

7. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (Наказ Кабінету Міністрів України від 29 березня 2006 р. №400.) // Офіційний вісник України. – 2006. – № 13. – С. 898.
8. Millipore. Life Science Catalogue. 2002–2003. – USA, 2002. – 256 p.
9. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002 – 2003. – USA, 2002. – 304 p.
10. Фетисова Е.Г. Изучение совместимости фильтрующих материалов с раствором глазных капель 2 % кромогликата натрия / Фетисова Е.Г., Андрикокова Л.Н. // Фармаком. – 2005. – № 3. – С. 32-37.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 531с.
12. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – Киев: МОРИОН, 1999. – 896с.
13. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – Киев: МОРИОН, 2001. – 472с.
14. Вологопроникимость полівінілхлоридних упаковок – один з критеріїв якості інфузійних розчинів [Тихонов О.І., Гудзенко О.П., Орловецька Н.Ф. та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 2(26). – С. 29-31.

**Сведения об авторах:**

Шевченко Вячеслав Александрович, к. фарм. наук, ст. преподаватель каф. технологии лекарств и клинической фармакологии с фармацевтической опекой, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Бондарь Владимир Степанович, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой токсикологической химии, НФаУ.

Лукиенко Ольга Васильевна, к. фарм. наук, доцент кафедры технологии лекарств и клинической фармакологии с фармацевтической опекой, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Пересадько Ирина Геннадиевна, к. фарм. наук, доцент кафедры косметологии и ароматологии, НФаУ.

**Адрес для переписки:** НФаУ, ул. Блюхера 4, г. Харьков, 61001, тел.: (0572) 67-87-75.

УДК 547.857.4'417.057:543.42

**О.С. Шкода, М.І. Романенко, К.В. Александрова, Б.О. Прийменко, О.Ю. Черчесова, Д.М. Юрченко****СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 8-ГІДРАЗИНО-7-β-ГІДРОКСИ-γ-АРИЛОКСИПРОПІЛКСАНТИНІВ***Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** синтез, гідразиноксантини, іліденопохідні, ПМР-спектроскопія.**Ключевые слова:** синтез, гидразиноксантины, илиденпроизводные, ПМР-спектроскопия.**Key words:** synthesis, hydrazinoxanthines, ylydenoderivatives,  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy.

Вивчено реакцію 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил (1,3-диметил) ксантинів з гідразингідратом та розроблено просту препаративну методику отримання невідомих 8-гідразиноксантинів, на основі яких взаємодією з моно- та дикарбонільними сполуками синтезовано ряд неописаних раніше 8-ариліденгідразиноксантинів та 8-(піразоліл-1)ксантинів. Проведено ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих речовин.

Изучена реакция 8-бром-7-β-гидрокси-γ-арилоксипропил-3-метил (1,3-диметил) ксантинов с гидразингидратом и разработан простой препаративный метод получения неизвестных 8-гидразиноксантинов, на основе которых взаимодействием с моно- и дикарбонильными соединениями синтезирован ряд не описанных ранее 8-арилиденгидразиноксантинов и 8-(пиразоліл-1) ксантинов. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных веществ.

The reaction of 8-bromo-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthines with hydrazine hydrate was studied and simple preparative method for obtaining of the unknown 8-hydrazinoxanthines was developed by the interaction with mono- and dicarbonyl compounds, a number of undescribed early 8-arylydenhydrazinoxanthines and 8-(pyrazolyl-1)xanthines was synthesized.  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy has been used for obtained compounds.

Раніше нами було встановлено, що 8-ариліденгідразиноксантини виявляють високу антиоксидантну дію [1-4].

З метою пошуку нових антиоксидантних сполук нами було розроблено метод синтезу 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантинів та вивчено їх реакції з карбонільними сполуками.

Як показано на схемі (рис. 1) нетривале нагрівання 8-бромоспиртів 1a-h з надлишком гідразингідрату в середовищі водного діоксану приводить до утворення відповідних 8-гідразиноксантинів 2a-h (табл. 1).

В ПМР-спектрах гідразиноксантинів (2a; 2c; 2e; 2g) реєструються сигнали протонів урацілової частини молекули в інтервалі 10,40-10,25 м.ч. ( $\text{N}^1\text{H}$ ) та 3,4-3,37 м.ч. ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ) (табл. 2).

