

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.857.4.057.03/.04-026.8

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-МЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛ-1)-ТЕОФІЛІНУ

Ключові слова: синтез, теофілін, ПМР-спектроскопія, антибактеріальна активність, біологічна дія

Відомо, що більша частина ускладнень, які виникають після оперативного втручання, зумовлена різноманітними патогенними мікроорганізмами [1]. У лікуванні інфекційних захворювань широке застосування знайшли антибіотики різного походження та ціла низка інших хіміотерапевтичних засобів, в основі яких лежать гетероциклічні сполуки [2]. Похідні пурину давно використовують в медичній практиці як противірусні засоби (ацикловір, ганцикловір та ін.) [2], а отже подальші дослідження з пошуку нових протимікробних та противірусних засобів у ряду пуринових похідних є виправданими та перспективними, враховуючи те, що останні роботи [3–7] свідчать про наявність значної антимікробної дії в ряду синтетичних похідних ксантину (2,6-дигідроксипурину).

Метою цієї роботи є синтез неописаних раніше 7,8-дизаміщених теофіліну та вивчення їхньої токсичності (*in silico*), протимікробної та протигрибкової активності (*in vivo*).

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-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-400 (Німеччина), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). 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 _{плавл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	T _{плавл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	141-142	C ₁₈ H ₂₁ BrN ₄ O ₄	30,0	9	84-85	C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₅	61,3
3	130-131	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₄	72,3	10	67-68	C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₅	54,5
4	154-155	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	96,8	11	148-149	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₅	87,0
5	125-126	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₄	93,9	12	208-209	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₄	74,6
6	160-161	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₅	58,6	13	143-144	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₄	71,9
7	105-107	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₅	66,7	14	130-131	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	72,0
8	110-111	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₅	53,3				

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах похідних 7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1)-геофіліну

Сполука	6-Шкала, м. ч.							Інші сигнали
	CH _{аром}	OH (д, 1H)	C ⁸ NH	N ⁷ CH ₂ CHCH ₂	NCH ₃ (с, 3H)	ArC ₆ H ₅		
2	7,13 (т, 1H); 6,73 (д, 1H); 6,63 (м, 2H)	5,34	–	4,44 (м, 1H); 4,30 (м, 2H); 3,98 (д, 2H)	3,45; 3,21	2,56 (кв, 2H); 1,20 (т, 3H)		
3	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,56	6,59 (д, 1H)	4,17 (м, 3H); 3,90 (м, 2H)	3,35; 3,16	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,63 (м, 1H) – NCH; 1,93-1,54 (м, 5H) – CH; 1,25 (м, 5H) – CH ₂	
4	7,40-7,12 (м, 7H)+NH; 6,77 (д, 1H); 6,66 (м, 2H)	5,45		4,56 (м, 2H); 4,22 (м, 3H); 3,95 (м, 2H)	3,35; 3,17	2,55 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)		
5	7,31-7,17 (м, 6H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,46	7,02 (т, 1H)	4,22-3,85 (м, 5H)	3,37; 3,16	2,54 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,50 (кв, 2H) – NCH ₂ ; 2,84 (т, 2H) – CH ₂	
6	7,17 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,69 (м, 2H)	5,51; 4,75 (т, 1H)	6,91 (т, 1H)	4,21-4,09 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,35; 3,16	2,56 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,53 (м, 2H) – NCH ₂ ; 3,36 (м, 2H) – CH ₂ O	
7	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,48; 4,52 (т, 1H)	6,86 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,47 (кв, 2H) – NCH ₂ ; 3,37 (кв, 2H) – CH ₂ O; 1,70 (м, 2H) – CH ₂	
8	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,56	6,85 (т, 1H)	4,22-3,77 (м, 6H)+CHO	3,36; 3,16	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	4,77 (д, д, 1H) – OH; 3,24 (м, 2H) – NCH ₂ ; 1,06 (д, 3H) – CH ₃	
9	7,15 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,49	6,87 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,93 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,35 (м, 4H) – NCH ₂ +OCH ₂ ; 3,22 (с, 3H) – OCH ₃ ; 1,77 (м, 2H) – CH ₂	
10	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,49	6,84 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,93 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,56 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,50 (м, 1H) – OCH; 3,35 (м, 4H) – NCH ₂ ; 1,74 (м, 2H) – CH ₂ ; 1,07 (д, 6H) – (CH ₂) ₂	
11	7,58 (с, 1H); 7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,67 (м, 2H); 6,40 (т, 1H); 6,33 (д, 1H)	5,46	7,37 (т, 1H)	4,23-4,08 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,36; 3,15	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	4,53 (д, 2H) – NCH ₂	
12	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,44	–	4,34 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,87 (м, 2H)	3,38; 3,13	2,54 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	3,30 (м, 2H) – NCH ₂ ; 3,09 (м, 2H) – NCH ₂ ; 1,65-1,50 (м, 6H) – (CH ₂) ₃	
13	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,66 (м, 2H)	5,41	–	4,38 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,93 (м, 2H)	3,37; 3,19	2,57 (кв, 2H); 1,17 (т, 4H)+ CH	3,67 (д, 1H) – NCH ₂ ; 3,43 (д, 1H) – NCH ₂ ; 2,91 (т, 1H) – NCH ₂ ; 2,78 (т, 1H) – NCH ₂ ; 1,65 (м, 2H) – CH ₂ ; 1,49 (м, 1H) – CH ₂ ; 1,28 (м, 1H) – CH ₂ ; 0,91 (д, 3H) – CH ₃	
14	7,21 (т, 1H); 6,79 (м, 3H)	–	–	4,56-4,33 (м, 3H); 4,26 (м, 1H)	3,36; 3,21	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	5,85 (м, 1H) – OCH	

