



УДК: 547.857.4.03/04.057-026.8  
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113253

Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук, К. В. Александрова  
**Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних  
7-бензил-3-метил-8-тіоксантину**

Запорізький державний медичний університет, Україна

Зацікавлення проблемою створення нових ефективних протимікробних засобів серед похідних ксантину не зменшується. Це пов'язано, передусім, зі зростанням резистентності мікроорганізмів до традиційних протимікробних засобів і появою їхніх нових штамів. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів у лікуванні захворювань, що пов'язані з окислювальним стресом.

**Мета роботи** – розробка простих лабораторних методик синтезу неописаних раніше похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину та вивчення їхніх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

**Матеріали та методи.** Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих речовин здійснили за методом дворазових серійних розведень. Для дослідження застосовано стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Як розчинник сполук використовували диметилсульфоксид. Для визначення антиоксидантної активності синтезованих сполук використали метод зі стабільним хромоген-радикалом DPPH.

**Результати.** Нетривале нагрівання вихідного 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину з алкіл-, алкенил-, бензилгалогенідами чи гетерилалкілхлоридами в суміші вода-пропанол-2 у присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду призводить до утворення 8-S-заміщених 7-бензил-3-метилксантину. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук показали, що 8-тіопохідні 7-бензил-3-метилксантину виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 50–100 мкг/мл. Більшість сполук, що одержали, виявляє виразну протигрибкову дію. Встановлено, що синтезовані речовини виявляють слабку антиоксидантну дію.

**Висновки.** Розроблені доступні методики синтезу 8-тіоаміщених 7-бензил-3-метилксантину. Проаналізовані та інтерпретовані спектральні характеристики синтезованих сполук методом спектроскопії ПМР. Вивчено протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну дію сполук, що отримали. Встановили пріоритети для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

**Ключові слова:** ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія, антибактеріальні, протигрибкові засоби, антиоксидантний ефект.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 272–277

**Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 7-бензил-3-метил-8-тиоксантина**

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук, Е. В. Александрова

Интерес к проблеме создания новых эффективных противомикробных средств среди производных ксантина не уменьшается. Это связано, в первую очередь, с ростом резистентности микроорганизмов к традиционным противомикробным средствам и появлением их новых штаммов. В последние годы наблюдается повышенный интерес к терапевтическому использованию антиоксидантов в лечении заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

**Цель работы** – разработка простых лабораторных методик синтеза не описанных ранее производных 7-бензил-3-метил-8-тиоксантина и изучение их физико-химических и биологических свойств.

**Материалы и методы.** Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП (М). Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота – 400 МГц, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС). Изучение антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных веществ проводили по методу двукратных серийных разведений. Для исследования использовались стандартные тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. В качестве растворителя соединений использовали диметилсульфоксид. Для определения антиоксидантной активности синтезированных соединений использован метод со стабильным хромоген-радикалом DPPH.

**Результаты.** Непродолжительное нагревание исходного 7-бензил-3-метил-8-тиоксантина с алкіл-, алкенил-, бензилгалогенідами или гетерилалкілхлоридами в смеси вода-пропанол-2 в присутствии эквімолярного количества натрия гидроксида ведет к образованию 8-S-замещенных 7-бензил-3-метилксантина. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Исследования противомикробного действия синтезированных соединений показали, что 8-тіопроизводные 7-бензил-3-метилксантина проявляют умеренную и слабую активность в концентрациях 50–100 мкг/мл. Большинство полученных соединений показали выраженное противогрибковое действие. Установлено, что синтезированные вещества обладают слабой антиоксидантной активностью.

**Выводы.** Разработаны доступные методики синтеза 8-тіоаміщених 7-бензил-3-метилксантина. Проаналізовані та інтерпретированы спектральные характеристики синтезированных соединений методом спектроскопии ПМР. Изучено противоми-

кробное, противогрибковое и антиоксидантное действие полученных соединений. Установлены приоритеты для дальнейшего поиска биологически активных соединений.