Нами встановлено, що отримані 8-гідразиноксантини є досить реакційноздатними сполуками. Як показано на схемі гідразиноксантини (2a-f) при короткочасному кип'ятінні з еквімолярною кількістю відповідного альдегіду або аліфатичного чи гетероциклічного кетону в присутності каталітичної кількості  $\text{HCl}$  в середовищі водного діоксану утворюють відповідні 8-іліденгідразиноксантини (3a-j, 4a-e, 5a-e, 6a-d, табл. 3 та 5).

В ПМР-спектрах гідразонів 3a-j, 4a-e, 5a-e, 6a-d (табл. 4 та б) в порівнянні зі спектрами вихідних 8-гідразиноксантинів з'являються інтенсивні синглети в інтервалі 8,47-7,61 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням азометинових протонів альдегідного залишку. В спектрах продуктів конденсації з похідними ацетофенону (4a-e) фіксуються додаткові інтенсивні синглети інтенсивністю в 3 протонні

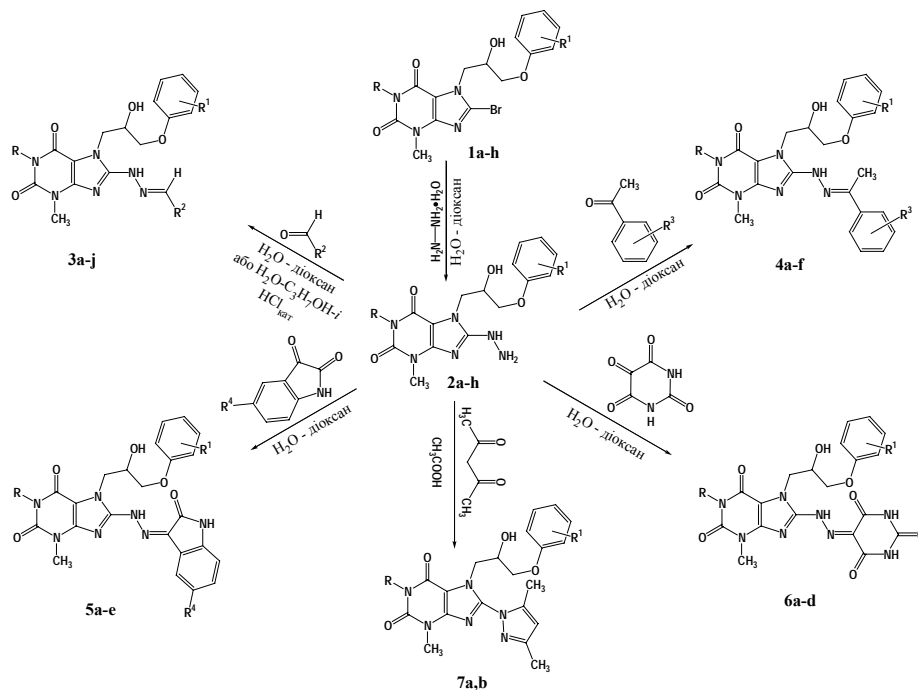
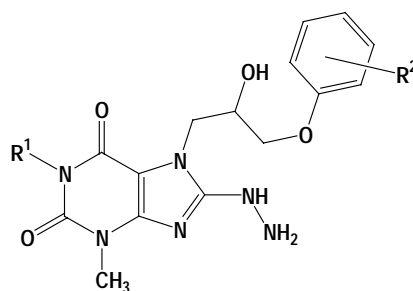


Рис. 1. Схема синтезу та хімічних перетворень 7-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантинів.

Таблиця 1

8-Гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантини (2a-h)



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Т.пл.,	R <sub>f</sub>	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
					C	H	N		C	H	N	
2a	H	H	241-3	0,64	51,88	5,15	24,33	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	52,02	5,24	24,27	88,16
2b	CH <sub>3</sub>	H	170-1	0,81	53,12	5,44	23,42	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	53,33	5,59	23,32	97,20
2c	H	2'-CH <sub>3</sub>	204-5	0,63	53,22	5,25	22,97	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	53,33	5,59	23,32	95,74
2d	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	156-7	0,72	54,26	5,66	22,19	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	54,54	5,92	22,45	80,13
2e	H	3'-CH <sub>3</sub>	182-3	0,59	52,99	5,58	23,33	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	53,33	5,59	23,32	97,12
2f	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	161-3	0,78	54,37	6,01	22,32	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	54,54	5,92	22,45	74,79
2g	H	4'-CH <sub>3</sub>	173-4	0,65	53,37	5,54	23,27	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	53,33	5,59	23,32	94,35
2h	CH <sub>3</sub>	4'-CH <sub>3</sub>	134-5	0,88	54,45	5,99	22,77	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	54,54	5,92	22,45	88,14

