



K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, Ye. K. Mykhal'chenko, D. M. Sinchenko

Synthesis and physical-chemical properties of 3-aryl-(aralkyl)-8-hydrazinemethylxanthenes and their N-substituted derivatives

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Xanthenes,
Organic Synthesis, NMR-spectroscopy.

Introduction. Analysis of last years' literature shows, that the most wide spread drugs are those, which contain in their structures heterocyclic fragment. Such trend could be explained by the fact that, heterocycle containing compounds are the part of the number of substances, which play an important role in the metabolic processes. It should be noted, that most of these drugs have unpleasant side effects and some of them are rather toxic. Xanthine derivatives are low toxic natural compounds with wide spectrum of pronounced pharmacological properties (antioxidant, diuretic, antibacterial, anti-inflammatory etc.) and high variability of chemical modification, that make these compounds handy objects for pharmaceutical research. Thus, synthesis of novel less toxic biologically active compounds – potential medicines – by chemical modification of well-known natural substances, is one of the most important tasks of modern pharmaceutical science.

Aim of our research was the development of method of 3-aryl(aralkyl)-8-hydrazinemethylxanthenes and their N-substituted derivatives synthesis and studying their physical-chemical properties.

Materials and methods. Melting points were determined using capillary method on DMP (M). ¹H NMR-spectra were recorded by Varian Mercury VX-200 device (company «Varian» – USA) solvent – (DMSO-*d*₆), internal standard – TMS. Elemental analysis of obtained compounds was produced on device Elementar Vario L cube.

Results and discussion. We selected 3-aryl(aralkyl)-8-chloromethylxanthenes as initial compounds for our study. By their interaction with hydrazine hydrate we obtained respective 8-hydrazinemethylxanthenes. The next stage of our research was further chemical modification of obtained 8-hydrazinemethylxanthenes using the high ability of hydrazine residue for nucleophilic addition reactions. So, we studied the interaction of 3-aryl(aralkyl)-8-hydrazinemethylxanthenes with phenylisothiocyanate and carbonyl compounds and synthesized number of N-substituted 8-hydrazinemethylxanthenes. The structures of all obtained compounds were proved by the elemental analysis and ¹H NMR-spectroscopy.

Conclusions. Obtained results of our work can be used for further search of biological active compounds among xanthine derivatives with hydrazine residue.

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-арил(аралкіл)-8-гідразинометилксантинів та їх N-заміщених похідних

К. В. Александрова, С. В. Левіч, Є. К. Михальченко, Д. М. Сінченко

Аналіз фахових літературних джерел останніх років показує, що найбільш поширеними лікарськими засобами є речовини, що містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти. Така тенденція може бути пов'язана з тим, що гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у метаболічних процесах. Слід відзначити, що більшість із цих препаратів мають неприємні побічні ефекти, а деякі з них є доволі токсичними. Похідні ксантину є природними гетероциклічними сполуками з малою токсичністю та широким спектром виражених фармакологічних властивостей (антиоксидантних, сечогінних, антибактеріальних, проти-запальних тощо), а також високою варіативністю хімічної модифікації, що робить їх зручними об'єктами для фармацевтичних досліджень. Отже, синтез нових малотоксичних біологічно активних речовин – потенційних лікарських засобів – шляхом хімічної модифікації добре відомих природних сполук є одним із найбільш важливих завдань сучасної фармацевтичної науки.

Мета роботи – розроблення методів одержання 3-арил(аралкіл)-8-гідразинометилксантинів та їх N-заміщених похідних, а також вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали за допомогою капілярного методу на ПТП (М). ¹H-ЯМР-спектри реєстрували за допомогою приладу Varian Mercury VX-200 (фірма «Varian», США) – розчинник (ДМСО-*d*₆), внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз сполук здійснили на пристрої Elementar Vario EL cube.

Результати. Як вихідні сполуки для дослідження обрали 3-арил(аралкіл)-8-хлорометилксантини. Шляхом їх взаємодії з гідразин-гідратом отримали відповідні 8-гідразинометилксантини. Оскільки гідразиновий залишок виявляє високу активність у реакціях нуклеофільного приєднання, наступним етапом нашого дослідження була хімічна модифікація отриманих 8-гідразинометилксантинів за 8 положенням. Так, вивчили взаємодію 3-арил(аралкіл)-8-гідразинометилксантинів із фенілізотіоціанатом і карбонільними сполуками, в результаті був синтезований ряд N-заміщених 8-гідразинометилксантинів. Структури всіх сполук доведені методами елементного аналізу та ¹H-ЯМР-спектроскопії.

