



Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних гідразиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення ряду лікарських засобів (нігексин, сплантин, теокор тощо), які успішно застосовують донині. Робота з пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину не припиняється. Раніше встановили, що тіопохідні ксантину виявляють антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, протипухлинну, протимікробну, протизапальну, анагетичну активності.

Мета роботи – розроблення простих препаративних методик синтезу неописаних раніше похідних 7-етил-3-метилксантину як основи для створення оригінальних лікарських засобів протимікробної та протигрибкової дії.

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). Антибактеріальну та протигрибкову активність синтезованих речовин вивчили за методом двократних 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. Як розчинник сполук використовували диметилсульфоксид.

Результати. Нетривале нагрівання 3-метил-7-етил-8-тіоксантину з метилхлорацетатом у водно-спиртовому розчині натрій гідроксиду призводить до утворення відповідного естеру. Гідразинолізом метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-тіо)ацетату отримали 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетгидразид, реакцією якого з ароматичними альдегідами синтезовані відповідні бензиліденгідразиди 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук показали, що 8-тіопохідні 7-етил-3-метилксантину виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 50–100 мкг/мл. 2-Метокси-5-бромобензиліденгідразид виявляє виразну протигрибкову дію.

Висновки. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних у фаховій літературі бензиліденгідразидів 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти. За допомогою даних спектроскопії ПМР доведена будова синтезованих сполук та їхня наявність у вигляді суміші Е- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1. Вивчена протимікробна, протигрибкова дії цих сполук. Встановлені пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук.

Синтез, физико-химические и биологические свойства производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты

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

Широкий спектр биологической активности природных ксантинов стимулировал поиск биологически активных соединений среди их синтетических аналогов, что привело к созданию ряда лекарственных средств (нигексин, сплантин, теокор и др.), которые успешно применяют до настоящего времени. Работа по поиску новых биологически активных соединений среди производных ксантина не останавливается. Установлено, что тиопроизводные ксантина проявляют антиоксидантную, диуретическую, гипогликемическую, противоопухолевую, противомикробную, противовоспалительную, анальгетическую активности.

Цель работы – разработка простых препаративных методик синтеза неописанных ранее производных 3-метил-7-этил-ксантина как основы для создания оригинальных лекарственных средств противомикробного и противогрибкового действия.

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 использовали 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.

Результаты. Кратковременное нагревание 3-метил-7-этил-8-тиоксантина с метилхлорацетатом в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия ведет к образованию соответствующего эфира. Гидразинолизом метил(3-метил-7-этилксантинил-8-тіо)ацетата

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144586>

УДК: 547.857.4.057.03/04:615.28
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144586

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 264–269

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

E-mail: ivanchenko230181@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.07.2018 // Після доопрацювання: 30.08.2018 // Прийнято до друку: 03.09.2018

получен 3-метил-7-етилксантинил-8-тіоацетгидразид, реакцією якого з ароматическими альдегідами синтезовані відповідні бензиденгидразиди 3-метил-7-етил-ксантинил-8-тіооцтової кислоти. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробного дії синтезованих сполук показало, що 8-тіооцтово-3-метил-7-етил-ксантинил проявляє помірну та слабку активність в концентраціях 50–100 мкг/мл. 2-Метокси-5-бромобензиденгидразид проявляє виражене протигрибкове дію.

Висновки. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних в спеціалізованій літературі бензиденгидразидів 3-метил-7-етил-ксантинил-8-тіооцтової кислоти. З допомогою даних спектроскопії ПМР доведено будову синтезованих сполук та їх існування в формі суміші Е- та Z-ізомерів в співвідношенні 2:1. Досліджено протимікробне та протигрибкове дію отриманих сполук. Встановлено пріоритети для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

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

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 264–269

Synthesis, physical-chemical and biological properties of derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide

M. I. Romanenko, O. P. Dolhikh, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova, N. M. Polishchuk

A wide range of biological activity of natural xanthines stimulated the search of biologically active compounds among their synthetic analogues, which led to the creation of a number of medicines (Nihexinum, Proxiphyllinum, Protheobrominum, etc.), which have been successfully applied till present time. It should be noted that the search of new biologically active compounds among xanthine derivatives does not stop. Previously, we had found that xanthine thioderivatives exhibits antioxidant, diuretic, hypoglycemic, antitumor, antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic activity.

The aim of the work is to elaborate simple laboratory methods of 7-ethyl-3-methylxanthine derivatives synthesis, unspecified in scientific papers earlier, – the basis for the creation of original antimicrobial and antifungal medicines.

