

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

Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину

¹Запорізький державний медичний університет,²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: синтез, тіоксантини, ПМР-спектроскопія, діуретична дія.

Ключевые слова: синтез, тиоксантины, ПМР-спектроскопия, диуретическое действие.

Key words: synthesis, thioxanthines, NMR-spectroscopy, diuretic activity.

З метою пошуку нових біологічно активних сполук синтезовано неописані раніше похідні 8-тіоксантинів. Структуру отриманих сполук доведено методом ПМР-спектроскопії. Вивчено діуретичну дію синтезованих сполук. Встановлено окремі закономірності між будовою та фармакологічною активністю.

С целью поиска новых биологически активных соединений синтезированы неописанные ранее производные 8-тиоксантинов. Структура данных веществ подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Изучено диуретическое действие синтезированных соединений. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологической активностью.

The novel bioactive derivatives of 8-thioxantines perspective biological active was synthesized. The structure of these substances was confirmed by NMR-spectroscopy. Diuretic activity of the synthesized compounds was studied. The correlation between structure and pharmacological activity was found.

Проблема синтезу біологічно активних речовин (БАР), що в перспективі можуть знайти застосування в медичній практиці, є однією з головних задач вітчизняної фармації. Останнім часом значно активізувався пошук БАР в ряду похідних ксантину, як базисної молекули багатьох ефективних природних і синтетичних лікарських засобів (кофеїн, теобромін, теofilін, трентал, етофілін, теофібрат, теокор, дипрофілін тощо) [3]. Окрім традиційних для природних ксантинів фармакологічних ефектів (гіпотензивний, бронхолітичний, діуретичний, кардіостимулюючий). Останні виявляють значно ширший діапазон біологічної дії. В патентах [11,15] наводиться синтез різноманітних 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину, що можуть бути використані для лікування артритів, діабету. Повідомляється, що N-заміщені та C₈-похідні ксантину виявляють гіполіпемічну дію [16]. Деякі тетразаміщені ксантину [10,12] є активними інгібіторами фосфодіестерази, а інші – дипептидилпептидази [14]. Зі спеціальної літератури відомо, що 3,7- та 1,3,7-заміщені 8-тіоксантину виявляють антиконвульсивну дію [13]. Раніше було встановлено [6–9], що похідні 7- β -гідрокси- γ -ариліоксипропілксантину виявляють діуретичну, проти-запальну, знеболюючу та гіпохолестеринемічну [4] дії.

Зазначене засвідчує, що подальші дослідження синтезу оригінальних заміщених ксантину та вивчення їх біологічної дії можуть призвести до створення нових лікарських препаратів різноманітної дії.

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу похідних 3-метил-8-тіоксантину, що містять у положенні 7 β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілну групу, та вивчення впливу синтезованих сполук на сечовидільну функцію нирок.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). ПМР-спектри

знято на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*дб* або ДМСО-*дб* + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС). Елементарний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube.

Загальна методика синтезу S-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину.

До теплої розчину 3,82 г (0,01 моль) 8-тіоксантину (I) [14], 0,67 г (0,012 моль) КОН у суміші 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 додають 0,012 моль відповідного галогенопохідного та кип'ятять протягом 30 хвилин, охолоджують, додають 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з водного діоксану. Для синтезу 7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантинової кислоти (XVIII) використовують 1,23 г (0,022 моль) КОН, кип'ятять 30 хвилин, охолоджують, фільтрують, до фільтрату додають конц. HCl до pH=2, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, очищують методом переосадження зі 100 мл 5% NH₄OH.

