

theophyllineacethydrzides / С. Dufour (France). - №5678356; заявл 27.12.66; опубл. 28.10.68 // Chem. Abstr. - 1969. - Vol. 71, №17 - 81426.

20. Прозоровский В.Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы / В.Б. Прозоровский // Журн. общей биологии. - 1960. - Т.21. №3. - С. 221-228.

21. Трахтенберг Л.М. Проблема нормы в токсикологии / Л.М. Трахтенберг, В.О. Шертель, Ф.А. Оникенко. - М.: Медицина, 1991. - 208 С.

22. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. - М.: Медицина, 1973. - Вып.3 - 47 С.

23. Синтез та біологічна активність деяких похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурил-8-карбальдегіду / Д.А. Васильєв, А.О. Прийменко, Б.О. Прийменко, П.С. Сирота // Військова медицина України. - 2013. - Т.13. - С.82-87.

Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Шматенко О.П.

УДК 547.857.03/.04.057

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИОКСИДАНТНА ДІЯ 7-ЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛ-8-R-3,7-ДИГІДРО-1H-ПУРИН-2,6-ДІОНУ

Б.О. Прийменко, доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету

Д.А. Васильєв, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету

А.О. Прийменко, кандидат фармацевтичних наук, ООО «Компанія», «Кордіс»

М.С. Казунін, кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету

І.Ф. Беленічев, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету

П.С. Сирота, кандидат фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

Резюме. Розроблені препаративні методи синтезу 7-заміщених 3-метил-8-R-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону, будова яких підтверджена методами ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Антиоксидантна активність синтезованих сполук вивчалась методом вільно радикального окислення. Показана перспектива вивчення антиоксидантної дії 7-заміщених 3-метил-8-R-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону.

Ключові слова: синтез, похідні пуриндіону-2,6, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, антиоксидантна дія.

Вступ. Відомо, що похідні пуриндіону-2,6 володіють різноманітною фармакологічною дією на фоні низької токсичності [1-13;15,16;20,21].

Результати прогнозу PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances) свідчать, про те, що одержані сполуки (II-XXIII) можуть виявляти вазоділяторну, цитокінмодулюючу, протитуберкульозну, противірусну, діуретичну, антиоксидантну активності.

Похідні пуриндіону-2,6 виявляють значну антиоксидантну активність [18-20], що робить перспективним зазначений клас сполук для вирішення деяких задач практичної медицини.

Основою багатьох патологічних процесів організму є оксидативний стрес, який виникає внаслідок заміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантного компоненту. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидазного

окислення ліпідів, що має загальнобіологічне значення і є універсальним механізмом пошкодження клітинних структур. В організмах тварин за цих умов відбуваються захисні процеси, що забезпечують зниження рівня продуктів вільнорадикального окислення речовин та підтримання їх у нормі [14;17].

Особлива увага приділяється проблемі вільнорадикального окислення, оскільки вільні радикали екзогенного та ендogenous походження легко взаємодіють з білками, ліпідами та іншими природними сполуками. Це, в свою чергу веде до порушення різних метаболічних процесів, руйнації клітинних мембран та ін. Вільнорадикальні процеси є однією з причин розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Таким чином, створення нових препаратів антиоксидантної дії є перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки для вирішення задач, пов'язаних з лікуванням серцево-судинних захворювань.

Мета роботи – синтез нових похідних 3-метил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону шляхом структурної модифікації його молекули та вивчення їх фізико-хімічних властивостей та антиоксидантної дії.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження є 5,6-діаміно-1-метил-2,4-(1Н,3Н)-піримідиндіон (I), на основі якого отримано 8- та 7,8-похідні 3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (VI-XI; XX-XXIII) та вивчення їх фізико-хімічних характеристик та антиоксидантної дії.

Інфрачервоні спектри ($4000-400\text{см}^{-1}$) були зняті на спектрометрі Bruker ALPHA FT-IR. Використовували метод порушеного повного віддзеркалення з застосуванням ATR-модуля. ПМР-спектри записані на приладі фірми Varian (робоча частота 200 МГц), розчинник $\text{DMSO-}d_6$ внутрішній стандарт ТМС). Мас-спектри записані на приладах MAT-311A і 1200L фірми Varian з прямим введенням зразка до іонного джерела. Умови зйомки стандартні: прискорююча напруга – 3 кВ, струм емісії катоду 300 мкА, іонізуюча напруга – 70 еВ. Визначення елементного аналізу сполук

проводились за допомогою елементного аналізатору Elementar Vario L cube.

5,6-Діаміно-1-метил-2,4-(1Н,3Н)-піримідиндіон (I) та 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегід (VI) синтезовано за методом [8].

3-метил-8-алкіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діони (II-IV). Суміш 50 г (0,32 моль) сполуки I та 400 мл органічної кислоти кип'ятять при інтенсивному перемішуванні на протязі 3 годин. Охолоджують. Осад відфільтровують, промивають естером, висушують. Потім додають 662 мл 2Н розчину NaOH та кип'ятять 2,5 години. Розчин фільтрують у гарячому вигляді 50% розчином H_2SO_4 , показник рН доводять до 4,0-4,5. Охолоджують. Осад відфільтровують і сушать при 70-75°C.

8-Бензил-3-метил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (V). Сплавляють 70 г (0,45 моль) I та 124 г (0,9 моль) 2-фенілацетатної кислоти при 100°C протягом 1 години. Плав подрібнюють, додають 500 мл. дистильованої води та нейтралізують твердим NaOH до рН=6,5-7,0. Потім додають 500 мл 24 розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують у гарячому вигляді, розчином 50% H_2SO_4 показник рН доводять до 4,0-4,5. Охолоджують. Осад відфільтровують і сушать при 70-75°C.

