



УДК: 547.857.4.03/04.057

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113546

М. І. Романенко, О. П. Долгих, Д. Г. Іванченко, К. В. Александрова

Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 7-етилксантину

Запорізький державний медичний університет, Україна

Відомо, що 8-амінозаміщені N-метильованих ксантинів є антагоністами діпептидилпептидази 4, лігандами серотонінових рецепторів і виявляють різноманітну біологічну дію. Раніше було встановлено, що 7-алкіл-8-піперазиноксантини виявляють діуретичну, депримувальну, знеболювальну дію. Деякі амінопохідні 7-етилксантину є перспективними антиоксидантами, а 8-аміно-7-етил-3-метилксантин виявляє виразну гіпоглікемічну дію.

Мета роботи – створення нових похідних 7-етилксантину – перспективних біоактивних сполук і вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей як основи для дальшої структурної модифікації їхньої молекули.

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).

Результати. Встановили, що нагрівання вихідного бромксантину з надлишком первинних амінів у суміші води та діоксану призводить до утворення відповідних 8-амінозаміщених 7-етил-3-метилксантину. Реакції 8-бromo-7-етил-3-метилксантину та 8-бromo-7-етилтеофіліну з більш нуклеофільними N-заміщеними піперазину перебігають у таких же умовах, але потребують значно менше часу та реалізуються утворенням відповідних 8-N-піперазиноксантинів. Зважаючи на амфотерні властивості імідазолу, отримати 7-етил-8-(імідазоліл-1)-3-метилксантин вдалося при проведенні реакції в диметилформаміді у присутності еквімолярної кількості NaHCO_3 . 8-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидил-1)-7-етил-3-метилксантин і 8-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидил-1)-7-етилтеофілін отримані нагріванням еквімолярних кількостей вихідних бромксантинів, 4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидину та NaHCO_3 .

Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, розчинні в гарячих спиртах, діоксані, ДМФА. 8-N,N-діетиламіно-7-етил-3-метилксантин та 7-етил-8-(імідазоліл-1)-3-метилксантин добре розчинні в розведених розчинах кислот, що можна використати для отримання нових біоактивних солей з органічними та неорганічними кислотами. Наявність вільної N^1H -групи дає можливість синтезу нових 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину шляхом введення різноманітних електрофільних реагентів у положення 1 урацілової частини молекули.

Висновки. Розроблені прості у виконанні методи синтезу 8-аміно-7-етилксантинів. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, що однозначно підтверджує їхню будову. Показана перспектива синтезованих речовин для подальшої модифікації їхньої структури.

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 283–287

Синтез и физико-химические свойства производных 7-этилксантина

Н. И. Романенко, О. П. Долгих, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова

Известно, что 8-аминозамещенные N-метилированные ксантины являются антагонистами дипептидилпептидазы 4, лигандами серотониновых рецепторов и проявляют разнообразное биологическое действие. Ранее было установлено, что 7-алкил-8-пи- перазиноксантины проявляют диуретическое, депримирующее, обезболивающее действие. Некоторые аминопроизводные 7-этилксантина являются перспективными антиоксидантами, а 8-амино-7-этил-3-метилксантин проявляет выраженное гипогликемическое действие.

Цель работы – создание новых производных 7-этилксантина – перспективных биоактивных соединений и изучение их физико-химических свойств в качестве основы для дальнейшей структурной модификации их молекулы.

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).

Результаты. Установлено, что нагревание исходного бромксантина с избытком первичных аминов в смеси воды и диоксана ведет к образованию соответствующих 8-аминозамещенных 7-этил-3-метилксантина. Реакции 8-бром-3-метил-7-этилксантина и 8-бром-7-этилтеофиллина с более нуклеофильными N-замещенными пиперазина протекают в таких же условиях, но требуют меньше времени и реализуются образованием соответствующих 8-N-пиперазиноксантинов. Учитывая амфотерные свойства имидазола, получить 7-этил-8-(имидазолил-1)-7-этил-3-метилксантин удалось при проведении реакции в диметилформамиде в присутствии эквивалентного количества NaHCO_3 . 8-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидил-1)-7-етил-3-метилксантин и 8-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидил-1)-7-етилтеофілін получені нагріванням еквімолярних кількостей вихідних бромксантинов, 4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидина та NaHCO_3 .

Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Синтезированные соединения – белые кристаллические вещества, растворимые в горячих спиртах, диоксане, ДМФА. 8-N,N-диетиламино-7-этил-8-(имидазолил-1)-3-метилксантин хорошо растворим в разведенных растворах кислот, что можно использовать для получения новых биоактивных солей с органическими и неорганическими кислотами. Наличие свободной N^1H -групы позволяет синтезировать новые 1,3,7,8-тетразамещенные ксантина путем введения разнообразных электрофильных реагентов в положение 1 урациловой части молекулы.

Выводы. Разработаны простые в исполнении методики синтеза 8-амино-7-этилксантинов. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных соединений, которое однозначно подтверждает их строение. Показана перспектива синтезированных соединений для дальнейшей модификации их структуры.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 283–287

Synthesis, physical and chemical properties of 7-methylxanthine derivatives

V. S. Romanenko, O. P. Dolhikh, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova

It is known that 8-aminosubstituted N-methylated xanthines are dipeptidyl peptidase-4 antagonists, ligands for 5-hydroxytryptamine receptors and exert diverse biological effects. Previously, it was found that the 7-alkyl-8-piperazinoxanthines exhibit diuretic, depremic, analgesic effect. Some amino derivatives of 7-methylxanthine are promising antioxidants and 8-amino-7-ethyl-3-methylxanthine detects a distinct hypoglycemic effect.

The aim of this work is to provide new derivatives of 7-methylxanthine – promising bioactive compounds and to study their physical and chemical properties as a basis for further structural modification of the molecule.

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).

Results. It is established that the heating the source of bromxantine with an excess of primary amines in a mixture of water and dioxane leads to the formation of the corresponding 8-aminosubstituted 7-ethyl-3-methylxanthine. The reaction of 8-bromo-7-ethyl-3-methylxanthine and 8-bromo-7-ethyltheophylline with the more nucleophilic N-substituted piperazine is performed in the same conditions, but requires much less time and is accompanied by the formation of the corresponding 8-N-piperazinxanthines. Taking into account the amphoteric properties of imidazole it was possible to obtain 7-ethyl-8-(imidazol-1)-3-methylxanthine through the reaction in dimethylformamide in the presence of equimolar amount of NaHCO₃. 8-(4-tret-butoxycarbonylamino piperidiny-1)-7-ethyl-3-methylxanthine and 8-(4-tret-butoxycarbonylamino piperidine) and NaHCO₃. The structure of the synthesized compounds is unambiguously proved by the method of NMR spectroscopy. The synthesized compounds are white crystalline substances soluble in hot alcohols, dioxane, DMF. The fact that 8-N,N-diethylamino-7-ethyl-3-methylxanthine and 7-ethyl-8-(imidazol-1)-3-methylxanthine are well soluble in diluted acid solutions, can be used to obtain new bioactive salts with organic and inorganic acids. The presence of free N¹H group enables the synthesis of new 1,3,7,8-tetrasubstituted of xanthine by the introduction of a variety of electrophilic reagents into the position of 1 uracil part of the molecule.

Conclusions. Simply implemented methods for the synthesis of 8-amino-7-methylxanthine are developed. NMR-spectroscopic study of the obtained compounds, which clearly confirms their structure, is conducted. The prospective of the synthesized compounds for subsequent modification of their structure is demonstrated.

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 283–287

Відомо, що 8-амінозаміщені N-метильованих ксантинів є антагоністами діпептидилпептидази 4, лігандами серотонінових рецепторів і виявляють різноманітну біологічну дію [1–5]. Раніше встановлено, що 7-алкіл-8-піперазиноксантини виявляють діуретичну, депримувальну, знеболювальну дію [6]. Деякі аміноподібні 7-етилксантину є перспективними антиоксидантами [7], а 8-аміно-7-етил-3-метилксантин виявляє виразну гіпоглікемічну дію [8].