Синтез 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну (2).

Суміш 25,9 г (0,1 моль) 8-бромотеофіліну (1) [8], 21,35 г (0,12 моль) м-етилфеноксиметилоксирану, 150 мл пропанолу-1 та 1,0 мл N,N-диметилбензиламіну (ДМБА) кип'ятять 2 год і фільтрують, охолоджують; осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 10%-м розчином NH₄OH, знову водою, холодним пропанолом-2 та кристалізують із водного пропанолу-2.

Синтез 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофілінів (3–13).

Розчин 3,1 г (7 ммоль) бромоксантину 2, 28 ммоль відповідного аміну в суміші 20 мл води та 20 мл діоксану-1,4 кип'ятять 2 год, фільтрують, фільтрат розводять водою до 150 мл. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного пропанолу-2.

Аналогічно одержують 6,8-диметил-3-м-етилфеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазол[2,3-f]ксантин (14) (як амін використовують 2-етилпіперидин). Кристалізують із водного пропанолу-2.

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

Оцінку протимікробної та протигрибкової активності здійснювали з використанням еталонних тест-штамів мікроорганізмів, отриманих із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарної служби України». У дослідженнях використовували штами *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 885-653). Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [9]. Для культивування бактерій використовували бульйон та агар Мюллера–Хінтона (рН 7,2–7,4), а для грибів – середовище Сабуро (рН 6,0–6,8).

Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Як еталонні препарати використовували Ампіцилін (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) та Ністатин (Борщагівський ХФЗ, Україна).

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що нагрівання 8-бромотеофіліну (1) [8] із м-етилфеноксиметилоксираном у пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості N,N-диметилбензиламіну веде до утворення 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну (2) (рисунок).

Наявність атома бромю в положенні 8 молекули ксантину дало змогу вивчити реакції бромоспирту 2 із N-вміщуючими нуклеофілами, як такі були використані первинні та вторинні аміни. Доведено, що кип'ятіння вказаних синтонів у середовищі водного діоксану перебігає з утворенням відповідних 8-амінозаміщених 3–13 (рисунок). Слід зазначити, що реакції з піперидином та його 4-метильним похідним реалізуються, як і передбачалося, синтезом відповідних 8-піперидиноксантинів 12, 13. Використання як нуклеофілу 2-етилпіперидину несподівано веде до утворення оксазоліноксантину 14. В цьому разі піперидин виступає як сильна основа, а не нуклеофіл внаслідок стеричного ефекту α -етильної групи, що веде до внутрішньомолекулярної циклізації бромоспирту 2.

