



О.Ю. Черчесова¹, М.І. Романенко¹, О.О. Мартинюк¹, О.А. Кремзер¹, Б.А. Самура², А.В. Таран²

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-іліденгідразинопохідних 7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси) пропілксантинів

¹Запорізький державний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: синтез, іліденгідразіноксантини, ПМР-спектроскопія, біологічна активність.

Ключевые слова: синтез, илденгидразиноксантины, ПМР-спектроскопия, биологическая активность.

Key words: synthesis, ilidengidrazinoxanthines, NMR spectroscopy, biological activity.

Розроблено препаративні методи синтезу раніше неописаних 8-гідразино- та іліденгідразинопохідних 7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси), структуру яких доведено методом ПМР-спектроскопії. Вивчено діуретичну, антигіпоксичну та антиоксидантну активності синтезованих сполук.

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 8-гидразино- и илденгидразинопроизводных 7- β -гидрокси- γ -(*p*-хлорофенокси)пропилксантинов, структура которых подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Изучены диуретическая, антигипоксическая и антиоксидантная активности синтезированных соединений.

The preparative methods of previously unknown 8-hydrazino- and ilidengidrazino-7- β -hydroxy- γ -(*p*-chlorophenoxy)propylxanthines derivatives synthesis have been developed. The structure of the obtained compounds has been confirmed by the 1H NMR-spectroscopy. The diuretic, antihypoxyc and antioxidant activities of the synthesized compounds were studied.

Оскільки раніше [5–7,9,10,12] встановлено, що похідні ксантину, які містять в положенні 7 ксантинової молекули β -гідрокси- γ -арилоксипропільні замісники, виявляють різноманітну фармакологічну активність, ми продовжили дослідження з пошуку біологічно активних речовин (БАР) на основі 7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси)пропіл-8-бромоксантинів (I, II).

Мета роботи

Пошук нових БАР серед синтетичних похідних 8-гідразино- та іліденгідразинопохідних 7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси)пропілксантинів.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Будову речовин доведено за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube. ПМР-спектри знято на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС).

*Синтез 8-гідразино-7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси)пропілксантинів (III, IV).*

Суміш 0,01 моль 8-бромопохідного I чи II, 5 мл гідрозину гідрату, 50 мл, діоксану та 15 мл води кип'ятять 1 годину, охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад відфільтровують, промивають водою, ізопропіловим спиртом і кристалізують з водного діоксану. Аналітичні дані наведено в табл. 2.

*Синтез 7- β -гідрокси- γ -(*p*-хлорофенокси)пропіл-8-(*R*-бензиліденгідразино)ксантинів (V–XVI) та 8-(індолон-2-іліден-3)гідразіноксантинів (XVII–XIX).*

При нагріванні розчиняють 0,005 моль гідразіноксантину III або IV у суміші 15 мл води, 25 мл етилового

чи ізопропілового спирту, 5–7 крапель конц. хлоридної кислоти і додають 0,006 моль відповідного альдегіду, ізатину та бромізатину. Кип'ятять 30 хв, охолоджують, додають 20 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 50% водним ізопропіловим спиртом, діетилловим ефіром. Аналітичні дані гідразонів V–XIX наведено в табл. 2.

Дослідження діуретичної дії синтезованих речовин проведено на білих щурах вагою 140–180 г за методом Є.Б. Берхіна [2,3]. Сполуки вводили в дозі 30 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді 3–5% водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80. У якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид в дозі 25 мг/кг.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* за допомогою методу неферментного ініціювання вільнорадикального окислення [1,4]. В якості субстрату використовували суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ), яку готували шляхом гомогенізації яєчного жовтка на фосфатному буфері (pH=7,4). До суспензії додавали досліджувані сполуки в концентрації 10⁻³, 10⁻⁵ та 10⁻⁷ моль/л. Реакцію вільнорадикального окислення ініціювали додаванням 0,025 М розчину FeSO₄•7H₂O з наступною інкубацією суміші протягом 60 хв при 37°C. Реакцію зупиняли 50% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хв до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додавали надосадову рідину і нагрівали на водяній бані протягом 60 хв. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучали додаванням *n*-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначали концентрацію малонового діальдегіду, що свідчила про інтенсивність процесів вільнорадикального окислення.