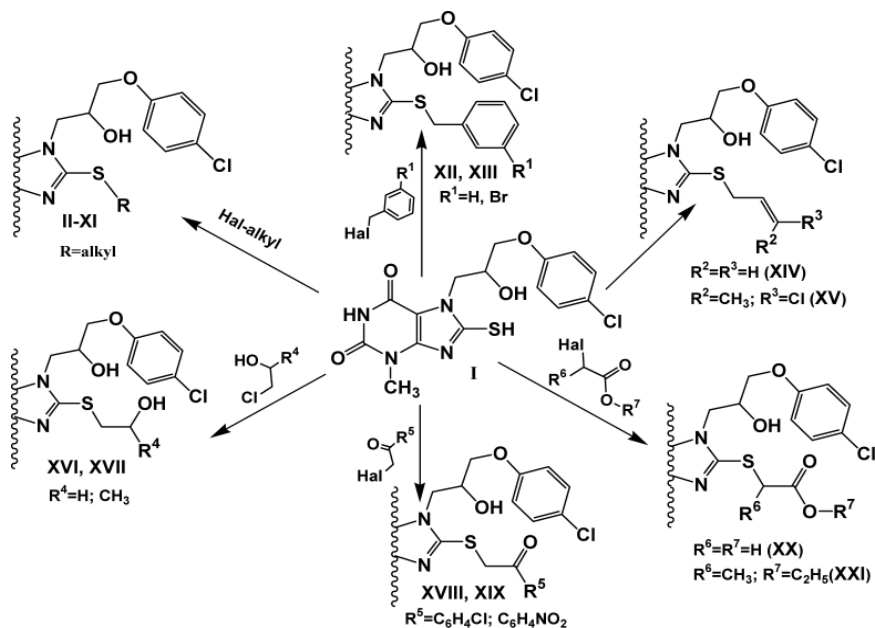
Аналітичні дані сполук II–XXI наведено в таблицях I та 3.

Дослідження діуретичної дії синтезованих речовин проведено на білих щурах вагою 140–180 г за методом Є.Б. Берхіна [1,2]. Сполуки вводили в дозі 30 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді 3–5% водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80. Отримані результати наведено в таблиці 2.

Результати та їх обговорення

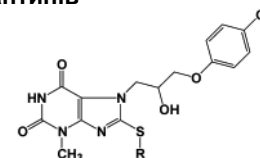
Для досягнення поставленої мети в якості вихідної сполуки використано отриманий раніше [5] 3-метил-7- β -гідрокси- γ -(4'-хлорофенокси)пропіл-8-тіоксантин (I), S-метильне похідне якого виявляє виразну діуретичну дію [5]. Введенням інших замісників по атому сульфору передбачалось дослідити їх вплив на показники діуретичного ефекту. Як показано на схемі 1, взаємодія 8-тіоксантину I з галогеноалканами, бензил- та алілгалогенідами, β -галогеноспиртами, бромокетонами, хлороцтовою кислотою та її етиловим естером досить легко відбувається в середовищі вода-пропанол-2 (1:1)