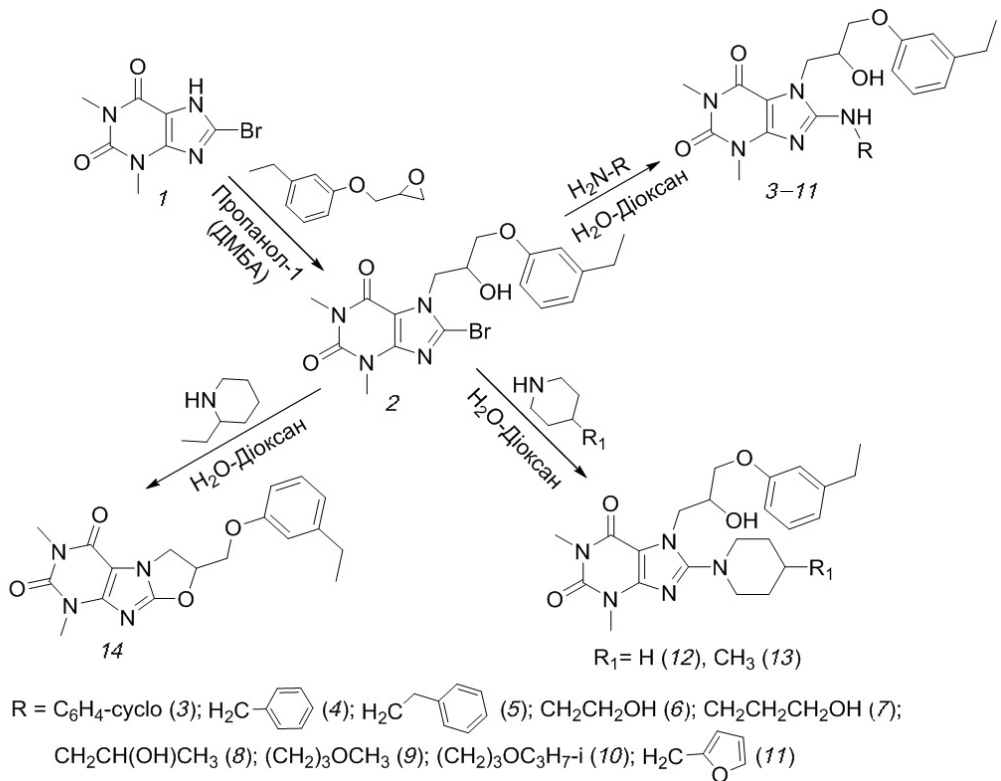


Рис. Схема синтезу похідних 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-) теофіліну

