

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
8-R-ТІОПОХІДНИХ 1-БЕНЗИЛТЕОБРОМІНУ****Ключові слова:** синтез, теобромін, 8-тіопохідні, ПМР-спектроскопія, гостра токсичність, біологічна дія

Основним шляхом створення нових лікарських препаратів є структурна модифікація відомих природних сполук, які мають високу біологічну активність. У цьому аспекті увагу дослідників привертають похідні ксантину, які є антагоністами аденозинових рецепторів, інгібіторами фосфодіестерази та індукторами гістондеацетилази [1]. Це сприяло широкому їх застосуванню в медицині (амінофілін, вентакс, нео-теофедрин, апо-окстрифілін та ін.) при лікуванні астми, бронхіту і хронічної обструктивної хвороби легень. Також похідні ксантину знайшли застосування як діуретики, аналгетики, серцеві стимулятори, протизапальні, психотропні й ниркові захисні агенти [2–5].

Раніше нами встановлено [6, 7], що похідні теоброміну виявляють діуретичну, протизапальну, антиоксидантну дію.

Метою роботи є розроблення оригінальних методів синтезу неописаних в літературі 8-тіопохідних 1-бензилтеоброміну – потенційних біоактивних сполук, вивчення їхніх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ППП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, Росія). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина), ПМР-спектри було знято на спектрометрі Bruker SF-200 (Німеччина) (робоча частота 400 МГц, розчинник диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС)). Мас-спектри записували на приладі Varian 1200L (США), іонізація – електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в табл. 1, 2.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–8)

Сполука	T _{пл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	271–272	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	96
3	132–133	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	81
4	219–220	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	75
5	178–179	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	98
6	194–195	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O ₃ S	88
7	185–186	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ S	96
8	197–198	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	79

Синтез 1-бензил-8-тіотеоброміну (2). Суміш 0,1 моль 1-бензил-8-бромотеоброміну (1) [6], 0,2 моль натрій сульфід, 200 мл диметилформаміду кип'яють 3 год, охолоджують, розводять водою до 1 л, фільтрують, до фільтрату додають HCl до pH = 2, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Для аналізу сполуку 2 очищають методом переосадження та кристалізацією із водного діоксану.

Мас-спектр 1-бензил-8-тіотеоброміну (2) (m/z 1%): 303 (21,6), 302 (93,3), 301 (31,5), 285 (6,5), 211 (20,0), 210 (6,0), 197 (5,8), 169 (7,3), 168 (7,0), 152 (20,5), 149 (6,3), 141 (6,0), 132 (7,2), 111 (38,7), 110 (11,2), 99 (22,9), 98 (9,3), 92 (6,7), 91 (99,9), 90 (30,2), 85 (5,5), 83 (10,5), 82 (9,9), 81 (6,4), 77 (8,6), 70 (20,4), 69 (12,2), 67 (16,4), 65 (14,9), 55 (7,2), 43 (11,5), 42 (11,6), 41 (8,7).

Т а б л и ц я 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 1-бензил-8-тіотеобромінів (2–8)

Сполука	δ-Шкала, м. ч.				
	CH _{аром}	N ¹ CH ₂	SCH ₂	NCH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	7,29 (м, 5H)	5,03 (с, 2H)	–	3,69; 3,39	13,71 (пош. с, 1H) – SH
3	7,29 (м, 5H)	5,04 (с, 2H)	4,32 (с, 2H)	3,80; 3,39	2,29 (с, 3H) – CH ₃
4	7,35-7,23 (м, 6H)	5,05 (с, 2H)	4,0 (с, 2H)	3,80; 3,42	7,7 (пош. с, 1H) – NH ₂
5	8,05 (д, 2H); 7,67 (т, 1H); 7,56 (т, 2H); 7,29 (м, 5H)	5,03 (с, 2H)	4,98 (с, 2H)	3,83; 3,34	–
6	7,99-7,78 (кв, 4H) 7,29 (м, 5H)	5,03 (с, 2H)	4,95 (с, 2H)	3,82; 3,34	–
7	8,07-7,63 (кв, 4H) 7,29 (м, 5H)	5,03 (с, 2H)	4,95 (с, 2H)	3,83; 3,33	–
8	8,39-8,26 (кв, 4H) 7,29 (м, 5H)	5,03 (с, 2H)	5,02 (с, 2H)	3,83; 3,34	–