Амонійні солі 3-метил-8-*R*-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (VII-XI). Суміш (0,01 моль) 3-метил-8-*R*-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II-V) та (0,012 моль) відповідно аміну в 20 мл води кип'ятять 30 хвилин. Упарюють за утворення перших кристалів та залишають на кристалізацію. Осад, що випав відфільтровують, промивають ацетоном, сушать при 70-75°C.

3-(8-*R*-3-метил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пуриніл-7)-пропан-нітрили (XII-XV). Суміш (0,05 моль) 3-метил-8-*R*-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II-V), 13,2 г (0,25 моль) акрилонітрилу та 12,5 мл тріетиламіну в 100 мл ДМФА кип'ятять 3 години. Охолоджують. Осад відфільтровують. Промивають естером. Сушать. На аналіз кристалізують з води.

3-(3-метил-2,6-діоксо-8-*R*-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пуриніл-7)-пропанові кислоти

(XVI-XIX). Нагрівають (0,005 моль) 3,39-3,42 в 30 мл 4Н розчину HCl протягом 2,5 години. Охолоджують. Осад відфільтровують. Сушать при 70-75°C.

Амонійні солі 3-(3-метил-2,6-діоксо-8-R-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пуриніл-7)-пропанові кислоти (XX-XXIII). Суміш (0,01 моль) XXVI-XIX та 2 мл (0,012 моль) 70% етилендіаміну у 20 мл H₂O кип'яють 30 хвилин. Упарюють за появи перших кристалів і залишають на кристалізацію. Осад, що випав відфільтровують, промивають ацетоном, сушать при 70-75°C. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та фізико-хімічними методами (ІЧ-, ПМР- спектроскопія, мас-спектрометрія).

Результати дослідження та їх обговорення. Для синтезу потенційних біологічно-активних сполук (VII-XI) нами було вивчено реакцію 5,6-діаміно-1-метил-2,4-(1Н,3Н)-піримідиндіона (I) з карбоновими кислотами. Для досягнення поставленої мети необхідно було обґрунтувати передбачуваний механізм реакції одержання 8-заміщених 3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II-V). У зв'язку з цим проведено квантохімічні розрахунки зарядів 5,6-діаміно-1-метилпіримідин-2,4 (1Н,3Н)-піримідиндіона (I) з карбоновими кислотами.

Для досягнення поставленої мети необхідно було обґрунтувати передбачуваний механізм реакції одержання 8-заміщених 3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II-V). У зв'язку з цим проведено квантохімічні розрахунки зарядів 5,6-діаміно-1-метилпіримідин-2,4(1Н,3Н)-діону (I) за Хюкелем (метод Extended Huckel, ChemOffice Free Trial 11.0.1). Виходячи з отриманих даних, на Нітрогені в положенні 5 сполуки (I) зосереджено заряд (-0,117069), а на Нітрогені в положенні 6 (-0,0611194), у зв'язку з цим утворення проміжного амідю відбувається

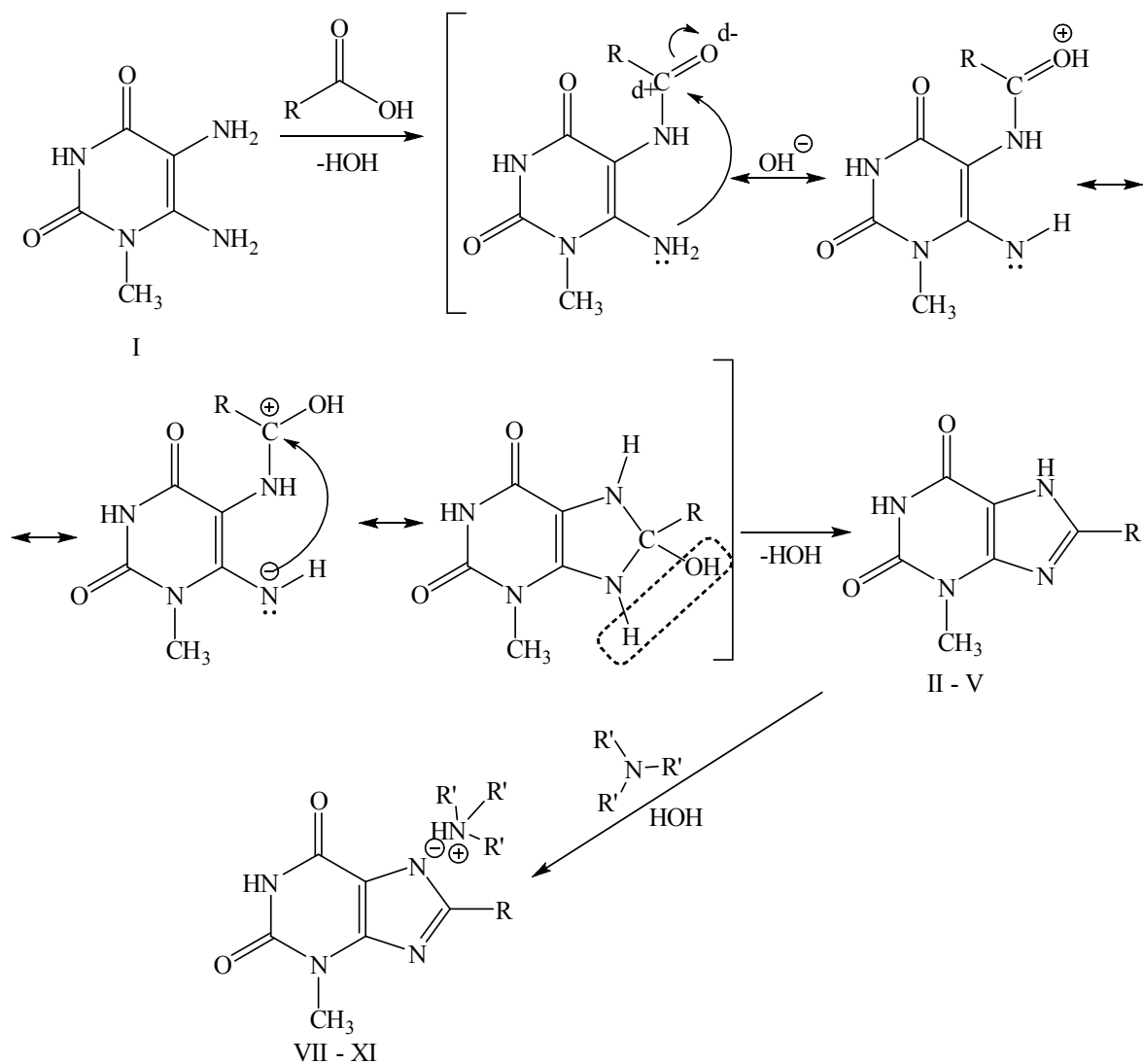
за аміногрупою, що знаходиться в п'ятому положенні, а потім йде циклізація під дією 2Н розчину NaOH з утворенням 8-заміщених 3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II-V, рис. 1).

