇	167-169	0,46	–	64,59	6,32	15,03	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	64,78	6,31	15,11	82
2.52	n-C ₉ H ₁₉	224-227	0,50	–	59,77	6,80	17,46	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₄	59,84	6,78	17,44	85
2.53	n-C ₁₀ H ₂₁	167-170	0,48	–	58,43	6,58	14,80	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₆	58,34	6,60	14,79	86
2.54	CH ₂ =CH -CH ₂	180-182	0,50	–	53,50	6,28	21,71	C ₂₃ H ₃₂ N ₈ O ₆	53,48	6,24	21,69	84
2.55	C ₆ H ₅ - CH ₂	260-263	0,52	433	59,25	6,04	18,22	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄	59,21	6,02	18,17	82

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Продовж. дод. А


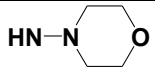
Фізико-хімічні характеристики сполук (2.56-2.64)



2.56-2.64

Сполука	R	T _{плавл}	R _f	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.56	n-C ₄ H ₉ -NH	192-194	0,72	—	63,42	6,82	17,58	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃	63,46	6,85	17,62	78
2.57		260-263	0,76	—	59,25	6,05	18,21	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄	59,21	6,01	18,17	82
2.58		189-191	0,80	432	66,77	5,80	16,19	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃	66,81	5,84	16,23	84
2.59		90-92	0,58	—	67,36	6,7	15,68	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃	67,40	6,11	15,72	76
2.60		194-196	0,68	450	64,09	5,34	15,54	C ₂₄ H ₂₄ FN ₅ O ₃	64,13	5,38	15,58	81
2.61		225-227	0,56	—	63,74	6,34	17,68	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃	63,78	6,37	17,71	76

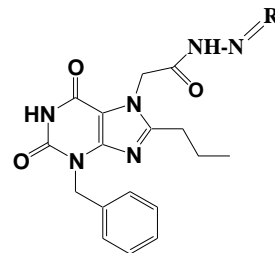
Продовж табл. А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.62		126-128	0,80	—	61,26	6,08	16,58	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₄	61,30	6,12	17,02	82
2.63		180-182	0,58	—	59,10	6,10	19,67	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₄	59,14	6,14	19,71	80
2.64		190-192	0,76	—	62,65	5,46	16,58	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₄	62,70	5,50	16,62	84

Примітка: — для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Продовж. дод. А

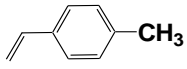
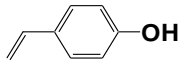
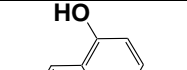
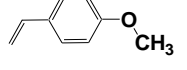
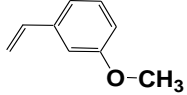
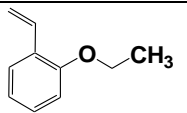
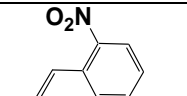
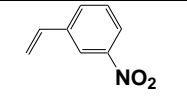
Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (3.2-3.27)



3.2-3.27

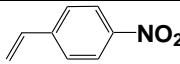
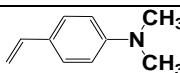
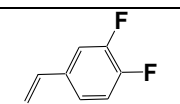
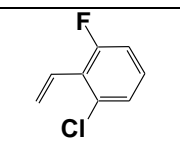
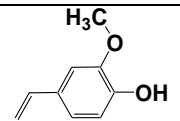
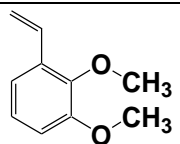
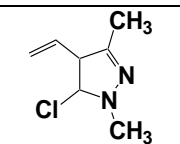
Сполука	R	T _{плавл}	R _f *	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
				C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3.2		237-239	0,78	61,71	5,91	2,54	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃	61,75	5,95	2,58	80
3.3		222-225	0,80	66,34	5,54	17,82	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₃	66,37	5,57	17,86	82
3.4		279-281	0,63	64,81	5,40	18,88	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₃	64,85	5,44	18,91	86
3.5		276-279	0,56	55,04	4,39	16,02	C ₂₄ H ₂₃ BrN ₆ O ₃	55,08	4,43	16,06	83
3.6		208-210	0,68	62,29	4,97	18,13	C ₂₄ H ₂₃ FN ₆ O ₃	62,33	5,01	18,17	87

Продовж табл. Б.1

1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13
3.7		240-242	0,54	65,45	5,68	18,29	$C_{25}H_{26}N_6O_3$	65,49	5,72	18,33	80
3.8		276-279	0,75	62,56	5,21	18,21	$C_{24}H_{24}N_6O_4$	62,60	5,25	18,25	86
3.9		276-279	0,62	62,56	5,21	18,21	$C_{24}H_{24}N_6O_4$	62,60	5,25	18,25	84
3.10		228-230	0,52	63,24	5,49	17,67	$C_{25}H_{26}N_6O_4$	63,28	5,52	17,71	90
3.11		233-235	0,63	63,24	5,48	17,67	$C_{25}H_{26}N_6O_4$	63,28	5,52	17,71	82
3.12		204-206	0,56	63,89	5,74	17,16	$C_{26}H_{28}N_6O_4$	63,92	5,78	17,20	86
3.13		275-277	0,78	58,85	4,70	19,98	$C_{24}H_{23}N_7O_5$	58,89	4,74	20,03	85
3.14		270-273	0,66	58,85	4,70	19,98	$C_{24}H_{23}N_7O_5$	58,89	4,74	20,03	81

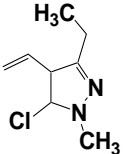
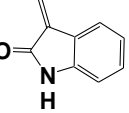
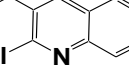
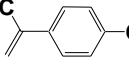
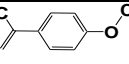
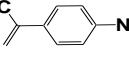
Продовж. дод. Б

Продовж табл. Б.1

1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13
3.15		281-283	0,80	58,85	4,70	19,98	$C_{24}H_{23}N_7O_5$	58,89	4,74	20,03	90
3.16		292-295	0,68	64,00	5,96	20,7	$C_{26}H_{29}N_7O_3$	64,05	6,00	20,11	85
3.17		243-245	0,64	59,56	4,58	17,45	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_3$	60,00	4,62	17,49	88
3.18		246-248	0,54	57,99	4,42	16,86	$C_{24}H_{22}ClFN_6O_3$	58,01	4,46	16,91	86
3.19		244-246	0,56	61,18	5,30	17,9	$C_{25}H_{26}N_6O_5$	61,22	5,34	17,13	84
3.20		108-110	0,72	61,85	5,55	16,62	$C_{26}H_{28}N_6O_5$	61,89	5,59	16,66	85
3.21		267-270	0,64	55,55	5,03	22,51	$C_{23}H_{25}ClN_8O_3$	55,59	5,07	22,55	90