Висновки. Результати, що одержали, можуть використовуватися для дальшого пошуку біологічно активних сполук серед гідразин-заміщених ксантинів.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 26–31

Синтез и физико-химические свойства 3-арил(аралкил)-8-гидразинометилксантинов и их N-замещённых производных

Е. В. Александрова, С. В. Левич, Е. К. Михальченко, Д. Н. Синченко

Анализ научных литературных источников последних лет показывает, что наиболее широко распространёнными лекарственными средствами являются соединения, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты. Такая тенденция может быть связана с тем, что гетероциклические соединения играют важную роль в метаболических процессах. Следует отметить, что большинство из этих препаратов имеют неприятные побочные эффекты, а некоторые из них довольно токсичны. Производные ксантина являются природными гетероциклическими соединениями с малой токсичностью и широким спектром выраженных фармакологических свойств (антиоксидантные, мочегонные, антибактериальные, противовоспалительные и так далее), а также высокой вариативностью химической модификации, которая делает их удобными объектами для фармацевтических исследований. Таким образом, синтез новых малотоксичных биологически активных веществ – потенциальных лекарственных средств – путём химической модификации хорошо известных природных соединений является одной из наиболее важных задач современной фармацевтической науки.

Цель работы – разработка методов получения 3-арил(аралкил)-8-гидразинометилксантинов и их N-замещённых производных, а также изучение их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли с помощью капиллярного метода на ПТП (М). ¹H-ЯМР-спектры регистрировали с помощью прибора Varian Mercury VX-200 (фирма «Varian», США) – растворитель (DMSO-d₆), внутренний стандарт – TMS. Элементный анализ полученных соединений произведён на устройстве Elementar Vario EL cube.

Результаты. В качестве исходных соединений для исследования выбраны 3-арил(аралкил)-8-хлорометилксантины. Их взаимодействием с гидразин-гидратом получены соответствующие 8-гидразинометилксантины. Следующим этапом исследования была химическая модификация полученных 8-гидразинометилксантинов по 8 положению с учётом высокой активности гидразинового остатка в реакциях нуклеофильного присоединения. Таким образом, мы изучили взаимодействие 3-арил(аралкил)-8-гидразинометилксантинов с фенилизотиоцианатом и карбонильными соединениями, в результате чего был синтезирован ряд N-замещённых 8-гидразинометилксантинов. Структуры всех полученных соединений были доказаны методами элементного анализа и ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Результаты, полученные в ходе нашей работы, могут быть использованы для дальнейшего поиска биологически активных соединений среди гидразин-замещённых ксантинов.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 26–31

Analysis of last years' literature shows, that the most wide spread drugs are those, which contain in their structures heterocyclic fragment [1]. Such trend could be explained by the fact that, heterocycle containing compounds are the part of the number of substances, which play an important role in the metabolic processes. It should be noted, that most of these drugs have unpleasant side effects and some of them are rather toxic [1–3].

Thus, synthesis of novel less toxic biological active compounds – potential medicines – by chemical modification of well-known natural substances is one of the most important tasks of modern pharmaceutical science.

Xanthine derivatives are low toxic natural compounds with wide spectrum of pronounced pharmacological properties (antioxidant, diuretic, antibacterial, anti-inflammatory etc) and high variability of chemical modification [4–7], that make these compounds handy objects for pharmaceutical research.

One of the most chemically active functional groups is hydrazine group, which easily participate in reactions of nucleophilic addition [8,9]. Thus, insertion of such functional fragment in the structure of xanthine molecule could increase its synthetic potential [8–10].

Aim of the work

Development of method of 3-aryl(aralkyl)-8-hydrazinemethylxanthines and their N-substituted derivatives synthesis and studying their physical-chemical properties.

Materials and methods

Melting points were determined using capillary method on DMP (M). ¹H NMR-spectra were recorded by Varian Mercury VX-200 device (company «Varian» – USA) solvent – (DMSO-d₆), internal standard – TMS. Elemental analysis of obtained compounds was produced on device Elementar Vario EL cube.

