

УДК 615.272'857.057

М. І. РОМАНЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент,

Т. А. ШАРАПОВА, канд. фарм. наук, доцент,

І. М. БІЛАЙ, д-р мед. наук, проф., К. В. АЛЕКСАНДРОВА, д-р хім. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА ДІЯ ПОХІДНИХ 7-Н-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТІОКСАНТИНУ

Ключові слова: синтез, ксантин, ПМР-спектроскопія, гостра токсичність, гіпоглікемічна активність, біологічна дія

За даними Міжнародної федерації діабету у 2015 р. в Європі зафіксовано 59,8 млн. хворих на цукровий діабет [1]. Окрім різноманітних інсулінів для нормалізації глікемії широке застосування знайшли синтетичні лікарські засоби [2]. Слід зазначити, що пероральні антидіабетичні препарати є поширеними терапевтичними засобами для лікування діабету II типу, а отже пошук нових нетоксичних гіпоглікемічних засобів – одна з найактуальніших задач сучасної фармацевтичної науки.

Відомо, що 7,8-дизаміщені ксантини виявляють гіпоглікемічну дію [3–5].

Метою роботи є синтез неописаних раніше похідних 7-н-бутил-3-метил-8-тіоксантину та вивчення їхньої гіпоглікемічної активності.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, Росія). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина), ПМР-спектри знято на спектрометрі Bruker SF-400 (Німеччина), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Синтез 7-н-бутил-3-метил-8-п-хлоробензилтіоксантину (2). За нагрівання розчиняють 2,54 г (0,01 моль) 7-н-бутил-3-метил-8-тіоксантину [6], 0,62 г (0,011 моль) калій гідроксиду в суміші 15 мл води та 25 мл пропанолу-2 і до гарячого розчину додають 1,8 г (0,011 моль) п-хлоробензилхлориду. Кип'ятять 1 год, охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, 30%-м розчином ацетону і кристалізують із водного діоксану.

Аналогічно отримують сполуки 3–9.

Вивчення біологічної активності синтезованих сполук виконували на статевозрілих білих щурах лінії «Вістар» обох статей масою 160–280 г з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [7]. Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту».

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали за експрес-методом В. Б. Прозоровського [8].

Характеристику глікозного гомеостазу здійснювали за рівнем толерантності до вуглеводів, який визначали за допомогою тестів навантаження глюкозою, описаних у методичних розробках під редакцією академіка АМН України О. В. Стефанова [9], та

© Колектив авторів, 2016

на інтактних щурах. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀. Як препарати порівняння використовували загальноприйняті у клініці протидіабетичні засоби – Глібенкламід (ПАТ «Фармак», Україна) у дозі 5 мг/кг та Метформін (ТОВ «Тева Оперейшнз Польнд», Польща / Ізраїль) у дозі 100 мг/кг.

Результати дослідження та обговорення

Вихідною сполукою для синтезу обрано раніше отриманий [6] 7-н-бутил-3-метил-8-тіоксантин (1). Вивчені реакції останнього з бензилхлоридами, бромкетонами, естерами та амідом хлорооцтової кислоти. Як показано на схемі (рисунок), реакції вищезазначених синтонів легко перебігають в середовищі водного пропанолу-2 у присутності незначного надлишку калій гідроксиду з утворенням відповідних 8-бензил(2, 3)-, бензоїлметил(4, 6)тіоксантинів та похідних ксантиніл-8-тіооцтової кислоти (7–9).

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в табл. 1, 2.