Таблиця 1

ПМР спектри 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-гіdraзино- та іліденгіdraзиноксантинів

| Сполука | R | R ¹ (R ²) | δ , м.ч. | | | | | | | |
|---------|-----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| | | | N ₁ H | C ₈ NH | CH=N (с, 1H) | CH _{аром.} | OH (д, 1H) | N ₇ CH ₂ CHCH ₂ (м, 5H) | NCH ₃ (с, 3H) | Інші |
| III | H | | 10,64 | 7,90 | - | 7,11 (кв, 4H) | 5,46 | 4,25-3,85 | 3,29 | 4,38 (пош.с, 2H) |
| IV | CH ₃ | | - | 7,96 | - | 7,12 (кв, 4H) | 5,46 | 4,23-3,85 | 3,35; 3,14 | 4,41 (пош.с, 2H) |
| V | H | H | 10,78 | 11,38 | 8,07 | 7,7-7,3 (м, 5H); 7,03 (кв, 4H) | 5,48 | 4,37-3,82 | 3,27 | |
| VI | H | 4-Br | 10,79 | 11,4 | 8,04 | 7,6 (т, 4H); 7,04 (кв, 4H) | 5,5 | 4,6-3,82 | 3,28 | |
| VII | H | 3-NO ₂ | 10,83 | 11,58 | 8,44 | 8,2-7,6 (м, 4H); 7,03 (кв, 4H) | 5,51 | 4,58-3,82 | 3,29 | |
| VIII | CH ₃ | 3-OCH ₃ -4-OH | - | 11,23 | 7,94 | 7,28-6,7 (м, 7H) | - | 4,67-3,85 | 3,38; 3,13 | 9,42 (пош.с, 1H); 3,78 (с, 3H) |
| IX | CH ₃ | 3-OCH ₃ -4-OH-5-Br | - | 11,35 | 7,94 | 7,38-6,73 (м, 6H) | 5,49 | 4,67-3,85 | 3,38; 3,14 | 9,89 (с, 1H); 3,85 (с, 3H) |
| X | CH ₃ | 4-NO ₂ | - | 11,75 | 8,21 | 8,01 (кв, 4H); 7,02 (кв, 4H) | 5,49 | 4,66-3,82 | 3,39; 3,13 | |
| XI | CH ₃ | 4-Cl | - | 11,43 | 8,07 | 7,53 (кв, 4H); 7,04 (кв, 4H) | 5,48 | 4,65-3,82 | 3,40; 3,16 | |
| XII | CH ₃ | 2-OH | - | 11,29 | 8,38 | 7,6-6,78 (м, 8H) | 5,5 | 4,5-3,82 | 3,40; 3,14 | |
| XIII | CH ₃ | 4-OC ₂ H ₅ | - | 11,24 | 7,98 | 7,62-6,73 (м, 8H) | 5,4 | 4,68-3,82 (м, 7H) + OCH ₂ | 3,38; 3,14 | 1,32 (т, 3H) |
| XIV | CH ₃ | 2-Cl | - | 11,51 | 8,48 | 7,98-7,3 (м, 4H); 7,0 (кв, 4H) | 5,48 | 4,6-3,82 | 3,41; 3,15 | |
| XV | CH ₃ | 2-OCH ₃ -5-Br | - | 11,38 | 8,32 | 7,88-6,75 (м, 7H) | 5,45 | 4,6-3,8 | 3,40; 3,16 | 3,84 (с, 3H) |
| XVI | CH ₃ | 2-F-6-Cl | - | 11,68 | 8,32 | 7,45-7,75 (м, 7H) | 5,38 | 4,7-3,77 | 3,40; 3,18 | |
| XVII | H | H | 10,98 | 11,18 | - | 7,58-6,82 (м, 8H) | 5,88 | 4,58-3,85 | 3,38 | 13,28 (с, 1H) |
| XVIII | H | Br | 11,0 | 11,30 | - | 7,65-6,75 (м, 7H) | 5,89 | 4,58-3,83 | 3,38 | 13,29 (с, 1H) |
| XIX | CH ₃ | H | - | 11,18 | - | 7,6-6,85 (м, 8H) | 5,88 | 4,65-3,83 | 3,45; 3,19 | 13,28 (с, 1H) |

У якості еталонів порівняння використовували аскорбінову кислоту (вітамін С), тіотріазолін.