Продовж. дод. Б

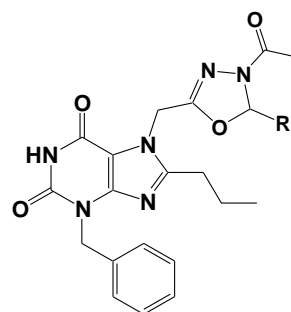
Продовж табл. Б.1

1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13
3.22		261-263	0,58	56,37	5,29	20,89	$C_{24}H_{27}ClN_8O_3$	56,41	5,33	21,93	84
3.23		255-257	0,68	61,81	4,74	20,16	$C_{25}H_{23}N_7O_4$	61,85	4,78	20,20	80
3.24		262-264	0,66	61,15	4,52	18,46	$C_{27}H_{24}ClN_7O_3$	61,19	4,56	18,50	82
3.25		247-249	0,54	60,87	5,7	17,01	$C_{25}H_{25}ClN_6O_3$	60,91	5,11	17,05	86
3.26		235-238	0,72	63,88	5,74	17,16	$C_{26}H_{28}N_6O_4$	63,92	5,78	17,20	81
3.27		280-282	0,68	59,59	4,96	19,43	$C_{25}H_{25}N_7O_5$	59,63	5,00	19,47	84

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Продовж. дод. Б

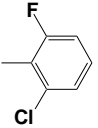
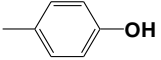

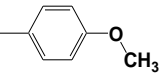
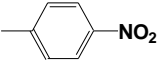
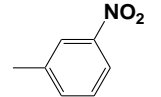
Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (3.28-3.36)



3.28-3.36

Сполука	R	T _{плавл}	R _f [*]	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.28		136-138	0,58	487	64,15	5,35	17,23	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄	64,19	5,39	17,27	67
3.29		253-256	0,62	–	61,86	4,95	16,62	C ₂₆ H ₂₅ FN ₆ O ₄	61,90	4,99	16,66	63
3.30		185-188	0,64	–	59,73	4,59	16,04	C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₆ O ₄	59,77	4,63	16,08	65

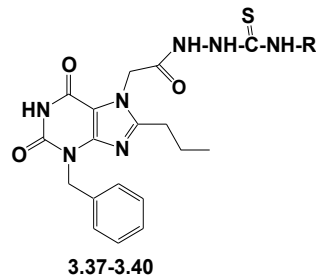
Продовж табл. Б.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.31		167-170	0,70	539,5	57,90	4,45	15,55	$C_{26}H_{24}ClFN_6O_4$	57,94	4,49	15,59	67
3.32		200-203	0,72	–	62,10	5,17	16,68	$C_{26}H_{26}N_6O_5$	62,14	5,21	16,72	63
3.33		227-230	0,68	–	62,10	5,17	16,68	$C_{26}H_{26}N_6O_5$	62,14	5,21	16,72	68
3.34		159-161	0,64	–	62,74	5,42	16,23	$C_{27}H_{28}N_6O_5$	62,78	5,46	16,27	66
3.35		267-270	0,58	–	58,71	4,70	18,40	$C_{26}H_{25}N_7O_6$	58,75	4,74	18,45	66
3.36		245-248	0,62	–	58,71	4,70	18,41	$C_{26}H_{25}N_7O_6$	58,75	4,74	18,45	64

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Продовж. дод. Б

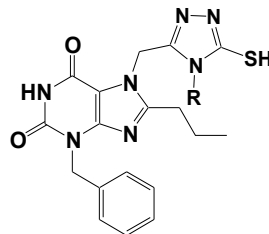
Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин (3.37-3.40)



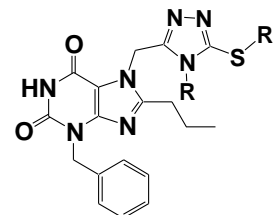
Сполука	R	T _{плавл}	R _f	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.37	H-	247-250	0,68	–	52,00	5,04	23,56	C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₃ S	52,04	5,09	23,60	82,9
3.38	CH ₃ -	246-249	0,56	–	52,09	5,36	22,79	C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₃ S	53,13	5,40	22,83	86,4
3.39	C ₂ H ₅ -	245-248	0,58	444	54,12	5,64	22,07	C ₂₀ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	54,16	5,68	22,11	86,0
3.40	C ₆ H ₅ -	203-205	0,86	492	58,60	5,09	19,91	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	58,64	5,13	19,95	77,5

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин (3.41-3.44)



3.41; 3.42

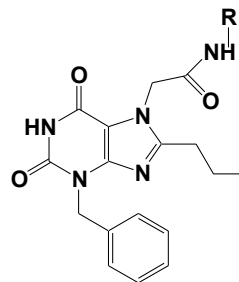


3.43; 3.44

Сполука	R	T _{плавл}	R _f *	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					С	Н	N		С	Н	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.41	C ₂ H ₅ -	292-294	0,78	—	63,75	4,54	20,48	C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₂ S	56,45	5,45	23,04	79,3
3.42	C ₆ H ₅ -	252-254	0,80	474	60,80	4,96	19,73	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ O ₂ S	60,87	4,90	20,70	78,3
3.43	C ₆ H ₅ -	222-224	0,84	—	62,17	4,67	19,12	C ₂₆ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	58,74	4,74	18,44	73,5
3.44	C ₆ H ₅ -	185-187	0,90	531	63,03	5,18	21,04	C ₂₆ H ₂₆ N ₈ O ₃ S	58,85	4,94	21,12	71,4

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

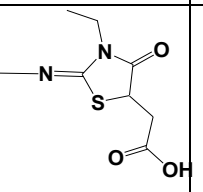
Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин (3.45-3.48)



3.45-3.48

Сполука	R	T _{плавл}	R _f *	m/z	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.45		235-238	0,68	–	60,52	4,91	19,05	C ₂₅ H ₂₃ N ₇ O ₃ S	60,57	4,89	19,02	72,1
3.46		180-183	0,76	–	54,67	5,19	20,26	C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	54,65	5,21	20,28	76,3
3.47		149-151	0,74	–	58,76	4,78	18,41	C ₂₆ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	58,74	4,74	18,44	74,5

Продовж табл. Б.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.48		276-278	0,82	542	53,27	5,05	18,08	$C_{24}H_{27}N_7O_6S$	53,23	5,02	18,10	71,4

Примітка. * для хроматографування використовувалась система «пропан-2-ол-бензол» (10:1).