Синтез 1-бензил-8-R-тіотеобромінів (3–8). Суміш 5 ммоль 1-бензил-8-тіотеоброміну (2), 6 ммоль відповідного галогенкетону чи хлороацетаміду, 20 мл води, 20 мл етанолу кип'яють 20 хв, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою (3, 4), водним ізопропіловим спиртом (5–8) та перекристалізують із водного ізопропілового спирту (3, 4), чи водного діоксану (5–8).

Мас-спектр 1-бензил-8-(2'-оксопропіл)тіотеоброміну (3) (m/z 1%): 360 (7,3), 359 (23,8), 358 (99,9), 357 (13,6), 317 (5,9), 316 (14,2), 315 (68,2), 314 (16,4), 301 (12,0), 283 (13,6), 225 (6,8), 182 (6,1), 152 (8,3), 132 (5,2), 111 (22,2), 110 (7,3), 99 (21,2), 98 (7,0), 91 (74,0), 90 (24,3), 70 (12,7), 69 (5,3), 67 (10,3), 65 (8,1), 43 (26,0), 42 (10,3).

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховували за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Гостру токсичність, діуретичну, анагетичну та протизапальну активність синтезованих речовин вивчали на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Самури Б. А.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [8] у дослідах на білих мишах масою 18–24 г.

Вивчення діуретичної дії одержаних сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. [9]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/20 ЛД₅₀ у вигляді

3–5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хв до водного навантаження. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид (Борщагівський ХФЗ, Україна) у дозі 25 мг/кг.

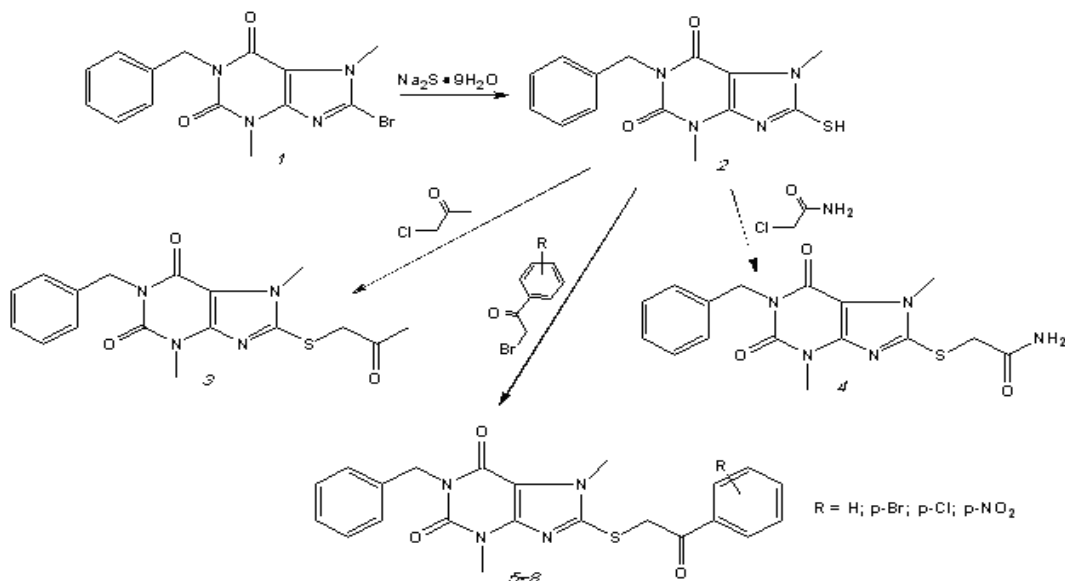
Аналітична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах масою 160–210 г із використанням моделі «оцтових корчів», які спричинюють внутрішньоочеревинним введенням 0,75%-го розчину оцтової кислоти в дозі 1/20 ЛД₅₀ залежно від маси тіла. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, спричиненого субплантарним введенням у задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [10]. Як еталон порівняння використовували диклофенак натрію («Дарниця», Україна) та анальгін («Дарниця», Україна) в дозах 8 мг/кг та 25 мг/кг відповідно.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [11]. Як препарати порівняння використовували аскорбінову кислоту («Київський вітамінний завод», Україна) та тіотриазолін («Київмедпрепарат», Україна).

Результати дослідження та обговорення

Нагрівання 1-бензил-8-бромотеоброміну (1) із подвійним надлишком натрій сульфіді наонагідрату в середовищі ДМФА призводить до утворення 8-тіотеоброміну (2) (схема 1).

Схема 1



З метою можливої модифікації замісників, зв'язаних з атомом сульфуру, нами також вивчені реакції тіоксантину 2 з галогенкетонами та хлороацетамідом. Як з'ясувалося, реакції тіоксантинів з вищезазначеними реагентами легко перебігає при короткочасному їх нагріванні в середовищі водного спирту в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду (схема 1).

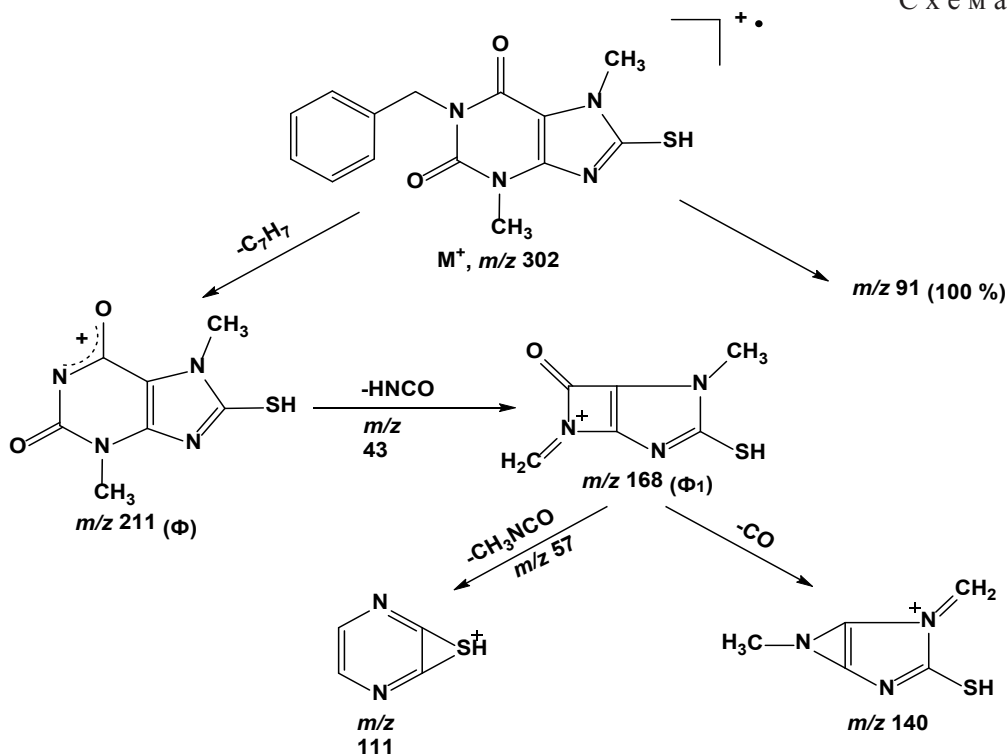
Дані ПМР-спектроскопії (табл. 2) показують наявність сигналів усіх протонів, які підтверджують структуру синтезованих сполук. Так, в ПМР-спектрі 1-бензил-8-тіоксантину (2) реєструється поширений синглет при 13,71 м. ч. інтенсивністю в одну протонну одиницю, зумовлений резонансним поглинанням протону 8-SH-групи. Ароматичні протони реєструються у вигляді мультиплету в ділянці 7,3–7,2 м. ч., протони метиленової групи у положенні 1 фіксують у вигляді синглету при 5,03 м. ч. Два інтенсивні синглети при 3,69 м. ч. та 3,39 м. ч. зумовлені резонансом протонів метильних груп, зв'язаних з атомами нітрогену в положеннях 7 та 3 ксантинової молекули.

У ПМР-спектрах сполук 3–8 окрім сигналів протонів 1-бензилтеоброміну фіксуються всі сигнали протонів введених груп по атому сульфуру (табл. 2). Так, наприклад, в спектрі ПМР 1-бензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]тіотеоброміну (7) фіксуються два набори сигналів ароматичних протонів у слабкому полі, зумовлені наявністю двох ароматичних замісників: кватрет при 8,07–7,63 м. ч. та мультиплет при 7,29 м. ч. Синглет у дві протонні одиниці при 5,03 м. ч. свідчить про наявність N¹CH₂-групи, а інтенсивні синглети в три протонні одиниці при 3,83 м. ч. та 3,33 м. ч. доводять наявність N¹ та N⁷-метильних груп. Наявність метиленової групи, зв'язаної з атомом сульфуру, підтверджується інтенсивним синглетом при 4,95 м. ч.

Остаточню будову синтезованих сполук підтверджують дані мас-спектрометрії. Так, в мас-спектрі 1-бензил-8-тіотеоброміну (2) фіксується пік молекулярного іону з *m/z* 302, що відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в молекулі 2. Наявність бензильного залишку в положенні 1 підтверджується його прямим елімінуванням із M⁺, про що свідчить найінтенсивніший іон з *m/z* 91 – (C₆H₅CH₂)⁺ (Φ), що відповідає структурі 8-тіотеоброміну (схема 2).

Надалі відбувається послідовна деградація урацилової частини іону Φ, пов'язана з відщепленням HNCO та утворенням іону з *m/z* 168 – [M-HNCO]⁺ (Φ₁), відщеплення від якого частинок CH₃NCO та CO дає іони з *m/z* 111 та 140 відповідно.

Схема 2



Надалі було проведено розрахунки властивостей синтезованих сполук. Як свідчать наведені в табл. 3 дані, всі одержані сполуки відповідають вимогам «правила п'яти», тобто індекс Ліпінські [12] для всіх речовин дорівнює 0. Слід зазначити, що 1-бензил-8-[2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил]тіотеобромін (8) за показником полярної поверхні, а 1-бензил-8-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил]тіотеобромін (6) за показником молекулярної маси не відповідають усім критеріям фільтра Гхоша [13].

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати абсорбційні характеристики, проникність через гематоенцефалічний бар'єр та встановити ймовірні

транспортні форми крові синтезованих сполук. Так, передбачається, що синтезовані речовини стабільні у кислому середовищі ($\text{pH} < 2$) та пасивно абсорбуються в тонкому кишечнику (табл. 4). Ймовірною транспортною формою крові для всіх синтезованих сполук будуть ліпопротеїни. Як свідчать наведені в табл. 4 дані, для всіх одержаних речовин характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Т а б л и ц я 3

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (3–8)

Сполука	M, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å ²	Молекулярна рефракція, м ³ /моль
		Атомів	Донорів Н ⁺	Акцепторів Н ⁺			
3	358	50	0	4	1,89 ± 0,38	104,19	96,112
4	359	50	0	4	1,10 ± 0,53	130,21	94,383
5	421	50	0	4	3,38 ± 0,42	104,19	116,378
6	499	52	0	4	4,03 ± 0,47	104,19	124,001
7	455	43	0	4	3,91 ± 0,49	104,19	121,183
8	466	42	1	4	3,26 ± 0,44	150,01	123,702

Т а б л и ц я 4

Фармакологічні дескриптори синтезованих сполук

Сполука	Абсорбція		Транспорт білками крові		Проникність через гематоенцефалічний бар'єр		
	Re, см/с	Ka, мін ⁻¹	PPB, %	LogK _a ^{HSA}	LogPS	LogPB	Log(PS*fu, мозок)
3	7,73·10 ⁻⁴	0,053	68,82	3,37	-1,4	0,46	-2,4
4	6,78·10 ⁻⁴	0,046	59,33	2,96	-2,4	0	-2,8
5	7,33·10 ⁻⁴	0,050	98,47	4,25	-1,3	-0,43	-2,6
6	7,20·10 ⁻⁴	0,049	97,89	4,59	-1,2	0,08	-2,9
7	7,24·10 ⁻⁴	0,050	99,24	4,62	-1,2	-0,45	-2,8
8	7,19·10 ⁻⁴	0,049	98,92	4,34	-1,4	-0,61	-2,8

Надалі було розраховано показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг					
	пероральне введення		внутрішньоочеревинне введення		внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
3	670	873,1	300	268,6	130	243,8
4	900	852,9	530	323,7	340	344,5
5	420	1796,0	820	373,6	68	241,1
6	350	1628,0	520	453,7	66	186,6
7	590	1771,0	820	369,2	64	142,7
8	560	1548,0	600	328,2	130	160,1

Таким чином, одержані дані свідчать про доцільність подальших біологічних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Дані з біологічної дії 8-тіопохідних 1-*n*-метилбензилтеобромінів наведено в табл. 6.

Біологічна дія 8-гіюлохідних 1-бензилгеоброміну (3–8)

Сполука	ЛД ₅₀ (M ± m), мг/кг	Діуретична активність за 4 год, % до контролю	Аналгетична активність, %	Протизапальна активність, %	АОА, %		
					C = 10 ⁻³ моль/л	C = 10 ⁻⁵ моль/л	C = 10 ⁻⁷ моль/л
3	550,0±21,5	136,1	17,1	18,0	-90,0	-30,0	-20,0
4	410,0±18,1	113,9	15,7	15,6	27,27	27,27	15,15
5	250,1±13,2	137,1	-2,9	25,8	34,79	30,44	43,48
6	346,4±16,9	98,7	10,9	17,2	24,83	30,54	34,56
7	290,0±13,1	117,7	19,5	-0,8	-10,0	-10,0	-10,0
8	436,5±18,5	121,9	15,7	4,7	30,04	39,22	27,92
Контроль	-	100	-	-	-	-	-
Гідрохлоріазид	-	169,8	-	-	-	-	-
Диклофенак натрію	-	-	45,8	42,7	-	-	-
Анальгін	-	-	44,3	42,0	-	-	-
Аскорбінова кислота	-	-	-	-	60,87	39,13	76,09
Гіотриазолін	-	-	-	-	33,90	22,60	7,63

Вивчення гострої токсичності *in vivo* виявило, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності (табл. 6). Як впливає з наведених у табл. 6 даних, серед 1-бензил-8-R-тіотеобромінів найтоксичнішою сполукою виявився 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенілетилтіо)теобромін (5), ЛД₅₀ якого 250,1 мг/кг. Введення в пара-положення фенільного залишку атома хлору (7) зменшує токсичність на 39,9 мг/кг, а введення атома бромю (6) чи нітрогрупи (8) суттєво знижує токсичність базової молекули. Заміна фенільного радикала на метильну (3) чи аміногрупу (4) призводить до зменшення гострої токсичності на 299,9 мг/кг та 159,9 мг/кг відповідно.

Слід зазначити, що серед синтезованих речовин перспективних діуретичних, анагетичних та протизапальних засобів не виявлено, а одержані дані в майбутньому будуть використані для створення QSAR-моделі.

Аналізуючи дані з антиоксидантної активності (табл. 6), можна відзначити, що серед одержаних сполук зустрічаються прооксиданти: 1-бензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетилтіо]теобромін (7) з низькою прооксидантною активністю та 1-бензил-8-(2-оксопропілтіо)теобромін (3) з високою прооксидантною активністю. Інші сполуки (4–6, 8) за показником АОА наближаються чи перевершують тіотриазолін.

Для остаточних висновків необхідно здійснити додаткові дослідження. Робота в цьому напрямі триває.

В и с н о в к и

1. Розроблено доступні лабораторні методи синтезу 8-тіозаміщених 1-*n*-метилбензилтеоброміну, будову яких доведено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

2. Розраховано молекулярні (LogP, TPSA, A) та фармакологічні (Pe, Ka, PPB, LogK_a^{HSA}, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескриптори для прогнозування властивостей одержаних речовин. Також розраховано показники гострої токсичності.

3. Вивчено гостру токсичність, діуретичну, анагетичну, протизапальну та антиоксидантну дію синтезованих сполук.

Після додаткових досліджень 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенілетилтіо)теобромін (5) може знайти застосування в медичній практиці як антиоксидантний засіб.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Allwood M. B., Cannan B., van Aaltena D. M. F., Eggleston I. M. Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthine derivatives by a safety-catch protection strategy // *Tetrahedron*. – 2007. – N 63. – P. 12294–12302.

2. Profire L., Sunel V., Lupascu D. et al. New theophylline derivatives with potential pharmacological activity // *Farmacia*. – 2010. – V. 58, N 2. – P. 170–176.

3. Hariono M., Suriyah, Winarni, Wildan A., Riningsih U. Alkylation of theobromine: preparation of isopropyl and sec-butyltheobromines using N,N-dimethylformamide as solvent // *Malaysian J. Chem.* – 2010. – V. 12, N 1. – P. 15–18.

4. Bandyopadhyay P., Agrawal S. K., Sathe M. et al. A facile and rapid one-step synthesis of 8-substituted xanthine derivatives via tandem ring closure at room temperature // *Tetrahedron*. – 2012. – N 68. – P. 3822–3827.

5. LeeIn-Ah, Kamba A., Low D., Mizoguchi E. Novel methylxanthine derivative-mediated anti-inflammatory effects in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20, N5. – P. 1127–1138.

6. Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Самура Б. Б. та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // *Запороз. мед. журн.* – 2006. – № 3 (36). – С. 142–146.

7. Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Александрова К. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-амінотеоброміни // *Акт. питання фарм. мед. науки та практики.* – Запоріжжя. – 2012. – № 1 (8). – С. 36–39.

8. Гацура В. В. Методи первинного фармакологічного дослідження біологічно активних речовин. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.

9. Берхин Е. Б. Методи изучения действия новых химических соединений на функцию почек // *Хим.-фармац. журн.* – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.

10. Тринус Ф. П., Клебанов В. М., Мохорт Н. А. Методи скрининга і фармакологічного изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. реком. – К.: Здоров'я, 1974. – 27 с.

11. Беленічев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Коваленко С. І. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. реком. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

12. Lipinski Ch. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – N 46. – P. 3–26.

13. Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases // *J. Comb. Chem.* – 1999. – N 1. – P. 55–68.

Надійшла до редакції 15. 08. 2015.

Д. Г. Иванченко¹, Н. И. Романенко¹, Б. А. Самура², В. И. Корниенко²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-R-ТИОПРОИЗВОДНЫХ 1-БЕНЗИЛТЕОБРОМИНА

Ключевые слова: синтез, теобромин, 8-тиопроизводные, ПМР-спектроскопия, острая токсичность, биологическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Основным путем создания новых лекарственных препаратов является структурная модификация известных природных соединений, обладающих высокой биологической активностью. В этом аспекте внимание исследователей привлекают производные ксантина, которые являются антагонистами адеиноновых рецепторов, ингибиторами фосфодиэстеразы и индукторами гистондеацетилазы. Это способствовало широкому их применению в медицине при лечении астмы, бронхита и хронической обструктивной болезни легких. Также производные ксантина нашли применение в качестве диуретиков, анальгетиков, сердечных стимуляторов, противовоспалительных, психотропных и почечных защитных агентов.

Целью работы является разработка оригинальных методов синтеза неописанных в литературе 8-тиопроизводных 1-бензилтеобромина и изучение их физико-химических и биологических свойств.

Острая токсичность синтезированных соединений была изучена методом Кербера. Изучение диуретического действия полученных соединений проводили по методу Берхина. Анальгетическое действие синтезированных ксантинов изучено на модели «уксусных корчей», противовоспалительное – на модели острого асептического отека. Антиоксидантную активность изучали *in vitro* методом неферментного инициирования свободнорадикального окисления.

Нагреванием 1-бензил-8-бромтеобромина с двойным избытком натрия сульфида нонагидрата в среде ДМФА приводит к образованию 8-тиотеобромина. Реакции тиоксантинов с галогенкетонами и хлороацетамидом легко протекают при кратковременном их нагревании в среде водного спирта.

С помощью компьютерных программ ALOGPS, DRAGON, GUSAR и ACD/Percepta Platform установлена целесообразность дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Разработаны доступные лабораторные методы синтеза 8-тиозамещенных 1-*n*-метилбензилтеобромина, строение которых доказано данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Рассчитаны молекулярные и фармакологические дескрипторы для прогнозирования свойств полученных веществ. Также рассчитаны показатели острой токсичности.

Изучены острая токсичность, диуретическое, анальгетическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие синтезированных соединений.

После дополнительных исследований 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенилэтилтио)теобромин может найти применение в медицинской практике в качестве антиоксидантного средства.

D. G. Ivanchenko¹, M. I. Romanenko¹, B. A. Samura², V. I. Kornienko²

¹Zaporizhzhia State Medical University

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES
OF 8-R-THIODERIVATIVES OF 1-BENZYLTHEOBROMINE

Key words: synthesis, theobromine, 8-thioderivatives, NMR-spectroscopy, acute toxicity, biological action

ABSTRACT

Key way for creating new medicinal drugs is structural modification of known and existent natural compounds with high biological activity. In this aspect researchers' attention is drawn by xanthine derivatives which appear to be antagonists of adenosine receptors, phosphodiesterase inhibitors and histone deacetylase inducers. This resulted in their widespread application in medicine to cure asthma, bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. In addition, xanthine derivatives are used as diuretics, analgesics, heart pacemakers, anti-inflammatory, psychotropic and renal protective agents.

The aim of this work lies in developing unique methods to synthesize undocumented in other scientific papers 8-thioderivatives of 1-benzylthiobromine and also studying of their physical, chemical and biological properties.

Acute toxicity of synthesized compounds has been studied with the application of Kerber method. The study of diuretic activity of obtained compounds was carried out applying Berkhin method. Analgesic activity of synthesized xanthines was studied at 'acetic acid writhing' model. Anti-inflammatory activity was studied at 'acute aseptic edema' model. Antioxidant activity was studied in vitro using the method of non-enzymatic initiation of free-radical oxidation.

Heating of 1-benzyl-8-bromotheobromine with double excess of sodium sulphidenonahydrate in dimethylformamide environment results in formation of 8-thiotheobromine. Reactions of thioxanthines with halogenketones and chloroacetamide proceed smoothly with their short-time heating in aqueous alcohol environment.

By applying such computer programs as ALOGPS, DRAGON, GUSAR and ACD/Percepta Platform was established viability of further invitro and invivo research.

Accessible laboratory methods have been elaborated to synthesize 8-thiosubstituted 1-n-methylbenzyltheobromine, their structure having been proved by elemental analysis, PMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

Molecular and pharmacological descriptors to forecast properties of the obtained substances have been calculated, in addition to acute toxicity index.

Also the study of acute toxicity, diuretic, analgesic, anti-inflammatory and anti-oxidant activity of synthesized compounds has been carried out.

After additional research 1-benzyl-8-(2-oxo-2-phenylethylthio)theobromine can be used in medical practice as an antioxidant agent.

Електронна адреса для листування з авторами: ivanchenkodima@yandex.ua