**Ключевые слова:** ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, антибактериальные, противогрибковые средства, антиоксидантный эффект.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 272–277

### Synthesis, physical-chemical and biological properties of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives

*D. H. Ivanchenko, M. I. Romanenko, O. M. Kamyshnyi, N. M. Polishchuk, K. V. Aleksandrova*

**Introduction.** Interest to the problem of creating new effective antimicrobial agents among xanthine derivatives does not decrease. Primarily, this is due to the increasing of microbial resistance to conventional antimicrobial agents and the emergence of their new strains. In recent years interest to the therapeutic use of antioxidants in the treatment of diseases associated with oxidative stress has increased.

**The aim** of this work is to elaborate simple laboratory methods of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives synthesis, unspecified in scientific papers earlier, and to study their physical, chemical and biological properties.

**Materials and methods.** The melting point has been determined with the help of an open capillary method with PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the help of the instrument Elementar Vario L cube, NMR-spectra have been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency of 400 MHz, solvent DMSO, internal standard – TMS). Study of antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds has been performed by two-fold serial dilution method. Standard test strains have been used for the study: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Dimethylsulfoxide was used as the solvent of the compounds.

**Results.** Under short-time heating up of the initial 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine with alkyl, alkenyl, benzyl halides or heteroalkylchlorides in a water-propanol-2 mixture in the presence of an equimolar amount of sodium hydroxide leads to the formation of 8-S-substituted of 7-benzyl-3-methylxanthines. Structure of synthesized compounds was definitely proved by NMR-spectroscopy. We conducted primary screening research of antimicrobial activity of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives, which revealed moderate and weak activity in concentrations 50–100 mcg/ml. Most of the obtained compounds showed a pronounced antifungal effect. It was established that synthesized substances have weak antioxidant activity.

**Conclusions.** Accessible laboratory methods have been elaborated for synthesis of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives. The NMR spectral characteristics of the synthesized compounds have been analyzed and interpreted. Antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of the obtained compounds have been explored. Priorities for further research of biologically active compounds have been outlined.

**Key words:** xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy, antibacterial, antifungal agents, antioxidant effect.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 272–277**

Інтерес до проблеми створення нових ефективних протимікробних засобів серед похідних ксантину не зменшується [1–3]. Це пов'язано, в першу чергу, зі зростанням резистентності мікроорганізмів до традиційних протимікробних засобів (пеніциліни, макроліди, рифампіцини, сульфаніламідні препарати тощо) та появою їхніх нових штамів.

Натепер встановлено, що окислювальний стрес відіграє чималу роль у патогенезі цукрового діабету, ішемічної хвороби, злоякісних новоутворень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона [4,5]. У останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів у лікуванні захворювань, що пов'язані з окислювальним стресом [6], отже робота з пошуку сполук із протимікробною та антиоксидантною активністю є актуальною та перспективною.

#### Мета роботи

Синтез і вивчення протимікробної та антиоксидантної активності нових похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину.

#### Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube,

ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в таблицях 1, 2.

*Синтез 7-бензил-3-метил-8-н-пропілтіоксантину (2).* До розчину 1,44 г (5 ммоль) 8-тіоксантину 1 [7], 0,2 г (5 ммоль) NaOH у суміші 20 мл води та 30 мл пропанолу додають 0,65 мл 1-йодпропану та кип'ятять 30 хв,

**Таблиця 1.** Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–11)

Сполука	T <sub>плавл.</sub> °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	196–197	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	90,9
3	201–202	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	84,8
4	172–173	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	87,7
5	197	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	85,4
6	179–180	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	82,4
7	183–185	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	75,0
8	178–180	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	45,0
9	208–210	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	69,1
10	176–178	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	89,9
11	222–223	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	74,4