Додаток В

Таблиця В.1

Антибактеріальна та протигрибкова активність сполук 2.3; 2.27; 2.29; 2.55; 3.4-3.7; 3.11; 3.14-3.19; 3.23; 3.29; 3.32; 3.40; 3.46, похідних 3-бензил-8-пропілксантин

Шифр сполуки	<i>E.coli</i>		<i>S.aureus</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>C.albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.3	100	200	50	100	50	100	25	50
2.27	100	200	50	100	50	100	25	50
2.29	100	200	50	100	50	100	25	25
2.55	100	200	50	100	50	100	25	50
3.4	50	100	50	100	50	100	25	50
3.5	100	200	100	200	50	100	50	50
3.6	50	100	50	100	50	100	25	50
3.7	100	200	50	100	50	100	25	50
3.11	50	100	50	100	50	100	25	50
3.14	50	100	50	100	50	100	25	50
3.15	50	100	50	100	50	100	25	50
3.16	100	200	50	100	50	100	25	50
3.17	100	200	50	100	50	100	25	50
3.18	100	200	50	100	50	100	12,5	25
3.19	100	200	50	100	50	100	25	50
3.23	100	200	100	200	50	100	25	50
3.29	100	200	100	200	50	100	25	50
3.32	100	200	100	200	25	50	50	100
3.40	100	200	50	100	50	100	25	50
3.46	100	200	25	50	100	100	12,5	25

Продовж. дод. В

Таблиця В.2

Антиоксидантна активність досліджуваних речовин (10^{-3} - 10^{-7} моль/л) *in vitro* (n = 5) за інгібуванням окислювальної модифікації білка (M±m) (АФГ)

Шифр	10-3		10-5		10-7	
	У.о./г білка	%	У.о./г білка	%	У.о./г білка	%
1	2	3	4	5	6	7
2.3	2,209 ± 0,019	81,77	4,035 ± 0,052	66,71	3,559 ± 0,027	70,63
2.4	5,287 ± 0,011	56,38	4,470 ± 0,057	63,12	3,670 ± 0,021	69,72
2.5	8,220 ± 0,063	32,17	8,353 ± 0,097	31,08	6,092 ± 0,062	49,73
2.6	8,487 ± 0,077	29,98	7,383 ± 0,073	39,09	6,247 ± 0,071	48,46
2.7	8,705 ± 0,081	28,17	7,212 ± 0,075	40,49	6,992 ± 0,071	42,31
2.8	5,786 ± 0,054	52,26	5,448 ± 0,063	55,05	5,109 ± 0,059	57,84
2.9	10,428 ± 0,101	13,96	12,680 ± 0,137	-4,62	9,762 ± 0,101	19,45
2.12	9,090 ± 0,097	25,00	14,042 ± 0,158	- 15,86	6,707 ± 0,069	44,66
2.13	9,252 ± 0,087	23,67	6,459 ± 0,075	46,71	4,787 ± 0,043	60,50
2.14	4,032 ± 0,044	66,73	3,758 ± 0,029	68,99	3,348 ± 0,022	72,38
2.15	6,321 ± 0,008	47,85	6,723 ± 0,079	44,53	6,740 ± 0,069	44,39
2.16	6,984 ± 0,029	42,37	6,670 ± 0,050	44,97	5,742 ± 0,053	52,63
2.27	1,595 ± 0,010	86,84	4,164 ± 0,037	65,64	4,962 ± 0,053	59,06
2.28	2,481 ± 0,013	79,53	4,003 ± 0,042	66,97	4,172 ± 0,048	65,58
2.29	1,830 ± 0,010	84,90	2,705 ± 0,031	77,69	2,895 ± 0,031	76,11
2.31	6,508 ± 0,062	46,31	6,418 ± 0,059	47,04	6,546 ± 0,071	45,99
2.32	7,982 ± 0,077	34,14	6,107 ± 0,062	49,61	6,145 ± 0,0047	49,30
2.34	5,762 ± 0,058	52,46	5,438 ± 0,047	55,13	4,978 ± 0,055	58,93
2.35	6,842 ± 0,065	56,38	5,626 ± 0,053	53,58	4,733 ± 0,049	60,94
2.36	11,501 ± 0,146	5,11	12,797 ± 0,127	-5,59	7,911 ± 0,081	34,72
2.37	6,938 ± 0,078	42,76	4,840 ± 0,037	60,06	4,138 ± 0,039	65,86
2.38	6,474 ± 0,071	46,59	5,228 ± 0,040	56,87	4,354 ± 0,049	64,08
2.39	8,415 ± 0,099	30,57	6,252 ± 0,065	48,42	5,956 ± 0,059	50,86
2.40	10,019 ± 0,112	17,33	8,998 ± 0,070	25,76	6,749 ± 0,068	44,32
2.41	8,342 ± 0,097	31,17	7,611 ± 0,077	37,21	7,012 ± 0,074	42,14
2.42	5,558 ± 0,048	54,14	6,764 ± 0,069	44,19	5,059 ± 0,059	58,26
2.43	9,942 ± 0,111	17,97	9,451 ± 0,088	22,02	9,006 ± 0,099	25,69
2.45	1,353 ± 0,014	88,84	2,854 ± 0,027	76,45	2,097 ± 0,031	82,70
2.46	8,052 ± 0,091	33,57	6,402 ± 0,077	47,18	6,372 ± 0,066	47,43
2.47	10,102 ± 0,115	16,65	10,468 ± 0,121	13,63	6,730 ± 0,064	44,48

Продовж. дод. В

Продовж табл. В.2

1	2	3	4	5	6	7
2.48	2,675 ± 0,021	77,93	3,051 ± 0,036	74,83	3,699 ± 0,042	69,48
2.50	2,489 ± 0,025	79,46	3,111 ± 0,038	74,33	2,639 ± 0,033	78,23
2.52	1,534 ± 0,016	87,34	4,112 ± 0,043	66,07	2,884 ± 0,038	76,20
2.53	2,263 ± 0,028	81,32	3,504 ± 0,039	71,09	3,152 ± 0,041	73,99
2.54	1,379 ± 0,013	88,62	4,582 ± 0,048	62,20	1,930 ± 0,021	84,07
2.55	2,122 ± 0,020	82,49	3,774 ± 0,035	68,86	3,270 ± 0,035	73,02
2.60	7,527 ± 0,069	37,90	5,364 ± 0,056	55,74	6,154 ± 0,064	49,22
2.62	10,613 ± 0,119	12,44	5,543 ± 0,059	54,27	8,636 ± 0,083	28,74
2.65	9,692 ± 0,098	20,03	6,518 ± 0,067	46,22	6,337 ± 0,069	47,72
3.1	9,084 ± 0,092	25,05	6,436 ± 0,061	46,90	6,348 ± 0,072	47,63
3.26	7,804 ± 0,064	35,61	6,750 ± 0,064	44,30	6,251 ± 0,065	48,42
3.27	11,709 ± 0,143	3,39	8,536 ± 0,091	29,57	8,688 ± 0,089	28,31
3.39	1,925 ± 0,011	84,12	4,133 ± 0,041	65,90	2,966 ± 0,035	75,53
3.41	10,799 ± 0,123	10,90	6,945 ± 0,068	42,70	4,863 ± 0,052	59,88
3.42	14,944 ± 0,198	- 23,30	7,582 ± 0,079	37,44	0,220 ± 0,005	98,18
3.43	8,508 ± 0,076	29,80	6,155 ± 0,064	49,22	5,113 ± 0,056	57,81
3.44	10,829 ± 0,126	10,65	8,502 ± 0,087	29,85	6,597 ± 0,069	45,57
3.46	12,756 ± 0,137	-5,24	5,570 ± 0,060	54,04	5,215 ± 0,058	56,97
інтакт	1,201 ± 0,012					
контроль	12.120 ± 0.070					
Емоксипін	10.297 ± 0.064	34.50	12.104 ± 0.152	23.00	12.891 ± 0.049	18.00
контроль	15.720 ± 0.126					