Будову синтезованих сполук однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 2). Наявність N⁷-пропільного угруповання доводять мультиплети в інтервалі 4,23–3,85 м. ч., зумовлені резонансним поглинанням метиленових та метинового протонів. Мультиплетність сигналів пояснюється наявністю хірального атома карбону в положенні 2 пропільного залишку. Протон спиртової групи фіксується в спектрах у вигляді дублету відповідної інтенсивності в межах 5,56–5,41 м. ч. Протони м-заміщеного фенільного залишку реєструються в спектрах в інтервалі 7,17–6,66 м. ч. (5H) у вигляді триплету, дублету та мультиплету відповідної інтенсивності. Протони етильної групи, зв'язаної з ароматичним ядром, утворюють у спектрах класичний квартет при 2,57–2,54 м. ч. (2H) та триплет у сильному полі в ділянці 1,17–1,15 м. ч. (3H). Слід зазначити, що квартет метиленових протонів частково перекривається синглетом метильних протонів розчинника (ДМСО). У спектрах 8-амінозаміщених ксантинів 3–11 в інтервалі 7,37–6,59 м. ч. фіксуються дублет (3) або триплети, зумовлені поглинанням протонів NH-груп у положенні 8. У спектрах аміноксантинів, у структурі яких є ароматичне ядро (4, 5, 11), додатково з'являються відповідні сигнали в ділянці поглинання ароматичних протонів. У спектрах аміноспиртів 6–8 фіксуються сигнали введених спиртових груп при 4,75 м. ч. (т, 1H), 4,52 м. ч. (т, 1H) та 4,77 м. ч. (дд, 1H) відповідно. Сигнали протонів інших груп залишку аміну в положенні 8 повністю відповідають їхній структурі. Необхідно відзначити, що сигнали N-метильних протонів урацилової частини молекули всіх синтезованих сполук реєструються у вигляді двох інтенсивних синглетів у досить вузькому діапазоні 3,38–3,13 м. ч. У спектрі оксазоліноксантину 14, на відміну від спектра бромоспирту 2, відсутній дублет протону OH-групи при 5,34 м. ч. та з'являється мультиплет при 5,85 м. ч. (1H), зумовлений резонансним поглинанням метинового протона оксазолінового кільця.

Комп'ютерне прогнозування властивостей синтезованих сполук свідчить (табл. 3), що індекс Ліпінські [10] для всіх речовин дорівнює 0. Слід відзначити, що 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1)-8-фенетиламінотеофілін (5) за показником молекулярної рефракції не відповідає всім критеріям фільтра Гхоша [11].

Т а б л и ц я 3

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (3–14)

Сполука	M, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å ²	Молекулярна рефракція, м ³ /моль
		атомів	донорів H ⁺	акцепторів H ⁺			
3	456	66	2	9	3,47 ± 0,50	103,31	126,171
4	464	63	2	9	3,24 ± 0,41	103,31	129,77
5	478	66	2	9	3,55 ± 0,41	103,31	134,525
6	418	57	3	10	1,18 ± 0,42	123,54	111,450
7	432	60	3	10	1,62 ± 0,31	123,54	116,315
8	432	60	3	10	1,54 ± 0,38	123,54	115,868
9	446	63	2	10	1,89 ± 0,23	112,54	121,066
10	474	69	2	10	2,63 ± 0,19	112,54	130,233
11	454	60	2	10	2,33 ± 0,55	116,45	122,161
12	442	63	1	9	2,88 ± 0,44	94,52	121,533
13	456	66	1	9	3,16 ± 0,49	94,52	126,082
14	356	46	0	8	2,58 ± 0,43	80,28	93,166

За розрахованим показником гострої токсичності для щурів та мишей синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг					
	пероральне введення		внутрішньочеревинне введення		внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
3	920	1207,0	360	484,2	85	76,91
4	1000	1655,0	630	453,3	90	120,90
5	970	2374,0	430	502,0	84	110,30
6	2000	1993,0	830	760,2	190	432,40
7	1300	1305,0	750	1029,0	160	291,30
8	1900	2339,0	700	841,7	160	170,60
9	970	1234,0	500	756,3	110	93,21
10	950	1693,0	450	1067,0	91	86,13
11	1200	641,9	510	746,2	94	71,21
12	890	1259,0	880	327,6	120	78,21
13	830	1311,0	800	317,8	89	45,53
14	620	1001,0	430	720,5	82	81,01

Таким чином, одержані дані свідчать, що подальші біологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* виправдані.

Аналіз даних експериментальних досліджень протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук свідчить, що всі вивчені речовини інгібують ріст та розмноження патогенних мікроорганізмів і грибів у широкому діапазоні мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) – 6,25–100 мкг/мл (табл. 5). Слід відзначити, що найактивнішими антистафілококовими сполуками виявилися 8-циклогексиламіноксантин 3 та оксазоліноксантин 14, які інгібують ріст та розмноження *S. aureus* у концентрації 6,25 мкг/мл. Практично всі вивчені сполуки (за виключенням 13) виявляють виразну активність відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Всі сполуки виявляють високу протигрибкову дію щодо *Candida albicans* (МІК лежить у межах 12,5–25 мкг/мл). Особливо необхідно відзначити 8-аміноксантини 8–10, які містять у положенні 8 гідроксипропільні залишки і виявили найвищу фунгістатичну дію (12,5 мкг/мл). Вважаємо, що перспективним буде подальше вивчення оксазоліноксантину 14, який у концентрації 25 мкг/мл виявляє фунгістатичну активність.