**Таблиця 2.** Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-заміщених 7-бензил-3-метилксантину (2–11)

Сполука	δ-scale, ppm					
	N <sup>1</sup> H (с, 1H)	CH <sub>аром</sub>	N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> (с, 2H)	SCH <sub>2</sub>	N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> (с, 3H)	Інші сигнали
2	10,99	7,34–7,17 (м, 5H)	5,34	3,16 (т, 2H)	3,32	1,64 (м, 2H) – CH <sub>2</sub> ; 0,89 (т, 3H) – CH <sub>3</sub>
3	11,03	7,34–7,12 (м, 5H)	5,37	3,79 (м, 1H)	3,32	1,30 (д, 6H) – (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4	11,0	7,33–7,16 (м, 5H)	5,32	3,17 (т, 2H)	3,31	1,60 (м, 2H) – CH <sub>2</sub> ; 1,30 (м, 2H) – CH <sub>2</sub> ; 0,83 (т, 3H) – CH <sub>3</sub>
5	11,03	7,34–7,14 (м, 5H)	5,39	3,84 (д, 2H)	3,32	5,88 (м, 1H) – CH; 5,22 (д, 1H) – CH <sub>2</sub> ; 5,05 (д, 1H) – CH <sub>2</sub>
6	11,02	7,32–7,15 (м, 5H)	5,36	3,84 (с, 2H)	3,32	4,92 (с, 1H) – CH <sub>2</sub> ; 4,78 (с, 1H) – CH <sub>2</sub> ; 1,68 (с, 3H) – CH <sub>3</sub>
7	10,98	7,35–7,17 (м, 5H)	5,38	–	3,31 (м, 5H) + CCH <sub>2</sub>	2,55 (т, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 2,29 (т, 4H) – N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 1,43-1,27 (м, 6H) – (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
8	10,99	7,35–7,18 (м, 5H)	5,37	–	3,30 (м, 5H) + CCH <sub>2</sub>	3,46 (т, 4H) – O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 2,56 (т, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 2,31 (т, 4H) – N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
9	11,06	8,43 (д, 2H); 7,37–7,13 (м, 7H)	5,32	4,43 (с, 2H)	3,35	–
10	11,03	7,40–7,07 (м, 10H)	5,29	4,44 (с, 2H)	3,38	–
11	11,08	7,38–7,12 (м, 7H)	5,34	4,52 (с, 2H)	3,34	–

охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Аналогічно отримують сполуки 3 (кип'ять 2 год, кристалізують із водного 1,4-діоксану), 4 (кип'ять 1 год, кристалізують із водного пропанолу-2), 5 (кип'ять 2 хв, кристалізують із водного діоксану), 6 (кип'ять 10 хв, кристалізують із водного діоксану), 7, 8 (кип'ять 2 хв, кристалізують із водного пропанолу-2), 9–11 (кип'ять 2 хв, кристалізують із водного діоксану).

Вивчали антибактеріальну та протигрибкову активність синтезованих речовин за методом серійних розведень. Для дослідження застосували стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. Усі тест-штами отримані з бак-лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [8]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюлер–Хінтона об'ємом 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної завісі (106 КУО/мл).

Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково здійснили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик. Як еталони порівняння використовували ампіцилін і ністатин. Результати вивчення протимікробної активності наведені в таблиці 3.

Для визначення антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук використали метод зі стабільним хромоген-радикалом DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) [9,10]. До 2 мл розчину досліджуваної сполуки в ДМСО (2 мкМ) додавали 2 мл 0,004 % розчину DPPH у метанолі

**Таблиця 3.** Антибактеріальна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	МІК, мкг/мл			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2	100	100	100	50
3	100	100	100	100
4	100	100	50	50
5	100	100	50	50
6	100	100	100	50
7	100	50	50	12,5
8	100	100	50	25
9	100	100	50	12,5
10	100	100	100	50
11	100	100	50	25
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

**Таблиця 4.** Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполука	АОА, %		
	C = 10 <sup>-3</sup> моль/л	C = 10 <sup>-5</sup> моль/л	C = 10 <sup>-7</sup> моль/л
2	1,65	-0,66	-0,33
3	33,54	1,41	-0,19
4	-1,08	1,24	-0,19
5	0,77	1,74	-0,04
6	9,98	3,35	5,03
7	-0,38	-0,21	-2,93
8	0,92	1,14	-1,80
9	6,93	-0,57	1,18
10	4,40	-2,99	-3,38
11	0,91	-0,01	-0,77
Аскорбінова кислота	92,11	47,08	0,95

p < 0.01.