Продовж. дод. В

Таблиця В.3

Антиоксидантна активність досліджуваних речовин (10^{-3} - 10^{-7} моль/л) *in vitro* (n = 5) за інгібуванням окислювальної модифікації білка (M±m) (КФГ)

Шифр	10-3		10-5		10-7	
	У.о./г білка	%	У.о./г білка	%	У.о./г білка	%
1	2	3	4	5	6	7
2.3	1,335 ± 0,013	76,66	3,345 ± 0,037	41,53	1,504 ± 0,014	73,71
2.4	3,496 ± 0,031	38,90	2,348 ± 0,018	58,95	1,513 ± 0,011	73,55
2.5	3,019 ± 0,032	47,21	2,421 ± 0,021	57,68	2,833 ± 0,032	50,47
2.6	3,171 ± 0,028	44,57	2,035 ± 0,021	64,42	1,956 ± 0,017	65,80
2.7	3,139 ± 0,032	45,12	2,800 ± 0,039	51,05	2,766 ± 0,020	51,64
2.8	1,709 ± 0,015	70,13	2,538 ± 0,031	55,63	2,453 ± 0,051	57,11
2.9	3,905 ± 0,041	31,73	3,905 ± 0,037	31,73	3,798 ± 0,071	33,61
2.12	2,988 ± 0,029	47,76	3,761 ± 0,041	34,24	3,845 ± 0,053	32,78
2.13	3,421 ± 0,087	40,19	2,608 ± 0,027	54,40	2,332 ± 0,041	59,23
2.14	1,244 ± 0,011	78,24	1,381 ± 0,007	75,85	1,408 ± 0,013	75,38
2.15	2,263 ± 0,021	60,43	2,867 ± 0,019	49,88	2,582 ± 0,026	54,86
2.16	2,517 ± 0,029	56,00	1,919 ± 0,017	66,45	2,139 ± 0,037	62,60
2.27	1,404 ± 0,018	75,45	3,143 ± 0,032	45,05	1,962 ± 0,023	65,69
2.28	2,199 ± 0,032	61,56	3,401 ± 0,033	40,54	2,725 ± 0,039	52,36
2.29	1,670 ± 0,028	70,80	2,148 ± 0,028	62,45	2,291 ± 0,035	59,95
2.31	2,148 ± 0,031	62,45	1,777 ± 0,021	68,93	2,877 ± 0,037	49,71
2.32	2,711 ± 0,029	52,60	1,723 ± 0,013	69,88	2,090 ± 0,029	63,45
2.34	2,070 ± 0,024	63,82	1,786 ± 0,011	68,78	1,786 ± 0,019	68,78
2.35	2,418 ± 0,027	57,72	1,604 ± 0,008	71,96	1,746 ± 0,012	73,71
2.36	4,059 ± 0,046	29,04	3,627 ± 0,041	36,59	2,913 ± 0,033	49,08
2.37	1,950 ± 0,023	65,91	1,791 ± 0,014	68,69	1,519 ± 0,018	73,44
2.38	2,979 ± 0,037	47,92	3,709 ± 0,040	35,15	1,747 ± 0,021	69,45
2.39	2,874 ± 0,034	49,75	1,659 ± 0,012	70,99	1,407 ± 0,013	75,39
2.40	3,558 ± 0,041	37,80	2,680 ± 0,029	53,14	2,983 ± 0,030	47,84
2.41	2,376 ± 0,026	58,46	2,692 ± 0,029	52,94	2,576 ± 0,039	54,97
2.42	1,650 ± 0,018	71,16	2,717 ± 0,039	52,50	1,871 ± 0,020	67,29
2.43	3,437 ± 0,039	39,92	2,838 ± 0,030	50,38	2,838 ± 0,037	50,38
2.45	1,731 ± 0,023	69,73	2,611 ± 0,025	54,36	1,515 ± 0,016	73,51
2.46	2,983 ± 0,037	47,85	2,830 ± 0,030	50,52	2,528 ± 0,039	55,81
2.47	3,373 ± 0,046	41,04	2,943 ± 0,034	48,55	2,514 ± 0,033	56,06
2.48	1,860 ± 0,022	67,49	2,403 ± 0,028	57,99	2,403 ± 0,027	57,99
2.50	1,759 ± 0,019	69,24	2,296 ± 0,023	59,86	2,446 ± 0,028	57,24

Продовж. дод. В

Продовж табл. В.3

1	2	3	4	5	6	7
2.52	2,056 ± 0,024	64,06	3,237 ± 0,035	43,40	2,347 ± 0,026	58,96
2.53	1,878 ± 0,017	67,17	2,968 ± 0,032	48,12	2,314 ± 0,025	59,55
2.54	1,739 ± 0,020	69,59	3,712 ± 0,045	35,10	1,490 ± 0,017	73,95
2.55	1,600 ± 0,015	72,03	3,078 ± 0,038	46,18	2,104 ± 0,025	63,21
2.60	3,465 ± 0,037	39,42	4,242 ± 0,046	25,85	4,547 ± 0,048	20,52
2.62	5,657 ± 0,064	1,10	4,397 ± 0,048	23,13	5,142 ± 0,054	10,11
2.65	4,274 ± 0,052	25,29	4,988 ± 0,052	12,80	4,761 ± 0,051	16,76
3.1	4,713 ± 0,058	17,60	4,675 ± 0,052	18,27	5,309 ± 0,058	7,19
3.26	2,703 ± 0,034	52,75	2,578 ± 0,029	54,93	1,885 ± 0,023	67,04
3.27	4,005 ± 0,041	29,99	3,021 ± 0,034	47,19	2,953 ± 0,032	48,38
3.39	1,767 ± 0,021	69,11	2,934 ± 0,031	48,70	2,287 ± 0,027	60,01
3.41	4,449 ± 0,048	22,22	5,134 ± 0,056	10,24	3,712 ± 0,043	35,11
3.42	6,843 ± 0,069	- 19,63	5,301 ± 0,058	7,32	0,142 ± 0,006	97,52
3.43	5,505 ± 0,059	3,75	4,477 ± 0,048	21,73	4,004 ± 0,042	30,00
3.44	6,239 ± 0,065	-9,08	5,805 ± 0,061	-1,48	4,718 ± 0,052	17,52
3.46	1,335 ± 0,014	-6,19	3,956 ± 0,043	30,85	4,044 ± 0,048	29,29
інтакт	1,201 ± 0,012					
контроль	5,720 ± 0,002					
Емоксипі н	7,356 ± 0,196	35,40	8,905 ± 0,221	21,80	9,964 ± 0,168	12,50
контроль	11,387 ± 0,239					

