



О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко, К.В. Александрова, А.С. Коржова

## Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** синтез, оксазоло[2,3-f]ксантини, ІЧ-спектроскопія, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

**Ключевые слова:** синтез, оксазоло[2,3-f]ксантини, ИК-спектроскопия, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

**Key words:** synthesis, oxazolo[2,3-f]xanthines, IR-spectroscopy, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Розроблено препаративні методи синтезу не описаних раніше похідних 2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину, вивчено їх реакції з нуклеофільними реагентами. Будову синтезованих сполук доведено методами ІЧ-спектроскопії, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Разработаны препаративные методы синтеза не описанных ранее производных 2,3-дигидро-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантинов и изучены их реакции с нуклеофильными реагентами. Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК-спектроскопии, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

The preparative methods for previously unknown 2,3-dihydro-1,3-oxazolo[2,3-f]xanthines derivatives were developed. Reactions with nucleophilic reagents were studied. The structure of the synthesized compounds were confirmed by the IR-spectroscopy, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

Нині встановлено, що похідні ксантину виявляють бронхолітичну [1], антипсихотичну [2], гіполіпідемічну [3], діуретичну [4] та інші види активності на фоні низької токсичності. Похідні ксантину, що містять у положенні 7 тітановий цикл, значно покращують реологічні властивості крові [5–6] і можуть бути використані для лікування інсультів різного походження та ішемічної хвороби серця. Окрім впливу на аденозинові та пуринаргічні рецептори [7], деяким похідним ксантину притаманне конкурентне інгібування дипептидилпептидази IV [8–9], що проявляється в гіпоглікемічній дії. Висока реакційна здатність 8-бромоксантинів дає змогу здійснювати синтез невідомих похідних ксантинів, а це створює значний резерв для пошуку нових лікарських засобів широкого спектра дії.

### Мета роботи

Вивчення реакцій електрофільного заміщення на основі 7- $\beta$ -гідроксипропільних похідних 3-метилксантину (1; 2), доказ їх будови та реакції отримання похідних з нуклеофільними реагентами.

### Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha в області 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ . ПМР-спектри записували на приладі Bruker SF-400 (розчинник –  $\text{DMSO}-d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС). Мас-спектри записували на приладі «Varian 1200L», іонізація – електронний удар (70eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar vario EL cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Дані з фізико-хімічних властивостей та елементного аналізу синтезованих 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину (3–19) наведено в таблиці 1.

Синтез 8-метил-2- $n$ -хлорофеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантинів (3–6). Суміш 0,02 моль бромоспирту 1 або 2, 0,04 моль калій карбонату, 0,03 моль

хлорацетону (3), хлорацетаміду (4) або хлороцтового естеру (5–6) та 100 мл ДМФА нагрівають на водяній бані протягом 5 год. Через 15 год фільтрують, фільтрат розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з водного етанолу (3), водного діоксану (4–5) або водного пропанолу-2 (6).

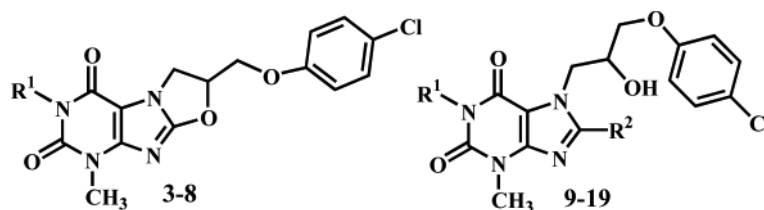
Синтез оксазоло[2,3-f]ксантинів (7–8). Суміш 0,02 моль бромоспирту 1 або 2, 0,02 моль калій карбонату, 100 мл ДМФА кип'яють протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, промивають пропанолом-2, водою та перекристалізують з водного діоксану.

