

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ІВАНЧЕНКО ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ**

УДК 547.857.4.057.03/.04:543.422.27/.4:57.021

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник** доктор фармацевтичних наук, професор **Романенко Микола Іванович**, Запорізький державний медичний університет, професор кафедри біохімії та лабораторної діагностики.

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор **Омельянчик Людмила Олександрівна**, Запорізький Національний університет, завідувач кафедри хімії;

доктор фармацевтичних наук, доцент **Ісаєв Сергій Григорович**, Національний фармацевтичний університет, доцент кафедри медичної хімії.

Захист відбудеться 19.02.2010 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий 14.01.2010 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С. О. Васюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В сучасній практичній медицині відчувається гострий дефіцит оригінальних вітчизняних препаратів протипухлинної, серцево-судинної, діуретичної, протизапальної, антиастматичної, антиалергічної та інших видів фармакологічної дії. В цьому аспекті особливу увагу дослідників привертають похідні пурину та ксантину, які відіграють важливу роль у життєдіяльності рослинних та тваринних організмів. Достатньо відмітити такі природні сполуки як аденін, гуанін, кінетин, теофілін, теобромін, кофеїн.

Цілеспрямований пошук біологічно активних сполук на основі природних пуринів та ксантинів особливо інтенсивно став розвиватися з кінця 50-х років минулого сторіччя. За цей період шляхом хімічної модифікації природних молекул був створений цілий ряд лікарських засобів, які успішно застосовуються до теперішнього часу. Це такі відомі препарати як дипрофілін, ксантинолу нікотинат, пентоксифілін, нігексин, сплантін, теокор, теофібрат, гесотанол, ацикловір та інші. Для вищевказаних препаратів характерна бронхолітична, діуретична, антигіпертензивна, гіполіпідемічна, міорелаксуюча дія. Слід також відмітити протипухлинні препарати похідні пурину: 6-меркаптопурин, тіогуанін, фопурин, флударабін.

Встановлено, що похідні ксантину є низькотоксичними сполуками, оскільки вони є структурними аналогами природних сполук, метаболізм яких чітко відпрацьований протягом тисячоліть.

Необхідно акцентувати увагу на тому, що вітчизняна фармацевтична промисловість не виробляє оригінальних синтетичних субстанцій для виготовлення лікарських препаратів – похідних ксантину, що робить проблему розробки оригінальних препаратів перспективною та актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів ПК «Фармація» МОЗ України та науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою: «Отримання, фізико-хімічні властивості, біологічна дія та вивчення впливу ксантинових ксенобіотиків на метаболічні процеси» (№ держ. реєстрації 0105 U 002815).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження є пошук нових високоефективних та малотоксичних засобів діуретичної, анальгетичної, протизапальної та антиоксидантної дії серед 1,8-дизаміщених теоброміну, а також встановлення деяких закономірностей в ряді «будова - дія».

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) розробити доступні методи синтезу 1-бензил-8-бромотеобромінів та дослідити їх фізико-хімічні властивості;
- 2) вивчити хімічні властивості 1-бензил-8-бромотеобромінів в реакціях з первинними та вторинними амінами і встановити їх перспективність в

- якості синтонів для подальшої структуризації отриманих 8-аміно-теобромінів;
- 3) вивчити реакції 1-бензил-8-бромотеобромінів з S-вміщуючими нуклеофілами та запропонувати прості лабораторні методики отримання 8-тіо- та 8-R-тіопохідних 1-бензилтеобромінів;
  - 4) вивчити хімічні властивості (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоалканових кислот з метою їх подальшої структурної модифікації;
  - 5) розробити доступні методи синтезу 1-бензил-8-гідразинотеобромінів та запропонувати препаративні методики одержання 8-бензилліден-гідразинотеобромінів;
  - 6) вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук з метою доказу їх будови;
  - 7) провести дослідження біологічних властивостей одержаних речовин та, по можливості, встановити деякі закономірності «будова-дія», найбільш активні сполуки рекомендувати для поглиблених доклінічних випробувань.

*Об'єкт дослідження.* 1,8-Дизаміщені теоброміну та продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження.* Способи синтезу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну.

*Методи дослідження.* В роботі використані хімічні методи (реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, хроматомас-, мас-спектрометрія, а також метод тонкошарової хроматографії), і методи математичної статистики (при проведенні фармакологічного скринінгу синтезованих сполук).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що 1-бензил-8-бромотеоброміни з виходом 92-95 % утворюються при кип'ятінні 8-бромотеоброміну з відповідними бензилхлоридами в середовищі сухого диметилформаміду в присутності еквімолярної кількості безводного натрію карбонату внаслідок чого були розроблені доступні методи синтезу 1-бензил-8-бромотеобромінів та досліджено їх фізико-хімічні властивості.

Вивчення реакцій 1-бензил-8-бромотеобромінів із первинними та вторинними амінами дало змогу запропонувати методи отримання неописаних раніше 8-N-алкіл-, циклоалкіл-, аралкіл-, оксіалкіл-, алкокси-, діалкіламіноетил-, гетерилалкіламінотеобромінів. Реакцією 1-*n*-метилбензил-8-N-піперазинотеоброміну з гліцином, глютаміном, аспарагіною, глютаміною, щавлевою та янтарною кислотами були вперше синтезовані водорозчинні солі.