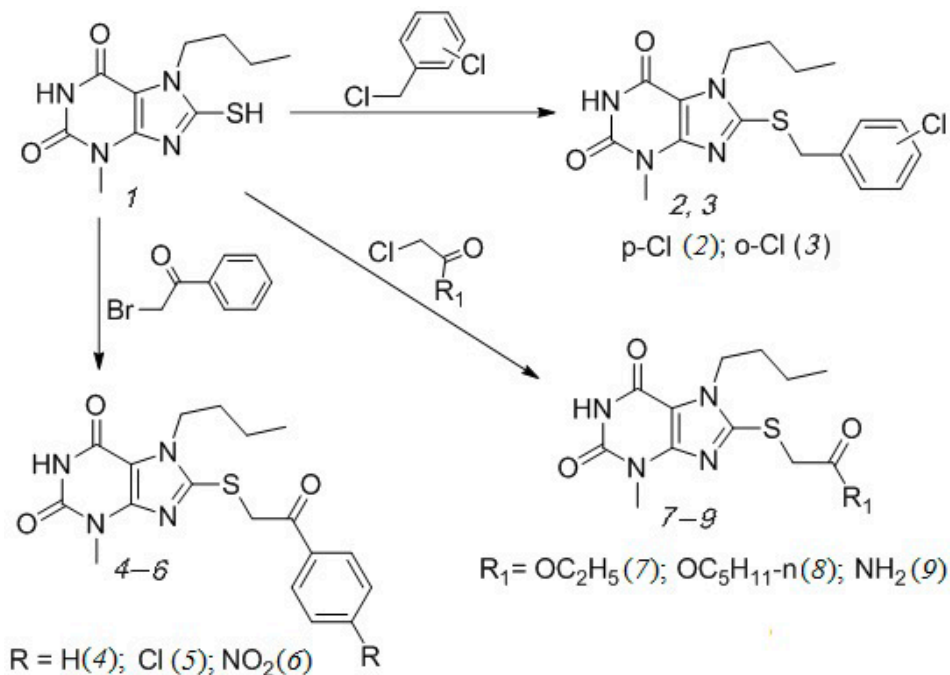


Рис. Схема синтезу 8-тіозаміщених 7-н-бутил-3-метилксантину

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–9)

Сполука	T _{пл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	156	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	97,9
3	161	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	95,2
4	213–214	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	86,0
5	208–209	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ S	88,7
6	195	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	67,3
7	151–152	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	94,1
8	135–136	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	96,8
9	248	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	83,8

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах похідних 7-н-бутил-3-метил-8-тіоксантину

Сполука	δ-Шкала, м. ч.					
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	N ⁷ CH ₂ (т, 2H)	SCH ₂ (с, 2H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	інші сигнали
2	11,0	7,38 (д, 2H); 7,28 (д, 2H)	4,06	4,47	3,41	1,59 (м, 2H); 1,22 (м, 2H); 0,88 (т, 3H)
3	11,08	7,45 (м, 2H); 7,25 (м, 2H)	3,98	4,50	3,38	1,49 (м, 2H); 1,08 (м, 2H); 0,72 (т, 3H)
4	11,04	7,98 (д, 2H); 7,58 (т, 1H); 7,48 (т, 2H)	4,08	4,92	3,38	1,67 (м, 2H); 1,22 (м, 2H); 0,84 (т, 3H)
5	11,04	8,02 (д, 2H); 7,59 (д, 2H)	4,13	4,89	3,35	1,67 (м, 2H); 1,22 (м, 2H); 0,83 (т, 3H)
6	10,99	8,36 (д, 2H); 8,27 (д, 2H)	4,19	4,94	3,19	1,76 (м, 2H); 1,37 (м, 2H); 0,96 (т, 3H)
7	11,08	–	4,08 (м, 6H)+OCH ₂ +SCH ₂	–	3,37	1,68 (м, 2H); 1,22 (м, 2H); 1,14 (т, 3H); 0,83 (т, 3H)
8	11,08	–	4,08 (м, 6H)+OCH ₂ +SCH ₂	–	3,32	1,68 (м, 2H); 1,49 (м, 2H); 1,14 (м, 6H); 0,82 (т, 3H); 0,69 (т, 3H)
9	11,05	–	4,12	3,95	3,35	7,68 (с, 1H); 7,22 (с, 1H); 1,68 (м, 2H); 1,22 (м, 2H); 0,88 (т, 3H)