Т а б л и ц я 5

Біологічна активність синтезованих сполук

Сполука	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
3	100	6,25	50	25
7	100	50	50	25
8	100	100	50	12,5
9	100	100	50	12,5
10	100	50	100	12,5
13	100	100	200	25
14	50	6,25	50	25
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

Вищезазначене свідчить про доцільність та перспективу подальшого пошуку протимікробних та протигрибкових засобів серед 7,8-дизаміщених похідних теофіліну.

В и с н о в к и

1. Розроблено просту методику одержання 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1-)теофіліну як вихідної сполуки для подальшого синтезу різноманітних N-, O-, S-заміщених теофіліну.

2. Вивчено реакції 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1-)теофіліну з первинними та вторинними гетероциклічними амінами, що дало змогу запропонувати доступніспособисинтезу8-амінозаміщених7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1-)теофіліну та 6,8-диметил-3-метилфеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]теофіліну.

3. Методом спектроскопії ЯМР H^1 доведено будову синтезованих сполук.

4. Розраховано молекулярні (LogP, TPSA, A) дескриптори для прогнозування властивостей одержаних речовин. Також розраховано показники гострої токсичності.

5. Проведено біологічні дослідження отриманих речовин, які свідчать про значну перспективу використання їх як антистафілококових та протигрибкових засобів.

Список використаної літератури

1. *Moriarty T. F., Zaat S. A. J., Busscher H. J.* Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies. – NY: Springer, London: Heidelberg Dordrecht, 2013. – 566 p.
2. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.
3. *Киреев И. В.* Исследование антибактериальной и фунгистатической активности замещенных и аннелированных производных ксантина // Вісн. Сумського держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2009. – № 1. – С. 22–29.
4. *Hayallah A. M., Talhouni A. A., Alim A. A. M. A.* Design and Synthesis of New 8-Anilide Theophylline Derivatives as Bronchodilators and Antibacterial Agents // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35, N 8. – P. 1355–1368.
5. *Voynikova Yu., Valchevab V., Momekova G., Peikova P., Stavrakova G.* Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24, N 14. – P. 3043–3045.
6. Пат. на корисну модель № 94707. 7-н-Бутил-8-диетиламіноетиламіно-3-метилксантин, який виявляє антибактеріальну та протигрибкову дію / *Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук, М. В. Назаренко* – Заявл. 16.06.2014; Опубл. 25.11.2014, Бюл. № 22.
7. *Романенко М. І., Назаренко М. В., Іванченко Д. Г., Камишний О. М., Поліщук Н. М.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-алкіл-3-метилксантинів // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 50–55.
8. *Eckstein M., Gorczyca M., Zlyc A.* Uber die oxidative bromierung von methylxantinen // Acta Pharm. Jugoslav. – 1972. – N 4. – P. 133–136.
9. *Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П. та ін.* Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
10. *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.
11. *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 23 травня 2016 року.

Д. Г. Іванченко

Запорозький державний медичний університет

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧЕСКІЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-М-ЭТИЛФЕНОКСИПРОПИЛ-1)-ТЕОФИЛЛИНА

Ключевые слова: синтез, теofilлин, ПМР-спектроскопия, антибактериальная активность, биологическое действие

АННОТАЦИЯ

При лечении инфекционных заболеваний широкое применение нашли антибиотики разного происхождения и целый ряд других химиотерапевтических средств, в основе которых лежат гетероциклические соединения. Производные пурина давно используют в медицинской практике в качестве противовирусных средств (ацикловир, ганцикловир и др.), следовательно, дальнейшие исследования по поиску новых противомикробных и противовирусных средств в ряду пуриновых производных оправданы и перспективны.