Продовж. дод. В

Таблиця В.4

**Антиоксидантна активність речовин при ініціації
вільнорадикального ліпоперекиснення (n = 5)**

Шифр	10 ⁻³		10 ⁻⁵		10	
	Е, М ± m	%	Е, М ± m	%	Е, М ± m	%
1	2	3	4	5	6	7
2.3	0,114 ± 0.001	69,76	0,178 ± 0.001	52,79	0,191 ± 0.001	49,34
2.4	0,201 ± 0.001	46,68	0,170 ± 0.001	54,91	0,157 ± 0.001	58,36
2.5	0,227 ± 0.003	39,79	0,182 ± 0.001	51,72	0,120 ± 0.001	68,17
2.6	0,201 ± 0.002	46,68	0,129 ± 0.001	65,78	0,118 ± 0.003	68,70
2.7	0,126 ± 0.001	66,58	0,201 ± 0.001	46,68	0,236 ± 0.001	37,40
2.8	0,101 ± 0.002	73,21	0,168 ± 0.001	55,44	0,189 ± 0.001	49,87
2.9	0,182 ± 0.001	51,72	0,182 ± 0.001	51,72	0,161 ± 0.001	57,29
2.12	0,143 ± 0.001	62,07	0,180 ± 0.001	52,25	0,189 ± 0.001	49,87
2.13	0,116 ± 0.001	69,23	0,170 ± 0.001	54,91	0,178 ± 0.001	52,79
2.14	0,100 ± 0.001	73,47	0,174 ± 0.001	53,85	0,187 ± 0.001	50,40
2.15	0,135 ± 0.002	64,19	0,171 ± 0.001	54,64	0,179 ± 0.001	52,52
2.16	0,160 ± 0.001	57,56	0,122 ± 0.001	67,64	0,112 ± 0.001	70,29
2.27	0,143 ± 0.001	62,07	0,124 ± 0.001	67,11	0,192 ± 0.001	49,07
2.28	0,137 ± 0.001	63,66	0,150 ± 0.001	60,21	0,195 ± 0.001	48,28
2.30	0,052 ± 0.001	86,21	0,140 ± 0.001	62,86	0,170 ± 0.001	54,91
2.31	0,168 ± 0.001	55,44	0,139 ± 0.001	63,13	0,113 ± 0.001	70,03
2.32	0,214 ± 0.001	43,24	0,136 ± 0.001	63,93	0,123 ± 0.001	67,37
2.34	0,153 ± 0.001	59,42	0,132 ± 0.001	64,99	0,168 ± 0.001	55,44
2.35	0,187 ± 0.002	50,40	0,124 ± 0.001	67,11	0,114 ± 0.001	69,76
2.36	0,234 ± 0.003	37,93	0,193 ± 0.001	48,81	0,139 ± 0.001	63,13
2.37	0,172 ± 0.001	54,38	0,158 ± 0.001	58,09	0,131 ± 0.001	65,25
2.38	0,208 ± 0.001	44,83	0,036 ± 0.001	90,45	0,134 ± 0.001	64,46
2.39	0,187 ± 0.002	50,40	0,112 ± 0.001	70,29	0,112 ± 0.001	70,29
2.40	0,223 ± 0.003	40,85	0,168 ± 0.001	55,44	0,161 ± 0.001	57,29
2.41	0,143 ± 0.001	62,07	0,231 ± 0.002	38,73	0,265 ± 0.001	29,71
2.42	0,119 ± 0.001	68,44	0,181 ± 0.001	51,99	0,188 ± 0.001	50,13
2.43	0,224 ± 0.002	40,58	0,185 ± 0.001	50,93	0,152 ± 0.001	59,68
2.45	0,102 ± 0.001	72,94	0,087 ± 0.001	76,92	0,128 ± 0.001	66,05
2.46	0,097 ± 0.001	74,27	0,145 ± 0.001	61,54	0,169 ± 0.001	55,17
2.47	0,212 ± 0.003	43,77	0,185 ± 0.001	50,93	0,163 ± 0.001	56,76
2.48	0,164 ± 0.001	56,50	0,163 ± 0.001	56,76	0,228 ± 0.002	39,52

