

УДК 547.857.4/54.057

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ БУДОВОЮ ТА ГОСТРОЮ ТОКСИЧНІСТЮ ДЕЯКИХ 3-МЕТИЛ-8-R-3,7-ДИГІДРО-1Н-ПУРИН-2,6-ДІОНІВ**

**Б.О. Прийменко**, доктор фармацевтичних наук, 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

**В.В. Руденко**, доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**Є.С. Пругло**, кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЄФ, ФПО Запорізького державного медичного університету

**Резюме.** Синтезовані деякі іліденопохідні 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду, а також проведено ІЧ-, ПМР-спектроскопічне та мас-спектрометричне вивчення одержаних сполук. Встановлено взаємозв'язок між будовою та гострою токсичністю 3-метил-8-R-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діонів.

**Ключові слова:** синтез, похідні пуридиніону-2,6, гостра токсичність, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

**Вступ.** Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їх основі нових високоефективних лікарських засобів. При цьому важливу роль відіграє встановлення закономірностей між будовою, гострою токсичністю та їх фармакологічною активністю.

Інтенсивний пошук біологічно активних речовин проводиться у ряді пуридиніону-2,6, що відбито у роботах вітчизняних [1-10] та зарубіжних вчених [11-19].

Займаючись пошуком фармакологічно активних сполук на основі пуридиніону-2,6, нами останнім часом синтезовано достатньо велику кількість нових речовин, для більшості з яких встановлено показник гострої токсичності, а також досліджено протизапальну, діуретичну, анагетичну, антиоксидантну, нейротропну та деякі інші види фармакологічної дії [3; 5; 6; 10-14; 23]. Слід зазначити, що похідні пуридиніону-2,6 є

нетоксичними або малотоксичними речовинами, а при дослідженні їх біологічної дії, у першу чергу, враховано показник  $LD_{50}$ , тобто всі речовини вводились піддослідним тваринам у дозі 1/10 від напівлетальної дози.

**Мета роботи:** узагальнення отриманих результатів ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та встановлення взаємозв'язків між параметрами будови, гострої токсичності та показниками досліджуваних видів фармакологічної активності деяких 3-метил-8-R-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діонів (II-XII).

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом дослідження є 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегід (I), який одержано за методом [23]. Реакцією останнього з N-нуклеофілами отримані відповідні сполуки (II-XII, рис. 1). Методом В.Б. Прозоровського [20] вивчена гостра токсичність похідних пуридиніону-2,6 (II-XII).

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій

IUPAC (1993 рік). Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук II-XII проведено згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Інфрачервоні спектри ( $4000-400\text{ см}^{-1}$ ) були зняті на спектрофотометрі 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 ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС) і приладі Bruker-SF-400 МГц (розчинник – ДМСО- $d_6$  або ДМСО- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ , внутрішній стандарт ТМС).

Мас-спектри записані на приладі MAT-311A фірми Varian з прямим введенням зразка до іонного джерела. Умови зйомки стандартні: прискорююча напруга – 3 кВ, струм емісії катода 300 мкА, іонізуюча напруга – 70еВ.

Визначення елементного аналізу сполук (II-XII) проводились за допомогою елементного аналізатору Elementar Vario L cube. Квантово-хімічний розрахунок зарядів сполуки I проведено за методом Extended Hückel на основі лінійної комбінації атомних орбіталей у відповідності до програми ChemOffice Free Trial 11.0.1.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В роботі [23] були спом'януті похідні 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-карбальдегіду. Продовжуючи пошук біологічно активних сполук, нами ре синтезовані речовини II-XII, та вивчені їх фізико-хімічні характеристики, гостра токсичність, біологічна дія і взаємозв'язок між будовою та гострою токсичністю.

При короткочасному кип'ятінні сполуки I з еквімолярною кількістю відповідного нуклеофілу в середовищі 50% водної ацетатної кислоти утворюються цільові продукти (II-XII, рис. 1, табл. 1).