На основі сполук (II-V) одержано ряд водорозчинних амонійних солей 3,8-дизаміщених пуриндіону-2,6 (VII-XI) як і передбачалось на підставі даних квантохімічних розрахунків за Хюкелем (метод Extended Huckel, ChemOffice Free Trial 11.0.1). Заряд на N₇ знаходиться у діапазоні від +0,34793 до +0,383596, а на Нітрогені N₁ у діапазоні від +0,314156 до + 0,314772, що дало можливість припустити, що солеутворення перебігає за N₇H – кислотним центром молекули пуриндіону-2,6 (рис.1).

В ІЧ-спектрах сполук (II-XI) спостерігаються смуги валентних коливань NH- груп урацилового фрагмента, а також фіксуються смуги поглинання амідних карбонилів в області 1715-1685 см⁻¹, C = C (1680-1630 см⁻¹), C=N (1630-1600 см⁻¹), NH (3210-3150 см⁻¹), C=C (1680-1600 см⁻¹), CH₃ (2940-2920 см⁻¹), CH-(аром.) 3040-3030 см⁻¹.

У ПМР-спектрі 3,8-диметил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (II) реєструються такі сигнали: синглет протонів метильної групи C₈-CH₃ при 2,32 м.ч., синглет протонів (N₃-CH₃) при 3,34 м.ч., а також спостерігаються сигнали протона урацилового фрагмента (N₁-H) при 10,95 м.ч. та протона імідазольного фрагмента (N₇-H) при 13,07 м.ч.

У ПМР-спектрі 3-метил-8-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (III) спостерігаються такі сигнали: триплет протонів (-C₈-CH₂CH₂CH₃) при 2,61 м.ч., мультиплет протонів (-C₈-CH₂CH₂CH₃), при 1,87-1,42 м.ч., триплет протонів (-C₈-CH₂CH₂CH₃) при 0,86 м.ч., синглет протонів (N₃-CH₃) при 3,32 м.ч., (N₁-H) при 10,95 м.ч., (N₇-H) при 13,07 м.ч. (рис. 2).



II: R = CH₃; III: R = C₃H₇ - H; IV: R = C₅H₁₁ - H; V: R = CH₂ C₆H₅; VII: R = C₃H₇ - H; R' = C₂H₅; VIII: R = CH₃; R' = CH₂OH; IX: R = C₃H₇ - H; R' = CH₂OH; X: R = C₅H₁₁ - H; R' = CH₂OH; XI: R = CH₂ C₆H₅; R' = CH₂OH;

Рис. 1. Схема передбачуваного механізму одержання 8-заміщених 3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (II-VI) та їх амонійних солей (VII-XI)

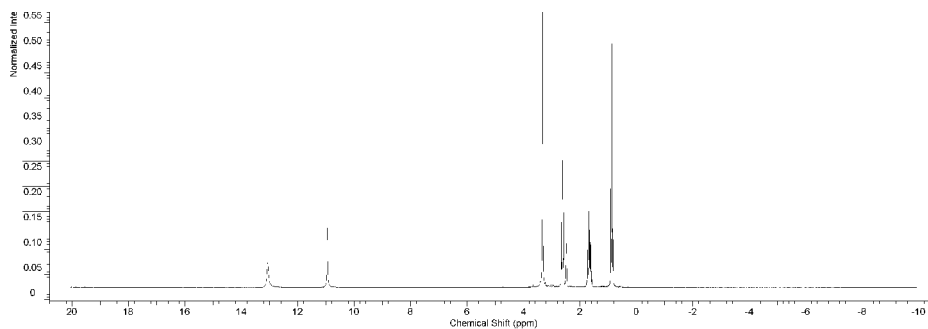


Рис. 2. ПМР-спектр 3-метил-8-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (III)

У ПМР- спектрі 3-метил-8-бензил -3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (V) реєструються такі сигнали: синглет протонів метиленової групи (-C₈-CH₂C₆H₅) при 5,57 м.ч., мультиплет протонів бензенового кільця при 7,18-7,33 м.ч., синглет протонів (N₃-CH₃) при 3,38 м.ч., (N₇-H) при 13,15 м.ч.