3-Phenyl(benzyl)-8-chloromethylxanthines (**1–2**) were synthesized by method which we had described earlier [11].

3-Phenyl-8-hydrazinemethylxanthine (**3**). To 5.5 g (0.02 mole) of 3-phenyl-8-chloromethylxanthine **1** was added 60 ml of 1,4-dioxane, 30 ml of water and 5 ml of hydrazine hydrate. Mixture was stirred and then reflux for 2 hours, cooled and diluted with water. Precipitated solid, which appeared after diluting, was filtered out, washed by water, dried at 80–85°C and finally crystallized from ethanol.

3-Benzyl-8-hydrazinemethylxanthine (**4**) was synthesized by the same method using 5.8 g of 3-benzyl-8-chloromethylxanthine **2** as initial compound.

1-(3'-Phenylxanthinyl-8'-methyl)-4-phenylthiosemicarbazide (**5**). To the warm solution of 2.72 g (0.01 mole) of 3-phenyl-8-hydrazinemethylxanthine **3** in 30 ml of 1,4-dioxane and 15 ml of water 2 ml of phenyl isocyanate was added. Mixture was stirred and then reflux for 30 min, cooled and diluted with water. Precipitated solid, which was appeared after diluting, was filtered out, washed by water, dried at 80–85°C and finally crystallized from ethanol. M. p. 185–7, C₁₉H₁₇N₇O₂S, Found, %: C, 55.93; H, 4.19; N, 24.02 S 7.75. Calculated, %: C, 56.01; H, 4.21; N, 24.06, S, 7.87. Yield, 87%.

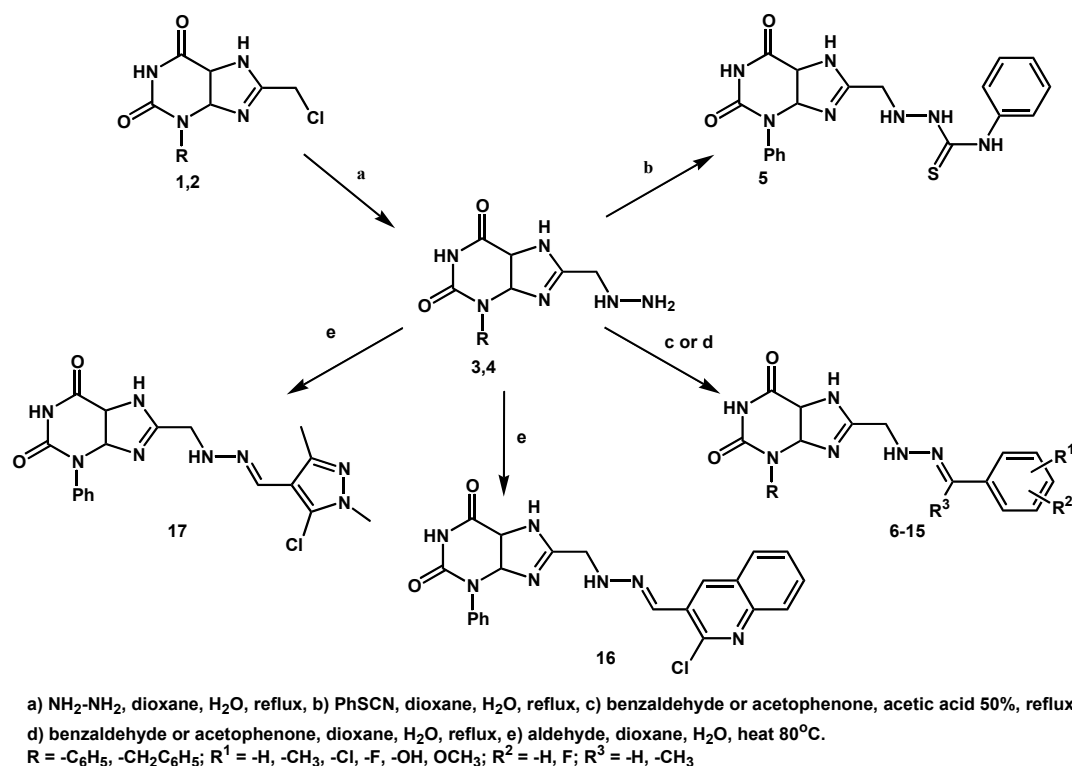


Fig. 1. Scheme of synthesis of 8-hydrazinemethylxanthine derivatives.