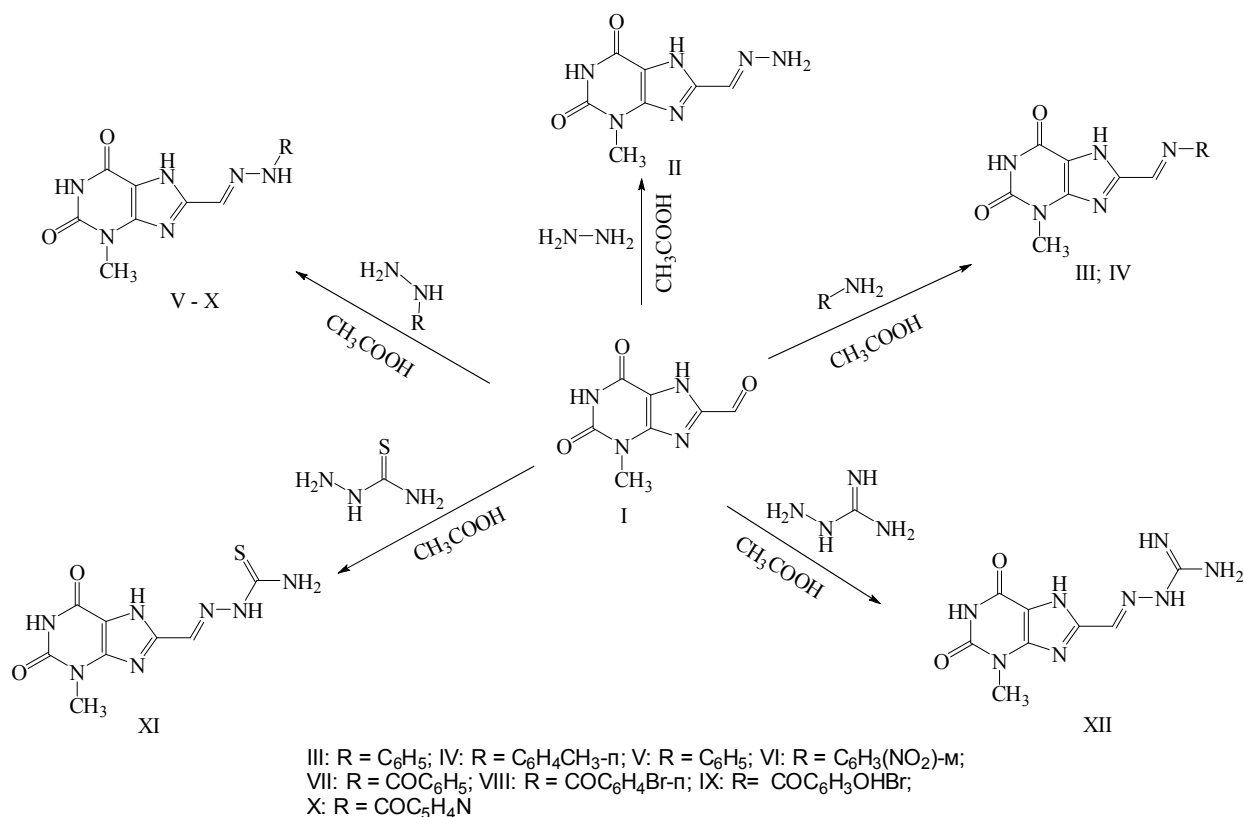


Рис. 1. Схема синтезу 3-метил-8-R-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діонів (II-XII).

Механізм цієї реакції заснований на зворотньому кислотнокаталізованому процесі нуклеофільного приєднання за атомом Карбону карбонільної групи.

На першій стадії реакції приєднання N-нуклеофілу утворюється дипольярний тетраедричний інтермедіат, який стабілізується в результаті перенесення протону від Нітрогену до Оксигену з утво-

ренням нейтрального карбіноламіну. Карбіноламін далі протонується за атомом Оксигену.

Відщеплення води від протонованої форми приводить до імінієвого катіону, який стабілізується в результаті відщеплення протону в кінцеві продукти (II-XII, рис. 2).

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук II-XII наведені в таблиці 1.

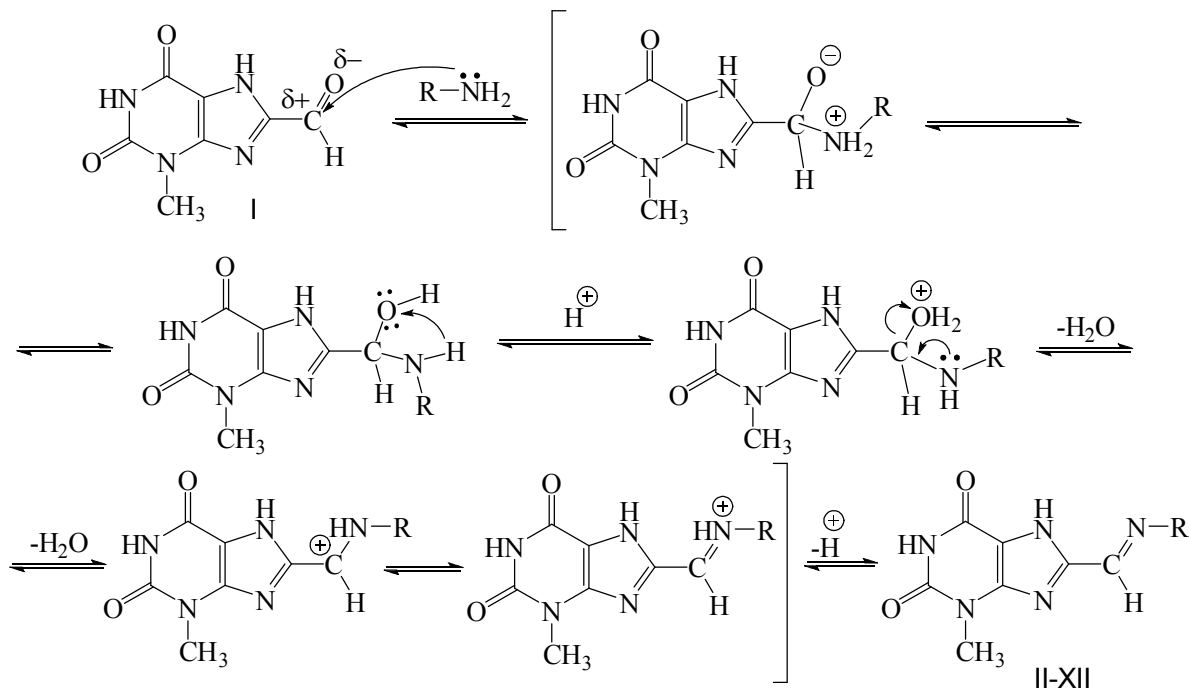


Рис. 2. Схема передбачуваного механізму утворення похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурін-8-карбальдегіду (II-XII)