одиниці в області 2,38-2,25 м.ч., які свідчать про наявність метильних груп, зв'язаних з sp<sup>2</sup>-гібридизованим атомом вуглецю азометинового фрагменту. Слід зазначити, що внаслідок появи в молекулах гідразонів «піридинового» атома азоту гідразинового фрагменту, а отже збільшення його електронегативності, резонансне поглинання C<sup>8</sup>NH протонів відбувається в більш слабкому полі – 11,9-10,79

м.ч. Всі інші сигнали протонів підтверджують наявність замісників в положеннях 7 та 8 ксантинового ядра і повністю відповідають їх будові.

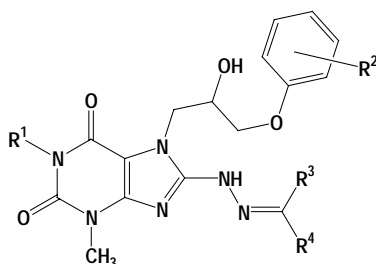
Як нами було встановлено раніше [5-7] 8-амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантинів виявляють значну анальгетичну та протизапальну дію. Припускалося, що введення в положення 8 залишку піразолу повинно

ПМР-спектри 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів (2a-h)

№	δ, м.ч.							
	N <sup>1</sup> H	ОН	CH <sub>аром</sub>	C <sup>8</sup> NH	N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OAr	NCH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	Інші протони
2a	10,38(с., 1H)	5,38(д., 1H)	7,12-6,7(м., 5H)	7,85(пош. с., 1H)	4,41-3,95(м., 5H)	3,37 (с., 3H)	—	
2b	—	5,41(д., 1H)	7,05-6,65(м., 5H)	7,91(пош. с., 1H)	4,4-3,88(м., 5H)	3,41 (с., 3H); 3,21 (с., 3H)	—	4,48 (пош.с.,2H)
2c	10,28(с., 1H)	5,35(д., 1H)	7,08-6,68(м., 4H)	7,88(пош. с., 1H)	4,35-3,88(м., 5H)	3,39 (с., 3H)	2,15(с., 3H)	
2d	—	5,41(д., 1H)	7,18-6,78(м., 4H)	7,97(пош. с., 1H)	4,32-3,85(м., 5H)	3,39 (с., 3H); 3,17 (с., 3H)	2,16(с., 3H)	4,43 (пош.с.,2H)
2e	10,25(с., 1H)	5,2(д., 1H)	7,13-6,65(м., 4H)	7,74(пош. с., 1H)	4,35-3,91(м., 5H)	3,4 (с., 3H)	2,31(с., 3H)	
2f	—	5,32(д., 1H)	7,09-6,65(м., 4H)	7,73(пош. с., 1H)	4,35-3,86(м., 5H)	3,42 (с., 3H); 3,18 (с., 3H)	2,28(с., 3H)	
2g	10,4(с., 1H)	5,32(д., 1H)	7,05-6,74(кв.,4H)	7,72(пош. с., 1H)	4,32-3,83(м., 5H)	3,39 (с., 3H)	2,27(с., 3H)	
2h	—	5,21(д., 1H)	7,05-6,72(кв.,4H)	7,75(пош. с., 1H)	4,33-3,87(м., 5H)	3,45 (с., 3H); 3,23 (с., 3H)	2,28(с., 3H)	

Таблиця 3

Арилметиліденпохідних 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів (3a-j, 4a-e)