Синтез 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( $n$ -хлорофеноксипропіл-3-метилксантиніл-1-ацетаміду (9–10); 8-амінозаміщених метилового естеру 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( $n$ -хлорофеноксипропіл-3-метилксантиніл-1-оцтової кислоти (12–14); метилового естеру 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( $n$ -хлорофеноксипропіл-3-метил-8- $N$ -піперидиноксантинил-1-оцтової кислоти (15); 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( $n$ -хлорофеноксипропіл-3-метилксантиніл-1-оцтової кислоти (16–18). Розчин 0,005 моль 6-заміщеного оксазоліно[2,3-f]ксантину (4–5), 0,015 моль відповідного аміну у суміші 10 мл води та 20 мл діоксану кип'яють 1 год, охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з водного діоксану (9–10) або водного пропанолу-2 (11–15). Після виділення естерів (9, 13, 15) до фільтрату додають конц.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=2$ . Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Очищують переосадженням хлоридною кислотою з водного розчину соди (16–18).

Синтез 8-гідразино-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -( $n$ -хлорофеноксипропіл-3-метилксантиніл-1-ацетгідразиду (19). До гарячого розчину 0,005 моль метилового естеру оксазоліно[2,3-f]ксантинил-6-оцтової кислоти (5) у суміші 10 мл води та 30 мл діоксану додають 3 мл гідразин гідрату та залишають за кімнатної температури. За добу осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, пропанолом-2 та ефіром.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу та дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук (3–19)



Сполука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T <sub>пл.</sub> , °C	Емпірична формула	Вихід, %
3	CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>3</sub>	–	154-156	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	83,9
4	CH <sub>2</sub> C(O)-NH <sub>2</sub>	–	244-246	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	74,9
5	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>	–	204-206	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	52,5
6	CH <sub>2</sub> C(O)O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	–	172-174	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	48,6
7	H	–	252-254	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	58,8
8	CH <sub>3</sub>	–	193-195	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	66,3
9	CH <sub>2</sub> C(O)-NH <sub>2</sub>	HNCH <sub>3</sub>	237-239	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	55,1
10	CH <sub>2</sub> C(O)-NH <sub>2</sub>	HNC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	241-243	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	75,5
11	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>	HNCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72-74	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	52,1
12	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	114-116	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	47,9
13	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -цикло	156-158	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	40,5
14	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>		136-137	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	48,0
15	CH <sub>2</sub> C(O)-OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -цикло	137-139	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	23,7
16	CH <sub>2</sub> COOH	HNCH <sub>3</sub>	105-107	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	11,4
17	CH <sub>2</sub> COOH	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -цикло	177-179	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	56,7
18	CH <sub>2</sub> COOH	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -цикло	234-236	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	13,1
19	CH <sub>2</sub> C(O)-NHNH <sub>2</sub>	NH-NH <sub>2</sub>	190-191	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	26,5