Вивчення антигіпоксичної активності проводили в умовах гострої нормобаричної гіпоксії [8]. Сполуки вводили в дозі 30 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді 3–5% водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80. У якості еталону порівняння використовували мексідол у дозі 10 мг/кг.

Результати та їх обговорення

Для досягнення поставленої мети вивчено реакцію 8-бромо-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілксантинів [11] з гіdraзин гідратом і досліджено реакції отриманих 8-гіdraзиноксантинів з деякими карбонільними сполуками.

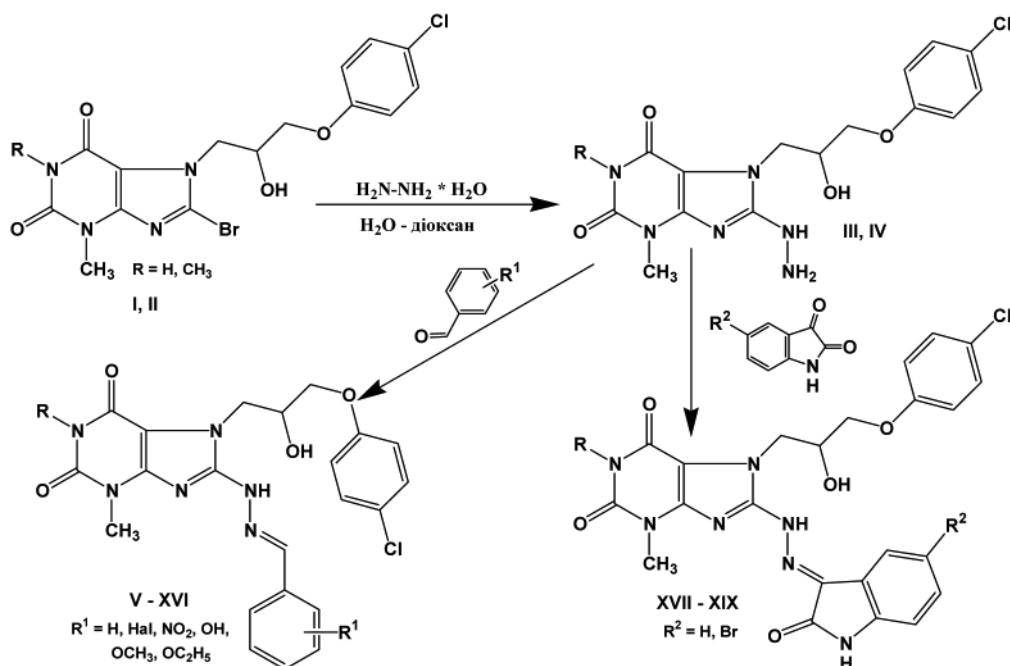
Як показано на схемі 1, реакція вихідних бромоспиртів I, II з надлишком гіdraзину гідрату реалізується в середовищі водного діоксану з утворенням відповідних 8-гіdraзинозаміщених III, IV.

Гіdraзиногрупа в положенні 8 виявляє досить сильні нуклеофільні властивості і легко вступає в реакції конденсації з карбонільними сполуками. Короткочасним

нагріванням гіdraзиноксантинів III, IV з ароматичними альдегідами, ізатином і 5-бромізатином у середовищі водного пропанолу-2 за наявності каталітичних кількостей хлоридної кислоти отримано ряд не описаних раніше 8-бензиліденгіdraзино(V–XVI)- та (2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3)гіdraзинопохідних (XVII–XIX) (схема 1).