Целью этой работы является синтез неописанных ранее 7,8-дизамещенных теofilлина и изучение их противомикробной и противогрибковой активности.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП-М. Элементный анализ осуществляли на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры снимали на спектрометре Bruker SF-400.

Для первичного скринингового исследования новосинтезированных веществ использовали эталонные тест-культуры как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, принадлежащих к разным по морфобиологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний.

Нагревание 8-бромтеofilлина с м-этилфеноксиметилоксираном в среде пропанола-1 приводит к образованию 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1)-теofilлина, реакции которого с первичными и вторичными аминами протекают при кипячении в среде водного диоксана с образованием соответствующих 8-аминопроизводных. Нагревание исходного вещества с 2-этилпиперидином ведет к образованию оксазолиноксантина.

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

Разработана простая методика получения 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина – исходного вещества для дальнейшего синтеза разнообразных N-, O-, S-замещенных теофиллина.

Изучены реакции 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина с первичными и вторичными гетероциклическими аминами, в результате чего были синтезированы 8-аминозамещенные 7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина и 6,8-диметил-2-м-этилфеноксиметил-2,3-дигидро-1,3-оксазол[2,3-f]теофиллин. Изучены ПМР-спектральные характеристики полученных веществ.

Рассчитаны молекулярные и фармакологические (LogP, TPSA, A) дескрипторы для прогнозирования свойств полученных веществ. Также рассчитан показатель острой токсичности.

Проведены биологические исследования полученных веществ, которые показали значительную перспективу использования их в качестве антистафилококковых и противогрибковых средств.

D. G. Ivanchenko

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 7-(2-HYDROXY-3-m-ETHYLPHENOXYPROPYL-1-)THEOPHYLLINE DERIVATIVES

Key words: synthesis, theophylline, NMR-spectroscopy, antibacterial activity, biological action

ABSTRACT

Various origin antibiotics and many other chemotherapeutic agents, which are based on the heterocyclic compound, found wide application in the treatment of infectious diseases. Purine derivatives have long been used in medical practice as antiviral agents (acyclovir, gancyclovir, etc.), and further research to find new antimicrobial and antiviral agents in the row of purine derivatives are justified and perspective.

The aim of this paper is to elaborate simple laboratory methods of 7,8-disubstituted theophylline synthesis, unspecified in scientific papers earlier, and to study their physical and chemical properties.

The melting point has been determined by open capillary method on the device PTP (M). Elemental analysis has been performed on the device Elementar Vario L cube. NMR spectra have been taken using spectrometer Bruker SF-400.

For the initial screening study of the newly-synthesized substances benchmark testing-cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria have been used, which belong to clinically significant groups of infections agents which are differing by their morpho-physiological properties.

Heating of 8-bromotheophylline with m-ethylphenoxymethoxyrane in propanol-1 environment results in formation of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline. Its reactions with primary and secondary amines proceed at boiling in aqueous dioxane environment to form the corresponding 8-aminoderivatives. The heating of initial syntone with 2-ethylpiperidine leads to the formation of oxazoline xanthine.

By applying such computer programs as ALOGPS, DRAGON, GUSAR and ACD/Percepta Platform was established viability of further biological and toxicological *in vitro* and *in vivo* research.

Simple laboratory method has been elaborated to synthesize 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline, which is initial compound for further synthesis of various theophylline N-, O-, S-substituted.

Reactions of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline with primary and secondary amines have been investigated. As a result 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline and 6,8-dimethyl-2-m-ethylphenoxymethyl-2,3-dihydro-1,3-oxazol[2,3-f]theophylline have been synthesized. NMR-spectral characteristics of new synthesized compounds have been studied.

Molecular and pharmacological descriptors (LogP, TPSA, A) to forecast properties of the obtained substances have been calculated, in addition to acute toxicity index. The perspective of the obtained substances using as antistaphylococcal and antifungal agents has been shown.

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