У мас-спектрі 3,8-диметил-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (II) зафіксовано пік M⁺ з m/

z 180, який відповідає молекулярній масі брутто-складу C₇H₈N₄O₂. Під дією електронного удару спостерігається відщеплення частинок [M-HNCO]⁺ з m/z 137, [M-CO]⁺ з m/z 109, [M-H₂CN]⁺ з m/z 81 [M-CH₂]⁺ з m/z 166. Подальша деградація приводить до утворення осколкових іонів з m/z 123, 109, 95, 81, 82, 68, які підтверджують структуру сполуки II, рис. 3.

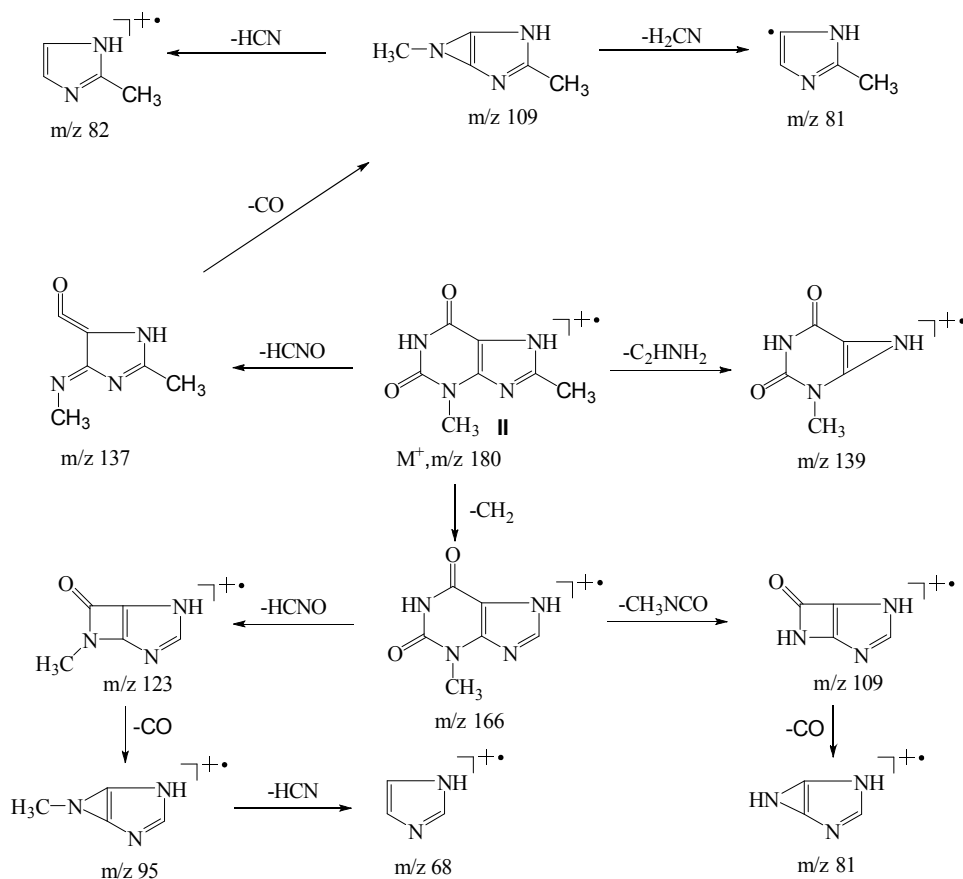


Рис. 3. Схема імовірного мас-розпаду 3,8-диметил-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (II)

У мас-спектрі 3-метил-8-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (III) реєструється пік M^+ з m/z 208, який відповідає брутто-складу $C_9H_{12}N_4O_2$. Наявність замісника у положенні C_8

підтверджується іонами з m/z 180, 179, 164. Наявність урацилового фрагмента підтверджується іонами з m/z 137, 109, 81, 68 (рис. 4).

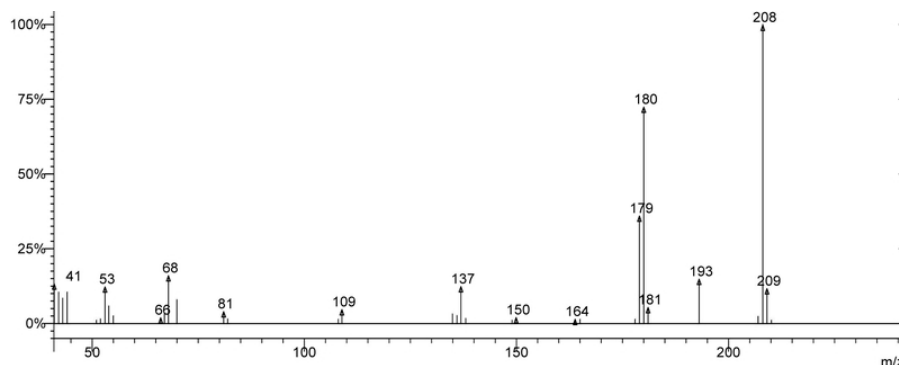


Рис. 4. Мас-спектр 3-метил-8-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (III)

У мас-спектрі 3-метил-8-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (IV) реєструється пік M^+ з m/z 236, який відповідає брутто-складу $C_{11}H_{16}N_4O_2$. Наявність замісника у C_8

підтверджується іонами з m/z 193, 194, 181, 164. Наявність урацилового фрагмента підтверджується іонами з m/z 109, 137, 82, 81, 68 (рис. 5).