3-Phenyl(benzyl)-8-ylidenhydrazinemethylxanthines (6–17). Method A. To the warm solution of 2.72 g (0.01 mole) of 3-phenyl-8-hydrazinemethylxanthine **3** or 3-benzyl-8-hydrazinemethylxanthine **4** in 25 ml 50% acetic acid 0.011 mole of respective aldehyde (compounds 6–14, 16, 17) or 4'-chloroacetophenone (compound 15) was added. Mixture was stirred and then reflux for 15–30 min. After cooling solid, which began to precipitate during reflux, was filtered out, washed by water and dried at $80\text{--}85^\circ\text{C}$.

Method B. To the heated up to 50°C solution of 2.72 g (0.01 mole) of 3-phenyl-8-hydrazinemethylxanthine **3** or 3-benzyl-8-hydrazinemethylxanthine **4** in 70 ml aqueous 1.4-dioxane (1:1) 3 ml of glacial acetic acid and 0.011 mole of respective aldehyde (compounds 6–14, 16, 17) or 4'-chloroacetophenone (compound 15) was added. Mixture was stirred and then reflux for 15–25 min. After cooling solid, which precipitated, was filtered out, washed by water and dried at $80\text{--}85^\circ\text{C}$.

Results and their discussion

As initial compound for synthesis of 8-hydrazinemethylxanthines **3** and **4** we used 8-chloromethylxanthines **1** and **2**, which had been obtained by the method described earlier [11]. Reaction was taking out by the reflux of compounds **1** and **2** in the aqueous dioxane with hydrazine hydrate (Fig. 1).

Synthesized 8-hydrazinemethylxanthines **3** and **4** are light yellow amorphous compounds, which are soluble in organic solvents (propanol-1, dioxane, DMF, DMSO).

The presence of the hydrazinemethylene fragment in the structure of compounds **3** and **4** was proved by the ^1H NMR-spectroscopy data. Thus, we registered the signals

of protons of hydrazine group in the form of low-intensive multiplet (1H, 11.12 ppm) and doublet (2H, 4.74 ppm) in the spectrum of 3-benzyl-8-hydrazinemethylxanthine **4**. The protons of methylene group in position 8 resonated in the form of doublet at 4.32 ppm, that confirmed substitution of halogen atom on hydrazine group and C-N bond formation. Other signals corresponded to the protons of NH-groups of xanthine heterocycle and CH_2 - and aromatic groups of benzyl residue (Table 1).

The next stage of our research was further chemical modification of obtained compounds **3** and **4** using the high ability of hydrazine residue for nucleophilic addition reactions (Fig. 1).

Thus, we synthesized the 1-(3'-phenylxanthinyl-8'-methyl)-4-phenylthio-semicarbazide **5** by the interaction of compound **3** with phenylisocyanate in the aqueous dioxane.

In the ^1H NMR-spectrum of compound **5** were registered additional singlet of NH group (9.83 ppm) and multiplets of aromatic group protons at 7.08–6.89 ppm (3H) and 6.59–6.42 ppm (2H) in comparison with initial compound **3** (Table 1). Other signals confirmed the structure of xanthine fragment and substituents in the positions 3 and 8.

Then we study reaction of 8-hydrazinemethylxanthines **3** and **4** with different aromatic and heterocyclic aldehydes and ketones. We found out that interaction of xanthine derivatives **3** or **4** with carbonyl compounds in the aqueous dioxane in the presence of catalytic amount of glacial acetic acid led to formation of respective 8-ylidenhydrazinemethylxanthines 6–17.