Будову синтезованих сполук однозначно доведено даними ПМР-спектроскопії (табл. 2). У спектрах ПМР синтезованих тіозаміщених ксантину урацилову частину молекули характеризують два синглети відповідної інтенсивності в ділянці 11,08–10,99 м. ч. (1H, NH) та 3,41–3,19 м. ч. (3H, NCH₃). Наявність н-бутильного замісника в положенні 7 підтверджують триплет в межах 4,19–4,06 м. ч. (2H, NCH₂), мультиплети в інтервалі 1,76–1,49 м. ч. (2H, CH₂) та 1,37–1,08 м. ч. (2H, CH₂), протони кінцевої метильної групи реєструються у вигляді класичного триплета в межах 0,96–0,72 м. ч. (3H, CH₃). Протони замісника при атомі сульфуру чітко фіксуються у відповідних ділянках спектра. Так, наприклад, в спектрі амідів 9 метиленові протони, зв'язані з атомом сульфуру, фіксуються у вигляді інтенсивного синглету при 3,95 м. ч. Амідні протони в спектрі утворюють два синглети при 7,68 м. ч. та 7,22 м. ч., що однозначно свідчить про наявність ацетамідного залишку.

Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в діоксані, диметилформаміді, ДМСО.

Слід підкреслити, що пріоритетне значення у разі створення нових лікарських засобів є їхня токсичність. Як свідчать дані табл. 3, синтезовані сполуки 2–9 є практично нетоксичними сполуками (показники ЛД₅₀ знаходяться в межах 820–2477 мг/кг).

Т а б л и ц я 3

Показники токсичності синтезованих сполук

Сполука	ЛД ₅₀ ± SЛД ₅₀ , мг/кг
2	1 290 ± 140
3	1 240 ± 138
4	1 186 ± 138
5	1 276 ± 144
6	1 414 ± 175
7	2 285 ± 286
8	2 477 ± 236
9	820 ± 61

Аналіз одержаних результатів (табл. 4) щодо впливу 8-тіозаміщених 7-н-бутил-3-метилксантину на вміст глюкози в крові інтактних щурів свідчить, що низка синтезованих сполук знижує рівень глюкози вже через 2 год після введення (сполуки 3, 5, 6 та 7), але за цим показником вони поступаються Глібенкламіду, який знижує рівень глюкози на 23,4%. Метформін через 2 год після введення на рівень глюкози практично не впливає. Слід відзначити 7-н-бутил-3-метилксантиніл-8-тіоацетамід (9), який зменшує концентрацію глюкози на 21,63% і майже не поступається Глібенкламіду. Через 8 год після введення синтезованих сполук їхня гіпоглікемічна дія зменшується, в той час як показник активності Глібенкламіду становить 21,9%, а Метформіну – 11,68%. Найактивнішими сполуками виявилися о-хлоробензил(3)-, п-хлорофенацил(5)тіопохідні та тіоацетамід 9, які достовірно знижують рівень глюкози в нормі впродовж усього часу спостережень. Слід також відзначити 8-фенацилметилтіоксантин 4, який виявив досить виразну гіпоглікемічну дію тільки через 8 год після введення і за цим показником поступається Глібенкламіду, але активніший за Метформін.

Дещо інша картина спостерігається при вивченні впливу синтезованих сполук на рівень глюкози при глюкозотолерантному тесті. Як випливає із наведених в табл. 5 даних, введення синтезованих тіоксантинів (за винятком 2, 4, 8) спричинює швидке зниження рівня глюкози в крові щурів. Особливо слід відзначити 8-п-нітрофенацилметилтіоксантин 6, який через 15 хв після введення зменшує концентрацію глюкози на 41,25% і за цим показником значно перевершує Глібенкламід та Метформін, але гіпоглікемічний ефект сполуки 6 практично зникає вже через 30 хв після введення. Високу активність виявив також етиловий естер 7-н-бутил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (7), який через 15 хв після введення зменшує рівень глюкози на 24,62%, тобто діє на рівні еталонів порівняння, але поступово його гіпоглікемічна дія послаблюється і через 2 год становить 6%. Високу активність, яка поступово підвищувалася, показали о-хлоробензилтіоксантин 3 та аміловий естер 8, які через 2 год після введення знижували рівень глюкози на 25,5% та 25,7% відповідно і, таким чином, активніші за еталони порівняння. Найактивнішою сполукою виявився 7-н-бутил-3-метилксантиніл-8-тіоацетамід (9), активність якого достовірно зростала і через 2 год після введення і показник гіпоглікемічної дії дорівнював 29,08%, що на 5% та 16% вище, ніж у Глібенкламіді та Метформіну відповідно.