Дослідження реакцій 1-бензил-8-бромотеобромінів із S-вміщуючими нуклеофілами дало можливість розробити препаративні методи синтезу неописаних раніше 8-тіо- та 8-R-тіозаміщених 1-бензилтеобромінів і вивчити їх фізико-хімічні властивості.

Запропоновані прості препаративні методики отримання морфолінію та піперидинію (1-бензилтеобромін-8-іл)тіетаноатів, гідразидів та R-іліденгідразидів (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоалканових кислот.

На основі 1-бензил-8-гідразинотеобромінів були розроблені доступні методики синтезу неописаних в літературі 8-бензиліденгідразинотеобромінів.

За розробленими методиками синтезовано 176 неописаних в літературі речовин, будова та індивідуальність яких доведена сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Вперше одержані дані про протизапальну, анальгетичну, діуретичну, антиоксидантну активність синтезованих сполук та їх токсичність. Встановлені певні закономірності зв'язку "будова-активність" у систематичних рядах досліджуваних речовин. Наукова новизна і пріоритет досліджень підтверджені 5 патентами України на корисну модель.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методики синтезу 8-R-похідних 1-бензилтеобромінів, а результати їх фізико-хімічних і фармакологічних досліджень використовуються у науково-дослідній роботі та навчальному процесі на кафедрах органічної хімії, фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, кафедрах загальної хімії, фармакології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгіївського, кафедрах органічної та біоорганічної хімії, токсикологічної та неорганічної хімії, фармакології та медрецептури, біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету.

Запатентовану субстанцію 8-N-(фурил-2')метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, яка виявляє високу діуретичну, протизапальну та антиоксидантну активності рекомендовано для подальших доклінічних досліджень.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз і систематизація літературних даних, а також основний обсяг синтетичних експериментальних досліджень виконані особисто автором. Постановка мети, завдань, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника.

Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на VI Національному з'їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (Харків, 2005), Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю "Лекарства человеку" (Харків, 2006, 2007, 2008, 2009), науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2006, 2007, 2008 та 2009), II Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, 5 патентів України на корисну модель та 7 тез доповідей.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку джерел літератури і додатків. Дисертація викладена на 184 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 112 сторінок), вміщує 30 таблиць, ілюстрована 51 рисунком та містить 8 додатків. Список використаної літератури включає 182 джерела, з яких 97 – іноземні.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Синтетичні дослідження з пошуку біологічно активних сполук серед похідних теоброміну та його аналогів**

Похідні 3-метилксантину та теофіліну, що виявляють різноманітну біологічну дію, на сьогоднішній день найбільш вивчені. Для них розроблено широкий спектр методів хімічної модифікації молекул. В той же час літературні дані відносно похідних теоброміну, а особливо його 1,8-дизаміщених, свідчать про недостатню вивченість їх хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей.

### **Синтез та фізико-хімічні властивості амінопохідних 1-бензил-8-бромоксантинів**

Наявність  $N^1H$ -групи та атома бром у положенні 8 молекули теоброміну дозволяє вивчити реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення, а отже синтезувати нові O, S, N-заміщені похідні теоброміну – потенційні біологічно активні сполуки.

Нами було встановлено, що вихідні 1-бензил-8-бромотеоброміни (2-4) утворюються при кип'ятінні 8-бромотеоброміну (1) з відповідними бензилхлоридами в середовищі сухого диметилформаміду (ДМФА) в присутності еквімолярної кількості безводного натрію карбонату (рис. 1).

Рис. 1. Схема реакції 8-бромотеоброміну з бензилхлоридами

Як показано на схемі (рис. 1), в якості алкілюючих сполук нами були використані бензилхлорид та його *n*-метил- та *n*-хлоропохідні, тобто планувалося надалі простежити вплив електронодонорного ( $CH_3$ -група) та

електроноакцепторного (атом хлору) замісників на біологічну дію синтезованих сполук.

З метою розширення арсеналу потенційних біологічно активних сполук серед похідних ксантину ми вивчили реакції вихідних 1-бензил-8-бромотеобромінів (2) із первинними та вторинними амінами, адже в залежності від будови аміну фармакологічні властивості базисної структури будуть змінюватися.

Нагрівання 1-бензил-8-бромотеобромінів (2) з амоніаком, нижчими первинними чи вторинними леткими амінами в сталевому автоклаві при температурі 170 °С приводить до утворення відповідних 8-амінозаміщених (3-5, рис. 2).

Рис. 2. Схема реакцій 1-R-бензил-8-бромотеобромінів з амоніаком, первинними чи вторинними амінами

Нами встановлено, що реакція нуклеофільного заміщення атома бромю на залишок аміну відбувається при значно нижчих температурах. Так, при використанні менш летких амінів реакцію можна проводити при кип'ятінні синтонів в колбі зі зворотним холодильником в середовищі вода-діоксан, етоксіетанолу або диметилформаміду. Таким чином були отримані неописані раніше 8-N-алкіл-, циклоалкіл-, аралкіл-, оксіалкіл-, алкоксиалкіл(4)-, діалкіламіноетил(6)-, гетерилалкіл(7)амінотеоброміни із задовільними виходами. Слід зазначити, що 8-амінозаміщені теоброміну (7), які містять у бічному ланцюзі залишок гетероциклу або третинний аліфатичний атом нітрогену, викликають особливу увагу в якості об'єктів для фармакологічних досліджень, оскільки дають можливість отримати їх водорозчинні солі з неорганічними та органічними кислотами.

