



К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. С. Шкода, Д. М. Юрченко

Синтез і фізико-хімічні властивості водорозчинних похідних 3-бензилксантину

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантини, органічний синтез, ІЧ-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія.

Одним із основних напрямів пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин є створення водорозчинних сполук. З цією метою розробили методику синтезу не описаних у фаховій літературі водорозчинних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 взаємодією 3-бензил-8-метилксантину з основами у водному або водно-спиртовому середовищі. Розробили універсальний метод одержання 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти, її аміду та водорозчинних солей. На прикладі 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти запропонували альтернативний метод отримання її алкілових естерів. Будову й індивідуальність цих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

Синтез и физико-химические свойства водорастворимых производных 3-бензилксантина

Е. В. Александрова, С. В. Левич, А. С. Шкода, Д. Н. Юрченко

Одним из основных направлений поиска новых малотоксичных биологически активных веществ является создание растворимых в воде соединений. С этой целью разработана методика синтеза не описанных в специализированной литературе водорастворимых 3-бензил-8-метилксантинидов-7 взаимодействием 3-бензил-8-метилксантина с основаниями в водной или водно-спиртовой среде. Разработан универсальный метод получения 3-бензил-8-метилксантинил-7-ацетатной кислоты, ее амида и водорастворимых солей. На примере 3-бензил-8-метилксантинил-7-уксусной кислоты предложен альтернативный метод получения ее алкиловых эфиров. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии и хроматографией в тонком слое сорбента.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 60–65

Synthesis and physical-chemical properties of water-soluble 3-benzylxanthine derivatives

K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, O. S. Shkoda, D. M. Yurchenko

Aim. One of the main ways of new biologically active substances search with low toxicity is synthesis of water-soluble compounds. So we developed synthesis methodic of new water-soluble 3-benzyl-8-methylxanthinides-7 by interaction of 3-benzyl-8-methylxanthine with bases in aqueous or aqueous-alcoholic medium.

Methods and results. Universal method of obtaining 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid, its amide and water-soluble salts has been developed. Also, as example, we offered alternative method of synthesis of 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid's esters. The structure and individuality of synthesized compounds has been proved due by elemental analysis, IR-, ¹H NMR-spectroscopy and thin-layer chromatography.

Key words: Xanthines, Organic Synthesis, Infrared-spectroscopy, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 60–65

Дослідження зі створення нових малотоксичних біологічно активних речовин здійснюють серед різноманітних класів органічних сполук як природного, так і синтетичного генезу. Одним із основних напрямів цих досліджень є пошук водорозчинних сполук – зручних об'єктів як для скринінгових *in vitro*, так і поглиблених *in vivo* фармакологічних досліджень [1–3]. Значну увагу синтетиків привертають похідні ксантину, які мають кислотні властивості [4,5], що сприяє варіативності хімічної модифікації [6–8], наприклад, утворенню різноманітних солей із широким спектром біологічної активності. Так, серед водорозчинних похідних ксантину знайдені речовини з вираженими антиоксидантними, діуретичними й аналептичними властивостями [9–13].

Основними методами одержання водорозчинних похідних ксантину є пряма взаємодія основ (у тому числі тих, що містять відомі фармакофори) з молекулою ксантину [4] або введення основних чи кислотних залишків у положення 7 і 8 ксантинового біциклу [2,3].

Виходячи з викладеного, пошук біологічно активних речовин серед водорозчинних солей заміщених ксантинів є перспективним та актуальним напрямом сучасної фармацевтичної хімії.

Мета роботи

Розробка синтетичних підходів до одержання нових не описаних раніше у фаховій літературі водорозчинних похідних 3-бензил-8-метилксантину та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha (фірми «Bruker», ФРН) в області 4000–400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ¹H ЯМР-спектри записували на приладі Varian Mercury VX-200 (фірми «Varian» – США) розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз виконали

на приладі Elementar Vario L cube. Хроматографічні дослідження виконали на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (фірми «Сорбполимер», Російська Федерація). Системи для хроматографування: «ацетон-пропанол-2» у співвідношенні 2:3, «пропанол-2-бензол» у співвідношенні 10:1 та проявляли в УФ-світлі при довжині хвилі 200–300 нм.