### Результати та їх обговорення

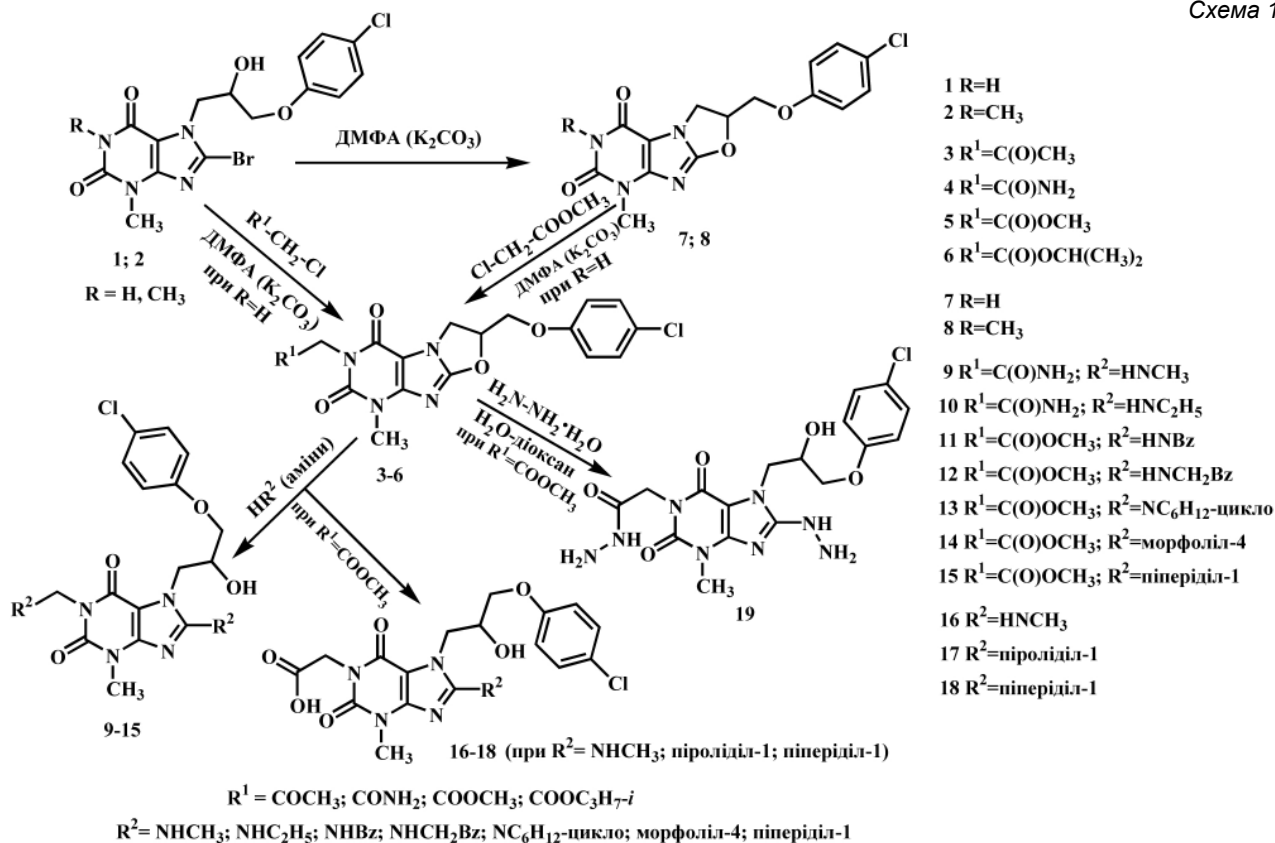
Встановлено, що нагрівання бромоксантинів **1** або **2** [10] з хлорацетоном, амідом або естерами хлороцтової кислоти в ДМФА за наявності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> призводить до утворення 6-заміщених 8-метил-2-*n*-хлорофеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину (**3–6**) (схема 1).

Як показано на схемі 1, реакція бромоспирту **1** з хлоровміщуючими електрофілами завершується не тільки заміщенням атому гідрогену в положенні 1, але й внутрішньомолекулярною циклізацією бромоспирту **1** з утворенням 6-заміщених 8-метил-2-*n*-хлорофеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину (**3–6**). Для підтвердження цього факту нагрівання бромоспиртів **1–2** в ДМФА за наявності еквімолярної кількості поташу синтезовано неописані раніше оксазоло[2,3-*f*]ксантини (**7–8**), що не мають замісників у положенні 6 молекули. Взаємодією оксазолксантину **7** з метилхлорацетатом у ДМФА в аналогічних умовах синтезовано метил[8-метил-2-(*n*-хлорофеноксиметил)-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантиніл-6]ацетат (**5**), що

за фізико-хімічними характеристиками виявився тотожним естеру **5**, отриманого в одну стадію з бромоспирту **1**. Дані ІЧ-спектрофотометрії та ПМР-спектроскопії, а також мас-спектрометрії однозначно підтверджують будову оксазоло[2,3-*f*]ксантинів **3–8**. В ІЧ-спектрах оксазоло[2,3-*f*]ксантинів **3–8** (табл. 2) відсутні смуги поглинання в області 3200–3300 см<sup>-1</sup> (νOH), характерні для спектрів вихідних β-гідроксипропілксантинів **1–2**. Також відсутні смуги поглинання NH-групи урацилового фрагмента молекули в межах 3150–3200 см<sup>-1</sup>, що свідчить про наявність замісників у положенні 6 молекули. Слід також зазначити, що в спектрах кетону (**3**), аміду (**4**) й естерів (**5–6**) з'являються інтенсивні смуги поглинання введеної карбонільної групи у межах 1720–1744 см<sup>-1</sup>.