Нами була вивчена реакція 8-бромотеобромінів (2) зі вторинними гетероциклічними амінами (пірролідином, піперидином,  $\beta$ - та  $\gamma$ -піпеколінами, морфоліном, піперазином та його N-похідними) (рис. 3).

R = H; CH<sub>3</sub>; Cl; R<sub>1</sub> = H; CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H; CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n*  
 Рис. 3. Схема реакцій 1-R-бензил-8-бромотеобромінів з гетероциклічними амінами

Взаємодією 1-бензил-8-бромотеобромінів (2) із надлишком гетероциклічного аміну у водному діоксані або целосольві реалізується утворення відповідних 8-гетерілзаміщених (8-10, рис. 3).

Зважаючи, що 8-N-піперазиноксантини виявляють різнобічну фармакологічну дію нами з метою подальшої модифікації піперазинового фрагменту молекули були вивчені деякі реакції на основі 1-*n*-метилбензил-8-N-піперазинотеоброміну (11). Так, ми здійснили спробу синтезу його солей з біогенними кислотами (рис. 4).

Рис. 4. Схема синтезу 8-N-піперазинопхідних 1-*n*-метилбензилтеоброміну

Як показано на схемі (рис. 4), короткотривале нагрівання піперазино-теоброміну 11 з гліцином, аспарагіною та глютаміною кислотами,



глутаміном та дикарбоновими кислотами (щавлева, янтарна) в середовищі водного етанолу веде до утворення відповідних N-(1-*n*-метилбензилтеобромін-1-іл)піперазиній карбоксилатів (12, 13). Реакція 1-*n*-метилбензил-8-N-піперазинотеоброміну (11) з еквімолярною кількістю фенілізотіоціанату перебігає при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з утворенням 1-*n*-метилбензил-8-N-(N'-феніламініотіокарбоніл)піперазиноксантину (14).

### Синтез та фізико-хімічні властивості 8-тіотеобромінів

З метою розширення ряду 8-заміщених 1-бензилтеобромінів – потенційних біоактивних сполук – нами були вивчені реакції вихідних 8-бромотеобромінів з деякими S-вміщуючими нуклеофілами (рис. 5).

Рис. 5. Схема реакцій 8-бромотеобромінів з S-вміщуючими нуклеофілами

Нагрівання 1-бензил-8-бромотеобромінів (2) із подвійним надлишком натрію сульфіді в середовищі ДМФА приводить до утворення 8-тіотеобромінів (15). Реакцію 1-бензил-8-бромотеоброміну (2) з анілідом тіоглікової кислоти проводили при нагріванні еквімолярної кількості синтонів в ДМФА у присутності безводного натрію ацетату. Синтез (1-бензилтеобромініл-8)тіоетанових кислот (17) перебігає при кип'ятінні 8-бромотеобромінів 2 і тіоглікової кислоти в середовищі водного діоксану у присутності натрію гідроксиду (рис. 5).

В подальших дослідженнях нами були вивчені реакції 1-бензил-8-тіоксантинів (15) з алкілюючими реагентами (рис. 6).

Реакція 8-тіотеобромінів (15) з йодметаном, алліл- та бензилхлоридами у водно-спиртовому розчині NaOH перебігає протягом 5 хвилин з утворенням відповідних 8-метил(18)-, алліл(19)-, бензил(20)тіозаміщених 1-бензилтеобромінів. Нами також встановлено, що вказаним методом можна

здійснити синтез 8-гетерилтіозаміщених. Так, при нагріванні тіоксантину 15 з 1-метил-4-нітро-5-хлороімідазолом у середовищі водного ізопропілового спирту в присутності еквімолярної кількості КОН протягом 20 хвилин утворюється 1-*n*-хлоробензил-8-(1-г-метил-4-г-нітроімідазоліл-5)тіотеобромін (21).

Рис. 6. Схеми реакцій алкілування 1-бензил-8-тіоксантинів

З метою можливої модифікації замісників, зв'язаних з атомом сульфуру нами також вивчені реакції тіоксантинів 15 з галогенкетонами, галогенкислотами, їх естерами та амідом. Як з'ясувалося, реакції тіоксантинів з вищезгаданими синтонами також легко перебігають при короткочасному їх нагріванні в середовищі водного спирту в присутності еквімолярної кількості натрію гідроксиду (рис. 7).

Рис. 7. Схеми реакцій 1-бензил-8-тіотеобромінів з галогенкарбонільними реагентами

В подальших дослідженнях ми здійснили спробу синтезу амонійних солей на основі (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоетанових кислот (15), оскільки останні, за нашим припущенням, повинні розчинятися у воді, а отже бути цінними об'єктами для фармакологічних досліджень (рис. 8).

Рис. 8. Схема синтезу морфоліній та піперидиній (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоетаноатів

Взаємодія кислот 15 з досить сильними органічними основами (морфолін, піперидин) у середовищі водного ізопропілового спирту веде до утворення відповідних морфолінію та піперидинію (26) (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоетаноатів (рис. 8).

Надалі з метою пошуку нових антиоксидантів в ряді похідних ксантину нами були отримані гідразиди (27) та іліденгідразиди (28) (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоалканових кислот (рис. 9, 10).