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Т.пл., °С	R <sub>f</sub>	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
							С	Н	Н		С	Н	Н	
3a	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4"	213-4	0,31	60,12	5,54	20,63	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	60,37	5,70	20,53	84,31
3b	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	241-3	0,55	62,45	5,71	18,33	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	62,33	5,67	18,17	73,51
3c	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C(Cl)=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4"	274-6	0,68	54,07	4,45	17,86	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>6</sub> *	54,20	4,37	17,70	75,82
3d	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4"	194-5	0,24	60,68	5,51	17,32	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	60,96	5,73	17,06	96,53
3e	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-2"	190-1	0,26	60,37	5,31	17,62	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	60,24	5,48	17,56	91,95
3f	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -3"	236-7	0,43	56,61	4,88	19,51	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	56,80	4,97	19,32	78,82
3g	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-4"	218-9	0,56	58,63	5,42	16,52	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	58,76	5,33	16,45	90,03
3h	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4"	261-3	0,52	53,22	4,78	15,63	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> **	53,24	4,65	15,52	92,35
3i	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	201-3	0,61	60,62	5,02	19,53	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	60,82	5,10	19,34	50,64
3j	CH <sub>3</sub>	4'-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> - (8"-Br-теофілініл-7")	195-6	0,84	47,21	4,62	21,17	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>10</sub> O <sub>6</sub> ***	47,50	4,45	21,30	91,27
4a	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	231-3	0,57	63,12	6,03	17,77	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	63,01	5,92	17,64	75,55
4b	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4"	208-10	0,52	60,68	5,61	17,25	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	61,65	5,97	16,59	51,33
4c	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-2"	188-9	0,63	60,91	5,88	17,17	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	60,96	5,73	17,06	64,97
4d	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4"	176-2	0,71	70,02	5,78	17,22	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	60,96	5,73	17,06	60,91
4e	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4"	261-4	0,88	57,45	5,32	18,94	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	57,57	5,22	18,80	76,70

\* – Cl: знайдено, %: 6,15; вирахувано, %: 6,40. \*\* – Br: знайдено, %: 14,49; вирахувано, %: 14,76. \*\*\* – Br: знайдено, %: 11,94; вирахувано, %: 12,15.



ПМР-спектри ариліденіліденпохідних 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів (3а-і, 4а-е)

№	δ, м.ч.						
	NH (с., 1H)	ОН	CH <sub>аром</sub> (м)	OCH <sub>2</sub> + N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> (м., 5H)	NCH <sub>3</sub> (с)	C-CH <sub>3</sub> (с)	Інші протони
3а	10,89; 10,48	—	7,53-6,64 (9H)	4,7-4,0	3,38 (3H); 2,98 (6H)	—	
3b	11,15	5,21 (пош.с., 1H)	7,71-6,75 (9H)	4,75-3,96	3,45 (3H); 3,24 (3H)	2,14 (3H)	
3с	11,9	5,03 (пош.с., 1H)	8,28-6,75 (8H)	4,8-3,95	3,45 (3H); 3,25 (3H)	2,18 (3H)	
3d	10,97	5,15 (пош.с., 1H)	7,64-6,77 (8H)	4,75-3,98	3,45 (3H); 3,24 (3H)	2,15 (3H)	3,8 (с., 3H) – OCH <sub>3</sub>
3e	10,79	11,3 (с., 1H); 5,5 (д., 1H)	7,61-6,78 (8H)	4,6-3,9	3,43 (3H); 3,21 (3H)	2,15 (3H)	
3f	11,42	—	8,27-6,75 (8H)	4,75-3,97	3,48 (3H); 3,24 (3H)	2,14 (3H)	
3g	11,24	5,25 (пош.с., 1H)	7,72-6,75 (8H)	4,71-3,95	3,45 (3H); 3,24 (3H)	2,15 (3H)	
3h	11,22	5,23 (пош.с., 1H)	7,65-6,75 (8H)	4,72-3,97	3,45 (3H); 3,24 (3H)	2,14 (с., 3H)	
3i	11,3;10,7	5,35 пош.с., 1H	7,69-6,81 (10H)	4,63-3,97	3,37 (3H)	—	
3j	11,2	5,25 (пош.с., 1H)	7,04-6,67 (кв., 4H)	4,3-3,67	3,4 (3H); 3,3 (3H); 3,21 (3H); 3,06 (3H)	2,22 (с., 3H)	5,13 (д., 2H) – N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub>
4а	10,13	5,84 (пош.с., 1H)	7,78-6,75 (9H)	4,76-3,95	3,48 (3H); 3,24 (3H)	2,3 (3H); 2,15 (3H)	
4b	9,97	5,73 (пош.с., 1H)	7,75-6,76 (8H)	4,77-3,93	3,48 (3H); 3,24 (3H)	2,26 (3H); 2,17 (3H)	3,8 (с., 3H) – OCH <sub>3</sub>
4с	10,3	12,51 (с., 1H); 6,3 (пош.с., 1H)	7,55-6,77 (8H)	4,73-3,97	3,49 (3H); 3,25 (3H)	2,38 (3H); 2,23 (3H)	
4d	9,93	9,35 (с., 1H); 5,79 (пош.с., 1H)	7,65-6,74 (8H)	4,75-3,93	3,48 (3H); 3,25 (3H)	2,25 (3H); 2,15 (3H)	
4е	10,52	6,0 (с., 1H)	8,24-6,75 (8H)	4,78-3,93	3,49(3H); 3,25 (3H)	2,34 (3H); 2,15 (3H)	