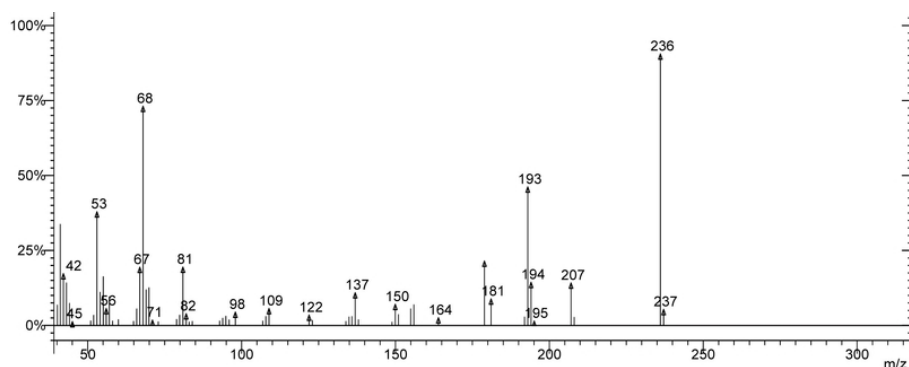


Рис. 5. Мас-спектр 3-метил-8-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (IV)

У мас-спектрі 3-метил-8-бензил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (V) реєструється пік M^+ з m/z 256, який відповідає брутто-складу $C_{13}H_{12}N_4O_2$. Наявність замісника у C_8 підтверджується іонами $[M-C_8H_7N]^+$ - m/z 139, $[M-C_6H_7]^+$ - m/z 178, $[M-C_6H_7]^+$ - m/z 211, $[M-C_7H_6]^+$ - m/z 166. Наявність урацилового

фрагмента підтверджується іонами $[M-CH_3NCO]^+$ - m/z 199, $[M-CO]^+$ - m/z 228, $[M-HNCO]^+$ - m/z 213, а також іонами з m/z 135, m/z 138, m/z 107, m/z 95, m/z 68.

Фрагментація 3-метил-8-бензил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (V) під дією електронного удару зображена на схемі (рис. 6).

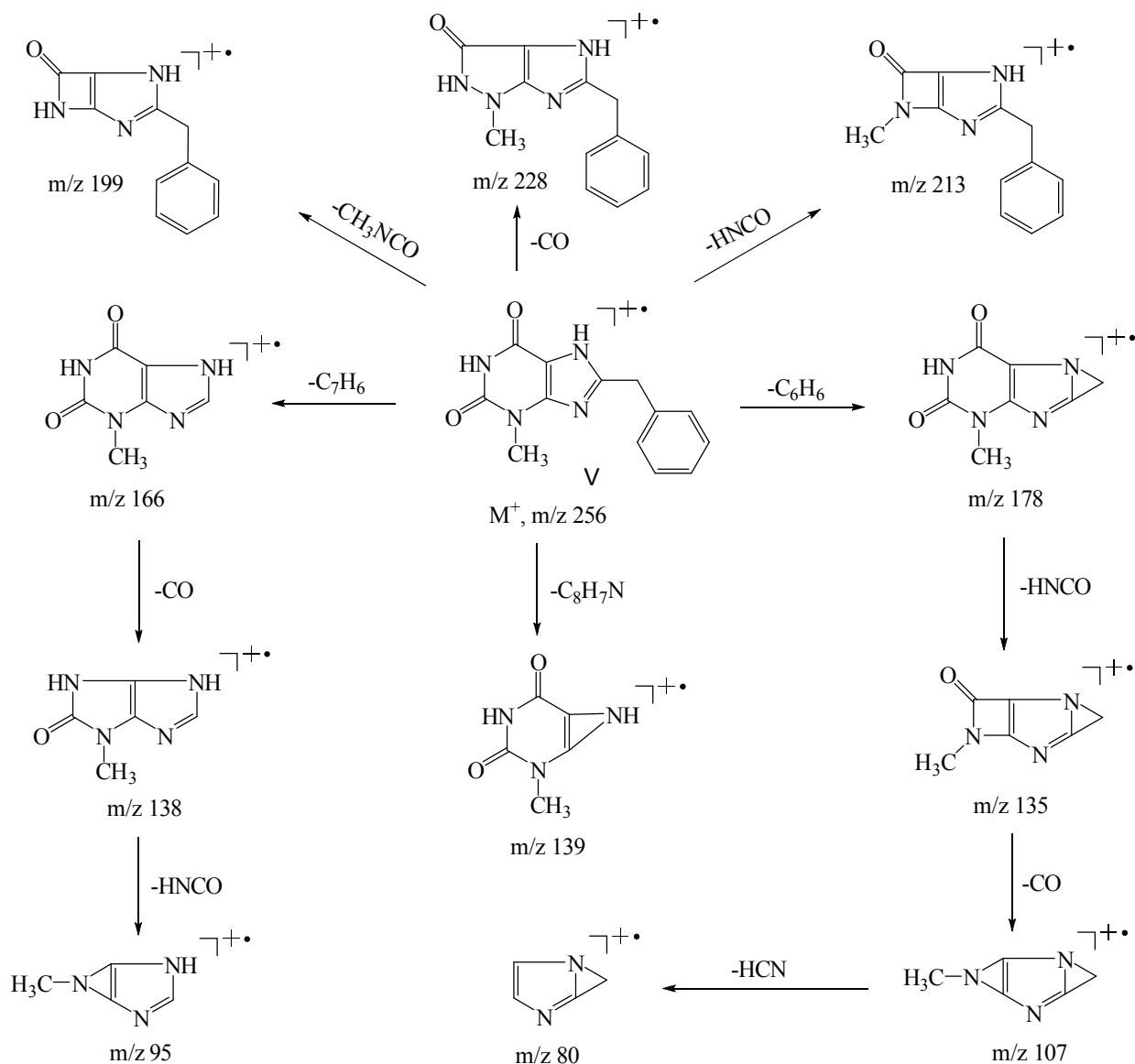


Рис. 6. Схема імовірного мас-розпаду 3-метил-8-бензил-3,7-дигідро-1H-пурін-2,6-діону (V)

Нами встановлено, що тригодинне кип'ятіння 8-заміщених пуриндіону-2,6 (II-V) з п'ятикратним мольним надлишком акрилонітрилу та подвійним мольним надлишком триетиламіну в якості каталізатора в ДМФА приводить до утворення 3-(8-R-3-метил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7H-пурініл-7) пропіонітрилів (XII-XV).