У ПМР-спектрах оксазоло[2,3-*f*]ксантинів **3–8** (табл. 3) метиленові протони оксазолонового циклу та замісника в положенні 2 молекули утворюють мультиплет інтенсивністю у 4 протонні одиниці в інтервалі 4,73–4,13 м.ч., метинові протони оксазолонового ядра фіксуються у вигляді мультиплету у слабшому полі при

Схема 1



Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук (1–19)

Сполука	ν, см <sup>-1</sup>					
	OH	NH	C=O	C=N	C=C	CH <sub>аром.</sub>
1	3294	3154	1680	1667	1594	3031
2	3268	–	1693	1635	1594	3054
3	–	–	1739; 1703	1659	1601	3034
4	–	3416	1722; 1681	1649	1600	3065
5	–	–	1744; 1709	1656	1597	3080
6	–	–	1729; 1708	1652	1600	3098
7	–	3148	1718	1683	1594	3032
8	–	–	1696	1648	1602	3038
9	3310	3438; 3200	1677	1649	1609	3060
10	3324	3425; 3220	1678	1647	1606	3058
11	3340	3280	1748; 1696	1643; 1615	1568	3024
12	3361	–	1743; 1689	1648; 1613	1574	3020
13	3420	–	1753; 1696	1640	1612	3040
14	3425	–	1752; 1701	1644	1600	3062
15	3400	–	1746; 1696	1641	1610	3080
16	3360	–	1702; 1689	1649	1619	3020
17	3460	–	1720; 1693	1632	1604	3060
18	3480	–	1740; 1697	1616	1596	3080
19	3340	3280	1701	1658	1619	3096

Таблиця 3

## ПМР-спектри 6-заміщених 8-метил-2-арилоксиметил-2,3-дигідрооксазол[2,3-f]ксантинів

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	CH <sub>аром.</sub> (д, 2H)	N <sup>6</sup> CH <sub>2</sub> (с, 2H)	N <sup>4</sup> CH <sub>2</sub> +OCH <sub>2</sub> (м, 4H)	OCH (м, 1H)	NCH <sub>3</sub> (с, 3H)	Інші
3	7,33; 6,95	4,68	4,56-4,18	5,84	3,37	2,18 (с, 3H) CH <sub>3</sub> C=O
4	7,32; 6,98	4,38	4,58-4,16	5,84	3,35	7,5 (с, 1H); 7,1 (с, 1H) NH <sub>2</sub>
5	7,32; 6,95	4,59	4,56-4,17	5,85	3,36	3,67 (с, 3H) OCH <sub>3</sub>
6	7,35; 6,95	4,55	4,73-4,17	5,84	3,37	4,94 (м, 1H) OCH; 1,22 (д, 6H) C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7	7,30; 6,95	–	4,55-4,10	5,77	3,28	11,03 (с, 1H) NH
8	7,36; 6,99	–	4,62-4,20	5,86	3,36; 3,21	–