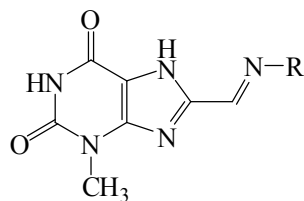
В ІЧ-спектрах сполук II-XII спостерігаються смуги валентних коливань NH-груп при 3450-3426  $\text{cm}^{-1}$  та 3180-3160  $\text{cm}^{-1}$  відповідно, а також амідних карбонілів у ділянці 1715-1680  $\text{cm}^{-1}$ . Характеристичні смуги поглинання груп C=N та C=C проявляються при 1670-1640 та 1630-1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром}}$  при 3055-3045  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CH}_3$  при 2950  $\text{cm}^{-1}$ . Інтенсивні смуги валентних коливань у групі  $\text{NO}_2$ , дещо зміщені в низькочастотний діапазон і спостерігаються при 1521  $\text{cm}^{-1}$  (асиметричні) та 1363  $\text{cm}^{-1}$  (симетричні). У спектрі проявляється широка смуга валентних коливань OH-групи

при 3350  $\text{cm}^{-1}$ , зв'язана група -NH проявляється близько 3350  $\text{cm}^{-1}$  та 3180  $\text{cm}^{-1}$ , а амідна група C=O (близько 1650  $\text{cm}^{-1}$ ), C-Br (640-500  $\text{cm}^{-1}$ ), C=S (720-600  $\text{cm}^{-1}$ ).

У ПМР-спектрах сполук II-XII порівняно зі спектрами вихідної сполуки I з'являються інтенсивні синглети в інтервалі 8,53-8,42 м.ч., зумовлені резонансним поглинанням протонів альдегідного залишку.

Всі інші сигнали протонів підтверджують наявність замісників у молекулі пуріндіону-2,6, що повністю доводять будову синтезованих сполук II-XII, (табл. 2).

**Фізико-хімічні характеристики азометинів  
3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II-XII)**



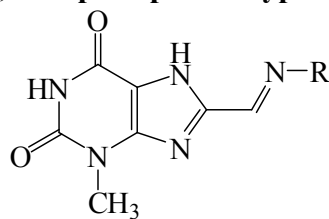
II-XII

Сполука	R	Т.пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
II	NH <sub>2</sub>	>300	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	70
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>300	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	63
IV	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> - <i>n</i>	>300	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	75
V	HNC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	315-317	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	28
VI	HNC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - <i>m</i>	>300	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	30
VII	HNC(O)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	277	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	78
VIII	HNC(O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>n</i>	>300	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	31
IX	HNC(O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OH- <i>o</i> ;Br- <i>m</i> )	261-262	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	60
X	HNC(O)C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N	>300	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	41
XI	HNC(S)NH <sub>2</sub>	>300	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	47
XII	HNC(NH)NH <sub>2</sub>	>300	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	38

Продовження таблиці 1

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	C	H	N	C	H	N
II	40,39	3,87	40,37	40,29	3,86	40,27
III	57,99	4,12	26,01	57,85	4,11	25,95
IV	59,36	4,63	24,72	59,53	4,64	24,79
V	54,93	4,25	29,56	54,80	4,24	29,49
VI	41,72	2,69	29,94	41,62	2,68	29,87
VII	53,70	3,84	27,04	53,85	3,87	26,91
VIII	42,99	2,83	21,48	42,89	2,82	21,43
IX	41,30	2,72	20,64	41,42	2,73	20,70
X	49,84	3,54	31,30	49,98	3,55	31,39
XI	35,95	3,39	36,68	36,05	3,40	36,78
XII	38,40	4,03	44,78	38,51	4,04	44,91

**Сигнали ПМР-спектрів азометинів  
3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II-XII)**



II-XII

Сполу- ка	R	δ, м.ч.					
		N <sub>1</sub> H (с.)	N <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub> (с.)	N <sub>7</sub> H (с.)	CH <sub>аром</sub> (м.)	C <sub>8</sub> - CH=N (с.)	Інші протони
II	NH <sub>2</sub>	11,28	3,41	13,10	–	8,53	–
III		11,37	3,45	13,24	7,28- 6,76	8,48	–
IV		11,22	3,45	13,08	7,72- 6,75	8,56	2,38 (с.) C- CH <sub>3</sub>
V		11,23	3,38	13,07	7,86- 7,35	8,57	–
VI		10,96	3,49	13,26	7,71- 6,75	8,54	–
VII		11,14	3,35	13,12	7,66- 6,63	8,49	–
VIII		11,27	3,39	13,15	7,34- 6,77	8,57	–
IX		11,25	3,43	13,19	7,21- 6,78	8,52	5,35 (с.) C- OH
X		11,35	3,48	13,05	7,27- 6,75	8,55	–
XI		11,17	3,37	13,10	–	8,62	–
XII		11,25	3,40	13,12	–	8,64	–

У мас-спектрі гідразону 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II) спостерігається пік  $M^+$  з  $m/z$  208, який відповідає брутто-складу  $C_7H_8N_2O_2$ . Наявність замісника в положенні 8 підтверджують іони з  $m/z$  165 [M-

$CH_3N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  139 [M- $C_3H_3N_3$ ] $^+$ ,  $m/z$  138 [ $\Phi$ -H] $^+$ , а осколкові іони з  $m/z$  180 [M-CO] $^+$ ,  $m/z$  165 [M- $CH_3N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  151 [M- $CH_3NCO$ ] $^+$ ,  $m/z$  137 [ $\Phi_1$ -CO] доводять будову урацилового фрагменту сполуки (II, рис. 3).