Остаточні висновки робити рано, але можна з упевненістю сказати про значну перспективу пошуку ефективних гіпоглікемічних сполук у ряду ксантину, особливо серед його 8-тіозаміщених.

Висновки

1. Розроблено простий у виконанні спосіб одержання неописаних раніше 8-тіозаміщених 7-н-бутил-3-метилксантину шляхом взаємодії 7-н-бутил-3-метил-8-тіоксантину з бензилхлоридами, бромокетонами, естерами та амідом хлорооцтової кислоти, будову яких доведено методом спектроскопії ЯМР-Н¹.

2. Вивчено гостру токсичність синтезованих сполук та встановлено, що їхня ЛД₅₀ знаходиться в межах 820–2 477 мг/кг, тобто одержані речовини є малотоксичними та практично нетоксичними за класифікацією Сидорова.

3. Вивчено гіпоглікемічну активність тіозаміщених ксантину, що доводить їх значну перспективу для подальших досліджень з пошуку оригінальних антидіабетичних засобів. Встановлено, що гіпоглікемічна активність 7-н-бутил-3-метилксантиніл-8-тіоацетаміду вища за активність еталонів порівняння.

Вплив похідних 7-н-бутил-3-метилксантину на вміст глюкози у крові інтактних шурів

Слодука	Час вимірювання після введення досліджуваної речовини											
	Натше		2 год		4 год		6 год		8 год			
	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %		
2	4,96 ± 0,15*	13,83	4,40 ± 0,18*	16,23	3,49 ± 0,15*	-9,63	3,99 ± 0,41	1,82				
3	3,56 ± 0,18*	-15,60	3,19 ± 0,18*	-15,85	3,19 ± 0,12*	-17,41	3,44 ± 0,10*	-12,04				
4	5,14 ± 0,10*	9,22	3,83 ± 0,24	1,13	4,40 ± 0,16*	14,07	3,37 ± 0,36*	-13,87				
5	4,10 ± 0,17	-19,80	3,30 ± 0,13*	-12,80	3,57 ± 0,18	-7,41	3,30 ± 0,12*	-15,70				
6	4,34 ± 0,33	-6,74	3,97 ± 0,25	4,91	4,16 ± 0,29	7,78	3,79 ± 0,21	-3,28				
7	4,40 ± 0,33	9,93	4,01 ± 0,25	6,04	3,44 ± 0,13*	-10,74	4,49 ± 0,11*	14,60				
8	4,31 ± 0,30	15,96	3,16 ± 0,22*	-16,60	4,46 ± 0,23*	15,56	3,74 ± 0,12	-4,38				
9	4,14 ± 0,28	-21,63	3,21 ± 0,13*	-15,09	3,66 ± 0,24	-5,19	3,49 ± 0,11*	-10,95				
Контроль	4,07 ± 0,12	-	3,79 ± 0,14	-	3,86 ± 0,09	-	3,91 ± 0,14	-				
Глібенкламід	4,99 ± 0,29*	-23,40	3,01 ± 0,09*	-20,38	3,21 ± 0,11*	-16,67	3,06 ± 0,14*	-21,90				
Метформін	4,53 ± 0,38	-0,35	3,40 ± 0,20	-10,19	3,24 ± 0,22*	-15,93	3,46 ± 0,11*	-11,68				

Примітка: * – дані достовірні відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Вплив похідних 7-н-бутил-3-метилксантину на вміст глюкози у крові шурів при глюкозотолерантному тесті