Мета роботи

Створення нових похідних 7-етилксантину – перспективних біоактивних сполук і вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей як основи для дальшої структурної модифікації їхньої молекули.

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.

Вихідні 8-бромо-7-етил-3-метилксантин (1) і 8-бромо-7-етилтеофілін (2) були отримані за методами [9,10] відповідно.

Синтез 8-N,N-діетиламіно-7-етил-3-метилксантину (3). Суміш 2,73 г (0,01 моль) бромоксантину 1, 3,48 г (0,03 моль) N,N-діетиламіноетиламіну, 20 мл води, 20 мл діоксану кип'ятять 8 годин, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та очищують методом переосадження.

Аналогічно отримують 7-етил-3-метил-8-(тетрагідрофурил-2)-метиламіноксантин (4) (кристалізують із водного пропанолу-2 (1:1)), 7-етил-3-метил-8-(4-феніліпіперазино)ксантин (8) (кип'ятять 3 год, кристалізують із водного діоксану (1:1)), піперазиноксантин 9 (кристалізують із водного діоксану (1:1)) та 10 (кристалізують із водного пропанолу-2 (1:1)).

Синтез 7-етил-8-(імідазолі-1)-3-метилксантину (5). Суміш 2,73 г (0,01 моль) бромоксантину 1, 1,36 г (0,02 моль) імідазолу, 1,68 г (0,02 моль) NaHCO₃ та 30 мл диме-

тилформаміду кип'ять 2 години, фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 100 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану (1:1).

Синтез 8-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидил-1)-7-етил-3-метилксантину (6). Розчин 2,73 г (0,01 моль) бромксантину 1, 2,0 г (0,01 моль) 4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидину, 0,84 г (0,01 моль) NaHCO_3 у суміші 20 мл води та 20 мл діоксану кип'ять 3 години, фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 100 мл води, через 48 годин осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного пропанолу-2 (1:1).

Аналогічно отримують 8-піперидиноксантин 7.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що нагрівання бромксантину 1 із надлишком первинних амінів у суміші води та діоксану призводить до утворення відповідних 8-амінозаміщених 7-етил-3-метилксантину 3 та 4 (рис. 1). Реакції бромксантинів 1, 2 з більш нуклеофільними N-заміщеними піперазину перебігають у таких самих умовах, але потребують значно менше часу (3 години) та реалізуються утворенням відповідних 8-N-піперазиноксантинів 8–10. Зважаючи на амфотерні властивості імідазолу, отримати 7-етил-8-(імідазоліл-1)-3-метилксантин (5) вдалося при проведенні реакції в диметилформаміді (ДМФА) в присутності еквімолярної кількості NaHCO_3 . Піперидиноксантини 6, 7 отримані нагріванням еквімолярних кількостей вихідних бромксантинів 1, 2, 4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидину та NaHCO_3 .

Будову всіх синтезованих сполук однозначно підтвер-

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (3–10)

Сполука	$T_{\text{плавл}}, ^\circ\text{C}$	Емпірична формула	Вихід, %
3	240–241	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	42,2
4	258–260	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	34,1
5	>300	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$	38,5
6	205–206	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$	43,4
7	173–175	$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$	61,6
8	227–229	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$	76,3
9	214–216	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$	50,3
10	146–147	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$	51,0

джують дані елементного аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 2). У спектрі ПМР 8-діетиламіноетиламіноксантину 3 чітко фіксуються два синглети при 10,51 м. ч. (1H) і 3,23 м. ч. (3H), які характеризують резонансне поглинання N_1H та N_3CH_3 груп відповідно до урацілової частини молекули. Наявність етильного залишка в положенні 7 імідазольного ядра доводять кватер при 3,94 м. ч. (2H) і триплет при 1,13 м. ч. (3H). Протон NH-групи в положенні 8 реєструється у вигляді триплета при 6,86 м. ч. (1H), а протони метиленової групи, що зв'язана з NH-групою, утворюють кватер при 3,30 м. ч. (2H). Протони метиленових груп, що зв'язані з третинним атомом нітрогену, фіксуються у вигляді триплета при 2,52 м. ч. (2H) і 2,44 м. ч. (4H). У найсильнішому полі реєструється інтенсивний мультиплет (0,97 м. ч., 6H), зумовлений резонансом протонів двох метильних груп, що повністю доводить будову замісника в положенні 8.