Table 1

¹H NMR-spectra of synthesized compounds (3–17)

Compound	δ -scale, ppm
3	13.44 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.27 (s, 1H) – N ¹ H; 11.06 (m, 1H) – $\underline{\text{NH}}\text{-NH}_2$; 7.53-7.11 (m, 5H) – CH _{arom} ; 4.78 (d, 2H) – NH ₂ ; 4.45 (d, 2H) – CH ₂
4	13.26 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.24 (s, 1H) – N ¹ H; 11.12 (m, 1H) – $\underline{\text{NH}}\text{-NH}_2$; 7.41-7.06 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.08 (s, 2H) – N ³ -CH ₂ ; 4.74 (d, 2H) – NH ₂ ; 4.32 (d, 2H) – CH ₂
5	13.39 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.19 (s, 1H) – N ¹ H; 10.12 (s, 1H) – NH; 9.83 (s, 1H) – NH; 7.54-7.21 (m, 5H) – CH _{arom} ; 7.08-6.89 (m, 3H) – CH _{arom} ; 6.59-6.42 (m, 2H) – CH _{arom} ; 5.49 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.35 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
6	13.41 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.17 (s, 1H) – N ¹ H; 8.68 (s, 1H) – N=CH; 7.92-7.76 (m, 5H) – CH _{arom} ; 7.51-7.35 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.46 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.42 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
7	13.48 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.15 (s, 1H) – N ¹ H; 8.64 (s, 1H) – N=CH; 7.96-7.81 (m, 2H) – CH _{arom} ; 7.52-7.38 (m, 3H) – CH _{arom} ; 7.31-7.16 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.52 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 5.08 (s, 2H) – N ³ -CH ₂ ; 4.31 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
8	13.39 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.22 (s, 1H) – N ¹ H; 8.63 (s, 1H) – N=CH; 7.63-7.21 (m, 9H) – CH _{arom} ; 5.52 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.34 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$; 2.33 (s, 3H) – CH ₃
9	13.47 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.19 (s, 1H) – N ¹ H; 8.61 (s, 1H) – N=CH; 7.68-7.57 (m, 4H) – CH _{arom} ; 7.40-7.23 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.54 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 5.05 (s, 2H) – N ³ -CH ₂ ; 4.42 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$; 2.35 (s, 3H) – CH ₃
10	13.44 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.17 (s, 1H) – N ¹ H; 8.62 (s, 1H) – N=CH; 7.81-7.69 (m, 4H) – CH _{arom} ; 7.42-7.08 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.50 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 5.02 (s, 2H) – N ³ -CH ₂ ; 4.44 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$; 2.37 (s, 3H) – CH ₃
11	13.38 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.18 (s, 1H) – N ¹ H; 8.69 (s, 1H) – N=CH; 7.94-7.32 (m, 8H) – CH _{arom} ; 5.53 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.37 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
12	13.52 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.16 (s, 1H) – N ¹ H; 8.67 (s, 1H) – N=CH; 7.91-7.11 (m, 8H) – CH _{arom} ; 5.47 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 5.08 (s, 2H) – N ³ -CH ₂ ; 4.41 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
13	13.35 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.22 (s, 1H) – N ¹ H; 8.74 (s, 1H) – N=CH; 7.56-7.31 (m, 8H) – CH _{arom} ; 5.50 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.38 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
14	13.36 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.21 (s, 1H) – N ¹ H; 10.08 (s, 1H) – OH; 8.51 (s, 1H) – N=CH; 7.72-7.54 (d, 2H) – CH _{arom} ; 7.49-7.29 (m, 5H) – CH _{arom} ; 7.83-7.71 (d, 2H) – CH _{arom} ; 5.51 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.32 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
15	13.39 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.22 (s, 1H) – N ¹ H; 7.93-7.81 (d, 2H) – CH _{arom} ; 7.49-7.28 (m, 7H) – CH _{arom} ; 5.52 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.37 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$; 2.24 (s, 3H) – CH ₃
16	13.18 (s, 1H) – N ⁷ H; 10.98 (s, 1H) – N ¹ H; 9.08 (s, 1H) – N=CH; 8.76-8.71 (d, 1H) – CH _{arom} ; 8.62-8.54 (d, 1H) – CH _{arom} ; 8.34-8.17 (s, 1H) – CH _{arom} ; 7.91-7.16 (m, 7H) – CH _{arom} ; 5.58 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.38 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$
17	13.34 (s, 1H) – N ⁷ H; 11.19 (s, 1H) – N ¹ H; 8.39 (s, 1H) – N=CH; 7.52-7.18 (m, 5H) – CH _{arom} ; 5.46 (t, 1H) – CH ₂ -NH; 4.31 (d, 2H) – $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$; 3.74 (s, 3H) – N-CH ₃ ; 2.29 (s, 3H) – CH ₃

In the ¹H NMR-spectra of compounds **6–17** the signals of protons of NH₂-groups were absent and NH-groups protons resonated in the form of triplets in comparison with ¹H NMR data of initial compounds **3** and **4**. Also we registered signals of azomethine-fragments and aldehyde or ketone residues, which additional confirm the structures of obtained compounds (Table 1).