Схема 1



ПМР-спектри похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

Таблиця 1



Сполука	R	δ, м.ч., ТМС					
		N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром.} (кв, 4H)	N ⁷ CH ₂ CHCH ₂ O	OH (д, 1H)	N ³ CH ₃ (с, 1H)	Інші
I	H	11,27	7,11	4,35 (м, 3H); 3,92 (м, 2H)	5,17	3,34	13,62 (с, 1H) – SH
II	C ₂ H ₅	11,08	7,12	4,39-3,88 (м, 5H)	5,48	3,35	3,2 (кв, 2H); 1,32 (т, 3H)
III	C ₃ H _{7-H}	11,08	7,12	4,38-3,88 (м, 5H)	5,48	3,35	3,18 (т, 2H); 1,59 (м, 2H); 0,96 (т, 3H)
IV	C ₃ H _{7-i}	10,93	7,11	4,40-3,90 (м, 5H)	5,34	3,39	3,85 (м, 1H); 1,39 (д, 6H)
V	C ₄ H _{9-H}	11,02	7,12	4,40-3,80 (м, 5H)	5,46	3,39	3,21 (т, 2H); 1,65 (м, 2H); 1,38 (м, 2H); 0,9 (т, 3H)
VI	C ₅ H _{11-H}	10,96	7,10	4,37-3,80 (м, 5H)	5,49	3,34	3,19 (т, 2H); 1,64 (м, 2H); 1,30 (м, 4H); 0,87 (т, 3H)
VII	C ₅ H _{11-i}	10,96	7,10	4,40-3,80 (м, 5H)	5,39	3,36	3,21 (т, 2H); 1,65-1,45 (м, 3H); 0,90 (д, 6H)
VIII	C ₆ H _{13-H}	11,09	7,10	4,40-3,80 (м, 5H)	5,49	3,35	3,21 (т, 2H); 1,65 (т, 2H); 1,5-1,2 (м, 6H); 0,87 (т, 3H)
IX	C ₈ H _{17-H}	10,94	7,10	4,37-3,90 (м, 5H)	5,39	3,36	3,21 (т, 2H); 1,78-1,2 (м, 12H); 0,88 (т, 3H)
X	C ₉ H _{19-H}	10,89	7,10	4,38-3,90 (м, 5H)	5,36	3,36	3,19 (т, 2H); 1,68 (м, 2H); 1,45-1,15 (м, 12H); 0,88 (т, 3H)
XI	C ₁₀ H _{21-H}	10,93	7,10	4,38-3,90 (м, 5H)	5,37	3,37	3,20 (т, 2H); 1,65 (м, 2H); 1,44-1,15 (м, 14H); 0,87 (т, 3H)
XII	CH ₂ C ₆ H ₅	11,11	7,4-6,84 (м, 9H)	4,40-3,84 (м, 5H)	5,49	3,35	4,46 (с, 2H)
XIII	CH ₂ C ₆ H ₄ Br- <i>m</i>	10,96	7,65-6,85 (м, 8H)	4,34-3,86 (м, 5H)	5,38	3,40	4,44 (с, 2H)
XIV	CH ₂ CH=CH ₂	10,99	7,12	4,40-3,85 (м, 7H) + SCH ₂	5,42	3,37	5,95 (м, 1H); 5,29 (д, 1H); 5,12 (д, 1H)
XV	CH ₂ CHC(Cl)CH ₃	10,96	7,10	4,40-3,87 (м, 7H) +SCH ₂	5,48	3,37	5,88 (т, 1H); 2,12 (с, 3H)
XVI	CH ₂ CH ₂ OH	10,92	7,11	4,40-3,88 (м, 5H)	5,48	3,35	4,89 (пош.с, 1H); 3,67 (т, 2H); 3,3 (м, 2H)
XVII	CH ₂ CH(OH)CH ₃	10,95	7,12	4,40-3,84 (м, 6H) + CH	5,39	3,38	4,80 (пош.с, 1H); 3,24 (д, 2H); 1,18 (д, 3H)
XVIII	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>п</i>	10,98	7,12; 7,82	4,45-3,9 (м, 5H)	5,46	3,21	4,84 (с, 2H)
XIX	CH ₂ COC ₆ H ₄ NO ₂ - <i>п</i>	10,96	7,12; 7,90	4,35-3,85 (м, 5H)	5,38	3,38	4,58 (с, 2H)
XX	CH ₂ COOH	11,09	7,12	4,45-3,80 (м, 5H)	5,48	3,35	4,06 (с, 2H) – SCH ₂
XXI	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	11,04	7,12	4,45-3,9(м, 8H) + SCHiOCH ₂	5,42	3,35	1,55 (т, 3H); 1,18 (кв, 3H)

Таблиця 2
Діуретична активність похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів відносно контролю