та ретельно перемішували. Після 30-хвилинної інкубації при 20 °С спектрофотометрично (на приладі Ulab 131UV) визначали вміст нерадикальних форм DPPH при 517 нм. Відсоток інгібування вільного радикала DPPH розраховували за формулою:

$$I\% = \frac{A_{\text{контроль}} - A_{\text{дослід}}}{A_{\text{контроль}}} \times 100\%,$$

де  $A_{\text{контроль}}$  – оптична густина контрольного розчину (2 мл 0,004 % розчину DPPH у метанолі та 2 мл ДМСО);

$A_{\text{дослід}}$  – оптична густина досліджуваного розчину.

Як еталон порівняння використовували аскорбінову кислоту.

Результати вивчення АОА отриманих речовин наведені в таблиці 4.

### Результати та їх обговорення

Тіоксантин 1 отримали реакцією 7-бензил-8-бромо-3-метилксантину з натрій нонасульфідом у диметилформаміді (ДМФА) за методом [6]. Наявність тіогрупи в положенні 8 молекули ксантину дала можливість вивчити реакції вихідного тіоксантину 1 із різноманітними електрофільними реагентами. Як показано на схемі (рис. 1), нетривале нагрівання вихідного 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину 1 з алкіл-, алкеніл-, бензилгалогенідами чи гетерилалкілхлоридами у суміші вода-пропанол-2 в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду призводить до утворення 8-S-заміщених 7-бензил-3-ме-

тилксантину (2–11), будову яких доведено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. У спектрах ПМР синтезованих сполук 2–11 у доволі вузькому інтервалі фіксуються синглети N<sup>1</sup>H-груп (11,08–10,98 м. ч.), протони метиленових груп у положенні 7 резонують в області 5,39–5,29 м. ч. у вигляді двопротонного синглету. Протони N<sup>3</sup>-метильної групи у спектрі утворюють інтенсивний синглет у межах 3,38–3,31 м. ч. (3H), що однозначно доводить будову замісників у атомів нітрогену ксантинового ядра. Наявність замісників, що зв'язані з атомом Сульфуру в положенні 8 молекули, підтверджують сигнали відповідної форми, інтенсивності та розташування (табл. 2). Так, наприклад, у S-пропілзаміщеного 2 протони метиленової групи, зв'язаної з атомом Сульфуру, резонують у вигляді класичного триплета при 3,16 м. ч., а протони метиленової групи, зв'язаної з атомом карбону, утворюють чіткий секстет у сильному полі при 1,64 м. ч. Протони кінцевої метильної групи реєструються в найсильнішому полі у вигляді триплета при 0,89 м. ч. (3H).

Отримані сполуки 2–11 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в гарячих етанолі, пропанолі-1, пропанолі-2, діоксані, ДМФА, ДМСО.

Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук щодо вказаних вище штамів показали, що 8-тіопохідні 7-бензил-3-метилксантину виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 50–100 мкг/мл (табл. 3). 7-бензил-3-метил-8-(піперидин-1-ілетил)тіоксантин (7) за показником протимікробної дії (щодо *S. aureus*) на-