Продовж. дод. В

Продовж. дод. В

Продовж табл. В.4

1	2	3	4	5	6	7
2.50	0,185 ± 0.001	50,93	0,164 ± 0.001	56,50	0,172 ± 0.001	54,38
2.52	0,185 ± 0.001	50,93	0,136 ± 0.001	63,93	0,202 ± 0.003	46,42
2.53	0,184 ± 0.001	51,19	0,156 ± 0.001	58,62	0,166 ± 0.001	55,97
2.54	0,175 ± 0.001	53,58	0,165 ± 0.001	56,23	0,184 ± 0.001	51,19
2.55	0,191 ± 0.001	49,34	0,118 ± 0.001	68,70	0,238 ± 0.002	36,87
2.60	0,425 ± 0.003	- 12,73	0,323 ± 0.003	14,32	0,258 ± 0.002	31,56
2.62	0,266 ± 0.002	29,44	0,234 ± 0.001	54,91	0,178 ± 0.001	52,79
2.65	0,211 ± 0.002	44,03	0,186 ± 0.001	50,66	0,154 ± 0.001	58,36
3.1	0,361 ± 0.003	4,24	0,256 ± 0.001	32,10	0,245 ± 0.002	35,01
3.4	0,139 ± 0.001	63,13	0,143 ± 0.001	62,07	0,186 ± 0.001	50,66
3.8	0,149 ± 0.001	60,48	0,141 ± 0.001	62,60	0,217 ± 0.002	42,44
3.9	0,127 ± 0.001	66,31	0,144 ± 0.001	61,80	0,200 ± 0.002	46,95
3.10	0,144 ± 0.001	61,80	0,157 ± 0.001	58,36	0,186 ± 0.002	50,66
3.11	0,151 ± 0.001	59,95	0,159 ± 0.001	57,82	0,167 ± 0.001	55,70
3.12	0,137 ± 0.001	63,66	0,147 ± 0.001	61,01	0,190 ± 0.001	49,60
3.16	0,173 ± 0.001	54,11	0,170 ± 0.001	54,91	0,223 ± 0.001	40,85
3.19	0,192 ± 0.001	49,07	0,182 ± 0.001	51,72	0,196 ± 0.002	48,01
3.20	0,134 ± 0.001	64,46	0,156 ± 0.001	58,62	0,173 ± 0.001	54,11
3.21	0,178 ± 0.001	52,79	0,188 ± 0.001	50,13	0,192 ± 0.001	49,07
3.22	0,154 ± 0.001	59,15	0,133 ± 0.001	64,72	0,173 ± 0.001	54,11
3.23	0,166 ± 0.001	55,97	0,178 ± 0.001	52,79	0,186 ± 0.001	50,66
3.24	0,122 ± 0.001	67,64	0,142 ± 0.001	62,33	0,203 ± 0.001	46,15
3.26	0,136 ± 0.001	63,93	0,194 ± 0.001	48,54	0,245 ± 0.001	35,01
3.27	0,236 ± 0.002	37,40	0,15 ± 0.001	54,91	0,126 ± 0.001	66,58
3.37	0,218 ± 0.002	42,18	0,193 ± 0.001	48,81	0,228 ± 0.002	39,52
3.39	0,191 ± 0.001	49,34	0,153 ± 0.001	59,42	0,248 ± 0.002	34,22
3.40	0,153 ± 0.001	59,42	0,147 ± 0.001	61,01	0,210 ± 0.002	44,30
3.41	0,348 ± 0.003	7,69	0,244 ± 0.001	35,28	0,122 ± 0.001	67,64
3.42	0,365 ± 0.003	3,18	0,236 ± 0.001	37,40	0,136 ± 0.001	63,93
3.43	0,256 ± 0.003	32,10	0,232 ± 0.001	38,46	0,212 ± 0.002	43,77
3.44	0,323 ± 0.003	14,32	0,298 ± 0.001	20,95	0,256 ± 0.002	32,10
3.46	0,341 ± 0.001	9,55	0,247 ± 0.001	34,48	0,234 ± 0.003	37,93
інтакт	0,077 ± 0,001					
контроль	0,377 ± 0,002					
Дибунол	0,220 ± 0,033	13,39	0,185 ± 0,020	27,17	0,199 ± 0,018	21,65
контроль	0,254 ± 0,001					

Продовж. дод. В

Таблиця В.5

**Антиоксидантна активність досліджуваних речовин *in vitro* (n = 5) за
інгібуванням монооксиду азота NO[•] (M±m)**

Шифр	10 ⁻³ моль/л		10 ⁻⁵ моль/л		10 ⁻⁷ моль/л	
	Е, M±m	%	Е, M±m	%	Е, M±m	%
1	2	3	4	5	6	7
2.3	2,466 ± 0,035	118,04	2,215 ± 0,013	95,84	2,403 ± 0,003	112,47
2.27	3,474 ± 0,021	207,16	3,038 ± 0,009	168,61	2,863 ± 0,048	153,14
2.28	3,494 ± 0,019	208,93	3,32 ± 0,055	193,55	3,281 ± 0,024	190,10
2.30	1,929 ± 0,015	70,56	1,892 ± 0,002	67,29	2,058 ± 0,011	81,96
2.45	3,988 ± 0,001	252,61	2,877 ± 0,001	154,38	1,977 ± 0,001	74,80
2.48	1,894 ± 0,401	67,46	2,331 ± 0,006	106,10	2,463 ± 0,019	117,77
2.50	2,975 ± 0,015	163,04	2,899 ± 0,003	156,32	2,694 ± 0,015	138,20
2.52	2,081 ± 0,004	84,00	2,326 ± 0,005	105,66	2,159 ± 0,018	90,89
2.53	1,695 ± 0,009	49,87	1,731 ± 0,014	53,05	2,059 ± 0,012	82,05
2.54	1,588 ± 0,023	40,41	1,558 ± 0,011	37,75	1,926 ± 0,008	70,29
2.55	1,828 ± 0,005	61,63	1,736 ± 0,01	53,49	1,871 ± 0,018	65,43
2.60	3,863 ± 0,001	241,56	1,751 ± 0,001	54,82	1,065 ± 0,002	-5,84
2.62	1,577 ± 0,002	39,43	1,624 ± 0,001	43,59	1,186 ± 0,001	4,86
2.65	1,518 ± 0,001	34,22	1,262 ± 0,002	11,58	1,240 ± 0,001	9,64
3.1	1,377 ± 0,001	21,75	1,121 ± 0,001	-0,88	1,325 ± 0,001	17,15
3.4	1,706 ± 0,05	50,84	1,512 ± 0,014	33,69	1,346 ± 0,039	19,01
3.8	2,251 ± 0,142	99,03	2,028 ± 0,093	79,31	1,718 ± 0,04	51,90
3.9	3,257 ± 0,027	187,98	2,895 ± 0,087	155,97	2,46 ± 0,054	117,51
3.10	1,817 ± 0,083	60,65	1,526 ± 0,058	34,92	1,428 ± 0,067	26,26
3.11	1,827 ± 0,031	61,54	1,704 ± 0,025	50,66	1,467 ± 0,053	29,71
3.12	1,875 ± 0,078	65,78	1,739 ± 0,046	53,76	1,626 ± 0,038	43,77
3.16	1,537 ± 0,104	35,90	1,427 ± 0,088	26,17	1,386 ± 0,154	22,55
3.19	1,827 ± 0,03	61,54	1,665 ± 0,048	47,21	1,481 ± 0,089	30,95
3.20	3,174 ± 0,066	180,64	2,675 ± 0,127	136,52	2,397 ± 0,145	111,94
3.21	2,641 ± 0,031	133,51	2,6 ± 0,075	129,89	2,365 ± 0,05	109,11
3.22	2,324 ± 0,061	105,48	2,185 ± 0,049	93,19	1,881 ± 0,037	66,31
3.23	1,789 ± 0,047	58,18	1,701 ± 0,068	50,40	1,47 ± 0,037	29,97
3.24	2,9 ± 0,032	156,41	2,725 ± 0,068	140,94	2,587 ± 0,079	128,74
3.37	1,799 ± 0,057	59,06	1,511 ± 0,054	33,60	1,309 ± 0,057	15,74
3.39	3,781 ± 0,013	234,31	3,7 ± 0,009	227,14	3,663 ± 0,027	223,87
3.40	1,744 ± 0,053	54,20	1,606 ± 0,047	42,00	1,503 ± 0,054	32,89