Сполука	R	Діуретична активність сполуки відносно контролю, %
контроль		100
I	H	71,0
II	C ₂ H ₅	143,0
III	C ₃ H ₇ -н	69,7
IV	C ₃ H ₇ -і	103,2
V	C ₄ H ₉ -н	60,5
VI	C ₅ H ₁₁ -н	101,7
VII	C ₅ H ₁₁ -і	114,6
VIII	C ₆ H ₁₃ -н	61,5
IX	C ₈ H ₁₇ -н	80,0
X	C ₉ H ₁₉ -н	44,9
XI	C ₁₀ H ₂₁ -н	60,7
XII	CH ₂ C ₆ H ₅	75,2
XIII	CH ₂ C ₆ H ₄ Br-м	119,9
XIV	CH ₂ CH=CH ₂	109,8
XV	CH ₂ CH(Cl)CH ₃	165,5
XVI	CH ₂ CH ₂ OH	189,6
XVII	CH ₂ CH(OH)CH ₃	138,1
XVIII	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl-п	164,2
XIX	CH ₂ COC ₆ H ₄ NO ₂ -п	150,2
XX	CH ₂ COOH	156,9
XXI	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	84,1
гідрохлортіазид		170,8

за наявності еквімолярної кількості КОН з утворенням відповідних 8-алкіл-, алкеніл-, бензил-, гідроксильних, бензоїлметилтіозаміщених (II-XIX) або ксантиніл-8-тіоацетатної кислоти (XX) та етилового естеру α-(ксантиніл-8)тіопропанової кислоти (XXI).

Для доведення будови синтезованих сполук інтерпретовано їх ПМР-спектри (табл. 1). Як відомо з наведених даних, наявність N₁H- та N₃CH₃-угруповань урацілової частини молекули підтверджують синглети відповідної інтенсивності у слабкому (11,11–10,89 м.ч.) та сильному (3,40–3,21 м.ч.) полях відповідно. Цей факт свідчить, що алкілювання тіоксантину I за зазначених умов відбувається за більш нуклеофільним атомом сульфуру. На це вказує також відсутність сигналу протону SH-групи при 13,62 м.ч., характерного для спектру вихідної сполуки. Наявність замісника у положенні 7 доводить кватет сигналів протонів n-заміщеного бензольного ядра з центром 7,12–7,10 м.ч. Сигнали метильних і метинових протонів заміщеної пропільної групи в положенні 7 утворюють мультиплет у межах 4,45–3,80 м.ч., що можна пояснити наявністю хірального атому карбону у β-положенні. Протони вторинної спиртової групи резонують у вигляді дублетів в інтервалі 5,49–5,34 м.ч., тобто, в порівнянні зі спектром вихідного тіоксантину (I), зміщені в слабше поле. Наявність метиленової групи, зв'язаної з атомом сульфуру в положенні 8, підтверджують сигнали відповідної форми та інтенсивності в межах 3,21–3,18 м.ч. (II-XI), метиленові протони S-бензильного залишку (XII-XIII) утворюють синглети у слабшому полі при 4,46 та 4,44 м.ч. відповідно, а сигнали протонів S-метиленової групи сполук XIV та XV фіксуються в межах мультиплетів протонів N₇-пропільного залишку. Метиленові протони