Thus, in the ¹H NMR-spectra of compound **13** proton of

azomethine-fragment resonated in the form of intensive singlet at 8.74 ppm (Table 1, fig. 2).

Presence in the spectra NH-group triplet at 5.50 ppm, CH₂-group doublet at 4.28 ppm and aromatic protons multiplet at 7.56–7.31 ppm confirm the structure of substituents in the position 3 and 8 of xanthine system. NH-groups of xanthine heterocycle registered as intensity singlets in the weak field at 13.35 ppm (N⁷H) and 11.22 ppm (N¹H) respectively.

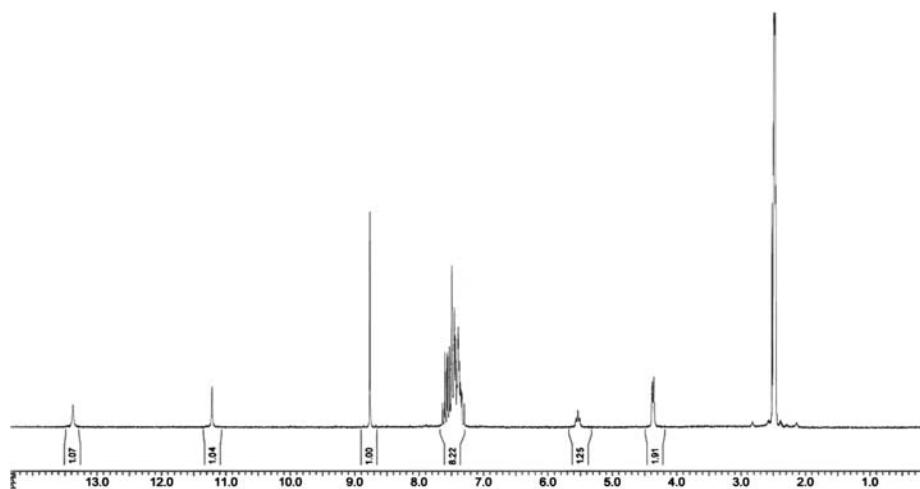
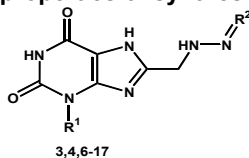
Fig. 2. ¹H NMR-spectra of compound **13**.

Table 2

Physical-chemical properties of synthesized compounds 3–17



Compound	R ¹	R ²	m. p.	Found, %			Formula	Calculated, %			Yield, %
				C	H	N		C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3		H	240–3	52.92	4.47	30.86	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₂	52.94	4.44	30.87	72
4		H	216–9	54.52	4.91	29.33	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂	54.54	4.93	29.36	73
6			241–3	63.38	4.49	23.31	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂	63.32	4.48	23.32	70
7			218–21	64.05	4.88	22.42	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂	64.16	4.85	22.45	79
8			140–4	64.19	4.87	22.41	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂	64.16	4.85	22.45	78
9			118–20	64.83	5.20	21.61	C ₂₀ H ₂₅ N ₆ O ₂	64.94	5.19	21.64	75

Cont. table 2

10			156–8	64.87	5.21	21.65	C ₂₀ H ₂₅ N ₆ O ₂	64.94	5.19	21.64	80
11			240–4	57.19	3.54	21.14	C ₁₉ H ₁₄ F ₂ N ₆ O ₂	57.58	3.56	21.20	81
12			210–3	58.41	3.89	20.39	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₆ O ₂	58.53	3.93	20.48	76
13			185–7	55.05	3.44	20.28	C ₁₉ H ₁₄ ClF ₂ N ₆ O ₂	55.28	3.42	20.36	86
14			241–4	60.69	4.31	22.36	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃	60.63	4.28	22.33	84
15			227–31	58.59	4.17	20.52	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O ₂	58.75	4.19	20.56	67
16			270–3	59.14	3.61	22.03	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₇ O ₂	59.26	3.62	21.99	78
17			204–6	52.22	4.15	27.09	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₈ O ₂	52.37	4.15	27.14	81

Physical-chemical properties of all synthesized compounds are represented in the (Table 2).