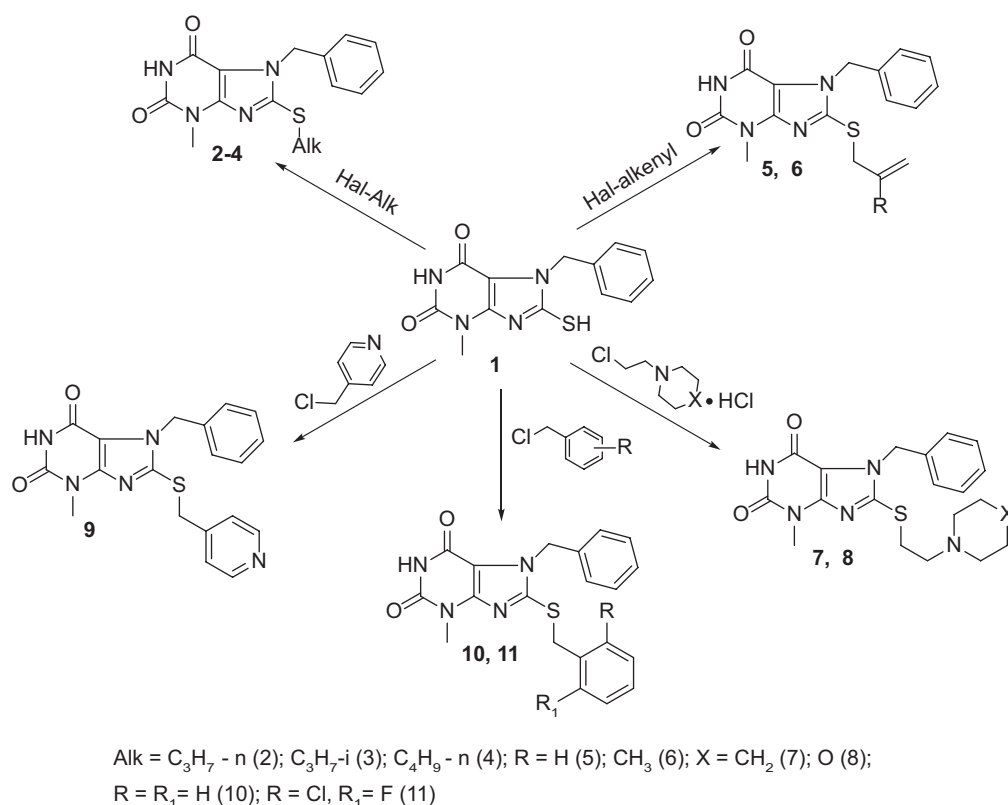


Рис. 1. Схема синтезу похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину.

ближається до ампіциліну. Аналізуючи вплив тіоксантинів 2–4 на *P. Aeruginosa*, можна сказати, що подовження карбонового ланцюга, який зв'язаний з атомом Сульфору, призводить до посилення протимікробних властивостей. Уведення нерозгалуженого тіоалкенільного замісника (5), гетероциклічних (7–9) та галогенвмісних ароматичних (11) систем у положення 8 ксантинової молекули також призводить до посилення антибактеріальних властивостей щодо синьогнійної палички. Більшість синтезованих сполук виявляє виразну протигрибкову дію. Слід відзначити, що подовження карбонового ланцюга замісника (2, 4) у положенні 8 ксантинового ядра не впливає на показники антифунгіцидної активності. Розгалуження насиченого аліфатичного бічного радикала (3) призводить до зниження показника протигрибкової активності. Введення піперидинового залишка (7) призводить до чималого посилення антифунгіцидної дії, і за цим показником 7-бензил-3-метил-8-(піперидин-1-ілетил)тіоксантин активніший за ністатин у 4 рази. Порівнюючи вплив піперидинового фрагмента (7) із морфоліновим (8) на *C. albicans*, спостерігали зниження вдвічі протигрибкової дії з боку 7-бен-

зил-3-метил-8-морфоліноетилтіоксантину. Відзначимо, що введення 4-піридинметильного замісника (9) також призводить до посилення антифунгіцидної активності, й за цим показником 7-бензил-3-метил-8-(піридин-4-іл-метил)тіоксантин, як і сполука 7, активніший за ністатин у 4 рази.

Аналіз даних (табл. 4) показав, що синтезовані сполуки виявляють слабку антиоксидантну дію. Найактивнішим за цим показником виявився 7-бензил-8-і-пропілтіо-3-метилксантин (3), активність якого нижча за еталон порівняння на 58,57 %.

## Висновки

1. Розроблено доступні методики синтезу 8-тіозаміщених 7-бензил-3-метилксантину.
2. Проаналізовано та інтерпретовано спектральні характеристики синтезованих сполук методом спектроскопії ПМР.
3. Вивчено протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну дію отриманих сполук.
4. Встановлено пріоритети для дальшого пошуку біологічно активних сполук.