Продовж. дод. В

Продовж табл. В.5

1	2	3	4	5	6	7
3.41	3,685 ± 0,001	225,82	1,457 ± 0,001	28,82	1,429 ± 0,002	26,35
3.42	3,399 ± 0,001	200,53	1,591 ± 0,001	40,67	1,346 ± 0,001	19,01
3.43	2,611 ± 0,001	130,86	1,307 ± 0,001	15,56	1,218 ± 0,001	7,69
3.44	2,723±0,003	140,76	1,320 ± 0,001	16,71	1,353 ± 0,003	19,63
3.46	3,554 ± 0,001	214,24	1,616 ± 0,001	42,88	1,304 ± 0,001	15,30
інтакт	4,773 ± 0,001					
контроль	1,131 ± 0,002					
N-АЦЦ	1,09 ± 0,001	23,86	1,04 ± 0,001	18,18	0,982 ± 0,001	11,59
контроль	0,880 ± 0,022					

Таблиця В.6

Вплив досліджуваних сполук на вміст глюкози в крові щурів при ВЧТГГ

Група тварин	Глюкоза, ммоль/л (M±m)	Δ%
Контроль	173,00 ± 2,204	100
Інтактна	111,14 ± 2,415	-35,76
Глібенкламід	94,00 ± 5,854	-45,66
3.37	171,43 ± 1,913	-0,91
3.38	173,57 ± 6,117	0,33
3.39	170,86 ± 1,317	-1,24
3.40	86,00 ± 9,353	-50,29
3.45	177,00 ± 10,123	2,31
3.47	153,57 ± 6,117	-11,23
3.48	183,43 ± 7,429	6,03

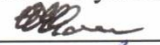
Продовж. дод. В

Таблиця В.7

Діуретична активність похідних 3-бензил-8-пропілксантинів (n = 7)

Сполука	Діурез через			
	2 год		4 год	
	(M±m), мл	Δ% до контролю	(M±m), мл	Δ% до контролю
Контроль	1,41 ± 0,040	–	2,07 ± 0,042	–
Гідрохлортіазид	2,53 ± 0,081	78,79	3,59 ± 0,046	73,10
2.25	1,53 ± 0,018	8,08	3,44 ± 0,075	66,21
2.26	1,97 ± 0,071	39,39	4,83 ± 0,345	133,1
2.30	2,17 ± 0,444	53,54	4,44 ± 0,314	114,48
2.48	2,30 ± 0,299	62,63	4,33 ± 0,305	108,97
2.49	2,30 ± 0,227	62,63	3,49 ± 0,565	68,28
2.50	1,49 ± 0,365	5,05	4,59 ± 0,232	121,38
2.54	3,23 ± 0,302	117,31	6,41 ± 0,162	145,36
2.65	2,80 ± 0,408	88,46	6,39 ± 0,360	144,26
3.2	1,99 ± 0,307	37,62	3,19 ± 0,357	27,43
3.3	1,23 ± 0,290	-14,85	2,83 ± 0,269	13,14
3.4	1,70 ± 0,310	14,42	3,73 ± 0,393	42,62
3.5	2,53 ± 0,403	70,19	4,77 ± 0,318	82,51
3.6	2,90 ± 0,377	95,19	4,74 ± 0,301	81,42
3.7	1,49 ± 0,338	2,97	5,81 ± 0,523	132,57
3.12	1,50 ± 0,302	3,96	2,37 ± 0,181	-5,14
3.13	2,31 ± 0,242	60,4	4,89 ± 0,278	95,43
3.14	1,87 ± 0,479	29,7	3,16 ± 0,278	26,26
3.15	1,34 ± 0,341	-9,62	2,97 ± 0,378	13,66
3.16	1,19 ± 0,178	-20,19	1,99 ± 0,181	-24,04
3.21	2,23 ± 0,577	81,4	4,44 ± 0,493	67,2
3.22	1,26 ± 0,433	2,33	3,53 ± 0,750	32,8
3.23	2,04 ± 0,629	66,28	3,59 ± 0,542	34,95
3.25	2,29 ± 0,488	86,05	2,83 ± 0,341	6,45
3.26	2,06 ± 0,323	67,44	3,71 ± 0,640	39,78

Додаток Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»Ректор Запорізького державного
медичного університету, професор **Ю.М. Колесник**
«15» червня 2020 р.

Заявник, країна

Запорізький державний медичний університет,
Україна

Виробник, країна

Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ**L-Arginine 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetat**
L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат**порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських
засобів****СПЕЦИФІКАЦІЯ**

Продовж. дод. Г



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Т.В.О. директора
Інституту фізико-органічної хімії і
вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН
України

Г.Ф. Раєнко

“05.06” 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Віднесення сигналів ^{15}N до положень атомів Нітрогену в ксантиновому біциклі, за рахунок використання двумірного гетероядерного ЯМР-експерименту ^{15}N ^1H НМВС.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.

3. Автор: Михальченко Є. К., Александрова К. В.

4. Джерело інформації: «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів». Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата фармацевтичних наук). – Запоріжжя, 2020.

5. Ким і коли впроваджено: науковий відділ спектроскопічних досліджень Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка, 2020 рік, протокол наукового семінару відділу спектроскопічних досліджень № 3 від «28» травня 2020 року.

6. Зауваження та пропозиції: немає.

В.о. завідувача відділу спектроскопічних досліджень, канд. хім. наук

А.М. Редько

Відповідальний за впровадження,
провідний науковий співробітник
відділу спектроскопічних досліджень
д-р хім. наук

А. Г. Матвієнко

Продовж. дод. Г

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Запорізького державного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор
 В.О. Туманський
 “10” червня 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Синтез, властивості та перетворення гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.

3. Автор: Михальченко Є. К.

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 128510, МПК C07D 473/00 Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну дію / Александрова К. В., Михальченко Є. К., Пругло Є. С., Сінченко Д. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори. – № u201802221 заявл. 05.03.2018; опубл. 25.09.2018, Бюл. № 18.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та учбовий процес кафедрою органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 15 від «02» червня 2020 року.

6. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри органічної і
 біоорганічної хімії
 д.фарм.н., професор



С.І. Коваленко

Продовж. дод. Г

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор
А. Й. Наконечний

10 червня 2020 р.