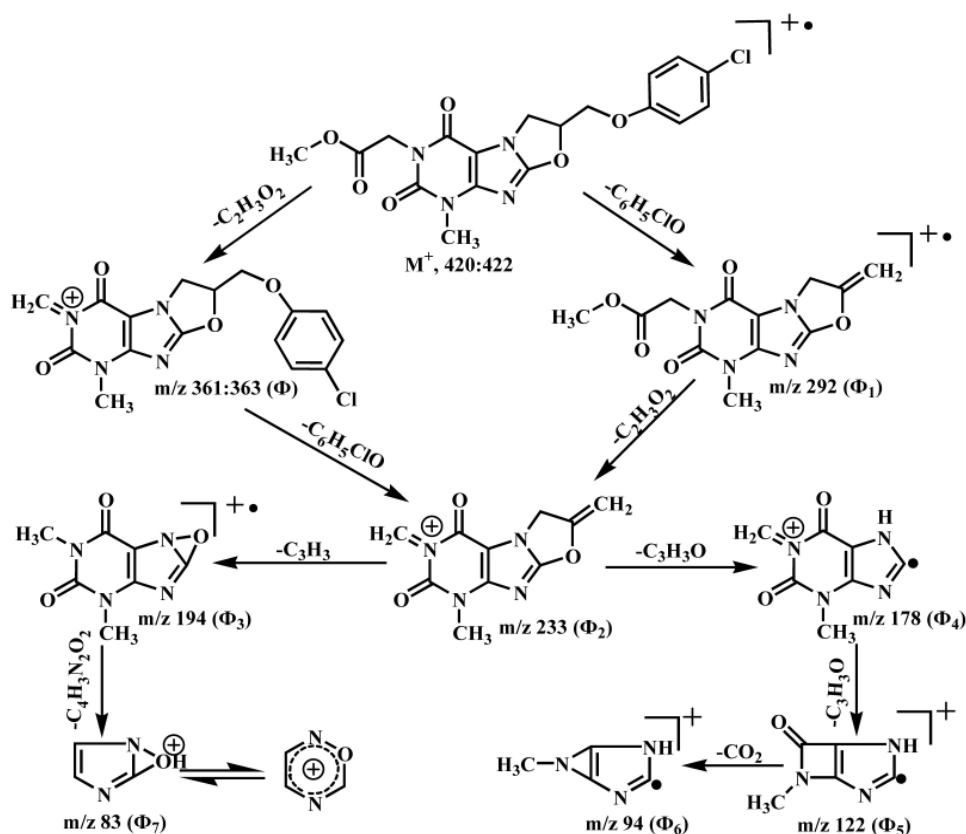
5,85–5,77 м.ч. У спектрах оксазоліно[2,3-f]ксантинів не реєструється дублет протонів гідроксигруп, що свідчить про циклічний характер продукту. Наявність замісників у положенні 6 молекули повністю підтверджують відповідні сигнали в їх ПМР-спектрах. Так, наприклад, у ПМР-спектрі 2-*n*-хлорофеноксиметил-8-метил-2,3-дигідро-1,3-оксазол[2,3-f]ксантиніл-6-ацетаміду (4) чітко фіксуються амідні протони у вигляді синглетів при 7,5 і 7,1 м.ч., а протони метиленової групи – у положенні 6 при 4,38 м.ч. (с, 2H).

У мас-спектрах синтезованих оксазоліно[2,3-f]ксантинів зареєстровано піки молекулярних іонів, що відповідають розрахованим, а їх розпад відповідає будові синтезованих сполук. Так, у мас-спектрі метил[2-*n*-хлорофеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазол[2,3-f]ксантиніл-6]ацетату (8) реєструється пік молекулярного іону з *m/z* 420:422 (1:3), що відповідає розрахованій молекулярній масі. Розпад M<sup>+</sup> під дією електронного удару (схема 2) відбувається за двома напрямками і пов'язаний з деградацією замісників у положеннях 2 та 6 (іони Ф і