Materials and methods of research. 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 a 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 and their discussion. Under short-time heating up of 7-ethyl-3-methyl-8-thioxanthine with methyl chloroacetate in a water-ethanol solution of sodium hydroxide leads to the formation of the corresponding ester. 3-Methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetylhydrazide was obtained by hydrazinolysis of methyl(3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-)thioacetate. Corresponding 7-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid benzylidene hydrazides were obtained by the reaction of hydrazide with aromatic aldehydes. Structure of synthesized compounds was definitely proved by NMR-spectroscopy. Conducting primary screening research of antimicrobial activity of 8-thioderivatives of 7-ethyl-3-methylxanthine, which revealed moderate and weak activity in concentrations 50–100 mcg/ml. 2-Methoxy-5-bromobenzylidenehydrazide showed a pronounced antifungal effect.

Conclusions. The preparative method of synthesis of 7-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid benzylidene hydrazides, unspecified in scientific papers earlier, was developed. The structure of the synthesized compounds and their existence in the form of a mixture of E- and Z-isomers in the ratio 2:1 was proved with the help of the NMR spectroscopy data. The antimicrobial and antifungal effects of the obtained compounds were studied. Priorities for further research of biologically active compounds have been outlined.

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

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 264–269

Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення ряду лікарських засобів (нігексин, сплантин, теокор тощо), які успішно застосовують донині [1]. Слід відзначити, що робота з пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину не припиняється [3–6]. Встановлено, що тіопохідні ксантину виявляють антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, протипухлинну, протимікробну, протизапальну, анальгетичну активності [7–11].

Мета роботи

Розроблення простих препаративних методик синтезу неописаних раніше похідних 7-етил-3-метилксантину як

основи для створення оригінальних лікарських засобів протимікробної та протигрибкової дії.

Матеріали і методи дослідження

Для синтезу використовували реагенти фірм «Merk», «Avocado», «Aldrich».

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, РФ). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube («Elementar», ФРН), ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС; «Bruker», ФРН). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Синтез метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-)тіоацетату (2). До розчину 2,26 г (10 ммоль) 7-етил-3-метил-8-тіоксантину (1) [12], 0,4 г (10 ммоль) NaOH у суміші 20 мл води та 20 мл етанолу додають 1 мл

(12 ммоль) метилхлорацетату та кип'яють 5 хв. Суміш охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного метанолу.

Синтез 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетгідразиду (3). До нагрітого розчину 14,9 г (50 ммоль) естеру (2) у суміші 80 мл води та 100 мл пропанолу-2 додають 20 мл (0,4 моля) гідразингідрату й кип'яють 5 хв, додають 40 мл води, кип'яють ще 25 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають крижаною водою та кристалізують із води.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–13)

Сполука	T _{плавл.} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	202–203	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	72,2
3	229–231	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	80,5
4	256–257	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	94,8
5	243–245	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	96,0
6	268–270	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	96,2
7	259–261	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	97,0
8	269–270	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	97,0
9	283–285	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₆ O ₄ S	94,0
10	260–262	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₆ O ₄ S	92,9
11	294–295	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	96,2
12	283–285	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	96,2
13	287–289	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	92,3

Синтез бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти (4–13). Нагрівачи, розчиняють 0,9 г (30 ммоль) гідразиду (3) в суміші 20 мл води, 20 мл пропанолу-2 і 5 крапель HClконц. і додають 30 ммоль відповідного альдегіду. Кип'яють 10–15 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають гарячою водою, пропанолом-2, діетиловим ефіром, сушать. Кристалізують із водного діоксану.

Антибактеріальну та протигрибкову активності синтезованих речовин вивчали за методом 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. Усі тест-штами отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних

Таблиця 2. Величини хімічного зсуву у ПМР-спектрах бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти (2–13)