було привести до підсилення вказаних видів активності. З цією метою, нами було розроблено простий препаративний метод синтезу неописаних в літературі похідних 8-(піразоліл-1')ксантину (рис. 1). Як показано на схемі нагрівання 8-гідразіноксантинів 2d та 2e з надлишком свіжоперегнаного ацетилацетону в середовищі льодяної ацетатної кислоти веде до утворення відповідних 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-8-(3',5'-диметилпіразоліл-1')ксантинів (7a та 7b)

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ПМР-спектри записані на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub> або ДМСО-*d*<sub>6</sub> + CDCl<sub>4</sub>, внутрішній стандарт – ТМС).

8-Бromo-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метилксантини (1a-h). Отримані по методу [2].

8-Гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантини 2a-h (табл. 1, 2).

Суміш 0,01 моль бромоспирту 1a-h, 5 мл гідразингідрату, 20 мл води та 40 мл діоксану кип'ятять протягом 1 (2e-h), або 2 (2b; 2d), або 4 (2c) годин, в гарячому стані фільтрують, охолоджують, розводять водою, осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, метанолом та перекристалізують із водного діоксану.

Ліденпохідні 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-

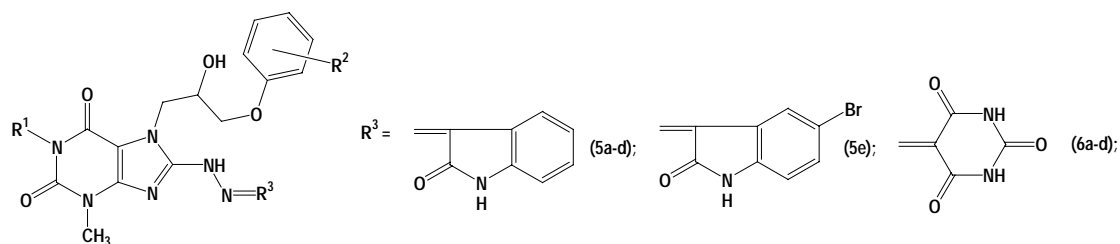
3-метил(1,3-диметил)ксантинів (3a-g, 4a-e, 5a-e, 6a-d) (табл. 3-6).

Розчиняють при нагріванні 0,005 моль 8-гідразіноксантину 2a-h в суміші 20 мл води, 30 мл діоксану та 10 крапель HClконц, додають 0,0055 моль відповідної карбонільної сполуки та кип'ятять при перемішуванні 15 хв (3d; 3e; 4b; 4c; 5a-e та 6a-d), або 30 хв (3a-c; 3f-g; 4a; 4d; 4e), охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, водним пропанолом-2 (1:1), ефіром та перекристалізують із водного ДМФА.

7-β-Гідрокси-γ-(о-толіл)оксипропіл-8-(3',5'-диметилпіразоліл-1')теофілін (7a).

