

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. Б. Лесиком  
УДК 547.857.3-3-026.8-047.24

## 8-ЗАМІЩЕНІ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

© О. С. Шкода, С. В. Левіч, К. В. Александрова  
Запорізький державний медичний університет

**Резюме:** у статті наведено синтез невідомих 8-заміщених 3-бензилксатину на підставі попередніх розрахунків фізико-хімічних дескрипторів біодоступності.

**Ключові слова:** 8-заміщені похідні ксантину, ліпофільність, молярна рефракція, прогнозування.

**Вступ.** Дослідження біологічної активності органічних сполук є одним з найактуальніших напрямків у сучасній фармацевтичній та медичній хімії. Найбільше практичне значення такі дослідження мають у галузі розробки нових лікарських субстанцій, які є синтетичними молекулами. На ранніх стадіях цього процесу особливу увагу приділяють дослідженню та комп'ютерному моделюванню ключових властивостей фізіологічно активних речовин. При цьому моделювання, як правило, здійснюється з застосуванням розрахункових молекулярних дескрипторів (ознак), як то молекулярна маса, молярна рефракція, кількість потенційних донорів і акцепторів водневого зв'язку тощо, які являють собою числовий еквівалент властивості молекули (структури). Біологічна активність сполук або біологічна відповідь організму на дану хімічну сполуку являє собою сумарний ефект численних процесів, врахувати які практично не можливо (проникність речовини крізь ліпідний шар, транспорт, абсорбція, іонізація, метаболізм сполуки та взаємодія її метаболітів із рецепторами) функціональна залежність біодоступності від молекулярної структури молекули є складною для опису, але може бути представлена в явній формі, на підставі відповідності Lipinski-like фільтрам [1, 2].

Мета роботи – відбір базових структур серед 8-заміщених 3-бензилксантинів для подальшої хімічної модифікації положень 1 та 7 ксантинового біциклу шляхом введення фармакофорних угруповань.

**Методи дослідження.** Об'єктами досліджень були 8-заміщені 3-бензилксантину.

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl<sub>4</sub>, внутрішній стандарт – ТМС).

Фізико-хімічні дескриптори біодоступності визначали за допомогою програм Pallas 3.7.2.1 Demo [3] та Chemicalize.org [4], а ймовірну токсичність – за допомогою GUSAR [5]. Як дескриптор біодоступності **1a-f** застосовували молекулярну масу (M.w.), ліпофільність (LogP або LogD для іонізованих сполук), кількість потенційних донорів (Donor Count) та акцепторів (Acceptor count) водневого зв'язку, кількість зв'язків, що вільно обертаються (Rotatable Bond Count), полярну поверхню молекули (PSA), кількість атомів молекули (Atom Count), молярну рефракцію молекули (Refractivity), загальну кількість циклів (Ring Count) та кількість конденсованих ароматичних циклів (Fused Aromatic Ring Counts).

### Експериментальна частина

#### 3-Бензилксатин **1a**.

0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиніону розчиняють у 150 мл формаміду та кип'ятять протягом 4,5 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80 °С. Для аналізу отриману речовину пересаджують з водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 79 %. Т. пл. >300 °С. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Знайдено, %: С, 59,20; Н, 4,46; N, 22,83. Розраховано, %: С, 59,50; Н, 4,16; N, 23,13. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,43 (1H, с, N<sup>7</sup>H), 11,22 (1H, с, N<sup>1</sup>H), 7,88 (1H, с, C<sup>8</sup>H), 7,45-7,03 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,11 (2H, с, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>).

#### 3-Бензил-8-гідроксиметилксатин **1b** [6].

#### 3-Бензил-8-метилксатин **1c**

0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиніону розчиняють у 60 мл оцтової кислоти та кип'ятять протягом 3 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80 °С. Потім додають 200 мл 1N розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Кристали 3-бензил-8-метилксантину, що утворилися,

відфільтровують та сушать при 100 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують з водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 81 %. Т. пл. >300 °С. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Знайдено, %: С, 60,63; Н, 5,02; N, 21,56. Розраховано, %: С, 60,93; Н, 4,72; N, 21,86. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,48 (1Н, с, N<sup>7</sup>H), 11,12 (1Н, с, N<sup>1</sup>H), 7,39-7,12 (5Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,09 (2Н, с, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>), 2,35 (3Н, с, C<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>).