Сполука	δ-шкала, м.ч.									
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	SCH ₂ (с, 2H)	N ² CH ₂ (кв, 2H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	N=CH (с, 1H)	NHCO (с, 1H)	OCH ₃ (с, 3H)	CCH ₃ (т, 3H)	Інші сигнали
2	11,04	–	4,13 (м, 4H)	4,13 (м, 4H)	3,25	–	–	3,63	1,26	–
3	11,0	–	3,88	4,18	3,29	–	9,25	–	1,25	4,25 (с, 2H) – NH ₂
4	11,05; 11,0	7,6 (м, 2H); 7,35 (м, 8H)	4,45 4,08	4,17	3,30	8,14 7,94	11,70 11,59	–	1,26	–
5	11,02	7,59; 7,50 (д, 2H); 6,94; 6,90 (д, 2H)	4,41 4,08	4,16	3,32	8,08 7,89	11,58 11,47	3,73	1,24	–
6	11,02	7,20 (с, 1H); 6,99 (м, 1H); 6,74 (м, 1H)	4,48 4,07	4,17	3,30	8,02 7,82	11,53 11,47	3,73	1,28	9,49 (с, 1H) – OH
7	11,0	7,30 (м, 1H); 7,02 (м, 2H)	4,44 4,07	4,17	3,30	8,42 8,22	11,73 11,55	3,78; 3,62	1,24	–
8	11,0	7,56 (д, 4H)	4,47 4,08	4,17	3,30	8,12 7,95	11,78 11,68	–	1,26	–
9	11,02	7,20 (с, 1H); 6,99 (м, 1H); 6,78 (м, 1H)	4,48 4,05	4,18	3,30	8,0 7,83	11,52 11,48	–	1,29 (м, 6H)	9,40 (с, 1H) – OH; 3,99 (кв, 2H) – OCH ₂
10	11,0	7,77 (с, 1H); 7,48 (м, 1H); 6,99 (м, 1H)	4,46 4,08	4,17	3,30	8,39 8,16	11,80 11,65	3,79	1,27	–
11	11,07; 10,99	7,98 (м, 2H); 7,65 (м, 2H)	4,44 4,09	4,16	3,30	8,57 8,22	12,04 11,97	–	1,28	–
12	11,0	8,41 (с, 1H); 8,18 (т, 1H); 8,02 (м, 1H); 7,65 (м, 1H)	4,50 4,11	4,17	3,30	8,49 8,06	11,98 11,85	–	1,27	–
13	11,03; 10,98	8,20 (дд, 2H); 7,85 (дд, 2H)	4,48 4,11	4,13	3,30	8,25 8,02	12,0 11,86	–	1,28	–

Таблиця 3. Антибактеріальна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
4	100	200	100	200	100	200	100	100
5	100	200	100	200	100	200	100	100
6	100	200	100	200	50	100	100	100
7	100	200	100	200	50	100	50	100
8	100	200	100	200	50	100	50	100
9	100	200	100	200	50	100	100	100
10	100	200	100	200	50	100	25	50
11	100	200	100	200	50	100	100	100
12	100	200	100	200	100	200	100	100
13	100	200	100	200	100	200	100	200
Фурацилін	12,5	12,5	6,25	50	50	800	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	25	50

протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [13]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

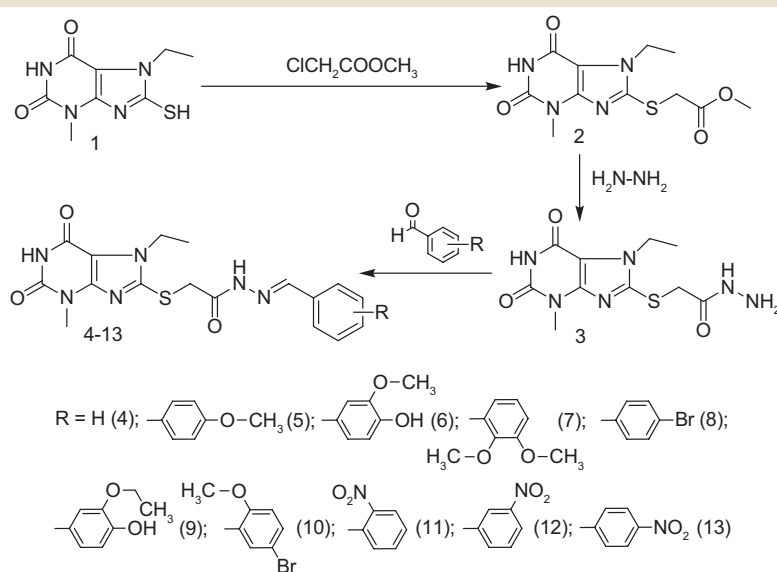
Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) і мінімальну бактеріоцидну/фунгіцидну концентрацію (МБцК/МфцК). Як розчинник сполук у дослідженнях

використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково виконали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик. Як еталони порівняння використовували фурацилін і кетоконазол (розчини в ДМСО). Результати вивчення протимікробної активності наведені в таблиці 3.