Суміш 0,01 моль гідразіноксантину 2b, 10 мл свіжоперегнаного ацетилацетону, 20 мл ацетатної кислоти кип'ятять 5 годин, охолоджують, розводять водою, осад, що утворився, відфільтровують, ретельно промивають гарячою водою та перекристалізують із водного діоксану. Вихід 98,17%. Т.пл. 210-211°C. Емпірична формула: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вирахувано, С 60,26 %; Н 5,98 %; N 19,17 %. Знайдено, С 60,20 %; Н 6,01 %; N 19,10 %. ПМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,13-6,75 м.ч. (м., 4H, C<sub>аром</sub>), 6,15 (с., 1H, CHпіразол), 5,29 (д., 2H, OH), 4,58-3,77 (м., 5H, N<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>O), 3,43 (с., 3H, N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 3,25 (с., 3H, N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 2,28 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2,19 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2,05 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>).

## Гетариліденпохідні 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів (5a-e, 6a-d)



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Т.пл.,	R <sub>f</sub>	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %			Вихід, %
					С	Н	Н		С	Н	Н	
5a	H	3'-CH <sub>3</sub>	281-2	0,47	58,67	4,89	20,12	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>	58,89	4,74	20,03	81,72
5b	CH <sub>3</sub>	H	250-2	0,54	58,99	4,51	20,15	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>	58,89	4,74	20,03	86,83
5c	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	261-4	0,63	59,81	4,95	19,77	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>	59,63	5,00	19,47	87,39
5d	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	210-1	0,72	59,51	4,88	19,68	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>	59,63	5,00	19,47	59,58
5e	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	281-3	0,53	51,50	4,17	16,71	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>5</sub> <sup>+</sup>	51,56	4,15	16,83	89,28
6a	H	H	264-6	0,53	48,62	3,71	23,99	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	48,51	3,86	23,82	72,28
6b	CH <sub>3</sub>	H	241-2	0,48	49,67	4,15	23,01	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	49,59	4,16	23,13	87,73
6c	H	3'-CH <sub>3</sub>	275-6	0,39	49,41	4,25	23,38	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	49,59	4,16	23,13	82,57
6d	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	284-6	0,58	50,71	4,57	22,62	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	50,60	4,45	22,48	73,63

\* – Br: знайдено, %: 13,72; вираховано, %: 13,75.

## ПМР-спектри гетариліденпохідних 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів (5a-e, 6a-d)

№	δ, м.ч.					
	NH	OH	CH <sub>аром</sub>	OCH <sub>2</sub> + N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>
5a	13,23 (с., 1H); 10,91 (с., 1H); 10,55 (с., 1H)	5,38 (пош.с., 1H)	7,67-6,65 (м., 8H)	4,71-4,0 (м., 5H)	3,47 (с., 3H)	2,2 (с., 3H)
5b	13,28 (с., 1H); 10,94 (с., 1H)	5,45 (пош.с., 1H)	7,68-6,84 (м., 9H)	4,54-4,0 (м., 5H)	3,52 (с., 3H); 3,27 (с., 3H)	—
5c	13,32 (с., 1H); 11,19 (с., 1H)	5,87 (пош.с., 1H)	7,6-6,78 (м., 8H)	4,7-4,0 (м., 5H)	3,45 (с., 3H); 3,2 (с., 3H)	2,2 (с., 3H)
5d	13,27 (с., 1H); 11,08 (с., 1H);	5,42 (пош.с., 1H)	7,66-6,52 (м., 8H)	4,82-3,95 (м., 5H)	3,5 (с., 3H); 3,24 (с., 3H)	2,2 (с., 3H)
5e	13,28 (с., 1H); 11,1 (с., 1H)	5,64 (пош.с., 1H)	7,73-6,76 (м., 7H)	4,78-4,02 (м., 5H)	3,54 (с., 3H); 3,27 (с., 3H)	2,22 (с., 3H)
6a	11,6 (с., 1H); 11,34 (с., 1H); 10,78 (с., 1H)	5,48 (пош.с., 1H)	7,28-6,85 (м., 5H)	4,78-3,97 (м., 5H)	3,45 (с., 3H)	—
6b	11,64 (с., 1H); 11,38 (с., 1H);	5,55 (пош.с., 1H)	7,28-6,86 (м., 5H)	4,82-4,0 (м., 5H)	3,52 (с., 3H); 3,29 (с., 3H)	—
6c	11,57 (с., 1H); 11,32 (с., 1H); 10,78 (с., 1H)	5,44 (пош.с., 1H)	7,15-6,66 (м., 4H)	4,78-3,97 (м., 5H)	3,45 (с., 3H)	2,21 (с., 3H)
6d	14,4 (с., 1H); 11,69 (с., 1H); 11,44 (с., 1H)	5,68 (пош.с., 1H)	7,13-6,63 (м., 4H)	4,78-3,96 (м., 5H)	3,49 (с., 3H); 3,25 (с., 3H)	2,21 (с., 3H)



7-β-Гідрокси-γ-(*m*-толіл)оксипропіл-8-(3',5'-диметилпіразоліл-1')-3-метилксантин (7b).