## Список літератури

- [1] Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A.M. Hayallah, W.A. Elgaher, O.I. Salem, A.A.M.A. Alim // Arch. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 34. – №1. – P. 3–21.
- [2] Hayallah A.M. Design and synthesis of new 8-anilide theophylline derivatives as bronchodilators and antibacterial agents / A.M. Hayallah, A.A. Talhouni, A.A.M.A. Alim // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 35. – №8. – P. 1355–1368.
- [3] Вивчення протимікробних та протигрибкових властивостей 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів / К.В. Александрова, С.К. Михальченко, С.В. Левіч // Медичний форум. – 2017 – №10(10). – С. 9–12.
- [4] Yoshikawa T. What is oxidative stress? / T. Yoshikawa, Y. Naito // Japan Medical Association Journal. – 2002. – Vol. 45. – №7. – P. 271–276.
- [5] Oxidative stress in Parkinson's disease / S. Nikam, P. Nikam, S. Ahaley, A. Sontakke // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – Vol. 24. – №1. – P. 98–101.
- [6] Carocho M. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives / M. Carocho, I.C.F.R. Ferreira // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – Vol. 51. – P. 15–25.
- [7] Синтез 7-алкил-8-тіоксантинов / Н.И. Романенко, И.В. Федуллова, Н.И. Пономаренко и др. // Украинский химический журнал. – 1989. – Т. 55. – №6. – С. 650–653.
- [8] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Грищенко, В.П. Ширококов та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
- [9] Molyneux Ph. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / Ph. Molyneux // Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 26. – №2. – P. 212–219.
- [10] Al-Omair M.A. Synthesis of novel triazoles, tetrazine, thiadiazoles and their biological activities / M.A. Al-Omair, A.R. Sayed, M.M. Youssef // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – №2. – P. 2591–2610.

## References

- [1] Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & Alim, A. A. M. A. (2011). Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Arch. Pharm. Res.*, 34(1), 3–21. doi: 10.1007/s12272-011-0101-8.
- [2] Hayallah, A. M., Talhouni, A. A., & Alim, A. A. M. A. (2012). Design and synthesis of new 8-anilide theophylline derivatives as bronchodilators and antibacterial agents. *Arch. Pharm. Res.*, 35(8), 1355–1368. doi: 10.1007/s12272-012-0805-4.
- [3] Aleksandrova, K. V., Mykhalchenko, Ye. K., & Levich, S. V. (2017). Vyvchennia protymikrobnih ta protyhyrbkovykh vlastyvostei 7-zamishchenykh 3-benzyl-8-propilksantyniv [The study of antimicrobial and antifungal properties of 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthine]. *Medychnyi forum*, 10(10), 9–12. [in Ukrainian].
- [4] Yoshikawa, T., & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? *Japan Medical Association J.*, 45(7), 271–276.
- [5] Nikam, S., Nikam, P., Ahaley, S., & Sontakke, A. (2009) Oxidative stress in Parkinson's disease. *Indian J. of Clinical Biochemistry*, 24(1), 98–101.
- [6] Carocho, M., & Ferreira, I. C.F.R. (2013), A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15–25. doi: 10.1016/j.fct.2012.09.021.
- [7] Romanenko, N. I., Fedulova, I. V., Ponomarenko, N. I., Gnатов, N. I., Klyuev, N. A., Priymenko, B. A., et al. (1989). Sintez 7-alkil-8-tioksantinov [Synthesis of 7-alkyl-8-thioxanthines]. *Ukr. Chem. J.*, 55(6), 650–653. [in Russian].
- [8] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnikh likarskykh zasobiv* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines: method. recommendations]. Kyiv [in Ukrainian].

- [9] Molyneux, Ph. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, 26(2), 212–219.
- [10] Al-Omair, M. A., Sayed, A. R., & Youssef, M. M. (2015). Synthesis of novel triazoles, tetrazine, thiadiazoles and their biological activities. *Molecules*, 20(2), 2591–2610. doi: 10.3390/molecules20022591.
- 

**Відомості про авторів:**

Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Камышный О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Камышный А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Information about authors:**

Ivanchenko D. H., Ph.D., Associate Professor, Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Romanenko M. I., Dr.hab., Professor, Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Kamyshnyi O. M., Dr.hab., Professor, Head of Microbiology, Virology and Immunology Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Polishchuk N. M., Ph.D., Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**E-mail:** ivanchenko230181@gmail.com

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 25.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.09.2017