Результати та їх обговорення

Встановили, що нетривале нагрівання 3-метил-7-етил-8-тіоксантину (1) із метилхлорацетатом у водно-спиртовому розчині натрій гідроксиду призводить до утворення відповідного естеру (2) (рис. 1). Гідразинолізом метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-тіо)ацетату в суміші H_2O -пропанол-2 з високим виходом отримали гідразид (3), на основі якого реакцією з ароматичними альдегідами за наявності каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти в середовищі H_2O -пропанол-2 синтезовані відповідні бензиліденгідразиди 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (4–13).

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ПМР (табл. 2). Так, у спектрі естеру (2) зафіксовано два синглети при 11,04 м.ч. та 3,25 м.ч., що зумовлені резонансним поглинанням протонів N^1H і N^3CH_3 груп. Протони метиленових груп, що зв'язані з атомами Нітрогену та Сульфуру, утворюють мультиплет при 4,13 м.ч. (4H), а протони метильних груп, зв'язані з атомами Карбону та Оксигену, зареєстровані як синглет при 3,63 м.ч. (3H) та триплет при 1,26 м.ч. (3H) відповідно. У спектрі гідразиду (3) відсутній синглет протонів метоксигрупи, зареєстровані два додаткові синглети при 9,25 м.ч. (1H) та 4,25 м.ч. (2H), що зумовлені резонансом протонів гідразидної групи. У ПМР-спектрах бензиліденгідразидів 4–13 сигнали протонів N^1H ,

**Рис. 1.** Схема синтезу бензиліденгідразидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти.

N^3CH_3 та $N^7C_2H_3$ груп майже не змінилися (табл. 1) та відповідають їхній будові. Поглинання ароматичних протонів перебувають у межах 8,41–6,74 м.ч., що відповідає структурі як самого ароматичного кільця, так і замісників у бензолному ядрі. Метиленові протони, зв'язані з атомом Сульфуру, $NHCO-$ та $CH=N$ -протони у спектрах утворюють по два синглети з розподілом сумарної інтенсивності 2H:1H:1H відповідно, що вказує на наявність бензиліденгідрозидів у вигляді суміші E- та Z-ізомерів. Аналогічно [14] можна стверджувати, що E- та Z-ізомери утворюються у співвідношенні 2:1, оскільки інтенсивність одного сигналу вдвічі більша за інтенсивність іншого.

Аналіз результатів вивчення протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук (табл. 3) свідчить, що всі вони малоактивні щодо *E. coli* та *S. aureus* (МІК становить 100 мкг/мл). Більшість сполук виявляє помірну активність щодо *P. aeruginosa*. Бензиліденгідрозиди (6–11) виявляють інгібуючу дію у концентрації 50 мкг/мл та бактерицидну дію у концентрації 100 мкг/мл. Серед гідрозидів, які виявляють протигрибкову дію, слід відзначити сполуки 7, 8 та 10, і 2-метокси-5-бромобензиліденгідрозид (10) виявив найбільшу активність (МІК – 25 мкг/мл, МФЦК – 50 мкг/мл). Антигрибкова активність 2,3-диметокси- (7) та 4-бромобензиліденгідрозиду (8) нижча, ніж 2-метокси-5-бромобензиліденгідрозиду (10) удвічі.

Отже, можна припустити, що урізноманітнення алкоксигруп і комбінація з атомами галогенів може сприяти створенню ефективних лікарських засобів із відзначеною дією.

Висновки

1. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних у фаховій літературі бензиліденгідрозидів 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти.

2. За допомогою даних спектроскопії ПМР доведена будова синтезованих сполук та їхня наявність у вигляді суміші E- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1.

3. Вивчена протимікробна, протигрибкова дія отриманих сполук.

4. Встановлені пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину та їх конденсованих похідних» № державної реєстрації 0115U003873 (2015–2019).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

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.

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, 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, 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.

Поліщук Н.Н., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Romanenko M. I., Dr.hab., Professor, Professor of Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dolhikh O. P., Aspirant of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivanchenko D. H., PhD, Associate Professor of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., PhD, Senior Lecturer of the Microbiology, Virology and Immunology Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
- [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] Synthesis, structural and spectral analysis of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine with antiproliferative activity / M. Georgieva, J. Mitkov, G. Momekov et al. // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3. – №7. – P. 60–83.
- [4] Structure-5-HT receptor affinity relationship in a new group of 7-arylpiiperazynylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-dione / P. Żmudzki, G. Chłoń-Rzepa, A.J. Bojarski et al. // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2015. – Vol. 348. – №4. – P. 229–241.
- [5] Synthesis and evaluation of a new series of 8-(2-nitroaryl)xanthines as adenosine receptor ligands / R. Bansal, G. Kumar, S. Rohilla, et al. // Drug Dev. Res. – 2016. – Vol. 77. – №5. – P. 241–250.
- [6] El-Kalyoubi S.A. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines / S.A. El-Kalyoubi, E.A. Fayed, A.S. Abdel-Razek // Chem. Cent. J. – 2017. – Vol. 11. – P. 66–78.
- [7] Іванченко Д.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-Тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3(19). – С. 4–8.
- [8] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопохідних 1-бензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, В.І. Корнієнко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №5. – С. 69–77.
- [9] Синтез та гіпоглікемічна дія похідних 7-н-бутил-3-метил-8-тіооксантину / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Т.А. Шаралова та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №6. – С. 95–104.