Методом ПМР-спектроскопії однозначно доведено будову синтезованих сполук (табл. 1). Так, наприклад, у спектрі ПМР 3-метил-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-бензиліденгіdraзиноксантину (V) наявність бензиліденового угруповання підтверджують синглет при 8,07 м.ч. (1H) і мультиплет у межах 7,7–7,3 (5H), зумовлені резонансом метинового та ароматичних протонів фенільного залишку відповідно. Слід зазначити, що сигнал протону C₈NH-групи фіксується в слабкому полі (11,38 м.ч., 1H) порівняно зі спектром вихідного гіdraзиноксантину III (7,9 м.ч., 1H). Це можна пояснити електрооакцепторним характером *sp*²-гібризованого атому нітрогену азометинової групи. Протони N³-метильної групи виявляються в спектрі у вигляді інтенсивного синглету при 3,27 м.ч., а протони

Схема 1



Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

| Сполука | T _{пл.} , °C | Знайдено, % | | | Емпірична формула | Вирахувано, % | | | Вихід, % |
|---------|-----------------------|-------------|------|-------|--|---------------|------|-------|----------|
| | | C | H | N | | C | H | N | |
| III | 250–52 | 47,45 | 4,48 | 22,13 | C ₁₅ H ₁₇ ClN ₆ O ₄ | 47,31 | 4,50 | 22,07 | 86,8 |
| IV | 184–86 | 48,52 | 4,86 | 21,22 | C ₁₆ H ₁₉ ClN ₆ O ₄ | 48,67 | 4,85 | 21,29 | 98,0 |
| V | 290–91 | 56,32 | 4,62 | 17,84 | C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₄ | 56,35 | 4,51 | 17,92 | 85,2 |
| VI | 280–82 | 48,11 | 3,68 | 15,29 | C ₂₂ H ₂₀ BrClN ₆ O ₄ | 48,24 | 3,68 | 15,34 | 97,2 |
| VII | 270–72 | 51,37 | 3,95 | 19,12 | C ₂₂ H ₂₀ ClN ₇ O ₆ | 51,42 | 3,92 | 19,08 | 97,3 |
| VIII | 152–54 | 54,55 | 4,70 | 15,92 | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₆ O ₆ | 54,50 | 4,76 | 15,89 | 68,9 |
| IX | 193–94 | 47,44 | 3,99 | 13,85 | C ₂₄ H ₂₄ BrClN ₆ O ₆ | 47,42 | 3,98 | 13,83 | 95,0 |
| X | 253–55 | 52,28 | 4,22 | 18,55 | C ₂₃ H ₂₂ ClN ₇ O ₆ | 52,33 | 4,20 | 18,57 | 80,5 |
| XI | 156–58 | 53,41 | 4,30 | 16,26 | C ₂₃ H ₂₂ ClN ₆ O ₄ | 53,39 | 4,29 | 16,24 | 70,6 |
| XII | 240–41 | 55,19 | 4,64 | 16,79 | C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₅ | 55,37 | 4,65 | 16,84 | 82,3 |
| XIII | 165–66 | 56,92 | 5,20 | 15,90 | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₆ O ₅ | 56,98 | 5,16 | 15,95 | 46,3 |
| XIV | 186–88 | 53,47 | 4,28 | 16,22 | C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₄ | 53,39 | 4,29 | 16,24 | 76,5 |
| XV | 246–48 | 50,13 | 4,21 | 14,61 | C ₂₄ H ₂₄ BrClN ₆ O ₅ | 48,71 | 4,09 | 14,20 | 82,1 |
| XVI | 210–11 | 51,69 | 3,96 | 15,72 | C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ FN ₆ O ₄ | 51,60 | 3,95 | 15,70 | 73,9 |
| XVII | 306–308 | 54,02 | 3,95 | 19,18 | C ₂₃ H ₂₀ ClN ₇ O ₅ | 54,18 | 3,95 | 19,23 | 95,5 |
| XVIII | 285–87 | 46,79 | 3,26 | 16,59 | C ₂₃ H ₁₉ BrClN ₇ O ₅ | 46,92 | 3,25 | 16,65 | 82,9 |
| XIX | 268–70 | 55,12 | 4,21 | 18,69 | C ₂₄ H ₂₂ ClN ₇ O ₅ | 55,02 | 4,23 | 18,71 | 81,4 |

n-хлорозаміщеного фенільного радикала фіксуються у вигляді квартету з центром при 7,03 м.ч. Протони N⁷-пропільного залишку утворюють мультиплет в інтервалі 4,37–3,82 м.ч. (5H), а гідроксильний протон резонує у вигляді дублету при 5,48 м.ч. Загалом положення та форма сигналів протонів β-гідроксипропільного залишку майже не залежать від замісника у положенні 8, винятком є похідні ізатину (XVII–XIX), в спектрах яких дублет протонів гідроксигрупи зміщується у слабше поле (5,88; 5,89 м.ч.). ПМР-спектри всіх інших сполук повністю підтверджують їх будову.