Рис. 9. Схема синтезу гідразидів (1-бензилтеобромін-8-іл)-тіоалканових кислот

Гідразид (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіоетанової кислоти (27) легко утворюється при 10-хвилинному кип'ятінні естеру 24 та надлишку гідразину гідрату в середовищі водного діоксану (рис. 9). Гідразид кислоти 27 отримували алкілуванням 8-тіотеоброміну 15  $\alpha$ -хлорометилпропіонатом з подальшою обробкою маслоподібного метилового естеру 2-(1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіопропанової кислоти гідразину гідратом з виходом 64 % в перерахунку на 8-тіотеобромін (15).

Подальші дослідження показали, що отримані гідразиди 27 є досить реакційноздатними сполуками і легко утворюють забарвлені іліденгідразиди (28) при їх 10-20-хвилинному нагріванні з ароматичними альдегідами в середовищі вода-діоксан-ацетатна кислота (рис. 10).

Рис. 10. Схема одержання іліденгідразидів (1-бензилтеобромін-8-іл)-тіоалканових кислот

Аналіз даних ПМР-спектроскопії арилметиліденгідразидів 28 показав, що останні утворюються у вигляді суміші двох ізомерів – E та Z (рис. 11).

Рис. 11. E-, Z-ізомерія для арилметиліденгідразидів 28

На існування іліденгідразидів у двох ізомерних формах вказують характерні подвоєні сигнали протонів метиленової групи N<sup>1</sup>-бензильного залишку, метильних, метиленових та метинових протонів замісника, зв'язаного з атомом сульфуру, протонів гідразидної групи та метиліденових протонів. Можна було передбачити, що E-ізомер існує в більшій кількості, оскільки в цьому випадку два старших замісника при азометиновій групі будуть зазнавати мінімальний взаємний вплив. Відомо, що для вирішення таких питань можна використати 2D експерименти COSY (рис. 12) та NOESY (рис. 13) – методи сучасної кореляційної спектроскопії ЯМР, які дозволяють реєструвати пряму взаємодію диполей між магнітними ядрами через простір. Ефективність цієї взаємодії визначається як відстанню між ядрами, так і ефективним часом кореляції, яка безпосередньо пов'язана з дифузійною рухливістю молекули та з внутрішньомолекулярною рухливістю її окремих фрагментів.

Рис. 12. COSY-спектр бензиліденгідразида (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіетанової кислоти

Рис. 13. NOESY-спектр бензиліденгідразида (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіетанової кислоти

Остаточно структуру синтезованих сполук S-заміщених 1-бензилтеобромінів доводять дані мас-спектрометрії. Так, в мас-спектрі 1-бензил-8-(2г-оксопропіл)тіотеоброміну фіксується пік  $M^{+\bullet}$  з  $m/z$  358, що відповідає розрахованій масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в його молекулі. Наявність іонів  $[M+1]^+$  та  $[M+2]^+$  свідчать про наявність атома сульфуру. Характер фрагментації молекулярного іону під дією електронного удару можна відобразити на схемі (рис. 14).

Рис. 14. Схема розпаду молекулярного іона 1-бензил-8-(2г-оксопропіл)тіотеоброміну (15)

Як показано на схемі (рис. 14), деградація  $M^{+\bullet}$  реалізується елімінуванням часток  $CH_2CO$  та  $C_3H_5O$  з утворенням іонів з  $m/z$  301 ( $\Phi_1$ ) та 316 ( $\Phi_2$ ) відповідно. Надалі від іону  $\Phi_1$  відщеплюється бензильний радикал ( $m/z$  91) та утворюється іон з  $m/z$  225 з наступним розпадом урацилової частини молекули.

В мас-спектрі амідну (1-бензилтеобромін-8-іл)гіоацетатної кислоти (3.37) також реєструється найінтенсивніший пік молекулярного іону з  $m/z$  359, що свідчить про непарну кількість атомів нітрогену в його молекулі. Розпад  $M^{+\bullet}$  пов'язаний з деградацією амідного залишку, про що свідчать іони з  $m/z$  342  $[M-NH_3]^{+\bullet}$  та 316  $[M-HNCO]^{+\bullet}$ . Надалі відбувається елімінування  $N^1$ -бензильного залишку, що підтверджують іони з  $m/z$  225 та 91. Сукупність наведених вище даних не викликає сумніву в будові отриманих сполук.

### Синтез та фізико-хімічні властивості 1-бензил-8-гідразинотеобромінів та їх похідних

З метою модифікації молекули теоброміну нами були синтезовані 1-бензил-8-гідразинотеоброміни (29) реакцією 1-бензил-8-бромотеобромінів (2) з гідразину гідратом (рис. 15).

Рис. 15. Схема синтезу 1-бензил-8-гідразинотеобромінів

Подальші синтетичні дослідження з модифікації гідразинового фрагменту молекули дали змогу вивчити реакції 1-бензил-8-гідразинотеобромінів (29) з фенілізотіоцианатом, мурашиною кислотою та ацетилацетоном (рис. 16).