Сполука	Час після введення глюкози											
	Натще		15 хв		30 хв		60 хв		120 хв		актив-ність у %	
	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %	глюкоза, ммоль/л	актив-ність у %		
2	3,79 ± 0,39*	19,58	15,61 ± 1,18	25,67	11,36 ± 0,39*	25,67	11,80 ± 0,73*	26,11	7,79 ± 0,88	8,57		
3	4,59 ± 0,32	-17,72	10,74 ± 1,62	-26,61	7,80 ± 0,69*	-26,61	7,00 ± 0,77*	-25,19	5,34 ± 0,15*	-25,50		
4	4,70 ± 0,31	-0,33	13,01 ± 0,72	12,10	11,91 ± 0,95	12,10	10,87 ± 0,74	16,18	9,90 ± 0,89*	38,05		
5	4,04 ± 0,28*	-5,36	12,36 ± 1,74	-19,22	8,59 ± 1,14	-19,22	9,30 ± 0,92	-0,61	7,50 ± 0,68	4,58		
6	4,43 ± 0,27*	-41,25	7,67 ± 1,29*	-7,26	9,86 ± 1,91	-7,26	10,76 ± 0,91	14,96	7,93 ± 0,47	10,56		
7	6,27 ± 0,36	-24,62	9,84 ± 0,68*	-10,89	9,47 ± 0,78	-10,89	7,56 ± 0,90	-19,24	6,74 ± 0,81	-5,98		
8	4,17 ± 0,44	11,60	14,57 ± 1,14	-3,09	10,30 ± 1,08	-3,09	7,71 ± 0,19*	-17,56	5,33 ± 0,46*	-25,70		
9	4,29 ± 0,28*	-12,04	11,49 ± 1,09	-20,30	8,47 ± 0,69	-20,30	7,46 ± 0,49*	-20,31	5,09 ± 0,57*	-29,08		
Контрольна	5,33 ± 0,23	—	13,06 ± 0,65	—	10,63 ± 0,97	—	9,36 ± 0,59	—	7,17 ± 0,62	—		
Глібенкламід	3,76 ± 0,36*	-27,02	9,53 ± 0,80*	-28,63	7,24 ± 0,60*	-28,63	6,10 ± 0,47*	-34,81	5,44 ± 0,36*	-24,10		
Метформін	5,44 ± 0,26	-23,30	10,01 ± 0,93*	-32,39	7,19 ± 0,65*	-32,39	7,53 ± 0,50*	-19,56	6,20 ± 0,31	-13,55		

Примітка: * – дані достовірні відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. – Режим доступу: <http://www.diabetesatlas.org>
2. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.
3. *Lupascu F. G., Dragostin O. M., Foia L., Lupascu D., Profire L.* The synthesis and the biological evaluation of new thiazolidin-4-one derivatives containing a xanthine moiety // *Molecules*. – 2013. – V. 18, N 8. – P. 9684–9703.
4. *Alafeefy A. M., Alqasoumi S. I., Abdel Hamid S. G. et al.* Synthesis and hypoglycemic activity of some new theophylline derivatives // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2014. – V. 29, N 3. – P. 443–448.
5. *Ran Y., Pei H., Shao M., Chen L.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of (R)-2-((8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)methyl)benzotrile as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2016. – V. 87, N 2. – P. 290–295.
6. *Романенко Н. И., Федулова И. В., Пономаренко Н. И. и др.* Синтез 7-алкил-8-тиоксантинов // *Укр. хим. журн.* – 1989. – Т. 55, № 6. – С. 650–653.
7. *Буров Ю. В., Березовская И. В., Золотарева Г. Н.* Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP): РД 64-126-91. 2-е изд. – М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2000. – 78 с.
8. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // *Психофармакология и биологическая наркологи.* – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.
9. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

Надійшла до редакції 23 жовтня 2016 р.

*Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко, Т. А. Шаранова, И. М. Билай,
Е. В. Александрова*

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-Н-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТИОКСАНТИНА

Ключевые слова: синтез, ксантин, ПМР-спектроскопия, острая токсичность, гипогликемическая активность, биологическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

По данным Международной федерации диабета в 2015 г. в Европе зафиксировано 59,8 млн. больных сахарным диабетом. Помимо разнообразных инсулинов для нормализации гликемии широкое применение нашли синтетические лекарственные средства. Следует отметить, что пероральные антидиабетические препараты являются распространенными терапевтическими средствами для лечения сахарного диабета II типа, следовательно поиск новых нетоксичных гипогликемических средств – одна из актуальнейших задач современной фармацевтической науки. Известно, что 7,8-дизамещенные ксантина проявляют гипогликемическую активность.