- [10] Search of protein kinase CK2 inhibitors based on purine-2,6-diones derivatives / M.V. Protopopov, O.V. Ostrynska, D.H. Ivanchenko, et al. // *Ukr. Biochem. J.* – 2017. – Vol. 89. – Issue 5. – P. 32–39.
- [11] Ivanchenko D.G. Synthesis and antioxidant activity of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-aryloxypro-1-yl)theophyllines / D.G. Ivanchenko, N.I. Romanenko, V.I. Kornienko // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – №3. – P. 532–534.
- [12] Синтез 7-алкіл-8-тіоксантинов / Н.И. Романенко, И.В. Федуллова, Н.И. Пономаренко и др. // *Украинский химический журнал.* – 1989. – Т. 55. – №6. – С. 650–653.
- [13] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
- [14] Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідразидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, О.Б. Рябицький, О.О. Мартинюк // *Вісник фармації* – 2011. – №3(67). – С. 33–39.
- [7] Ivanchenko, D. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. IV. 8-R-Tiopokhidni 1-p-metylbenzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobromine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 4–8. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>.
- [8] Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Samura, B. O., & Kornienko, V. I. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 8-R-tiopokhidnykh 1-benzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-R-thioderivatives of 1-benzyltheobromine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 69–77. [in Ukrainian].
- [9] Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. G., Sharapova, T. A., Bilay, I. M., & Aleksandrova, K. V. (2016). Syntez ta hipohlikemichna diia pokhidnykh 7-n-butyl-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis and hypoglycemic activity of 7-n-butyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 95–104. [in Ukrainian].
- [10] Protopopov, M. V., Ostrynska, O. V., Ivanchenko, D. H., Starosyla, S. A., Bdzhol, V. G., Romanenko, M. I., & Yarmoluk, S. M. (2017). Search of protein kinase CK2 inhibitors based on purine-2,6-diones derivatives. *Ukr. Biochem. J.*, 89(5), 32–39. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.032>.
- [11] Ivanchenko, D. G., Romanenko, N. I., & Kornienko, V. I. (2018). Synthesis and antioxidant activity of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-aryloxypro-1-yl)theophyllines. *Chem. Nat. Compd.*, 54(3), 532–534.
- [12] Romanenko, N. I., Fedulova, I. V., Ponomarenko, N. I., Hnatov, N. I., Kliuev, N. A., Priimenko, B. A., et al. (1989). Sintez 7-alkil-8-tioksantynov [Synthesis of 7-alkyl-8-thioxanthines]. *Ukrainskij khimicheskij zhurnal*, 55(6), 650–653. [in Russian].
- [13] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv: metod. rekomendatsii* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines: method. recommendations]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [14] Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. G., Ryabitsky, O. B., & Martynuk, O. O. (2011) Syntez ta PMR-spektroskopichne doslidzhennia ilidenhidrazydiv teobromin-8-il-tioalkanovykh kyslot [Synthesis and NMR-spectroscopic research of theobromine-8-yl-thioalkanic acids ylidenedhydrazides]. *Visnyk farmatsii*, 3, 33–39. [in Ukrainian].

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva* [Medical supplies]. Moscow: Novaya volna. [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](https://doi.org/10.1021/ml400171b).
- [3] Georgieva, M., Mitkov, J., Momekov, 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.
- [4] 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-arylpiperazynylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinyllalkyl 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](https://doi.org/10.1002/ardp.201400392).
- [5] Bansal, R., Kumar, G., Rohilla, S., Klotz, K. -N., Kachler, S., Young, L. C., & Harvey, A. L. (2016). Synthesis and evaluation of a new series of 8-(2-nitroaryl)xanthines as adenosine receptor ligands. *Drug Dev. Res.*, 77(5), 241–250. doi: [10.1002/ddr.21317](https://doi.org/10.1002/ddr.21317).
- [6] El-Kalyoubi, S. A., Fayed, E. A., & Abdel-Razek, A. S. (2017). One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: