



Д. Г. Іванченко

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну

Запорізький державний медичний університет

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

Незважаючи на широкий арсенал сучасних природних, синтетичних і напів-синтетичних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань, пошук нових високоактивних сполук протимікробної дії дотепер залишається одним із найважливіших завдань сучасної фармацевтичної хімії. Особливо це стосується сполук природного походження, шляхом хімічної модифікації яких можна створити нові нетоксичні та ефективні препарати для лікування різноманітних інфекційних патологій. Останні дослідження в цьому напрямі вказують на значну перспективу нових синтетичних похідних ксантину.

Мета роботи – розроблення простих лабораторних методик синтезу 8-амінопохідних 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну, що не описані раніше, 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 застосовані 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, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл.

Результати. Реакцією 8-бромтеофіліну з оксидом стиролу в середовищі пропанолу-1 отримали 8-бromo-7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофілін. Нетривале нагрівання останнього з первинними амінами різної структури або з похідними піперазину у водному діоксані або пропанолі-1 призводить до заміщення атома бром у положенні 8 з утворенням відповідних 8-амінозаміщених. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук засвідчили, що 8-амінопохідні 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 25–200 мкг/мл.

Висновки. Розробили доступні методики синтезу 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну. Проаналізували та інтерпретували спектральні характеристики синтезованих сполук методом спектроскопії ЯМР Н¹. Вивчили протимікробну та протигрибкову дію отриманих сполук. Встановили пріоритети для продовження пошуку біологічно активних сполук.

Синтез, физико-химические и биологические свойства 8-аминопроизводных 7-(2-гидрокси-2-фенилэтил)теофиллина

Д. Г. Иванченко

Несмотря на широкий арсенал современных природных, синтетических и полусинтетических лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний, поиск новых высокоэффективных соединений противомикробного действия остаётся одной из важнейших задач современной фармацевтической химии. Особенно это касается соединений природного происхождения, путём химической модификации которых можно создать новые нетоксичные и эффективные препараты для лечения различных инфекционных патологий. Последние исследования в этом направлении указывают на значительную перспективу новых синтетических производных ксантина.

Цель работы – разработка простых лабораторных методик синтеза не описанных ранее 8-аминопроизводных 7-(2-гидрокси-2-фенилэтил)теофиллина 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, исходные растворы доводили до концентрации 1 мг/мл.

Результаты. Реакцией 8-бромтеофиллина с оксидом стиролу в среде пропанола-1 получен 8-бром-7-(2-гидрокси-2-фенилэтил)теофиллин. Непродолжительное нагревание последнего с первичными аминами различной структуры или с производными пиперазина в водном диоксане или пропанол-1 ведёт к замещению атома брома в положении 8 с образованием соответству-

ющих 8-аминозамещённых. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Исследования противомикробного и противогрибкового действия синтезированных соединений показали, что 8-аминозамещённые 7-(2-гидрокси-2-фенилэтил)теофиллина показывают умеренную и слабую активность в концентрациях 25–200 мкг/мл.

Выводы. Разработаны доступные методики синтеза 8-аминозамещённых 7-(2-гидрокси-2-фенилэтил)теофиллина. Проанализированы и интерпретированы спектральные характеристики синтезированных соединений методом спектроскопии ЯМР ^1H . Изучено противомикробное и противогрибковое действие полученных соединений. Установлены приоритеты для дальнейшего поиска биологически активных соединений.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, антибактериальные, противогрибковые средства.
Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 4–9

Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminoderivatives of 7-(2-hydroxy-2-phenylethyl)theophylline

D. G. Ivanchenko

The search for new high-performance antimicrobial compounds remains one of the most important tasks of modern pharmaceutical chemistry, despite the wide range of modern natural, synthetic and semi-synthetic drugs for the treatment of infectious diseases. This is especially true for the naturally occurring compounds, new non-toxic and effective drugs can be created by their chemical modification for the treatment of various infectious pathologies. Recent researches in this area pay significant interest to new synthetic derivatives of xanthine.

The aim of this paper is to elaborate simple laboratory methods of 8-aminoderivatives of 7-(2-hydroxy-2-phenylethyl)theophylline synthesis, unspecified in scientific papers earlier, and to study their physical, chemical and biological properties.

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 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. Basic preparation solution has been prepared at a concentration of 1 mg in 1 mL of DMSO.

Results and their discussion. Through the interaction of 8-bromotheophylline with the styrene oxide in propanol-1 environment was obtained an 8-bromo-7-(2-hydroxy-2-phenylethyl)theophylline, which under short-time heating up with primary amines of various structure or piperazine derivatives in aqueous dioxane or propanol-1 leads to the replacement of the bromine atom at the 8-position to form corresponding 8-aminosubstituted. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy. Primary screening research of antimicrobial and antifungal activity of 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-2-phenylethyl)theophylline shows that these compounds reveal moderate and weak activity in concentrations 25–200 mcg/ml.

Conclusions. Accessible laboratory methods have been elaborated for synthesis of 8-aminoderivatives of 7-(2-hydroxy-2-phenylethyl)theophylline. The NMR ^1H spectral characteristics of the synthesized compounds have been analyzed and interpreted. Antimicrobial and antifungal 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.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 4–9

Вивчення хімічних властивостей гетероциклічних сполук лежить в основі прогнозування шляхів їх структурної модифікації з метою введення тих чи інших фармакофорних угруповань, на основі яких можна надалі здійснити структурні перетворення.

Відомо, що похідні ксантину, які мають гідроксильну групу в β -положенні замісників, зв'язаних з атомами нітрогену молекули ксантину, виявляють високу та різнобічну фармакологічну дію [1–5], а деякі з них давно використовують у медичній практиці для лікування різних серцево-судинних і легеневих патологій [6].

Мета роботи

Розроблення простих лабораторних методик синтезу, 8-амінопохідних 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну, що не описані раніше, та вивчення їхніх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

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 сполук, що синтезували, наведені в таблицях 1, 2.

Таблиця 1
Фізико-хімічні характеристики сполук, що синтезували

Сполука	$T_{\text{плав.}}^{\circ\text{C}}$	Емпірична формула	Вихід, %
II	211–212	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$	52,9
III	160–161	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$	60,9
IV	189–190	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$	71,4
V	206–207	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$	67,5
VI	192–193	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	45,7
VII	198–199	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$	41,8
VIII	175–176	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$	30,0
IX	155–156	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$	41,3
X	152–153	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$	35,0

Величини хімічного зсуву у ПМР-спектрах 8-заміщених 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну (II-X)

Сполука	δ-шкала, м.ч.						Інші сигнали
	СН _{аром.}	NCH ₃ (с, 3H)	ОН (д, 1H)	CHO (м, 1H)	N ⁷ CH ₂ (м, 2H)	C ⁸ NH	
II	7,50-7,22 (м, 5H)	3,49; 3,33	5,42	5,0	4,44-4,20		
III	7,45-7,27 (м, 5H)	3,36; 3,21	5,67	4,9	4,15-4,13	6,77 (т, 1H)	3,35 (м, 2H) – NCH ₂ ; 1,53 (м, 2H) – CH ₂ ; 1,33 (м, 2H) – CH ₂ ; 0,91 (т, 3H) – CH ₃
IV	7,44-7,17 (м, 5H)	3,35; 3,20	5,74	4,92	4,21-4,07	6,52 (д, 1H)	3,61 (м, 1H) – NCH; 1,95-1,1 (м, 10H) – (CH ₂) ₅
V	7,48-7,17 (м, 10H)	3,35; 3,32	5,67	4,95	4,17-4,0	6,88 (т, 1H)	3,52 (м, 2H) – NCH ₂ ; 2,84 (т, 2H) – CH ₂ Ph
VI	7,48-7,25 (м, 5H)	3,36; 3,20	5,78; 4,78; 4,72 (д.д., 1H)	4,93; 3,81	4,23-4,0	6,81 (т, 1H)	3,25 (м, 2H) – NCH ₂ ; 1,08 (кв, 3H) – CH ₃
VII	8,60 (с, 1H); 8,49 (д, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,53 (т, 1H); 7,48-7,20 (м, 6H) +C ⁸ NH	3,35; 3,21	5,71	4,90	4,21-4,05		4,56 (м, 2H) – NCH ₂
VIII	7,35-7,21 (м, 5H)	3,34; 3,25	5,71	5,12	4,20-4,05		3,40 (м, 2H) – NCH ₂ ; 3,07 (м, 2H) – NCH ₂ ; 2,38 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 2,29 (с, 3H) – NCH ₃
IX	7,35-7,20 (м, 5H)	3,34; 3,25	5,71	5,13	4,18-4,03		3,41 (м, 2H) – NCH ₂ ; 3,07 (м, 2H) – NCH ₂ ; 2,49 (м, 4H) – NCH ₂ ; 2,42 (кв, 2H) – NCH ₂ ; 1,01 (т, 3H) – CH ₃
X	7,35-7,21 (м, 5H)	3,37; 3,24	5,70; 4,45 (т, 1H)	5,12	4,20-4,05		3,50 (кв, 2H) – CH ₂ O; 3,32 (м, 2H) – NCH ₂ ; 3,0 (м, 2H) – NCH ₂ ; 2,49 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 2,42 (т, 2H) – NCH ₂

Синтез 8-бромо-7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну (II). Суміш 25,9 г (0,1 моль) 8-бромотеофіліну (I) [7], 14,4 г (0,12 моль) фенілоксирану, 150 мл пропанолу-1 та 1,0 мл N,N-диметилбензиламіну (ДМБА) кип'ятять 2,5 год й фільтрують, до фільтрату додають 50 мл води, охолоджують; осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 10% розчином NH₄OH, знову водою, холодним метанолом і кристалізують із пропанолу-1.

Синтез 8-н-бутиламіно-7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну (III). Розчин 2,0 г (5,3 ммоль) бромоспирту II, 2,9 г (40 ммоль) н-бутиламіну в суміші 10 мл води та 20 мл діоксану кип'ятять 2 год, фільтрують. Фільтрат випаровують у вакуумі досуха й залишок кристалізують із водного етанолу.

Аналогічно отримують аміноксантини IV–VII.

Синтез 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)-8-(піперазин-1-іл)теофілінів (VIII-X). Розчин 3,8 г (0,01 моль) бромоспирту II, 0,03 моль відповідного похідного піперазину у 50 мл пропанолу-1 кип'ятять 3 год, фільтрують і фільтрат випаровують у вакуумі досуха. Залишок обробляють водою, осад відфільтровують, промивають водою та очищують методом переосадження із 1% розчину хлоридної кислоти.

Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності речовин, що синтезували, здійснювали на кафедрі

мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора медичних наук, професора О. М. Камишного 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 отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [8]. Під час досліджень готували низку дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожную пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

Визначали мінімальну інгібуєчу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково здійснений контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик. Як еталон порівняння використовували ампіцилін і ністатин. Результати біологічних випробувань наведені в таблиці 3.

Біологічна активність сполук, що синтезували

Сполука	МІК, мкг/мл			
	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
III	100	50	50	50
IV	100	50	50	50
V	100	50	50	50
VI	100	50	50	25
VII	100	50	50	50
VIII	100	200	100	100
IX	100	200	100	100
X	100	200	100	50
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

Результати та їх обговорення

Як вихідну сполуку обрано 8-бромотеофілін (I), котрий при кип'ятінні з оксидом стиrolу у пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості ДМБА утворює 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофілін (II) з виходом 52,9% (рис. 1). Вивчення реакцій нуклеофільного заміщення на основі бромоспирту II показало, що нетривале нагрівання останнього з первинними амінами різної структури або з похідними піперазину у водному діоксані або пропанолі-1 призводить до заміщення атома бром у положенні 8 з утворенням відповідних 8-амінозаміщених III–X.

Будова амінотеофілінів, що синтезували, однозначно підтверджена даними спектроскопії ПМР (табл. 1). Наявність залишка аміну в положенні 8 молекули ксантину, на відміну від спектра бромоспирту II, доводять відповідні чіткі сигнали. Так, у спектрі ПМР 8-н-бутиламінопохідного III реєструється триплет при 6,77 м. ч. (1H), що зумовле-

ний резонансом NH-протона в положенні 8. Метиленові протони, котрі зв'язані з атомом нітрогену н-бутильного залишка, утворюють мультиплет при 3,35 м. ч. (2H), протони інших метиленових груп утворюють два мультиплети при 1,53 м. ч. (2H) та 1,33 м. ч. (2H). Протони метильної групи утворюють у спектрі класичний триплет при 0,93 м. ч. (3H).

У спектрі аміноспирту X наявність гідроксіетилпіперазинового залишка підтверджують два триплети при 4,45 м. ч. (1H), 2,42 м. ч. (2H) і кватрет при 3,50 м. ч. (2H), що зумовлені резонансним поглинанням протона OH-групи, протонів O- та N-метинових груп відповідно. Протони метиленових груп піперазинового ядра у положеннях 2 та 6 дають два мультиплети при 3,32 м. ч. (2H) та 3,0 м. ч. (2H), а протони метиленових груп у положеннях 3 та 5 реєструються у вигляді мультиплету при 2,49 м. ч. (4H) і збігаються з сигналом розчинника ДМСО. Слід

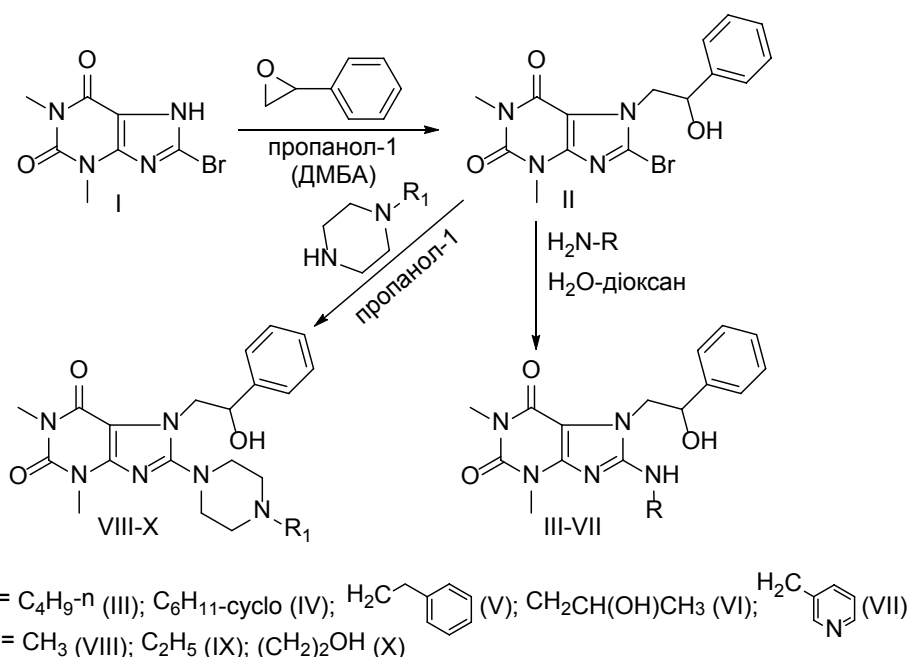


Рис. 1. Синтез 8-амінопохідних 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну.

відзначити, що в спектрах усіх синтезованих сполук протони N-метильних груп урацилової частини молекули фіксуються у вигляді інтенсивних синглетів у доволі вузькому інтервалі 3,49–3,20 м. ч. Протони спиртової групи у спектрах фіксуються у вигляді дублетів в області 5,78–5,42 м. ч.

Внаслідок наявності хірального центра сигнали метиленових та метинового протонів замісника в положенні 7 реєструються у вигляді мультиплетів в межах 4,44–4,0 м. ч. та 5,13–4,90 м. ч. відповідно. Сигнали протонів ароматичного ядра фіксуються в діапазоні 7,50–7,17 м. ч. також у вигляді мультиплетів. В ПМР-спектрі піридил-3-метиламіноксантину VII ароматичні протони піридинового залишка реєструються в слабкішому полі при 8,60 м. ч. (с, 1H) – C²H, 8,49 м. ч. (д, 1H) – C⁶H, 7,70 м. ч. (д, 1H) – C⁴H та 7,53 м. ч. (т, 1H) – C⁵H.

Синтезовані амінопохідні теофіліну III-X являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, диметилформаміді.

Дослідження протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук відносно вказаних вище штамів показали, що 8-амінопохідні 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)

теофіліну виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 25–200 мкг/мл (табл. 3). Амінотеофіліни III-VII за показником протимікробної дії (щодо *S. aureus*) наближаються до ампіциліну.

Більшість синтезованих сполук виявляють протигрибкову дію, рівну ністатину, а 8-(2-гідроксипропіламіно)-7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофілін (VI) за цим показником перевищує еталон порівняння у 2 рази. Для остаточних висновків щодо перспективи продовження пошуку антимікробних і протигрибкових засобів у цьому ряді похідних теофіліну необхідно значно розширити ряд синтезованих сполук і кількість штамів патогенних мікроорганізмів.

Висновки

1. Розробили доступні методики синтезу 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-2-фенілетил)теофіліну.
2. Проаналізували та інтерпретували спектральні характеристики синтезованих сполук методом спектроскопії ЯМР Н¹.
3. Вивчили протимікробну, протигрибкову дію сполук, що отримали.
4. Встановили пріоритети для продовження пошуку біологічно активних сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Synthesis and preliminary evaluation of new 1- and 3-[1-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)]xanthines from 2-amino-2-oxazolines as potential A₁ and A_{2A} adenosine receptor antagonists / S. Massip, J. Guillon, D. Bertarelli et. al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14. – №8. – P. 2697–2719.
2. Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура та ін. // *Вісник фармації*. – 2007. – №1(49). – С. 3–8.
3. Остапенко А.А. Гипоглицеридемическая активность 8-г-7-(2-гидрокси-3-изопрокси)пропил-3-метилксантинов / А.А. Остапенко, И.М. Белай, Н.И. Романенко // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики*. – 2011. – №2. – С. 9–12.
4. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофеноксипропіл)-3-метил-8-тіоксантину / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики*. – 2011. – №2. – С. 41–44.
5. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-іліденгідразинопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофеноксипропіл)ксантинів / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк та ін. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики*. – 2011. – №3. – С. 90–94.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства* / М.Д. Машковский. – изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. Eckstein M. On the oxidative bromination of methyl xanthines / M. Eckstein, M. Gorczyca, A. Zlyc // *Acta Pharm. Jugoslav*. – 1972. – №4. – P. 133–136.
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.

References

1. Massip, S., Guillon, J., Bertarelli, D., Bosca, J.-J., Legera, J.-M., Lacherb, S., et al. (2006) Synthesis and preliminary evaluation of new 1- and 3-[1-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)]xanthines from 2-amino-2-oxazolines as potential A₁ and A_{2A} adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(8), 2697–2719. doi: 10.1016/j.bmc.2005.11.050.
2. Shkoda, O. S., Romanenko, N. I., Samura, I. B., Samura, B. A., & Saponova, A. Yu. (2007) Syntez ta biolohichni vlastyvoli 8-aminozamishchenykh 7-β-hidroksy-γ-(3'-metylfenoksy)-propil-3-metylkxantynu [The synthesis and biological properties of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(3'-methylphenoxypropyl)-3-methylxanthine]. *Visnyk farmatsii*, 1(49), 3–8. [in Ukrainian].
3. Ostapenko, A. O., Belaj, I. M., & Romanenko, N. I. (2011) Gipogliceridemicheskaya aktivnost' 8-r-7-(2-gidroksi-3-izoproksi)propil-3-metilksantynov [Hypoglyceridemic activity of 8-R-7-(2-hydroxyisopropoxy)propyl-3-methylxanthines]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 9–12. [in Ukrainian].
4. Cherchesova, A. Yu., Romanenko, M. I., Samura, A. B., & Taran, A. V. (2011) Syntez i vyvchennia diuretychnoi dii pokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(4'-khlороfenoksy)propil-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis and study of the diuretic action of 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 41–44. [in Ukrainian].
5. Cherchesova, A. Yu., Romanenko, M. I., Martynyuk, O. A., Kremzer, A. A., Samura, B. A., & Taran, A. V. (2011) Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 8-ilidenhidrazynopokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(p-khlороfenoksy)propilksantyniv [Synthesis, physical, chemical and biological properties of ilidenhydrazynoderivatives of 8-7-β-hydroxy-γ-(p-hlorofenoxy)propylxanthines]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3, 90–94. [in Ukrainian].

6. Mashkovskij, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva* [Medical supplies]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
 7. Eckstein, M., Gorgzyca, M., & Zejc, A. (1972) On the oxidative bromination of methyl xanthines. *Acta pharm. Jugoslav.*, 22(4), 133–136.
 8. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Uvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines]. Kyiv. [in Ukrainian].
-

Відомості про автора:

Іванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: ivanchenkodima@yandex.ua.

Сведения об авторе:

Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ua.

Information about author:

Ivanchenko D. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: ivanchenkodima@yandex.ua.

Надійшла в редакцію 18.05.2016 р.