Суміш 0,01 моль гідразиноксантину 2e, 10 мл свіжоперегнаного ацетилацетону, 20 мл ацетатної кислоти кип'ятять 5 годин, охолоджують, розводять водою осад, що утворився, відфільтровують, ретельно промивають гарячою водою та перекристалізують із водного діоксану. Вихід 81,5%. Т.пл. 228-230°C. Емпірична формула: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вирахувано, С 59,42 %; Н 5,70 %; N 19,80 %. Знайдено, С 59,50 %; Н 5,55 %; N 19,43 % %. ПМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 10,96 (с., N<sup>1</sup>H) 7,12-6,56 м.ч. (м., 4H, CH<sub>аром</sub>), 6,05 (с., 1H, CH<sub>піразол</sub>), 5,11 (д., 2H, OH), 4,65-3,85 (м., 5H, N<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,44 (с., 3H, N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 2,38 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2,3 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2,26 (с., 3H, C-CH<sub>3</sub>).

### ВИСНОВКИ

1. Реакцією 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил(1,3-диметил)ксантинів з гідразингідратом розроблено просту препаративну методику отримання невідомих 8-гідразиноксантинів, на основі яких взаємодією з моно- та дикарбонільними сполуками синтезовано ряд неописаних раніше 8-ариліденгідразиноксантинів та 8-(піразоліл-1)ксантинів, перспективних біологічно активних речовин.

2. Проведено спектроскопічне вивчення отриманих речовин за допомогою методів ПМР-спектроскопії.

### Відомості про авторів:

Шкода Олександр Станіславович, асистент кафедри органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.

Романенко Микола Іванович, д.фарм.н., професор кафедри біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова Катерина Вячеславівна, д.х.н., завідувач кафедру біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Прийменко Борис Олександрович, д.фарм.н., професор, завідувач кафедру органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.

Черчесова Олександра Юріївна, аспірант кафедри біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Юрченко Дар'я Миколаївна, старший лаборант кафедри біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

**Адреса для листування:** Шкода Олександр Станіславович 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра органічної та біоорганічної хімії. Тел.: 061-2348583. E-mail: shkodalex@gmail.com

### ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез та фармакологічна дія 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(*o*-метилфенокси)пропілксантинів / [М.І. Романенко, О.С. Шкода, Б.Б. Самура, Б.А. Самура та ін]. // Запоріжський мед. журн. – 2005. – №3. – С. 172-175
2. Синтез, фізико-хімічні властивості ліденпохідних 8-гідразино-1-п-метилбензилтеоброміну / [Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Шкода О.С. та ін] // Запоріжський мед. журнал. – 2005. – №6. – С.144-147
3. Патент України 21412, МПК (2006) С 07 D 473/00. 1-п-Хлорбензил-8-(піридиніл-3')метиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / [Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Жмурін Р. В. та ін] (Україна); заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200610204; заявл. 25.09.2006; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.
4. Патент України 42146 МПК (2009) С 07 D 473/00. 8-(α-Метил)-п-метоксибензиліденгідразинотеобромін, який виявляє діуретичну дію / [Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. Б. та ін] (Україна); заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № u200900496; заявл. 23.01.2009; опубл. 25.06.2009, Бюл. № 12.
5. Экспериментальное исследование антиаритмической активности в ряду 3-метил-7-β-гидрокси-γ-феноксипропил-8-Р-ксантина / [И.Б. Самура, В.К. Лепахин, Н.И. Романенко та ін.] // Запоріжський мед. журн. – 2006. – №1. – С. 129-132.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(*p*-толілокси)пропіл-3-метилксантину / [М.І. Романенко, О.С. Шкода, Б.Б. Самура та ін.]. // Запоріжський мед. журн. – 2006. – №3. – С. 147-151.
7. Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(3'-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину / [О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №1(49). – С. 3-8.