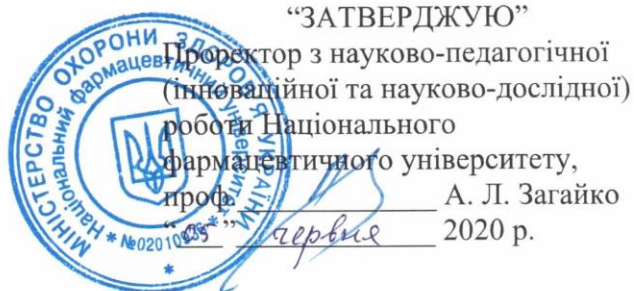
Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Біологічна активність та молекулярний докінг 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантинів.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.
3. **Автор:** Михальченко Є. К.
4. **Джерело інформації:** «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів». Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата фармацевтичних наук). – Запоріжжя, 2020.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 19 від « 9 » червня 2020 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри біологічної хімії
д. мед. н., заслужений професор Львівського
національного медичного університету
ім. Данила Галицького, академік УАН

О. Я. Склярів

Продовж. дод. Г



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Антиоксидантна активність та молекулярний докінг 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантинів

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.

3. Автор: Михальченко Є. К.

4. Джерело інформації: «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів». Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата фармацевтичних наук). – Запоріжжя, 2020.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та учбовий процес кафедрою біологічної хімії Національного фармацевтичного університету, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 17 від «03» червня 2020 року.

6. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри біологічної хімії
 к.біол.н., доцент

Г. Б. Кравченко

Продовж. дод. Г

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з наукової роботи
 Запорізького державного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор
 В.О. Туманський
 10 червня 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Синтез, будова і біологічна активність похідних 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.

3. Автор: Михальченко Є. К.

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 117190, МПК C07D 473/00. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- тріазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію / Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В., Камишний О. М., Поліщук Н. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори. – № u201602568 заявл. 31.10.2016; опубл. 26.06.2017, Бюл. № 12.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та учбовий процес кафедрою фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 18 від «05» червня 2020 року.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 3,7,8-заміщених ксантину та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри фізколоїдної хімії
 д.фарм.н., професор

А.Г. Каплаушенко

Продовж. дод. Г

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.О. Туманський

“10” червня 2020 р.

**Акт впровадження**

1. Найменування для впровадження: Синтез, будова і біологічна активність похідних 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантинів

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою біологічної хімії.

3. Автор: Михальченко Є. К.

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 117190, МПК C07D 473/00. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- тріазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію / Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В., Камишний О. М., Поліщук Н. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори. – № u201602568 заявл. 31.10.2016; опубл. 26.06.2017, Бюл. № 12.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та учбовий процес кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 20 від «05» червня 2020 року.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 3,7,8-заміщених ксантину та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри природничих дисциплін
для іноземних студентів та
токсикологічної хімії
д.фарм.н., професор

О.І. Панасенко

Додаток Д

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 26–30. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
2. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E. K. Mikhalchenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, D. M. Sinchenko. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 1 (23). С. 14–19. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
3. Синтез і фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти / Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, А. С. Коржова. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 141–146. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
4. Prospective biological active compounds among 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthines for treatment of metabolic syndrome pathologies / Ye. Mykhalchenko, K. Aleksandrova, O. Shkoda, Ye. Pruglo. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. N 5 (23). P. 52–58. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

Продовж. дод. Д

5. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Вивчення протимікробних та протигрибкових властивостей 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. *Медичний форум*. 2017. № 10 (10). С. 9–12. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті)*.
6. 2-(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-2-хлор-5-фторобензиліден]-ацетогідразид, який виявляє протигрибкову дію: пат. 111652 Україна: МПК С07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є.К., Левіч С. В., Камишний О.М., Поліщук Н. М. ; заявник та патентовласник автори та Запорізький держ. мед. ун-т. № u201602568; заявл. 16.03.16; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент)*.
7. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- триазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію: пат. 117190 Україна: МПК С07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В., Камишний О. М., Поліщук Н. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201602568; заявл. 31.10.16; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент)*.
8. Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну дію: пат. 128510 Україна: МПК С07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Пругло Є. С., Сінченко Д. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201802221; заявл. 05.03.18; опубл.

Продовж. дод. Д

25.09.18, Бюл. № 18. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

9. L-аргінінова сіль 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності: заявка на патент України на винахід: МПК6: C07D 249/00, A61K 31/41. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Беленічев І. Ф., Бухтіярова Н. В. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № а201901891; заявл. 25.02.19. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

10. Aleksandrova K. V., Mikhal`chenko E. K., Vasylyev D. A. Synthesis and physicochemical properties of hydrazides of 3,8-disubstituted xanthinyl-7-acetic acids and their derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики.* Львів, 2015. С. 124. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

11. Synthesis and physicochemical properties of triazole and thiazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, D. M. Sinchenko. *XXIV Укр. конф.я з органічної хімії*, 19-23 вер. Полтава, 2016. С. 109. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

12. Synthesis and physicochemical properties of pyrazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, M. O. Bilyaev. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології* : матеріали II всеукр. наук.-практ. конф., 21-23 листоп. 2016 р. Київ, 2016. С. 75. *(Особистий внесок здобувача)*

Продовж. дод. Д

13. Михальченко Є. К., Левіч С. В., Біляєв М. О. Мікробіологічні властивості похідних 3-аралкіл-8-алкілксатинів. *Хист.* Чернівці. 2016. Вип. 18. С. 586. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*
14. Search of potential low toxic antibacterial drugs among novel alkyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetates / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, S. V. Levich et al. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. Харків, 2017. Т. 2. С. 3. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*
15. Безштанько А. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-аралкіл-8-пропілксантиніл-7-ацетамідів. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 140. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*
16. Mykhalchenko Ye. K. Research of antioxidant properties of ylidenhydrazides of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : Int. res. and practice conf., 20-21 October, 2017. Lublin, 2017. P. 135.
17. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Сінченко Д. М. Пошук біологічно активних сполук серед гідразиду та іліденгідразинових похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 140. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних*

Продовж. дод. Д

досліджень, підготовка тез до друку).

18. Targeted screening for antioxidant efficiency of 3-benzylxanthine derivatives / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, A. S. Shkoda et al. *Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Люблін, Республіка Польща. 10-11 трав. 2019 р. Люблін, 2019. С. 258–259. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

Додаток Е

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 25-26 грудня 2015 р., форма участі – публікація тез)
2. XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 19-23 вересня 2016 р., форма участі – публікація тез);
3. II всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 21-23 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);
4. I міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 р., форма участі – публікація тез);
5. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2017» (Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні);
6. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)» (Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні);
7. International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine” (Люблін, 20-21 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. Е

8. Міжнародній науково-практичній конференції «Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи» (Люблін, 10-11 травня 2019 р., форма участі – публікація тез).