Таблиця 3

Властивості похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

Сполука	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено, %				Емпірична формула	Вираховано, %			
			C	H	N	S		C	H	N	S
I	272-274	71,0	46,91	3,93	14,61	8,41	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	47,06	3,95	14,64	8,38
II	210-212	75,6	49,81	4,65	13,67	7,78	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	49,69	4,66	13,64	7,80
III	203-205	75,3	51,14	4,64	12,95	7,23	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S	50,88	4,98	13,19	7,55
IV	228-230	77,7	50,96	4,96	13,23	7,56	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S	50,88	4,98	13,19	7,55
V	190-192	74,8	52,08	5,27	12,79	7,30	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S	51,99	5,28	12,76	7,31
VI	188-190	75,6	53,21	5,59	12,34	7,05	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S	53,03	5,56	12,37	7,08
VII	202-204	75,6	53,19	5,57	12,38	7,07	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S	53,03	5,56	12,37	7,08
VIII	182-184	79,5	54,26	5,47	11,68	7,17	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ S	54,01	5,83	12,00	6,87
IX	167-170	58,9	55,94	6,28	11,32	6,45	C ₂₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₄ S	55,80	6,31	11,32	6,48
X	164-166	84,2	56,75	6,55	10,98	6,31	C ₂₄ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ S	56,63	6,53	11,01	6,30
XI	172-174	76,4	57,46	6,72	10,76	6,11	C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ S	57,40	6,74	10,71	6,13
XII	212-214	78,3	55,92	4,50	11,87	6,77	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S	55,87	4,48	11,85	6,78
XIII	210-212	68,8	47,92	3,63	10,13	5,78	C ₂₂ H ₂₀ BrClN ₄ O ₄ S	47,88	3,65	10,15	5,81
XIV	185-186	74,3	51,21	4,53	13,26	7,60	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	51,12	4,53	13,25	7,58
XV	195-197	84,8	48,16	4,57	12,20	7,10	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	48,41	4,28	11,89	6,80
XVI	160-162	76,9	47,87	4,51	13,15	7,55	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S	47,83	4,49	13,12	7,51
XVII	180-182	77,8	49,18	4,82	12,70	7,30	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S	49,03	4,80	12,71	7,27
XVIII	196-198	80,1	51,79	3,79	10,44	6,01	C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	51,60	3,77	10,46	5,99
XIX	205-207	73,0	50,66	3,67	12,81	5,89	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₇ S	50,60	3,69	12,83	5,87
XX	205-206	87,4	46,29	3,87	12,73	7,21	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₆ S	46,31	3,89	12,71	7,27
XXI	180-182	76,9	49,77	4,81	11,57	6,62	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O ₆ S	49,74	4,80	11,60	6,64

кетонів XVIII і XIX резонують у вигляді синглетів при 4,84 та 4,58 м.ч. відповідно. Всі інші сигнали протонів замісників, зв'язаних з атомом сульфуру повністю відповідають їх будові.

Синтезовані 8-R-тіоксантини (II-XXI) являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні у воді, етері, ацетоні, але розчинні в спиртах, діоксані, ДМФА і ДМСО.

Дослідження діуретичної дії синтезованих сполук показало (табл. 2), що вихідний 8-тіоксантин виявляє антидіуретичну дію. Введення етильного радикалу (II) призводить до появи виразної діуретичної дії, а подовження вуглецевого ланцюга, зв'язаного з атомом сульфуру (III-XI), призводить до втрати діуретичного ефекту або появи виразної антидіуретичної дії. Тобто, підвищення ліпофільних властивостей молекули спричинює втрату діуретичної функції. Суттєвих змін не спостережено також при введенні ліпофільних бензильного (XII) і мета-бромобензильного (XIII) замісників. Введення в молекулу S-алкілтіоксантинів (II, III) спиртової групи (XVI, XVII), що призводить до зростання гідрофільності, спричинює появу виразної діуретичної дії (189,6% та 138,1% відповідно). Наявність алільної групи (XIV) майже не впливає на діуретичну

функцію активність, у той час як S-хлорбутенільний замісник сприяє сечовиділенню. Наявність карбокси- (XX) або кетогрупи (XVIII) призводить до появи діуретичної дії, а введення в положення 8 естерового залишку сприяє її втраті. Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що S-заміщені галогенопохідні (XIII, XV) значно активніші за аналоги (XII, XIV), які не містять атомів галогену у складі замісників, зв'язаних з атомом сульфуру.

Усе зазначене дозволяє зробити узагальнення, що для подальшого пошуку активних діуретиків необхідна значна модифікація ксантинової молекули за наявності в її структурі замісників з коротким вуглецевим ланцюгом (C₁-C₃), що включав би гідрокси-, кетогрупи й атоми галогенів.

Висновки

Розроблено препаративний метод отримання неописаних раніше S-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину, будову яких підтверджено даними ПМР-спектроскопії.

Вивчено та проаналізовано діуретичну дію синтезованих сполук, показано подальшу перспективу пошуку діуретиків серед похідних ксантину.

Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3–11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
3. Машковський М.Д. Лекарственные средства / Машковський М.Д. – М.: Новая волна, 2006. – 668 с.
4. Пат. 32618 України, МПК C07D 473/00. 7-β-гідрокси-γ-(N-хлорофенокси)-пропіл-3-метил-8-N'-фенілпіперазиноксантин, який виявляє гіпохолестеринемічну дію / М.І. Романенко, О.Ю. Сапронова, А.О. Остапенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № у 2008 00009; заявл. 02.01.2008; опубл. 26.05.2008, Бюл. № 10.
5. Пат. 42262 України, МПК C07D 473/00. 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(n-хлорофенокси)-пропіл-8-метилтіоксантин, який виявляє діуретичну дію / М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, Л.В. Євсєєва [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № у 2009 01194; заявл. 13.02.2009; опубл. 25.06.2009, Бюл. № 12.
6. Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(3'-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49). – С. 3–8.
7. Синтез та фармакологічна дія 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(o-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №1. – С. 36–40.
8. Синтез та фармакологічна дія 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(o-метилфенокси)пропілксантинів / М.І. Романенко, О.С. Шкода, Б.Б. Самура [та ін.] // Запоріж. мед. журн. – 2005. – №3. – С. 172–175.
9. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, І.Б. Самура [та ін.] // Запоріж. мед. журн. – 2006. – №3 (36). – С. 142–146.
10. Pat. 7,019,136 B2 USA, Int. Cl. C 07 D 239/02. 8-quinolinxanthine and 8-isoquinolinxanthine derivatives as PDE 5 inhibitors / G. Bhalay, S.P. Collingwood, R.A. Fairhurst [et al.] – № 10/937,639; заявл. 09.09.04; опубл. 28.03.06. – 56 с.
11. Pat. Appl. 2005/0187227 A1 USA, Int. Cl.⁷ C 07 D 473/02, A 61 K 31/522. 8-(3-Aminopiperidin-1-yl)xanthines, their preparation and their use as pharmaceutical composition / F. Himmelsbach, E. Langkopf, M. Eckhardt [et al.]. – № 11/062,518; заявл. 22.02.05; опубл. 25.08.05. – 13 с.
12. Pat. Appl. 2008/0058354 A1 USA, Int. Cl. C 07 D 473/02, A 61 K 31/522. Xanthine phosphodiesterase v inhibitors / S. Chackalamannil, Y. Wang, C.D. Boyle [et al.] – № 11/852,638; заявл. 10.09.07; опубл. 06.03.08. – 53 с.
13. Pat. Appl. 2009/0018148 A1 USA, Int. Cl. C 07 D 473/04, A 61 K 31/522. Xanthine derivatives, processes for preparing them and their / F. Moureau, B. Kenda, F. Driessens [et al.] – № 12/096,340; заявл. 30.11.06; опубл. 15.01.09. – 17 с.
14. Pat. Appl. 2009/0093457 A1 USA, Int. Cl.⁷ C 07 D 473/04, A 61 K 31/522. Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions / F. Himmelsbach, E. Langkopf, M. Eckhardt [et al.] – № 12/331,720; заявл. 10.12.08; опубл. 09.04.09. – 39 с.
15. Pat. Appl. 2009/0131432 A1 USA, Int. Cl. C 07 D 473/04, A 61 K 31/522. Xanthine derivatives, their preparation and their use in pharmaceutical compositions / F. Himmelsbach, E. Langkopf, M. Eckhardt [et al.]. – № 12/355,011; заявл. 16.01.09; опубл. 21.05.09. – 16 с.
16. Pat. Appl. 2009/0209561 A1 USA, Int. Cl. C 07 D 473/04, A 61 K 31/522. Xanthine derivatives with HM74A receptor / R. J. D. Hatley, I. L. Printo. – № 11/577,763; заявл. 01.04.05; опубл. 20.08.09. – 20 с.

Відомості про авторів:

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

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

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

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

Адреса для листування:

Черчесова Олександра Юріївна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ. Тел.: (0612) 34 24 42. E-mail: Aleksandra_ch@ukr.net