#### 3-Бензил-8-фенілксантин **1d**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль бензойної кислоти при температурі 140 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 70 %. Т. пл. >300 °С. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Знайдено, %: С, 67,61; Н, 4,13; N, 17,30. Розраховано, %: С, 67,91; Н, 4,43; N, 17,60. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N<sup>7</sup>H), 11,18 (1Н, с, N<sup>1</sup>H), 8,12-7,24 (10Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,09 (2Н, с, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>).

#### 3-Бензил-8-о-гідроксифенілксантин **1e**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль саліцилової кислоти при температурі 155 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 65 %. Т. пл. >300 °С. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Знайдено, %: С, 64,36; Н, 3,92;

N, 16,46. Розраховано, %: С, 64,66; Н, 4,22; N, 16,76. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N<sup>7</sup>H), 11,24 (1Н, с, N<sup>1</sup>H), 7,52-7,02 (9Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,10 (1Н, с, OH), 5,09 (2Н, с, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>).

#### 3-Бензил-8-о-бромфенілксантин **1f**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль о-бромобензойної кислоти при температурі 160 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 72 %. Т. пл. >300 °С. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Br. Знайдено, %: С, 54,13; Н, 3,00; N, 20,42; Br, 14,40. Розраховано, %: С, 54,43; Н, 3,30; N, 20,12; Br, 14,10. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N<sup>7</sup>H), 11,24 (1Н, с, N<sup>1</sup>H), 7,52-7,02 (9Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,09 (2Н, с, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>).

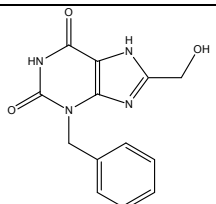
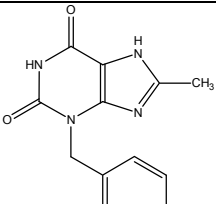
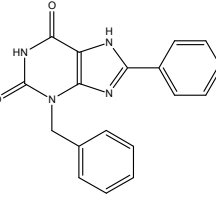
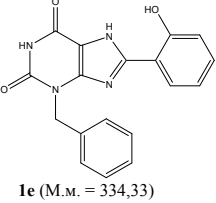
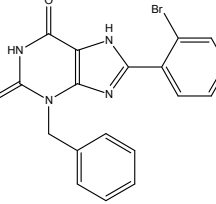
**Результати й обговорення.** У попередніх роботах [6–8] ми описали синтез 3-бензил-8-гідроксиметилксантину, який містить в своїй структурі три реакційноздатних центри – N<sup>1</sup>H-група піримідинового фрагмента, N<sup>7</sup>H-група імідазольного фрагмента, а також первинна спиртова група в положенні 8. Все це робить його зручною вихідною сполукою для подальшої модифікації молекули, шляхом введення фармакофорних угруповань в положення 1, 7 та 8.

На підставі *in silico*-розрахунків дескрипторів біодоступності було відібрано як інші базові структури не описані в літературі 8-заміщені 3-бензилксантину (табл. 1). Так, як видно з таблиці 1. заміна гідроксиметильного

Таблиця 1. Фізико-хімічні дескриптори біодоступності 8-заміщених 3-бензилксантину 1a-f

Сполука	LogP	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість зв'язків, здатних обертатися	Полярна поверхня	Кількість конденсованих ароматичних кілець	Кількість атомів	Молярна рефракція	Кількість циклів	Lipinski-like filters
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<p><b>1a</b> (М.м. = 242,23)</p>	0,73	2	6	2	78,09	2	28	64,65	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
 <p><b>1b</b> (М.м. = 272,26)</p>	0,04	3	7	3	98,32	2	32	70,79	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p><b>1c</b> (М.м. = 256,26)</p>	0,85	2	6	2	78,09	2	31	69,09	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p><b>1d</b> (М.м. = 318,33)</p>	2,76	2	6	3	78,09	2	38	99,75	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p><b>1e</b> (М.м. = 334,33)</p>	2,45	3	7	3	98,32	2	39	101,73	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p><b>1f</b> (М.м. = 397,23)</p>	3,52	2	6	3	78,09	2	38	107,38	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так

радикала в положенні 8 на атом Гідрогену, метильний, фенільний, о-гідроксифенільний та обромфенільний замісники підвищує ліпофільні властивості молекули. Така ж залежність характерна і для молярної рефракції і при цьому не один із наведених показників не порушує загальноприйнятих обмежень Lipinski-like filters.

Надалі ми за допомогою програми GUSAR [6] розрахували імовірні показники токсичності синтезованих 8-заміщених 3-бензилксантину **1a-f** при внутрішньоочеревинному (Rat IP LD 50), внутрішньовенному (Rat IV LD 50), оральному (Rat Oral LD 50) та підшкірному (Rat SC LD 50) введенні (табл. 2).