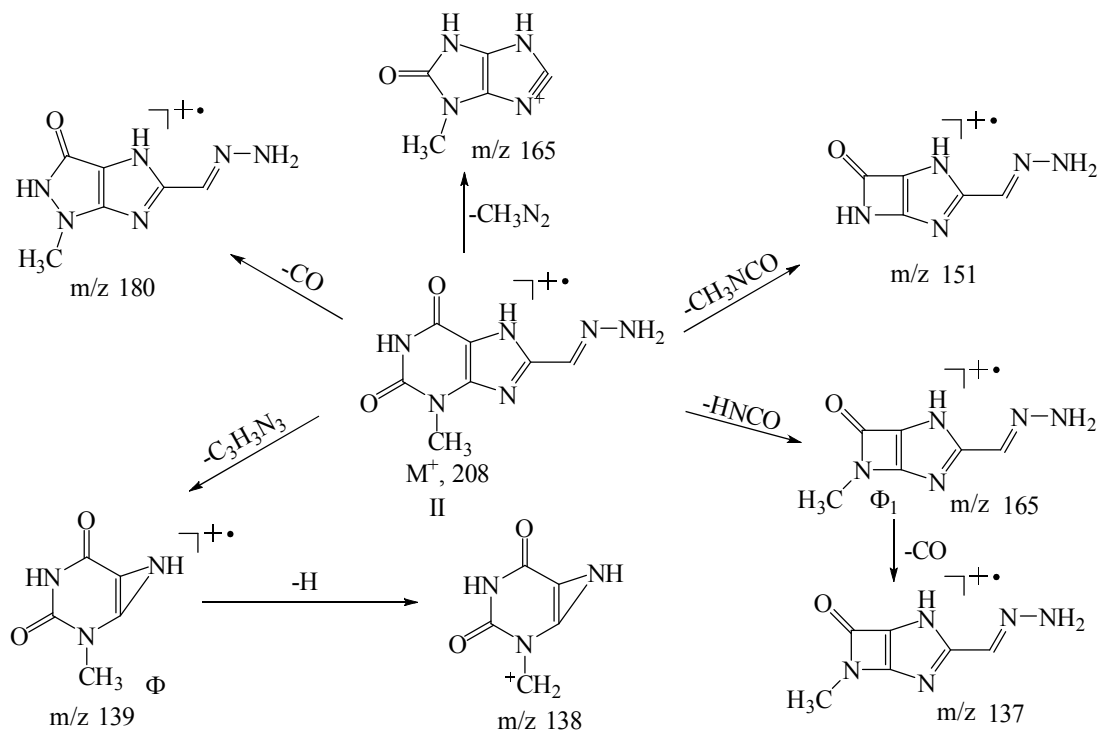


Рис. 3. Схема фрагментації гідразону 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-те-трагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II) під дією електронного удару

У мас-спектрі 3-метил-8-фенілімінометил-3,9-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (III) фіксується пік  $M^+$  з  $m/z$  269, який відповідає брутто-складу  $C_{13}H_{11}N_5O_2$ .

Наявність замісника в положенні 8 підтверджують іони з  $m/z$  193 [M- $C_6H_4$ ] $^+$ ,  $m/z$  139

[M- $C_8H_6N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  138 [ $\Phi$ - $C_7H_5N$ ] $^+$ , а іони з  $m/z$  241 [M-CO] $^+$ ,  $m/z$  198 [ $\Phi$ -HNCN] $^+$ ,  $m/z$  171 [ $\Phi_4$ -HCN] $^+$ ,  $m/z$  150 [ $\Phi_1$ -HNCN] $^+$ ,  $m/z$  138 [ $\Phi$ - $C_7H_5N$ ] $^+$ ,  $m/z$  122 [ $\Phi_2$ -CO] $^+$ ,  $m/z$  95 [ $\Phi_4$ - $C_7H_5N$ ] $^+$ ,  $m/z$  68 [ $\Phi_5$ -HCN] $^+$  доводять будову урацилового фрагменту досліджуваної сполуки III, рис. 4.