3-Бензил-8-метилксантин (1) синтезований за методом [14].

Натрій 3-бензил-8-метилксантинід-7 (2a). Суміш 0,77 г (0,003 моль) 8-метилксантину 1 та 0,15 г (0,0036 моль) натрій гідроксиду в 10 мл води кип'яють до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, який відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Амоній 3-бензил-8-метилксантинід-7 (2b). До суспензії 0,77 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1 в 10 мл води додають 0,5 мл 25% водного розчину амоніаку та кип'яють суміш до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, котрий відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Амонійні солі 3-бензил-8-метилксантину (2c-e). Суміш 0,77 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1, 0,0036 моль моноетаноламіну (сполука 2c), діетиламіну (сполука 2d) або морфоліну (сполука 2e), 2 мл води, 10 мл пропанолу-2 нагрівають до утворення розчину і фільтрують. Фільтрат охолоджують до 4°C. Через добу осад відфільтровують, промивають ацетоном і сушать.

3-Бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатна кислота (3). Метод А. До 2,56 г (0,01 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1 додають 15 мл ДМФА та 1,84 г (0,022 моль) NaHCO_3 , нагрівають протягом 15 хв. Після цього додають 1,04 г (0,011 моль) хлороацетатної кислоти та кип'яють суміш 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води та доводять рН до 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C та переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

Метод Б. До розчину 0,01 моль відповідного 3-бензил-8-метилксантиніду-7 (2a-e) в 15 мл ДМФА додають 0,88 г (0,011 моль) NaHCO_3 , 1,04 г (0,011 моль) хлороацетатної кислоти та кип'яють суміш 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води та доводять рН до 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

Метод В. 3,13 г (0,01 моль) аміду 4 або 3,56 г (0,01 моль) естеру 6 розчиняють у 90 мл 0,5 н водного розчину NaOH та кип'яють протягом 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують і нейтралізують 0,1 н розчином H_2SO_4 до рН=2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3640 (ОН); 3168 (NH); 3099 ($\text{CH}_{\text{аром}}$);

1701, 1680 (C=O); 1630 (C=N); 1599 (C=C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 12,54 (с, 1H) – OH; 11,18 (с, 1H) – N^1H ; 7,41–7,12 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,06 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 5,02 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 2,29 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$.

За методом А або Б синтезують амід 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (4), як алкілюючий агент використовували 1,02 г (0,011 моль) хлороацетаміду.

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3190 (NH); 3098 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 1714, 1691 (C=O); 1666 (C=N); 1573 (C=C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 11,13 (с, 1H) – N^1H ; 7,65 (с, 2H) – NH_2 ; 7,39–7,15 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,06 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 4,89 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 2,29 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$.

Амонійні солі 8-метилксантиніл-7-ацетатних кислот (5a-h). Метод А. До 0,5 г (0,0016 моль) кислоти 3 додають 10 мл води та 0,0016 моль відповідного аміну та нагрівають до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Метод Б. Суміш 1,57 г (0,005 моль) кислоти 3, 0,005 моль відповідного аміну, 5 мл води та 20 мл пропанолу-1 підігрівують до утворення розчину і фільтрують. Фільтрат охолоджують до 0°C протягом доби, осад відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером, сушать при 80–85°C.

n-Пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (6). Метод А описаний у роботі [15].

Метод Б. До розчину 0,01 моль відповідного 3-бензил-8-метилксантиніду-7 (2a-e) в 15 мл ДМФА додають 0,011 моль *n*-пропілового естеру хлороацетатної кислоти та кип'яють протягом 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і перекристалізують із пропанолу-1.

Метод В. Нагріваючи суміш 3,14 г (0,01 моль) 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3, 80 мл пропанолу-1 та 6 мл концентрованої сульфатної кислоти, додають діоксан до повного розчинення кислоти. Розчин, що утворився, кип'яють протягом 5 год, охолоджують і виливають у 300 мл води. Утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і перекристалізують із пропанолу-1.