Встановлено, що кислотний гідроліз отриманих нітрилів в 2N розчині хлоридної кислоти приводить до утворення відповідних карбонових кислот (XVI - XIX, рис.5). Сполуки XVI - XIX легко вступають у взаємодію з етил діаміном з утворенням водорозчинних солей – зручних об'єктів для фармакологічних досліджень (XX-XXIII), рис. 7).

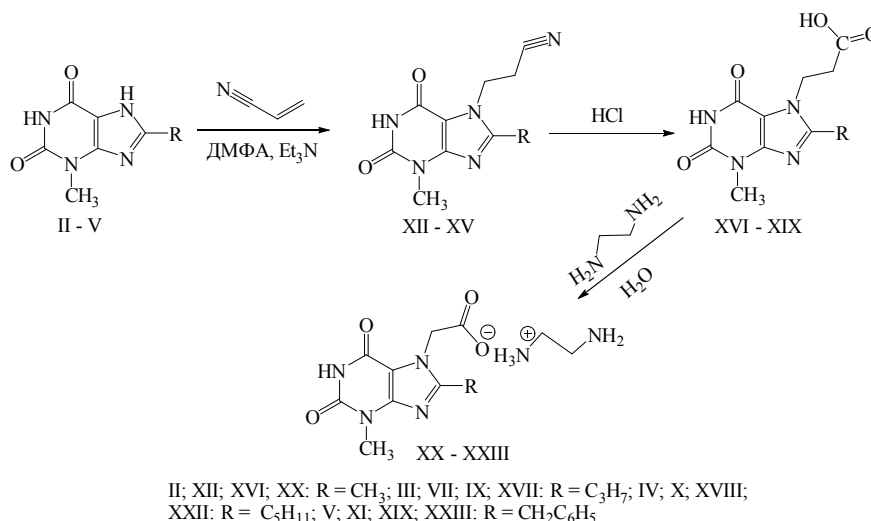


Рис. 7. Схема синтезу 7-заміщених 8-R-пуридиніону-2,6 (XII-XXIII)

Будова отриманих сполук XII-XXIII підтверджена даними ІЧ-спектроскопії. В ІЧ-спектрах спостерігаються смуги валентних коливань всіх функціональних груп, які входять до складу їх молекул.

Встановлено, що в ПМР-спектрах синтезованих пурин-7-пропанонітрилів (XII-XV) з'являється піки, що проявляються у вигляді двох триплетів протонів (N₇-CH₃) та (CH₂-CN), які зафіксовано в областях 2,96-3,12 м.ч. та 4,45- 4,60 м.ч. відповідно.

У ПМР-спектрах карбонових кислот (XVI-XIX) також спостерігається нові піки: триплет

(CH₂COOH), який зафіксований в інтервалі 4,34-4,44 м.ч.

У мас-спектрі 3-(3,8-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пуриніл-7)-пропанової кислоти (XVI) зафіксовано пік М⁺ з m/z 252, що відповідає брутто-склада C₁₀H₁₂N₄O₄. Наявність замісника в сьомому положенні підтверджується відщепленням фрагмента [M-H₂O]⁺ з m/z 234.

Про наявність замісника при С₈ свідчить іони з m/z 211, 210, 178, 165. Характерний для пуридиніону-2,6 ретродієновий розпад урацилової частини підтверджується наявністю іонів з m/z 109, 81 (рис. 8).

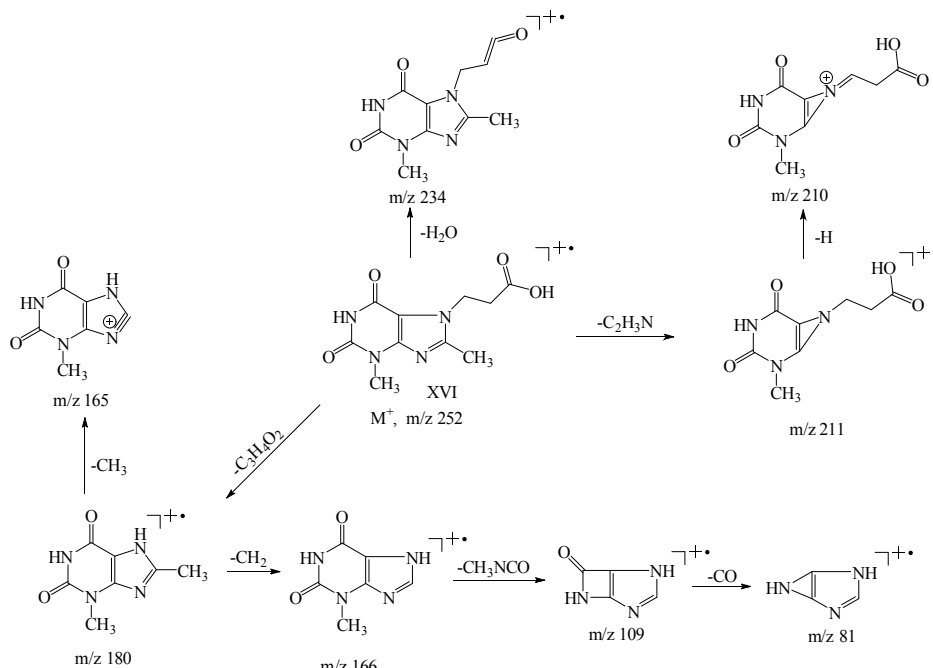


Рис. 8. Схема мас-розпаду 3-(3,8-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пуриніл-7)-пропанової кислоти (XVI)