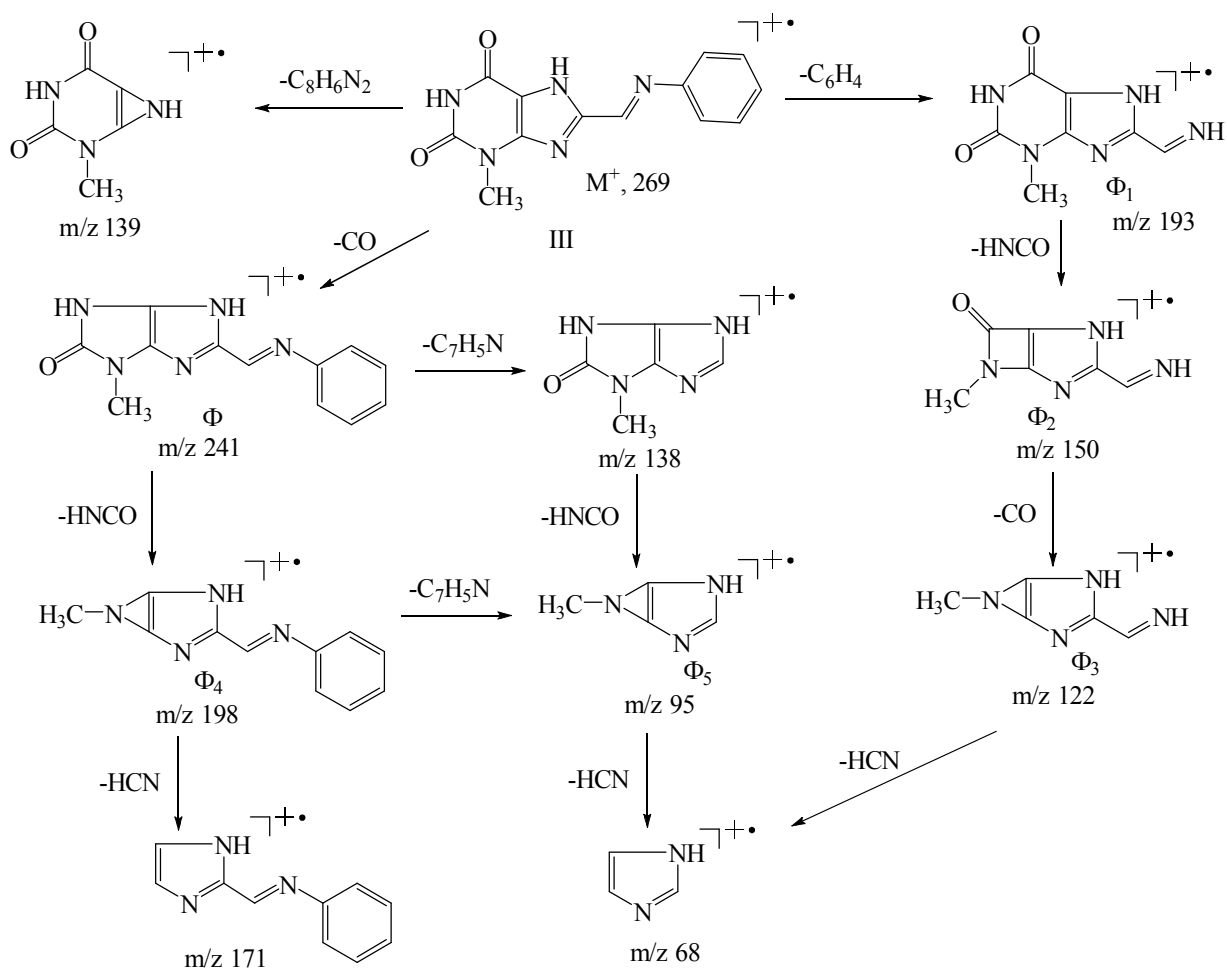


Рис. 4. Схема фрагментації 3-метил-8-фенілімінометил-3,9-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (III)

У мас-спектрі 3-метил-8-(4-метилфеніл)-іміно-3,9-дигідро-1Н-пурін-2,6-діона (IV) фіксується пік  $M^+$  з m/z 283, який відповідає брутто-складу  $C_{14}H_{13}N_5O_2$ .

Наявність замісника в положенні 8 підтверджують іони з m/z 193 [ $M-C_7H_6$ ] $^+$ , m/z

139 [ $M-C_5H_5N_3O_2$ ] $^+$ , а іони з m/z 255 [ $M-CO$ ] $^+$ , m/z 212 [ $\Phi-HNCO$ ] $^+$ , m/z 150 [ $\Phi_2-HNCO$ ] $^+$ , m/z 122 [ $\Phi_3-CO$ ] $^+$ , m/z 95 [ $\Phi_4-HCN$ ] $^+$ , m/z 198 [ $\Phi_5CO$ ] $^+$ , m/z 68 [ $\Phi_6-HCN$ ] $^+$  доводять будову урацилового фрагменту сполуки (IV, рис. 5).