Таблиця 4

## ПМР-спектри 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

Сполука	δ-шкала, м.ч.				
	CH <sub>аром.</sub> (д, 2H)	N <sup>1</sup> CH <sub>2</sub> (с, 2H)	N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> (м, 5H)	N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> (с, 3H)	Інші
9	7,3; 6,89	4,38	4,25-3,78 (м, 5H)	3,37	7,48 (с, 1H); 7,01 (с, 1H) NH <sub>2</sub> ; 6,88 (кв, 1H) C <sup>8</sup> NH; 5,49 (д, 1H) OH; 2,88 (д, 3H) NCH <sub>3</sub>
10	7,29; 6,82	4,35	4,25-3,78 (м, 5H)	3,32 (м, 5H) +NCH <sub>2</sub>	7,48 (с, 1H); 7,02 (с, 1H) NH <sub>2</sub> ; 6,83 (м, 1H) C <sup>8</sup> NH; 5,5 (д, 1H) OH; 1,12 (т, 3H) C-CH <sub>3</sub>
11	7,32 (м, 7H); 6,88 (д, 2H)	4,55(пош.с, 4H) + CH <sub>2</sub> Ar	4,27-3,82 (м, 5H)	3,32	7,58 (т, 1H) C <sup>8</sup> NH; 5,52 (д, 1H) OH; 3,62 (с, 3H) OCH <sub>3</sub>
12	7,28 (м, 7H); 6,89 (д, 2H)	4,53	4,2-3,78 (м, 5H)	3,35	7,12 (т, 1H) C <sup>8</sup> NH; 5,5 (д, 1H) OH; 3,65 (с, 3H) OCH <sub>3</sub> ; 3,49 (кв, 2H) CH <sub>2</sub> N; 2,82 (т, 2H) CH <sub>2</sub> Ar
13	7,30; 6,87	4,56	4,35-3,75 (м, 5H)	3,35	5,46 (д, 1H) OH; 3,65 (с, 3H) OCH <sub>3</sub> ; 3,55 (т, 4H) N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,76 (м, 4H) (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,55 (пош.с, 4H) (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
14	7,30; 6,90	4,59	4,45-3,88 (м, 5H)	3,38	5,5 (д, 1H) OH; 3,62 (пош.с, 7H) OCH <sub>3</sub> +N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 3,3 (м, 2H) OCH <sub>2</sub> ; 3,15 (м, 2H) OCH <sub>2</sub>
15	7,30; 6,90	4,58	4,45-3,8 (м, 5H)	3,38	5,47 (д, 1H) OH; 3,63 (с, 3H) OCH <sub>3</sub> ; 3,31 (м, 2H); 3,1 (м, 2H) N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,57 (пош.с, 6H) (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
16	7,30; 6,90	4,43	4,23-3,8 (м, 5H)	3,38	12,78 (пош.с, 1H) COOH; 6,88 (кв, 1H) C <sup>8</sup> NH; 5,48 (д, 1H) OH; 2,85 (д, 3H) CH <sub>3</sub> N
17	7,30; 6,88	4,44	4,4-3,7 (м, 5H)	3,32	12,8 (пош.с, 1H) COOH; 5,42 (д, 1H) OH; 3,55 (пош.с, 4H) N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,82 (пош.с, 4H) (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
18	7,30; 6,87	4,48	4,45-3,78 (м, 5H)	3,37	12,8 (пош.с, 1H) COOH; 5,44 (д, 1H) OH; 3,28 (м, 2H); 3,09 (м, 2H) N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,55 (пош.с, 6H) (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
19	7,30; 6,90	4,38	4,4-3,78 (м, 9H) +2NH <sub>2</sub>	3,37	9,1 (с, 1H) NH; 7,92 (с, 1H) NH; 5,45 (д, 1H) OH



Φ<sub>1</sub>), що надалі, елімінуючи молекулу *n*-хлорофенолу та радикалу C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, утворюють іон Φ<sub>2</sub> з m/z 223. Подальша фрагментація останнього пов'язана з розпадом оксазолінового кільця (іони Φ<sub>3</sub> та Φ<sub>4</sub>) з наступною деградацією урацилової частини ксантинової молекули (іони з m/z 122, 94 та 83). Слід зазначити, що іон з m/z 83 (Φ<sub>7</sub>) є максимальним у спектрі (99,9 %).

Надалі вивчено реакційну здатність оксазоліноксантинів по відношенню до N-вміщуючих нуклеofilів. Встановлено, що реакція амідів (4) та метилового естеру (5) оксазоліноксантиніл-6-оцтової кислоти з первинними та вторинними амінами або гідразиним перебігає неоднозначно. Як показано на схемі 1, нетривале нагрівання (1 год) амідів 4 з метил-, етиламінами в середовищі водного діоксану призводить до розкриття оксазолінового циклу з утворенням відповідних 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-1-ацетамідів (9; 10). В аналогічних умовах реакція естеру 5 з бензиламіном, β-фенетиламіном, гексаметиленіміном і морфоліном завершується також утворенням відповідних 8-амінозаміщених метилового естеру ксантиніл-1-оцтової кислоти (11–14). При взаємодії естеру 5 з надлишком піперидину виділено та охарактеризовано два продукти: метиловий естер 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-N-піперидиноксантиніл-1-оцтової кислоти (15) та сама кислота (18), тобто водночас з розкриттям оксазолінового кільця під впливом сильної основи відбувається гідроліз естерової групи. При взаємодії естеру 5 з метиламіном чи піролідином реакція завершується винятково утворенням відповідних амінокислот 16, 17. Реакція метилового естеру 5 з надлишком гідразингідрату навіть при кімнатній температурі реалізується

синтезом 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантиніл-1-ацетогідразиду (19). Будову синтезованих 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину однозначно доведено спектральними методами дослідження (табл. 2, 4).