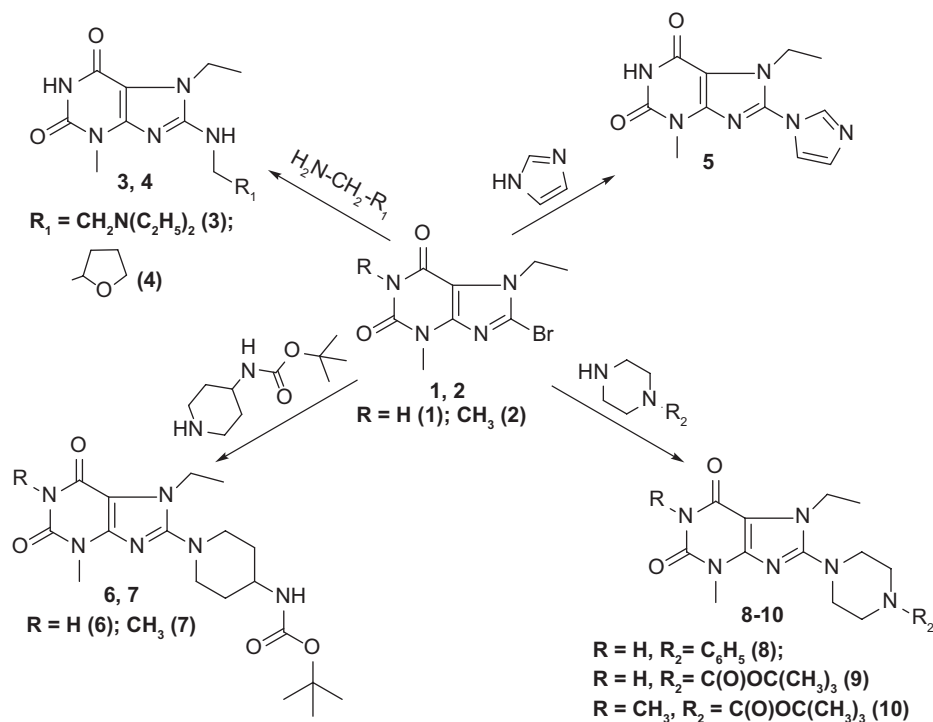


Рис. 1. Схема синтезу похідних 7-етилксантину.

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

Сполука	δ-шкала, м. ч.					
	N ¹ H (с, 1H)	C ⁸ NH (т, 1H)	N ⁷ CH ₂ (кв, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	CCH ₃	Інші сигнали
3	10,51	6,86	3,97	3,23	1,13 (т, 3H); 0,97 (м, 6H)	3,30 (кв, 2H) – CH ₂ NH; 2,52 (т, 2H) – NCH ₂ ; 2,44 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
4	10,53	7,07	3,98	3,23	1,12 (т, 3H)	3,74 (м, 1H); 3,58 (м, 1H) – CH ₂ NH; 3,30 (м, 3H) – OCH, OCH ₂ ; 1,75 (м, 2H); 1,44 (м, 2H) – CH ₂ -β
5	11,33	–	4,11	3,29	1,24 (т, 3H)	8,17 (с, 1H); 7,67 (с, 1H); 7,19 (с, 1H) – CH _{імдазол}
6	10,83	–	3,97	3,23	1,33 (с, 9H); 1,23 (т, 3H)	6,88 (д, 1H) – NH; 3,39 (м, 3H) – NCH, NCH ₂ ; 2,92 (т, 2H) – NCH ₂ ; 1,78 (м, 2H); 1,48 (м, 2H) – C(CH ₂) ₂
7	–	–	3,95	3,30; 3,12	1,33 (с, 9H); 1,27 (т, 3H)	6,87 (д, 1H) – NH; 3,39 (м, 3H) – NCH, NCH ₂ ; 2,93 (т, 2H) – NCH ₂ ; 1,78 (м, 2H); 1,49 (м, 2H) – C(CH ₂) ₂
8	10,88	–	4,03	3,29	1,32 (т, 3H)	7,20 (т, 2H), 6,94 (д, 2H), 6,78 (т, 1H) – CH _{аром.} ; 3,25 (м, 8H) – N(CH ₂) ₄
9	10,78	–	4,03	3,25	1,38 (с, 9H); 1,29 (т, 3H)	3,45 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 3,12 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
10	–	–	4,04	3,34; 3,15	1,37 (с, 9H); 1,27 (т, 3H)	3,40 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 3,12 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂