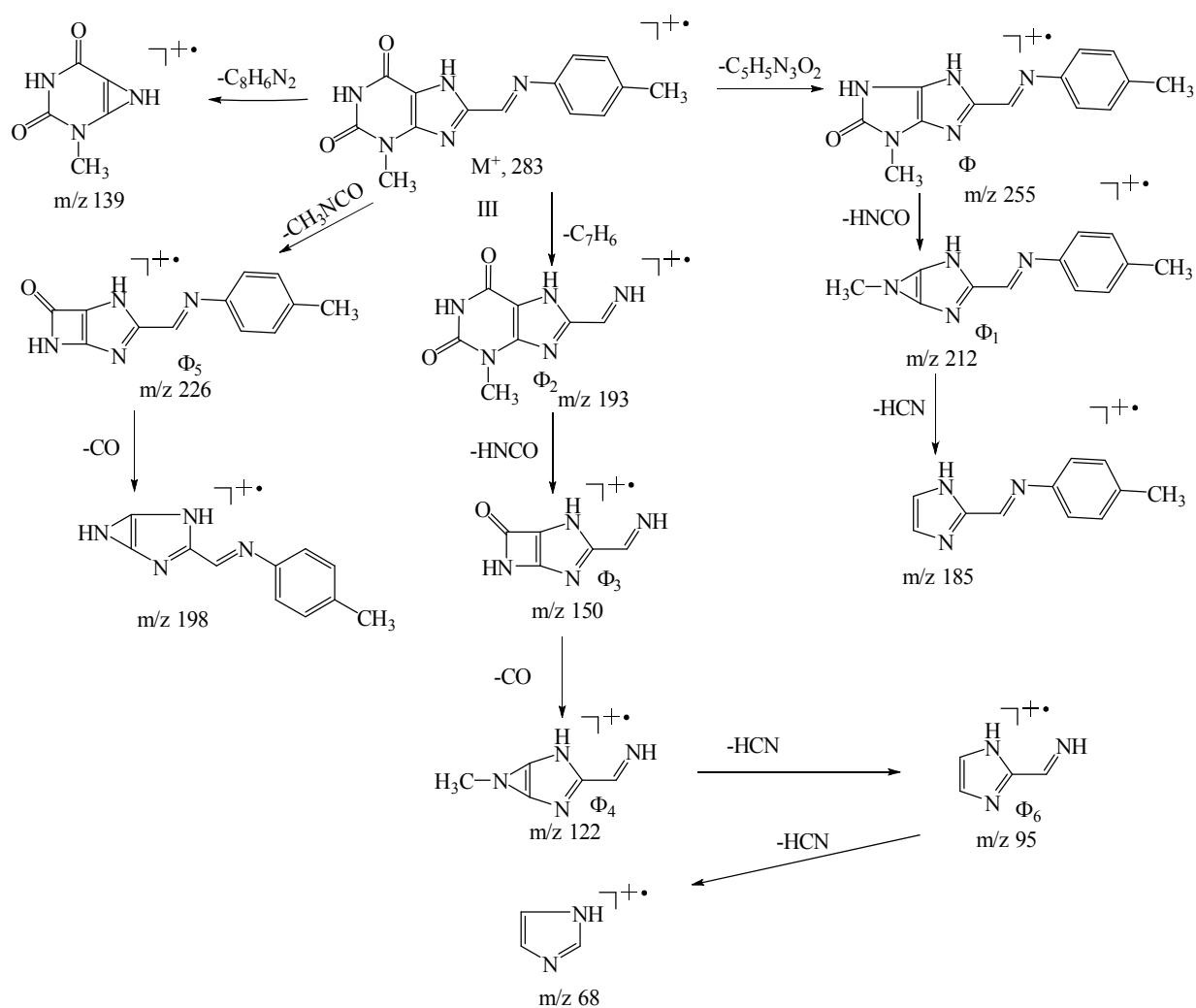


Рис. 5. Схема фрагментації 3-метил-8-(4-метилфеніл)-іміно-3,9-дигідро-1Н-пурін-2,6-діона (IV)

У мас-спектрі фенілгідрозону 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,9-тетрагідро-1Н-пурін-8-карбальдегіду(V) спостерігається пік  $M^+$  з m/z 284, який відповідає брутто-складу  $C_{13}H_{12}N_6O_2$ .

Наявність замісника в положенні 8 підтверджують іони з m/z 139  $[M-C_8H_7N_3]^+$ , m/z 191

$[M-C_6H_7N]^+$ , m/z 193  $[M-C_6H_5N]^+$ , m/z 208  $[M-C_6H_4]^+$ , а осколкові іони m/z 256  $[M-CO]^+$ , m/z 213  $[\Phi-HNCO]^+$ , m/z 193  $[\Phi_2-CO]^+$ , m/z 186  $[\Phi_1-HCN]^+$ , m/z 165  $[\Phi_2CO]^+$ , m/z 122  $[\Phi_3-HNCO]^+$ , m/z 95  $[\Phi_4-HCN]^+$ , m/z 68  $[\Phi_5-HCN]^+$ , доводять будову урацилового фрагмента досліджуваної сполуки V, рис. 6.