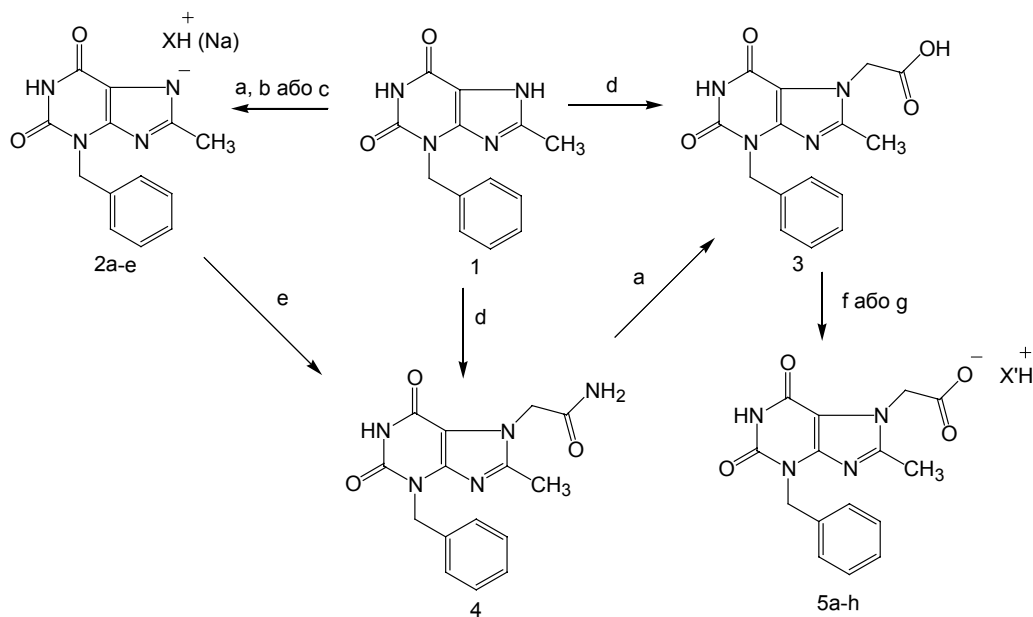
ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3210 (NH); 3020 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 1710, 1681 (C=O); 1610 (C=N); 1539 (C=C); 1153, 1020 (C-O-C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 11,19 (с, 1H) – N^1H ; 7,52–7,08 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,12 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 5,07 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 4,06 (т, 2H, $J = 6,59$ Гц) – OCH_2 ; 2,34 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$; 1,57 (м, 2H, $J = 7,14$ Гц) – CH_2 ; 0,89 (т, 3H, $J = 7,51$ Гц) – CH_3 .

Результати та їх обговорення

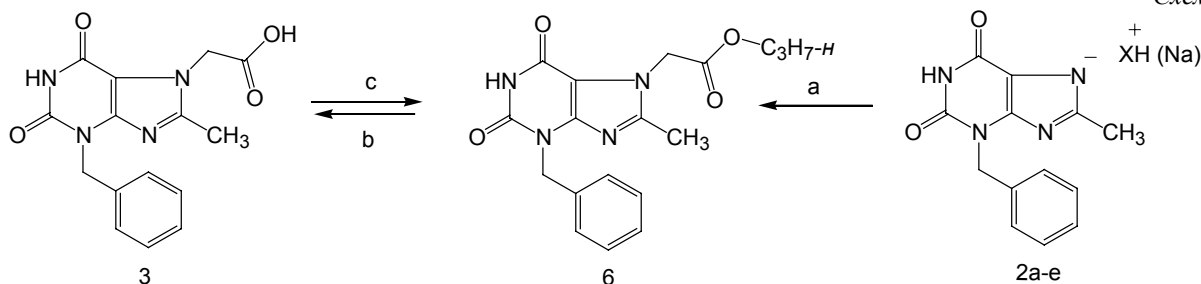
За даними фахової літератури, ксантиніди-7 є класом потенційно біологічно активних речовин, що мають широкий спектр фармакологічної активності [9–11]. Зважа-