Дані елементного аналізу синтезованих сполук II-XXIII відповідають розрахованим. Таким чином, потрібно вважати, що будова одержаних сполук не викликає сумніву.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення, [14], в якості субстрату використано суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ). СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка с фосфатним буфером (рН 7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10⁻⁶ моль/л. Реакцію вільнорадикального окиснення ініціюють додаванням 25 мМ розчину FeSO₄·H₂O. Суміші інкубують 60 хвилин при 37°C. Реакцію зупиняють 50% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хвилин до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають недосадову рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучають додаванням н-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначають концентрацію малонового діальдегіду, яка свідчить про інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення. Антиоксидантну активність (у відсотках) визначали за формулою:

$$АОА = (C_{k_1} - C_0 / C_{k_1} - C_{k_2}) \cdot 100\%$$

де C_{k_1} , C_{k_2} – вміст ТБК – реактивів у контрольних пробах, моль/л;

C_0 – вміст ТБК-реактивів у дослідній пробі, моль/л.

Як еталон використовували дибунол. Дані АОА 7,8-дизаміщених пуриндіону-2,6 (VI-XI, XX-XXIII) наведені в таблиці 1. Як видно із наведених в таблиці 1 даних, майже всі вивчені сполуки у концентраціях 10⁻⁶ моль/л виявляють антиоксидантну дію, яка становить від 14,55-

62,48%. Найбільш високу антиоксидантну дію амонійних солей 8-R-3-метил-1H-пурин-2,6-діону (VII-XI) в концентрації 10⁻⁶ моль/л виявляють сполуку IX (62,48%), сполука X (35,64%) сполука VIII (30,40%), які містять в своїй структурі СН₂ОН групи та і 8 положенні алкільні радикали. Найменша активна сполука XI (4,26%), яка містить в положенні 8 пуриндіону-2,6 жирно-ароматичний радикал. Антиоксидантну активність виявляють сполука XXIII (58,12%), XX (53,37%), XXI (37,03%), XXII (25,54%). Підсумовуючи все вищесказане, слід припустити, що АОА сполук VI-XI; XX-XXIII залежить як від реакційних центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окислювача, а також від замісників по 7- та 8-положеннях в молекулі пуриндіону-2,6.

Зрозуміло, що остаточні висновки робить рано, але все вищесказане свідчить, що пошук антиоксидантів у ряду пуриндіону-2,6 є досить перспективним напрямком досліджень.

Висновки

1. Здійснено синтез неописаних раніше 7-заміщених-8-R-3-метил-1H-пурин(3H,7H)-діону-2,6.

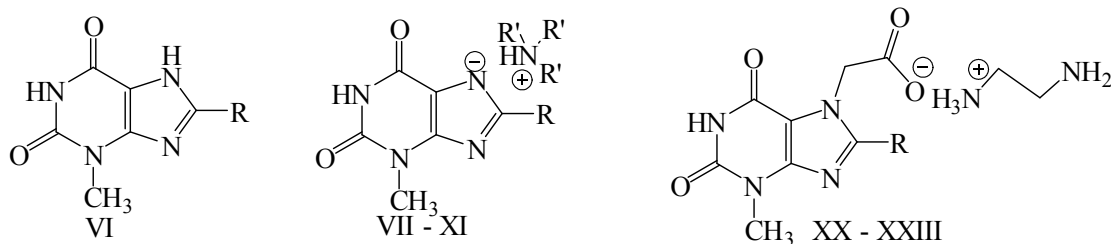
2. Запропоновано методи синтезу неописаних раніше 3-(3-метил-2,6-діоксо-8-R-1,2,3,6-тетрагідро-7H-пуриніл-7)-пропанових кислот.

3. Структуру синтезованих сполук підтверджено ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

4. Методом не ферментативного ініціювання вільно радикального окиснення вивчена антиоксидантна дія отриманих речовин та показана перспектива подальшого пошуку антиоксидантних сполук серед похідних 3-метил-1H-пурин-(3H,7H)пуриндіону-2,6.

Таблиця 1

Антиоксиданта активність 7,8-дизаміщених пурин-діону-2,6 (VI-XI; XX-XXIII)



| Сполука | R | R ¹ | C, моль/л | D | АоА, % |
|-----------------------------|---|-------------------------------|------------------|--------|--------|
| VI | ОН | | 10 ⁻⁶ | 0,2446 | 14,55 |
| VII | C ₃ H _{7-н} | C ₂ H ₅ | 10 ⁻⁶ | 0,2314 | 21,09 |
| VIII | CH ₃ | CH ₂ ОН | 10 ⁻⁶ | 0,2126 | 30,40 |
| IX | C ₃ H _{7-н} | CH ₂ ОН | 10 ⁻⁶ | 0,1478 | 62,48 |
| X | C ₅ H _{11-н} | CH ₂ ОН | 10 ⁻⁶ | 0,2020 | 35,64 |
| XI | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ ОН | 10 ⁻⁶ | 0,2654 | 4,26 |
| XX | CH ₃ | - | 10 ⁻⁶ | 0,1662 | 53,37 |
| XXI | C ₃ H _{7-н} | - | 10 ⁻⁶ | 0,1992 | 37,03 |
| XXII | C ₅ H _{11-н} | - | 10 ⁻⁶ | 0,2224 | 25,54 |
| XXIII | CH ₂ C ₆ H ₅ | - | 10 ⁻⁶ | 0,1566 | 58.12 |
| Еталон порівняння - дибунол | | | 10 ⁻⁶ | 0,185 | 27,3 |

Література

1. А.с. 819106 СССР, МКИС07Д473108; А61К31/52. 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-гидразинотеофиллин, проявляющий гипотензивное, диуретическое и сосудосуживающее действие / Б.А. Приймєнко, Ю.В. Строкін, Б.А. Самура и др. (СССР).-2618723/2304; Заявлено 28.03.78.