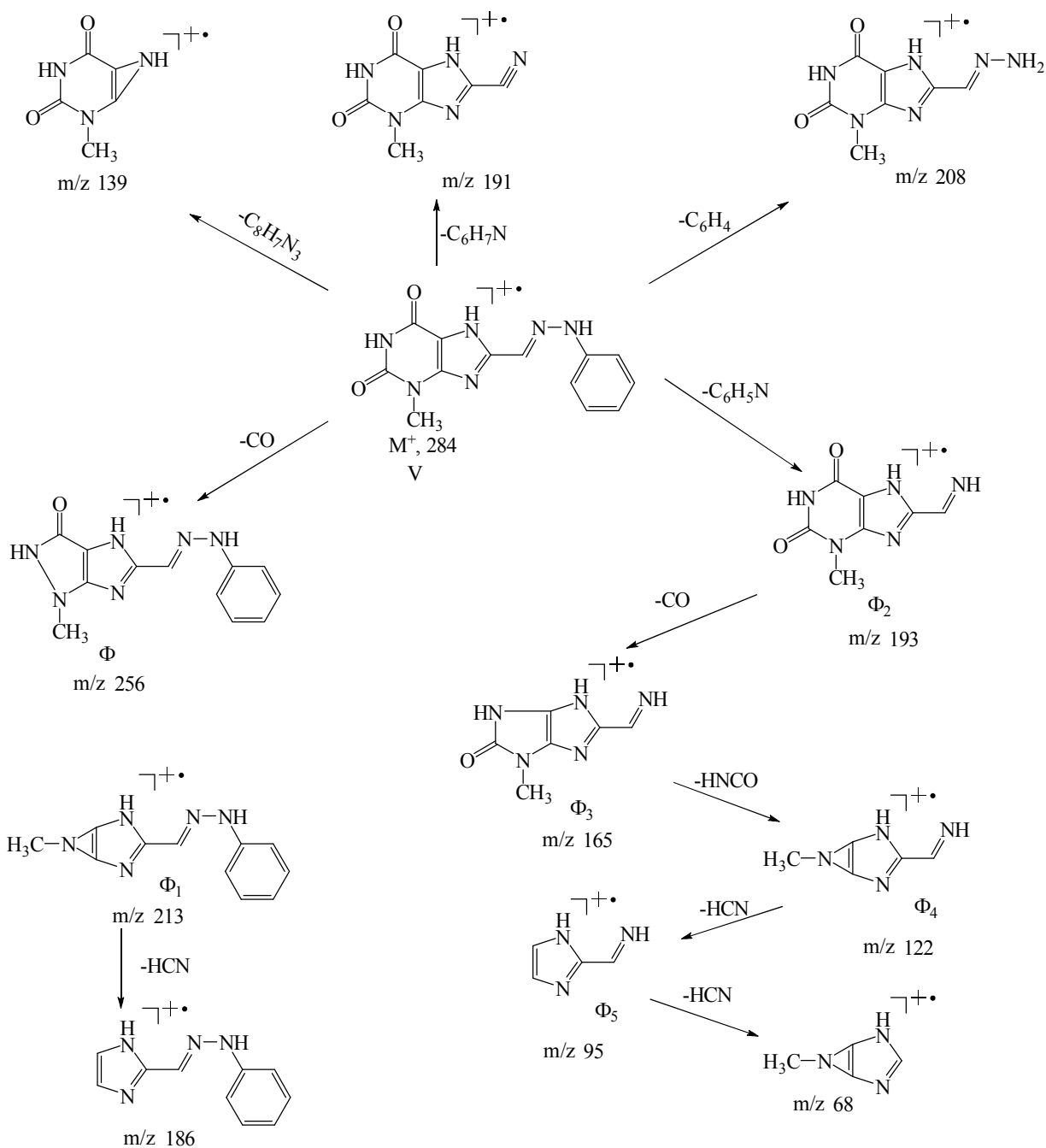


Рис. 6. Схема фрагментації фенілгідразону 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,9-тетрагідро-1H-пуридин-8-карбальдегіду (V) під дією електронного удару

Будову сполук II-XII підтверджено даними елементного аналізу, фізико-хімічними методами (ІЧ, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія). Першою стадією практично будь-якого дослідження біологічної активності отриманих сполук є вивчення гострої

токсичності, що дозволяє значно знизити ймовірність та інтенсивність виникнення побічних ефектів в умовах клінічного застосування [20; 21].

Метою токсикологічних досліджень сполук II-VII похідних пуридиніону-2,6, було

виявлення характеру та вираженості їх пошкоджуючої дії на організм експериментальних тварин та оцінка їх безпеки. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджуванні речовини в дозах, котрі розміщені за логарифмічною шкалою з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD<sub>50</sub> та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Досліджування гострої токсичності проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [20] на білих нелінійних щурах. Використовували 4 групи тварин по 2 спостереження у кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної

доз. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл очищеної води і вводили з додержанням правил асептики за допомогою шприца внутрішньочеревно. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонтик у шлунок. Спостереження проводились через 24 години. Результати досліджень наведені в таблиці 3.

За результатами дослідження гострої токсичності було встановлено (табл. № 3), що LD<sub>50</sub> хімічних сполук II-VII; VIII-X; XII знаходяться в межах від 529 до 1350 мг/кг, за класифікацією К. К. Сидорова та належать до IV класу токсичності – малотоксичні сполуки [22].

Таблиця 3

**Гостра токсичність похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II-VI; VIII-X; XII)**

Сполука	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Сполука	LD <sub>50</sub> , мг/кг
II	1350 (1327-1372)	VIII	529 (512-549)
III	789 (774-797)	IX	953 (932-977)
IV	558 (532-589)	X	870 (844-892)
V	752 (733-775)	XII	905 (882-926)
VI	536 (510-563)	–	–

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності сполук II-VII; VIII-X; XII, дозволив виявити деякі закономірності між будовою та токсикологічними характеристиками синтезованих сполук.

Так введення групи (CH=N-NH<sub>2</sub>) в положення 8 сполуки II характеризується низькою токсичністю (LD<sub>50</sub>-1350 мг/кг), а наявність залишку (CH=NHC(NH)NH<sub>2</sub>) в сполуці XII призводить до підвищення токсичності (LD<sub>50</sub> - 905 мг/кг), а введення ароматичних радикалів у сполуки III-VI – характеризується підвищенням токсичності від 789 мг/кг до 536 мг/кг. Введення залишків гідразидів кислот (сполуки VIII-X) приводять до підвищення токсичності від 953 мг/кг (IX), 870 мг/кг (X), 529 мг/кг (VIII).

Слід відзначити мікобактерії штаму H<sub>37</sub>RV проявили 100% чутливість до сполук (III, IV, XII). Найбільшу діуретичну активність похідних 3-

метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду (II-X; IV) проявила сполука VI яка перевищила активність гіпотіазиду на 11,42%. Сполуки III; IV показали психостимулюючу дію.

Одержанні данні свідчать про перспективність пошуку сполук, що виявляють протитуберкульозну, діуретичну, психостимулювальну дію в ряду 3, 8-дизаміщених пуриндиону-2,6.