Целью работы является разработка оригинальных методов синтеза неописанных в литературе производных 7-н-бутил-3-метил-8-тиоксантина и изучение их гипогликемической активности.

Острая токсичность синтезированных соединений была изучена по методу Прозоровского. Характеристику глюкозного гомеостаза проводили по уровню толерантности к углеводам, который определяли с помощью тестов глюкозной нагрузки и на интактных крысах.

Изучены реакции 7-н-бутил-3-метил-8-тиоксантина с бензилхлоридами, бромкетонами, эфирами и амидом хлоруксусной кислоты. Реакции указанных синтонов легко протекают в среде водного пропанола-2 с образованием соответствующих 8-бензил-, бензоилметилтиоксантинов и производных ксантинил-8-тиоуксусной кислоты.

Разработан доступный лабораторный метод синтеза неописанных ранее 8-тиозамещенных 7-н-бутил-3-метилксантина взаимодействием 7-н-бутил-3-метил-8-тиоксантина с бензилхлоридами, бромкетонами, эфирами и амидом хлоруксусной кислоты, структура которых доказана методом ПМР-спектроскопии. Изучена острая токсичность синтезированных веществ и установлено, что ЛД₅₀ находится в пределах 820–2477 мг/кг, т. е. полученные вещества малотоксичны и практически нетоксичны по классификации Сидорова. Изучена гипогликемическая активность тиозамещенных ксантина. Результаты биологических испытаний показали значительную перспективу для дальнейших исследований по поиску оригинальных антидиабетических средств. Установлено, что гипогликемическая активность 7-н-бутил-3-метилксантинил-8-тиоацетамида выше активности эталонов сравнения.

*M. I. Romanenko, D. G. Ivanchenko, T. A. Sharapova, I. M. Bilay,
K. V. Aleksandrova*

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF 7-N-BUTYL-3-METHYL-8-THIOXANTHINE DERIVATIVES

Key words: synthesis, xanthine, NMR-spectroscopy, acute toxicity, hypoglycemic activity, biological action

ABSTRACT

According to the International Diabetes Federation in 2015 were registered 59.8 million patients with diabetes in Europe. Synthetic drugs are widely applied in addition to a variety of insulins to normalize blood glucose level. It should be noted that the oral anti-diabetic drugs are the common therapeutic agents for the treatment of diabetes mellitus type II, and therefore the search for new non-toxic hypoglycemic agents is one of the most urgent problems of modern pharmaceutical science. It is known that 7,8-disubstituted xanthine derivatives exhibit hypoglycemic activity.

The aim of this work lies in developing unique method to synthesize undocumented in other scientific papers 7-n-butyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives and also studying of their hypoglycemic activity.

Acute toxicity of synthesized compounds has been studied with the application of Prozorovsky's method. The glucose homeostasis characteristic has been performed on carbohydrate tolerance that has been determined by the glucose load test on the control group and on the intact rats.

The reactions of 7-n-butyl-3-methyl-8-thioxanthine with benzylchlorides, bromoketones, esters and an amide of chloroacetic acid have been studied. Reactions of mentioned syntons proceed smoothly in aqueous propanol-2 environment and lead to the

formation of the corresponding 8-benzyl-, benzoylmethylthioxanthines and xanthinyl-8-thioacetic acid derivatives.

Accessible laboratory method has been elaborated to synthesize unspecified in scientific papers earlier 8-thiosubstituted 7-n-butyl-3-methylxanthine by reacting 7-n-butyl-3-methyl-8-thioxanthine with benzylchlorides, bromoketones, esters and an amide of chloroacetic acid, their structure having been proved by NMR-spectroscopy data. The acute toxicity of synthesized compounds has been studied. It has been established that LD_{50} is in the range 820–2477 mg/kg, i. e. obtained substances are low-toxic and practically non-toxic according to Sidorov's classification. Also the study of hypoglycemic activity of synthesized compounds has been carried out. A significant perspective for further research to find the original antidiabetic agents has been shown by bioassay results. It has been found that 7-n-butyl-3-methylxanthinyl-8-thioacetamide is more active than reference substances.

Електронна адреса для листування з авторами: ivanchenkodima@yandex.ua