Синтезовані сполуки являють собою кристалічні речовини, забарвлені в жовтий або рожевий колір, не розчинні у воді, ефірі, розчинні в ДМСО, ДМФА.

Згідно комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS C&T, 8-іліденгідразинопохідні 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантинів виявляють досить високу діуретичну дію. На практиці з'ясовано, що більшість речовин за діуретичною дією перевищують еталон порівняння на 10–67% (табл. 3). Додаткове введення в сполуку атому фтору (XVI) призводить до появи антидіуретичного ефекту. Антидіуретичні властивості виявляють також 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантини (III, IV).

Також вивчено антигіпоксичну активність синтезованих сполук (табл. 3). Введення атому хлору або броду в *n* положення бензиліденгідразиноксантинів призводить до збільшення антигіпоксичної дії, що перевищує еталон

порівняння (VI, XI). Введення атомів галогенів в інше положення призводить до зменшення активності (IX, XIV, XV, XVI).

Як видно, з наведених у таблиці 3 даних, в концентрації 10⁻³ моль/л більшість сполук, за винятком VI, XV, XVII, XVIII виявляють антиоксидантну дію. Сполуки VI, XVII, XVIII є прооксидантами у всіх вивчених концентраціях. Слід зазначити, що деякі речовини (III, IV, IX, X, XVI, XIX) зі зменшенням концентрації змінюють антиоксидантну на прооксидантну дію. Найбільш ефективними антиоксидантами є VIII, XI, XII, XIV. Однак при зменшенні концентрації антиоксидантна активність також зменшується. Тільки у сполуки XIV АОА залишається практично незмінною, але ця активність не досить велика й не викликає зацікавленість для подальшого вивчення.

Необхідно відзначити, що серед вивчених гідразидів найбільшу антиоксидантну активність виявляє 8-(3'-метокси-4'-гідрокси)бензиліденгідразино-7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантин (VIII). Введення гідроксигрупи в *o*-положення бензиліденового залишку також показало сильну антиоксидантну дію. Досить високу АОА виявляє 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-(*n*-хлоробензиліден)гідразиноксантин XI. Переміщення атому хлору в *o*-положення призводить до зниження АОА, а додаткове введення атому фтору спричиняє різке зниження антиоксидантних властивостей у концентрації 10⁻⁷ моль/л. При введенні залишку

Таблиця 3

Біологічна дія синтезованих сполук

| Сполука | АОА, % | | | Діуретична активність, % до контролю | Антигіпоксична дія, % до контролю |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| | C = 10 ⁻³ моль/л | C = 10 ⁻⁵ моль/л | C = 10 ⁻⁷ моль/л | | |
| III | 66,00 | 11,33 | -20,00 | 60,70 | 169,80 |
| IV | 51,66 | 20,00 | -5,00 | 90,20 | 123,70 |
| VI | -71,57 | -51,57 | -72,63 | 195,00 | 142,40 |
| VIII | 68,23 | 77,64 | 49,41 | 190,20 | 128,50 |
| IX | 76,92 | 49,23 | -8,46 | 221,90 | 120,60 |
| X | 36,47 | 56,47 | -25,88 | 154,00 | 118,40 |
| XI | 60,00 | 42,66 | 6,66 | 237,90 | 164,30 |
| XII | 75,00 | 40,00 | 18,33 | 181,10 | 147,5 |
| XIV | 21,66 | 26,66 | 25,00 | 212,30 | 114,30 |
| XV | -36,66 | 15,00 | 45,00 | 152,30 | 94,10 |
| XVI | 41,33 | 26,66 | -60,00 | 61,50 | 114,80 |
| XVII | -2,00 | -22,00 | -2,00 | 197,80 | 137,30 |
| XVIII | -20,00 | -68,00 | -68,00 | 176,40 | 147,50 |
| XIX | 12,00 | -22,66 | -58,66 | 203,00 | 136,50 |
| Контроль | - | - | - | 100 | 100 |
| Гідрохлортіазид | - | - | - | 170,80 | - |
| Мексідол | - | - | - | - | 133,80 |
| Аскорбінова кислота | 65,00 | 39,13 | 76,09 | - | - |
| Тіотріазолін | 33,90 | 22,60 | 7,63 | - | - |