У ПМР-спектрах інших аміноксантинів 4–10 реєструються характерні сигнали протонів відповідної форми, інтенсивності та місцеположення.

Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, розчинні в гарячих спиртах, діоксані, ДМФА. Сполуки 3, 5 добре розчинні в розведених розчинах кислот, що можна використати для отримання нових біоактивних солей з органічними та неорганічними кислотами.

Наявність вільної N¹H-групи дає можливість синтезу нових 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину шляхом введення

різноманітних електрофільних реагентів у положення 1 урацилової частини молекули.

Висновки

1. Розроблені прості у виконанні методики синтезу 8-аміно-7-етилксантинів.
2. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, що однозначно підтверджує їхню будову.
3. Показана перспектива синтезованих речовин для дальшої модифікації їхньої структури.

Список літератури

- [1] Синтез і антиагрегантна активність 8-амінозаміщених 1-алкіл-3-метил-7-(тиетаніл-3)ксантинов / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллін, А.А. Спасов і др. // Хіміко-фармацевтичний журнал. – 2009. – Т. 43. – №12. – С. 7–9.
- [2] Integrated synthesis and tasting of substituted xanthine based DPP4 inhibitors: application to drug discovery / W. Czechtizky, J. Dedio, B. Desai et al. // ACS Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 4. – №8. – P. 768–772.
- [3] Structure-cardiovascular activity relationships in a group of new 8-alkylamino-1,3-dimethyl-7-(2-hydroxy-3-aminopropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones / G. Chłoń-Rzepa, P. Zmudzki, M. Pawłowski, et al. // Pharmacol. Rep. – 2011. – Vol. 63. – №2. – P. 476–486.
- [4] Synthesis, structural and spectral analysis of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine with antiproliferative activity / M. Georgieva, J. Mitkov, G. Momckov et al. // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3. – №7. – P. 60–83.
- [5] Structure-5-HT receptor affinity relationship in a new group of 7-aryl-piperazinylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-dione / P. Zmudzki, G. Chłoń-Rzepa, A.J. Bojarski et al. // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2015. – Vol. 348. – №4. – P. 229–241.
- [6] Синтез і біологічна активність производних 3-метил-8-пиперазиноксантина / Н.І. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура і др. // Запорозький медичний журнал. – 2004. – Т. 2. – №1. – С. 16–19.
- [7] Романенко М.І. Синтез та вивчення антиоксидантної активності 8-амінозаміщених 7-етил-3-метилксантину / М.І. Романенко, Г.В. Милосердова, Б.О. Прийменко // Запорозький медичний журнал. – 2008. – №1(46). – С. 118–121.
- [8] Патент № 32798 Україна, МПК C07D 473/00. 8-Аміно-7-етил-3-метилксантин, який виявляє гіпоглікемічну дію / М.І. Романенко, І.Ф. Беленічев, Г.В. Милосердова, Р.В. Жмурін – №u200801728; заявл. 11.02.08; опубл. 26.05.08 // Бюлетень. – №10.
- [9] Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.І. Романенко, С.Н. Гармаш і др. // Украинский химический журнал. – 1985. – Т. 51. – №6. – С. 660–663.
- [10] Eckstein M. Über die oxidative Bromierung von Methylxanthinen / M. Eckstein, M. Gorgzyca, A. Zejc // Asta pharm. Jugoslav. – 1972. – Vol. 22. – №4. – P. 133–136.