Схема 1



a) NaOH, H₂O; b) NH₄OH, H₂O; c) амін, H₂O, C₃H₇OH-*i*;
 d) алкільний реагент, NaHCO₃, ДМФА; e) алкільний реагент, ДМФА;
 f) амін, H₂O; g) амін, H₂O, C₃H₇OH-*n*
 X = амоніак, моноетаноламін, N,N-діетиламін, морфолін
 X' = амоніак, моноетаноламін, діетиламін, піролідін, піперазин,
 морфолін, бензиламін, N,N-диметилбензиламін

Схема 2



a) алкільний реагент, ДМФА; b) NaOH, H₂O; c) C₃H₇OH-*n*, H₂SO₄, діоксан
 X = амоніак, моноетаноламін, N,N-діетиламін, морфолін

ючи на це, розробили методику синтезу водорозчинних солей 3-бензил-8-метилксантину. Нетривале кип'ятіння 3-бензил-8-метилксантину 1 із натрій гідроксидом або амоній гідроксидом у воді та моноетаноламіном, діетиламіном або морфоліном у середовищі водного пропанолу-2 призводить до утворення відповідних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 2a-e (схема 1).

Наступний етап нашої роботи – синтез 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3 із наступним отриманням відповідних ацетатів 5a-h (схема 1).

Як показано на схемах 1 і 2, кислоту 3 отримали як прямою взаємодією 3-бензил-8-метилксантину 1 або відповідних ксантинідів-7 2a-e з хлорацетатною кислотою, так і шляхом гідролізу її аміду 4 або *n*-пропілового естеру 6.

Кислота 3 – блідо-жовта кристалічна речовина, розчинна у пропанолі-1, діоксані, ДМФА, ДМСО, а також у водних розчинах лугів. Взаємодіє з водним розчином натрій гідрокарбонату з бурхливим виділенням CO₂, що свідчить про наявність карбоксигрупи.

В ІЧ-спектрі сполуки 3 зафіксована поширена смуга поглинання асоційованої гідроксигрупи в області 3640 см⁻¹. У спектрі також наявні характеристичні інтенсивні смуги поглинання карбонільної групи при 1701–1680 см⁻¹.

У спектрі 1H ЯМР кислоти 3 зареєстрований сигнал протону карбоксильної групи у вигляді малоінтенсивного поширеного синглету в дуже слабкому полі при 12,54 м.ч., а також інтенсивний синглет метиленової групи при 5,02 м.ч., що свідчить про наявність ацетатного залишку. Також відповідно наявні всі інші резонансні сигнали. Так, однопротонний синглет урацильного (N1H) фрагмента при 11,18 м.ч. підтверджує структуру ксантинового біциклу. Про наявність метильної групи в положенні 8 ксантинової молекули свідчить інтенсивний синглет при 2,29 м.ч., а на природу замісника в положенні 3 вказують мультиплетний сигнал ароматичних протонів в області 7,41–7,12 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць і синглет метиленової групи при 5,06 м.ч.

У спектрі ^1H ЯМР 8-метилксантиніл-7-ацетаміду 4 амідні протони ацетамідного залишку в положенні 7 утворюють синглет при 7,65 м.ч., а протони метиленової групи резонують у вигляді інтенсивного синглету при 4,89 м.ч. Урацилову частину молекул амідів характеризують синглети N^1H -групи при 11,13 м.ч. (1H) і метиленової групи при 5,06 м.ч. (2H), а також мультиплет ароматичних протонів в області 7,39–7,15 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць.

Водорозчинні 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетати 5a-h отримали нетривалим нагріванням кислоти 3 із первинними, вторинними, третинними амінами та амоніаком у водному чи спиртово-водному середовищі (схема 1).

Амонійні солі 5a-h являють собою білі або блідо-жовті кристалічні сполуки, розчинні в воді, нерозчинні в діетиловому етері й ацетоні.