**Висновки**

1. На основі 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду синтезовані 3-метил-8-R-3,7-дигідро-2,6-діони.

2. Проведено ІЧ-, ПМР-спектроскопічне та мас-спектрометричне вивчення азометинів 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду.

3. Запропонована схема передбачуваного механізму утворення похідних 3-метил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-карбальдегіду.

### Література

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

2. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш [и др.] // Украинский химический журнал. – 1985. – Т.51, №6.- С.660-663.

3. Синтез та протимікробна дія гідразонів гідразиду (3-метилксантиніл-7)оцтової кислоти / М.І. Романенко, І.В. Федулова, Б.О. Прийменко (та ін.) // Фармац. журн. – 1986 –№1. – С.61-62.

4. Хмелевский В.И. Получение 8-хлор- и 8-бромтеофиллинов / В. И. Хмелевский, В.В. Павлова, О.И. Дурницына // Мед. Пром-сть СССР. – 1966. – Т. 20, №10. – С.30-40.

5. Романенко Н.И. Синтез илденпроизводных 1-метил-8-циклогексил-6,7-дигидроимидозоло[1,2-f]ксантина / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Б.А. Прийменко // Изв. вузов. Химия и химич. технология. – 1987. – Т.30, Вып. 10. – С. 118-119.

6. Синтез и биологические свойства производных (3-метил-8-бромксантинил-7) уксусной кислоты / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Б.А. Прийменко [и др.] //Хим.-фармац. журн. – 1986. – №11 – С.1319-1321.

7. Some Novel Theophylline Thiosemicarbazide and Thiazolidone Derivatives as Potential Anticancer and Anticolvulsant Agents / A. Mohsen, M.E. Omar, F.A. Ashour (et al.) // Die Pharmazie. – 1979. – №2. – S.110-111.

8. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н.Гармаш [и др.] // Укр. хим. журн. – 1985. – Т.51. – №6. – С.660-663.

9. Реакции имидазо[1,2-f]ксантина. 4. Ацетилирование / Б.А. Прийменко, Ю.В. Строкин, А.К. Шейнкман [и др.] // Вопр. химии и хим. технологии: Сборник научных трудов. – К.:Высш. школа, 1984. – Вып. 74. – С.82-85.

10. Синтез, некоторые реакции и биологические свойства производных имидазо[1,2-f]тиопуринона-7 / Б.А. Прийменко, С.Н. Гармаш, Н.А. Ключев [и др.] // Химия природн. соед. – 1983. – С.32-38.

4. Встановлено взаємозв'язок між будовою та гострою токсичністю деяких 3-метил-8-Р-3,7-дигідро-пурин-2,6-діонів.

5. Будову одержаних сполук встановлено за допомогою елементного аналізу ІЧ-, ПМР-спектроскопи та мас-спектрометрії.

11. Синтез и изучение биологической активности производных в-(3-метилксантинил-7)пропионовых кислот / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, И.В. Федулова [и др.] // Хим.- фармац. журн. – 1984. – №12. – С.1462-1464.

12. Синтез и биологическая активность производных 3-метил-7(в-окси-г-феноксипропил)ксантина / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко [и др.] / Фарм. журн. - 1985. – №5. – С.40-43.

13. Синтез, нейротропная и диуретическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Б.А. Самура, И.В. Федулова, Н.И. Романенко [и др.] // Хим.- фарм. журн. – 1986. –№1.- С. 52-55.

14. Синтез и биологическая активность 3-метил-7-алкил-8-алкил-, диалкил-, циклоалкиламиноксантинов / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Б.А. Прийменко [и др.] / Фарм. журн. – 1986.– №5. – С.41-44.

15. Offen 2142418 BRD, МКИ С 07 D 473/08, А 61 К 31/52. Cerebrovasodilating 3-pyridylmethyl-2(7-theophyllinyl) propionate/ Cahn J., Wermutin C. G. (BRD). - № 7031092; заявл. 25.08.70; опубл. 30.0372 // Chem.Absrt. – 1972. – Vol. 77, №1.- 5520 u.

16. Pat. 159983 Holland, МКИ С 07 D 473/08, С 07 D 13/74. Werwijze ter be reiding von een geesmiddel door een xout von theophylline-7-azijnzuur en een orhanische in een voor geneeskundige doeleinden geschikte te Brengen alsmede gevormd genees middle en werk wijze bereiding von een geneeskrachtige verbinding / C.M. Roldan, M.F. Brand, J.M. C. Berlangd (Holland). - №7313296; заявл. 27.09.73; опубл. 17.09.79// РЖ Химия. – 1980.- №60136П.

17. Pat. 86591 SRR, МКИ С 07D473/04. Derivat de 1,3-dimetilxantina si procedeu de preparate a acestuia/ Z. Cojocar, G. Danila, M. Nechilor and al. (SRR). - № 110690; заявл. 19.04.83; опубл. 30.04.85/ / РЖ Химия. – 1986.- №11079П.

18. Pat. 79918 SRR МКИ С 07D473/04. Sare a aciduluiteofilin-7-acetic si procedure de preparate a acestuia / Z. Cojocar, G. Danila, V. Nastase (SRR).- №101317; заявл. 04.06.80; опубл. 30.09.82// РЖ Химия. –1985. - № 130181П.

19. Demende 1548987 France, МКИ С 07 D 473/08. Monamine oxidase inhibiting

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