References

- [1] Shabalina, Yu. V., Khaliullin, F. A., Spasov, A. A., Naumenko, L. V., & Sysoeva, V. A. (2009). Sintez i antiagregantnaia aktivnost' 8-aminozameshchennykh 1-alkil-3-metil-7-(ti-etanil-3)ksantinov [Synthesis and antiaggregant activity of 8-aminosubstituted 1-alkyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthines]. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 43(12), 7–9. [in Russian].
- [2] Czechtizky, W., Dedio, J., Desai, B., Dixon, K., Farrant, E., Feng, Q., et al. (2013). Integrated synthesis and tasting of substituted xanthine based DPP4 inhibitors: application to drug discovery. *Med. Chem. Lett.*, 4(8), 768–772. doi: 10.1021/ml400171b.

- [3] Chłoń-Rzepa, G., Zmudzki, P., Pawłowski, M., Zygmunt, M., & Filipek, B. (2011). Structure-cardiovascular activity relationships in a group of new 8-alkylamino-1,3-dimethyl-7-(2-hydroxy-3-aminopropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones. *Pharmacol. Rep.*, 63(2), 476–486. doi: 10.1016/S1734-1140(11)70514-X.
- [4] Georgieva, M., Mitkov, J., Momkov, G., Zlatkov, B., Peikov, P., & Zlatkov, A. (2014). Synthesis, structural and spectral analysis of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine with antiproliferative activity. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(7), 60–83.
- [5] Żmudzki, P., Chłoń-Rzepa, G., Bojarski, A. J., Zygmunt, M., Kazek, G., Mordyl, B., & Pawłowski, M. (2015). Structure-5-HT receptor affinity relationship in a new group of 7-arylpi-perazynylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-dione. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 348(4), 229–241. doi: 10.1002/ardp.201400392.
- [6] Romanenko, N. I., Priymenko, B. A., Samura, B. A., Serikov, V. I., Shkoda, A. S., & Romanenko, A. N. (2004). Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh 3-metil-8-piperazinoksantina [Synthesis and biological activity of 3-methyl-8-piperazinoxanthine derivatives]. *Zaporozhye medical journal*, 2(1), 16–19. [in Russian].
- [7] Romanenko, M. I., Miloserdova, H. V., & Priymenko, B. O. (2008). Syntez ta vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti 8-aminozamishchenykh 7-etyl-3-metylksantynu [Synthesis and studying antioxidative actions of 8-aminosubstituted 7-ethyl-3-methylxanthine]. *Zaporozhye medical journal*, 1(46), 118–121. [in Ukrainian].
- [8] Romanenko, M. I., Belenichev, I. F., Myloserdova, H. V., & Zhmurin, R. V. (patentee) (2008). Patent № 32798 Ukraina, MPK C07D 473/00. 8-Amino-7-etyl-3-metylksantyn, yakyi vyivliaie hipohlikemichnu diuu [8-Amino-7-ethyl-3-methylxanthine having hypoglycemic activity]. *Biuletyn*, 10 [in Ukrainian].
- [9] Priymenko, B. O., Romanenko, N. I., Garmash, S. N., Klyuev, N. A., Fedulova, I. V., Gnatov, N. I., & Koval' N. V. (1985). Poluchenie 3-metil-8-bromksantina i ego alkilirovanie [Preparation of 3-methyl-8-bromoxanthine and its alkylation]. *Ukrainskij himicheskij zhurnal*, 51(6), 660–663. [in Russian].
- [10] Eckstein, M., Gorgzyca, M., Zejc, A. (1972) Uber die oxidative Bromierung von Methylxanthinen. *Asta pharm. Jugoslav.*, 22(4), 133–136.

Відомості про авторів:

Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Долгих О. П., аспірант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Іванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, 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:

Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Долгих О. П., аспирант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. биологической химии, 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:

Romanenko M. I., Dr.hab., Professor, Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Dolhikh O. P., Aspirant, Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Ivanchenko D. H., Ph.D., Associate Professor, Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: romanenkozsmu@gmail.com

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 17.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 21.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2017