Conclusions

1. We developed method of synthesis of 3-aryl(aralkyl)-8-hydrazinemethylxanthines by the interaction of respective 8-chloromethylxanthines with hydrazine hydrate.

2. We studied the reactions of obtained 3-aryl(aralkyl)-

l)-8-hydrazinemethylxanthines with phenylisothiocyanate and carbonyl compounds and synthesized number of N-substituted 8-hydrazinemethylxanthines

3. The structures of all obtained compounds have been proved by the elemental analysis and ¹H NMR-spectroscopy.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- Saini, M. S., Kumar, A. Dwivedi, J., & Singh, R. (2013) A Review: Biological significances of heterocyclic compounds. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 3(4), 66–77.
- Joule, J. A., & Mills, K. (2010) Heterocycles in Nature. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., (P. 158–166).
- Joule, J. A., & Mills, K. (2010) Heterocycles in Medicine. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. (P. 167–179).
- Müller, C. E., Sandoval-Ramírez, J., Schobert, U., Geis, U., Frobenius, W., & Klotz, K. N. (1998) 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 707–719.
- Taran, A. V., Kornienko, V. I., Samura B. A., et al. (2010) Issledovanie diureticheskoy aktivnosti ammonievyykh soley 7,8-dizameschennykh proizvodnykh 3-metilksantina [Research of diuretic activity of ammonium salts of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine derivatives]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 14–17. [in Ukrainian].
- Kornienko, V. I., Samura B. A., Litarov V. E., Nikolaev, V. A., Romanenko, N. I., Evseeva, L. V., & Ivanchenko, D. G. (2008) Issledovanie ostroj toksichnosti i diureticheskoy aktivnosti ammonijnyykh soley 1,7-dizameschennykh 3-metilksantynil-8-tiouksusnoy kisloty [Research of acute toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 1,7-disubstituted 3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 128–130. [in Ukrainian].
- Kall, R. V., Elzein, E., Perry, T., Li, X., Palle, V., Varkhedkar, V., et al. (2006) Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 49, 3682–3692.
- Romanenko, N. I., Nazarenko, M. V., Ivanchenko, D. G., Pakhomova, O. O., & Sharapova, T. A. (2015) The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β-dicarbonyl compounds. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(18), 4–8. [in Ukrainian].
- Ivanchenko, D. G. (2015) Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. V. 8-Benzylidenhydrazino-1-p-methylbenzyltheobromines. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(92), 89–92. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2015.5.53768.
- Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Sharapova, T. A., Aleksandrova, K. V., Kamyshny, A. M., & Polishchuk, N. M. (2015) Syntez i protymikrobnii vlastyvosti 8-benzylidenhidrazyno-1-n-propilteobrominiv [Synthesis and antibacterial properties of 8-beznylidenhydrazine-1-propyltheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1(17), 51–55. [in Ukrainian].
- Aleksandrova, K. V., Levich, S. V., Shkoda, A. S. et al. (2011) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvosti 3-fenil(benzyl)-ksantynil-8-metyltioatsetatnykh kyslot ta yikh vodorozchynnykh soley [Synthesis and physicochemical properties of 3-phenyl(benzyl)xanthinyl-8-methylthioacetic acids and their water-soluble salts. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 104–108. [in Ukrainian].

Information about authors:

Aleksandrova K. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Levich S. V., MD, PhD., Assistant Professor, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Mykhal'chenko Ye. K., Senior Laborant, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Sinchenko D. M., MD, PhD., Professor Assistant, Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Відомості про авторів:

Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левіч С. В., канд. фарм. наук, асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Михальченко Є. К., старший лаборант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сінченко Д. М., канд. фарм. наук, асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левич С. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Михальченко Е. К., старший лаборант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Синченко Д. Н., канд. фарм. наук, ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 14.04.2016 р.