Рис. 16. Схема реакцій 1-бензил-8-гідразинотеобромінів з фенілізотіоцианатом, мурашиною кислотою та ацетилацетоном

Взаємодія 8-гідразинотеобромінів (29) з фенілізотіоцианатом легко перебігає в розчині діоксану протягом 10 хвилин з утворенням продуктів нуклеофільного приєднання гідразинотеобромінів по полярному C=N-зв'язку фенілізотіоцианату (рис. 16).

Реакція гідразиноксантину (29) з мурашиною кислотою веде до утворення 8-N-формілгідразинотеоброміну (31) (рис. 16). Вивчення взаємодії 1-бензил-8-гідразинотеобромінів (29) з ацетилацетоном показало, що кип'ятіння вказаних синтонів в середовищі льодяної ацетатної кислоти реалізується утворенням неописаних раніше 1-бензил-8-(3г,5г-диметил-

піразоліл-1г)теобромінів (32), які можуть становити значний інтерес для подальшого пошуку нових протизапальних та анальгетичних сполук.

Вивчення реакцій отриманих нами гідразинотеобромінів (29) з ароматичними альдегідами та ацетофенонами дозволило нам отримати широке коло арилметиліденгідразиноксантинів (33-35) (рис. 17), багато з яких виявляють антиоксидантну активність.

Рис. 17. Схема синтезу арилметиліденгідразиноксантинів

Гідразинотеоброміни (29) з карбонільними сполуками в середовищі водного ізопропілового спирту в присутності концентрованої хлоридної кислоти реагують протягом 10-15 хвилин з утворенням відповідних 8-бензиліден(33)-, (піридин-4(3)-іл)метиліден(34)- та  $\alpha$ -метилбензиліден(35)гідразинотеобромінів. Слід зазначити, що продукти конденсації (нуклеофільного приєднання-елімінування) утворюють осад в процесі реакції. Необхідно також відзначити, що роль хлоридної кислоти не обмежується підвищенням реакційної здатності карбонільного синтону за рахунок протонування атома кисню, вона також сприяє розчиненню гідразинотеобромінів (29) в суміші водного ізопропілового спирту, внаслідок протонування NH-NH<sub>2</sub>-групи гідразинового фрагменту молекули.

Будова R-іліденгідразинотеобромінів підтверджується даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, в мас-спектрі 1-*n*-метилбензил-8-( $\alpha$ -метил-*n*-гідроксибензиліден)гідразинотеоброміну (35) зареєстровано пік молекулярного іону з  $m/z$  432 (35,1 %), який відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в його структурі. Наявність бензиліденгідразинового угруповання в молекулі доводять іон з  $m/z$  298 [M-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup> ( $\Phi_1$ ) та іон з  $m/z$  134 [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup> (рис. 18).

Наявність *n*-метилбензильного радикала в положенні 1 молекули доводить поява в спектрі іону з  $m/z$  105 (100 %) та іону з  $m/z$  194 [(M-Bz)<sup>+</sup>+H]. Надалі іон  $\Phi_2$  розпадається з елімінуванням часток HNCО, СО та NH<sub>2</sub> з утворенням іону  $\Phi_3$ .



Рис. 18. Схема розпаду молекулярного іона 1-*n*-метилбензил-8-( $\alpha$ -метил-*n*-гідроксибензиліден)гідразинотеоброміну

### Обговорення біологічної активності синтезованих сполук

Біологічна дія синтезованих сполук була вивчена на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Беленічева І. Ф. (антиоксидантна активність), на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Самури Б. А. (гостра токсичність, діуретична, анальгетична та протизапальна активності).

Гостра токсичність ( $LD_{50}$ ) синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера.  $LD_{50}$  одержаних речовин знаходиться в межах 140,0-960,5 мг/кг, тобто вони відносяться до IV класу токсичності.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід в дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно. Вищу діуретичну активність серед 1-*R*-бензил-8-амінотеобромінів виявляє 8-*N*-(фурил-2)метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, активніший за гіпотіазид на 45,1 %, але поступається фуросеміду 47,7 %. Серед 1-бензил-8-*R*-тіотеобромінів суттєво стимулює сечовидільну функцію (1-бензилтеобромін-8-іл)тіоацетатна кислота, яка активніша за гіпотіазид на 34,8 %, а серед 1-*R*-бензил-8-гідразинотеобромінів – 8-бензиліденгідразино-1-*n*-метилбензилтеобромін, який активніший за гіпотіазид на 7,9 %.

Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена з використанням моделі «оцтових корчів». Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку. Майже всі вивчені 8-R-аміно-1-бензилтеоброміни виявляють знеболюючу та протизапальну дію. Серед 8-аміно-1-бензилтеобромінів найактивнішою сполукою виявився 8-N-пірролідіно-теобромін, який зменшує кількість корчів на 32,1 % та асептичний набряк на 35,9 %, але поступається за вказаними показниками натрій диклофенаку та анальгіну. 2-(1-*n*-Хлоробензилтеобромін-8-ілсульфоніл)ацетамід, який за даними показниками наближається до анальгіну та натрій диклофенаку, виявився найактивнішим серед 1-бензил-8-R-тіотеобромінів.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення. Серед синтезованих сполук найбільша кількість перспективних антиоксидантів представлена 1-бензил-8-гідразинотеобромінами. В концентрації  $10^{-3}$  моль/л найактивнішим антиоксидантом виявився 8-N-бензиліденгідразино-1-*n*-метилбензилтеобромін, активність якого становить 95,24 %. Отримані дані свідчать про те, що наявність бензильних замісників в положенні 1 та спряженої системи в положенні 8 обумовлює посилення антиоксидантних властивостей. Спираючись на результати проведених досліджень, можна окреслити найперспективніший шлях пошуку антиоксидантів серед 8-гідразино- та 8-N-аміно-1-R-бензилтеобромінів.