Алкілові естери органічних кислот є зручними синтонами для їх наступної хімічної модифікації, зокрема шляхом нуклеофільного заміщення. Для отримання таких реакційоздатних сполук запропонували альтернативний метод синтезу *n*-пропіл 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетату 6: кип'ятіння кислоти 3 у пропанолі-1 за наявності невеликої кількості діоксану та концентрованої сульфатної кислоти (схема 2).

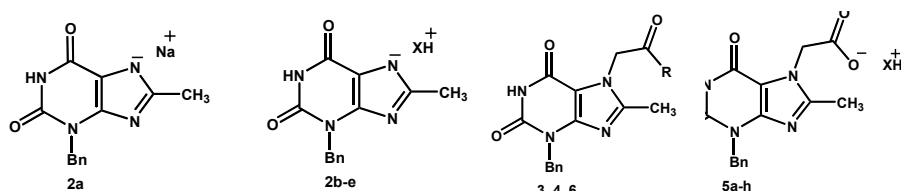
Синтезований *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (6) – біла аморфна речовина, розчинна в етанолі, пропанолі-1, діоксані, ДМФА, ДМСО та нерозчинна у воді.

В ІЧ-спектрі естеру 6 зареєстрували смуги валентних коливань естерового залишку при 1020 см^{-1} , а також полоси поглинання груп NH , CO , $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{CH}_{\text{аром}}$ у відповідних межах.

У ^1H ЯМР-спектрі естеру 6 відсутній сигнал гідроксильної групи карбоксилу, що характерний для вихідної

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 2–18



Сполука	X/R	$T_{\text{плавл}}$	R_f	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
				C	H	N		C	H	N	
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2a	–	>300	–	56,42	4,28	19,84	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{NaO}_2$	56,12	3,98	20,14	96,2
2b	NH_3	>300	–	56,83	5,83	25,93	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	57,13	5,53	25,63	78,9
2c	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$	>300	–	57,07	6,33	21,77	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	56,77	6,03	22,07	86,0
2d	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	>300	–	62,29	7,34	20,96	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	61,99	7,04	21,26	81,2
2e		>300	–	59,16	6,46	20,10	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$	59,46	6,16	20,40	81,0
3	OH	285-6	0,82*	57,02	4,79	18,13	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	57,32	4,49	17,83	97,7
4	NH_2	>300	0,60**	57,20	4,53	22,65	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$	57,50	4,83	22,35	74,4
5a	NH_3	290-1	–	54,78	5,47	21,44	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$	54,38	5,17	21,14	92,0
5b	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$	205-6	–	54,09	5,34	18,96	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	54,39	5,64	18,66	89,6
5c	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	182-3	–	58,60	6,80	17,78	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$	58,90	6,50	18,08	87,4
5d		204-6	–	58,91	6,31	18,47	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	59,21	6,01	18,17	84,4
5e		252-3	–	56,69	5,74	21,29	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$	56,99	6,04	20,99	89,0
5f		213-4	–	57,15	6,08	17,15	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$	56,85	5,78	17,45	91,2
5g		203-4	–	63,00	5,80	16,32	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	62,70	5,50	16,62	89,3
5h		197-9	–	64,43	6,35	15,28	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$	64,13	6,05	15,58	69,1
6	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-n}$	165-7	0,72**	60,96	5,96	16,02	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$	60,66	5,66	15,72	86,3

Примітки: * – для хроматографування використовували систему «ацетон-пропанол-2» (2:3); ** – для хроматографування використовували систему «пропанол-2-бензол» (10:1).

8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3. Натомість наявні протони метильної та метиленових груп естерового залишка, що резонують у вигляді двох триплетів при 4,06 м.ч. (2H) та при 0,89 м.ч. (3H) та одного мультиплету при 1,57 м.ч. (2H) відповідно. Також у спектрі зареєстрували інтенсивні синглети протонів двох метиленових груп, що пов'язані з атомами Нітрогену в положеннях 3 і 7 (2H) при 5,07 м.ч і 5,12 м.ч. та метильної групи в положенні 8 (3H) 2,34 м.ч. Імідний протон урацильного фрагмента зафіксували у слабкому полі при 11,19 м.ч, а наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним розщепленням в області 7,52–7,08 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць.

Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики естеру 6 відповідають даним інших авторів[15].

Фізико-хімічні властивості всіх синтезованих речовин наведені в таблиці 1.

Список літератури

- 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A} -selective adenosine receptor antagonists / C.E. Muller, J. Sandoval-Ramirez, U. Schobert et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 1998. – Vol. 6. – P. 707–719.
- Исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных производных 3-метилксантина / А.В. Таран, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др. // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2010. – №3. – С. 14–17.
- 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 и др. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2008. – №5. – С. 128–130.
- Синтез аммониевых солей в ряду некоторых метилированных ксантинов / Д.В. Свентух, Б.А. Прийменко, И.Б. Самура и др. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2005. – №5. – С. 162–164.
- Pobudkowska A. The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines / A. Pobudkowska, U. Domańska, J.A. Kryśka // *J. Chem. Thermodynamics*. – 2014. – Vol. 79. – P. 41–48.
- Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists / R.V. Kalla, E. Elzein, T. Perry et al. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 3682–3692.
- A Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3 (7-[2-[4-(4-Nitrobenzene)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G / R.-Y. Lin, B.-N. Wu, Y.-C. Lo et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 316. – P. 709–717.
- Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy / M.B. Allwood, B. Cannan, D.M. van Aalten, I.M. Eggleston // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 12294–12302.
- Пат. 82191 Україна, МПК C07D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензил(феніл)-8-гідроксиметилксантинів, які виявляють антиоксидантну дію / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, С.Г. Носач; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u201301306; заявл. 04.02.2013; опубл. 25.07.2013 // *Бюл. № 14*.

Висновки

Розробили методику синтезу не описаних у фаховій літературі водорозчинних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 взаємодією 3-бензил-8-метилксантину з основами у водному або водно-спиртовому середовищі.

Розробили універсальний метод одержання 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти, її амідів та водорозчинних солей.

На прикладі 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти запропонували альтернативний метод отримання алкілових естерів – зручних синтонів для наступної хімічної модифікації.

Будову й індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІС-, ^1H ЯМР-спектроскопії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

- Пат. 84022 Україна, МПК C07D 473/00. Натрій 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксанід-7, який виявляє діуретичну дію / М.В. Дячков, І.Ф. Беленічев, К.В. Александрова, О.С. Шкода; заявники та патентовласники Запорізь. держ. мед. ун-т та автори. – № u201303949; заявл. 01.04.2013; опубл. 10.10.2013 // *Бюл. № 19*.
- Прийменко А.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості деяких замещенных N_7 -замещенных 8-(гидроксиметил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пури-2,6-диона / А.О. Прийменко, Д.В. Васильев, Е.В. Александрова // *Научные ведомости. Серия: Медицина*. – 2013. – №4. – С. 203–207.
- (3-Бензилксантинил-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу in vitro / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтиярова, О.С. Шкода, С.В. Левіч // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – №5. – С. 137–139.
- Pozzi E. Acebrophylline: an airway mucoregulator and anti-inflammatory agent / E. Pozzi // *Arch. Chest. Dis.* – 2007. – №67. – P. 106–115.
- Шкода О.С. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин / О.С. Шкода, С.В. Левіч, К.В. Александрова // *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – №1(25). – С. 23–28.
- Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – №1(11). – С. 54–58.

References

- Muller, C. E., Sandoval-Ramirez, J., Schobert, U., et al. (1998) 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A} -selective adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 707–719.
- Taran, A. V., Kornienko, V. I., Samura, B. A., et al. (2010) Issledovanie diureticheskoy aktivnosti ammonievyykh soley 7,8-dizameschennykh proizvodnykh 3-metilksantina [Research of diuretic activity of ammonium salts of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine derivatives]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 14–17. [in Ukrainian].
- Kornienko, V. I., Samura, B. A., Litarov, V. E., et al. (2008) Issledovanie ostroj toksichnosti i diureticheskoy aktivnosti ammonijnykh soley 1,7-dizameschennykh 3-metilksantinil-8-tiouksusnoj kisloty [Research of acute toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 1,7-disubstituted