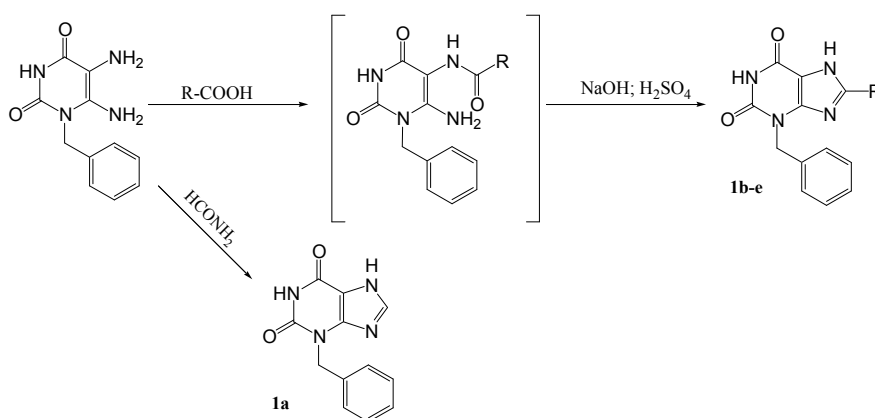
Таблиця 2. Імовірна токсичність 8-заміщених 3-бензилксантину 1a-f за програмою GUSAR

Сполука	Rat IP LD 50		Rat IV LD 50		Rat Oral LD 50		Rat SC LD 50	
	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас
1a	312,3	4	348,7	5	1356	5	722,8	4
1b	246,6	4	331,9	5	214,9	3	724,8	4
1c	367,2	4	708,3	н/т	1096,0	4	864,2	4
1d	376,4	4	413,5	5	711,8	4	1255,0	5
1e	579,8	5	416,3	5	2058,0	5	1706,0	5
1f	439,1	4	299,0	4	1482,0	4	2279,0	5

Згідно із даними таблиці 2, можна зробити висновок, що за практично всіма показниками сполуки **1a-f** можливо будуть належати до 4 або 5 класів токсичності.

На підставі проведених *in silico*-розрахунків здійснено синтез сполук **1a-f** за схемою 1.

Схема 1.



R = -CH<sub>3</sub> (**1b**); -CH<sub>2</sub>OH (**1c**); -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**1d**); -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH-*o* (**1e**); -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*o* (**1e**)

**Висновки.** 1. Синтезовані не описані в літературі 8-заміщені 3-бензилксантину, які можуть бути застосовані як базові структури для подальшої хімічної модифікації 1 та 7 ксантинового біциклу в молекулах 3-бензил-8-R-ксантинів.

Проведені *in silico* розрахунки дескрипторів біодоступності цих сполук.

2. Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою інструментальних методів аналізу.

#### Література

- 1 Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Лепинсон, В. В. Иванов. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
- 2 Identification of novel inhibitors of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling / Subhash Chandra Bose Kotte, Vijaya Kumar [et al.] // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2012. – № 2(1). – Р. 137–145.
3. [http://www.compudrug.com/?q=demo\\_download](http://www.compudrug.com/?q=demo_download)
4. <http://www.chemicalize.org>
5. <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acutoxpredict.html>
6. Пат. 54957 Україна, МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилгіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію / К. В. Алек-

сандрова, І. Ф. Беленічев, О. С. Шкода, [та ін.] (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опублік. 25.11.2010. Бюл. № 22.

7. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)-ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя. – 2011. – Випуск XXIV, №2. – С. 104–108.

8. Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя. – 2012. – № 3 (10). – С. 49–52.

## **8-ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**А. С. Шкода, С. В. Левич, Е. В. Александрова**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** в статье представлен синтез неизвестных 8-замещенных 3-бензилксантина на основании расчетов физико-химических дескрипторов биодоступности.

**Ключевые слова:** 8-замещенные производные ксантина, липофильность, молярная рефракция, прогнозирование.

## **8-SUBSTITUTED OF 3-BENZYLXANTHINE, AS THE PERSPECTIVE COMPOUNDS FOR THE SEARCH OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES**

**O. S. Shkoda, S. V. Levich, K. V. Aleksandrova**

*Zaporizhian State Medical University*

**Summary:** the synthesis of the unknown 8-substituted 3-benzylxanthines is presented. Synthetic reasearch was based on calculations of physicochemical descriptors of bioavailability.

**Key words:** 8-substituted derivatives of xanthine, lipophilicity, molar refraction, prognostication.