## ВИСНОВКИ

1. В ході роботи було отримано 176 неописаних раніше в літературі вискоєфективних та малотоксичних засобів діуретичної, протизапальної та антиоксидантної дії серед 1,8-дизаміщених теоброміну, а також встановлені деякі закономірності в ряді «будова - дія». За результатами проведених синтетичних досліджень встановлені перспективні напрями модифікації структури теоброміну, які дозволяють проведення цілеспрямованого пошуку малотоксичних та ефективних сполук протизапальної, анальгетичної, діуретичної, антиоксидантної дії.

2. Запропоновані оптимальні препаративні методи синтезу 1-бензил-8-бромотеобромінів шляхом взаємодії 8-бромотеоброміну з відповідними бензилхлоридами.

3. Вперше вивчені реакції 1-бензил-8-бромотеобромінів із первинними та вторинними амінами, що дало змогу запропонувати методи отримання неописаних раніше 8-N-алкіл-, діалкіл-, циклоалкіл-, аралкіл-, оксіалкіл-, алкоксіалкіл-, діалкіламіноетил-, гетерилалкіламінотеобромінів та їх похідних.

4. Розроблені препаративні методи синтезу неописаних раніше 8-тіо- та 8-R-тіозаміщених 1-бензилтеобромінів взаємодією 1-бензил-8-бромотеобромінів із S-вміщуючими нуклеофілами і вивчені їх фізико-хімічні властивості.

5. Реакцією 1-*R*-бензил-8-бромотеобромінів з надлишком гідразину гідрату розроблені доступні методики синтезу 1-бензил-8-гідразино-теобромінів, на основі яких був запропонований спосіб отримання неописаних в літературі 8-бензиліденгідразинотеобромінів.

6. Запропоновані прості лабораторні методи синтезу (1-бензил-теобромін-8-іл)тіоалканових кислот, їх водорозчинних солей, гідразидів та іліденгідразидів.

7. Будова всіх синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність – тонкошаровою хроматографією.

8. Здійснено фармакологічний скринінг синтезованих сполук внаслідок чого встановлено, що вивчені сполуки відносяться до IV класу токсичності; отримані 8-аміно-, тіо-, гідразинопохідні 1-*R*-бензилтеобромінів виявляють виражену діуретичну, анальгетичну, протизапальну та антиоксидантну дію, в ряді випадків вищу ніж еталонні препарати. Проведено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від їх будови (наявність в положенні 8 теоброміну аміногрупи, *n*-хлорофенацилметильного чи  $\alpha$ -метил-4'-гідрокси-бензиліденгідразинового залишку зумовлює низьку токсичність; з подовженням карбонового ланцюга в положенні 8 ксантинової молекули вплив на сечовидільну функцію нирок послаблюється; наявність бензильних замісників в положенні 1 та спряженої системи в положенні 8 обумовлює посилення антиоксидантних властивостей). Знайдені закономірності дозволили виявити ряд перспективних напрямів для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук. Для подальших доклінічних досліджень запропоновано 8-*N*-(фурил-2')метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну, антиоксидантну дії та має низьку токсичність ( $LD_{50} = 358$  мг/кг).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Романенко М. І. Синтез, фізико-хімічні та антиоксидантні властивості іліденпохідних 8-гідразино-1-*n*-метилбензилтеоброміну / [М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко, Р. В. Жмурін, Л. В. Євсєєва, О. С. Шкода, Г. В. Милосердова, Н. В. Крисанова, І. Ф. Беленічев, С. В. Павлов] // Запорозж. мед. журн. – 2005. – № 6 (33). – С. 144-147. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, забезпечив оформлення статті).

2. Романенко М. І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / [М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко, Б. Б. Самура, І. Б. Самура, М. В. Глущенко, Р. П. Каптюх] // Запорозж. мед. журн. – 2006. – № 3 (36). – С. 142-146. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, забезпечив оформлення статті).

3. Іванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-*S*-заміщених 1-*n*-хлоробензилтеоброміну / [Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва, М. В. Глущенко, Г. В. Милосердова, І. Ф. Беленічев] //

Запорж. мед. журн. – 2007. – № 6 (45). – С. 125-128. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, забезпечив оформлення статті).

4. Іванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-ариліденгідразино-1-*n*-хлоробензилтеобромінів / [Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, М. В. Глущенко, Г. В. Милосердова, І. Ф. Беленічев] // Запорж. мед. журн. – 2008. – № 1 (46). – С. 114-117. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, забезпечив оформлення статті).

5. Корниенко В. И. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты / [В. И. Корниенко, Б. А. Самура, В. Е. Литаров, В. А. Николаев, Н. И. Романенко, Л. В. Евсеева, Д. Г. Иванченко] // Запорж. мед. журн. – 2008. – № 5 (50). – С. 128-130. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані).

6. Іванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної активності 8-*R*-аміно-1-бензилтеобромінів / [Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, Н. В. Крісанова, О. О. Мартинюк] // Вісник фармації. – 2009. – № 1 (57). – С. 3-6. (Дисертант здійснив синтез, інтерпретував експериментальні дані, забезпечив оформлення статті).

7. Пат. 18713 Україна, МПК С07D 473/00. 1-*N*-Метилбензил-8-*m*-метоксибензиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Жмурін Р. В., Беленічев І. Ф.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200605854 ; заявл. 29.05.2006 ; опубл. 15.11.2006, Бюл. № 11. (Дисертант здійснив патентний пошук, синтез сполуки, аналіз біологічних досліджень та підготував опис до патенту).

8. Пат. 21412 Україна, МПК С07D 473/00. 1-*n*-Хлорбензил-8-(піридиніл-3')метиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Жмурін Р. В., Беленічев І. Ф., Милосердова Г. В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200610204 ; заявл. 25.09.2006 ; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3. (Дисертант здійснив патентний пошук, синтез сполуки, аналіз біологічних досліджень та підготував опис до патенту).

9. Пат. 32202 Україна, МПК С07D 473/00, С07D 471/00. 1-*n*-Метилбензил-8-*N*-піперазинотеобромін, який виявляє антиоксидантну та проти-запальну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. Б., Самура Б. А., Глущенко М. В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200714094 ; заявл. 14.12.2007 ; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9. (Дисертант здійснив патентний пошук, синтез сполуки, аналіз біологічних досліджень та підготував опис до патенту).

10. Пат. 38873 Україна, МПК С07D 473/00. 8-*N*-(Фурил-2)метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, проти-запальну і антиоксидантну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Крісанова Н. В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200809552 ; заявл. 21.07.2008 ; опубл. 26.01.2009, Бюл. № 2.

(Дисертант здійснив патентний пошук, синтез сполуки, аналіз біологічних досліджень та підготував опис до патенту).

11. Пат. 42146 Україна, МПК C07D 473/00. 8-( $\alpha$ -Метил)-*n*-метоксибензиліденгідразинотеобромін, який виявляє діуретичну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. Б., Самура Б. А., Мартинюк О. О.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200900496 ; заявл. 23.01.2009 ; опубл. 25.06.2009, Бюл. № 12. (Дисертант здійснив патентний пошук, синтез сполуки, аналіз біологічних досліджень та підготував опис до патенту).

12. Синтез и изучение антиоксидантной активности бензилзамещенных ксантина / [Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Л. В. Евсеева, Р. В. Жмурин, А. В. Милосердова, И. Н. Романенко] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. “Сучасні аспекти медицини та фармації – 2006”. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV, т. 1. – С. 249-250. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

13. Пошук біологічно активних сполук серед 1,8-дизаміщених теоброміну / [Д. Г. Иванченко, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва, Р. В. Жмурін, Г. В. Милосердова, І. Ф. Беленічев, Т. А. Шарапова, В. І. Серіков, Б. Б. Самура, І. Б. Самура, І. М. Белай] // Мат. 1-ї міжнар. наук.-практ. конфер. «Наук.-техн. прогрес і оптиміз. технол. процесів створення лік. препаратів», 6-7 квітня 2006 р. – Тернопіль, 2006. – С. 11-12. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

14. Иванченко Д. Г. Пошук нових антиоксидантних сполук серед 8-бензиліденпохідних 1-*n*-хлоробензилтеоброміну / Д. Г. Иванченко, М. І. Романенко, Г. М. Милосердова // Фармац. часопис. – 2007. – № 4. – С. 12-13. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

15. Иванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної дії іліденгідразидів 1-заміщених теобромініл-8-аміноалканових кислот / Д. Г. Иванченко, Р. В. Жмурін, С. В. Павлов // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. “Сучасні аспекти медицини та фармації – 2007”. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XIX, т. 2. – С. 344. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

16. Пошук гіполіпідемічних сполук серед похідних теоброміну / Д. Г. Иванченко, М. І. Романенко, Р. В. Жмурін, О. Б. Макоїд, І. М. Белай, Т. А. Шарапова // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: материалы XXV Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, 19 марта 2008 г. – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – С. 69-70. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

17. Синтетичні дослідження з пошуку біоактивних сполук в ряду 8-гідразинотеобромінів / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк, К. В. Александрова, О. Б. Макоїд // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали Української наук.-практ. конф., 26 лютого 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 61. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

18. Синтез та вивчення діуретичної дії 8-амінозаміщених 1-бензилтеобромінів / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк, В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, Н. П. Рудько // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів: матеріали XXVI наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 12 березня 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 30-31. (Дисертантом проводився аналіз літературних джерел, виконано синтетичну частину дослідження, написання тез).

### АНОТАЦІЯ

**Іванченко Д. Г. "Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну". Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Запорізький державний медичний університет, 2010.

Робота присвячена пошуку нових біологічно активних речовин в ряді 1,8-дизаміщених теоброміну, відбору малотоксичних сполук з прогнозованими видами біологічної дії. Запропоновані препаративні методики синтезу і одержано ряд неописаних раніше в літературі 8-бромо-, аміно-, тіо-, гідразинопхідних 1-R-бензилтеобромінів. Для підтвердження будови синтезованих речовин використані елементний аналіз, спектроскопія ІЧ, ЯМР (включаючи методики COSY, NOESY), мас-спектрометрія. Чистота та індивідуальність сполук підтверджувалась методом тонкошарової хроматографії. Вивчена гостра токсичність, діуретична, анальгетична, протизапальна та антиоксидантна дія, що дало змогу виявити певні закономірності взаємозв'язку "структура – дія" та рекомендувати для подальшого поглибленого дослідження 8-N-(фурил-2')метиламіно-1-n-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну та антиоксидантну дію.