У ПМР-спектрі 8-метиламінозаміщеного амідів 9 (табл. 4), на відміну від вихідної сполуки 4, з'являється дублет протону гідроксильної групи при 5,49 м.ч., інтенсивний дублет при 2,88 м.ч. (3H), -NHCH<sub>3</sub> кватет при 6,88 м.ч. зумовлений резонансом протону NH-групи в положенні 8. Метиленові та метиновий протони N<sup>7</sup>-пропільного залишку реєструються у вигляді мультиплету в межах 4,25–3,78 м.ч., а протони метиленової групи в положенні 1 у спектрі ПМР утворюють інтенсивний синглет у 2 протонні одиниці при 4,38 м.ч. Ароматичні протони фіксуються у вигляді двох дублетів при 7,3 (2H) м.ч. та 6,89 (2H) м.ч.

#### Висновки

Вивчено реакції електрофільного заміщення на основі 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-бромо-3-метилксантину, що дало можливість розробити препаративні методи синтезу неописаних раніше похідних 2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину – потенційних БАР.

Встановлено, що реакції 2,6,8-тризаміщених оксазоліно[2,3-*f*]ксантинів з нуклеофільними реагентами відбуваються з дециклізацією оксазолінового циклу, а будова продуктів реакції залежить від структури замісника в положенні 6 та основності реагентів.

Будову синтезованих сполук доведено методами ІЧ-спектрофотометрії, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

### Список літератури

1. Pat. 2011/146031 A1 WO, Int.Cl. A61K 31/198 ; A61K 31/522 ; A61P 11/00. Pharmaceutical composition comprising N-acetylcysteine and a xanthine / Mahmut Bilggic. – № PCT/TR2011/000110 ; заявл. 16.05.11 ; опубл. 24.11.11. – 18 р.
2. Кіреєв І.В. Дослідження антипсихотичної та психостимулювальної активності 7,8-дизаміщених-3-метилксантину / І.В. Кіреєв, Б.А. Самура // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 81–85.
3. Вивчення гіполіпідемічної активності 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантину при експериментальній гіперліпідемії у кролів / І.М. Білай, А.О. Остапенко, М.І. Романенко, М.П. Красько // Запорозж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 8–10.
4. Дослідження гострої токсичності і діуретичної активності амонійних солей 1,7-ди- та 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти / В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, М.І. Романенко, М.В. Глушенко // Вісник фармації. – 2009. – №1. – С. 67–70.
5. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксоетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза / Ф.Х. Камиллов, Г.А. Тимирханова, А.И. Самородова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9. – С. 254–256.
6. Синтез и гемореологическая активность солей титансо-держажих (ксантинил-8-тио)уксусных кислот / Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов, Л.В. Науменко [и др.] // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. – 2010. – №7. – С. 63–66.
7. Pat. Appl. FR20060005189 France, МКИ А61К 31/522; А61Р 25/18. Utilisation de la 1,7-dimetyl-xanthine pour la fabrication d'un medicament psychoanaleptique non anxiogene destine au traitement d'un trouble neuropsychiatrique / J. Costentin, L. Mansuy, P. Sokoloff. – № 78470086; заявл. 12.06.06; опубл. 14.12.07. – 5 р.
8. Pat. 7,838,529 B2 USA, Int. Cl. C07D 473/06; А61К 31/522; А61Р 3/10; А61Р 3/04. Xanthine derivatives, their preparation and their use in pharmaceutical compositions / Frank Himmelsbach, Elke Langkopf, Matthias Eckhardt, Michael Mark, Roland Maier, Ralf Lotz. – № 12/355,011; заявл. 16.01.09; опубл. 23.10.10. – 30 р.
9. Pat. 7,696,212 B2 USA, Int. Cl. C07D 473/06; А61К 31/522; А61К 31/538; А61Р 3/10; А61Р 3/04. Xanthine derivatives, their preparation thereof and their use at pharmaceutical compositions / Frank Himmelsbach, Elke Langkopf, Matthias Eckhardt [et al.]. – № 12/331,720; заявл. 10.12.08; опубл. 13.04.10. – 72 р.
10. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-заміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропілксантинів / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, І.М. Білай, А.О. Остапенко // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, №4. – С. 72–75.

### Відомості про авторів:

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

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

Мартинюк О.О., лаборант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова К.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Коржова А.С., к. фарм. н., доцент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 18.06.2012 р.