2. А.с. 681810 СССР, МКИ С07Д487/04А61К31/415. 7-[2,3-диоксипропил -(1)]-8-бутиламинотеофиллин, проявляющий гипотензивное диуретическое и сосудосуживающее действие / Ю.В. Строкін, Б.А. Самура, Б.А. Приймєнко и др. (СССР). -№ 2596240/23-04; Заявлено 28.03.78.

3. А.с. 784263 СССР, МКИ С07Д473/08; А61/К31/52. Производные 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-аминотеофиллина, проявляющие гипотензивное, аналептическое, нейролептическое и диуретическое действие / Ю.В. Строкін, Б.А.

Прийменко, Б.А. Самура и др. (СССР).- №2649345/23-04; Заявлено 26.07.78.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. // -15-е изд.-М.: «Издательство новая волна», 2005. – 1200 С.

5. А.с. 869286 СССР, МКИ³С07Д437/06, А61К31/52. Гидрохлорид 7-п-толуилметил-8-(4-в,г-диоксипропилперазино)-3-метилксантина, проявляющий гипотензивную, диуретическую и нейролептическую активность / Б.А. Приймєнко, Б.А. Самура. С.Н. Гармаш (СССР).- №2930417/23.04; 23.05.80.

6. Синтез и поиск количественных соотношений структура-свойства в ряду 8-алкалзамещенных 7-Р-3-метил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона / Д.А. Васильєв, А.О. Приймєнко, М.С. Казунин и др. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. 2011.- №2.-С.55-58.

7. Synthesis and immunobiological activity of base substituted 2-amino-3-(purin-9-yl)-propanoic acid derivatives / P. Dolbkovba, A. Hola, Z. Zhdek // *Bioorg. Med. Chem.*-2005.-Vol.13.-P.2349-2354.
8. 6-Oxo and 6-thiopurine analogs as antimycobacterial agents / A.K. Pathak, V. Pathak, L.E. Seitz // *Bioorg. Med. Chem.*-2003.-Vol.21.-P.1685-1695.
9. Synthesis and in vitro biological evaluation of 2,6,9-trisubstituted purines targeting multiple cyclin-dependent kinases / Marek Zatloukal, Radek Jorda, Tombl Gucka // *Eur. J. Med. Chem.*-2013. Vol.61-P.61-72.
10. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)-метилио)алкановых кислот / Прийменко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., та ін. // «Ліки – людині. Матеріали XXVIII всеукр. науково-практ. конф. з міжнародною участю». Харків 2011 г., -С. 336-341.
11. Синтез, строение и физико-химические свойства 1-метил-7,8-дигидро-1H-пирроло-[1,2-f]-пурин-2,4,6(3H)-триона и некоторых его производных / М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко // «Акт. Питання фармацевтичної і медичної науки та практики». Запоріжжя 2011 г., Вип. №11 (1) – С. 89-92.
12. Синтез, физико-химические свойства 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты и некоторых ее производных / М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко. // *Запорож. мед. журн.* 2010 г., №3 (12) – С. 103-107.
13. Синтез и противомикробная активность производных 3-(метилксантинил-8)-пропановой кислоты / Казунин М.С., Васильев Д.А., Прийменко А.О., Ачкасова Е.Н., Прийменко Б.А. // «Акт. Питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» Луганськ 2012 г., Том. 15, (5). – С. 120-121.
14. Pat. 5726063 USA, G01N 33/52. 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 / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. – appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.
15. Fawzia A. Ashou, Samia M. Rida, Soad A. M. El-Hawash, Mona M. El Semary, Mona H. Badr Synthesis, anticancer, anti-HIV-1, and antimicrobial activity of some tricyclic triazino and triazolo [4,3-e] purine derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1107-1119.
16. Hayallah A. M. Design and synthesis of new 1,8-disubstituted purine-2,6-diones and 3,6-disubstituted triazolo [2,3-f] purine-2,4-diones as potential antinociceptive and antiinflammatory agents // *Pharmacia.* – 2007. – Vol. 54. – P. 3-13.
17. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. М.: Медицина, 1974. – 143 с.
18. Синтез, физико-хімічні та амінокислотні властивості іліденохідних 8-гідразино-1-п-метилбензилтеоброміну / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Р.В. Жмурін [та ін.] // *Запоріж. мед. журн.* – 2005. -№6 (33). –С. 144-147.
19. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-ариліденгідразино-1-п-хлорбензилтеобромінів / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, М.В. Глущенко [та ін.] // *Запоріж. мед. журн.* – 2008. - №1 – С. 114-117.
20. Экспериментальное исследование антипсихотической и психостимулирующей активности дизамещенных 7-алкил-8-алкиламиноксантинов / И.В. Киреев // *Запорож. мед. журн.* – 2009. - №2 – С.75-77.
21. Синтез та біологічна активність деяких похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-карбальдегіду / Д.А. Васильев, А.О. Прийменко, Б.О. Прийменко, П.С. Сирота // *Військова медицина України.* – 2013. - № 3, - Т.13. – С. 68-72.

Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Шматенко О.П.