n-бромобензальдегіду з'являються прооксидантні властивості у всіх концентраціях. Однак переміщення атому бромов в *m*-положення та введення додаткового метоксильного радикалу у положення *o* призводить до зростання антиоксидантних властивостей зі зменшенням концентрації.

Усе викладене не дозволяє однозначно стверджувати про позитивний чи негативний вплив того чи іншого замінника в фенільному радикалі на показники біологічної

активності, але свідчить про перспективу пошуку нових БАР у цьому ряді ксантинових похідних.

Висновки

Розроблено препаративний метод отримання не описаних раніше 8-гідразино- та ліденгідразинопохідних 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофеноксипропіл)ксантинів, будову яких підтверджено даними ПМР-спектроскопії.

Вивчено та проаналізовано діуретичну, антиоксидантну, антигіпоксичну дії синтезованих сполук.

Література

1. Pat. 5726063 US, 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, Chaudiere, J. Yadan. – № 08/702,197 ; заявл. 23.08.96 ; опубл. 10.03.98. – 4 р.
2. Берхин Е.Б. Методи изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3–11.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О. В. Стефанова. – К.: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
4. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод, рекомендації / [Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Дунаєв В.В. та ін.]. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
5. Пат. 18712 Україна, МПК С 07 D 471/00. 3-Метил-7- β -гідрокси- γ -*o*-толілоксипропіл-8-N-(фурил-2')метиламіноксантин, який виявляє діуретичну дію / Романенко М.І., Шкода О.С., Самура Б.Б., Самура І.Б., Іванченко Д.Г.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори – № u200605583 ; заявл. 29.05.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.
6. Пат. 42262 Україна, МПК С 07 D 473/00. 3-метил-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофеноксипропіл)-8-метилтіоксантин, який виявляє діуретичну дію / Романенко М.І., Черчесова О.Ю., Євсєєва Л.В., Самура Б.Б., Таран А.В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори. – № u200901194; заявл. 13.02.09; опубл. 25.06.09, Бюл. № 12.
7. Пат. 50810 Україна, МПК С 07 D 473/00. N-[3-метил-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропіл)ксантин-8]аланін, який виявляє гіпохолестеринемічну дію / Романенко М.І., Черчесова О.Ю., Остапенко А.О., Білай І.М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200913268 ; заявл. 21.12.09 ; опубл. 25.06.10, Бюл. №12.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
9. Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7- β -гідрокси- γ -(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49). – С. 3–8.
10. Синтез та фармакологічна дія 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(*o*-метилфеноксипропіл)ксантинів / М.І. Романенко, О.С. Шкода, Б.Б. Самура [та ін.] // Запоріж. мед. журн. – 2005. – №3. – С. 172–175.
11. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофеноксипропіл)ксантинів / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, І.М. Білай, А.О. Остапенко // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики – 2010. – Вип. XXIII, №4. – С. 72–75.
12. Экспериментальное исследование антиаритмической активности в ряду 3-метил-7- β -гидрокси- γ -феноксипропил-8-R-ксантина / И.Б. Самура, В.К. Лепехин, Н.И. Романенко [та ін.] // Запоріж. мед. журн. – 2006. – №1. – С. 129–132.

Відомості про авторів:

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Романенко М.І., д. фарм. н., проф. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики.

Мартинюк О.О., студентка 5 курсу фарм. факультету ЗДМУ.

Кремзер О.А., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Самура Б.А., д. фарм. н., проф., зав. каф. фармакотерапії НФаУ.

Таран А.В., к. фарм. н., доцент каф. фармакотерапії НФаУ.

Адреса для листування:

Черчесова Олександра Юріївна. 69035, Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: Aleksandra_ch@ukr.net