**Ключові слова:** теобромін, 1-R-бензилтеоброміни, аміни, гідразини, синтез, фізико-хімічні властивості, гостра токсичність, діуретична, анальгетична, протизапальна, антиоксидантна дія.

### АННОТАЦИЯ

**Иванченко Д. Г. "Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,8-дизамещенных теобромина". Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Запорожский государственный медицинский университет, 2010.

Работа посвящена поиску новых биологически активных соединений в ряду 1,8-дизамещенных теобромина, отбору малотоксичных соединений с прогнозируемыми видами биологической активности и установлению некоторых закономерностей в ряду "структура – действие".

Взаимодействием 8-бромтеобромина с соответствующими бензил-хлоридами разработан простой лабораторный метод получения неописанных раньше 1-бензил-8-бромтеоброминов.

Впервые изучены реакции 1-бензил-8-бромтеоброминов с первичными и вторичными аминами, что дало возможность предложить методы получения неописанных ранее 8-N-алкил-, диалкил-, циклоалкил-, аралкил-, оксиалкил-, алкоксиалкил-, диалкиламиноэтил-, гетерилалкиламино-теоброминов и их производных.

Взаимодействием 1-бензил-8-бромтеоброминов с S-содержащими нуклеофилами разработаны препаративные методы синтеза неописанных ранее 8-тио- и 8-R-тиозамещенных 1-бензилтеоброминов и изучены их физико-химические свойства. Предложены простые лабораторные методы получения (1-бензилтеобромин-8-ил)тиоалкановых кислот, их водорастворимых солей, гидразидов и илиденгидразидов.

Реакцией 1-R-бензил-8-бромтеоброминов с избытком гидразин гидратом разработаны доступные методы синтеза 1-бензил-8-гидразино-теоброминов, на основе которых были предложены способы получения неописанных в литературе 8-бензилилиденгидразинотеоброминов.

Проведен выборочный фармакологический скрининг синтезированных соединений вследствие чего установлено, что изученные соединения относятся к IV классу токсичности; полученные 8-амино-, тио-, гидразинопроводных 1-R-бензилтеоброминов обладают выразительным диуретическим, анальгетическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Проведен анализ зависимости биологического действия синтезированных соединений от их строения (наличие в положении 8 теобромина аминогруппы, *n*-хлорфенацилметильного или  $\alpha$ -метил-4'-гидроксибензилиденгидразинового остатка обуславливает низкую токсичность; с увеличением углеродной цепи в положении 8 ксантиновой молекулы влияние на мочевыделительную функцию почек ослабляется; наличие бензильных заместителей в положении 1 и сопряженной системы в положении 8 обуславливает усиление антиоксидантных свойств). Установленные закономерности позволили выявить ряд перспективных направлений для дальнейшего поиска новых биологически активных соединений. Для углубленного изучения предложен 8-N-(фурил-2')метиламино-1-*n*-хлорбензилтеобромин, который проявляет диуретическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Для подтверждения строения синтезированных соединений использованы элементный анализ, спектроскопия ИК, ЯМР (включая методики COSY, NOESY), масс-спектрометрия, а индивидуальность веществ доказана методом тонкослойной хроматографии.

**Ключевые слова:** теобромин, 1-бензилтеобромины, амины, гидразины, синтез, физико-химические свойства, острая токсичность, диуретическое, анальгетическое, противовоспалительное, антиоксидантное действие.

#### ANNOTATION

**Ivanchenko D.G. "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted theobromine". Manuscript.**

The thesis for Ph.D. (Pharmacy), speciality 15.00.02 – Pharmaceutical chemistry and Pharmacognosy. Zaporizhzhya State Medical University, 2010.

The thesis comprises the search of new bioactive substances in a range of 1,8-disubstituted theobromine, selection of minor toxic compositions with predictable biological activity. Preparational methods of synthesis are suggested and a series of 8-bromo-, amino-, mercapto-, hydrazinoderivatives 1-R-benzil-theobromines which have never been published. To confirm the structure of synthesized substances elementary analysis, IR-, NMR-spectroscopy (including COSY, NOESY methods) and mass-spectrometry were applied. Their purity and individuality was determined by thin-layer chromatography. Their high toxicity, diuretic, analgesic, anti-inflammatory and antioxidative effects have been explored, permitting detection of certain interaction case of "structure-activity" advising further detailed research of 8-N-(furyl-2)metilamin-1-n-chlorbenzintheobromine which determines diuretic, anti-inflammatory and antioxidative effects.

**Key words:** theobromine, 1-R-benzintheobromine, amins, hydrazins, synthesis, physical and chemical properties, high toxicity, diuretic, analgesic, antiinflammatory, antioxidative effect.







Підписано до друку 12.01.2010. Гарнітура Times New Roman.  
Папір друкарський. Формат 60x90/16. Умовн. друк. арк. 0,9.  
Наклад – 100 прим. Зам. № 8054.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету.  
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.