- 3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 128–130. [in Ukrainian].
- Sventuh, D. V., Prijmenko, B. A., Samura, I. B., et al. (2005) Sintez ammonievkykh solej v ryadu nekotorykh metilirovanykh ksantinov [Synthesis of ammonium salts among some methylated xanthines]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 162–164. [in Ukrainian].
 - Pobudkowska, A., Domanska, U., & Kryska, J. A. (2014) The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines. *J. Chem. Thermodynamics*, 79, 41–48.
 - Kalla, R. V., Elzein, E., Perry, T., Li, X., Palle, V., Varkhedkar, V., et al. (2006) Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 49, 3682–3692.
 - Lin, R.-Y., Wu, B.-N., Lo, Y.-C., An, L.-M., Dai, Z.-K., Lin, Y.-T., et al. (2006) Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3(7-[2-[4-(4-Nitrobenzene) piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 709–717. doi: 10.1124/jpet.105.092171.
 - Allwood, M. B., Cannan, B., van Aalten, D. M. F., Eggleston, I. M. (2007) Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy. *Tetrahedron*, 63, 12294–12302. doi:10.1016/j.tet.2007.09.067.
 - Dyachkov, M. V., Shkoda, O. S., Aleksandrova, K. V., Belenichev, I. F., Nosach, S. G. (2013) Pat UA 82191, C07D 473/00. Water-soluble salts of 3-benzyl(phenyl)-8-hydroxymethylxanthines, that show antioxidant action. – №u201301306; rec. 04.02.13; pub. 25.07.13. *Bul.*, 14. [in Ukrainian].
 - Dyachkov, M. V., Belenichev, I. F., Aleksandrova, K. V., Shkoda, O. S. (2013) Pat. UA 84022, C07D 473/00. Sodium 3-(4-methylphenyl)-8-hydroxymethyl-xanthinide-7, that show diuretic action. – №u201303949; rec. 01.04.13; pub. 10.10.13. *Bul.*, 19. [in Ukrainian].
 - Prijmenko, A. O., Vasil'ev, D. A., Aleksandrova, E. V. (2013) Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svojstva nekotorykh N7-zameschennykh 8-(gidroksimetil)-3-metil-3,7-digidro-1N-purin-2,6-diona [Synthesis physicochemical and biological properties of some N₇-substituted 8-(hydroxymethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione]. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Medicina*, 4, 203–207. [in Russian].
 - Aleksandrova, K. V., Belenichev, I. F., Bukhtiarova, N. V., Shkoda, O. S., Levich, S. V. (2011) (3-Benzylksantynil-8) metyltioacetaty: antyoksydantna diia v umovakh modelovanoho nitrozoiuchoho stresu in vitro [(3-Benzylxanthinyl-8) methylthioacetates: antioxidant action in conditions of model of nitroic stress in vitro]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 137–139. [in Ukrainian].
 - Pozzi, E. (2007) Acebropphylline: an airway mucoregulator and anti-inflammatory agent. *Arch. Chest. Dis.*, 67, 106–15.
 - Shkoda, O. S., Levich, S. V., Aleksandrova, K. V. (2013) 8-Zamishcheni 3-benzylksantynu yak perspektyvni spolyky dlia poshuku biolohichno aktyvnykh rechovyn [8-Substituted 3-benzylxanthines as perspective compounds for search of biologically active substances]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 23–28. [in Ukrainian].
 - Levich, S. V., Shkoda, O. S., & Aleksandrova, K. V. (2013) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli S-zamishchennykh pokhidnykh 3-benzyl-8-metyl-7-[(4-fenil-5-tio-4H-1,2,4-triazol-3-il)metyl]-ksantynu [Synthesis and physicochemical properties of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 54–58. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левіч С.В., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Юрченко Д.М., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левич С.В., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шкода А.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Юрченко Д.Н., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Aleksandrova K.V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Levich S. V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Shkoda O. S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Yurchenko D.M., Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 15.10.2014 р.